



dr. Meiyanti, SpFK
dr. Eveline Margo, M. Biomed
dr. Lie Tanu Merijanti, MKK
dr. Juni Chudri, MARS
dr. Yohana, M. Biomed

EFEK HIPOGLIKEMIK DAN ANTIOKSIDAN

Phaleria Macrocarpa (Scheff.) Boerl

dr. Meiyanti, SpFK
dr. Eveline Margo, M. Biomed
dr. Lie Tanu Merijanti, MKK
dr. Juni Chudri, MARS
dr. Yohana, M.Biomed

EFEK HIPOGLIKEMIK DAN ANTIOKSIDAN
Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl

Yayasan Barcode
2022

Sanksi Pelanggaran Pasal 72

Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta

1. *Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan Sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat 2 dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan / atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000.00 (satu juta), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) Tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000;00 (lima milyar rupiah).*
2. *Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta terkait bagaimana dimaksud pada ayat (1) pidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000.00; (lima ratus juta rupiah).*

- Judul Buku** : EFEK HIPOGLIKEMIK DAN
ANTIOKSIDAN Phaleria macrocarpa
(Scheff.) Boerl
- ISBN** : 978-623-285-781-0
- Penulis** :
1. dr. Meiyanti, SpFK
2. dr. Eveline Margo, M. Biomed
3. dr. Lie Tanu Merijanti, MKK
4. dr. Juni Chudri, MARS
5. dr. Yohana, M.Biomed
- Cetakan** : Pertama Maret 2022
- Ukuran Buku** : 15,5 x 23 cm
- Layout oleh** : Sulaiman
-

Diterbitkan Oleh

Penerbit Yayasan Barcode

Divisi Publikasi dan Kajian

Jl. Kesatuan 3 No. 9 Kelurahan Maccini Parang

Kecamatan Makassar Kota Makassar

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya sehingga penyusunan buku yang berjudul “EFEK HIPOGLIKEMIK DAN ANTIOKSIDAN *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl” ini dapat diselesaikan dengan baik.

Buku ini memberikan gambaran tentang efek hipoglikemik dan antioksidan *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. Tak lupa penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan buku ini.

Penyusun juga berharap agar buku ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya dan penyusun pada khususnya. Namun demikian, penyusun menyadari bahwa buku ini belumlah sempurna. Dengan lapang dada dan kerendahan hati penyusun bersedia untuk diberi saran dan kritik yang bersifat membangun dan dapat memperbaiki buku ini.

Jakarta, Maret 2022

Penyusun

DAFTAR ISI

Kata Pengantar_iii

Daftar Isi_iv

BAB I PENDAHULUAN_1

BAB II MAHKOTA DEWA_5

BAB III DIABETES MELLITUS_14

BAB IV RADIKAL BEBAS DAN PROSES PENUAAN_21

BAB V UJI KLINIS EFEK HIPOGLIKEMIK DAN
ANTIOKSIDAN MAHKOTA DEWA_27

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN_51

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penggunaan obat tradisional ataupun jamu yang berasal dari tanaman (obat herbal) di Indonesia terus meningkat, ditandai dengan bertambah banyaknya industri jamu/farmasi yang memproduksi obat herbal tersebut. Beberapa alasan yang mendorong makin meningkatnya penggunaan obat herbal antara lain mudah didapat, harga lebih murah dan memiliki khasiat.

Di lain pihak penggunaan obat tradisional atau jamu di masyarakat masih bersifat empirik sehingga kadang-kadang menimbulkan keraguan tentang mutu, khasiat dan keamanannya. Untuk meningkatkan status obat herbal menjadi obat fitofarmaka/fitoterapi, wajib dilakukan pengujian obat herbal tersebut pada manusia melalui uji klinik. Di masyarakat penggunaan obat herbal menjadi pilihan untuk mencegah dan mengobati berbagai penyakit kronis dan penyakit degeneratif.

Saat ini perkembangan ilmu kedokteran begitu cepatnya sehingga menimbulkan peningkatan usia harapan hidup seseorang. Usia harapan hidup merupakan indikator utama kualitas kesehatan seseorang. Usia harapan hidup di Indonesia pada tahun 1999 adalah 66,2 tahun, pada tahun 2007 meningkat menjadi 70 tahun dan pada tahun 2014 menjadi 71 tahun, menyebabkan semakin meningkatnya risiko untuk

timbulnya berbagai penyakit degeneratif. Penyakit degeneratif yang banyak ditemukan di masyarakat seperti kanker, jantung, diabetes, arthritis, penyakit hati dan lain-lain.

Penyakit degeneratif ini disebabkan karena antioksidan yang ada didalam tubuh tidak mampu untuk menetralsir peningkatan konsentrasi radikal bebas. Radikal bebas adalah molekul yang pada orbit terluarnya mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan, sifatnya sangat labil dan sangat reaktif sehingga dapat menimbulkan kerusakan pada komponen sel. Superoksida yang terbentuk dari radikal hidroksil akan mengawali peroksidasi lipid, yang menyebabkan kerusakan pada membran plasma endotel, lipoprotein, dan *deoxyribonucleic acid* (DNA) pembawa genetik sel. Hidrogen peroksida menyebabkan terjadinya stress oksidatif, kerusakan jaringan lipid dapat diukur salah satunya dengan *malondialdehyde* (MDA). Peroksidasi lipid dapat dideteksi secara tidak langsung dengan mengukur hidrolisis lipoperoksidase plasma ke bentuk MDA.

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit degeneratif, saat ini menjadi masalah kesehatan sedunia. Data dari beberapa studi global menyatakan bahwa penyakit DM adalah masalah kesehatan yang besar. Hal ini dikarenakan adanya peningkatan jumlah penderita diabetes dari tahun ke tahun. Pada tahun 2015 sekitar 415 juta orang dewasa memiliki diabetes, kenaikan 4 kali lipat dari 108 juta di tahun 1980an, dan diperkirakan pada tahun 2014 akan terjadi peningkatan jumlah penderita DM yang sangat besar yaitu menjadi 642 juta penderita. Penderita DM di tahun 2025 diperkirakan mencapai 5.4 % dari seluruh penduduk dewasa

dunia. Di Indonesia prevalensi DM berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003, diperkirakan pada daerah urban sebesar 14.7 % dan daerah rural sebesar 7.2 % (dari total jumlah penduduk dewasa sebesar 133 juta jiwa). Jumlah penderita diabetes di seluruh dunia akan meningkat menjadi 366 juta di tahun 2030, mayoritas usia yang terkena diabetes pada negara berkembang ialah 45-64 tahun, sedangkan pada negara maju adalah 65 tahun. Prevalensi perempuan yang terkena DM lebih tinggi dibandingkan laki-laki.

Kondisi hiperglikemia mengakibatkan peningkatan stress oksidatif, di mana stress oksidatif ini terjadi akibat ketidakseimbangan antara pembentukan radikal bebas dan antioksidan yang merupakan faktor penting terjadinya gangguan pada pembuluh darah.

Salah satu tanaman obat yang dalam beberapa tahun belakangan ini banyak dibicarakan adalah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.). Mahkota dewa termasuk dalam divisi *Spermatophyta*, sub divisi *Angiospermae*, kelas *Dicotyledonae*, bangsa *Celastrales*, suku *Thymelaceae* dan marga *Phaleria*. Tanaman yang berasal dari Papua ini juga dikenal dengan nama *Phaleria papuana* Warb. *Var. Wichanii* (Val.) Back. Di daerah Melayu tanaman ini dikenal sebagai buah simalakama, di daerah Jawa Tengah dinamakan Makuto rojo atau Makuto ratu, dan orang Banten menyebutnya raja obat. Sementara itu, orang Cina lebih suka menyebutnya pau yang berarti obat pusaka. Secara empirik sebagian masyarakat menggunakan Mahkota Dewa antara lain untuk penyakit kencing manis, penyakit hati, tekanan darah

tinggi, sakit jantung, kanker, penyakit “asam urat” dan rematik, sakit ginjal maupun untuk penyakit ringan (seperti eksim, jerawat). Mahkota Dewa bisa digunakan sebagai obat dalam, dengan cara dimakan atau diminum, dan sebagai obat luar dengan cara dioleskan atau dilulurkan. Berbagai bentuk sediaan mahkota dewa saat ini tersedia di pasaran, baik dalam bentuk bubuk, kapsul maupun ekstrak tanaman yang dimasukkan ke dalam kapsul.

BAB II

MAHKOTA DEWA

(*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl

A. Deskripsi Tanaman Mahkota Dewa



Klasifikasi

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Tracheobionta

Super Divisi: Spermatophyta

Divisi: Magnoliophyta

Kelas: Magnoliopsida

Sub Kelas: Rosidae

Ordo: Myrtales

Famili: Thymelaeaceae

Genus: *Phaleria*

Spesies: *Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.

Sinonim : *Phaleria papuana*

Nama Lokal: Simalakama (Melayu), makutadewa, makuto mewo, makuto ratu, makuto rojo (Jawa).

Mahkota dewa mempunyai nama latin (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl). Disebut *macrocarpa* karena ukuran buahnya yang besar (*macro*). Tanaman yang berasal dari Papua ini juga dikenal dengan nama *Phaleria papuana* Warb. Var. *Wichannii* (Val.) Back. Di daerah Melayu tanaman ini dikenal sebagai buah simalakama, di daerah Jawa Tengah dinamakan makuto rojo atau makuto ratu, dan orang Banten menyebutnya raja obat. Sementara itu, orang Cina lebih suka menyebutnya *pau* yang berarti obat pusaka, sedangkan di Eropa tanaman ini disebut *the Crown of God*.

Mahkota dewa tumbuh subur ditanah yang gembur dan subur pada ketinggian 10-1200 mdpl. Perdu menahun ini tumbuh tegak dengan tinggi 1-2,5 m. Batangnya bulat, permukaannya kasar, warnanya cokelat, berkayu dan bergetah, percabangan simpodial. Daun tunggal, letaknya berhadapan, bertangkai pendek, bentuknya lanset atau jorong, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, pertulangan menyirip, permukaan licin, warna hijau tua, panjang 7-10 cm, lebar 2-5 cm. Bunga keluar sepanjang tahun, letaknya tersebar di batang atau ketiak daun, bentuk tabung, berukuran kecil, berwarna putih dan harum.

Buah bentuknya bulat, diameter 3-5 cm, permukaan licin, beralur, ketika muda warnanya hijau dan merah setelah masak. Daging buah berwarna putih, berserat dan berair. Biji bulat, keras, berwarna cokelat. Berakar tunggang dan berwarna kuning kecoklatan.

Perbanyakkan dengan cangkok dan bijinya. Mahkota dewa bisa ditemukan ditanam di pekarangan sebagai tanaman hias atau di kebun-kebun sebagai tanaman peneduh. Asal

tanaman mahkota dewa masih belum diketahui. Menilik nama botaninya *Phaleria papuana*, banyak orang yang memperkirakan tanaman ini populasi aslinya dari tanah Papua, Irian Jaya. Di sana memang bisa ditemukan tanaman ini. Mahkota dewa dikenal juga sebagai beluntas cina atau daun dewa di Sumatera, atau tegel kio di Jawa., Khasiat tanaman dan pengobatannya sudah dikenal puluhan tahun lalu khususnya di negara China, yang penduduk sana menyebutnya dengan nama shian tao. Dalam bentuk ramuan obat gajin, daun mahkota dewa berkhasiat sebagai obat anti radang, penurun panas, penghilang rasa sakit, pembersih darah dan mampu menghambat pembekuan darah.

Selain di China, di Indonesia pada awalnya tanaman ini terdapat di Papua. Tetapi masyarakat lokal tidak menganggapnya sebagai tanaman berkhasiat karena ditakuti mengandung racun sehingga tanaman ini banyak dibiarkan berkembang sebagai tanaman liar setara dengan gulma lainnya.

Bagian buah, terutama bijinya berracun. Jika buah segar dimakan langsung, bisa menyebabkan bengkak di mulut, sariawan, mabuk, kejang, sampai pingsan. Menggunakan dengan dosis berlebihan dalam waktu lama bisa menimbulkan efek samping, seperti sakit kepala kronis. Ibu hamil dilarang minum tanaman obat ini.

Pohon Mahkota Dewa dibudidayakan sebagai tanaman hias/tanaman peneduh. Pohonnya kecil dengan tinggi mencapai 1,5 - 3 meter, merupakan tanaman perdu, mempunyai buah yang menarik karena warnanya merah

menyala, menempel dari batang utama hingga ke ranting-rantingnya.

Tak sedikit yang mencoba menanamnya di pekarangan rumah. Bahkan, ada yang memanfaatkan peluang usaha untuk membudidayakan dan mengolahnya menjadi produk ramuan obat tradisional atau jamu dengan berbagai bentuk.

Masa produksi 10 - 20 tahun. Buah mahkota dewa berbentuk bulat, dengan ukuran bervariasi mulai sebesar bola pingpong sampai buah apel. Bagian tanaman yang biasa digunakan sebagai bahan obat adalah daun dan buahnya. Tanaman mahkota dewa biasa tumbuh di ketinggian 10 - 1.200 m dpl (di atas permukaan laut) dengan lokasi optimal 10 - 1.000 m dpl.

Perbanyak tanaman menggunakan biji dari buah yang sudah matang. Cara penyemaian biji bisa dilakukan menggunakan media tanam berupa sekam bakar yang dicampur dengan pupuk kandang (kompos). Selama proses pesemaian dilakukan penyiraman secara rutin pada pagi dan sore hari.

Sekitar 10 - 14 hari setelah penyemaian, mulai terlihat pertumbuhan daun. Bibit dipindahkan ke media penanaman pada umur 2 bulan atau dimana tanaman telah mencapai ketinggian 10 - 15 cm.

Media penanaman bisa menggunakan pot atau ditanam di tanah pekarangan. Pot berukuran diameter 30 cm dan tinggi 40 cm, bisa terbuat dari tanah, plastik, kayu atau kaleng. Media tanam dalam pot sebaiknya campuran tanah, kompos, pasir/sekam dengan perbandingan 1 : 1 : 1. Tanaman ini membutuhkan banyak air selama hidupnya.

Tanaman berbunga pertama kali yang menjadi buah pada umur 10-12 bulan. Buah akan matang dan siap dipanen dalam waktu 2 bulan. Buah yang matang akan berwarna merah.

Meski penanamannya bisa di dalam pot atau langsung di tanah, pertumbuhannya akan lebih baik bila ditanam di tanah. Yang berasal dari cangkokan, mestinya berbuah lebih cepat. Kecuali dengan cangkokan atau melalui biji, mahkota dewa juga dapat diperbanyak dengan teknik okulasi.

Mahkota dewa memiliki akar tunggang yang panjangnya bisa mencapai 1 meter. Batangnya bergetah, dengan kulit berwarna coklat kehijauan dan kayu berwarna putih. Daun mahkota dewa merupakan daun tunggal yang berbentuk lonjong, langsing memanjang berujung lancip. Warnanya hijau, ukuran panjangnya 7-10 cm dan lebarnya 3-5 cm. Bunga mahkota dewa merupakan bunga majemuk yang tersusun dalam kelompok 2-4 bunga. Warnanya putih, bentuknya seperti terompet kecil, baunya harum, dan tumbuh menyebar di batang atau ketiak daun. Buah mahkota dewa mempunyai bentuk seperti bola dengan ukuran bervariasi. Saat masih muda, warnanya hijau, setelah tua menjadi merah marun. Dagingnya berwarna putih. Begitu juga dengan cangkangnya. Bijinya bulat, berwarna putih dan sangat beracun. Secara empirik sebagian masyarakat menggunakan mahkota dewa antara lain untuk penyakit kencing manis, penyakit hati, tekanan darah tinggi, sakit jantung, kanker, penyakit "asam urat" dan rematik, sakit ginjal maupun untuk penyakit ringan (seperti eksim, jerawat). Mahkota dewa bisa digunakan sebagai obat, dengan cara dimakan atau diminum,

dan sebagai obat luar dengan cara dioleskan atau dilulurkan. Dalam pengobatan bagian tanaman yang dipergunakan adalah batang, daun dan buah.

Untuk memperpanjang masa simpan buah mahkota dewa, dapat dilakukan pengawetan dengan beberapa cara antara lain pendinginan, pengalengan, dan pengeringan. Pengeringan yang dilakukan pada buah mahkota dewa bertujuan mengurangi kadar air dalam bahan, sehingga air yang tersisa tidak dapat digunakan sebagai media hidup mikroba perusak yang ada di dalam bahan tersebut, dengan kata lain dapat memperpanjang masa simpan buah mahkota dewa tersebut. Kondisi pengeringan yang tepat akan menentukan mutu hasil pengeringan yang tinggi.

B. Simplisia

Bagian tanaman yang digunakan sebagai obat adalah daun, daging dan kulit buahnya. Daun dan kulit buah bisa digunakan segar atau yang telah dikeringkan, sedangkan daging buah digunakan setelah dikeringkan.

C. Kandungan Kimia

Dari penelitian terdahulu diperoleh data bahwa daun dan kulit mahkota dewa mengandung alkaloid, saponin, flavonoida, minyak atsiri, dan tanin. Daun mahkota dewa mengandung antihistamin, alkaloid, saponin dan polifenol (lignan). Kulit buah mengandung alkaloid, saponin dan flavonoid. DR Regina Sumastuti, farmakolog dari Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada menemukan kandungan zat kimia antara lain zat antihistamin yang mampu mencegah

alergi. Di samping tanaman ini bersifat sebagai oxytosin dan sintosinon yang merangsang kerja otot rahim yang memudahkan proses melahirkan selama persalinan.

Secara ringkas, buah Mahkota dewa mengandung zat-zat aktif seperti :

- ✓ Alkaloid, bersifat detoksifikasi yang dapat menetralsir racun di dalam tubuh
- ✓ Saponin, yang bermanfaat sebagai:
 - sumber anti bakteri dan anti virus
 - meningkatkan sistem kekebalan tubuh
 - meningkatkan vitalitas
 - mengurangi kadar gula dalam darah
 - mengurangi penggumpalan darah
- ✓ Flavonoid
 - melancarkan peredaran darah ke seluruh tubuh dan mencegah terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah
 - mengurangi kandungan kolesterol serta mengurangi penumbunan lemak pada dinding pembuluh darah
 - mengurangi kadar risiko penyakit jantung koroner
 - mengandung antiinflamasi (antiradang)
 - berfungsi sebagai anti-oksidan
 - membantu mengurangi rasa sakit jika terjadi pendarahan atau pembengkakan
- ✓ Polifenol
 - berfungsi sebagai anti histamin (antialergi)

Penelitian tentang kandungan kimia cangkang biji dan daging buah mahkota dewa memperlihatkan bahwa pada ekstrak heksan, etil asetat, dan metanol diperoleh senyawa flavonoid, fenol, tanin, saponin, dan sterol/terpen. Kandungan terbanyak adalah saponin (20,4 %). Mengingat adanya saponin maka penurunan glukosa darah mungkin disebabkan oleh kerja saponin yang mengurangi absorpsi glukosa di usus.

Beberapa penelitian dilakukan untuk mengetahui toksisitas akut mahkota dewa. Dosis letal (LD_{50}) rebusan daging buah mahkota dewa secara oral pada tikus putih lebih besar dari 44,226 g/kgBB. LD_{50} infus buah mahkota dewa 67,04 mg/ 10g BB mencit ip, sedangkan LD_{50} ekstrak etanol 70 % buah mahkota dewa adalah 36,53 mg/10g BB mencit ip. Kedua nilai ini, jika diekstrapolasikan dengan cara Paget & Barnes ke penggunaan secara oral pada tikus menurut kategori Gleason masih dalam kategori *practically nontoxic*. Sementara itu, penelitian teratogenitas perasan dan infus daging buah mahkota dewa pada tikus betina hamil, memperlihatkan bahwa mahkota dewa cukup aman digunakan pada saat kehamilan, karena tidak bersifat embriotoksik.

Penelitian tentang pengaruh pemberian buah mahkota dewa pada mencit jantan yang dirusak fungsi hatinya dengan CCl₄ dan parasetamol, menunjukkan bahwa mahkota dewa mempunyai efek hepatoprotektif. Efek ini disebabkan oleh aktivitas antioksidan mahkota dewa yang dibuktikan dengan uji menggunakan pereaksi DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil). Penelitian buah mahkota dewa untuk menurunkan gula darah telah pula dilakukan pada hewan coba. Di antaranya penelitian menggunakan ekstrak etanol 70%

pada tikus non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) yang diinduksi dengan aloksan tetrahidrat 125 mg/kg BB. Dari 3 dosis yang dicoba yaitu 110, 330, dan 1100mg/200g BB, disimpulkan bahwa ekstrak buah mahkota dewa dosis 110 mg/200g BB sudah dapat menurunkan kadar gula darah sebanding dengan gliklazid 1,4 mg/200g BB.

Penelitian pada kelinci memperlihatkan efek penurunan glukosa darah ekstrak buah mahkota dewa lebih lemah daripada efek glibenklamid. Penelitian dilakukan dengan menggunakan ekstrak daging buah mahkota dewa 20 x dosis manusia (setara 462,8 mg/kg BB) secara oral pada kelinci yang dibuat hiperglikemia dengan glukosa peroral (50% b/v).

BAB III

DIABETES MELLITUS

A. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) , yang dikenal secara awan sebagai penyakit kencing manis merupakan suatu sindrom klinik metabolik yang kronik dengan ditemukan adanya hiperglikemia. Hiperglikemia ini terjadi akibat adanya gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin atau kombinasi keduanya. Akibat dari hiperglikemia kronik pada penderita DM akan menimbulkan disfungsi, kerusakan dari beberapa organ tubuh antara lain jantung, pembuluh darah, jaringan saraf, mata serta ginjal.

Faktor risiko DM antara lain : usia > 45 tahun, kegemukan ($BB > 120\% \text{ BB idaman}$ atau $IMT > 25 \text{ kg/m}^2$), hipertensi (TD $\geq 140/90 \text{ mmHg}$), riwayat DM dalam keluarga, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan > 4000 gram, riwayat DM pada kehamilan, riwayat gangguan tes toleransi glukosa oral, penyakit jantung koroner, TBC, hipertiroid dan dislipidemia (kadar kolesterol HDL $\leq 35 \text{ mg/dl}$ dan atau trigliserida $\geq 200 \text{ mg/dl}$).

Klasifikasi diabetes mellitus menurut PERKENI :

1. DM tipe 1 (Insulin Dependen Diabetes Mellitus /IDDM) : destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut, penyebab autoimun (1 A) atau idiopatik (1 B).
2. DM tipe 2 (NIDDM) : bervariasi dari yang dominan resistensi insulin, yang kemudian disertai defisiensi

insulin relatif sampai yang terutama defek insulin dan resistensi insulin.

3. DM tipe lain
4. DM gestasional.

DIAGNOSIS

Diagnosis DM harus ditegakkan berdasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Kriteria diagnosis DM dan gangguan toleransi glukosa :

- kadar gula darah sewaktu (plasma vena) ≥ 200 mg/dl
- atau kadar glukosa darah puasa (plasma vena) ≥ 126 mg/dl
- atau kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram pada tes toleransi glukosa oral (TTGO).

Nilai pemeriksaan gula darah ini harus dikonfirmasi pada keesokan harinya, kecuali untuk keadaan khas hiperglikemia dengan dekomposisi metabolik berat, seperti ketoasidosis, gejala klasik: poliuri, polifagi, polidipsi dan penurunan berat badan dengan cepat..

TATA LAKSANA

Hal yang perlu diperhatikan dalam pengelolaan DM adalah memberikan informasi/edukasi kepada penderita, pengaturan pola makan, latihan jasmani dan dilakukan intervensi farmakologi bila diperlukan. Tujuan pengelolaan tersebut secara umum untuk meningkatkan kualitas hidup penderita DM. Tujuan jangka pendek untuk menghilangkan keluhan DM sedangkan tujuan jangka panjang untuk mencegah serta

menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati, makroangiopati dan neuropati dengan tujuan akhirnya adalah penurunan angka morbiditas dan mortalitas akibat DM.

Edukasi sangat penting bagi keberhasilan pengelolaan DM, karena peran aktif keluarga dan penderita sangat menentukan kualitas hidup selanjutnya. Perubahan perilaku dan motivasi harus didasari pengertian dan pengenalan yang baik tentang :

- Penyakit (gejala dan komplikasi jangka panjang)
- Perlunya pengendalian dan pemantauan glukosa darah, profil lipid dan fungsi ginjal.
- Pengetahuan tentang intervensi non farmakologis (pengaturan diet, tidak merokok, olahraga)
- Pengetahuan tentang farmakologis (dosis, cara pemberian, efek samping obat anti diabetik)

Hal-hal di atas sangat menentukan keberhasilan pengelolaan pasien DM.

Dalam perencanaan makan, standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein dan lemak, sesuai dengan kecukupan gizi yang baik sebagai berikut :-

- Karbohidrat 60-70 %
- Protein 10-15 %
- Lemak 20-25 %.

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, ada tidaknya stress akut dan kegiatan jasmani untuk mencapai dan mempertahankan berat badan idaman. Untuk menentukan status gizi digunakan indeks massa tubuh (IMT). $IMT = \frac{BB \text{ (kg)}}{TB \text{ (m}^2\text{)}}$.

Tabel 1. Klasifikasi status gizi berdasarkan IMT

Klasifikasi status gizi berdasarkan Indeks Masa Tubuh	
* BB Kurang	< 18,5
* BB Normal	18,5-22,9
* BB Lebih	≥ 23
o Dengan Resiko	23,0-24,9
o Obes I	25,0-29,9
o Obes II	≥ 30

Untuk kepentingan klinik praktis, dan untuk penentuan jumlah kalori dipakai rumus Broca, yaitu : $BB \text{ idaman} = (TB - 100) - 10 \%$

Berat badan kurang	= < 90 % BB idaman
Berat badan normal	= 90-110 % BB idaman
Berat badan lebih	= 110-120 % BB idaman
Gemuk	= >120 % BB idaman

Jumlah kalori yang diperlukan dihitung dari berat badan idaman dikalikan dengan kebutuhan kalori dasar (30 kkal/kg BB untuk laki-laki dan 25 Kkal/kg BB untuk wanita). Kemudian ditambah dengan kebutuhan kalori untuk aktivitas (10-30 %), untuk atlet dan pekerja berat dapat lebih banyak lagi, sesuai dengan kalori yang dikeluarkan dalam kegiatannya), koreksi status gizi (gemuk dikurangi, kurus ditambah) dan kalori yang diperlukan untuk menghadapi stress akut (infeksi) sesuai dengan kebutuhan. Untuk masa

pertumbuhan (anak dan dewasa muda) serta ibu hamil, diperlukan perhitungan tersendiri.

Latihan jasmani yang dianjurkan dilakukan secara teratur (3-4 kali seminggu) selama kurang lebih 30 menit, yang sifatnya sesuai CRIPE (continuous, rhythmical, interval, progressive, endurance training). Sedapat mungkin mencapai zona sasaran 75-85 % denyut nadi maksimal (220-umur), disesuaikan dengan kemampuan dan kondisi penyakit penyerta. Sebagai contoh olahraga ringan adalah berjalan kaki biasa selama 30 menit, olahraga sedang adalah berjalan cepat selama 20 menit dan olahraga berat misalnya jogging.

Intervensi farmakologis ditambahkan dalam pengelolaan DM, jika dengan intervensi non farmakologis target glukosa darah belum tercapai. Umumnya pemberian obat oral DM diberikan diawali dengan satu macam obat dengan dosis terkecil yang efektif, jika belum tercapai dilakukan peningkatan dosis secara bertahap. Jika belum terkendali, maka dapat ditambahkan 2-4 macam obat lain dengan mekanisme kerja yang berbeda. Penambahan insulin dilakukan jika kombinasi 4 macam obat oral tidak dapat mengontrol kadar gula darah atau pada keadaan DM tipe I, DM dengan infeksi berat, DM pada kehamilan.

Obat DM terdiri atas insulin dan beberapa golongan obat diabetik oral, yang memiliki mekanisme kerja dan efek samping yang berbeda-beda. Obat golongan sulfonilurea dan slitinid bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin. Metformin bekerja menurunkan output glukosa hepatic. Metformin merupakan pilihan utama untuk pasien DM dengan obesitas.

Penghambat enzim α glikosidasi mempunyai mekanisme kerja menghambat absorpsi karbohidrat di saluran cerna. Obat golongan tiazolodindion bekerja meningkatkan sensitivitas insulin sel target sedangkan insulin bekerja dengan meningkatkan kadar insulin darah.

Tabel 2.Mekanisme kerja, dosis, efek samping obat-obat DM & Insulin

	Penghambat Ezim α glikosidase	Sulfonilurea & glitinid	Metformin	Tiazolodindion	Insulin
Mekanisme kerja	Menghambat Absorpsi Karbohidrat di Saluran cerna	Meningkatkan sekresi insulin	Menurunkan Output glukosa Hepatik	Meningkatkan Sensitivitas Insulin sel target	Meningkatkan kadar insulin darah
Penurunan Tipikal Hb _{1c} persen	0,5-1.0	1.0-2.0	1.0-2.0	0.5-1.0	1.5-2.5
Dosis awal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akarbose 25 mg, setiap sesudah makan (3X sehari) ▪ Miglitol 50 mg, setiap sesudah makan (3X sehari) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gliburid 1.25 mg/hari,pagi ▪ Glipizid 2.5 mg/hari,pagi ▪ Nateglinid 60 mg sblm makan pagi ▪ Repaglinid 0.5 mg sblm makan pagi 	500 mg, sebelum makan pagi dan maka malam	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rosiglitason 4 mg/hari ▪ Pioglitason 7.5 mg/hari 	Tergantung karakteristikpas ien, kadar gula merah, rejimen insulin, dll. Umumnya 10-20 U/hari cukup aman
Dosis maksimal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akarbose 100mg, setiap sesudah makan (3X /hari) ▪ Miglitol 100 mg, setiap sesudah makan (3X /hari) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gliburid 20mg/hari ▪ Glipizid 40 mg/hari ▪ Nateglinid 120 mg/hari ▪ Repaglinid 4mg/hari 	2550 mg/hari, (850 mg, 3X sehari sesudah makan)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rosiglitason 8 mg, 1 sampai 2X sehari ▪ Pioglitason 45mg/hari 	Tidak ada dosis maksimal, dises uaikan dengan kaadar glukosa darah dan karakteristik pasien
Efek samping Yang berat atau Paling sering terjadi	Flatulens, rasa tidak nyaman di perut, peningkatan berat badan	Hipoglikemia, peningkatan berat badan	Keluhan sal.cerna (mual,kembung,d ll) Asidosis laktat (<3kasus/1000 pasien)	Ederma tungkai Bawah, Peningkatan Berat badan	Hipoglikemia

B.OBAT TRADISIONAL UNTUK PENGOBATAN DM

Untuk mengobati penyakit DM selain digunakan obat anti diabetik yang telah beredar di pasaran, banyak juga yang

menggunakan tanaman obat sebagai obat alternatif untuk mengobati penyakit DM.

Berdasarkan mekanisme kerja obat herbal tersebut dapat dibagi menjadi :

- Tanaman yang mempunyai kemampuan sebagai astrigen, menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. Misalnya : alpukat, buncis, jambu biji , lamtoro dan daun salam.
- Tanaman yang bekerja dengan cara mempercepat keluarnya glukosa dari sirkulasi, dengan cara mempercepat peredaran darah yang erat kaitannya dengan kerja jantung dan dengan cara mempercepat filtrasi dan ekskresi ginjal sehingga produksi urin meningkat jadi sebagai diuretika. Misalnya : bawang putih, daun sendol, keji beling, kumis kucing dan jamblang.
- Tanaman yang dapat mempercepat penggunaan glukosa melalui peningkatan metabolisme atau ambilan glukosa ke dalam otot atau jaringan adiposa. Proses ini diduga melibatkan pankreas untuk memproduksi insulin. Beberapa tanaman yang termasuk dalam kelompok ini : lidah buaya, brotowali, pare dan sambiloto.

BAB IV

RADIKAL BEBAS DAN PROSES PENUAAN

A. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah atom molekul (kumpulan atom) yang memiliki elektron yang tidak berpasangan atau *unpaired electron*. Sifat radikal bebas yang mirip dengan oksidan adalah kecenderungannya untuk menarik elektron. Radikal bebas sering digolongkan dalam oksidan. Namun tidak setiap oksidan adalah radikal bebas. Radikal bebas mempunyai dua sifat, yaitu mempunyai reaktivitas tinggi karena kecenderungannya dalam menarik elektron dan dapat mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal bebas yang baru. Hal ini dapat terjadi berulang kali sehingga terjadi reaksi berantai. Diantara senyawa oksigen reaktif, radikal hidroksil merupakan senyawa yang paling berbahaya karena sifat reaktivitasnya sangat tinggi.

Radikal hidroksil dapat merusak senyawa yang penting untuk mempertahankan integritas sel, yaitu:

1. Asam lemak, khususnya asam lemak tak jenuh yang merupakan komponen fosfolipid penyusun membrans sel.
2. DNA, merupakan pembawa genetik sel
3. Protein, memegang peran penting seperti enzim, resptor, antibodi, sitoskeleton, dan sebagainya.

Dari ketiga hal yang disebutkan diatas, yang paling rentan terhadap serangan radikal bebas adalah asam lemak tak jenuh. Radikal bebas dapat merusak asam lemak tak jenuh pada membran sel sehingga terjadi kerusakan membran sel. Senyawa oksigen reaktif ini juga mampu merusak membran sel pembuluh darah, sehingga terjadi kerusakan dinding pembuluh darah dan dapat berakibat meningkatkan pengendapan kolesterol dan menimbulkan aterosklerosis. Jaringan lipid yang dirusak oleh senyawa radikal bebas akan membentuk peroksida dan senyawa lain yang bersifat toksik, dimana peroksida ini dapat merusak basa DNA dan mengacaukan sistim info genetika, dapat memicu munculnya penyakit degeneratif dan pembentukan sel kanker.

Stres oksidatif adalah suatu keadaan ketika jumlah antioksidan tubuh kurang dari yang diperlukan untuk meredam efek buruk radikal bebas sehingga dapat merusak membran sel, protein dan DNA. Stres oksidatif yang terjadi dalam waktu yang berkepanjangan akan berakibat penumpukan hasil kerusakan oksidatif di dalam sel, sehingga sel atau jaringan kehilangan fungsinya dan mati. Penumpukan hasil kerusakan tadi akan bertambah dengan bertambahnya umur hal ini merupakan penyebab utama proses penuaaan. Ketidakseimbangan antara jumlah antioksidan dan senyawa radikal bebas akan mengakibatkan kerusakan stres oksidatif. Pada keadaan inilah perusakan tubuh terjadi oleh radikal bebas. Senyawa radikal mengoksidasi dan menyerang komponen lipid membran, senyawa ini merusak tiga jenis senyawa yang penting untuk mempertahankan integritas sel seperti asam lemak tak jenuh yang menyusun membran sel

(fosfolipid), DNA (perangkat genetik) dan protein (enzim, reseptor, antibodi). Peroksidasi lipid merupakan penyebab utama kerusakan sel. Peroksidasi lipid mengganggu fisiologi membran, menyebabkan gangguan pada aliran cairan dan permeabilitas, mengubah transport ion serta menghambat reaksi metabolisme. Proses peroksidasi asam lemak terutama terjadi pada membran fosfolipid. Berbagai produk dihasilkan akibat peroksidasi lipid seperti MDA, *4-hydroxy-2-nonenal* (HNE), *4-hydroxy-2-hexenal* (4-HHE) dapat menyebabkan kerusakan pada protein dan DNA.

B. Malondialdehid (MDA)

Kerusakan jaringan lipid akibat ROS dapat diperiksa menggunakan MDA. MDA merupakan senyawa hasil peroksidasi lipid yang terbentuk dari peroksidasi lipid pada membran sel, yaitu reaksi radikal bebas (radikal hidroksi) dengan *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA). Reaksi tersebut terjadi secara berantai menghasilkan sejumlah radikal lipid dan senyawa yang sangat sitotoksik terhadap endotel. Radikal-radikal lipid tersebut akan bereaksi dengan logam-logam transisi bebas dalam darah seperti Fe^{2+} dan Cu^{2+} menghasilkan aldehid toksik, salah satunya adalah MDA. Toksisitas MDA meningkat karena reaktivitasnya yang tinggi terutama terhadap protein dan DNA.

Kadar MDA telah digunakan secara luas sebagai indikator stress oksidatif pada lemak tak jenuh dan merupakan indikator keberadaan radikal bebas. HHcy menyebabkan peningkatan produksi ROS sehingga terjadi stress oksidatif. Stress oksidatif menyebabkan terjadinya reaksi peroksidasi

lipid, protein termasuk enzim dan DNA, yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan oksidatif. Kerusakan oksidatif pada senyawa lipid terjadi ketika senyawa radikal bebas bereaksi dengan senyawa PUFA. Peroksidasi lipid merupakan reaksi berantai yang terus menghasilkan pasokan radikal bebas sehingga terjadi reaksi peroksidasi-peroksidasi selanjutnya.

C. Penuaan dan Radikal Bebas

Penuaan adalah suatu proses biologis yang tidak dapat dihindarkan dan berhubungan dengan perubahan biokimia dan fisiologi yang bertahap dan spontan serta meningkatkan kerentanan tubuh terhadap penyakit. Penelitian–penelitian ilmiah telah banyak menunjukkan bahwa proses penuaan menyebabkan penurunan kemampuan tubuh untuk menggunakan kalori dari makanan, penurunan fungsi hormon, menekan fungsi enzim, dan penurunan daya tahan tubuh untuk melawan penyakit. Penuaan diakibatkan dari suatu akumulasi dari perubahan-perubahan yang disebabkan oleh reaksi-reaksi dalam tubuh yang dimulai oleh molekul reaktif tinggi yang dikenal sebagai ‘radikal bebas’. Perubahan-perubahan yang menghasilkan radikal bebas ini dipercaya merupakan suatu penyebab utama proses penuaan.

Radikal bebas didefinisikan sebagai suatu atom, molekul, atau komponen yang berisi elektron yang tidak berpasangan, sehingga pada umumnya bersifat tidak stabil, mempunyai umur yang singkat, dan sangat reaktif, yang dihasilkan karena pemakaian oksigen pada proses metabolisme. Radikal bebas ini diproduksi oleh sel-sel tubuh

normal melalui proses metabolisme, dan juga oleh sumber-sumber dari luar seperti senyawa-senyawa karsinogenik dan radiasi ionisasi.

Oksigen yang menjadi radikal-radikal bebas ini seringkali disebut sebagai *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan diawali dengan penambahan elektron dari molekul oksigen. *Superoxide radical* ($O_2^{\cdot-}$) adalah radikal bebas yang telah banyak dikenal, mereka akan dengan mudah membentuk ROS. Reaksi perubahan ini dapat menyerang biomolekul, termasuk protein pada jaringan atau enzim, lemak pada membran sel, karbohidrat, DNA, menyebabkan cedera seluler dan kematian. Produksi berlebihan dari ROS ini dapat terjadi karena adanya stress oksidatif yang terjadi karena ketidakseimbangan sistem pertahanan alami tubuh dan pembentukan radikal bebas. Data-data yang diakumulasi bertahun-tahun dengan jelas menunjukkan bahwa *oxidative stress* mempunyai peranan yang penting dalam menyebabkan terjadinya berbagai penyakit, termasuk juga dalam hal proses penuaan.

Mekanisme pertahanan tubuh terhadap radikal bebas ini mengarah kepada antioksidan. Antioksidan mempunyai peranan penting dalam melindungi sel-sel melawan *oxidative stress* dan memelihara suatu keseimbangan terhadap berbagai jenis racun-racun oksigen. Sistem pertahanan antioksidan alami dapat dibagi dalam dua grup, yang pertama adalah *endogenous antioxidant* yaitu antioksidan yang diproduksi oleh tubuh kita sendiri dan yang kedua adalah *exogenous antioxidant* yaitu antioksidan yang didapat dari makanan. *Endogenous antioxidant* dibagi lagi dalam dua kategori, yang pertama adalah pertahanan enzimatik, seperti Se-glutathione

peroxidase, catalase, dan superoxide dismutase (SOD), yang memetabolisme superoxide, hidrogen peroxide, dan lipid peroxide, sehingga melindungi terhadap bentuk OH yang toksik. Kategori yang kedua adalah pertahanan non enzimatik, seperti glutathione, histidine-peptide, iron-binding proteins tranferrin, urate, dan plasma protein thiols. Ketika sistem pertahanan dalam tubuh tidak berfungsi secara optimal dan terdapatnya keadaan-keadaan fisiopatologik (merokok, polusi udara, radiasi UV, diet tinggi lemak tak jenuh, peradangan, iskemia,dlll) yang dapat meningkatkan produksi ROS secara berlebihan, maka dibutuhkan antioksidan yang dari luar untuk mengurangi efek dari kerusakan tersebut.

Di Indonesia yang kaya dengan tumbuh-tumbuhan yang dapat digunakan sebagai bahan obat alami dapat dimanfaatkan dengan baik. Obat bahan alami yang banyak terdapat di Indonesia dan kaya akan bahan antioksidannya adalah mahkota dewa.

BAB V

UJI KLINIS EFEK HIPOGLIKEMIK DAN ANTIOKSIDAN MAHKOTA DEWA

Bagian dari tanaman mahkota dewa (MD) terutama daging buah di masyarakat sering digunakan sebagai obat alternatif atau obat tambahan untuk mengobati diabetes melitus (DM) di samping obat hipoglikemik oral (OHO) dan insulin. Insulin dan atau OHO yang telah dipasarkan umumnya telah dibuktikan memiliki rasio efektifitas dan keamanan yang baik, namun umumnya lebih mahal dari obat tradisional/obat herbal. Beberapa penelitian yang dilakukan pada hewan coba menunjukkan bahwa daging buah MD dapat menurunkan kadar glukosa darah dan mempunyai efek sebagai antioksidan.

A.Uji kisaran dosis efek bubuk daging buah MD terhadap penurunan kadar glukosa darah

Uji klinis untuk menilai dosis efek bubuk daging MD dengan desain uji klinik terbuka (tanpa pembandingan) dengan dosis yang ditingkatkan, titrasi yang tidak dipaksakan (unforced titration). Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan, dan menggunakan 15 sukarelawan sehat dewasa yang memenuhi kriteria inklusi: i) pria dan wanita usia 18-55 tahun, ii) mempunyai berat badan normal (indeks massa tubuh: $\geq 18,5 - 25 \text{ kg/m}^2$), iii) tidak mengidap penyakit kronis dan tidak ada riwayat penyakit kronis dalam keluarga (terutama DM, hipertensi, sakit jantung), iv) fungsi hati (serum glutamic pyruvic transaminase/SGPT, alkali fosfatase) dan fungsi ginjal (kadar kreatinin) normal, v) tidak mengkonsumsi jamu atau

suplemen vitamin tertentu 1 minggu sebelum penelitian berlangsung/selama penelitian berlangsung, vi) dalam 24 jam sebelumnya tidak mengonsumsi minuman yang mengandung kafein, jus buah maupun merokok, dan vii) bersedia mengikuti penelitian serta menandatangani informed consent. Sebagai kriteria eksklusi adalah: i) wanita hamil atau menyusui, ii) mengonsumsi obat lain yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah misalnya obat kortikosteroid, iii) mengikuti penelitian lain dalam waktu 3 bulan sebelum penelitian ini.

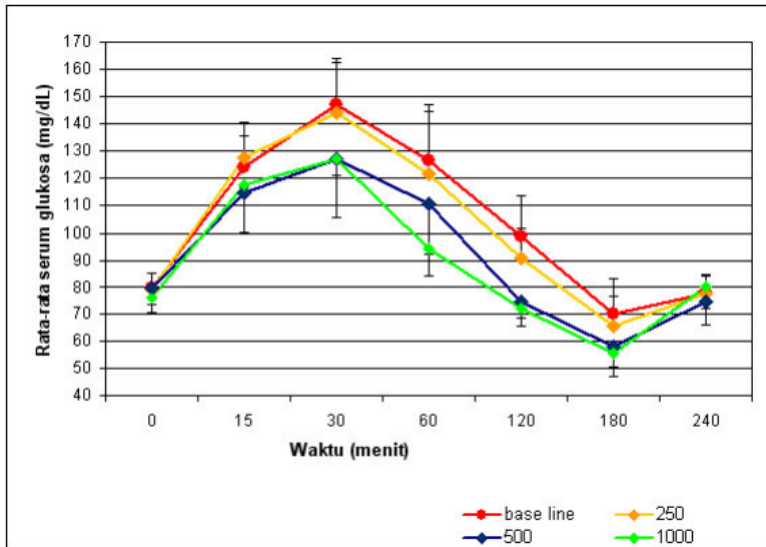
Perlakuan yang diberikan adalah bubuk daging buah MD dari daerah Sidorejo Jawa Tengah yang dimasukkan ke dalam kapsul. Kapsul daging buah MD diberikan sebanyak 250 mg (1 kali pemberian) 3 hari setelah kunjungan pertama (grup 1), 500 mg 7 hari setelah kunjungan kedua (grup 2), dan 1000 mg 7 hari setelah kunjungan ketiga (grup 3). Pada tiap kunjungan diberikan beban glukosa 400 kalori (atau 75 g glukosa) yang diberikan bersama kapsul MD. Parameter yang digunakan untuk menilai respons terhadap pembebanan glukosa adalah area under curve (AUC). Bila nilai AUC kurang dari 10% maka subjek diberikan kapsul MD dengan dosis sebesar 1000 mg.

Pemeriksaan kadar gula dalam darah dilakukan sesuai dengan standar pemeriksaan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Sampel darah diambil dari pembuluh darah vena di lengan, pengambilan dilakukan sebelum minum glukosa, dan selanjutnya 15 menit, 30 menit, 1 jam, 2 jam, 3 dan 4 jam setelah pembebanan glukosa dan pemberian kapsul MD. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan duplo dengan metode enzymatic colorimetric test (GOD-PAP) yang telah

divalidasi dengan menggunakan Spektrofotometer: Perkin Elmer-Lamda 3B, yang terhubung dengan termostat dan inkubator: Yalabo 6A. Reagen yang digunakan adalah Glucose GOD FS DiaSys® KIT, yang terdiri dari larutan standar mengandung glukosa 100 mg/dl, dan reagen mengandung fosfat buffer, fenol, 4-aminoantipirin, glukosa oksidase (GOD), peroksidase (POD). Sebelum penelitian berlangsung dibuat kurva kalibrasi larutan standar glukosa dan pengencerannya, dan uji validasi metode pengukuran yang terdiri dari uji akurasi, presisi, dan stabilitas.

Dari 15 orang sukarelawan sehat yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 6 (40%) wanita dan 9 (60%) pria, usia berkisar antara 22-44 tahun. Hasil pemeriksaan darah rutin maupun kimia darah menunjukkan sukarelawan memenuhi kriteria inklusi.

Setelah diberikan perlakuan dengan dosis kapsul MD sebesar 250 dan 500 mg, ternyata hanya 3 subjek yang diberikan dosis sebesar 1000 mg karena penurunan nilai AUCnya kurang dari 10%. Rata-rata kadar glukosa darah pada 15 subyek setelah pembebanan glukosa pada menit ke 0,15,30,60,120,180 dan 240 tanpa pemberian kapsul MD dibandingkan dengan pemberian kapsul MD (grup 1, 2 dan 3) dapat dilihat pada Gambar 1. Puncak kadar glukosa dalam darah tanpa pemberian kapsul MD (baseline) maupun setelah pemberian kapsul MD tercapai 30 menit setelah pembebanan glukosa sedangkan kadar terendah tercapai 180 menit (3 jam) setelah pembebanan glukosa.



Gambar 1. Rata- rata kadar glukosa darah setelah pemberian perlakuan kapsul MD

Uji ANOVA berpasangan menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$), sedangkan grup 2 menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Luas area di bawah kurva kadar darah glukosa terhadap waktu sampai dengan 4 jam (AUC_{0-4 jam}) dihitung secara trapezoidal. Pada grup 1 terlihat adanya penurunan kadar glukosa darah yang ditunjukkan dengan rata-rata penurunan AUC 0-4 jam sebesar $3,81 \pm 8,87\%$ dibandingkan AUC awal. Sedangkan penurunan AUC juga terjadi pada grup 2 dan 3, masing-masing sebesar $14,32 \pm 9,91\%$ dan $12,34 \pm 2,96\%$. (Tabel 3) Keluhan yang dirasakan oleh subyek pada pemberian dosis 250 mg MD yaitu mual-mual sebesar 13,33% dan pusing 6,67% (2 subyek

mengeluh mual dan 1 subyek mengeluh pusing). Pada peningkatan dosis MD 500 mg jumlah subyek yang mengalami keluhan meningkat menjadi 6 subyek (2 subyek merasakan mual, 2 subyek merasakan pusing dan 2 subyek merasakan rasa penuh di perut). Di antara 3 subyek yang mendapatkan dosis MD 1000 mg hanya 1 subyek yang mengeluh rasa penuh di perut disertai mual.

Tabel 3. Nilai AUC 0-4 setelah pemberian perlakuan dibandingkan baseline

AUC	Kelompok perlakuan			
	Awal (n=15)	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=3)
AUC (mg.menit/dl) *	23918,82 ± 2297,25	22906,61 ± 2098,69	20328,55 ± 1579,04	19497,18 ± 300,09
% penurunan *	-	3,81 ± 8,87	14,32 ± 9,91	12,34 ± 2,96

* rata-rata ± SD

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa bubuk daging buah MD mempunyai efek hipoglikemik terhadap gula darah pada orang sehat setelah pembebanan glukosa. Hasil studi ini konsisten dengan penelitian yang dilakukan pada mencit. Kemungkinan efek menurunkan glukosa darah ini terjadi melalui kerja saponin dan tanin yang terkandung di dalamnya. Dari kepustakaan diketahui bahwa bergabungnya saponin ke dalam membran sel membentuk struktur yang lebih permeabel dibanding membran aslinya. Saponin meningkatkan permeabilitas usus kecil, sehingga meningkatkan uptake zat yang sesungguhnya kurang diserap dan menyebabkan hilangnya fungsi normal usus. Pengaruh saponin terhadap susunan membran sel dapat menghambat absorpsi molekul zat gizi yang lebih kecil yang seharusnya

cepat diserap, misalnya glukosa. Struktur membran sel yang terganggu diduga juga menimbulkan gangguan pada sistem transporter glukosa sehingga akan terjadi hambatan untuk penyerapan glukosa. Kemungkinan efek penurunan kadar glukosa darah ini selain oleh saponin juga mungkin disebabkan oleh kandungan tanin. Dari kepustakaan diketahui bahwa tanin ini bersifat sebagai astringen, dapat mempresipitasikan protein selaput lendir usus dan membentuk lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat penyerapan glukosa. Penelitian pada tikus putih memperlihatkan efek penurunan glukosa darah setelah pemberian MD diperkirakan karena mekanisme penghambatan kerja enzim alfa-glukosidase yaitu enzim di dalam usus mengubah disakarida menjadi glukosa. Enzim alfa-glukosidase inhibitor ini menghambat absorpsi glukosa pada usus halus, sehingga berfungsi sebagai antihiperqlikemi setelah diberikan glukosa. Penelitian ini dapat dilakukan pada manusia karena MD relatif aman dan telah digunakan secara empiris pada manusia. Dari uji toksisitas akut pada mencit didapatkan bahwa dosis letal (LD 50) infus buah MD adalah 67,04 mg/10 g bb mencit pada pemberian secara ip, LD 50 ekstrak etanol 70% buah MD pemberian secara intraperitoneal pada mencit adalah 36,53 mg/10g bb. Kedua nilai ini jika diekstrapolasikan dengan cara Paget & Barnes kepada penggunaan oral pada tikus menurut kategori Gleason berada dalam kategori practically non toxic. Pada uji toksisitas subkronis pada tikus didapatkan bahwa pemberian ekstrak MD secara oral sampai dosis 330 mg/200 g BB adalah aman. Pada pemberian kapsul MD terlihat adanya penurunan kadar

glukosa darah yang ditunjukkan dengan rerata penurunan nilai AUC 0-4 jam. Pada dosis 250 mg didapatkan rata-rata penurunan AUC sebesar 3,8% dibandingkan AUC baseline, pada dosis 500 mg didapatkan rata-rata penurunan AUC 14,3%, dan pada dosis 1000 mg didapatkan rata-rata penurunan AUC 12,3%. Hal ini menunjukkan terdapat hubungan besarnya dosis dan efek penurunan kadar glukosa darah. Keluhan yang ditemukan pada subyek penelitian umumnya adalah mual, rasa penuh, nyeri ulu hati, dan pusing setelah minum kapsul MD. Makin besar dosis yang diberikan terlihat adanya peningkatan jumlah subyek yang memberikan keluhan. Keluhan rasa penuh, dan mual timbul pada 15-30 menit setelah minum kapsul MD, dan keluhan ini umumnya hilang setelah subyek dianjurkan banyak minum air.

B.Uji efektifitas dan besaran dosis ekstrak MD sebagai penurun glukosa darah

Beberapa studi *in vitro* dan studi *in vivo* pada hewan menunjukkan efek MD sebagai antidiabetik. Penelitian Kajian Triastuti dkk menyimpulkan bahwa MD memiliki nefroprotektif efek melalui anti-hiperglikemik PM dan efek antioksidan. Studi oleh Ali dkk menyimpulkan bahwa ekstrak metanol perikarp buah MD mampu menurunkan hiperglikemia secara *in vitro* juga seperti *in vivo* melalui penghambatan karbohidrat enzim hidrolisis. Dari beberapa penelitian dikatakan jelas bahwa dengan menggunakan metanol sebagai pelarut, kandungan senyawa aktif yang lebih tinggi mungkin diperoleh dari MD, tetapi karena metanol diketahui menjadi racun, itu tidak dapat digunakan secara

umum pelarut aman yang diakui. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, penelitian yang dilakukan oleh Hending menyatakan bahwa daun MD memiliki efek antidiabetik.

Satu penelitian telah dilakukan untuk mengetahui efektifitas dan besaran dosis ekstrak MD terhadap kadar gula darah. Penelitian ini merupakan uji eksperimental pra-pasca perlakuan dengan *self control* (*pre-post test with self control*). Sebanyak 30 subjek diikuti sertakan dalam studi ini. Pemilihan subjek dilakukan dengan consecutive nonrandom sampling. Kriteria inklusi sebagai berikut: i) pria dan wanita usia 18-55 tahun, ii) mempunyai indeks massa tubuh : $\geq 18,5$ - 25 kg/m^2 iii) tidak menderita penyakit kronis seperti hipertensi, diabetes mellitus iv) tidak mengkonsumsi jamu atau suplemen vitamin tertentu 1 minggu sebelum penelitian berlangsung/selama penelitian berlangsung, v) dalam 24 jam sebelumnya tidak mengkonsumsi minuman yang mengandung kafein, jus buah maupun merokok, vi) Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*. Sebagai kriteria eksklusi adalah : i) sedang hamil atau menyusui, ii) mengkonsumsi obat lain selama 1 minggu sebelumnya atau selama penelitian yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah misalnya obat kortikosteroid, iii) Ikut serta dalam penelitian lain dalam waktu 3 bulan sebelum penelitian ini.

Sediaan yang digunakan pada penelitian ini adalah kapsul yang berisi ekstrak kering daging buah Mahkota dewa. Daging buah Mahkota dewa (tanpa kulit biji dan biji) didapat dari perkebunan di daerah Semarang, Jawa Tengah, Daging buah yang dipanen dipotong-potong lalu dikeringkan dengan oven pada suhu $40 \text{ }^\circ\text{C}$ selama 1 hari. Daging buah yang telah

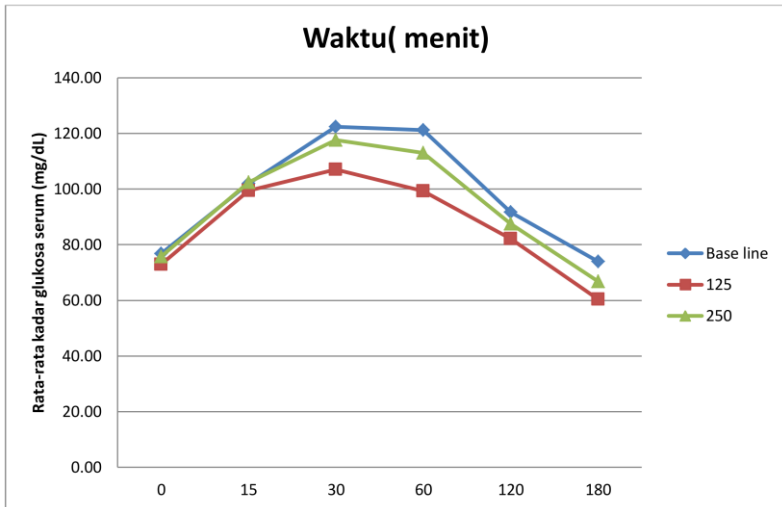
kering kemudian digiling menjadi bubuk. Bubuk daging buah dibuat ekstrak dengan menggunakan pelarut air dan etanol. Ekstrak yang didapat dimasukkan ke dalam kapsul gelatin dengan 2 tingkatan dosis yaitu 125 mg dan 250 mg dalam bentuk sediaan yang sama.

Perlakuan yang diberikan adalah pemberian kapsul yang berisi ekstrak kering daging buah MD dari daerah Semarang, Jawa Tengah. Pada tiap kunjungan diberikan 400 kalori (atau 75-gram glukosa), sesuai dengan prosedur test toleransi glukosa oral. Pada kunjungan pertama hanya diberikan beban glukosa saja, sedangkan pada kunjungan berikutnya hari ke 4 diberikan 125 mg ekstrak MD, kemudian wash out selama 1 minggu dan pada kunjungan berikutnya hari ke 11 diberikan 250 mg ekstrak MD. Penentuan dosis pemberian berdasarkan studi sebelumnya didapatkan 500 mg bubuk buah MD mempunyai efek hipoglikemik dan satu gram bubuk daging buah PM diperoleh 250 mg ekstrak, sehingga dilakukan uji dengan menggunakan 125 mg ekstrak dan 250 mg ekstrak MD.

Parameter yang digunakan untuk menilai respons terhadap pembebanan glukosa adalah area under curve (AUC). Efek hipoglikemik ekstrak MD dinilai dengan membandingkan luas area di bawah kurva (AUC) kadar glukosa serum dari sukarelawan sehat tanpa pemberian ekstrak MD sebagai kontrol dengan pemberian ekstrak MD dosis 125 mg dan 250 mg. AUC dihitung dengan rumus trapesium untuk masing-masing perlakuan yaitu :

$$AUC_{0-n} = t_1 - t_0 / 2 \cdot (C_0 + C_1) + t_2 - t_1 / 2 \cdot (C_2 + C_1) + \dots + t_n - t_{n-1} / 2 \cdot (C_n + C_{n-1})$$

Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan sesuai dengan standar pemeriksaan tes toleransi glukosa oral. Sampel darah diambil dari pembuluh darah vena di lengan, pemeriksaan dilakukan sebelum minum glukosa, selanjutnya pada menit 15, 30,60,120 dan 180 menit setelah pembebanan glukosa dan pemberian kapsul ekstrak MD. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan duplo dengan metode enzymatic colorimetric test (GOD-PAP) yang telah divalidasi dengan menggunakan spektrofotometer Perkin Elmer Lamda 3B. Reagen yang digunakan adalah Glucose DOD FS Diasys. Sebelum penelitian berlangsung dibuat kurva kalibrasi terlebih dahulu dan uji validasi metode pengukuran yang terdiri dari uji akurasi, presisi dan stabilitas.



Gambar 2. Rata-rata kadar glukosa darah pada subyek setelah pemberian perlakuan kapsul ekstrak MD

Subjek yang berpartisipasi dalam penelitian ini berjumlah 30 subjek laki-laki maupun perempuan dengan rata-rata usia 34.2 ± 10.5 tahun. Subjek perempuan berjumlah 19 (63.33%). Rerata kadar glukosa darah pada subjek penelitian setelah pembebanan glukosa pada menit 0,15,30,60, 120 dan 180 menit tanpa pemberian ekstrak MD (kontrol) dibandingkan dengan pemberian ekstrak MD 125 maupun 250 mg dapat dilihat pada Gambar 2. Puncak kadar glukosa darah tanpa pemberian ekstrak MD maupun dengan pemberian ekstrak MD tercapai dalam waktu 30 menit setelah pembebanan glukosa, sedangkan kadar terendah tercapai dalam 180 menit (3 jam) setelah pembebanan glukosa.

Tabel 4. Nilai AUC 0-3 jam dan persentase penurunan AUC dibandingkan baseline

	AUC (mg.menit/dL)			% penurunan AUC dari baseline	
	Awal	EMD 125 mg	EMD 250 mg	EMD 125 mg	EMD 250 mg
Mean	18034.83	15660.18	17092.9	12.1	4.07
SD	2688.97	2707.28	2444.57	16.07	14.74
Min	12372.75	11795.25	1163.5	-25.72	-24.19
Max	24306.75	22535.25	22436.25	38.09	26.86

Kadar glukosa kontrol pada menit ke 30 (puncak kadar glukosa) adalah 122.45 ± 20.98 mg/dl, pada pemberian ekstrak MD (EMD) 125 mg maupun 250 mg diperoleh hasil $107.09 \pm 20/98$ dan 117.6 ± 21.80 mg/dl. Penurunan kadar glukosa pada puncak kadar glukosa adalah 12.5 % dan 3.96 % pada pemberian EMD 125 mg dan 250 mg dibandingkan dengan kontrol. Luas area di bawah kurva kadar glukosa darah

terhadap waktu sampai dengan 3 jam (AUC_{0-3} jam) dihitung secara trapezoidal. Pada pemberian EMD 125 mg terlihat adanya penurunan kadar glukosa darah dengan rata-rata penurunan AUC_{0-3} jam sebesar 12.1 % dibandingkan dengan AUC kontrol. Sedangkan penurunan AUC adalah 4.07% pada pemberian EMD 250 mg dibandingkan dengan AUC kontrol (tabel 4). Uji T test berpasangan terhadap nilai AUC kontrol dan EMD 125 mg (tabel 5) memberikan hasil penurunan AUC bermakna ($p=0.000$), sedangkan AUC kontrol VS EMD 250 mg didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ($p=0.06$). Perbedaan AUC bermakna juga didapatkan pada kelompok perlakuan MD 125 mg VS 250 mg dengan nilai p 0.011 ($p < 0.05$).

Tabel 5. Analisa statistik AUC baseline, EMD 125 mg dan EMD 250 mg

Parameter	p
AUC baseline VS AUC EMD 125 mg	0.000*
AUC baseline VS AUC EMD 250 mg	0.06
AUC EMD125 mg VS AUC EMD 250 mg	0.011*

Sebelum minum EMD, setiap subjek dilakukan pemeriksaan fisik seperti tekanan darah, nadi serta pemeriksaan fisik jantung, paru dan abdomen. Pemeriksaan ini dilakukan juga pada setiap kunjungan berikutnya. Pemeriksaan ini dilakukan untuk memperoleh gambaran pengaruh MD terhadap fungsi vital, serta keluhan yang muncul selama pemberian MD.

Sebanyak 2 subjek mengeluh merasa kembung pada pemberian EMD 250 mg sedangkan pada pemberian EMD

125 tidak ada subjek yang mengeluh selama penelitian berlangsung. Beberapa subyek yang mendapatkan EMD menunjukkan adanya penurunan tekanan darah. Pada pemberian dosis EMD 125 mg didapatkan penurunan tekanan darah 4 dari 30 orang (5-7 %), sedangkan pada pemberian EMD 250 mg didapatkan 10 dari 30 orang dengan penurunan berkisar antara 10-12 % .

Hasil studi ini memperlihatkan bahwa pada pemberian dosis 125 mg EMD terlihat rerata penurunan glukosa darah yang cukup besar dibandingkan dengan pemberian EMD 250 mg. Studi Meiyanti dkk memperlihatkan kadar glukosa tertinggi didapatkan pada menit 30 dan efek penurunan glukosa mulai terlihat pada menit ke 60 setelah pemberian bubuk MD. Dari hasil ini terlihat bahwa mungkin sebaiknya pemberian EMD diberikan 1 jam sebelum makan untuk memberikan kesempatan EMD diabsorpsi dan mulai bekerja sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Hasil yang berbeda didapatkan pada studi Ali dkk pada tikus memperlihatkan bahwa pemberian ekstrak petroleum eter, metanol dan air tidak memberikan efek dalam acute dose hypoglycaemic test , tetapi metanol dan ekstrak air menunjukkan efek penurunan glukosa darah yang tidak signifikan antara 30 dan 120 menit pada *intra peritoneal glucose test*.

Parameter yang dinilai adalah luas area di bawah kurva (AUC) karena yang akan dinilai adalah respons kadar glukosa darah terhadap pemberian MD. Pada penelitian terlihat efek hipoglikemi yang lebih baik pada dosis 125 MD dibandingkan dosis 250 mg. Pada penelitian ini efek hipoglikemik terlihat jauh lebih rendah (125 mg)

dibandingkan dengan dosis bubuk MD yang digunakan pada studi sebelumnya. Hal ini menunjukkan bahwa proses pre ekstraksi, metode ekstraksi maupun pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi akan mempengaruhi kadar dan konstituens fitokimia MD. Selain itu hal lain yang perlu dipertimbangkan juga adalah daerah asal buah MD. Bahan aktif yang terkandung sangat bergantung pada bagian tanaman yang digunakan (daun, batang ataupun buah) dan jenis pelarut yang digunakan dalam pembuatan ekstrak. Daerah asal , jenis tanah , media tumbuh dan pupuk yang digunakan yang akan berpengaruh terhadap kandungan mineral buah.

Empat bagian utama dari tanaman ini yang sering digunakan di masyarakat adalah batang, daun, cangkak biji dan buah MD. Penelitian tentang kandungan kimia cangkak biji dan daging buah MD diperoleh senyawa alkaloid, saponin, flavonoid dan polifenol. Efek penurunan glukosa darah melalui kerja saponin dan flavonid . Pengaruh saponin terhadap membran sel dapat menghambat absorpsi molekul gizi yang lebih kecil yang seharusnya dapat diserap, misalnya glukosa, struktur sel yang terganggu diduga juga menimbulkan gangguan pada sistem transporter glukosa sehingga terjadi hambatan penyerapan glukosa. Penelitian Sabina dkk menyimpulkan efek penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian MD, diperkirakan karena mekanisme penghambatan kerja enzim α glukosidase yaitu enzim di dalam usus yang mengubah disakarida menjadi glukosa. Enzim ini bekerja menghambat absorpsi glukosa di usus halus. Aktivitas antidiabetik MD melalui mekanisme kerja penghambatan α glukosidase disimpulkan pula oleh Ely dkk.

Buah MD diduga mempunyai senyawa flavanoid yang dapat meningkatkan pengeluaran insulin merubah metabolisme Ca^{2+} (25) dan meregenerasi pulau Langerhans pankreas terutama sel β . Hal yang serupa didapatkan juga pada studi yang dilakukan oleh Arjadi dan Mustafa disimpulkan bahwa EMD dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes, serta meregenerasi sel pulau Langerhans pankreas tikus diabetes.

Penurunan kadar glukosa darah akibat pemberian EMD melalui 2 mekanisme utama yaitu secara intrapankreatik dengan memperbaiki sel β pulau Langerhans serta merangsang pelepasan insulin. Peningkatan sekresi insulin disebabkan oleh perangsangan simpatomimetik dari alkaloid yang menyebabkan peningkatan sekresi insulin. Flavonoid yang terkandung di MD memiliki efek sebagai antioksidan yang akan melindungi kerusakan sel-sel pankreas dari radikal bebas. Mekanisme yang kedua secara ekstra pankreatik melalui kerja alkaloid melalui penghambatan absorpsi glukosa di usus.

Keluhan yang ditemukan pada subjek adalah rasa kembung pada pemberian EMD 250 mg , hal ini mungkin dikarenakan oleh kandungan saponin yang cukup tinggi (20.4%) pada buah MD yang menyebabkan iritasi pada lambung. Selain itu terlihat pula efek penurunan tekanan darah pada subjek pada pemberian dosis 125 mg maupun 250 mg EMD. Penurunan tekanan darah disebabkan oleh adanya mekanisme kerja buah MD sebagai ACE inhibitor.

C.Uji efek antioksidan ekstrak kering daging buah MD terhadap kadar Malondialdehyde (MDA)

Salah satu tanaman obat yang diketahui memiliki efek antioksidan dan banyak digunakan di masyarakat adalah *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl / Mahkota Dewa (MD) . Beberapa penelitian analisis laboratorium menunjukkan bahwa MD menunjukkan efek antioksidan, terutama pada buah dan daun muda. Saat ini uji klinis yang dilakukan sangat jarang untuk membuktikan efek antioksidan MD, sehingga penelitian ini bertujuan untuk menilai efek antioksidan dari ekstrak buah kering. ekstrak MD dalam berbagai dosis yang diberikan.

Satu penelitian dilakukan dengan menggunakan desain uji klinis terbuka (tanpa perbandingan) dengan peningkatan dosis. Studi ini dilakukan dengan mengikutsertakan 30 relawan dewasa sehat yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: i) pria dan wanita berusia 30-55 tahun, ii) memiliki berat badan normal (indeks massa tubuh: 18,5-25 kg/m²), iii) tidak memiliki penyakit kronis. penyakit dan tidak ada riwayat penyakit kronis dalam keluarga terutama diabetes mellitus, hipertensi, penyakit jantung, didukung oleh pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan pemeriksaan darah rutin, fungsi hati (SGPT, alkaline phosphatase) dan fungsi ginjal normal (kadar kreatinin), iv) tidak mengkonsumsi jamu atau suplemen vitamin tertentu seminggu sebelum penelitian berlangsung/selama penelitian berlangsung, v) dalam 24 jam sebelumnya tidak mengkonsumsi minuman yang mengandung kafein, jus buah atau rokok, vi) bersedia mengikuti penelitian dan

menandatangani surat keterangan izin. Kriteria eksklusi terdiri dari : i) sedang hamil atau menyusui, ii) minum obat lain selama seminggu sebelumnya atau selama penelitian yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah seperti obat kortikosteroid, iii) berpartisipasi dalam penelitian lain dalam waktu 3 bulan sebelum penelitian ini.

Pericarp MD (tanpa kulit biji dan biji) diperoleh dari pembibitan tanaman di wilayah Semarang, Jawa Tengah. Pada setiap kunjungan diberikan beban glukosa sebesar 400 kalori (atau 75-gram glukosa). Kunjungan pertama hanya diberikan beban glukosa, sedangkan pada kunjungan kedua diberikan ekstrak mahkota dewa (EMD) 62,5 mg, *wash out* 1 minggu pada kunjungan berikutnya diberikan 125 mg dan minggu berikutnya diberikan 250 mg EMD.

Efek antioksidan dilihat dengan mengukur kadar MDA dengan menentukan kadar MDA dalam serum setelah bereaksi dengan TBA pada suhu panas dalam suasana asam. Reaksi ini menghasilkan larutan yang berwarna merah, kemudian diukur menggunakan spektrofotometer. Pereaksi yang digunakan adalah standar MDA, TCA (asam trikloroasetat) dan TBA (asam tiobarbiturat). Sebelum penelitian berlangsung dilakukan uji akurasi dan presisi pemeriksaan MDA.

Sebanyak 40 subjek diperiksa untuk antropometri (berat badan, tinggi badan), pemeriksaan indeks massa tubuh. Selain itu, pemeriksaan laboratorium (hematologi, gula darah, SGPT dan kreatinin) juga dilakukan. Dari 40 subjek yang diperiksa, hanya 30 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 30 subjek relawan, 16 adalah perempuan dan 14 laki-laki. Dalam penelitian ini diperoleh rata-rata usia 41,4

tahun. Untuk rentang usia subjek relawan sehat berusia tahun, dengan kisaran berat badan 40-70 kilogram, kisaran tinggi badan 143 – 174 cm dan kisaran indeks massa tubuh 18,66 – 24,84 kg/m².

Pada penelitian ini dilakukan autokontrol. Pada awal penelitian semua subjek diuji toleransi glukosa oral (TTGO) dengan 75-gram glukosa yang diberikan dan sampel diambil dalam 150 menit setelah induksi glukosa sebagai baseline. Satu minggu kemudian dilakukan washout pada subjek yang sama dengan induksi glukosa dan EMD dengan dosis 62,5 mg, 125 mg dan 250 mg dengan wash out satu minggu sebelum perlakuan dengan dosis yang berbeda. MDA berada pada 150 menit setelah induksi glukosa. Hasil pemeriksaan rata-rata kadar MDA pada menit ke-150 dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Kadar MDA awal dan setelah pemberian EMD

	Kadar MDA (Mean ± SD)
Baseline	1.608 ± 0.509
EMD 62.5 mg	0.950 ± 0.215
EMD 125 mg	1.239 ± 0.230
EMD 250 mg	1.313 ± 0.323

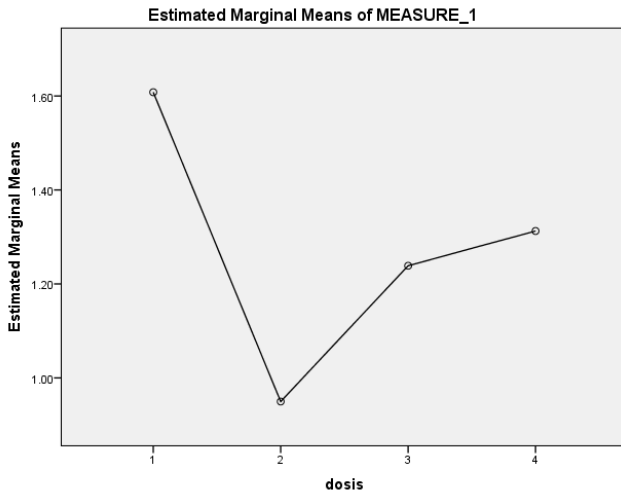
Tabel 7 memperlihatkan hasil analisis statistik kadar MDA awal, dosis EMD 62,5 mg, 125 mg dan 250 mg. Dari hasil analisis statistik menggunakan uji t berpasangan antara dosis awal EMD dan kadar pemberian MDA setelah diberikan EMD terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Tabel 7. Efek Pemberian EMD terhadap MDA

Variabel	p
MDA baseline VS MDA EMD 62.5 mg	0.000
MDA baseline VS MDA EMD 125 mg	0.000
MDA baseline VS MDA EMD 250 ng	0.000

p<0.05 significant difference (paired T test)

Dari Gambar 3 terlihat penurunan kadar MDA dalam skala yang cukup besar dibandingkan dengan baseline pada dosis EMD 62,5 mg, sedangkan pada dosis EMD 125 mg dan 250 mg menunjukkan penurunan kadar MDA namun tidak terlalu besar dibandingkan dengan dosis 62,5 mg.



Gambar 3. Pengaruh EMD terhadap Kadar MDA (nmol/mL) Subjek Baseline (1), dan EMD dosis 62,5 mg (2), 125 mg (3) dan 250 mg (4)

Dalam penelitian ini menggunakan 30 subjek relawan dengan usia rata-rata 41,4 tahun, hal ini untuk menunjukkan efek anti-oksidan EMD. Seperti diketahui bahwa dengan bertambahnya usia atau penuaan memang berhubungan dengan radikal bebas. Penuaan merupakan proses biologis yang tidak dapat dihindari dan berkaitan dengan perubahan biokimiawi dan fisiologis yang terjadi secara bertahap dan spontan serta meningkatkan kerentanan tubuh terhadap penyakit. Studi ilmiah telah menunjukkan bahwa proses penuaan menyebabkan penurunan kemampuan tubuh untuk menggunakan kalori dari makanan, penurunan fungsi hormon, menekan fungsi enzim, dan penurunan daya tahan tubuh untuk melawan penyakit. Penuaan dihasilkan dari akumulasi perubahan yang disebabkan oleh reaksi dalam tubuh yang dimulai oleh molekul reaktif tinggi yang dikenal sebagai 'radikal bebas'. Perubahan yang menghasilkan radikal bebas ini diyakini sebagai penyebab utama proses penuaan.

Radikal bebas didefinisikan sebagai atom, molekul, atau komponen yang mengandung elektron tidak berpasangan, sehingga umumnya tidak stabil, berumur pendek, dan sangat reaktif, yang dihasilkan karena penggunaan oksigen dalam proses metabolisme. Radikal bebas ini diproduksi oleh sel-sel tubuh normal melalui proses metabolisme, dan juga oleh sumber eksternal seperti senyawa karsinogenik dan radiasi pengion.

Radikal bebas dapat dihasilkan dari hasil metabolisme tubuh dan faktor eksternal seperti asap rokok, hasil penyinaran ultra violet, zat pemicu radikal dalam makanan dan polutan lainnya. Penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas bersifat

kronis, yaitu membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk menjadi jelas. Contoh penyakit yang sering dikaitkan dengan radikal bebas adalah serangan jantung, kanker, katarak dan penurunan fungsi ginjal. Untuk mencegah atau mengurangi penyakit kronis karena radikal bebas diperlukan antioksidan. Tubuh manusia dapat menetralkan radikal bebas tersebut, hanya saja jika jumlahnya berlebihan maka kemampuan untuk menetralkannya akan berkurang.

Penelitian tentang kandungan kimia kulit telur biji dan daging buah MD menunjukkan bahwa pada ekstrak heksana, etil asetat dan metanol diperoleh senyawa flavonoid, fenol, tanin, saponin dan sterol/terpen. Kandungan tertinggi adalah saponin.

Empat bagian utama tanaman MD yang sering dimanfaatkan di masyarakat adalah batang, daun, kulit biji dan daging buah. Penelitian tentang kandungan kimia biji dan daging buah diperoleh senyawa alkaloid, saponin, flavonoid dan polifenol. Selain memiliki efek antioksidan kandungan flavonoid, penggunaan EMD pada kasus DM dapat meningkatkan pengeluaran insulin dengan mengubah metabolisme Ca^{2+} dan dapat meregenerasi pulau Langerhans khususnya sel β . Flavonoid yang terkandung dalam MD sebagai antioksidan yang akan melindungi kerusakan sel pankreas dari radikal bebas.

Flavanoid merupakan antioksidan alami dan memiliki aktivitas biologis, termasuk antioksidan yang dapat menghambat berbagai reaksi oksidasi dan dapat bertindak sebagai pereduksi radikal hidroksil, radikal superoksida dan radikal peroksil. Ekstrak etanol buah MD muda memiliki daya

hambat sebesar 78,48% dan buah tua memiliki efek penghambatan 83,08%, artinya MD buah tua memiliki efek antioksidan yang lebih besar.

Penelitian ini menggunakan prosedur uji toleransi glukosa oral. Dalam keadaan hiperglikemik akan menghasilkan radikal bebas. Kadar MDA tertinggi terlihat pada 150 menit setelah pembebanan glukosa 45-gram seperti tes toleransi glukosa. Kadar MDA dalam waktu 150 menit akan diambil sebagai baseline (tanpa pemberian EMD) dan kadar MDA akan diukur kembali pada waktu yang sama (150 menit) dengan ekstrak 62,5, 125 mg dan 250 mg.

Penelitian ini merupakan studi lanjutan pemanfaatan EMD sebagai obat antihipoglikemik dan antioksidan pada pasien DM. Diabetes ini ditandai dengan defisiensi relatif atau absolut dari sekresi dan/atau resistensi insulin yang menyebabkan hiperglismeia kronis dan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. DM dikenal sebagai gangguan stres oksidatif yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara pembentukan radikal bebas dengan kemampuan antioksidan alami tubuh. Banyak penelitian telah melaporkan bahwa stres oksidatif berperan dalam inflamasi sistemik, disfungsi endotel, gangguan sekresi sel pankreas dan gangguan pemanfaatan glukosa di jaringan perifer.

Stres oksidatif ini juga berperan penting dengan komplikasi yang terjadi pada pasien diabetes. Sumber stres oksidatif pada diabetes termasuk jalur enzimatik, non-enzimatik dan mitokondria. Peningkatan stres oksidatif pada DM dipengaruhi oleh banyak faktor. Faktor yang dominan adalah autooksidasi glukosa yang menyebabkan peningkatan radikal

bebas. Peningkatan kadar glukosa ekstraseluler akan menginduksi disregulasi jalur oksigen dan nitrogen reaktif. Keadaan ini akan menyebabkan terganggunya endotel pembuluh darah dan produksi oksida nitrat (NO). Superoksida bila bergabung dengan NO pada sel endotel akan menghasilkan perosinitrit yang merupakan antioksidan sitotoksik.

Penelitian ini dapat dilakukan pada manusia karena MD relatif aman dan telah digunakan secara turun temurun di masyarakat Indonesia. MD diekstraksi dengan air dan etanol untuk mendapatkan bahan aktif yang diduga sebagai antioksidan. Volume bahan obat lebih sedikit dibandingkan bubuk daging MD, dengan perbandingan 1 gram bubuk MD sama dengan 250 mg ekstrak kering mahkota dewa (EMD).

Terlihat penurunan kadar MDA dalam skala yang cukup besar dibandingkan dengan baseline pada dosis PME 62,5 mg, sedangkan pada dosis EMD 125 mg dan 250 mg menunjukkan penurunan kadar MDA namun tidak terlalu besar dibandingkan dengan 62,5 mg. dosis. Kadar MDA dinilai pada 150 menit setelah induksi glukosa. Tingkat dasar MDA rata-rata adalah 1.608, dan dengan dosis 62,5 mg PME kami menemukan penurunan tingkat MDA 40,9% dibandingkan dengan dasar. Pemberian EMD dosis 125 mg dan 250 mg didapatkan penurunan kadar MDA sebesar 22,9% dan 18,3% dibandingkan kadar MDA baseline.

Aktivitas antioksidan EMD diperoleh dari komponen fenolik dan flavanoid yang terkandung dalam buah MD. Karimi dkk melaporkan bahwa kandungan buah terutama terdiri dari flavonoid dan kaempferol, myricetin, naringin,

quercetin. Korelasi kandungan flavanoid pada buah MD dengan aktivitas antioksidan dapat disebabkan oleh adanya gugus 3-hidroksil pada cincin heterosiklik sedangkan penambahan gugus hidroksil atau metoksil pada posisi 3,5, dan 7 cincin A dan C tampaknya kurang penting. Flavonoid yang sangat aktif memiliki cincin B yang ditempati oleh gugus 3',4'-dihidroksi dan/atau 3-OH.

Keluhan yang ditemukan pada subjek adalah mual dan rasa penuh pada EMD 250 mg, hal ini kemungkinan disebabkan kandungan saponin yang tinggi pada buah PM yang dapat menyebabkan iritasi saluran cerna. Selain itu juga terlihat efek penurunan tekanan darah pada subjek dengan dosis EMD 125 mg atau 250 mg, efek ini disebabkan oleh adanya mekanisme kerja buah MD seperti ACE receptor inhibitors.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil kajian dapat diketahui bahwa bubuk daging buah mahkota dewa dapat menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan nilai AUC setelah induksi glukosa bervariasi pada tiap subyek. Tiga dari 15 subyek sudah memberikan respons (penurunan AUC > 10 %) pada dosis mahkota dewa 250 mg, tetapi 10 subyek memberikan respons pada dosis 500 mg dan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna. Walaupun demikian terdapat pula subyek yang tidak memperlihatkan respons meskipun sudah diberikan mahkota dewa dosis 1000 mg. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian bubuk buah mahkota dewa tepat setelah induksi glukosa menghasilkan hambatan absorpsi glukosa dimulai pada menit ke 15, dengan penurunan kadar glukosa darah yang terlihat cukup besar pada menit ke 30 sampai menit ke 180.

Terlihat bahwa efek penurunan kadar glukosa darah meningkat sesuai dengan peningkatan dosis. Keluhan yang banyak ditemukan adalah rasa penuh, mual, nyeri ulu hati dan pusing setelah minum mahkota dewa, dan kejadian keluhan ini meningkat dengan peningkatan dosis. Peningkatan dosis mahkota dewa menyebabkan penurunan kadar glukosa yang lebih besar, dan dapat menimbulkan terjadinya hipoglikemi. Terlihat adanya potensi hipoglikemi setelah pemberian mahkota dewa.

Pemberian bentuk ekstrak buah Mahkota Dewa juga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa Darah. Pemberian dosis Ekstrak 125 mg mempunyai efektifitas hipoglikemi yang lebih baik dibandingkan dosis ekstrak 250 mg, hal ini menunjukkan bahwa efektifitas hipoglikemi Mahkota dewa tidak berbanding lurus dengan dosis.

Selain itu Ekstrak buah Mahkota Dewa mempunyai efek antioksidan. Dosis ekstrak 62.5 mg mempunyai efektifitas sebagai antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan dosis 125 mg maupun 250 mg, hal ini menunjukkan bahwa efektifitas antioksidan EMD tidak berbanding lurus dengan dosis.

Efektifitas Mahkota Dewa sebagai obat hipoglikemik dan antioksidan terlihat dalam uji klinis, tetapi perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang efek hipoglikemi maupun efek antioksidan ekstrak buah mahkota dewa penggunaan jangka panjang pada pasien. Selain manfaat yang diperoleh perlu juga dilakukan uji klinis terkait dengan kemungkinan efek yang tidak diinginkan dari penggunaan jangka panjang. Perlu dilakukan uji klinis lebih lanjut untuk kasus-kasus penyakit degeneratif sehingga pemanfaatan Mahkota Dewa sebagai obat pencegah atau terapi dapat memberikan efek yang bermakna bagi pasien.

Berbagai bentuk sediaan pemanfaatan tanaman herbal seperti bubuk, ekstrak maupun penggunaan sebagai obat luar dapat diterapkan dan digunakan di masyarakat. Berbagai keuntungan penggunaan obat herbal seperti aman, mudah didapat, harga murah, dapat menjadi pilihan untuk meningkatkan kesehatan masyarakat. Perlu masukan untuk

pemerintah agar dapat meningkatkan pemanfaatan tanaman obat agar dapat dijadikan sebagai fitofarmaka sehingga untuk efektifitas, keamanan, dosis maupun kemungkinan efek samping dari penggunaan obat herbal dapat diketahui dan dimonitoring.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pramono S. Strategi dan tahapan menuju produksi obat herbal terstandar dan fitofarmaka bagi perusahaan jamu. FK UGM. 2006
2. Dalimartha, Setiawan. Ramuan tradisional untuk pengobatan diabetes melitus. Penebar Swadaya. Jakarta.1996
3. Wild S, Roglic G, Green A. The global prevalence of diabetes estimates for year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care*. 2014;27(5):1047-53
4. Azmir J, Zaidul ISM, Sharif KM, Uddin MS, Jahrul MHA, et al. Supercritical carbon dioxide extraction of highly unsaturated oil from *Phaleria macrocarpa* seed. *FRIN*.2014;65:394-400
5. Govindappa M. A reviews the role of plant(s) extracts and their phytochemicals for the management of Diabetes. *Diabetes and Metabolism* 2015;6:565
6. Muhtadi a, Hendriani R, Mustarichie R. Pharmacological screening of various Indonesian herbal potentially used. *IRJPAS* 2013;3(1):90-95
7. International Diabetes Federation. Diabetes evidence demands real action from the un summit on non-communicable diseases;2011. Available at: <http://www.idf.org/diabetes-evidence-demands-reaction-un-summit-non-communicable-diseases>.

8. Harmanto N. Menaklukan penyakit besama mahkota dewa. Agromedia pustaka. Jakarta. 2003;16-7
9. Sumastuti R. Multi efek dan multiguna buah/daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl). FK UGM; 2005
10. Kardono LBS. Kajian kandungan kimia mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl). Seminar sehari mahkota dewa;2003
11. Simon M. Principles and practice of phytotherapy. Churchill Livingstone 2000;43-7
12. Renety. Toksisitas akut oral rebusan daging buah mahkota dewa dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl) pada mencit. Skripsi, Fak .Farmasi Univ. Santa Darma, Yogyakarta;2001
13. Widowati L. Uji toksisitas akut dan gelagat hewan coba akibat pemberian ekstrak mahkota dewa. Puslitbang Farmasi dan Obat Tradisional;2004
14. Djunarko I. Teratogenitas perasan dan infus daging buah segar makuto dewo dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl) pada tikus putih. J Farmasi Sains & Komunitas 2002;1(2) :78-89
15. Linawati Y, Kusumastuti R, Donatus IA. Efek hepatoprotektif infus daging buah makuto dewo (*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl) pada mencit jantan terinduksi CCl₄. Risalah penelitian ilmiah nasional, Fak. Farmasi Univ. Santa Darma, Yogyakarta. 2003;20-7
16. Prasetya INB, Djunarko I, Donatus IA. Efek hepatoprotektif infus daging buah makuto dewo

- (*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl) pada mencit jantan terinduksi parasetamol. Risalah penelitian ilmiah nasional, Fak. Farmasi Univ. Santa Darma, Yogyakarta 2003; 38-45
17. Dewoto HR, Mariana Y, Arif A. Uji efek penurunan kadar glukosa darah ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl) pada kelinci dibandingkan glibenklamid. Laporan penelitian, Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. 2005
 18. Mariana Y, Arif A, Rahayu S. Uji toksisitas subkronis pada hewan coba tikus putih ekstrak kering buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*(Scheff) Boerl) sebagai obat anti diabetes mellitus. Laporan Penelitian Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUPN Veteran,2007.
 19. Sulistiyani, Evriza H, Zuhud EAM. Uji toksisitas dan mekanisme hepatoproteksi ekstrak buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*(Scheff) Boerl). Laporan penelitian Pusat Studi Biofarmaka-LPPM;2014
 20. Meiyanti, Dewoto HR, Suyatna FD. Efek hipoglikemik daging buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*(Scheff) Boerl) terhadap kadar gula darah pada manusia sehat setelah pembebanan glukosa. *Universa Medicina* 2006;25(3):114-120
 21. Anggraeni DN. Pengaruh pemberian variasi dosis pupuk kandang terhadap pertumbuhan tanaman Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*(Scheff) Boerl).*Biogenesis* 2014;2(1):16-20

22. Ali RB, Atangwho IJ, Kaur N, Abraika OS, Ahmad m, et al. Bioassay-guided antidiabetic study of *Phaleria macrocarpa* fruit extract. *Molecules* 2012;17:4986-5002
23. Katrin E. Cytotoxic activity of some fractions from ethyl acetate extract of the bark of Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) 2015;2
24. Andrian D, Prasetyo S, Kristijarti AP, Hudaya T. The extraction and activity test of bioactive compounds in *Phaleria macrocarpa* as antioxidants. *Procedia Chem* 2014;9:94-101
25. Rahmi E. Wahyuni WT, Darusman LK, Suparto IH. Combination of ethanolic extract of α -glucosidase inhibitory activity of (*Phaleria macrocarpa*(Scheff) Boerl) dan Daun *Annona muricata* LINN. *Trad. Med. J* 2016;21(2):63-8
26. Sabina E, Zaidul ISM, Ghafoor K, Perumal V, et al. Screening of various parts of macrocarpa plant for α -glucosidase inhibitory activity. *Journal of food biochemistry* 2016; 40:131
27. Elya B, Handayani R, Saurisari R, Azizahwati, et al. Antidiabetic activity and phytochemical screening of extracts from Indonesian plant by inhibition of Alpha-Amylase, Alpha Glucosidase, and Dipeptidyl Peptidase IV. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2015;18(6):279-84
28. Ramachandran B, Rajasekaran S. Blood glucose-lowering effect of *Tectona grandis* flowers in type 2 diabetic rats: A study on identification of active

- constituents and mechanisms for antidiabetic action. *J of Diab* 2014;6(5):427-37
29. Cicero L, Yenshou L, Arlene PB, Chen YC, Chiu SC, Yang WC. Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. *Evidence-based Comp and Alt Med* 2013:33-6
 30. Arjadi F, Mustofa. Ekstrak daging buah Mahkota Dewa meregenerasi sel Pulau Langerhans pada tikus putih diabetes. *Biogenesis* 2017;5(1):27-33
 31. Abdel –Aziz MT, El-Asmar MF, Rezaq AM. The effect on a novel curcumin derivate on pancreatic islet regeneration in experimental type 1 diabetes in rats (long term study). *Diabet &Metab Syndr* 2013;5:75
 32. Hendra R, Achmad S, Sukari S, Shukor YM. Flavonoid analyses and antimicrobial activity in various parts of (*Phaleria macrocarpa*(Scheff) Boerl) fruit. *Int J Mol Sci* 2011:3422-31
 33. Pangkahila W. *Anti-Aging: Tetap Muda dan Sehat*. Jakarta: Kompas 2011; 1-15.
 34. Usia harapan hidup Indonesia|news, health and liryics. Available at: <http://zi-bur.blogspot.co.id/2014/usia-harapan-hidup-indonesia-html>. Accessed April 28th, 2016.
 35. Moselhy SS, Demerdash SH. Plasma homocysteine and oxidative stress in cardiovascular disease. *Dis Markers* 2004;19(1):27-31.

36. Juswan SWA. Oksidasi biologi dan antioksidan. Dalam: Soeworo H, Sadikin M, Kurniati MMV, Wanandi SI, Retno D dkk, editor. Biokimia eksperimen laboratorium. Jakarta:Widya Medika;2001: 148-154
37. Sumastuti R. Multi efek dan multiguna buah/daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl). FK UGM. 2005
38. Widowati L. Kajian hasil penelitian Mahkota Dewa. Jurnal Bahan Alami Indonesia 2005;4(1):223-27
39. Rohyami Y. Penentuan kadar flavonoid dari ekstrak methanol daging buah Mahkota Dewa. Jurnal Logika 2008;5(1):1-16
40. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy 2-nominal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/360438>. Accessed April 20th, 2018.
41. Chen KJ, Pan WH, Yang FL, Wei IL, Shaw NS, Lin BF. Association of B vitamins status and homocysteine levels in elderly Taiwanese. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14(3):250-5.
42. Winarsi H. Produksi oksidasi pada senyawa lipid. Antioksidan alami dan radikal bebas. Yogyakarta: Kanisius 2007;50-59.
43. Suryohudoyo. Kapita selekta ilmu kedokteran molekuler. Jakarta 2000;31-46.

44. Zatalia St.R, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta med Indones J Inter Med.*2013;45(2):141-7
45. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications.*Circ Res.* 2010;107:1058-70
46. Karimi E, Oskoueian E, Hendra R. Evaluation of *Crocus sativus*L. Stigma phenolic and flavonoids compounds and their antioxidant activity. *Molecules.*2010;15(9):6244-56.
47. Kefayati Z, Motamed SM, Shojaii A. Antioxidant activity and phenolic and flavonoid contents of extract and subfractions of *Euphorbia splendid* Mobayen. *Pharmacognosy research.*2017;9(4):362-5.

