

MONOGRAF



Mengungkap Peran Infusa Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap Gula Darah dan Kolesterol pada Mencit (*Mus Musculus*) yang Mengalami Ulkus Diabetikum

Penulis

Dr. dr. Jekson Martiar Siahaan, M.Biomed., AIFO-K
Helen Debora br. Napitupulu, S.Ked
dr. Batara Simangunsong, Sp. B
dr. Laura O. Siagian, M. Ked(Neu), Sp. S
Dr. dr. Endy Juli Anto, MKT, AIFO-K
Tengku Muhammad Fauzi, S.Si., M.Kes., AIFO
dr. Jadeny Sinatra Sp.An, M.H
dr. Suryati Sinurat, MKM., AIFO-K
dr. Eka Samuel P. Hutasoit, Sp. OG., .MM
Dr.dr. Hendrika A. Silitonga, M.Kes., AIFO-K

Editor

Prof. Dr. dr. Hadyanto Lim, M.Kes., Sp.FK., FESC., FIBA., FAHA
Prof. Dr. dr. Gusbakti Rusip, MSc., Sp KKLK., PKK., AIFM., AIFO-K
dr. Menang Bastanta Tarigan, Sp.PD-KEMD



**MONOGRAF MENGUNGKAP PERAN INFUSA
DAUN KELOR (*Moringa Oleifera*) TERHADAP
GULA DARAH DAN KOLESTEROL PADA
MENCIT (*Mus Musculus*) YANG MENGALAMI
ULKUS DIABETIKUM**

Penulis

Dr. dr. Jekson Martiar Siahaan, M.Biomed., AIFO-K
Helen Debora br. Napitupulu, S.Ked
dr. Batara Simangunsong, Sp. B
dr. Laura O. Siagian, M. Ked(Neu), Sp. S
Dr. dr. Endy Juli Anto, MKT, AIFO-K
Tengku Muhammad Fauzi, S.Si., M.Kes., AIFO
dr.Jadeny Sinatra Sp.An,MH
dr. Suryati Sinurat, MKM., AIFO-K
dr. Eka Samuel P. Hutasoit, Sp.OG., MM
Dr.dr. Hendrika A. Silitonga, M.Kes., AIFO-K

Editor

Prof. Dr. dr. Hadyanto Lim, M.Kes., Sp.FK., FESC., FIBA., FAHA
Prof. Dr. dr. Gusbakti Rusip, MSc., Sp KKLK., PKK., AIFM., AIFO-K
dr. Menang Bastanta Tarigan, Sp.PD-KEMD



Penerbit Yayasan Wiyata Bestari Samasta
Cirebon, 2022

Monograf Mengungkap Peran Infusa Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap Gula Darah dan Kolesterol pada Mencit (*Mus Musculus*) yang Mengalami Ulkus Diabetikum

vii + 87 hlm; 15,5 x 23 cm

ISBN: 978-623-88297-4-3

Penulis : Jekson Martiar Siahaan, dkk
Editor : Hadyanto Lim, Gusbakti Rusip, Menang Bastanta
Tarigan
Tata Letak : Fidya Arie Pratama
Desain Sampul : Farhan Saefullah

Cetakan 1 : November 2022

Copyright © 2022 by Penerbit Yayasan Wiyata Bestari Samasta
All rights reserved

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang No 19 Tahun 2002.
Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektris maupun mekanis, termasuk memfotocopy, merekam atau dengan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis dan Penerbit.

Isi di luar tanggung jawab percetakan

Penerbit Yayasan Wiyata Bestari Samasta
Anggota IKAPI
Jl. Sumadinata 22 Cirebon – Jawa Barat Indonesia 45151
Cirebon Telp. 085724676697
e-mail: wbsamasta@gmail.com
Web : <http://wbs-indonesia.com/>

KATA PENGANTAR

Segala pujian dan syukur, penulis panjatkan kepada Adonai pencipta langit dan bumi atas kasih setiaNya sehingga kami diberikan berkat pengetahuan untuk menyelesaikan buku "**Monograf Mengungkap Peran Infusa Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap Gula Darah dan Kolesterol pada Mencit (*Mus Musculus*) yang Mengalami Ulkus Diabetikum**" dapat diselesaikan dengan baik.

Monograf ini disusun sistematis, ringkas dan sederhana berdasarkan hasil studi kasus yang sudah dilakukan agar pembaca baik kalangan medis maupun non medis dapat memahami dampak penggunaan infusa daun kelor untuk menurunkan kadar gula darah dengan berbagai mekanisme biomolekuler yang sedang diteliti, dimana penggunaan bahan alam yang mengandung zat aktif yang memiliki efek farmakologis juga perlu menjadi perhatian agar dapat diteliti lebih lanjut sehingga dapat menjadi kandidat bahan baku obat yang nantinya menjadi fitofarmaka. Harapan kami dengan terpublikasinya buku ini maka semakin bertambah khazanah ilmu pengetahuan sekaligus menjadi stimuli bagi rekan - rekan dokter dan pemerhati kesehatan untuk melakukan temuan terbaru untuk bahan baku obat.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan buku ini. Semangat dan cinta yang hangat, kami dapatkan dari orangtua, keluarga sehingga kami memiliki suplai energi yang cukup untuk menyelesaikan penelitian sampai publikasi luaran wajib maupun tambahan. Akhir kata semoga buku ini bermanfaat bagi para pembaca. Tuhan memberkati.

Medan, November 2022

Tim Penulis

SAMBUTAN DEKAN

Puji dan Syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan berkat dan kasih karunia sehingga Buku Monograf ini dapat diselesaikan dengan baik.

Tridarma Perguruan tinggi penting dilaksanakan sebaik - baiknya agar nyata peran universitas dalam mengembangkan pendidikan dan memajukan masyarakat khususnya di dunia kesehatan. Pembuatan buku ini adalah upaya dalam mengembangkan ilmu pengetahuan, harapannya semakin banyak buku - buku rujukan hasil penelitian yang dapat dimanfaatkan oleh khalayak ramai.

Buku ini menarik untuk dibaca karena disusun dengan sistematis dan terinci sehingga mudah untuk dipahami, sangat cocok dibaca oleh mahasiswa kedokteran bahkan mencari landasan penelitian selanjutnya.

Buku ini membahas penggunaan tanaman berkhasiat yang memiliki bahan aktif. Tentunya dengan lahirnya buku ini, akan membuka kembali semangat "back to nature" yang sesuai dengan kaidah-kaidah ilmiah.

Akhirnya saya sebagai dekan Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia merasa bangga kepada penulis, semoga semakin banyak karya yang dihasilkan dan berguna bagi masyarakat. Terimakasih.

Medan, November 2022

Dekan FK Methodist

dr. Eka P. Samuel Hutasoit, Sp.OG., M.M

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
SAMBUTAN DEKAN	iv
DAFTAR ISI	v
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II KARBOHIDRAT	4
2.1 Definisi Karbohidrat	4
2.2. Klasifikasi Karbohidrat	5
2.3 Fungsi Karbohidrat	11
2.4 Metabolisme Karbohidrat	13
BAB III LEMAK	17
3.1 Definisi Lemak	17
3.2 Klasifikasi Lemak	17
3.3 Fungsi Lemak	18
3.4 Metabolisme Lemak	19
BAB IV DIABETES MELITUS	24
4.1 Definisi Diabetes Melitus	24
4.2 Prevalensi Diabetes Melitus	24
4.3 Etiologi Diabetes Melitus	25
4.4. Patofisiologi Diabetes Melitus	26
4.5 Diagnosis Diabetes Melitus	31
4.6 Gangguna Metabolisme pada Pasien Diabetes Melitus	31
4.7 Diabetes Melitus dan Stres Oksidatif	33
4.8 Induksi Diabetes Melitus	35
4.8.1 Pemberian Sukrosa	35
4.8.2 Pemberian Aloksan	36
4.8.3 Pemberian STZ	36
4.8.4 Pemberian High Fat Diet + Propiltiourasil Labu Siam	37
BAB V EKSTRAKSI	39

5.1	Definisi Ekstraksi	39
5.2	Tipe Ekstraksi	40
5.3	Kegunaan Ekstraksi	43
5.5.	Pelarut	44
BAB VI JENIS-JENIS HERBAL		45
6.1	Jamu	45
6.2	Obat Herbal Terstandar	46
6.3	Fitofarmaka	46
BAB VII DAUN KELOR		48
7.1	Morfologi dan Taksonomi	48
7.2	Bahan Aktif	49
7.3	Penentuan Dosis Ekstrak	53
BAB VIII PROSES PENYEMBUHAN LUKA		55
BAB IX METODE PENELITIAN		60
9.1	Rancangan Penelitian	60
9.2	Tempat dan Waktu Penelitian	60
9.2.1	Tempat Penelitian	60
9.2.2	Waktu Penelitian	60
9.3	Kriteria Penerimaan	61
9.3.1	Kriteria Inklusi	61
9.3.2	Kriteria Ekslusi	61
9.4	Perkiraan Sampel Besar	62
9.5	Variabel yang Diamati	63
9.5.1	Variabel Terikat	63
9.5.2	Variabel Bebas	63
9.6	Definisi Operasional	63
9.6.1	Infusa Daun Kelor	63
9.6.2	Berat Badan Mencit Jantan	63
9.6.3	Kadar Glukosa Mencit Jantan	64
9.6.4	Kadar Glukosa Gula Darah dengan Pembebanan Glukosa Mencit Jantan	64
9.6.5	Kadar Kolesterol Total Mencit Jantan	64

9.6.6 Panjang Luka Mencit Jantan	64
9.7 Etika Penelitian	65
9.8 Alat dan Bahan	65
9.9 Cara Kerja	65
9.9.1 Pembuatan Infusa Daun Kelor	65
9.9.2 Pembuatan Larutan Sukrosa	66
9.9.3 Induksi HFD + PTU	66
9.9.4 Prosedur Penelitian	66
9.10 Alur Penelitian	68
9.11 Analisis Data	68
BAB X HASIL DAN PEMBAHASAN	69
BAB XI PENUTUP	78
DAFTAR PUSTAKA	80

BAB I

PENDAHULUAN

Globalisasi dan urbanisasi merupakan salah satu faktor meningkatnya kejadian penyakit generatif akibat adanya perubahan *lifestyle* dan sosio-ekonomi, salah satunya yakni diabetes melitus (DM). (1)

DM sendiri merupakan penyakit kronis berupa gangguan metabolik, yang ditandai dengan kadar glukosa darah (KGD) yang melebihi batas normal dan disertai gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein, sebagai akibat dari kelainan sekresi insulin. (2)

Berdasarkan Atlas Diabetes edisi ke-10 oleh *International Diabetes Federation* (IDF) pada Desember 2021, dilaporkan bahwa 1 dari 10 orang dewasa di dunia ini mengidap DM tipe 2. Diprediksi juga akan terjadi peningkatan penderita DM dari 537 juta jiwa pada tahun 2021, menjadi 786 juta jiwa pada tahun 2045. (3)

Di Indonesia, prevalensi DM mencapai angka 2% pada tahun 2018. Angka tersebut mengalami peningkatan 0,5% dari tahun 2013. Prevalensi penderita DM memiliki perbedaan berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, tingkat pendapatan, dan wilayah geografis. Di negara dengan tingkat pendapatan tinggi pada kelompok usia 75 - 79 tahun, prevalensi DM mencapai 22%, kemudian 19% pada negara dengan tingkat pendapatan menengah pada kelompok usia 60 - 74 tahun, dan 8% pada negara dengan tingkat pendapatan rendah pada kelompok usia 55 - 64 tahun. Jika dibandingkan, prevalensi pengidap DM di antara penduduk usia 65 - 69 tahun pada negara dengan tingkat

1 | - *Monograf Mengungkap Peran Infusa Daun Kelor (Moringa Oleifera) terhadap Gula Darah dan Kolesterol pada Mencit (Mus Musculus) yang Mengalami Ulkus Diabetikum -*

pendapatan tinggi 3 kali lebih tinggi daripada negara dengan tingkat pendapatan rendah. (1)

Pada tahun 2017, diperkirakan hampir setengah dari populasi penderita DM hidup dengan penyakit tersebut tanpa mengetahuinya, dimana persentase tertinggi didapati di wilayah Afrika, dimana total 69,2% dari keseluruhan kasus diperkirakan tidak terdiagnosa. Posisi kedua dan ketiga tertinggi dengan persentase lebih dari 50% didapati di Asia Tenggara (57,5%) dan Wilayah Pasifik Barat (54%). Sekitar 5 juta kematian dikaitkan dengan kejadian DM di antara penduduk berusia 20 - 99 tahun pada tahun 2017. Maka, DM menyumbang 9,9% dari seluruh penyebab kematian global di antara penduduk dengan rentang usia tersebut. (1,3)

DM dapat mempengaruhi kualitas sumber daya manusia, dan juga meningkatkan biaya kesehatan yang cukup besar karena pengobatannya merupakan pengobatan seumur hidup. Maka, diperlukan program untuk mengendalikan penyakit ini. (2,4)

Memanfaatkan tumbuhan sebagai obat bukanlah hal baru bagi masyarakat Indonesia. Pengetahuan tentang tumbuh-tumbuhan obat sudah menjadi suatu budaya yang diturunkan secara turun-menurun dari generasi ke generasi. Sebagian masyarakat meyakini tumbuhan obat lebih aman untuk dikonsumsi dan hanya memberikan efek samping yang terlampau kecil jika dibandingkan dengan obat paten. (4)

Salah satu jenis tumbuhan di Indonesia yang memiliki khasiat sebagai obat DM merupakan *Moringa oleifera* atau tumbuhan kelor. Daun dari tumbuhan kelor mengandung senyawa flavonoid, yang dapat menurunkan penyerapan

glukosa. (5) Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti bermaksud untuk meneliti pengaruh infusa daun kelor terhadap penurunan KGD dan kadar kolesterol total pada mencit..

BAB II

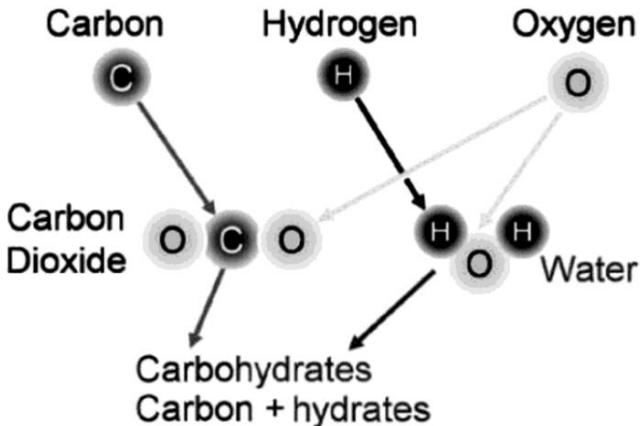
KARBOHIDRAT

2.1 Definisi Karbohidrat

Karbohidrat adalah zat gizi berupa senyawa organik yang digunakan sebagai bahan pembentuk energi. Energi yang terbentuk digunakan tubuh untuk melakukan gerakan tubuh, baik gerakan sadar maupun tidak, seperti gerakan otot jantung, paru, usus, dan organ tubuh lainnya. (6)

Secara kimia, molekul karbohidrat, seperti yang dijelaskan pada Gambar 2.1, terdiri dari karbon, bersama dengan hidrogen dan oksigen. Perbandingan antara hidrogen dan oksigen pada umumnya adalah 2 : 1 (seperti halnya dalam air) dengan rumus empiris $(CH_2O)_n$. (7,8)

Gambar *Error! No text of specified style in document..1*
Struktur Kimia Karbohidrat (8)



2.2 Klasifikasi Karbohidrat

Karbohidrat terbagi menjadi dua golongan, yakni :

1. Karbohidrat sederhana

Karbohidrat sederhana tersusun dari ikatan gula sederhana. Oleh sebab itu sangat cepat bagi tubuh untuk mencerna jenis karbohidrat tersebut, sehingga memberikan pengaruh peningkatan glukosa pada tubuh. (9)

Karbohidrat sederhana terdiri atas :

a. Monosakarida

Monosakarida merupakan senyawa karbohidrat paling sederhana dengan jumlah 3 - 7 atom karbon dalam struktur kimianya. Monosakarida yang penting terdiri dari glukosa, fruktosa, dan galaktosa. Ketiganya memiliki jenis dan jumlah atom yang sama, yaitu 6 atom karbon, 12 atom hidrogen dan 6 atom oksigen. Pembedanya terletak pada cara penyusunan atom-atom hidrogen dan oksigen di sekitar atom-atom karbon. Perbedaan pada susunan atom, menyebabkan tingkat kemanisan, daya larut, dan sifat lain ketiga monosakarida tersebut berbeda. Jenis monosakarida lain yang kurang penting adalah manosa, dan pentosa. (6,7)

- Glukosa (dekstrosa/gula anggur) terdapat luas di alam dalam jumlah sedikit, yakni di dalam sayur, buah, sirup jagung, sari pohon, dan bersamaan dengan fruktosa dalam madu. Glukosa merupakan hasil akhir pencernaan pati, sukrosa, maltosa, dan laktosa pada hewan dan manusia. Dalam proses metabolisme, glukosa merupakan bentuk karbohidrat yang beredar di dalam tubuh dan di dalam sel merupakan sumber energi. (7)
- Fruktosa (levulosa/gula buah) merupakan gula yang paling manis. Fruktosa mempunyai rumus kimia

yang sama dengan glukosa ($C_6H_{12}O_6$), namun strukturnya berbeda. Susunan atom dalam fruktosa merangsang jonjot kecapan pada lidah sehingga menimbulkan rasa manis. Gula ini terutama terdapat dalam madu, bersama glukosa dalam buah, nektar bunga, dan juga sayur. Fruktosa dapat diolah dari pati dan digunakan secara komersial sebagai pemanis. Di dalam tubuh, fruktosa merupakan hasil pencernaan sakarosa. (9)

- Galaktosa, tidak terdapat dalam bentuk bebas di alam seperti glukosa maupun fruktosa, namun terdapat dalam tubuh sebagai hasil pencernaan laktosa. Galaktosa juga dapat diperoleh dengan memasak susu yang telah diberi asam mineral atau melalui perubahan oleh enzim. (10)

b. Disakarida

Disakarida merupakan golongan gula yang komposisinya terdiri dari dua unit monosakarida yang terikat satu sama lain melalui reaksi kondensasi. Jenis disakarida yang penting yakni sukrosa atau sakarosa, maltosa, dan laktosa. Sementara jenis disakarida yang tidak begitu penting yakni trehalosa. Disakarida dapat dipecah kembali menjadi dua molekul monosakarida melalui reaksi hidrolisis. (6,7)

- Sukrosa dinamakan juga gula tebu atau gula bit, karena secara komersial gula pasir yang terdiri atas sukrosa dibuat dari kedua macam bahan makanan tersebut melalui proses penyulingan dan kristalisasi. Sukrosa juga terdapat di dalam buah, sayuran, dan madu. Bila dihidrolisis, sukrosa pecah menjadi satu unit glukosa dan satu unit fruktosa, yang disebut

gula *invert*. Gula ini secara alami terdapat di dalam madu dan rasanya lebih manis daripada sukrosa. (6)

- Maltosa (gula malt) tidak didapati dalam bentuk bebas di alam. Maltosa terbentuk pada setiap pemecahan pati, seperti yang terjadi pada tumbuh-tumbuhan bila benih atau bijian berkecambah, dan di dalam usus manusia pada pencernaan pati. Bila dihidrolisis, maltosa pecah menjadi dua unit glukosa. Ketika difermentasi menjadi alkohol, maltosa akan menjadi bir. (10)
- Laktosa (gula susu) hanya terdapat di dalam susu, dan terdiri atau satu unit glukosa dan satu unit galaktosa. Laktosa adalah gula yang rasanya paling tidak manis, dan lebih sukar larut daripada disakarida lain. Kadar laktosa pada susu sapi adalah 6,8 gram per 100 ml, sedangkan pada air susu ibu 4,8 gram per 100 ml. Banyak orang yang berkulit berwarna cenderung tidak tahan terhadap susu sapi karena kekurangan enzim laktase yang dibentuk di dalam dinding usus, dimana enzim ini diperlukan untuk pemecahan laktosa menjadi glukosa dan galaktosa. Kekurangan enzim laktase ini menyebabkan laktosa tidak dapat diserap karena tidak tercerna, dan akan tetap tinggal di saluran pencernaan. Hal ini akan mempengaruhi jenis mikroorganisme yang tumbuh di saluran pencernaan, dan akan menyebabkan gejala kembung, kejang perut, dan diare. (7)

c. Oligosakarida

Oligosakarida merupakan karbohidrat dengan tiga sampai sembilan tingkat polimerisasi, misalnya 3 - 9 unit monosakarida. (6)

Ada tiga jenis oligosakarida yang terdiri atas unit-unit glukosa, fruktosa, dan galaktosa, yakni rafinosa, stakiosa, dan verbaskosa. Ketiga jenis oligosakarida ini terdapat dalam biji tumbuh-tumbuhan dan kacang-kacangan serta tidak dapat dipecah oleh enzim-enzim pencernaan. Sama seperti polisakarida non pati, oligosakarida mengalami fermentasi di dalam usus besar. (9)

2. Karbohidrat kompleks

Karbohidrat kompleks merupakan polimer yang terbentuk dari susunan monosakarida, sehingga menjadi rantai panjang dan bercabang. (6)

Karbohidrat kompleks terdiri atas :

a. Polisakarida

Polisakarida merupakan karbohidrat kompleks dengan rantai panjang (dapat mengandung hingga tiga ribu unit gula sederhana), yang terbentuk dari susunan molekul gula monosakarida dan disakarida. (7) Beberapa jenis polisakarida yang penting yakni pati, dekstrin, dan glikogen.

- Pati merupakan simpanan karbohidrat dalam tumbuh-tumbuhan dan merupakan karbohidrat utama yang dimakan manusia. Pati terutama terdapat dalam padi-padian, biji-bijian, dan umbi-umbian. Beras, jagung, dan gandum mengandung 70 - 80% pati, kacang-kacangan kering seperti kacang kedelai, kacang merah, dan kacang hijau mengandung 30 - 60% pati, sedangkan ubi, talas,

kentang, dan singkong mengandung 20 - 30% pati.
(10)

- Dekstrin merupakan produk antara pada pencernaan pati, atau dibentuk melalui hidrolisis parsial pati. Karena molekulnya lebih besar dari sukrosa dan glukosa, dekstrin mempunyai pengaruh osmolar lebih kecil sehingga tidak mudah menimbulkan diare. Pati yang dipanaskan secara kering seperti pada proses pembakaran roti akan menghasilkan dekstrin. Molekul sakarida bila bertambah kecil, akan meningkatkan daya larut dan kemanisannya. Oleh karena itu, dekstrin lebih manis daripada pati dengan daya larut lebih tinggi dan lebih mudah dicernakan. (8)
- Glikogen, disebut juga pati hewan karena merupakan bentuk simpanan karbohidrat di dalam tubuh manusia dan hewan, yang terutama terdapat di dalam hati dan otot. Glikogen terdiri atas unit-unit glukosa dalam bentuk rantai lebih bercabang daripada amilopektin. Struktur yang lebih bercabang ini membuat glikogen lebih mudah dipecah. Tubuh mempunyai kapasitas terbatas untuk menyimpan glikogen, yakni 350 gram. Dua pertiga bagian akan disimpan dalam otot, dan sisanya dalam hati. Glikogen yang disimpan dalam otot hanya dapat digunakan untuk keperluan energi di dalam otot tersebut, sedangkan glikogen yang disimpan dalam hati dapat digunakan sebagai sumber energi untuk keperluan semua sel tubuh. Kelebihan glukosa melampaui kemampuan menyimpannya dalam

bentuk glikogen akan diubah menjadi lemak dan disimpan dalam jaringan lemak. (7)

b. Serat

Serat makanan termasuk dalam kelompok karbohidrat yang struktur kimianya sangat kompleks, dan merupakan bagian tanaman yang dapat dimakan, tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan, asam, atau mikroorganisme dalam usus, tetapi dapat difermentasi secara parsial atau keseluruhan dalam usus besar. (9)

Serat digolongkan menjadi serat yang dapat larut dalam air dan yang tidak dapat larut dalam air. Serat yang dapat larut dalam air : pektin, gum, mukilase, glukon, dan algal.

Pektin, gum, dan mukilase terdapat di sekeliling dan di dalam sel tumbuh-tumbuhan. Mereka larut atau mengembang di dalam air, sehingga membentuk gel. Pektin merupakan polimer ramnosa dan asam galakturonat (turunan galaktosa) dengan cabang-cabang yang terdiri atas rantai galaktosa dan arabinosa. Pektin terdapat dalam sayur dan buah. Senyawa ini berfungsi sebagai bahan perekat antar dinding sel. Gum adalah polisakarida yang terdiri atas 10.000 - 30.000 unit, yang terutama terdiri atas glukosa, galaktosa, manosa, arabinosa, ramnosa, dan asam uronat. Mukilase merupakan struktur kompleks yang mempunyai ciri memiliki komponen asam D-galakturonat. Mukilase terdapat dalam biji-bijian dan akar, yang fungsinya diduga mencegah pengeringan. Beta-glukan terutama terdiri atas polimer glukosa bercabang, yang terdapat dalam sereal, terutama dalam *oat* dan *barley*. Polisakarida algal yang diambil dari algae dan rumput laut merupakan polimer asam-asam manuronat dan guluronat. (10)

- Serat yang tidak dapat larut dalam air : selulosa, hemiselulosa, dan lignin.

Selulosa, hemiselulosa, dan lignin merupakan kerangka struktural semua tumbuh-tumbuhan. Selulosa merupakan bagian utama dinding sel tumbuh-tumbuhan yang terdiri atas polimer linier panjang, hingga 10.000 unit glukosa terikat dalam bentuk ikatan beta. Selulosa yang berasal dari makanan nabati akan melewati saluran cerna secara utuh. Selulosa melunakkan dan memberi bentuk pada feses karena mampu menyerap air, sehingga membantu gerakan peristaltik usus, dengan demikian membantu defekasi dan mencegah konstipasi. Hemiselulosa merupakan bagian utama serat sereal yang terdiri atas polimer bercabang heterogen heksosa, pentosa, dan asam uronat. Lignin terdiri atas polimer karbohidrat yang relatif pendek yaitu antara 50 - 2000 unit. Lignin memberi kekuatan pada struktur tumbuh-tumbuhan (bagian keras), sehingga jarang dimakan. (8)

2.3 Fungsi Karbohidrat

Fungsi karbohidrat di dalam tubuh adalah :

1. Sumber energi

Karbohidrat merupakan sumber utama energi bagi penduduk di seluruh dunia, karena banyak didapat di alam dan harganya relatif murah. Satu gram karbohidrat menghasilkan 4 kalori. Sebagian karbohidrat di dalam tubuh berada dalam sirkulasi darah sebagai glukosa untuk keperluan energi segera, dan sebagian disimpan sebagai glikogen dalam hati dan jaringan otot, dan sebagian diubah menjadi lemak untuk kemudian disimpan sebagai cadangan energi di dalam jaringan lemak. Sistem saraf sentral dan otak

sangat bergantung pada glukosa untuk keperluan energinya.
(8)

2. Pemberi rasa manis pada makanan

Karbohidrat memberi rasa manis pada makanan, khususnya monosakarida dan disakarida. Pada manusia, alat kecap pada ujung lidah merasakan rasa manis tersebut. Gula memiliki tingkat kemanisan yang berbeda-beda. Bila tingkat kemanisan sakarosa diberi nilai 1, maka tingkat kemanisan fruktosa adalah 1,7; glukosa 0,7; maltosa 0,4; dan laktosa 0,2. (7)

3. Penghemat protein

Jika karbohidrat makanan tidak mencukupi, maka protein akan digunakan untuk memenuhi kebutuhan energi, dengan mengalahkan fungsi utamanya sebagai zat pembangun. Sebaliknya, bila karbohidrat makanan mencukupi, protein akan digunakan sebagai zat pembangun. (9)

4. Pengatur metabolisme lemak

Karbohidrat mencegah terjadinya oksidasi lemak yang tidak sempurna, sehingga menghasilkan bahan-bahan keton berupa asam asetoasetat, aseton, dan asam beta-hidroksi-butirat. Bahan-bahan ini dibentuk dalam hati dan dikeluarkan melalui urin dengan mengikat basa berupa ion natrium. Hal ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan natrium dan dehidrasi. pH cairan tubuh pun menurun. Keadaan ini menimbulkan ketosis atau asidosis yang dapat merugikan tubuh. Dibutuhkan antara 50 - 100 gram karbohidrat sehari untuk mencegah ketosis. (10)

5. Membantu pengeluaran feses

Karbohidrat membantu pengeluaran feses dengan cara mengatur peristaltik usus dan memberi bentuk pada feses.

Selulosa dalam serat makanan mengatur peristaltik usus, sedangkan hemiselulosa dan pektin mampu menyerap banyak air dalam usus besar sehingga memberi bentuk pada sisa makanan yang akan dikeluarkan. Laktosa membantu absorpsi kalsium. Laktosa lebih lama tinggal dalam saluran cerna, sehingga menyebabkan pertumbuhan bakteri yang menguntungkan. Bakteri tertentu diduga mensintesis vitamin-vitamin tertentu dalam usus besar. Asam glukuronat turunan glukosa, di dalam hati mengikat toksin-toksin dan bakteri dan mengubahnya menjadi bentuk-bentuk yang dapat dikeluarkan dari tubuh. (7)

2.4 Metabolisme Karbohidrat

Karbohidrat yang dikonsumsi dalam bentuk disakarida, oligosakarida, dan polisakarida dicerna, diserap, dan ditransport ke seluruh tubuh terutama dalam bentuk glukosa, meskipun ada yang berbentuk fruktosa dan galaktosa. Glukosa merupakan bahan bakar utama bagi tubuh manusia. Jalur utama metabolisme glukosa bervariasi untuk setiap jenis sel dan bergantung pada kebutuhan fisiologis. (11)

1. Glikolisis, merupakan oksidasi glukosa atau glikogen menjadi piruvat atau laktat. Kebutuhan akan glukosa di dalam semua jaringan tubuh adalah minimal, dan sebagian (misal otak serta eritrosit) memang memerlukan glukosa dalam jumlah besar. Glikolisis merupakan pemecahan glukosa. Pada periode awal, dalam proses penyelidikan terhadap glikolisis disadari bahwa peristiwa fermentasi di dalam ragi adalah serupa dengan peristiwa pemecahan glukogen di dalam otot. Kalau suatu otot

mengadakan kontraksi dalam media anaerob, yaitu media yang kandungan oksigennya dikosongkan, maka glikogen akan menghilang dan muncul laktat sebagai produk akhir yang utama. Kalau oksigen diambil, maka proses aerob terjadi kembali, dan glikogen kembali muncul, sedangkan laktat menghilang. Namun, jika kontraksi otot tersebut berlangsung dalam keadaan aerob, laktat tidak akan menumpuk dan piruvat menjadi produk glikolisis. Sebagai hasil pengamatan metabolisme karbohidrat lazim dipisahkan menjadi fase anaerob dan aerob. (12). Walaupun begitu, perbedaan ini hanya berupa kesepakatan saja, karena reaksi yang terjadi dalam glikolisis, dalam keadaan dengan atau tanpa oksigen tetap sama, yang berbeda hanya taraf reaksi dan produk akhirnya. Kalau pasokan oksigen kurang maka oksidasi kembali NADH yang terbentuk dari NAD saat glikolisis terganggu. Dalam keadaan ini, NADH akan dioksidasi kembali melalui perangkaian dengan proses reduksi piruvat menjadi laktat, dan NAD yang terbentuk secara demikian memungkinkan berlangsungnya glikolisis. (11)

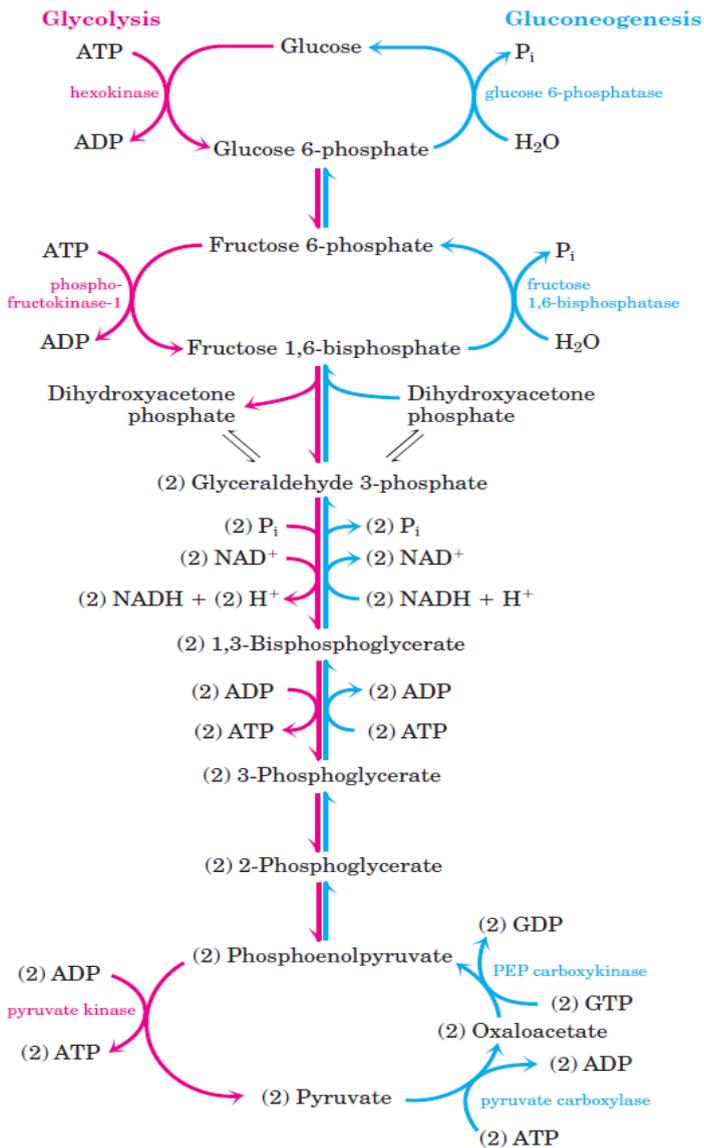
2. Glukoneogenesis, merupakan senyawa-senyawa bukan karbon menjadi glukosa atau glikogen. Glukosa dibentuk dari glukosa-6 fosfat dengan bantuan enzim glukosa 6-phosphatase (terdapat pada hati dan ginjal, tetapi tidak ditemukan pada jaringan adiposa serta otot) atau dengan enzim heksokinase dan glukokinase membentuk glukosa 6-phosphat dari glukosa. Jadi, enzim-enzim ini merupakan proses kebalikan glikolisis. Substrat utamanya adalah asam-

asam amino glukogenik, membentuk piruvat atau anggota siklus asam trikarboksilat masuki mitokondria sebelum konversi menjadi oksaloasetat serta konversi terakhir menjadi glukosa. Tropionat merupakan glukosa pada hewan pemamah biak, dan memasuki lintasan glukoneogenesis utama lewat siklus asam trikarboksilat setelah proses konversi menjadi suksinil-KoA. (11,12)

Glukoneogenesis memenuhi kebutuhan tubuh akan glukosa pada saat karbohidrat tidak tersedia dengan jumlah mencukupi di dalam makanan. Pasokan glukosa yang terus menerus sangat diperlukan sebagai sumber energi, khususnya bagi jaringan sistem syaraf dan eritrosit. Glukosa juga dibutuhkan untuk jaringan adiposa sebagai sumber gliserol-gliserol, dan mungkin mempunyai peranan dalam mempertahankan kadar senyawa-senyawa antara pada siklus asam sitrat di dalam jaringan tubuh. (12)

Mekanisme glukoneogenesis dipakai untuk membersihkan berbagai produk metabolisme jaringan lainnya dari dalam darah, misal laktat yang dihasilkan oleh otot serta eritrosit dan gliserol dihasilkan oleh adiposa serta propionat. Hanya sebagian dari laktat yang terbentuk pada kerja yang berat akan dioksidasi dalam jaringan yang lain. Sebagian sisanya akan diubah kembali menjadi glukosa atau kadang-kadang kalau persediaan glukosa masih cukup, akan diubah menjadi lemak. (11)

Gambar 2.1 Proses Glikolisis dan Glukoneogenesis (12)



BAB III

LEMAK

3.1 Definisi Lemak

Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen, meliputi lemak, minyak, steroid, malam (wax), dan senyawa terkait, yang berkaitan lebih karena sifat fisiknya daripada sifat kimianya. Lipid memiliki sifat umum berupa relatif tidak larut dalam air, dan larut dalam pelarut nonpolar, misalnya eter dan kloroform. Lemak disimpan di jaringan adiposa, tempat senyawa ini juga berfungsi sebagai insulator panas di jaringan subkutan dan di sekitar organ tertentu. (12)

3.2 Klasifikasi Lemak

Lipid diklasifikasikan menjadi :

1. Lipid sederhana : ester asam lemak dengan berbagai alkohol.
 - a. Lemak (*fat*) : ester asam lemak dengan gliserol.
Minyak (*oil*) adalah lemak dalam keadaan cair.
 - b. *Wax* (malam) : ester asam lemak dengan alkohol monohidrat berberat molekul tinggi.
2. Lipid kompleks : ester asam lemak yang mengandung gugus-gugus selain alkohol dan asam lemak.
 - a. Fosfolipid : lipid yang mengandung suatu residu asam fosfor, selain asam lemak dan alkohol. Lipid ini sering memiliki basa yang mengandung nitrogen dan substituen lain, misalnya alkohol pada gliserofosfolipid adalah gliserol, dan alkohol pada sfingofosfolipid adalah sfingosin.

- b. Glikolipod (glikosfingolipid) : lipid yang mengandung asam lemak, sfingosin, dan karbohidrat.
- c. Lipid kompleks lain : lipid seperti sulfolipid dan aminolipid. Lipoprotein juga dapat dimasukkan ke dalam kelompok ini.
- 3. Prekursor dan lipid turunan : mencakup asam lemak, gliserol, steroid, alkohol lain, aldehida lemak, badan keton, hidrokarbon, vitamin larut lemak, dan hormon. (12)

3.3 Fungsi Lemak

Fungsi lemak di dalam tubuh adalah :

1. Sumber energi

Lemak dan minyak merupakan sumber energi paling padat, yang menghasilkan 9 kkalori untuk tiap gram, yaitu 2½ kali besar energi yang dihasilkan oleh karbohidrat dan protein dalam jumlah yang sama. Sebagai simpanan lemak, lemak merupakan cadangan energi tubuh paling besar. Simpanan ini berasal dari konsumsi berlebihan salah satu atau kombinasi zat-zat energi: karbohidrat, lemak, dan protein. Lemak tubuh pada umumnya disimpan sebagai berikut: 50% di jaringan bawah kulit (subkutan), 45% di sekeliling organ dalam rongga perut, dan 5% di jaringan intramuskuler. (7)

2. Alat angkut vitamin larut lemak

Lemak mengandung vitamin larut lemak tertentu. Lemak susu dan minyak ikan laut tertentu mengandung vitamin A dan D dalam jumlah berarti. Hampir semua minyak nabati merupakan sumber vitamin E. Minyak kelapa sawit mengandung banyak karotenoid (provitamin A).

Lemak membantu transportasi dan absorpsi vitamin larut lemak yaitu A, D, E, dan K. (8)

3. Menghemat protein

Lemak menghemat penggunaan protein untuk sintesis protein, sehingga protein tidak digunakan sebagai sumber energi. (9)

4. Memberi rasa kenyang dan kelezatan

Lemak memperlambat sekresi asam lambung dan memperlambat pengosongan lambung sehingga lemak memberi rasa kenyang lebih lama. Di samping itu lemak memberi tekstur yang disukai dan memberi kelezatan khusus pada makanan. (8,9)

5. Memelihara suhu tubuh

Lapisan lemak di bawah kulit mengisolasi tubuh dan mencegah kehilangan panas tubuh secara cepat, dengan demikian lemak berfungsi juga dalam memelihara suhu tubuh. (7)

6. Pelindung organ tubuh

Lapisan lemak yang menyelubungi organ-organ tubuh seperti jantung, hati, dan ginjal membantu menahan organ-organ tersebut tetap di tempatnya dan melindunginya terhadap benturan dan bahaya lain. (10)

3.4 Metabolisme Lemak

Lipid yang penting dalam kehidupan adalah lemak-lemak netral (trigliserida), fosfolipid, atau senyawa sejenis, dan sterol. Metabolisme mencakup proses anabolisme dan katabolisme. Hati merupakan pusat metabolisme lipid yang bertanggung jawab dalam pengaturan kadar lipid dalam tubuh. (11)

1. Metabolisme Triglisierida

Triglisierida merupakan bentuk lemak yang disimpan untuk energi dan merupakan bentuk paling banyak dalam bahan makanan dan jaringan. Sejumlah karbohidrat yang dimakan diubah mejadi triglisierida kemudian disimpan dan digunakan untuk energi.

Triglisierida yang digunakan untuk energi berasal dari makanan atau lemak yang disimpan dalam jaringan lemak. Triglisierida dari makanan dikatabolisme oleh enzim lipoprotein lipase yang terletak dalam endotel kapiler yang memecah triglisierida yang ada dalam darah menjadi asam lemak dan gliserol yang akan disusun kembali menjadi lemak baru dalam sel lemak. Triglisierida yang disimpan dalam jaringan lemak dikatabolisme oleh hormon sensitif lipase yang terdapat dalam jaringan lemak dan mengkatalisis cadangan triglisierida menjadi asam lemak dan gliserol. Kemudian asam lemak dan gliserol ditranspor ke jaringan aktif dimana keduanya dioksidasi dan menghasilkan energi. Gliserol sewaktu memasuki jaringan aktif segera diubah menjadi gliserol 3 fosfat yang memasuki jalur glikolisis untuk pemecahan glukosa untuk menghasilkan energi. Sedangkan asam lemak sebelumnya melalui proses beta oksidasi menghasilkan asetil koA yang masuk ke siklus krebs dan menghasilkan energi. (13)

Bila karbohidrat yang memasuki tubuh melebihi yang dipakai sebagai energi atau disimpan dalam bentuk glikogen, maka kelebihan karbohidrat tersebut diubah menjadi triglisierida dan disimpan dalam jaringan adiposa. Kebanyakan sintesis triglisierida terjadi di hati dan sejumlah kecil di dalam jaringan adiposa. (12)

2. Metabolisme Kolesterol

Kolesterol merupakan prekursor dari semua steroid lain di tubuh seperti kortikosteroid, hormon seks, asam empedu dan vitamin D. Sebagian besar kolesterol tubuh berasal dari sintesis (kira-kira 700 mg/hari) dan sisanya berasal dari makanan. Kebanyakan sel dalam tubuh dapat mensintesis kolesterol, walaupun sebagian besar kolesterol disintesis dalam hati. (11)

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan mediator dari kolesterol dan kolesterol ester masuk ke dalam jaringan. Kolesterol bebas dipindahkan dari jaringan oleh high density lipoprotein (HDL) dan ditransport ke hati untuk dikonversi menjadi asam empedu dalam proses yang dikenal sebagai reverse cholesterol transport. (13)

Kolesterol dalam makanan diserap dari usus dan bersama dengan lipid lain termasuk kolesterol yang disintesis dalam usus diinkorporasikan ke dalam kilomikron dan *very low density lipoprotein* (VLDL). Setelah kilomikron melepaskan trigliserida dalam jaringan adiposa, sisa kilomikron akan membawa kolesterol ke hati. Hati juga membentuk kolesterol. Sebagian kolesterol hati dieksresikan dalam empedu dalam bentuk bebas maupun sebagai asam empedu. Sisa kolesterol akan menjadi satu dengan VLDL. VLDL yang dibentuk di hati mengangkut kolesterol ke dalam plasma. VLDL yang mengandung kolesterol di metabolisme menjadi *intermediate density lipoprotein* (IDL) dan LDL. (12)

LDL kemudian masuk ke dalam sel jaringan ekstrahepatik dengan cara endositosis. Molekul LDL berikatan dengan reseptor pada membran sel dan interaksi ini memicu endositosis LDL. Vesikel yang mengandung LDL

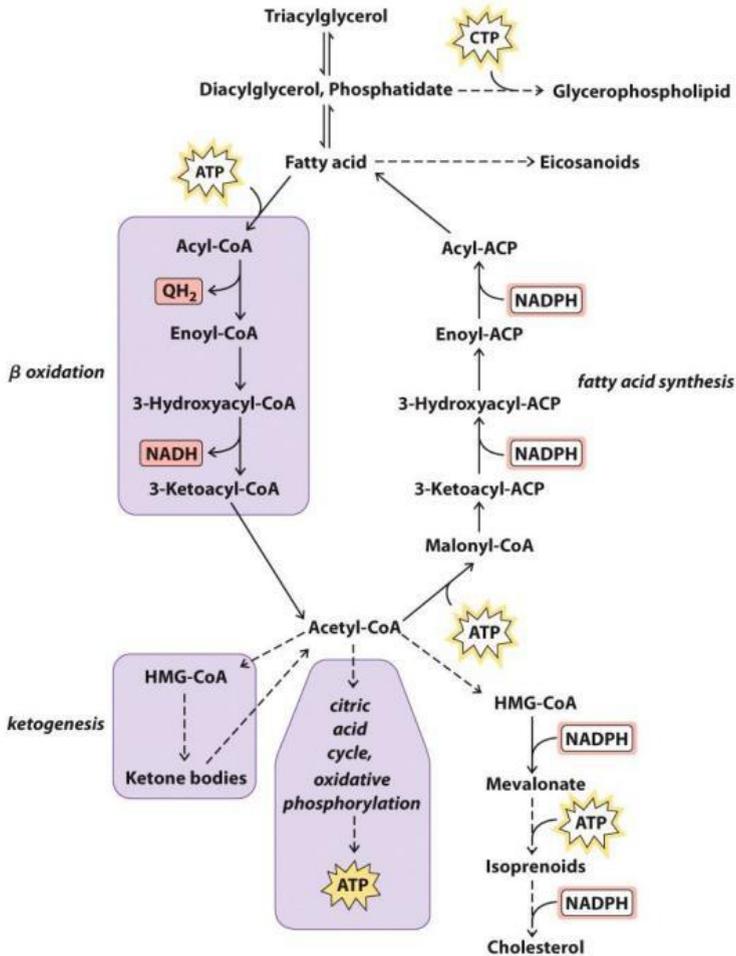
bergabung dengan lisosom dan enzim lisosom menghidrolisis ester-ester kolesterol yang terdapat pada inti LDL. Kolesterol bebas yang terbentuk masuk ke sitoplasma dan menghambat sintesis kolesterol, menghambat pembentukan reseptor LDL, sebagian diubah menjadi ester kolesterol dalam alat golgi dan berdifusi dalam membran sel. (11)

Dari membran sel, kolesterol diambil oleh HDL dan diubah menjadi ester kolesterol dan bergerak ke inti HDL, meninggalkan permukaan lipoprotein bebas untuk menerima lebih banyak kolesterol. Kenaikan kolesterol intrasel menghambat sintesis kolesterol dalam sel dan mengurangi suplai reseptor HDL yang baru sehingga intake sel dikurangi. Sebagian dari kolesterol HDL dapat dipindahkan ke VLDL dan kilomikron dan diolah kembali. (13)

Lipogenesis adalah proses deposisi lemak dan meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi di hati pada daerah sitoplasma dan mitokondria dan jaringan adiposa. Energi yang berasal dari lemak dan melebihi kebutuhan tubuh akan disimpan dalam jaringan lemak. Demikian pula dengan energi yang berasal dari karbohidrat dan protein yang berasal dari makanan dapat disimpan dalam jaringan lemak. Kelebihan gula akan diubah menjadi senyawa Acetyl-CoA terlebih dahulu, kemudian Acetyl-CoA tersebut akan diubah menjadi malonyl-CoA. Malonyl-CoA yang sudah terbentuk akan diubah kembali menjadi asam lemak bebas yang nantinya akan disimpan dalam bentuk trigliserida dalam jaringan adiposa. Semakin banyak kelebihan gula dalam tubuh, maka semakin banyak pula asam lemak yang akan terbentuk. Hal

inilah yang membuat mengapa kelebihan karbohidrat dapat menyebabkan kegemukan. (14)

Gambar 3.1 Metabolisme Lemak (13)



BAB IV

DIABETES MELITUS

4.1 Definisi Diabetes Melitus

DM adalah penyakit kronik yang terjadi diakibatkan kegagalan pankreas memproduksi insulin yang mencukupi, atau tubuh tidak dapat menggunakan secara efektif insulin yang diproduksi. Hiperglikemia atau peningkatan gula darah adalah efek utama pada DM tidak terkontrol, dan pada jangka waktu lama bisa mengakibatkan kerusakan serius pada saraf dan pembuluh darah. DM mempunyai sindroma klinik yang ditandai dengan adanya poliuria, polidipsia, dan polifagia, disertai peningkatan KGD atau hiperglikemia (kadar glukosa puasa ≥ 126 mg/dL atau postprandial ≥ 200 mg/dL atau glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dL). (15)

Insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh pankreas, yang memungkinkan sel-sel tubuh menyerap glukosa dan selanjutnya digunakan sebagai sumber energi. Apabila sel tidak menyerap glukosa, maka glukosa akan terakumulasi dalam darah, yang menyebabkan timbulnya komplikasi pada saluran darah, saraf, dan lain-lain. (16)

4.2 Prevalensi Diabetes Melitus

World Health Organization (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. IDF memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. (17)

24 | - *Monograf Mengungkap Peran Infusa Daun Kelor (Moringa Oleifera) terhadap Gula Darah dan Kolesterol pada Mencit (Mus Musculus) yang Mengalami Ulkus Diabetikum* -

Berdasarkan data dari IDF 2014, Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia, atau naik dua peringkat dibandingkan dengan tahun 2013 dengan 7,6 juta orang penyandang DM. Penelitian epidemiologi yang dilakukan hingga tahun 2005 menyatakan bahwa prevalensi DM di Jakarta pada tahun 1982 sebesar 1,5%, tahun 1992 sebesar 5,7%, dan tahun 2005 sebesar 12,8%. (1)

4.3 Etiologi Diabetes Melitus

Etiologi dari penyakit DM merupakan gabungan antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik turut menyumbang berkembangnya DM dalam tubuh seseorang, seperti pada kelainan pankreas yang tidak dapat menghasilkan insulin (DM tipe 1). Namun, bukan berarti DM tipe 2 tidak dipengaruhi oleh riwayat keluarga. Riwayat keluarga lebih sering dikaitkan dengan DM tipe 2 dibandingkan dengan tipe 1. Faktor lingkungan yang diperkirakan dapat meningkatkan faktor resiko DM tipe 2 adalah perubahan gaya hidup, di antaranya adalah kebiasaan makan yang tidak seimbang akan menyebabkan obesitas. Selain pola makan tidak seimbang, aktifitas fisik juga merupakan faktor risiko DM. Latihan fisik yang teratur dapat meningkatkan mutu pembuluh darah dan memperbaiki semua aspek metabolik termasuk meningkatkan kepekaan insulin serta memperbaiki toleransi glukosa. (4)

Etiologi lain dari DM yaitu sekresi atau kerja insulin, abnormalitas metabolik yang mengganggu sekresi insulin, abnormalitas mitokondria, dan sekelompok kondisi lain yang mengganggu toleransi glukosa. (17)

Klasifikasi DM :

1. DM tipe 1

Terjadi dekstruksi sel beta pankreas, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut akibat proses imunologik maupun idiopatik. (18)

2. DM tipe 2

Penyebab spesifik dari tipe DM ini masih belum diketahui, terjadi gangguan kerja insulin dan sekresi insulin, bisa predominan gangguan sekresi insulin ataupun predominan resistensi insulin. (3)

3. DM tipe lain

DM tipe ini disebabkan oleh berbagai macam penyebab lainnya seperti defek genetik fungsi sel beta, defek genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang, dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM. (15)

4. DM gestasional

DM gestasional yaitu DM yang terjadi pada kehamilan, diduga disebabkan oleh karena resistensi insulin akibat hormon-hormon seperti prolaktin, progesteron, estradiol, dan hormon plasenta. (19)

4.4 Patofisiologi Diabetes Melitus

Gangguan pada mekanisme umpan balik antara kerja dan sekresi insulin menyebabkan KGD yang tinggi di dalam darah. Pada disfungsi sel beta, sekresi insulin berkurang, menyebabkan terbatasnya kemampuan tubuh untuk mempertahankan KGD yang normal. Di sisi lain, resistensi insulin berperan pada peningkatan produksi glukosa di hati

dan penurunan pengambilan glukosa di otot, hati, dan jaringan adiposa.

1. Disfungsi Sel Beta Pankreas

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa disfungsi sel beta pada DM tipe 2 mungkin disebabkan oleh interaksi kompleks antara lingkungan dan jalur molekuler berbeda yang terlibat dalam biologi sel. Pada keadaan nutrisi yang berlebih seperti pada obesitas, hiperglukemia dan hiperlipidemia biasa terjadi, mendukung terjadinya resistensi insulin dan inflamasi kronik. Oleh karena itu, dengan perbedaan pada kerentanan genetiknya, sel beta akan mengalami tekanan toksik, termasuk inflamasi, stres metabolik, stres amiloid, yang berpotensi pada hilangnya integrasi islet.

Kelebihan asam lemak bebas dan hiperglikemia menyebabkan disfungsi sel beta dengan menginduksi stres retikulum endoplasma melalui aktivasi jalur *unfolded protein response* (UPR). Faktanya, lipotoksisitas, glukotoksisitas, dan glukolipotoksisitas terjadi di obesitas, menginduksi stres metabolik dan oksidatif, yang mengarah pada kerusakan sel beta.

Sekresi insulin harus diatur, sesuai dengan kebutuhan metabolik. Sehingga, integritas islet yang baik harus dipertahankan agar sel beta bisa merespon kebutuhan metabolik. Dalam keadaan patologis, mekanisme di atas bisa mengarah pada gangguan integritas islet, merusak komunikasi optimal antar sel di pankreas, menyebabkan regulasi pelepasan insulin dan glukagon yang buruk, dan memperparah hiperglikemia. Defek pada sintesis prekursor insulin, atau insulin itu sendiri, dan juga gangguan pada mekanisme sekresinya, bisa menyebabkan disfungsi

sekretori insulin, kegagalan primer sel beta, dan fondasi dari DM tipe 2.

2. Resistensi Insulin

Resistensi insulin mengacu pada penurunan respon metabolik sel yang responsif insulin terhadap insulin, atau pada tingkatan sistemik, sebuah gangguan respon terhadap insulin yang bersirkulasi oleh KGD. Ada tiga kategori kondisi resistensi insulin; berkurangnya sekresi insulin oleh sel beta, antagonis insulin di dalam plasma (karena kontra regulasi hormon ataupun badan non hormonal yang mengganggu reseptor insulin), dan gangguan respon insulin di jaringan target.

Kerja insulin dipengaruhi oleh molekul tambahan seperti hormon pertumbuhan dan IGF-1 di fase makan. Ketika berpuasa, respon insulin dikurangi oleh glukagon, glukokortikoid, dan katekolamin untuk mencegah hipoglikemik akibat insulin. Rasio insulin dan glukagon berperan besar dalam regulasi ini. Katekolamin mendorong lipolisis dan glikogenolisis, dan glukokortikoid mendorong katabolisme otot, glukoneogenesis, dan lipolisis. Karenanya, sekresi berlebihan hormon-hormon ini mungkin bisa bertanggung jawab terhadap induksi resistensi insulin.

Terdapat tiga organ sensitif insulin ekstra-pankreas utama yang berperan penting pada proses di atas, yakni otot skeletal, jaringan adiposa, dan hati. Defek pada kerja insulin di jaringan-jaringan ini biasanya mengawali resistensi insulin sistemik, yang secara progresif menyebabkan DM tipe 2.

a. Otot Skeletal

Resistensi insulin pada otot skeletal menjadi faktor ekstra-pankreas terpenting pada perkembangan DM tipe 2. Pada kondisi fisiologis, insulin menstimulasi sintesis glikogen dengan meningkatkan pengambilan glukosa dari plasma. Terdapat tiga faktor penting yang terlibat dalam pengambilan glukosa dan sintesis glikogen, yakni sintase glikogen, heksokinase, dan transporter glukosa GLUT4. Saat insulin berikatan dengan reseptornya pada sel otot, GLUT4 memindahkan glukosa dari kompartemen intraseluler ke membran plasma. Proses ini memungkinkan pengambilan glukosa dan mengurangi glukosa yang bersirkulasi.

Mutasi yang mengruangi ekspresi dari reseptor insulin ataupun GLUT4, begitu pula defek pada jalur signal akan mengurangi pengambilan glukosa ke otot, menyebabkan keadaan hiperglikemik. Di samping mutasi atau defek regulasi, faktor lingkungan juga berperan penting pada pengambilan glukosa oleh otot. Aktivitas fisik meningkatkan aliran darah ke sel otot skeletal, dan meningkatkan pemanfaatan glukosa. Obesitas, yang dihubungkan dengan inflamasi kronik, berkontribusi terhadap resistensi insulin dan DM tipe 2. Sebagai konsekuensi dari obesitas, peningkatan infiltrasi sel imun dan sekresi molekul proinflamasi di intermioseluler dan jaringan adiposa perimuskular menyebabkan inflamasi otot skeletal. Hal ini menyebabkan inflamasi miosit, kerusakan metabolisme miosit, dan berkontribusi pada resistensi insulin melalui efek parakrin.

b. Jaringan Adiposa

Jaringan adiposa meruoakan jaringan metabolik yang dinamis, mampu mensintesis komponen aktif biologik yang mengatur homeostasis metabolik pada tingkat sistemik. Insulin bekerja pada jaringan adiposa melalui dua cara, yakni menstimulasi pengambilan glukosa dan sintesis trigliserida, dan menekan hidrolisis trigliserida dan pengambilan asam lemak bebas serta gliserol dari sirkulasi. Pada fase makan, GLUT4 memungkinkan pengambilan glukosa dari aliran darah ke adiposit, mengaktifkan glikolisis dan bergabung ke jalur lipogenik. Gliserol-3-fosfat bersama asam lemak dari VLDL diesterifikasi, membentuk triasilgliserol.

Gangguan respon terhadap stimulasi insulin oleh jaringan adiposa bisa menyebabkan gangguan penekanan lipolisis, gangguan pengambilan glukosa, dan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas ke plasma walaupun pada keadaan tinggi insulin.

c. Hati

Di hati, insulin tidak hanya meregulasi produksi ataupun pemanfaatan glukosa, namun juga memperngaruhi metabolisme lemak. Ketika KGD meningkat dan insulin disekresi oleh sel beta, insulin yang berikatan dengan reseptor insulin di hati menginduksi autofosfolirasi reseptor. Pada fase fisiologis, kombinasi aksi glukagon dan insulin menyebabkan regulasi pasti dari pengeluaran glukosa hati. Ketika glukagon meninduksi produksi glukosa hati, insulin berperan sebagai inhibitor poten dari produksi glukosa ketika konsentrasinya di darah meningkat.

4.5 Diagnosis Diabetes Melitus

Kriteria diagnosis DM : (19)

1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dL. Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir, atau
2. Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa > 126 mg/dL. Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan setidaknya 8 jam, atau
3. Glukosa plasma 2 jam pada tes toleransi glukosa oral (TTGO) > 200 mg/dL. TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.

Hasil pemeriksaan glukosa darah 2 jam pasca pembebanan dibagi menjadi 3 yaitu :

1. < 140 mg/dL = normal
2. $140 - < 200$ mg/dL = toleransi glukosa terganggu
3. > 200 mg/dL = diabetes

4.6 Gangguan Metabolisme Glukosa pada Pasien Diabetes Melitus

Pada DM, terjadi kerusakan pada produksi ataupun sistem kerja insulin. Insulin sangat dibutuhkan pada metabolisme karbohidrat, sehingga metabolisme karbohidrat terganggu dan menyebabkan keadaan hiperglikemia karena glukosa tidak dapat digunakan dengan baik. (17)

Insulin disekresi sebagai respon atas meningkatnya konsentrasi glukosa dalam plasma darah. Konsentrasi ambang untuk ekresi tersebut adalah kadar glukosa pada saat puasa, yaitu antara $80 - 100$ mg/dL. Respon maksimal

diperoleh saat kadar glukosa berkisar antara 300 - 500 mg/dL. Insulin yang disekresikan dialirkan melalui aliran darah ke seluruh tubuh. (12)

Pengaturan metabolisme glukosa oleh insulin melalui berbagai mekanisme kompleks :

1. Meningkatkan difusi glukosa ke dalam sel

Pengangkutan glukosa ke dalam sel melalui proses difusi dengan bantuan protein pembawa; GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4, dan GLUT5. Sinyal yang ditransmisikan oleh insulin menarik pengangkut glukosa ke tempat yang aktif pada membran plasma. (11)

2. Peningkatan aktivitas enzim

Pada orang normal, separuh dari glukosa yang dimakan diubah menjadi energi lewat glikolisis dan separuh lagi disimpan sebagai lemak atau glikogen. Glikolisis akan menurun dalam keadaan tanpa insulin dan proses glikogenesis ataupun lipogenesis akan terhambat. Hormon insulin meningkatkan glikolisis sel-sel hati dengan cara meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang berperan. Bertambahnya glikolisis akan meningkatkan penggunaan glukosa, dan secara tidak langsung akan menurunkan pelepasan glukosa ke darah. Insulin juga menurunkan aktivitas glukosa-6-fosfatase, yaitu enzim yang berfungsi mengubah glukosa menjadi glukosa-6-fosfat, yang jika menumpuk dalam sel dapat menyebabkan retensi glukosa, yang mengarah pada DM tipe 2. (15)

3. Menghambat kerja cAMP

Selain menghambat secara langsung, insulin juga mengurangi terbentuknya cAMP yang memiliki sifat antagonis terhadap insulin. Insulin merangsang terbentuknya fosfodiesterase-cAMP. (12)

4. Mempengaruhi ekspresi gen

Enzim fosfoenolpiruvat karboksikinase mengkatalisis tahap yang membatasi kecepatan reaksi dalam glukoneogenesis. Sintesis enzim tersebut dikurangi oleh insulin, maka glukoneogenesis akan menurun. (11)

Penderita DM memiliki jumlah protein pembawa yang rendah, karena insulin yang mentranslokasikannya ke situs aktif tidak tersedia. Kondisi ini diperparah dengan peranan insulin pada pengaturan metabolisme glukosa. Glikolisis dan glikogenesis akan terhambat karena enzim yang berperan dalam kedua jalur tersebut diinaktivasi tanpa kehadiran insulin. Jalur metabolisme yang mengarah pada pembentukan glukosa dirangsang terutama oleh glukagon dan epinefrin yang bekerja melalui cAMP yang memiliki sifat antagonis terhadap insulin. Maka, penderita DM baik tipe I atau tipe II kurang dapat menggunakan glukosa yang diperolehnya melalui makanan, dan glukosa tersebut terakumulasi dalam plasma darah. (17)

4.7 Diabetes Melitus dan Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh adanya peningkatan produksi radikal bebas atau berkurangnya aktivitas pertahanan antioksidan atau keduanya. Senyawa tersebut ada yang bersifat radikal bebas dan ada yang dikatakan sebagai senyawa non-radikal. Disebut dengan radikal bebas apabila terdiri dari molekul yang tidak stabil dan bersifat reaktif sehingga dapat menyerang makromolekul lain seperti lipid, karbohidrat, protein dan asam nukleat. Hal ini mengakibatkan stres oksidatif dalam spektrum luas baik dalam mekanisme

molekuler maupun seluler dari berbagai penyakit yang ditemukan pada manusia. (20)

Kondisi stres oksidatif yang diinduksi hiperglikemia pada DM biasa dikaitkan dengan peningkatan apoptosis sel endotel secara *in vitro* dan *in vivo*. Mekanisme ROS dalam membuat kerusakan jaringan pada kondisi hiperglikemia dipercepat dengan empat mekanisme molekuler penting yaitu aktivasi protein kinase C, peningkatan jalur heksosamin, peningkatan produk akhir glikasi, dan peningkatan jalur poliol. (15)

Di dalam sel, kondisi hiperglikemia tersebut akan merangsang over produksi superoksida pada mitokondria dan overproduksi *nitric oxide*, dimana keduanya dapat menginduksi *nitric oxide synthase* dan *endothelial nitric oxide synthase*. Selanjutnya, NAD(P)H akan menghasilkan sejumlah besar superoksida. Produksi superoksida berlebih yang disertai dengan peningkatan *nitric oxide* akan mendukung terbentuknya oksidan peroksinitrit yang kuat, yang dapat merusak DNA. Adanya kerusakan pada DNA ini selanjutnya akan menstimulus aktivasi dari enzim polinuklear polimerase sehingga terjadi penurunan aktifitas *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase* dan menghasilkan disfungsi endotel yang pada gilirannya akan menyebabkan komplikasi pada DM. (17,20)

Di lain pihak, adanya asam lemak bebas yang berlebih atau kondisi hiperlipidemia juga dapat menyebabkan overproduksi ROS yang selanjutnya dapat mengakibatkan kerusakan DNA mitokondria dan malfungsi dari sel β pankreas yang semuanya akan berdampak pada munculnya stres oksidatif pada DM. Overproduksi ROS juga akan merangsang oksidasi LDL yang tidak dapat dikenali oleh

reseptor LDL, sehingga pada akhirnya akan menyebabkan plak aterosklerotik. Overproduksi ROS pada gilirannya juga dapat meningkatkan ekspresi NADPH oleh jalur protein kinase C yang diinduksi oleh glukosa, pembentukan produk akhir glikasi, dan akumulasi sorbitol yang menyebabkan munculnya disfungsi endotel pembuluh darah. Di lain pihak, ROS yang berlebihan juga dapat mengganggu aktivitas NOS endotel dan proses produksi NO, sehingga terjadi gangguan vasodilatasi pembuluh darah. (20)

4.8 Induksi Diabetes Melitus

4.8.1 Pemberian Sukrosa

Sukrosa termasuk salah satu disakarida, yang di dalamnya terdiri dari komponen-komponen D-glukosa dan D-fruktosa. Rumus molekulnya adalah $C_{22}H_{22}O_{11}$, berat molekul 342 g/mol, dengan berat jenis 1,6 g/ml dan titik leleh 160°C. (21)

Pemberian sukrosa yang tinggi dapat menginduksi terjadinya obesitas dan resistensi insulin pada hewan coba (tikus). Pada tikus Wistar yang diberi sukrosa ke dalam air minum (30%) sebagai sumber kalori tambahan telah terbukti menjadi cara yang berhasil mendorong obesitas perut, hipertensi, hiperlipidemia, dan hiperinsulinemia. Pada tikus, diet sukrosa tinggi menginduksi resistensi insulin secara independen dari perubahan komposisi tubuh. Mekanisme ini melibatkan perubahan sinyal insulin pasca reseptor. (21)

Sukrosa dalam sel epitel usus halus akan dihidrolisis oleh enzim sucrase, menghasilkan glukosa dan fruktosa. Pada usus halus terjadinya penyerapan glukosa dan masuk ke peredaran darah, sehingga meningkatkan kadar glukosa

darah. Induksi sukrosa pada hewan juga dapat menyebabkan inflamasi pada pankreas. (4,22)

4.8.2 Pemberian Aloksan

Aloksan (2, 4, 5, 6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) adalah senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paruh pada suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal, dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kgBB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2 - 3 kalinya. Pemberian aloksan adalah cara yang tepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa, yaitu glukosa transporter 2 (GLUT 2). (23)

Kerja sitotoksik aloksan diperantarai oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS), dimana aloksan dan produk reduksinya memasuki siklus redoks, dan membentuk produk samping radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi H₂O₂ menjadi radikal hidroksil yang sangat reaktif yang terbentuk melalui reaksi Fenton. Kerja ROS simultan dengan meningkatnya kadar kalsium sitosol yang menyebabkan cepat rusaknya sel beta pankreas. (24)

4.8.3 Pemberian STZ

Streptozotisin (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-D-gluko piranose] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes*. STZ dapat digunakan untuk menginduksi baik

DM tipe satu maupun tipe dua pada hewan uji. Dosis yang digunakan untuk menginduksi DM tipe satu untuk intravena adalah 40 - 60 mg/kg, sedangkan dosis intraperitoneal adalah lebih dari 40 mg/kgBB. STZ juga dapat diberikan secara berulang, untuk menginduksi DM tipe satu yang diperantarai aktivasi sistem imun. (21)

STZ menembus sel beta melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler menghasilkan perubahan DNA sel beta pankreas. Alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosurea mengakibatkan kerusakan pada DNA sel beta pankreas. Kerusakan DNA tersebut nantinya akan mengaktifkan poly adenosine diphosphate (ADP)-ribosylation. Proses ini akan mengakibatkan penghabisan nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+) seluler, selanjutnya akan terjadi pengurangan adenosine triphosphate (ATP) dan akhirnya akan menghambat sekresi dan sintesis insulin. Produksi ATP yang terbatas selanjutnya akan mengakibatkan pengurangan nukleotida sel beta pankreas. (25)

STZ merupakan donor NO (nitric oxide) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cyclic guanosine monophosphate cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme di dalam sel. (26)

4.8.4 Pemberian High Fat Diet + Propiltiourasil

High Fat Diet merupakan induksi yang akan menghambat kerja enzim lipoprotein lipase maka terjadi peningkatan enzim HMG-KoA reduktase. HMG-KoA reduktase merupakan suatu enzim yang diperlukan untuk

metabolisme lemak karena dapat memproduksi kolesterol. Pakan tinggi lemak berfungsi meningkatkan kadar lemak serta kolesterol dalam darah yang melalui sistem pencernaan. (27)

Pemberian diet tinggi lemak dan PTU bertujuan untuk menginduksi peningkatan kadar LDL. PTU merupakan zat antitiroid golongan tionamida yang bekerja menghambat enzim peroksidase sehingga oksidasi ion iodida dan gugus iodotirosil terganggu. Pemberian PTU berlebihan dapat menimbulkan gejala hipotiroidisme, salah satunya memperlambat metabolisme yang merupakan faktor risiko dari peningkatan kadar profil lemak dalam darah yang dapat menimbulkan penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis. (27)

BAB V

EKSTRAKSI

5.1 Definisi Ekstraksi

Ekstraksi adalah pemisahan bagian tumbuhan yang aktif dengan menggunakan pelarut selektif melalui prosedur standar. Teknik ekstraksi semacam itu memisahkan metabolit tanaman yang larut dan meninggalkan jejak seluler yang tidak larut. Produk yang diperoleh dari tumbuhan merupakan campuran metabolit yang relatif kompleks, dalam keadaan cair atau semipadat atau dalam bentuk bubuk kering, dan dimaksudkan untuk penggunaan oral atau eksternal. (28)

Beberapa faktor yang sangat berpengaruh terhadap kecepatan difusi pada proses ini adalah :

1. Ukuran partikel, dimana ukuran partikel yang semakin kecil akan memperluas kontak antara permukaan padatan *inert* dengan pelarut, dan semakin pendek jarak difusi antara solut dengan *solvent* sehingga kecepatan ekstraksi akan semakin tinggi. (29)
2. Kecepatan pengadukan, dimana semakin cepat laju pengadukan yang digunakan dalam proses ekstraksi, maka partikel yang terdistribusi dalam luas permukaan kontak akan lebih luas terhadap pelarut. Selain itu, kecepatan pengadukan berpengaruh terhadap suspensi partikel yang dapat mencegah terjadinya pengendapan bahan-bahan yang akan diekstrak. (30)

3. Waktu ekstraksi, merupakan salah satu faktor penentu kecepatan difusi dari sebuah proses ekstraksi padat-cair. Tetapi, penambahan waktu yang terlalu banyak tidak sebanding dengan *yield* yang diperoleh. Maka, dalam ekstraksi diperlukan optimasi waktu agar proses ekstraksi berjalan secara optimal. (31)
4. Kelarutan sebuah zat aktif dalam padatan *inert* akan meningkat seiring dengan kenaikan suhu pelarut. Koefisien difusi akan bertambah tinggi seiring dengan kenaikan suhu sehingga meningkatkan laju ekstraksi. (29)
5. Semakin banyak pelarut yang digunakan maka kecepatan difusi suatu zat meningkat dan menyebabkan hasil perolehan *yield* semakin besar, tetapi tidak ekonomis jika kuantitas pelarut yang digunakan terlalu banyak. Dalam pemilihan jenis pelarut perlu memperhatikan beberapa faktor seperti selektivitas pelarut, perbedaan titik didih antara pelarut dengan zat akan diekstrak, dan reaktifitas. (31)

5.2 Tipe Ekstraksi

1. Maserasi

Maserasi merupakan metode sederhana yang paling banyak digunakan. Cara ini sesuai, baik untuk skala kecil maupun skala industri. Metode ini dilakukan dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah *inert* yang tertutup pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi

dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Kerugian utama dari metode maserasi ini adalah memakan banyak waktu, pelarut yang digunakan cukup banyak, dan besar kemungkinan beberapa senyawa hilang. Selain itu, beberapa senyawa mungkin saja sulit diekstraksi pada suhu kamar. Namun di sisi lain, metode maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil. (30)

2. *Ultrasound – Assisted Solvent Extraction*

Metode ini merupakan metode maserasi yang dimodifikasi dengan menggunakan bantuan *ultrasound* (sinyal dengan frekuensi tinggi, 20 kHz). Wadah yang berisi serbuk sampel ditempatkan dalam wadah *ultrasonic* dan *ultrasound*. Hal ini dilakukan untuk memberikan tekanan mekanik pada sel hingga menghasilkan rongga pada sampel. Kerusakan sel dapat menyebabkan peningkatan kelarutan senyawa dalam pelarut dan meningkatkan hasil ekstraksi. (29)

3. Perkolasi

Pada metode ini, serbuk sampel dibasahi secara perlahan dalam sebuah perkolator (wadah silinder yang dilengkapi dengan kran pada bagian bawahnya). Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel dan dibiarkan menetes perlahan pada bagian bawah. Kelebihan dari metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru. Sedangkan kerugiannya adalah jika sampel dalam perkolator tidak homogen, maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area. Selain itu, metode ini juga

membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu.
(30)

4. Soxhlet

Metode ini dilakukan dengan menempatkan serbuk sampel dalam sarung selulosa (dapat digunakan kertas saring) dalam klonsong yang ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu dan suhu penangas diatur di bawah suhu reflux. Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi yang kontinyu, sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu. Kerugiannya adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi karena ekstrak yang diperoleh terus-menerus berada pada titik didih. (29)

5. *Reflux* dan destilasi uap

Pada metode *reflux*, sampel dimasukkan bersama pelarut ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih. Uap terkondensasi dan kembali ke dalam labu.

Destilasi uap memiliki proses yang sama dan biasanya digunakan untuk mengekstraksi minyak esensial (campuran berbagai senyawa menguap). Selama pemanasan, uap terkondensasi dan destilat (terpisah sebagai 2 bagian yang tidak saling bercampur) ditampung dalam wadah yang terhubung dengan kondensor. Kerugian dari kedua metode ini adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi. (29)

6. Infusa

Merupakan proses ekstraksi seperti maserasi. Bahan obat digiling menjadi bubuk halus, kemudian ditempatkan di dalam wadah yang bersih. Pelarut ekstraksi panas atau dingin kemudian dituangkan di atas bahan obat, direndam, dan disimpan untuk waktu yang singkat. Metode ini cocok untuk ekstraksi konstituen bioaktif yang mudah larut. Selain itu, ini adalah metode yang tepat untuk persiapan ekstrak segar sebelum digunakan. Rasio pelarut terhadap sampel biasanya 4 : 1 atau 16 : 1 tergantung pada tujuan penggunaan. (32)

Bubuk kasar obat mentah (50 g) dibasahi dalam wadah yang sesuai dengan penutup, dengan 50 ml air dingin dan didiamkan selama 15 menit. Kemudian ditambahkan 900 ml air mendidih, dan wadah ditutup rapat dan didiamkan selama 30 menit. Campuran disaring dan air yang cukup dilewatkan untuk membuat infusa berukuran 1000 ml. Jika aktivitas infusa dipengaruhi oleh panas air mendidih, air dingin harus digunakan. Karena infusa segar tidak dapat disimpan dengan baik, infusa harus dibuat segera dan dalam jumlah kecil pada saat digunakan. (33)

5.3 Kegunaan Ekstraksi

Tujuan dari prosedur ekstraksi standar untuk bagian tanaman obat adalah untuk mencapai bagian yang diinginkan secara terapeutik dan untuk menghilangkan bahan yang tidak diinginkan dengan pelarut selektif yang dikenal sebagai menstruum. Ekstrak yang diperoleh, setelah standarisasi, dapat digunakan sebagai bahan obat dalam bentuk tincture atau ekstrak cair atau diproses lebih lanjut untuk digabungkan dalam bentuk sediaan seperti tablet dan kapsul. Produk ini semua mengandung campuran kompleks

dari banyak metabolit tanaman obat, seperti alkaloid, glikosida, terpenoid, flavonoid dan lignan. Agar dapat digunakan sebagai obat modern, ekstrak dapat diproses lebih lanjut. (33)

5.4 Pelarut

Ekstraksi adalah suatu cara untuk memisahkan campuran beberapa zat menjadi komponen-komponen yang terpisah. Ada dua syarat agar pelarut dapat digunakan di dalam proses ekstraksi, yaitu pelarut tersebut harus merupakan pelarut terbaik untuk bahan yang akan diekstraksi, dan pelarut tersebut harus dapat terpisah dengan cepat setelah pengocokan. (30)

Pemilihan pelarut pada umumnya dipengaruhi oleh faktor-faktor antara lain :

1. Selektivitas : pelarut dapat melarutkan semua zat yang akan diekstrak dengan cepat dan sempurna.
2. Titik didih pelarut : pelarut harus mempunyai titik didih yang cukup rendah sehingga pelarut mudah diuapkan tanpa menggunakan suhu tinggi pada proses pemurnian dan jika diuapkan tidak tertinggal dalam minyak.
3. Pelarut tidak larut dalam air.
4. Pelarut bersifat inert sehingga tidak bereaksi dengan komponen lain.
5. Harga pelarut semurah mungkin
6. Pelarut mudah terbakar. (31)

BAB VI

JENIS-JENIS HERBAL

6.1 Jamu

Gambar 6.1 Logo Jamu (58)



Jamu adalah minuman herbal tradisional khas Indonesia yang masih ada sampai zaman obat modern sekarang ini. Bahan-bahan jamu berasal dari tumbuh-tumbuhan yang langsung diperoleh dari alam sehingga mudah didapatkan dan jamu tidak mengandung kimia sintetik sehingga efek sampingnya tidak terlalu besar. Jamu harus memenuhi beberapa syarat, yakni aman sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan, klaim khasiat dibuktikan berdasarkan data empiris, dan memenuhi persyaratan mutu yang berlaku. (34)

6.2 Obat Herbal Terstandar

Gambar Error! No text of specified style in



Obat Herbal Terstandar (OHT) adalah produk yang mengandung bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah distandardisasi. (35)

6.3 Fitofarmaka

Gambar Error! No text of specified style in



Fitofarmaka adalah produk yang mengandung bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik serta bahan baku dan produk jadinya telah distandardisasi. (36)

BAB VII

DAUN KELOR

7.1 Morfologi dan Taksonomi

Moringa oleifera merupakan tumbuhan yang berhabitus pohon yang selalu berdaun (*evergreen*) yang mencapai tinggi 10 – 12 m. Batang *Moringa oleifera* berkayu, permukaan kasar, percabangan sympodial, tumbuh lurus dan memanjang. Kulit batang *Moringa oleifera* berwarna abu-abu yang pucat atau cokelat, halus atau halus berkerut. Daun *Moringa oleifera* berwarna hijau, merupakan daun majemuk bertangkai panjang yang tersusun berseling, imparipinatus. Bunga *Moringa oleifera* berbentuk segitiga, berwarna putih kekuningan dan memiliki tudung pelepeh berwarna hijau. Bunga memiliki aroma dan mekar sepanjang tahun. Polong *Moringa oleifera* berbentuk segitiga yang berukuran 20 – 60 cm, berwarna hijau saat muda dan berubah menjadi cokelat. Biji *Moringa oleifera* berwarna cokelat kehitaman yang berbentuk bulat. (37)

Gambar **Error! No text of specified style in document..5**



Taksonomi *Moringa oleifera* : (38)

Kingdom : Plantae

Sub kingdom : Tracheobionta (*vascular plants*)

Superdivisi : Spermatophyta (*seed plants*)

Divisi : Magnoliophyta (*flowering plants*)

Kelas : Magnoliopsida (*dicotyledons*)

Subkelas : Dilleniidae

Famili : Moringaceae

Genus : *Moringa*

Spesies : *Moringa oleifera* Lam

7.2 Bahan Aktif

Kelor (*Moringa oleifera*) merupakan tumbuhan yang diakui memiliki banyak kegunaan secara nasional dan internasional. Di Indonesia, kelor digunakan untuk

pemenuhan pangan, obat-obatan, bahan kosmetik, dan ritual adat budaya. Di Guatemala, masyarakat menggunakan kelor untuk menyembuhkan penyakit infeksi kulit, demam, flu. Di Bangladesh, masyarakatnya menggunakan kelor untuk mengobati DM, sembelit, gangguan pencernaan, dan edema. (37)

Bagian tumbuhan kelor yang sering dimanfaatkan di Indonesia adalah daun. Daun kelor mengandung vitamin A lebih banyak dari wortel, lebih banyak kalsium dari susu, lebih banyak zat besi dari bayam, lebih banyak vitamin C dari jeruk, dan lebih banyak potasium dari pisang. (39)

Mekanisme utama dalam mencegah kerusakan akibat stres oksidatif adalah keseimbangan ROS dan antioksidan, sehingga membutuhkan pemanfaatan suplemen makanan tanaman kaya antioksidan seperti *Moringa oleifera* yang bisa menjadi pendekatan dalam pengobatan DM. (40)

Tingginya konsentrasi antioksidan dalam kelor dapat digunakan pada pasien dengan kondisi peradangan, termasuk kanker, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular. Beta karoten yang ditemukan dalam kelor telah terbukti bertindak sebagai antioksidan. Antioksidan akan bermanfaat dalam menghalangi perkembangan sel-sel kanker sedangkan potasium berfungsi untuk menyingkirkan sel-sel kanker. Selain itu, asam amino yang terkandung dalam kelor dapat meningkatkan sistem imun. (40)

Kandungan beta karoten pada ekstrak daun kelor juga melindungi membran lipid dari peroksidasi dan sekaligus menghentikan reaksi rantai dari radikal bebas. Ekstrak daun kelor juga mengandung beta sitosterol yang menurunkan kadar kolesterol dengan cara menurunkan konsentrasi LDL

dalam plasma dan menghambat reabsorpsi kolesterol dari sumber endogen. (41)

Kelor memiliki efek hipolipidemik. Banyak senyawa bioaktif yang ditemukan pada kelor yang dapat mempengaruhi homeostasis lipid. Senyawa fenolik, serta flavonoid, memiliki peran penting dalam regulasi lipid. Hal ini terlibat dalam penghambatan aktivitas esterase kolesterol pankreas, sehingga mengurangi dan menunda penyerapan kolesterol, dan mengikat asam empedu dengan membentuk kompleks yang tidak larut, dan meningkatkan ekskresi tinja sehingga mengurangi konsentrasi kolesterol plasma. (40)

Flavonoid umumnya terdapat pada tumbuhan sebagai glikosida. Gugusan gula bersenyawa pada satu atau lebih grup hidroksil fenolik. Flavonoid terdapat pada seluruh bagian tanaman, termasuk pada buah, tepung sari, dan akar. Bagi manusia, dosis kecil flavon bekerja sebagai stimulan pada jantung, hesperidin mempengaruhi pembuluh darah kapiler. Flavon terhidroksilasi bekerja sebagai diuretik dan sebagai antioksidan pada lemak. (42)

Flavonoid diduga berperan dalam meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel beta pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi. Flavonoid diduga juga dapat memperbaiki sensitifitas reseptor insulin. (4)

Penelitian yang dilakukan pada tahun 2014 oleh Susi Dewiyeti dan Saleh Hidayat, berjudul Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.) sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus musculus* L.) Hiperglikemik, menemukan bahwa pemberian ekstrak daun kelor dengan berbagai konsentrasi mempunyai pengaruh dalam menurunkan kadar gula darah pada mencit galur Swiss

Webster. Hal tersebut dilihat dari hasil analisis varian penutupan KGD dengan signifikansi $0,000 < \alpha 0,05$. Ekstrak daun kelor dengan dosis 30% memiliki persentase penurunan kadar glukosa paling tinggi dibandingkan dengan 10% dan 20% yaitu sebesar 53,19%. Berat badan mencit memiliki korelasi lemah dengan KGD mencit, ditunjukkan dengan nilai koefisien korelasi yaitu 0,49. (43)

Penelitian oleh Arleni Syamra, dkk. pada bulan September 2017 dengan judul Pemberian Rebusan Daun Kelor Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Penderita Diabetes Melitus (DM) menyimpulkan bahwa pemberian air rebusan daun kelor dapat menurunkan KGD pada pasien penderita DM. Dari pemberian air rebusan daun kelor selama 4 hari. Maka penurunan KGD terlihat pada pemberian air rebusan daun kelor di hari ke 4 penelitian. (16)

Penelitian yang dilakukan oleh Yenny Safitri pada tahun 2017, berjudul Pengaruh Pemberian Rebusan Daun Kelor Terhadap Kadar Gula Darah Pada Penderita DM Tipe 2 di Kelurahan Bangkinang Kota Wilayah Kerja Puskesmas Tahun 2017 menemukan bahwa terdapat perbedaan antara KGD sebelum dan setelah diberikan rebusan daun kelor pada penderita DM tipe 2 di Kelurahan Bangkinang Kota wilayah kerja Puskesmas Bangkinang Kota tahun 2017. (2)

Penelitian oleh Roy Radiansah, dkk. dengan judul Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Sebagai Alternarif Untuk Menurunkan Kadar Gula Darah Pada Mencit menyimpulkan bahwa ekstrak (infusa) daun kelor terbukti dapat menurunkan KGD pada mencit secara signifikan, dan konsentrasi ekstrak (infusa) daun kelor yang relatif efektif dalam menurunkan KGD adalah sebesar 20% ($\alpha = 0,05$). (44)

Penelitian yang dilakukan oleh Ida Ayu Pitriya, dkk. dengan judul Efek Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleeifera*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Menit (*Mus musculus*) menemukan bahwa ekstrak buah kelor dapat menurunkan KGD menit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak buah kelor dapat menurunkan KGD mencit dengan konsentrasi paling efektif 10% dengan $\alpha = 0,05$. (45)

7.3 Penentuan Dosis Ekstrak

Secara umum, dasar penemuan obat-obatan termasuk obat herbal, adalah melalui beberapa prosedur yang diyakini memiliki nilai kebenaran. Cara yang pertama dikenal adalah berdasarkan pengalaman empiris secara turun temurun. Cara ini menghasilkan beberapa obat yang dikelompokkan sebagai obat tradisional dan jamu. Cara kedua melalui prosedur yang lebih ilmiah, yakni dengan memahami tempat kerja obat, sehingga dipahami interaksi obat dengan reseptor. Penemuan obat dengan cara ini biasanya dapat menjelaskan bagaimana mekanisme efek terapi dan efek samping dari obat tersebut. Cara ketiga adalah cara kebetulan dalam meneliti atau perjalanan pemanfaatan obat tertentu. Cara yang keempat adalah melalui skrining. (46)

Metode yang disepakati saat ini adalah metode uji praklinik dan uji klinik. Uji-uji ini adalah suatu pengujian khasiat serta keamanan obat sebelum digunakan secara luas. Uji praklinik dilakukan pada hewan. dan dari uji ini diperoleh informasi tentang efek farmakologis, profil farmakokinetik, dan toksisitas calon obat. Setelah calon obat dinyatakan mempunyai kemanfaatan dan aman pada hewan, maka selanjutnya diuji pada manusia (uji klinik), yang memiliki 5 fase. Uji klinik fase I bertujuan untuk

mendapatkan dosis maksimum yang dapat ditoleransi. Dosis oral yang dianjurkan adalah 1/50 dosis minimal pada hewan yang dapat menimbulkan efek, dan dosis tersebut dinaikkan perlahan sampai terjadi efek yang tidak diinginkan. Pada fase II, diamati efikasi pada penyakit yang diobati. Mulai dilakukan pengembangan dan uji stabilitas bentuk sediaan obat, dan pada fase III obat baru dibandingkan efek dan keamanannya dengan obat pembanding yang sudah diketahui. Fase IV, disebut juga studi pasca pemasaran, dilakukan setelah obat dipasarkan. Studi ini dilakukan dalam rentang waktu lama, untuk melihat nilai terapeutik dan pengalaman jangka panjang dalam menggunakan obat. (47)

Studi penentuan dosis dalam tahapan uji klinik dimaksudkan untuk dapat menentukan dosis efektif yang kemudian konsisten diberikan pada fase-fase selanjutnya dalam uji klinik maupun setelah kemudian dapat diedarkan. Studi penentuan dosis dilakukan sebelum fase III uji klinik. (46)

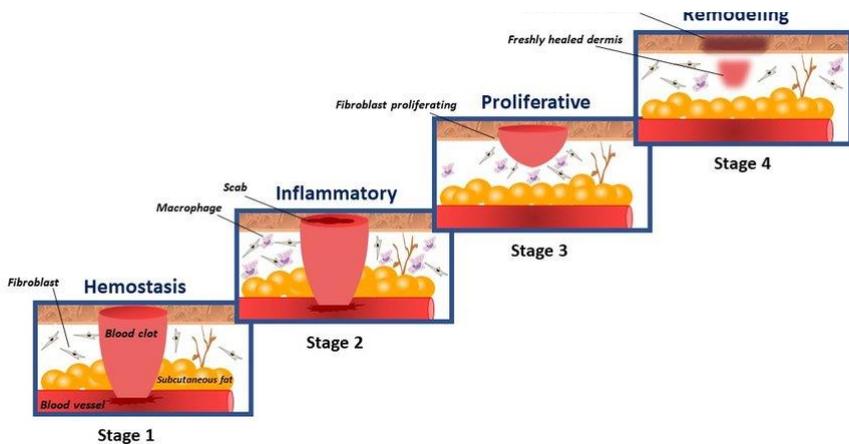
BAB VIII

PROSES PENYEMBUHAN LUKA

Luka merupakan terputusnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh, yang bervariasi mulai dari yang paling sederhana seperti lapisan epitel dari kulit, sampai lapisan yang lebih dalam seperti jaringan subkutis, lemak, dan otot bahkan tulang beserta struktur lainnya seperti tendon, pembuluh darah dan saraf, sebagai hasil tindakan medis, maupun perubahan kondisi fisiologis. (48)

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks, karena adanya kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan. Penggabungan respon vaskuler, aktivitas seluler, dan terbentuknya senyawa kimia sebagai substansi mediator di daerah luka merupakan komponen yang saling terkait pada proses penyembuhan luka. (49)

Gambar 8.6 Proses Penyembuhan Luka (59)



Proses penyembuhan luka terbagi menjadi beberapa fase, yakni homeostasis, inflamasi, migrasi, proliferasi, dan maturasi.

1. Fase homeostasis

Pendarahan mengaktifkan sistem homeostasis, yang menginisiasi komponen eksudat seperti faktor pembekuan darah. Fibrinogen di dalam eksudat memiliki mekanisme pembekuan darah dengan cara koagulasi terhadap eksudat (darah tanpa sel dan platelet) dan pembentukan jaringan fibrin, kemudian memproduksi agen pembekuan darah dan menyebabkan pendarahan berhenti. Keratinosit dan fibroblas memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka. Keratinosit akan menstimulasi fibroblas untuk mensintesis faktor pertumbuhan, lalu akan terjadi stimulasi proliferasi keratinosit. Selanjutnya, fibroblas mendapatkan fenotipe miofibroblas di bawah kontrol dari keratinosit. Homeostasis memiliki peran protektif yang membantu dalam penyembuhan luka. Pelepasan protein yang mengandung eksudat ke dalam luka menyebabkan vasodilatasi dan pelepasan histamin maupun serotonin. Hal ini memungkinkan fagosit memasuki daerah yang mengalami luka dan memakan jaringan yang mengalami nekrosis. (49)

2. Fase inflamasi

Pada tahap ini, akan terjadi respon peradangan; tumor, calor, rubor, dolor, dan functio laesa, sebagai dampak dari neutrofil yang menginvasi daerah radang. Tujuan utama fase ini adalah menyingkirkan jaringan yang mati, dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen. (48)

3. Fase migrasi

Tahap migrasi merupakan pergerakan sel epitel dan fibroblas pada daerah yang mengalami cedera untuk menggantikan jaringan yang rusak atau hilang. Sel ini meregenerasi dari tepi, dan secara cepat bertumbuh di daerah luka pada bagian yang telah tertutup darah beku bersamaan dengan pengerasan epitel. (50)

4. Fase proliferasi

Tahap proliferasi terdiri dari neoangiogenesis, fibroblast, dan re-epitelisasi.

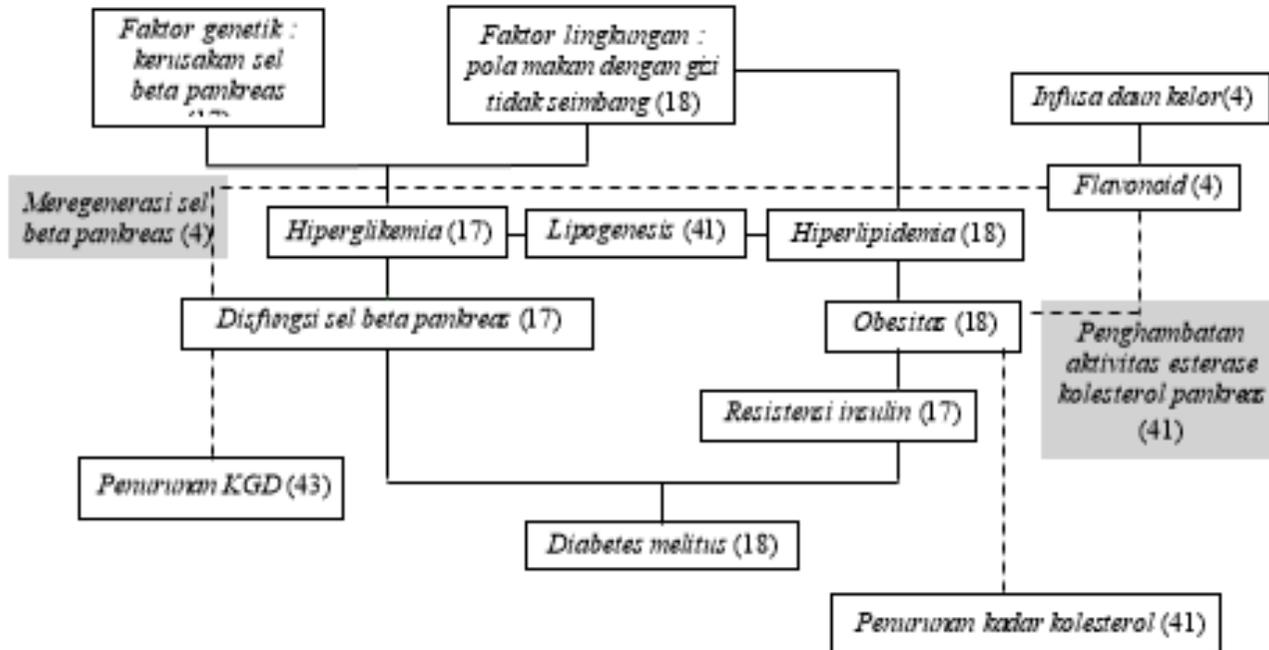
Jaringan yang tergranulasi terbentuk oleh pembuluh darah kapiler dan limfatik ke dalam luka dan kolagen yang disintesis oleh fibroblast dan memberikan kekuatan pada kulit. Sel epitel kemudian mengeras dan memberikan waktu untuk kolagen memperbaiki jaringan yang luka. Proliferasi dari fibroblas dan sintesis kolagen berlangsung selama dua minggu. (49)

5. Fase maturasi

Pada fase ini, terjadi pembentukan jaringan penghubung selular dan penguatan epitel baru. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya. (48)

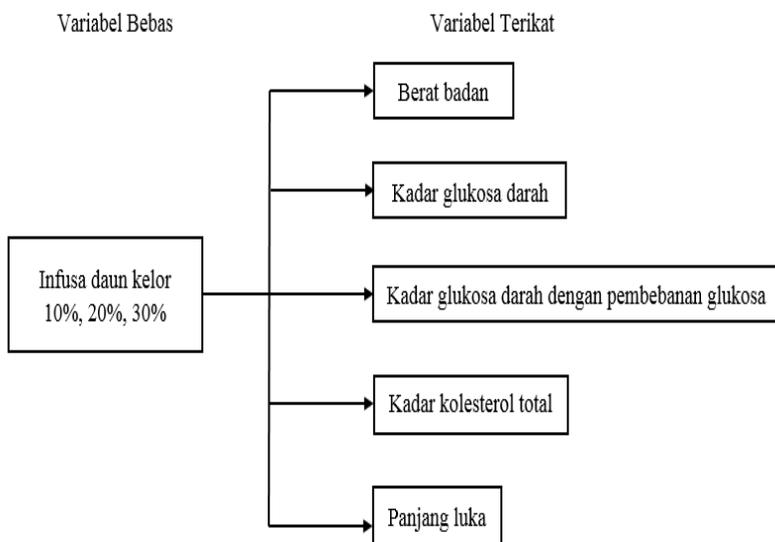
Kerangka Teori

Gambar 8.2 Kerangka Teori



Kerangka Konsep

Sukrosa dan pakan aterogenik dapat menyebabkan hiperglikemia dan hiperkolesterolemia pada mencit, dan dilakukan analisis daun kelor sebagai terapi penurunan berat badan, KGD, KGD dengan pembebanan glukosa, kolesterol, dan penutupan luka. Konsep penelitian ini untuk menganalisis efek penurunan berat badan, KGD, KGD dengan pembebanan glukosa, kolesterol total, dan penutupan luka dari infusa daun kelor yang dapat dilihat pada gambar 8.3 berikut



BAB IX

METODE PENELITIAN

9.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *posttest only controlled group design* pada mencit jantan hiperglikemia dan hiperkolesterolemia. Dengan rancangan ini, memungkinkan peneliti untuk mengukur pengaruh perlakuan (intervensi) pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok eksperimen dengan kelompok kontrol. Tetapi rancangan ini tidak memungkinkan peneliti untuk menentukan sejauh mana atau seberapa besar perubahan itu terjadi, sebab tes dilakukan pada akhir perlakuan.

9.2 Tempat dan Waktu Penelitian

9.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Fitokimia Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia (FK-UMI) untuk pembuatan infusa daun kelor, dan di *Animal House* FK-UMI untuk memulai proses aklimatisasi dan pemberian infusa pada hewan coba.

9.2.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian ini dilakukan tahun 2022 mulai dari seminar proposal sampai seminar hasil, berkisar \pm 3 bulan

Sampel Penelitian

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan. Pemilihan mencit sebagai hewan coba berdasarkan pertimbangan bahwa secara genetik mencit mempunyai kemiripan dengan manusia dan mempunyai kemampuan adaptasi terhadap lingkungan laboratorium. Alokasi sampel (pengelompokan) dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi.

9.3 Kriteria Penerimaan

9.3.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah :

1. Jenis kelamin jantan
2. Kondisi sehat (aktif dan tidak cacat)
3. Usia 2 - 3 bulan
4. Berat badan 25 - 30 gram

9.3.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah mencit jantan mati selama masa penelitian. Setelah didapatkan sampel yang homogen melalui skrining dengan kriteria inklusi dan eksklusi di atas, dilakukan pembagian kelompok sampel yang homogen sehingga setiap anggota sampel mempunyai kesempatan sama untuk menempati kelompoknya. Penelitian berlangsung dengan menganut sistem perlakuan hewan secara baik dan benar ditinjau dari prinsip 3R (*Reduction, Replacement, Refinement*) serta prinsip 5F (*Freedom from Hunger and Thirst, Freedom from Discomfort, Freedom from Pain, Injury or Disease, Freedom to Express Normal Behaviour, Freedom from Fear and Distress*), dan diberlakukan kriteria Putus Uji apabila subjek penelitian mengalami sakit

atau kematian sehingga tidak bisa memenuhi prosedur penelitian yang membutuhkan waktu selama 21 hari.

9.4 Perkiraan Besar Sampel

Perkiraan besar sampel menggunakan formula *Federer*, dengan perhitungan sebagai berikut :

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

Keterangan :

n = besar sampel

t = jumlah perlakuan

$$(n - 1)(5 - 1) \geq 15$$

$$(n - 1)(4) \geq 15$$

$$(4n - 4) \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 5$$

Setiap kelompok perlakuan terdapat minimal 5 ekor mencit jantan. Peneliti memilih untuk menggunakan 5 ekor mencit jantan tiap kelompok untuk menjaga kematian hewan coba dengan jumlah kelompok perlakuan sebanyak 5 kelompok sehingga jumlah seluruh sampel penelitian sebanyak 25 ekor, yang dibagi menjadi:

1. Kelompok 1 (K1), kontrol negatif, mencit tidak diberi perlakuan apapun, hanya diberi makan dan minum secara normal di dalam kandangnya.
2. Kelompok 2 (K2), kontrol positif, mencit diinduksi sukrosa dan HFD + PTU.
3. Kelompok 3 (K3), mencit diinduksi sukrosa dan HFD + PTU, dan diberi infusa daun kelor 10%.
4. Kelompok 4 (K4), mencit diinduksi sukrosa dan HFD + PTU, dan diberi infusa daun kelor 20%.

5. Kelompok 5 (K5), mencit diinduksi sukrosa dan HFD + PTU, dan diberi infusa daun kelor 30%.

Penentuan dosis perlakuan mengikuti penelitian yang dilakukan dengan cara melakukan *preliminary study*.

9.5 Variabel yang Diamati

9.5.1 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah pengamatan berat badan, KGD, KGD dengan pembebanan glukosa, kadar kolesterol total, dan panjang luka mencit dengan menggunakan tes strip dan penggaris.

9.5.2 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis pemberian infusa daun kelor.

9.6 Definisi Operasional

Defenisi operasional pada penelitian, yakni :

9.6.1 Infusa Daun Kelor

Definisi : Daun kelor yang diekstrak menggunakan pelarut air

Cara ukur : Menimbang

Alat ukur : Timbangan

Hasil ukur : mg/kgBB

Skala ukur : Rasio

9.6.2 Berat Badan Mencit Jantan

Definisi : Berat badan yang ditimbang menggunakan timbangan

Cara ukur : Menimbang

Alat ukur : Timbangan

Hasil ukur : g

Skala ukur : Rasio

9.6.3 Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan

Definisi	: Kadar glukosa darah yang diperoleh dengan menggunakan glukometer
Cara ukur	: Menggunakan stick
Alat ukur	: Glukometer
Hasil ukur	: mg/dL
Skala ukur	: Rasio

9.6.4 Kadar Glukosa Darah dengan Pembebanan Glukosa Mencit Jantan

Definisi	: Kadar glukosa darah 2 jam <i>postprandial</i> yang diperoleh dengan menggunakan glukometer
Cara ukur	: Menggunakan stick
Alat ukur	: Glukometer
Hasil ukur	: mg/dL
Skala ukur	: Rasio

9.6.5 Kadar Kolesterol Total Mencit Jantan

Definisi	: Kadar kolesterol total yang diperoleh menggunakan lipidometer
Cara ukur	: Menggunakan stick
Alat ukur	: Lipidometer
Hasil ukur	: mg/dL
Skala ukur	: Rasio

9.6.6 Panjang Luka Mencit Jantan

Definisi	: Panjang luka yang dicatat dari hasil pengukuran
----------	---

	menggunakan penggaris
Cara ukur	: Menggunakan penggaris
Alat ukur	: Penggaris
Hasil ukur	: cm
Skala ukur	: Rasio

9.7 Etika Penelitian

Penggunaan dan penanganan hewan coba di laboratorium penelitian dilakukan sesuai dengan aturan etika penelitian hewan yang diatur dalam deklarasi Helsinki dan diperoleh *ethical clearance* dari komite etik Fakultas Kedokteran UMI Medan.

9.8 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : kandang kawat kasa, sarung tangan, tempat makan dan minum hewan, alat cek glukosa, alat cek kolesterol, penggaris, batang pengaduk, saringan, wadah dan kompor untuk pembuatan infusa, kain flanel, timbangan, corong gelas, beker glass.

Bahan-bahan yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah : tikus jantan 25 ekor, infusa daun kelor, serbuk kayu, pakan standar (pelet komersial), minyak jelantah, lemak kambing, sukrosa, PTU, air PAM, kertas label.

9.9 Cara Kerja

9.9.1 Pembuatan Infusa Daun Kelor

Pembuatan seduhan daun kelor dilakukan dengan mengeringkan daun kelor segar dalam suhu ruangan selama 4 hari, lalu dihaluskan dengan menggunakan grinder. Sepuluh gram serbuk daun kelor yang telah kering

dimasukkan ke dalam panci dan ditambahkan dengan air suling sebanyak 100 mL. Panci tersebut dimasukan ke dalam panci yang lebih besar dan telah berisi air dan dipanaskan pada suhu 90°C selama 15 menit. Infusa disaring dalam keadaan panas menggunakan kain flanel dan jika volume kurang dari 100 mL, maka ditambahkan dengan air hangat melalui residu infusa hingga volumenya mencapai 100 mL. Infusa 20% dan 30% dibuat dengan cara yang sama, menggunakan 20 gram dan 30 gram serbuk daun kelor.

9.9.2 Pembuatan Larutan Sukrosa

Dosis sukrosa dihitung berdasarkan dosis sukrosa pada mencit yaitu 3 g/kgBB mencit. Dosis sukrosa yang akan digunakan, dihitung berdasarkan berat badan masing-masing hewan uji, kemudian dilarutkan dalam aquades sebanyak 0,5 ml dan diberikan pada masing-masing hewan uji.

9.9.3 Induksi HFD + PTU

Induksi HFD dilakukan dengan mencampurkan lemak kambing dan minyak jelantah, diberikan pada mencit dengan sonde lambung. Mencit juga diinduksi dengan PTU dengan dosis 1 ml/hari. Masa induksi dilakukan selama 21 hari.

9.9.4 Prosedur Penelitian

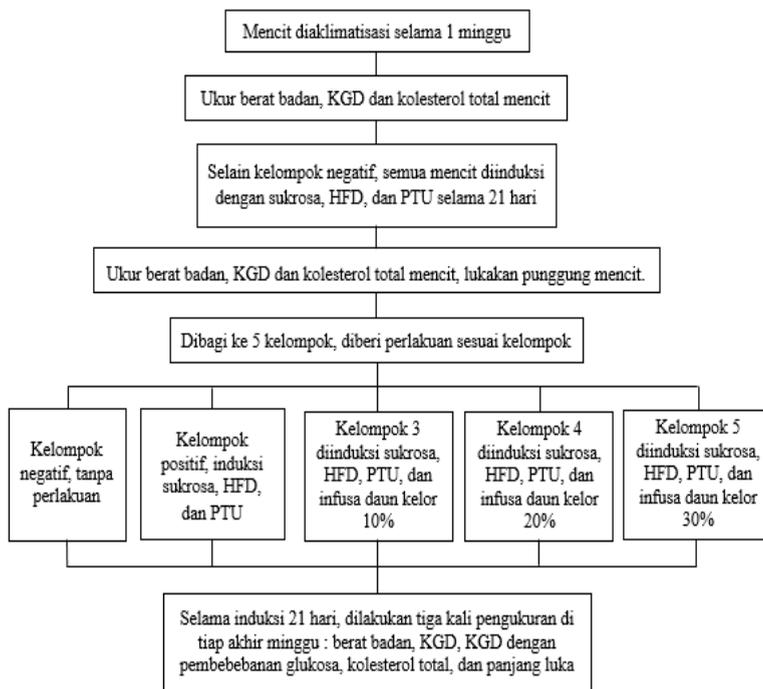
Penelitian dimulai dengan aklimatisasi pada mencit selama 1 minggu, yang bertujuan agar mencit beradaptasi di lingkungan baru. Setelah aklimatisasi, dilakukan pengukuran berat badan, KGD dan kadar kolesterol total pada mencit, untuk memastikan kondisi mencit sehat. Kemudian semua mencit kecuali kelompok kontrol negatif diberi perlakuan induksi dengan sukrosa sebanyak 3 g/kgBB yang dilarutkan dalam 0,5 ml aquades, diberi pakan

tinggi lemak yang terdiri dari campuran minyak jelantah dan lemak kambing, dan PTU dengan dosis 1 ml/hari. Perlakuan ini diberikan selama 21 hari. Pada hari ke-21 kemudian dilakukan pengukuran BB, KGD, dan kolesterol untuk memastikan mencit diabetes dan juga hiperkolesterol. Kemudian mencit dilukakan pada bagian punggungnya, untuk menciptakan keadaan ulkus diabetikum.

Mencit kemudian dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok. Induksi sukrosa, HFD, dan PTU dilanjutkan, tapi pada kelompok perlakuan K3, K4, dan K5, diberikan juga infusa daun kelor dengan dosis berurut-turut 10%, 20%, dan 30%. Perlakuan diberikan setiap hari selama 21 hari. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali, di tiap akhir minggu. Pengukuran KGD dilakukan sebanyak dua kali tiap pengukuran, yakni KGD mencit, dan KGD mencit dengan pembebanan glukosa, yakni 2 jam setelah diberi pakan dan perlakuan induksi. Sementara untuk pengukuran berat badan, kadar kolesterol, dan panjang luka dilakukan tiga kali pengukuran, pada tiap akhir minggu, dilakukan setelah hewan diberi pakan dan induksi. Pengukuran menggunakan glukometer dan lipidometer merk Family dr, timbangan, dan penggaris

9.10 Alur Penelitian

Tabel Error! No text of specified style in



9.11 Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan dicatat dan dipresentasikan dalam bentuk rata-rata simpangan baku (rata-rata \pm SD). Dilakukan uji normalitas dan homogenitas data. Jika data berdistribusi normal dan homogen maka dilakukan uji Anova, dan dilanjutkan dengan uji Post-Hoc jika berdampak. Jika data tidak terdistribusi normal dan homogen maka dilakukan uji Kruskal-Wallis. Semua analisa data dilakukan dengan menggunakan software SPSS. Dalam penelitian ini untuk keputusan uji statistik diambil taraf nyata 5% ($p < 0,05$) yang dianggap bermakna atau signifikan

BAB X

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berat Badan

Hasil rata-rata berat badan dapat dilihat pada Tabel 101.

Tabel 10.2 Nilai rata-rata berat badan mencit ± SD

Kelompok	Rata-rata ± SD	<i>p value</i>
Kontrol negatif	28.5 ± 2.34 ^c	
Kontrol positif	30.86 ± 1.29 ^d	
Infusa 10%	17.94 ± 0.7 ^a	0.001
Infusa 20%	24.2 ± 8.34 ^b	
Infusa 30%	19.78 ± 4.83 ^a	

Ket : notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$)

Berdasarkan hasil uji statistik Shapiro-Wilk didapatkan bahwa seluruh kelompok perlakuan memiliki distribusi normal ($p > 0.05$). Oleh sebab itu uji statistik dilakukan dengan ANOVA dan dilanjutkan dengan Post-Hoc Duncan.

Hasil uji ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan pada pengukuran berat badan ($p = 0.001$), kemudian dilanjutkan dengan uji Post-Hoc Duncan untuk mengetahui kelompok yang signifikan. Hasil uji Post-Hoc Duncan menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok infusa 10% dengan kelompok kontrol positif (Tabel 10.1).

Hasil percobaan menunjukkan terjadinya penurunan berat badan pada kelompok yang diberi daun kelor, tetapi

pada kelompok kontrol positif maupun kontrol negatif terjadi peningkatan berat badan. Didapatkan hasil yang signifikan berbeda pada pemberian infusa 10% dan 30% dibandingkan dengan kedua kelompok kontrol (Tabel 10.1). Hal ini berkaitan dengan efek anti-lipidemia dari daun kelor. Setelah makan makanan berlemak, lemak akan dilipolisis pada lumen usus halus menjadi asam lemak bebas dan 2-monoasil gliserol (MAG) yang kemudian diambil oleh enterosit via difusi pasif dan transporter spesifik CD36. Ketika sudah berada di enterosit, kolesterol akan diubah menjadi ester-kolesterol sementara asam lemak bebas dan MAG akan bersatu menjadi trigliserida lagi. Ester kolesterol dan trigliserida akan kemudian diangkut bersama dengan fosfolipid dan membentuk kilomikron. Kilomikron kemudian akan memasuki duktus limfatik dan akhirnya mencapai hati. Setelah mencapai hati, hati akan mensintesis lipoprotein kaya trigliserida yang disebut VLDL. Kilomikron dan VLDL akan mengantarkan asam lemak bebas ke jantung, otot rangka, dan jaringan lemak untuk penggunaan energi dan kelebihanannya disimpan.

Lipolisis diperlukan untuk melepaskan asam lemak dari lipoprotein kaya trigliserida ke sirkulasi. Pelepasan ini dimediasi oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) yang distimulasi oleh insulin. Asam lemak bebas kemudian bisa diambil oleh adiposa dan disintesis kembali menjadi trigliserida pada sitoplasma. Walaupun ada asam lemak yang diambil oleh adipositas dan miositis, sebagian dari asam lemak tersebut tetap berada pada plasma yang akan terikat pada albumin dan ditranspor ke hati. Selain mekanisme ini, hati juga dapat mensintesis HDL yang mempromosikan pengambilan kolesterol dari jaringan perifer termasuk

dinding arteri, dan mengembalikan kolesterol ke hati. Dengan demikian metabolisme lemak dinamis dan bergantung berbagai faktor termasuk keadaan posprandial, konsentrasi lipoprotein kaya trigliserida, kadar HDL, penggunaan energi, kadar insulin, dan sensitivitas serta fungsi sel adiposit (51). Pada kasus diet tinggi lemak, terjadi pasokan energi berlebih dari pemecahan lemak yang menyebabkan penyimpanan pada terutama jaringan lemak lebih banyak daripada penggunaannya. Hal tersebut yang memicu peningkatan berat badan. Intervensi dengan infusa daun kelor yang mempengaruhi jalur metabolisme lemak dapat menurunkan berat badan.

Kadar Gula Darah

Hasil rata-rata kadar gula darah dapat dilihat pada Tabel 10.2

Tabel 10.2 Nilai rata-rata kadar gula darah mencit ± SD

Kelompok	Rata-rata ± SD	<i>p value</i>
Kontrol negatif	91.6 ± 2.07 ^a	
Kontrol positif	125 ± 9.74 ^a	
Infusa 10%	173.6 ± 76.97 ^b	0.035
Infusa 20%	127.4 ± 6.95 ^a	
Infusa 30%	116.2 ± 29.49 ^a	

Ket : notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$)

Berdasarkan hasil uji statistik Shapiro-Wilk didapatkan bahwa seluruh data berdistribusi normal ($p > 0.05$). Oleh sebab itu uji statistik dilakukan dengan ANOVA untuk melihat perbedaan antar grup, dan dilanjutkan dengan uji Post-Hoc Duncan.

Berdasarkan uji ANOVA ditemukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar gula darah ($p = 0.035$). Hasil uji lanjutan Post-Hoc Duncan menunjukkan bahwa perbedaan signifikan ditunjukkan oleh kontrol negatif dan infusa 10% (Tabel 4.2.1).

Kandungan substansial daun kelor termasuk flavonoid dan alkaloid. Aktivitas antioksidan flavonoid dan alkaloid dapat meregenerasi dan melindungi sel pankreas, serta merangsang pelepasan insulin melalui efek perangsang saraf simpatis dari alkaloid. Flavonoid memiliki aktivitas hipoglikemik dengan menghambat enzim penting yang berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi monosakarida yang dapat diserap usus, yakni enzim α amilase dan α glukosidase. Oleh karena itu, terjadi penurunan KGD. (45)

Kadar Gula Darah dengan Pembebanan Glukosa

Hasil rata-rata kadar gula darah dengan pembebanan glukosa dapat dilihat pada Tabel 10.3.

Tabel 10.3 Nilai rata-rata kadar gula darah dengan pembebanan glukosa mencit \pm SD

Kelompok	Rata-rata \pm SD	<i>p value</i>
Kontrol positif	111 \pm 5.78 ^b	0.000
Infusa 10%	133.6 \pm 25.22 ^b	
Infusa 20%	110.6 \pm 21.89 ^b	
Infusa 30%	116.2 \pm 29.49 ^b	

Ket : notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$)

Berdasarkan hasil uji statistik Shapiro-Wilk, didapatkan bahwa seluruh kelompok perlakuan memiliki

distribusi normal ($p > 0.05$). Oleh sebab itu uji statistik dilakukan dengan uji ANOVA, dilanjutkan dengan Post-Hoc Duncan.

Dari hasil glukosa darah dengan pembebanan glukosa tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan antar kelompok dan kadar glukosa nampak tidak jauh berbeda dibandingkan sebelum pembebanan. Uji ini digunakan untuk melihat intoleransi glukosa (prediabetes) dan diabetes. Respon homeostatik terhadap bolus glukosa yang tertelan memerlukan regulasi terkoordinasi dari berbagai sistem tubuh yang merangsang pembuangan glukosa jaringan, menghambat produksi glukosa endogen, dan mengatur masuknya glukosa usus. Oleh karena itu, penanganan glukosa selama tes toleransi glukosa tergantung pada banyak faktor terintegrasi, dimana sekresi insulin, kerja insulin, dan efektifitas glukosa sangat penting. Menurut standar WHO, orang dengan glukosa puasa < 6 mM dan glukosa oral pasca pembebanan < 7.8 mM memiliki toleransi glukosa normal. Kendati demikian pada mencit ternyata ditemukan respon berbeda dimana pembersihan glukosa oral terjadi lebih cepat sehingga tidak terlihat perbedaan signifikan pada uji toleransi glukosa. Ada 2 penjelasan mengapa pembersihan glukosa pada mencit berlangsung cepat. Pertama, berdasarkan hasil percobaan ditemukan bahwa respon insulin yang sangat singkat dan sedikit (peningkatan 2 kali lipat, < 45 menit) sudah mampu membersihkan glukosa yang didedahkan. Hal tersebut dikarenakan bolus glukosa pada mencit pembersihannya terjadi dengan proses yang tidak bergantung insulin. Bahkan dengan kadar insulin normal saja, induksi hiperglikemia (dengan pendedahan glukosa oral) sudah mampu

memberikan stimulus predominan untuk meningkatkan pengambilan glukosa oral, sehingga memfasilitasi pengambilan glukosa oleh seluruh tubuh dan pembersihan glukosa eksogen. Mekanisme ini berkaitan dengan metabolisme yang cepat dari hewan kecil yang diperlukannya untuk menjaga suhu tubuh. Mekanisme kedua adalah terkait katekolamin yang diinduksi stress. Mencit adalah hewan yang mudah stress karena hal tersebut berkaitan dengan mekanisme pertahanan diri dari predator. Saat stress, katekolamin akan terinduksi sehingga mempengaruhi metabolisme glukosa. Katekolamin bisa menyebabkan peningkatan glikolisis endogen, menghambat pengambilan glukosa oleh hati dan otot, serta meningkatkan laju metabolisme dan pengangkutan glukosa pada sel adiposa coklat dan jantung. Jaringan adiposa coklat pada mencit diketahui berukuran besar, sehingga saat stress glukosa akan dibuang ke sel-sel tersebut. Pengambilan glukosa oleh jantung juga meningkat saat stress (52).

Kolesterol

Hasil dari rata-rata kolesterol selama percobaan dapat dilihat pada Tabel 10.4.

Tabel 10.4 Nilai rata-rata kolesterol mencit \pm SD

Kelompok	Rata-rata \pm SD	<i>p value</i>
Kontrol negatif	91.2 \pm 1.78 ^a	
Kontrol positif	121 \pm 8.71 ^c	
Infusa 10%	112.4 \pm 4.77 ^b	0.000
Infusa 20%	106 \pm 6.04 ^b	
Infusa 30%	106.6 \pm 4.45 ^b	

Ket : notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$)

Berdasarkan hasil uji statistik Shapiro-Wilk didapatkan bahwa seluruh kelompok perlakuan terdistribusi normal ($p > 0.05$), sehingga dilakukan uji ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Post-Hoc Duncan. Didapatkan hasil signifikan pada uji ANOVA ($p = 0.000$), dan uji Post-Hoc Duncan menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara kontrol negatif dengan kelompok perlakuan lainnya (Tabel 4.4.1).

Dapat dilihat pada Tabel 4.4.1 bahwa nilai kolesterol kelompok kontrol negatif paling rendah, berada di kisaran 90 mg/dL. Kelompok kontrol positif memiliki nilai kolesterol tertinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya, yakni mencapai 121 mg/dL. Nilai kolesterol infusa 30% cenderung mengalami penurunan yakni 106.6 mg/dL.

Pada hasil percobaan dapat terlihat bahwa kadar kolesterol kelompok kontrol negatif berbeda signifikan dibandingkan kelompok lainnya yang menunjukkan bahwa induksi pakan tinggi lemak dan PTU berhasil memicu peningkatan kadar kolesterol. Hingga saat ini belum ditemukan standar hiperkolesterolemia untuk rodensia. Dari data didapatkan kadar kolesterol mencit yang diberi infusa daun kelor 10%, 20%, dan 30% signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif. Kendati demikian, kadar kolesterol tersebut belum mencapai kadar kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa daun kelor memiliki efek anti-hiperlipidemia. Berdasarkan hasil analisis *network pharmacology* yang dilakukan oleh Sha et al. (2021), terdapat 219 target potensial dari senyawa aktif *M. oleifera* dan 185 target dari komponena aktif yang terlarut dalam air untuk pengobatan hiperlipidemia. Analisis jalur pensinyalan kluster menunjukkan bahwa jalur perlemakan hati nonalkohol, resistensi insulin, jalur pensinyalan AMPK, jalur

pensinyalan estrogen, dan apoptosis sel, merupakan jalur yang dapat dipengaruhi oleh senyawa aktif dari daun kelor. Selain itu, komponen aktif potensial daun *M. oleifera* juga dapat menghambat inflamasi metabolik hiperlipidemia dengan memodulasi jalur sinyal kaskade komplemen dan koagulasi (52).

Salah satu target penting daun kelor dalam metabolisme lemak adalah jalur AMPK. Jika teraktivasi, AMPK akan menginduksi perubahan metabolisme melalui fosforilasi substrat. Adapun jalur yang teraktivasi antara lain adalah glikolisis, glukoneogenesis, oksidasi lipid, dan pembelahan mitokondria untuk menghasilkan energi. Sementara itu AMPK akan menghambat jalur lipogenik, sintesis sterol, dan sintesis lipid (53). Target lain dari daun kelor adalah PI3K/Akt yang jalur ini akan mengaktifkan protein mTOR. Aktivasi protein mTOR akan menyebabkan peningkatan sintesis lipid. Inhibisi jalur ini akan menurunkan sintesis lipid (54).

Panjang Luka

Hasil dari panjang luka selama percobaan dapat dilihat pada Tabel 10.5

Tabel 10.5 Nilai rata-rata panjang luka mencit \pm SD

Kelompok	Rata-rata \pm SD	<i>p value</i>
Kontrol positif	0.64 \pm 0.11 ^d	
Infusa 10%	0.62 \pm 0.08 ^d	0.000
Infusa 20%	0.18 \pm 0.14 ^b	
Infusa 30%	0.36 \pm 0.11 ^c	

Ket : notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$)

Berdasarkan hasil uji statistik Shapiro-Wilk, didapati nilai panjang luka terdistribusi normal pada semua kelompok perlakuan ($p > 0.05$), sehingga dilakukan uji ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Post-Hoc Duncan.

Berdasarkan hasil uji ANOVA, ditemukan bahwa terdapat perbedaan signifikan ($p = 0.000$), kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan untuk mengetahui kelompok yang signifikan. Hasil uji Duncan menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok infusa 20% dengan kelompok kontrol positif (Tabel 4.5.1).

Dari Tabel 4.5.1 dapat terlihat bahwa pada kelompok yang diberi infusa dengan konsentrasi 30% memberikan penutupan luka tercepat (panjang luka paling kecil). Selama 3 minggu seluruh tikus mengalami penyembuhan luka, dimana terlihat terjadi penurunan panjang luka.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa pemberian infusa daun kelor menyebabkan percepatan penyembuhan luka sebagaimana terlihat pada panjang luka yang lebih kecil pada kelompok daun kelor. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dari Vijay dan Kumar (2012) dimana pendedahan ekstrak daun kelor secara topikal pada luka menyebabkan epitelialisasi lebih cepat dan terjadi peningkatan kontraksi luka (55). Pada penelitian ini digunakan jalur oral dan efek penyembuhan luka lebih cepat masih terlihat. Secara *in-vitro* diketahui bahwa daun kelor memberikan efek peningkatan proliferasi dan migrasi fibroblast pada area luka (56). Secara sistemik kemungkinan bagaimana daun kelor bisa menginduksi percepatan penyembuhan luka adalah melalui peningkatan proses inflamasi, angiogenesis, reepitelisasi, dan stress oksidatif (57).

BAB XI

PENUTUP

Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian infusa daun kelor berpengaruh signifikan terhadap penurunan berat badan mencit yang diinduksi pakan tinggi lemak dan PTU setelah 3 minggu induksi, dimana konsentrasi infusa yang relatif efektif dalam menurunkan berat badan mencit yakni infusa dengan konsentrasi 10%.
2. Pemberian infusa daun kelor berpengaruh terhadap kadar gula darah puasa mencit yang diinduksi sukrosa setelah 3 minggu induksi, dimana konsentrasi infusa yang relatif efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit yakni infusa dengan konsentrasi 30%.
3. Pemberian infusa daun kelor berpengaruh terhadap kadar gula darah dengan pembebanan glukosa (dua jam *postprandial*) mencit yang diinduksi sukrosa setelah 3 minggu induksi, dimana konsentrasi infusa yang relatif efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit yakni infusa dengan konsentrasi 20%.
4. Pemberian infusa daun kelor berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar kolesterol mencit yang diinduksi pakan tinggi lemak dan PTU setelah 3 minggu induksi, dimana konsentrasi infusa yang relatif efektif dalam menurunkan

kadar kolesterol mencit yakni infusa dengan konsentrasi 20%.

5. Pemberian infusa daun kelor berpengaruh signifikan terhadap penyembuhan luka ulkus diabetikum mencit yang diinduksi sukrosa setelah 3 minggu induksi, dimana konsentrasi infusa yang relatif efektif dalam penyembuhan luka mencit yakni 20%.

Saran

Berdasarkan hasil dari penelitian ini maka diajukan beberapa saran untuk penelitian selanjutnya yakni:

1. Dapat dilakukan pengujian lebih lanjut pada tahap molekuler untuk biomarker terkait diabetes, metabolisme lipid, ataupun penyembuhan luka.
2. Untuk peneliti selanjutnya dapat menggunakan hewan percobaan selain mencit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 Apr 1;138:271–81.
 2. Safitri Y. Pengaruh Pemberian Rebusan Daun Kelor Terhadap Kadar Gula Darah Pada Penderita DM Tipe 2 Di Kelurahan Bangkinang Kota Wilayah Kerja Puskesmas Tahun 2017. *Jurnal Ners Universitas Pahlawan*. 2018;2(2):43–50.
 3. Type 2 Diabetes Mellitus: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/117853-overview>
 4. Togubu S, Momuat LI, Paendong JE, Salma N. Aktivitas Antihiperlikemik dari Ekstrak Etanol dan Heksana Tumbuhan Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang Hiperlikemik. *Jurnal MIPA UNSRAT Online*. 2(2):109–14.
 5. Septian Wijaya D, Studi Kesehatan Masyarakat P, Muhammadiyah HAMKA U, Kuningan Corresponding Author Stik. Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Penderita Diabetes Mellitus [Internet]. Available from: www.jhtm.or.id
 6. PERSAGI. Kamus Gizi Pelengkap Kesehatan Keluarga. Sandjaja A, editor. Jakarta: Penerbit Buku Kompas; 2009.
- 80 | - *Monograf Mengungkap Peran Infusa Daun Kelor (Moringa Oleifera) terhadap Gula Darah dan Kolesterol pada Mencit (Mus Musculus) yang Mengalami Ulkus Diabetikum* -

7. Almtsier S. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. 4th ed. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2004.
8. Yunianto AE, Lusiana SA, Triatmaja NT, Utami N, Yunieswati W, Fajar WI, et al. Ilmu Gizi Dasar. 1st ed. Rikki A, Simarmata J, editors. Jakarta: Yayasan Kita Menulis; 2021.
9. W PF. Buku Ajar Gizi dan Diet. Surabaya: UMSurabaya Publishing; 2018.
10. Setyawati VA, Hartini E. Buku Ajar Dasar Ilmu Gizi Kesehatan Masyarakat. 1st ed. Yogyakarta: Deepublish; 2018.
11. Wahjuni S. Metabolisme Biokimia. Denpasar: Udayana University Press; 2013.
12. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kenelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Biokimia Harper. 29th ed. Jakarta: EGC; 2014.
13. Siregar FA, Makmur T. Metabolisme Lipid dalam Tubuh. Jurnal Inovasi Kesehatan Masyarakat. 2020 Apr;1(2).
14. Effendi YH. Patofisiologi Gizi. 1st ed. Bogor: IPB Press; 2013.
15. Kurniawaty E. Diabetes Mellitus. Vol. 4, Evi Kurniawaty JUKE. 2014.
16. Syamra A, Indrawati A, Warsyidah AA. Pemberian Rebusan Daun Kelor Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Pasien Penderita Diabetes Mellitus (DM) [Internet]. Vol. 8, Jurnal Media Laboran. 2018. Available from: <http://farmingschool.blogspot>
17. Decroli E. Diabetes Melitus Tipe 2. Kam A, Efendi YP, Decroli G, Rahmadi A, editors. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019.

18. Lestari, Zulkarnain, Sijid A. Diabetes Melitus : Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan, dan Cara Pencegahan. *Jurnal Biologi*. 2021;
19. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6th ed. Vol. 2. Jakarta: Interna Publishing; 2017.
20. Prawitasari DS. Diabetes Melitus dan Antioksidan. *Diabetes Melitus dan Antioksidan Keluwih: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran [Internet]*. 2019 [cited 2022 Feb 21];1(1):48-52. Available from: <https://doi.org/10.24123/jkkd.v1i1.19><http://journal.ubaya.ac.id/index.php/jkkd48>
21. Barbosa-da-Silva S, Sarmento IB, Bargut TCL, Souza-Mello V, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Animal models of nutritional induction of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Morphology*. 2014;32(1):279-93.
22. Roncal-Jimenez CA, Lanaspá MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Jalal D, et al. Sucrose induces Fatty Liver and Pancreatic Inflammation in Male Breeder Rats Independent of Excess Energy Intake. *Metabolism [Internet]*. 2011 Sep [cited 2022 Feb 27];60(9):1259. Available from: [/pmc/articles/PMC3137694/](http://pmc/articles/PMC3137694/)
23. Irdalisa, Safrida, Khairil, Abdullah, Sabri M. Profil Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Setelah Penyuntikan Aloksan Sebagai Hewan Model Hiperglikemik. *Jurnal EduBio Tropika*. 2015 Apr;3(1):1-50.
24. Sasmita FW, Susetyarini E, Husamah H, Pantiwati Y. Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus

- Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan. *Biosfera*. 2017 Aug 31;34(1):22.
25. Pua S, Politeknik A, Gorontalo K, Kesehatan K, Gorontalo RI, Keperawatan IJ, et al. The Effect of Giving Morning Leaves on the reduction of Blood Glucose Levels of Diabetes Mellitus. *Journal Health and Science ; Gorontalo journal health & Science Community*. 5.
 26. Pendidikan dalam Konservasi dan Pengelolaan Lingkungan Berkelanjutan P, Dwi Susanti F, koresponden Farida Dwi Susanti Program Studi Pendidikan Biologi Pascasarjana P, Kunci K. *Prosiding Seminar Nasional V 2019*. 2020.
 27. Harsa IMS. Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lemak Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Imiah Kedokteran*. 2014 Mar;3(1).
 28. ICS-UNIDO. *Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants*. Italy: International Centre for Science and Hight Technology; 2008.
 29. Mukhriani. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. 2014;7(2).
 30. Kurniawati A. *Journal of Creativity Student Pengaruh Jenis Pelarut Pada Proses Ekstraksi Bunga Mawar Dengan Metode Maserasi Sebagai Aroma Parfum Info Articles [Internet]*. Vol. 2, *Journal of Creativity Student*. 2019. Available from: <http://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/jcs>
 31. Nasional S, Ums RXF. Polaritas Pelarut Sebagai Pertimbangan dalam Pemilihan Pelarut untuk Ekstraksi Minyak Bekatul dari Bekatul Varietas Ketan (*Oriza Sativa Glatinosa*). 2012;

32. Abubakar AR, Haque M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. Vol. 12, Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020. p. 1–10.
 33. Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants.
 34. Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta; 2004.
 35. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 32 Tahun 2019. Jakarta; 2019.
 36. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Formularium Ramuan Obat Tradisional Indonesia. Jakarta; 2017.
 37. Purba EC. Kelor (*Moringa oleifera* Lam.): Pemanfaatan dan Bioaktivitas. Jurnal Pro-Life. 2020 Mar;7(1).
 38. Mallenakuppe R, Homabalegowda H, Gouri MD, Basavaraju PS, Chandrashekharaiyah UB. History, Taxonomy and Propagation of *Moringa oleifera*-A Review. 2019 [cited 2022 Feb 27]; Available from: <https://ijjls.com/>
 39. Mutiara TK, Estiasih T, Sriwahyuni E, alang M. Nutrient Content of Kelor (*Moringa Oleifera* Lamk) Leaves Powder under Different Blanching Methods. Food and Public Health [Internet]. 2012;2012(6):296–300. Available from: <http://journal.sapub.org/fph>
 40. Nisa Berawi K, Wahyudo R, Adietya Pratama A. Annisa Adietya Pratama | Potensi Terapi *Moringa oleifera* (Kelor) pada Penyakit Degeneratif JK Unila | Volume 3 | Nomor 1 | Maret. 2019.
- 84 | - *Monograf Mengungkap Peran Infusa Daun Kelor (Moringa Oleifera) terhadap Gula Darah dan Kolesterol pada Mencit (Mus Musculus) yang Mengalami Ulkus Diabetikum* -

41. Wahyu S, Sitti A, Arsal F, Maharani IC. Efektivitas Ekstrak Daun Kelor (Moringa Oleifera) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total pada Tikus Putih (Rattus Novergicus). Green Medical Journal: Jurnal Kedokteran. 2019;1(1).
42. Sirait M. Penuntun Fitokimia dalam Farmasi. Bandung: ITB Press; 2016.
43. Dewiyeti S, Hidayat S. Ekstrak Daun Kelor (Moringa oleifera Lamk.) sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (Mus musculus L.) Hiperglikemik. Vol. 17, Jurnal Penelitian Sains. 2015.
44. Radiansah R, Rahman N, Nuryanti S. Efek Ekstrak Daun Kelor (Moringa oleifera) Sebagai Alternatif Untuk Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit. J Akademi Kim. 2013 May;2(2).
45. Pitriya IA, Nurdin, Sabang SM. Efek Ekstrak Buah Kelor (Moringa oleifera) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (Mus musculus). Jurnal Akademi Kimia. 2017 Feb;6(1):35-42.
46. Badan POM RI. Pedoman Uji Klinik Obat Herbal. Jakarta; 2013.
47. Rahmatini. Evaluasi Khasiat dan Keamanan Obat (Uji Klinik). Majalah Kedokteran Andalas. 2010 Jan;
48. Purnama H, Sriwidodo, Ratnawulan S. Review Sistemik : Proses Penyembuhan dan Perawatan Luka. Farmaka. 15(2).
49. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. Qanun Medika. 2019 Jan;3(1).
50. Suryadi IA, Maliawan S. Proses Penyembuhan dan Penanganan Luka. Denpasar;

51. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218–40.
52. Sha ZJ, Li CF, Tang SH, Yang HJ, Zhang Y, Li ZY, et al. Efficacy and mechanism of new resource medicinal materia *Moringa oleifera* leave against hyperlipidemia. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2021;46(14).
53. Garcia D, Shaw RJ. AMPK: mechanism of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Mol Cell Rev*. 2017;66:789–800.
54. Tinahones FJ, Coín Aragüez L, Murri M, Oliva Olivera W, Mayas Torres MD, Barbarroja N, et al. Caspase induction and BCL2 inhibition in human adipose tissue: a potential relationship with insulin signaling alteration. *Diabetes Care*. 2013;36(3).
55. Lambole V, Kumar U. Effect of moringa oleifera Lam. On normal and dexamethasone suppressed wound healing. *As Pac J Trop Med*. 2012;2(1):219–23.
56. Bogachkoy YY, Chen L, le Master E, Fancher IS, Zhao Y. LDL incudes cholesterol loading and inhibits endothelial proliferation and angiogenesis in Matrigels: correlation with impaired angiogenesis during wound healing. *Am J Physiol*. 2020;318(4):762–76.
57. Carvalho MTB, Araujo-Filho HG, Barreto AS, Quintans-Junior LJ, Quintans JSS, Barreto RSS. Wound healing properties of flavonoids: A systematic review highlighting the mechanisms of action. *Phytomedicine*. 2021;90.
58. Badan POM. Materi Edukasi Tentang Peduli Obat dan Pangan Aman. Jakarta: BPOM; 2015.

59. de Luca I, Pedram P, Moeini A, Cerruti P, Peluso G, di Salle A, et al. Nanotechnology development for formulating essential oils in wound dressing materials to promote the wound-healing process: A review. *Applied Sciences (Switzerland)*. 2021 Feb 2;11(4):1-19.



MONOGRAF

Mengungkap Peran Infusa Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap Gula Darah dan Kolesterol pada Mencit (*Mus Musculus*) yang Mengalami Ulkus Diabetikum

DM sendiri merupakan penyakit kronis berupa gangguan metabolik, yang ditandai dengan kadar glukosa darah (KGD) yang melebihi batas normal dan disertai gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein, sebagai akibat dari kelainan sekresi insulin. Di Indonesia, prevalensi DM mencapai angka 2% pada tahun 2018. Angka tersebut mengalami peningkatan 0,5% dari tahun 2013. Prevalensi penderita DM memiliki perbedaan berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, tingkat pendapatan, dan wilayah geografis. Di negara dengan tingkat pendapatan tinggi pada kelompok usia 75 – 79 tahun, prevalensi DM mencapai 22%, kemudian 19% pada negara dengan tingkat pendapatan menengah pada kelompok usia 60 – 74 tahun, dan 8% pada negara dengan tingkat pendapatan rendah pada kelompok usia 55 – 64 tahun. Jika dibandingkan, prevalensi pengidap DM di antara penduduk usia 65 – 69 tahun pada negara dengan tingkat pendapatan tinggi 3 kali lebih tinggi daripada negara dengan tingkat pendapatan rendah. Pada tahun 2017, diperkirakan hampir setengah dari populasi penderita DM hidup dengan penyakit tersebut tanpa mengetahuinya, dimana persentase tertinggi didapati di wilayah Afrika, dimana total 69,2% dari keseluruhan kasus diperkirakan tidak terdiagnosa. Posisi kedua dan ketiga tertinggi dengan persentase lebih dari 50% didapati di Asia Tenggara (57,5%) dan Wilayah Pasifik Barat (54%). Sekitar 5 juta kematian dikaitkan dengan kejadian DM di antara penduduk berusia 20 – 99 tahun pada tahun 2017. Maka, DM menyumbang 9,9% dari seluruh penyebab kematian global di antara penduduk dengan rentang usia tersebut. DM dapat mempengaruhi kualitas sumber daya manusia, dan juga meningkatkan biaya kesehatan yang cukup besar karena pengobatannya merupakan pengobatan seumur hidup. Maka, diperlukan program untuk mengendalikan penyakit ini. Memanfaatkan tumbuhan sebagai obat bukanlah hal baru bagi masyarakat Indonesia. Pengetahuan tentang tumbuh-tumbuhan obat sudah menjadi suatu budaya yang diturunkan secara turun-menurun dari generasi ke generasi. Sebagian masyarakat meyakini tumbuhan obat lebih aman untuk dikonsumsi dan hanya memberikan efek samping yang terlampau kecil jika dibandingkan dengan obat paten. Salah satu jenis tumbuhan di Indonesia yang memiliki khasiat sebagai obat DM merupakan *Moringa oleifera* atau tumbuhan kelor. Daun dari tumbuhan kelor mengandung senyawa flavonoid, yang dapat menurunkan penyerapan glukosa.



Penerbit
Yayasan Wiyata Bestari Samasta
Jl Sumadinata 22 Cirebon
Jawa Barat Indonesia 45151
email : wbsamasta@gmail.com

ISBN 978-623-88297-4-3

