

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ketika terjadi kekurangan insulin atau resistensi insulin, maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga kadar glukosa di dalam darah meningkat yang disebut kondisi hiperglikemia.¹ Glukosa yang tidak dapat masuk ke dalam sel tidak dapat diubah menjadi energi dan sistem homeostasis tubuh merangsang proses produksi glukosa hepar, dikarenakan tubuh menganggap kekurangan energi yang disebabkan oleh kekurangan asupan glukosa, sehingga kondisi ini semakin meningkatkan kadar glukosa di dalam darah dan memperparah kondisi penderita DM.²

Diabetes Melitus tipe 2 ditandai hiperglikemia puasa dan gangguan pemanfaatan glukosa di jaringan perifer, faktor kunci hal ini terjadi adalah kegagalan insulin untuk menekan glukoneogenesis dan produksi glukosa di hepar. Selain itu, penderita DM tipe 2 juga sering ditemukan kondisi hiperlipidemia dan peningkatan radikal bebas sehingga menyebabkan stres oksidatif. Kondisi hiperlipidemia ini ditandai dengan meningkatnya kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dibandingkan *High Density Lipoprotein* (HDL) serta peningkatan kadar trigliserida (TG).³⁻⁶

Hepar merupakan pusat pemeliharaan homeostasis glukosa dan lipid serta penyimpanan energi di dalam tubuh. Hepar melakukan fungsi, yaitu mempertahankan kadar glukosa darah dan mensuplai secara terus-menerus organ yang membutuhkan energi dari glukosa, menyimpan glukosa di otot

dalam bentuk glikogen, mensintesis glukosa dari non-karbohidrat melalui proses glukoneogenesis dan mensintesis asam lemak untuk mensuplai energi bagi organ tubuh lainnya.⁷

Penatalaksanaan DM tipe 2 yang paling utama merupakan pengendalian kadar glukosa darah dan kadar lipid untuk mencegah ataupun mengurangi terjadinya berbagai komplikasi DM tipe 2.⁸ Salah satu target terapi DM tipe 2 yang sedang dikembangkan adalah dengan meningkatkan ekspresi *Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase* (AMPK) untuk menekan produksi glukosa dari hepar dan enzim yang terlibat dalam metabolisme lipid.⁹

AMPK merupakan salah satu regulator pusat keseimbangan homeostasis metabolik yang berperan dalam mengatur glukosa dan lipid. Aktivasi AMPK di hepar mengakibatkan peningkatan oksidasi asam lemak dan penurunan produksi glukosa, kolesterol, dan TG. Aktivitas AMPK juga mengatur mengenai biogenesis dan dinamika mitokondria serta membatasi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) sehingga mencegah terjadinya stres oksidatif dan mengembalikan fungsi mitokondria serta produksi antioksidan, seperti *Superoxide Dismutase* (SOD).¹⁰⁻¹²

Resistensi insulin pada DM tipe 2 menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga pembentukan energi menurun. Terjadinya penurunan energi akan memicu penurunan ekspresi AMPK sebagai respon umpan balik. Penurunan ekspresi AMPK akan meningkatkan proses glukoneogenesis sebagai upaya perbaikan produksi energi selular. Namun,

peningkatan glukoneogenesis ini justru dapat memperberat kondisi hiperglikemia yang sudah terjadi, karena turunnya laju pembentukan energi pada kondisi DM disebabkan oleh resistensi insulin dan bukan karena kekurangan glukosa.^{2,13}

Salah satu perkembangan target terapeutik untuk pengobatan DM tipe 2 adalah menargetkan ekspresi AMPK. Penelitian pengaruh ekspresi AMPK di hepar melalui adenovirus dilakukan oleh Foretz et al., tahun 2005 menunjukkan ekspresi berlebih AMPK di hepar (AMPK- α 2) secara signifikan mampu menurunkan kadar glukosa darah, ekspresi gen glukoneogenik dan lipogenik.¹⁴ Telah diketahui mekanisme kerja beberapa pengobatan antidiabetik seperti rosiglitazone dan pioglitazone, metformin, dan *5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide* (AICAR) yang bekerja melalui aktivasi AMPK.¹⁵

Carica pubescens (CP) adalah salah satu tanaman khas Dataran Tinggi di Indonesia yang mengandung flavonoid. Diketahui bahwa kandungan flavonoid memiliki banyak khasiat bagi kesehatan tubuh. Kandungan flavonoid yang terdapat di dalam CP, seperti kuersetin dan rutin. Senyawa kuersetin dan rutin termasuk salah satu golongan flavonoid yang berpotensi sebagai anti-hiperglikemia dan anti-hiperlipidemia.^{16,17}

Beberapa penelitian menunjukkan penggunaan rutin dapat menurunkan kadar hiperglikemia dengan cara mengurangi aktivitas enzim gen glukoneogenik pada tikus diabetes.¹⁸ Dosis rutin sebanyak 50 mg/kg BB atau 10 mg/200 g BB mampu menurunkan kadar glukosa darah dan

mengontrol metabolisme lipid.¹⁹ Pada penelitian sebelumnya, pemberian jus buah CP pada hewan coba tikus DM dengan dosis 4 mL/200 g BB dan 8 mL/200 g BB menunjukkan penurunan kadar glukosa darah puasa, TNF- α ,²⁰ dan TG, serta peningkatan kadar SOD dan HDL²¹ dibandingkan hewan coba tikus DM tanpa pemberian jus buah CP.

Kondisi DM menyebabkan penurunan ekspresi AMPK yang memperparah resistensi insulin, menurunkan kapasitas antioksidan, gangguan homeostasis glukosa dan lipid. Pentingnya peran AMPK dalam homeostasis energi dan patologi penyakit DM menyebabkan AMPK menjadi salah satu target paling penting untuk pencegahan dan pengobatan penyakit DM.^{2,22} Pada penelitian sebelumnya, pemberian jus buah CP pada hewan coba tikus DM mampu meningkatkan kadar SOD dan HDL, serta menurunkan kadar TG.²¹ Namun, belum diteliti apakah mekanisme yang menyebabkan perbaikan kondisi tersebut berhubungan dengan ekspresi AMPK dan bagaimana pengaruh pemberian jus buah CP terhadap ekspresi AMPK, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai “Pengaruh Jus Buah *Carica pubescens* Terhadap Ekspresi AMPK pada Hepar Tikus Wistar DM tipe 2”. Hasil pemeriksaan ekspresi AMPK di hepar pada penelitian ini akan dihubungkan dengan kadar SOD dan profil lipid (TG dan HDL) yang sudah diperoleh dari penelitian sebelumnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan penjelasan di latar belakang, bahwa *Carica pubescens* adalah salah satu tanaman yang memiliki potensi untuk meningkatkan

ekspresi AMPK pada penderita DM tipe 2, maka dapat dirumuskan masalah penelitian, yaitu: Bagaimanakah pengaruh pemberian jus buah CP terhadap ekspresi AMPK di hepar tikus Wistar dengan DM tipe 2?

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian jus buah CP terhadap ekspresi AMPK di jaringan hepar tikus Wistar dengan DM tipe 2.

1.2.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian diet tinggi lemak dan *nicotinamide-streptozotocin* terhadap ekspresi AMPK pada jaringan hepar tikus Wistar kelompok DM tipe 2.
2. Menganalisis pengaruh pemberian jus buah *Carica pubescens* dengan dosis 4 mL/200 gram BB dan 8 mL/200 gram BB terhadap ekspresi AMPK pada jaringan hepar tikus Wistar kelompok DM tipe 2.
3. Menganalisis pengaruh pemberian rutin dengan dosis 10 mg/200 gram BB terhadap ekspresi AMPK pada jaringan hepar tikus Wistar DM tipe 2 (kontrol flavonoid).
4. Menganalisis perbedaan pengaruh antar kelompok pemberian jus buah *Carica pubescens* dengan dosis 4 mL/200 gram BB, 8 mL/200 gram BB dan pemberian rutin dengan dosis 10 mg/200 gram BB terhadap ekspresi AMPK pada jaringan hepar tikus Wistar DM tipe 2.

5. Menganalisis hubungan antara ekspresi AMPK pada jaringan hepar dengan kadar profil lipid (TG dan HDL) dan SOD serum darah tikus Wistar DM tipe 2 pada seluruh kelompok perlakuan.

1.3 Manfaat Penelitian

1. Pendidikan

Menambah ilmu pengetahuan dan wawasan mengenai *Carica pubescens* yang bermanfaat sebagai makanan sehat dan adjuvan bagi penderita DM tipe 2.

2. Penelitian

Penelitian ini diharapkan menjadi dasar untuk dilakukan penelitian selanjutnya mengenai potensi herbal lainnya yang mampu mengaktivasi ekspresi AMPK.

3. Masyarakat

Penelitian mengenai jus buah CP diharapkan dapat bermanfaat bagi masyarakat dan digunakan sebagai salah satu sumber makanan sehat yang baik bagi penderita DM.

1.4 Orisinalitas Penelitian

Setelah dilakukan telusur pustaka, tidak ditemukan adanya penelitian atau publikasi sebelumnya yang telah menjawab rumusan masalah pada penelitian. Hasil telusur pustaka dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

No	Judul, peneliti, nama jurnal	Tujuan, jumlah sampel, desain	Hasil
1.	- <i>Carica pubescens</i> fruit juice reduces tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and fasting blood glucose (FBG) levels in type 2 diabetes mellitus Wistar rats. ²⁰ - Kusuma, Rachmawati, Anjani, Muniroh. - Food Research 4 (Suppl.3): 67-74	- Mengetahui pengaruh pemberian jus buah CP terhadap TNF- α dan kadar glukosa darah puasa pada tikus Wistar yang diinduksi <i>High Fat Diet</i> -Streptozotocin. - 25 ekor tikus Wistar jantan - <i>Randomized post-test only control group</i>	Kadar TNF- α dan glukosa darah puasa menurun secara signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol positif sehingga disimpulkan bahwa jus buah CP berpotensi menurunkan kadar TNF- α dan glukosa darah puasa.
2.	- Pengaruh Jus Buah Karika (<i>Carica pubescens</i>) Terhadap Kadar SOD dan Profil Lipid (Trigliserida dan <i>High Density Lipoprotein</i>) Studi pada Tikus Wistar Diabetes Melitus Tipe 2. ²¹ - Rachmawati. - Thesis Universitas Diponegoro.	- Mengetahui pengaruh pemberian jus buah CP terhadap kadar SOD, TG, dan HDL pada tikus Wistar yang diinduksi <i>High Fat Diet</i> -Streptozotocin. - 25 ekor tikus Wistar jantan - <i>Randomized post-test only control group</i>	Terjadi peningkatan kadar SOD dan HDL, serta penurunan kadar TG secara nyata pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif sehingga jus buah CP berpotensi untuk meningkatkan kadar SOD, HDL dan menurunkan TG.
3.	- Evaluation of Antihyperglycemia and Antihypertension Potential of Native Peruvian Fruits Using <i>In Vitro</i> Models. - Pinto, Ranilla, Apostolidis, Lajolo, Genovese, Shetty. ²³	- Untuk melihat potensi buah lokal Peru (<i>Carica pubescens</i> , <i>Pouteria lucuma</i> , <i>Inga feuille</i> , dan lain-lain), untuk mengontrol kondisi hiperglikemia dan hipertensi.	Ekstrak buah kering <i>Carica pubescens</i> memiliki aktivitas sebagai inhibitor α -amilase, α -glukosidase, dan ACE sehingga buah ini memiliki potensi yang baik sebagai sumber

- | | | | |
|----|---|---|---|
| | - Journal of Medical Food. | - 5 gram sampel diekstrak dalam 100 mL etanol | makanan dengan manfaat anti-hipertensi dan anti- |
| | | - Studi <i>In Vitro</i> secara biokimia | hiperglikemia. |
| 4. | - Efek pemberian ekstrak daun <i>Carica pubescens</i> terhadap jumlah limfosit tikus <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi <i>azoxymethane</i> : studi di laboratorium penelitian dan pengujian terpadu 4 Universitas Gadjah Mada. ²⁴ | - Mengetahui efek pemberian ekstrak daun <i>Carica pubescens</i> terhadap jumlah limfosit tikus <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi <i>azoxymethane</i> . | Jumlah limfosit pada tikus yang diberikan ekstrak <i>Carica pubescens</i> secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok <i>azoxymethane</i> sehingga disimpulkan ekstrak <i>Carica pubescens</i> dapat menurunkan jumlah limfosit tikus <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi <i>azoxymethane</i> . |
| | - Yudina, Gumay, Muniroh. | - 25 ekor tikus <i>Sprague dawley</i> jantan | |
| | - Jurnal Kedokteran Diponegoro. | - <i>Randomized post-test only control group</i> | |
| 5. | - Efek pemberian ekstrak daun <i>Carica pubescens</i> terhadap jumlah neutrofil tikus <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi <i>azoxymethane</i> . ²⁵ | - Mengetahui efek pemberian ekstrak daun <i>Carica pubescens</i> terhadap jumlah neutrofil tikus <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi <i>azoxymethane</i> . | Ekstrak daun <i>Carica pubescens</i> dapat menurunkan jumlah sel neutrofil secara signifikan pada tikus <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi <i>azoxymethane</i> . |
| | - Blezeinsky, Gumay, Hardian. | - 25 ekor tikus <i>Sprague dawley</i> jantan | |
| | - Jurnal Kedokteran Diponegoro. | - <i>True eksperimental laboratorik Post Test Only with Control Group Design</i> | |
| 6. | - Efek pemberian ekstrak daun <i>Carica pubescens</i> terhadap jumlah leukosit pada | - Mengetahui efek pemberian ekstrak daun <i>Carica pubescens</i> terhadap | Ekstrak daun <i>Carica pubescens</i> mampu menurunkan jumlah leukosit secara |

<p>tikus <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi <i>azoxymethane</i>: studi di laboratorium penelitian dan pengujian terpadu 4 Universitas Gadjah Mada.²⁶</p> <p>- Sugeng, Gumay, Bakri.</p> <p>- Jurnal Kedokteran Diponegoro.</p>	<p>jumlah leukosit tikus <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi <i>azoxymethane</i>.</p> <p>- 25 ekor tikus <i>Sprague dawley</i> jantan</p> <p>- <i>Randomized post-test only control group</i></p>	<p>signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol.</p>
---	--	---

Penelitian yang dilakukan oleh peneliti berbeda dengan penelitian sebelumnya. Pemberian CP pada penelitian sebelumnya menggunakan ekstrak daun atau buah dengan pemodelan hewan coba dan variabel terikat yang berbeda, yaitu model tikus kanker kolorektal dan variabel yang diteliti leukosit,²⁶ limfosit,²⁴ dan neutrofil.²⁵ Pada penelitian lainnya berbeda dalam hal variabel terikat yang diteliti, yaitu kadar glukosa darah puasa, TNF- α , SOD dan profil lipid (HDL dan TG). Sedangkan, penelitian ini menggunakan bagian buah CP dan dijadikan sebagai jus buah CP untuk dilakukan pemeriksaan ekspresi AMPK- α 2 di hepar secara imunohistokimia dengan model hewan coba tikus Wistar DM tipe 2.²⁰ Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian jus buah CP, sedangkan variabel terikat adalah ekspresi AMPK- α 2 di hepar, kadar SOD, HDL, dan TG.