

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan selama 3 bulan pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) berkelamin jantan galur *Sprague-Dawley* berjumlah 30 ekor. Usia tikus 8-10 minggu dengan berat badan tertinggi 220 gram dan terendah 134 gram. Subjek dipelihara dengan pencahayaan yang cukup dengan suhu ruangan 20-25<sup>0</sup>C. Jenis makanan AD 2 *ad libitum*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Gizi dan Pangan Pusat Antar Universitas, Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. 6 ekor tikus pada kelompok kontrol negatif, yaitu kelompok yang mendapat induksi kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide*, 6 ekor tikus pada kelompok kontrol positif, yaitu kelompok yang mendapat induksi kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide* dan metformin dosis 0,09mg/200gramBB, 6 ekor tikus pada kelompok perlakuan 1 (P1), yaitu kelompok yang mendapat induksi kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide* dan perlakuan seduhan daun kersen 250mg/200gramBB, 6 ekor tikus pada kelompok perlakuan 2 (P2), yaitu kelompok yang mendapat induksi kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide* dan perlakuan seduhan daun kersen dosis 500mg/200gramBB, dan 6 ekor tikus pada kelompok perlakuan 3 (P3), yaitu kelompok yang mendapat induksi kombinasi *Streptozotocin-*

*nicotinamide* dan perlakuan seduhan daun kersen 750mg/200gramBB. Perlakuan dilakukan selama 14 hari (Haqim, 2015).

Seluruh tikus ditimbang berat badannya untuk mengetahui perkembangan berat badan selama penelitian. Tikus menjalani adaptasi di tempat pemeliharaan dengan suhu ruangan 25<sup>0</sup>C dan kelembaban 75% selama 7 hari. Ukuran kandang panjang 25 cm, lebar 12cm, dan tinggi 15 cm , masing-masing kandang terdapat 1 subyek. Setelah adaptasi, tikus kemudian diukur berat badannya, kadar gula darah puasa (GDP), HDL dan LDL. Pengukuran berat badan dilakukan guna menentukan dosis *Streptozotocin-nicotinamide* yang akan diberikan.

Tabel 4. Rerata Berat Badan Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Sebelum induksi kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide*

Kelompok	Rerata Berat Badan (gram) ± SD
Negatif	168,50 ± 21,99
Positif	179,83 ± 15,22
P1 (250 mg Kersen)	169,50 ± 16,12
P2 (500 mg Kersen)	176,17 ± 14,85
P3 (750 mg Kersen)	184,00 ± 10,64

Rerata berat badan tertinggi ada pada kelompok P3 (750 mg kersen) dengan nilai 179,83 gram. Rerata berat badan terendah ada pada kelompok kontrol negatif dengan nilai 168,50 gram. Semua tikus memiliki berat badan lebih dari 150 gram.

Kadar glukosa darah puasa didapatkan dari pembuluh darah sinus tikus yang sebelumnya dipuasakan 8 jam. Pengukuran kadar gula darah puasa ini menggunakan metode enzimatik GOD-PAP. Sedangkan

pengukuran HDL & LDL menggunakan HDL & LDL presipitan berdasarkan metode CHOD-PAP dengan bahan KIT GO F400 CH. Setelah itu, dilanjutkan dengan injeksi *nicotinamide* 230mg/kgBB intraperitoneal 15 menit sebelum injeksi *streptozotocin* dosis 65mg/kgBB intravena. Setelah 5 hari setelah injeksi, berat badan tikus, kadar glukosa darah puasa, HDL, LDL diukur kembali. Pengukuran berat badan bertujuan untuk menentukan dosis positif dan seduhan daun kersen yang akan diberikan ke masing-masing kelompok perlakuan.

Tabel 5. Rerata Berat Badan Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Sesudah Induksi Kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide*

Kelompok	Rerata Berat Badan (gram) $\pm$ SD
Negatif	171,50 $\pm$ 21,99
Positif	183,67 $\pm$ 15,25
P1 (250 mg Kersen)	173,17 $\pm$ 15,80
P2 (500 mg Kersen)	179,83 $\pm$ 14,79
P3 (750 mg Kersen)	188,50 $\pm$ 11,60

Tabel 5 menunjukkan rerata berat badan tikus semua kelompok sesudah diinduksi kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide*. Rerata berat badan tertinggi ada pada kelompok perlakuan 3 (750 mg kersen) dengan nilai 188,5 gram. Rerata berat badan terendah ada pada kelompok negatif dengan nilai 171,5 gram.

Pengambilan sampel darah kedua dilakukan 5 hari setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide*, parameter yang diukur antara lain kadar gula darah puasa (GDP) untuk mengetahui apakah terjadi kenaikan gula darah/hiperglikemia sehingga tikus bisa dinyatakan diabetes, serta HDL &

LDL untuk mengetahui bahwa sudah terjadi perubahan kadar profil lipid karena kenaikan gula darah tikus.

Setelah diketahui kadar GDP, HDL menurun serta LDL meningkat, sampel pada kelompok I hanya diberikan negatif aquades, kelompok II diberikan positif 0,9g/kgBB/hari/tikus, kelompok III diberikan seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) 250mg/200gramBB/hari/tikus, kelompok IV diberikan seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) 500mg/200gramBB/hari/tikus, dan kelompok V diberi seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) 750mg/200gramBB/hari/tikus.

Pengambilan sampel darah untuk menilai kadar gula darah puasa (GDP), HDL dan LDL ketiga melalui pembuluh darah sinus orbita dilakukan setelah 14 hari perlakuan guna menilai penurunan kadar GDP, HDL, LDL.

Rata-rata kadar gula darah puasa (GDP), HDL, serta LDL sebelum dan sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* diuji menggunakan analisis statistik paired sample t Test. Hasil uji paired sample t Test ditunjukkan pada Tabel 6, 7, 8.

Tabel 6. Rerata GDP Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Sebelum dan Sesudah Induksi Kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide*.

Kelompok	Glukosa Darah Puasa (mg/dl) $\pm$ SD		Nilai p ( <i>paired-t-test</i> )
	Sebelum STZ	Sesudah STZ	
Negatif	60,73 $\pm$ 2,26	213,32 $\pm$ 5,71	0,001
Positif	59,47 $\pm$ 1,62	206,82 $\pm$ 1,91	0,001
P1 (250 mg Kersen)	62,24 $\pm$ 1,72	211,00 $\pm$ 4,26	0,001
P2 (500 mg Kersen)	59,97 $\pm$ 1,91	207,52 $\pm$ 2,22	0,001
P3 (750 mg Kersen)	58,83 $\pm$ 2,08	211,84 $\pm$ 3,18	0,001

Tabel 6 menunjukkan terjadi peningkatan yang bermakna kadar GDP tikus putih (*Rattus Norvegicus*) sesudah diinjeksi kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide* ( $p < 0,05$ ). Seluruh kelompok dinyatakan Diabetes Mellitus dengan kadar GDP  $> 200$  mg/dl.

Tabel 7. Rerata HDL Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Sebelum dan Sesudah Induksi Kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide*.

Kelompok	Kadar HDL (mg/dl) $\pm$ SD		Nilai p ( <i>paired-t-Test</i> )
	Sebelum STZ	Sesudah STZ	
Negatif	72,68 $\pm$ 2,37	32,18 $\pm$ 1,68	0,001
Positif	70,08 $\pm$ 4,51	32,29 $\pm$ 1,21	0,001
P1 (250 mg Kersen)	69,10 $\pm$ 3,77	31,26 $\pm$ 1,71	0,001
P2 (500 mg Kersen)	67,64 $\pm$ 4,76	33,33 $\pm$ 1,60	0,001
P3 (750 mg Kersen)	72,68 $\pm$ 2,67	31,71 $\pm$ 1,60	0,001

Tabel 7 menunjukkan penurunan kadar HDL pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* ( $p < 0,05$ ). Rerata HDL terendah setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* pada kelompok

P1 (250mg kersen) dengan nilai 31,26, sedangkan rerata HDL tertinggi setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* pada kelompok P2 (500mg kersen) dengan nilai 33,33.

Tabel 8. Rerata LDL Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Sebelum dan Sesudah Induksi Kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide*.

Kelompok	Kadar LDL (mg/dl) $\pm$ SD		Nilai p ( <i>paired-t-Test</i> )
	Sebelum STZ	Sesudah STZ	
Negatif	25,58 $\pm$ 1,95	71,15 $\pm$ 2,74	0,001
Positif	26,11 $\pm$ 1,61	70,48 $\pm$ 2,02	0,001
P1 (250 mg Kersen)	26,32 $\pm$ 1,43	74,29 $\pm$ 1,98	0,001
P2 (500 mg Kersen)	27,60 $\pm$ 2,08	74,74 $\pm$ 1,59	0,001
P3 (750 mg Kersen)	27,70 $\pm$ 1,92	73,06 $\pm$ 1,94	0,001

Tabel 8 menunjukkan penurunan kadar LDL pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* ( $p < 0,05$ ). Rerata LDL terendah setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* pada kelompok positif (metformin) dengan nilai 70,48 sedangkan rerata LDL tertinggi setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* pada kelompok P2 (500mg kersen) dengan nilai 74,74.

Tabel 6 dan tabel 7 membuktikan bahwa peningkatan glukosa darah puasa akibat induksi *Streptozotocin-nicotinamide* mampu menyebabkan gangguan sintesis asam lemak dengan penurunan HDL pada tabel 7 dan peningkatan LDL pada tabel 8. Hasil analisis menunjukkan

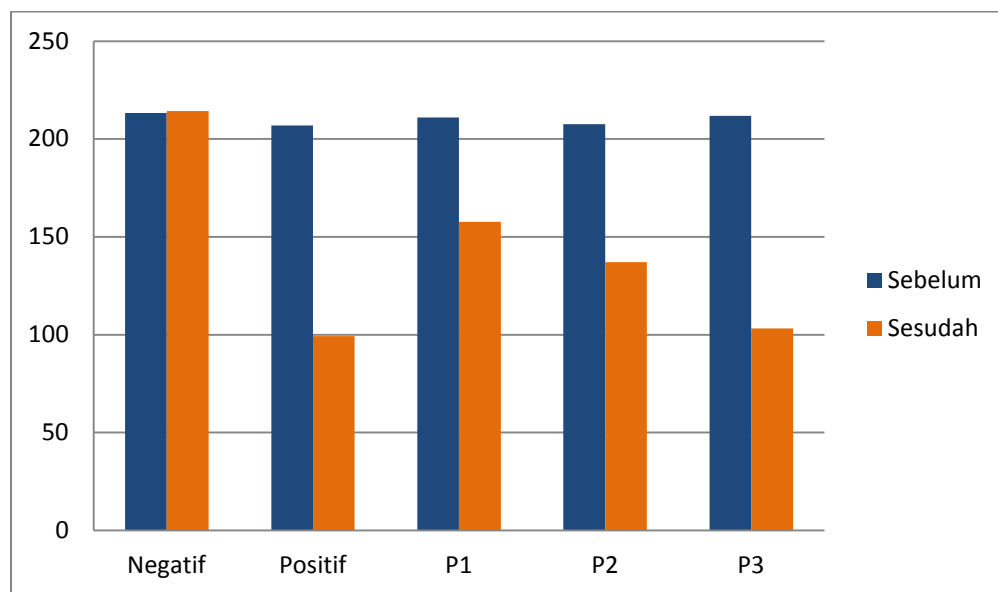
kadar GDP, HDL, dan LDL darah tikus putih (*Rattus Norvegicus*) pada semua kelompok didapatkan hasil peningkatan signifikan ( $p=0,001$ ).

Hasil data sebelum dan sesudah diinduksi seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan dosis 250mg/200gramBB, 500mg/200gramBB dan 750mg/200gramBB akan diuji menggunakan analisis statistik *paired sample-t-test* untuk menunjukkan adanya penurunan kadar GDP, peningkatan HDL, dan penurunan LDL yang signifikan. Hasil uji *paired sample-t-test* tersebut ditunjukkan pada tabel 9, 10, dan 11.

Tabel 9. Rerata GDP Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Sesudah Induksi Kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide* dan sesudah perlakuan seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*)

Kelompok	Rerata Glukosa Darah Puasa (mg/dl) $\pm$ SD		Nilai p (paired-t-test)
	Sesudah STZ	Sesudah Perlakuan	
Negatif	213,32 $\pm$ 5,71	214,22 $\pm$ 5,26	0,029
Positif	206,82 $\pm$ 1,91	99,25 $\pm$ 1,57	0,0001
P1(250 mg kersen)	211,00 $\pm$ 4,26	157,65 $\pm$ 1,88	0,0001
P2(500 mg kersen)	207,52 $\pm$ 2,22	136,99 $\pm$ 2,35	0,0001
P3(750 mg kersen)	211,84 $\pm$ 3,18	103,11 $\pm$ 2,42	0,0001

Tabel 9 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar GDP tikus putih (*Rattus Norvegicus*) sebelum dan sesudah diberi perlakuan ( $p<0,05$ ). Keterangan lebih mendalam mengenai perubahan kadar GDP tikus putih (*Rattus Norvegicus*) dapat dilihat dari grafik Perbandingan Rerata GDP Tikus putih sebelum dan sesudah perlakuan



Gambar 10. Grafik Perbandingan Kadar GDP Tikus Putih Sebelum dan Sesudah Perlakuan

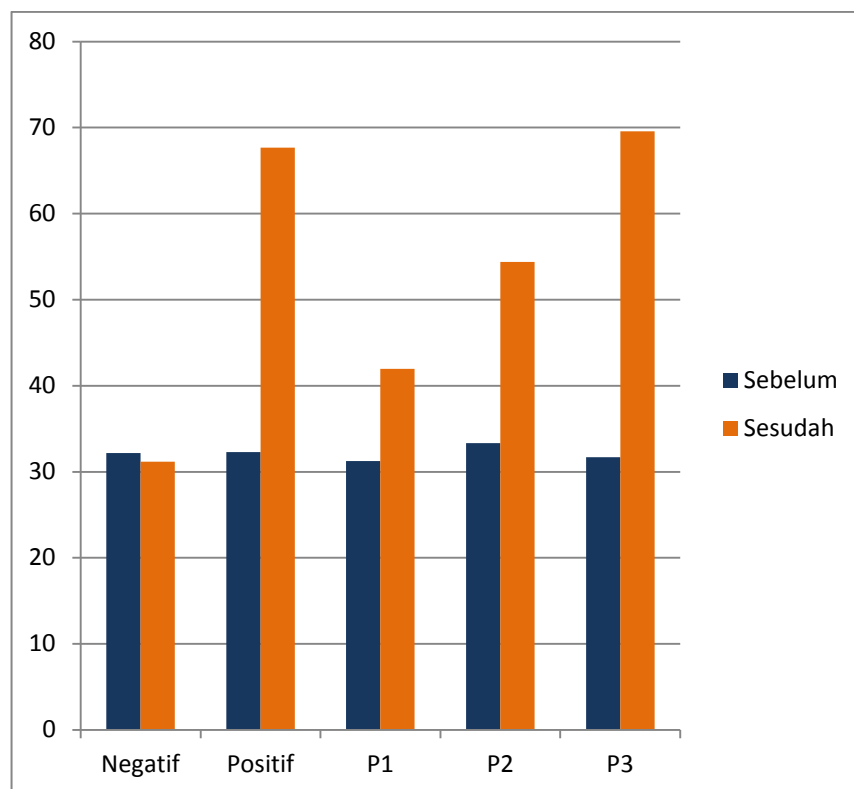
Dari gambar 10 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar GDP setelah perlakuan pada semua kelompok tetapi pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi penurunan melainkan peningkatan. Perbedaan tertinggi terjadi pada kelompok P3 (750 mg kersen) dengan nilai 103,11 mg/dl. Untuk mengetahui signifikansi perbedaan efektifitas dosis seduhan daun kersen digunakan uji *one way anova*.

Tabel 10. Rata-rata kadar HDL tikus putih (*Rattus Norvegicus*) sebelum dan sesudah perlakuan seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*)

Kelompok	Rerata HDL (mg/dl) $\pm$ SD		Nilai p (paired-t-test)
	Sesudah STZ	Sesudah Perlakuan	
Negatif	32,18 $\pm$ 1,68	31,18 $\pm$ 1,98	0,004
Positif	32,29 $\pm$ 1,21	67,68 $\pm$ 2,14	0,0001
P1(250 mg kersen)	31,26 $\pm$ 1,71	41,95 $\pm$ 1,69	0,0001
P2(500 mg kersen)	33,33 $\pm$ 1,60	54,37 $\pm$ 1,42	0,0001
P3(750 mg kersen)	31,71 $\pm$ 1,60	69,58 $\pm$ 1,42	0,0001



Tabel 10 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar HDL tikus putih (*Rattus Norvegicus*) sebelum dan sesudah diberi perlakuan ( $p < 0,05$ ). Peningkatan kadar HDL terjadi pada kelompok kontrol positif, P1, P2, dan P3. Kadar HDL kelompok kontrol negatif tidak mengalami peningkatan melainkan Penurunan. Perbedaan kadar HDL sebelum dan sesudah perlakuan bisa dilihat lebih jelas pada grafik dibawah ini.



Gambar 11. Grafik Perbandingan Kadar HDL Tikus Putih Sebelum dan Sesudah Perlakuan

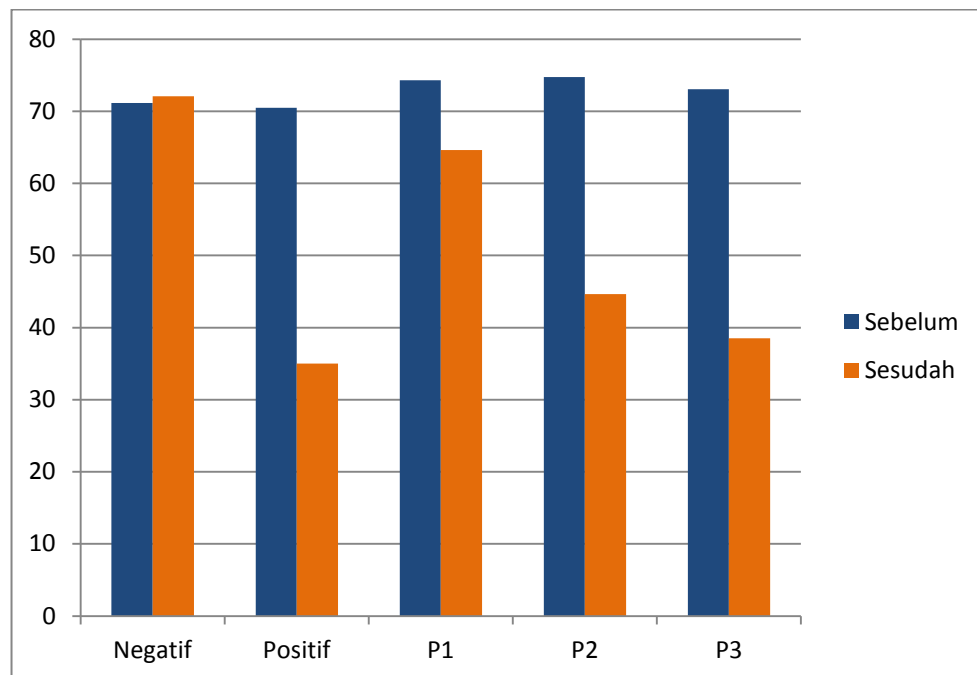
Dari gambar 11 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar HDL setelah perlakuan pada semua kelompok tetapi pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi peningkatan melainkan penurunan.

Peningkatan tertinggi ditunjukkan pada kelompok P3 (750 mg kersen) dengan nilai 69,58 mg/dl. Untuk mengetahui signifikansi perbedaan efektifitas dosis seduhan daun kersen digunakan uji *one way anova*.

Tabel 11. Rata-rata kadar LDL tikus putih (*Rattus Norvegicus*) sebelum dan sesudah perlakuan seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*)

Kelompok	Rerata LDL (mg/dl) $\pm$ SD		Nilai p (paired-t-test)
	Sesudah STZ	Sesudah Perlakuan	
Negatif	71,15 $\pm$ 2,74	72,08 $\pm$ 2,79	0,006
Positif	70,48 $\pm$ 2,02	35,02 $\pm$ 1,75	0,0001
P1(250 mg kersen)	74,29 $\pm$ 1,98	64,62 $\pm$ 1,34	0,0001
P2(500 mg kersen)	74,74 $\pm$ 1,59	44,64 $\pm$ 3,30	0,0001
P3(750 mg kersen)	73,06 $\pm$ 1,94	38,51 $\pm$ 1,97	0,0001

Tabel 11 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar LDL tikus putih (*Rattus Norvegicus*) sebelum dan sesudah diberi perlakuan ( $p < 0,05$ ). Penurunan LDL terjadi pada kelompok kontrol positif, P1, P2, dan P3. Kadar LDL kelompok kontrol negatif tidak mengalami penurunan melainkan peningkatan. Perbedaan kadar LDL sebelum dan sesudah perlakuan bisa dilihat lebih jelas pada grafik dibawah ini.



Gambar 12. Grafik Perbandingan Kadar LDL Tikus Putih Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Dari gambar 12 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar LDL setelah perlakuan pada semua kelompok tetapi pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi penurunan melainkan peningkatan. Untuk mengetahui signifikansi perbedaan efektifitas dosis seduhan daun kersen digunakan uji *one way anova*.

Tabel 12. Selisih Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Sesudah Perlakuan dan Sebelum Perlakuan

Kelompok	Rerata Penurunan GDP $\pm$ SD (mg/dl)	Nilai p (One Way Anova)
Negatif	0,90 $\pm$ 0,72	0,0001
Positif	-107,56 $\pm$ 0,53	
P1 (250mg Kersen)	-53,34 $\pm$ 3,36	
P2 (500mg Kersen)	-70,53 $\pm$ 0,75	
P3 (750mg Kersen)	-108,72 $\pm$ 1,82	

Tabel 12 menunjukkan rerata penurunan kadar glukosa darah puasa tikus sesudah diberi perlakuan selama 14 hari dan sebelum diberikan perlakuan. Kelompok yang mengalami penurunan tertinggi yaitu kelompok seduhan daun kersen 750mg/200gramBB (P3) dengan nilai -108,72 mg/dl. Kelompok yang mengalami penurunan terendah yaitu kelompok seduhan daun kersen 250mg/200gramBB dengan nilai -53,34. Kelompok yang mengalami peningkatan kadar glukosa darah puasa yaitu kontrol negatif dengan nilai 0,90. Perbedaan yang bermakna terdapat pada semua kelompok percobaan pada penelitian yang ditunjukkan nilai  $p=0,0001$  ( $<0,05$ ).

Tabel 13. Selisih Peningkatan Kadar HDL Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Sesudah Perlakuan dan Sebelum Perlakuan

Kelompok	Rerata Peningkatan $\pm$ SD (mg/dl)	Nilai p (One Way Anova)
Negatif	-1,00 $\pm$ 0,48	0,0001
Positif	35,38 $\pm$ 3,00	
P1 (250mg Kersen)	10,69 $\pm$ 2,19	
P2 (500mg Kersen)	21,03 $\pm$ 2,35	
P3 (750mg Kersen)	37,86 $\pm$ 2,76	

Tabel 13 menunjukkan rerata selisih (penurunan dan peningkatan) kadar HDL tikus sesudah diberi perlakuan dan sebelum diberikan perlakuan. Kelompok yang mengalami peningkatan tertinggi yaitu kelompok P3 (750 mg kersen) dengan nilai 37,86 mg/dl. Kelompok yang mengalami peningkatan terendah yaitu kelompok P1 (250 mg kersen) dengan nilai 10,69. Kelompok yang mengalami penurunan yaitu kelompok kontrol negatif dengan nilai -1,00. Perbedaan yang bermakna terdapat pada

semua kelompok percobaan pada penelitian yang ditunjukkan dengan nilai  $p=0,0001 (<0,05)$ .

Tabel 14. Selisih Penurunan Kadar LDL Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Sesudah Perlakuan dan Sebelum Perlakuan

Kelompok	Rerata Peningkatan $\pm$ SD (mg/dl)	Nilai p (One Way Anova)
Negatif	0,92 $\pm$ 0,50	0,0001
Positif	-35,46 $\pm$ 1,64	
P1 (250mg Kersen)	-9,67 $\pm$ 2,47	
P2 (500mg Kersen)	-30,10 $\pm$ 3,15	
P3 (750mg Kersen)	-34,55 $\pm$ 2,90	

Tabel 14 menunjukkan rerata selisih (penurunan dan peningkatan) kadar LDL tikus sesudah diberi perlakuan dan sebelum diberikan perlakuan. Kelompok yang mengalami penurunan tertinggi yaitu kelompok positif (metformin) dengan nilai -35,46 mg/dl. Kelompok yang mengalami penurunan terendah yaitu kelompok P1 (250 mg kersen) dengan nilai -9,67. Kelompok yang mengalami peningkatan yaitu kelompok kontrol negatif dengan nilai 0,92. Perbedaan yang bermakna terdapat pada semua kelompok percobaan pada penelitian yang ditunjukkan dengan nilai  $p=0,0001 (<0,05)$ .

## B. PEMBAHASAN

Analisis data pada penelitian ini didapatkan persebaran data yang normal dan homogen, sehingga untuk menguji kebermaknaan perbedaan GDP, HDL, dan LDL pre dan post perlakuan digunakan uji *paired-t-test* untuk membandingkan 2 kelompok data yang saling berhubungan. Uji *paired-t-test* merupakan uji untuk data parametrik.

*Streptozotocin*, [2-deoksi-2- (3-metil-3-nitrosourea) 1-D-glukopiranososa] adalah antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces achromogenes* dan analog nitrosourea di mana *N-metil-N Nitrosourea* berikatan dengan karbon-2 dari heksosa (Lanzen, 2008). Mekanisme kerja *streptozotocin* terhadap sel  $\beta$  pankreas adalah dengan mengganggu oksidasi glukosa (Szkudelski, 2001), menurunkan sintesis dan sekresi insulin (Szkudelski, 2001), dan mengganggu transportasi glukosa dan aktivitas glukokinase (Islam, 2012). Toksisitas *streptozotocin* timbul akibat metilasi DNA dan aktifasi pol-ADP-ribose polimerase (PARP) yang dapat menyebabkan *delesi* DNA dan kematian sel  $\beta$  pankreas (Omer, 2005).

*Nicotinamide* (piridin-3-karboksamida) adalah vitamin B3 (niacin) derivat dengan kapasitas antioksidan yang mengurangi efek dari *streptozotocin* (Szkudelski, 2012). *Nicotinamide* (NA) melindungi sel  $\beta$  pankreas terhadap *streptozotocin* dengan cara mengambil radikal bebas oksigen dan *nitric oxide*, inhibitor PARP, dan memelihara DNA+.

Berbagai penelitian telah dilakukan menggunakan model tikus yang diinduksi kombinasi *Streptozotocin-nicotinamide* untuk mendapatkan tikus putih diabetes melitus tipe 2. Penelitian yang dilakukan Nagarajan (2013) membuktikan tikus putih yang diinduksi *streptozotocin* dosis 60 mg/kg dan 120 mg/kg *nicotinamide* menunjukkan gejala-gejala diabetes melitus tipe 2 seperti hiperglikemik, poliuri dan glukosuria. Penelitian lain yang dilakukan Piedra (2010) membuktikan bahwa tikus putih yang diinduksi *streptozotocin* dosis 65mg/kg dan 110 mg/kg *nicotinamide* menunjukkan gejala hiperglikemia.

Insulin yang dihasilkan oleh sel  $\beta$  pankreas meregulasi transport glukosa darah untuk digunakan berikatan dengan reseptor-reseptornya yang ada di jaringan perifer, sebagian jaringan lemak, dan jaringan otot. Resistensi insulin pada penderita diabetes tipe 2 mengakibatkan tidak dapat berikatan dengan reseptor- reseptornya di jaringan perifer, lemak maupun pada jaringan otot. (Nolan, 2011).

Hasil analisis data *paired-t-test* terhadap perubahan kadar HDL dan LDL tikus putih sebelum dan sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* menunjukkan perubahan bermakna pada kelima kelompok dengan nilai  $p < 0,0001$  ( $p < 0,05$ ). Hal ini membuktikan bahwa jika kadar glukosa darah meningkat maka kadar HDL menurun, dan LDL meningkat. Perubahan kadar HDL & LDL ini akibat adanya resisten insulin (berkurangnya sensitivitas jaringan terhadap insulin) serta stres oksidatif pada diabetes melitus tipe 2.

Akibat resistensi insulin, kadar glukosa darah akan meningkat atau biasa disebut hiperglikemia. Adanya hiperglikemia akan meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam berbagai mekanisme. ROS akan mengganggu keseimbangan reaksi redoks dalam tubuh dan menurunkan enzim antioksidan dan menyebabkan peningkatan radikal bebas, yang disebut dengan stres oksidatif. Stres oksidatif dapat menyebabkan disregulasi jaringan adiposa (Meighs, 2007).

Resistensi insulin adalah faktor penting yang mendasari terjadinya gangguan sintesis asam lemak (Gadi & Frederick, 2007). Faktor lain yang dapat menyebabkan gangguan sintesis asam lemak adalah meningkatnya produksi sitokin inflamator seperti *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ). Sitokin TNF- $\alpha$  meningkatkan resistensi insulin dan menurunkan secara langsung produksi APO- $\alpha$  dan HDL (Haas & Mooradian 2010).

Berkurangnya sensitivitas hormon insulin akan mengakibatkan beberapa proses yakni turunnya aktivitas lipoprotein lipase didalam kapiler darah, yang sebenarnya enzim ini berfungsi untuk menghidrolisis trigliserida. Berkurangnya hormon insulin juga menurunkan pengangkutan glukosa ke dalam sel hati, yang pada normalnya glukosa akan masuk jalur glikolisis, diubah menjadi piruvat dan hasil akhir berupa asetil-KoA, yang merupakan substrat awal sintesis asam lemak. Apabila kadar insulin berkurang, maka sintesis asam lemak dan trigliserida akan berkurang sehingga tubuh banyak memecah lemak. Kadar enzim *lipoprotein lipase* yang berkurang akan menimbulkan terganggunya katabolisme VLDL.



Kadar VLDL yang terganggu akan semakin meningkat dalam darah dan hasil katabolisme VLDL yaitu asam lemak bebas tidak dapat disimpan di jaringan adiposa dan nantinya VLDL ini akan berubah menjadi LDL yang menyebabkan peningkatan kolesterol total. Peningkatan kadar VLDL ini menyebabkan peningkatan katabolisme HDL sehingga HDL menjadi rendah (Olsson, 2005; Mooradian, 2008).

Data kadar GDP, HDL, dan LDL tikus DM yang diberikan perlakuan selama 14 hari sesuai kelompok masing-masing kemudian dianalisis menggunakan uji *paired-t-test*. Hasil analisis data GDP menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dari semua kelompok uji ( $p < 0,05$ ) dengan nilai  $p = 0,029$  pada kelompok kontrol negatif dan nilai  $p = 0,0001$  pada kelompok kontrol positif, kersen 250mg/200gramBB, kersen 500mg/200gramBB, dan kersen 750mg/200gramBB. Penurunan kadar GDP hanya terdapat pada kelompok kontrol positif, kersen 250mg/200gramBB, kersen 500mg/200gramBB, dan kersen 750mg/200gramBB sedangkan pada kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan.

Hasil analisis data *paired-t-test* kadar HDL setelah diberikan perlakuan menunjukkan perbedaan bermakna pada semua kelompok uji ( $p < 0,05$ ) dengan nilai  $p = 0,004$  pada kelompok kontrol negatif, namun pada kelompok ini tidak terjadi peningkatan melainkan penurunan HDL, nilai  $p = 0,0001$  pada kelompok kontrol positif, kersen 250mg/200gramBB, 500 mg/200gramBB, dan 750mg/200gramBB dan terjadi peningkatan

HDL. Perbedaan bermakna juga didapatkan pada uji *paired-t-test* kadar LDL setelah diberikan perlakuan ( $p < 0,05$ ) dengan nilai  $p = 0,006$  pada kelompok kontrol negatif dimana tidak terjadi penurunan kadar LDL melainkan peningkatan, nilai  $p = 0,0001$  pada kelompok kontrol positif, kersen 250mg/200gramBB, 500mg/200gramBB, dan 750mg/200gramBB dimana terjadi penurunan kadar LDL.

*Muntingia calabura L.* diketahui memiliki kandungan flavonoid yang mampu menurunkan kadar gula darah. Flavonoid diketahui mampu berperan menangkap radikal bebas atau berfungsi sebagai antioksidan alami. Aktivitas antioksidan tersebut memungkinkan flavonoid untuk menangkap atau menetralkan radikal bebas seperti ROS terkait dengan gugus OH fenolik sehingga dapat memperbaiki keadaan jaringan yang rusak dengan kata lain proses inflamasi terhambat. Flavonoid dapat berperan dalam kerusakan jaringan pankreas yang diakibatkan oleh akilasi DNA akibat induksi *streptozotocin* (Boutithe, 2010).

Seduhan daun kersen juga terbukti menurunkan kadar GDP secara bermakna pada tikus diabetes melitus ( $p < 0,05$ ), hal ini dikarenakan kandungan daun kersen yaitu flavonoid. Flavonoid ditemukan pada beberapa buah yang biasa di konsumsi sehari-hari (Benavente-García, 2008). Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan yang menimbulkan efek protektif terhadap sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin (Middleton, 1998). Flavonoid terutama quercetin dapat mencegah cedera oksidan dan kematian sel dengan berbagai macam mekanisme

seperti menghilangkan radikal oksigen, melindungi dari *lipid peroksidase* (Inal, 2002). Flavonoid juga memiliki mekanisme penghambatan fosfodiesterase sehingga kadar cAMP dalam sel  $\beta$  pankreas meninggi. Hal ini akan merangsang sekresi insulin melalui jalur Ca (Ghasemi, 2014).

Penelitian mengenai efek daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap diabetes melitus masih jarang dilakukan. Penelitian yang dilakukan Vembriato (2014) menguji pengaruh ekstrak buah talok (*Muntingia calabura*) terhadap kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin*. Vembriato membagi menjadi lima kelompok yaitu kelompok 1 (kontrol normal), kelompok 2 (placebo), kelompok 3 (ekstrak buah kersen 100 mg/kgBB), kelompok 4 (ekstrak buah kersen 200 mg/kgBB), kelompok 5 (ekstrak buah kersen 400 mg/kgBB). Hasil penelitian membuktikan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus yang mengalami perlakuan ekstrak buah talok menurun secara signifikan dengan dosis paling efektif 100 mg/kgBB (Vembriato, 2014).

Penelitian mengenai efek kersen terhadap kadar HDL dan LDL masih jarang dilakukan sebelumnya. Penelitian yang mirip yaitu penelitian yang dilakukan oleh Dio Alvinda (2015) yang meneliti Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum*) Terhadap Kadar HDL dan LDL Mencit Diabetes. Kemiripan pada penelitian ini yaitu sama-sama menggunakan tanaman yang mengandung flavanoid untuk diabetes melitus, dan perbedaannya yaitu tanaman yang

digunakan dalam penelitian Dio adalah ekstrak kulit buah rambutan sedangkan pada penelitian ini menggunakan daun kersen dan hewan coba yang digunakan dalam penelitian Dio adalah mencit sedangkan yang digunakan dalam penelitian saya adalah tikus putih. Ekstrak kulit rambutan dalam penelitian Dio dibagi menjadi 3 dosis, yaitu 200mg/kgBB, 400mg/kgBB, 600mg/kgBB. Rerata peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL terbesar ditunjukkan oleh dosis 400 mg/kgBB.

Penilaian dosis pemberian seduhan daun kersen terhadap kadar GDP, HDL, dan LDL pada penelitian ini dilakukan dengan uji *One Way Anova* karena persebaran data didapatkan normal dan homogen. Dari uji *One Way Anova* GDP, HDL, dan LDL didapatkan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ) yang artinya rata-rata perubahan kadar GDP, HDL, dan LDL dari kelima perlakuan tersebut berbeda. Untuk menentukan dosis seduhan mana yang paling efektif dalam menurunkan kadar GDP, LDL, dan peningkatan HDL maka dilakukan uji analisis *Post-Hoc*. Hasil uji *Post-Hoc* menunjukkan penurunan kadar GDP yang paling efektif hasil kelompok kersen 750mg/200gramBB dengan selisih penurunan terbesar yaitu 108, 72 mg/dl, peningkatan kadar HDL yang paling efektif yaitu kelompok kersen 750mg/200gramBB dengan selisih peningkatan 37,86 mg/dl, dan penurunan kadar LDL paling efektif yaitu kelompok kontrol positif (pemberian metformin dosis 0,09mg/200gramBB) dengan selisih penurunan terbesar yaitu 35,46 mg/dl.

Tabel 10 menunjukkan rerata kadar HDL post perlakuan kelompok kontrol negatif ada pada angka  $<35$  mg/dl sedangkan kelompok metformin, seduhan kersen 250mg/200gramBB, 500mg/200gramBB, dan kelompok seduhan kersen 750mg/200gramBB ada di angka  $\geq 35$  mg/dl. Kadar HDL normal tikus putih menurut Hartoyo (2008) adalah  $\geq 35$  (Hartoyo, 2008).

Tabel 11 menunjukkan rerata kadar LDL post perlakuan kelompok kontrol negatif, kelompok metformin, seduhan kersen 250mg/200gramBB, 500mg/200gramBB, dan kelompok seduhan kersen 750mg/200gramBB ada pada angka  $\geq 27,2$ . Menurut Herwiyarirasanta (2010) kadar normal LDL pada tikus putih adalah 7-27,2 mg/dl<sup>16</sup>. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian seduhan kersen efektif menurunkan kadar LDL walaupun lebih dari nilai normal (Herwiyarirasanta, 2010)

Penelitian yang dilakukan oleh Pinka Cahyati Wibowo, Toto Sudargo, Prasetyastuti (2015) dengan judul Pengaruh Pemberian Jus Kersela Terhadap Kadar Glukosa Darah, HDL, dan LDL Tikus Wistar Yang Diinduksi Streptozotocin dan Nicotinamide (STZ-NA) juga mendapatkan hasil penurunan kadar GDP, LDL, dan peningkatan HDL pada kelompok perlakuan. Perbedaan penelitian Pinka dengan penelitian ini adalah variabel yang digunakan pada penelitian Pinka yaitu jus kersen dan bunga rosella (kersela) sedangkan penelitian ini menggunakan seduhan daun kersen.

Menurut National Diabetes Education Program tahun 2008, pengobatan yang diberikan untuk penderita DM adalah dengan menetapkan empat pilar utama yaitu edukasi (pemahaman), diet, olahraga dan obat-obatan. Tujuan management pengobatan yaitu untuk melindungi pasien dari komplikasi jangka panjang diabetes melitus karena resistensi insulin memegang peranan penting pada patogenesis diabetes melitus tipe 2 (Tuomilehto, 2001).

Dalam 7 poin rekomendasi EASD dan ADA, metformin ditempatkan sebagai obat lini pertama kecuali kontraindikasi terhadap metformin dalam penanganan diabetes melitus tipe 2. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa metformin efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa pada kelompok kontrol positif dengan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ). Metformin merupakan obat golongan Biguanid. Metformin terdapat dalam konsentrasi yang tinggi dalam usus dan hati. Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal reseptor insulin dan menurunkan produksi glukosa hati (Soegondo, 2009).