

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih Merah
(*Piper crocatum*) Terhadap Derajat Keparahan
Aterosklerosis Arteri Karotis Komunis Dan Kadar MDA
Darah**

**Studi pada Tikus *Sprague-Dawley* (*Rattus Novergicus*) Jantan Diinduksi
Diabetes Melitus Menggunakan Streptozotocin dan Pakan Tinggi Lemak**



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

**Muhammad Winantyo Adiansyah
22010120420040**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2022**

TESIS

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih Merah
(*Piper crocatum*) Terhadap Derajat Keparahan Aterosklerosis Arteri
Karotis Komunis Dan Kadar MDA Darah**

Diajukan oleh:

Muhammad Winantyo Adiansyah
22010120420040

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji
Pada 13 Desember 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing 1

Pembimbing 2

dr. Endang Mahati, M.Sc., Ph.D
NIP. 198310032008122003

dr. Farmaditya Eka Putra, M.Si.Med, Ph.D
NIP. 198104252008121002

Penguji Ketua

Penguji Anggota

dr. Nani Maharani, M.Si.Med, Ph.D
NIP. 198111122008122003

dr. Yora Nindita, M.Sc., Ph.D
NIP. 198111112008012014

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro


Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.kes, SpB.Subsp.Onk.(K)
NIP. 197501242008011006

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 25 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Muhammad Winantyo Adiansyah

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Derajat Keparahan Aterosklerosis Arteri Karotis Komunis Dan Kadar MDA Darah”. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada :

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H, M.Hum., selaku Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu dan pengetahuan
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan tesis.
3. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.kes, SpB.Subsp.Onk.(K), selaku Kepala Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan magister ilmu biomedik dan menyelesaikan tesis.
4. dr. Endang Mahati, M.Sc, P h . D dan dr. Farmaditya Eka Putra Mundhofir, M.Si.Med, Ph.D, selaku dosen pembimbing yang telah membimbing dan membantu dalam selesainya penyusunan tesis ini.
5. dr.Hermawan Istiadi, M.Si.Med, Sp.PA yang telah membantu dalam melakukan analisis dan interpretasi pada preparat penelitian
6. dr.Nani Maharani, M.Si.Med, Ph.D, dan dr.Yora Nindita, M.Sc. Ph.D selaku dosen penguji yang memberikan banyak masukan dan arahan kepada penulis.

7. Orang tua serta keluarga penulis yang dengan tulus dan tiada henti memberikan doa restu serta dukungan pada penulis.
8. Sahabat-sahabat penulis yang telah memberikan dukungan dan motivasi untuk penulis untuk menyelesaikan karya tulis ini.

Penulis menyadari bahwa hasil naskah tesis ini jauh dari kesempurnaan. Oleh sebab itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi memperbaiki kekurangan yang ada. Sehingga tesis ini dapat dilakukan penelitian lanjutan. Akhir kata, semoga Allah SWT selalu memberikan berkah dan rahmat-Nya bagi kita semua.

Semarang, 25 Agustus 2022



Muhammad Winantyo Adiansyah

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR SINGKATAN	x
ABSTRAK	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan Penelitian	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Orisinalitas Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Diabetes Melitus	9
2.2 Aterosklerosis	11
2.3 Komplikasi DM terhadap Aterosklerosis	18
2.4 Malondialdehyde (MDA)	20
2.5 Peran DM dalam peningkatan MDA darah	22
2.6 Daun Sirih Merah (Piper crocatum)	23
2.7 Peran flavonoid dalam mencegah aterosklerosis	25
2.8 Peran Flavonoid dalam menurunkan kadar MDA darah	27
2.9 Metformin	28
2.10 Streptozotocin	29
2.11 Kerangka Teori	31
2.12 Kerangka Konsep	31
2.13 Hipotesis	32
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	33
3.1. Ruang Lingkup Penelitian	33
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.3. Jenis dan Rancangan Penelitian	33
3.4. Populasi dan Sampel	36

3.5.	Variabel Penelitian.....	38
3.6.	Cara Pengambilan Data.....	40
3.7.	Analisis Statistik	50
3.8.	Alur Penelitian	51
3.9.	Etika Penelitian	52
BAB IV HASIL PENELITIAN		53
4.1	Pemeriksaan Kadar Flavonoid	53
4.2	Pemeriksaan Berat Badan	54
4.3	Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah.....	56
4.4	Pemeriksaan Kadar MDA Darah	58
4.5	Pemeriksaan Derajat Keparahan Atherosklerosis Arteri Karotis Komunis	59
4.6	Pemeriksaan Derajat Peradangan Arteri Karotis Komunis.....	60
BAB V PEMBAHASAN.....		63
5.1	Kadar Flavonoid Ekstrak Daun Sirih Merah	53
5.2	Pengaruh pemberian ekstrak daun sirih merah pada berat badan	63
5.3	Pengaruh pemberian ekstrak daun sirih merah pada glukosa darah	65
5.4	Pengaruh pemberian ekstrak daun sirih merah pada MDA Darah.....	66
5.5	Pengaruh pemberian ekstrak daun sirih merah pada Derajat Keparahan Atherosklerosis Arteri Karotis Komunis dan derajat peradangan pembuluh darah.....	67
5.6	Keterbatasan penelitian	609
BAB VI KESIMPULAN		70
6.1	Kesimpulan.....	70
6.2	Saran	70
DAFTAR PUSTAKA		72
LAMPIRAN.....		72

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Orisinalitas Penelitian.....	6
Tabel 2 Kadar hasil pemeriksaan laboratorium darah untuk diagnosis prediabetes dan diabetes	11
Tabel 3 Definisi operasional.....	36
Tabel 4 Jadwal Penelitian.....	53
Tabel 5 Kadar flavonoid total ekstrak sirih merah	54
Tabel 6 Rerata Berat badan awal dan akhir.....	54
Tabel 7 Rerata, Standar Deviasi, dan Uji Shapiro-wilk berat badan hari ke- 29 ..	55
Tabel 8 Hasil uji <i>One Way ANOVA</i> data berat badan hari ke-29	56
Tabel 9 Hasil uji <i>Post Hoc</i> LSD data berat badan hari ke-29	56
Tabel 10 Median dan Uji <i>Shapiro-wilk</i> data glukosa darah	57
Tabel 11 Hasil uji <i>Kruskal Wallis</i> glukosa darah	57
Tabel 12 Hasil uji <i>Mann Whitney</i> glukosa darah.....	58
Tabel 13 Rerata, Standar Deviasi, dan Uji <i>Shapiro-wilk</i> data MDA darah.....	58
Tabel 14 Hasil uji <i>One Way ANOVA</i> kadar MDA	59
Tabel 15 Hasil uji <i>Post Hoc</i> Games-Howell kadar MDA	59
Tabel 16 Hasil uji chi square derajat keparahan aterosklerosis	60
Tabel 17 Hasil uji <i>Mann Whitney</i> derajat keparahan aterosklerosis	60
Tabel 18 Hasil uji chi square derajat radang arteri karotis komunis	61
Tabel 19 Hasil uji <i>Mann Whitney</i> derajat peradangan arteri karotis komunis	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Proses pembentukan lesi arterosklerosis	13
Gambar 2 Peningkatan ROS pada diabetes melitus	14
Gambar 3 Peran ROS pada aterosklerosis.....	15
Gambar 4 <i>Fatty streak</i> dan sel busa.....	16
Gambar 5 Disfungsi endotel pada diabetes melitus.....	19
Gambar 6 Struktur kimia <i>malondyaldehyde</i>	20
Gambar 7 Tanaman Sirih Merah (<i>Piper crocatum</i>).....	23
Gambar 8 Peran Flavonoid dalam mencegah aterosklerosis	27
Gambar 9 Kerangka teori	31
Gambar 10 Kerangka konsep	31
Gambar 11 Rancangan penelitian.....	34
Gambar 12 Alur penelitian	52
Gambar 13 Kurva rerata berat badan selama 4 minggu	55
Gambar 14 Foto Preparat Arteri Karotis Komunis perbesaran 400x.	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Ethical clearance</i>	79
Lampiran 2 Surat Izin Penelitian.....	80
Lampiran 3 Hasil Analisis Statistik.....	82
Lampiran 4 Dokumentasi Penelitian	87
Lampiran 5 Riwayat Hidup Penulis	88

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Health Assosiation</i>
AGEs	: <i>Advanced Glication End Products</i>
AGEsRAGE	: <i>Advanced Glication End Products – Receptor Advanced Glication End Products</i>
AP-1	: <i>Activating Protein -1</i>
B2P2TOOT	: <i>Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional</i>
BH4	: <i>L-biopterin</i>
BS	: <i>Buffer Sitrat</i>
DM	: <i>Diabetes melitus</i>
DPPH	: <i>α-diphenyl-β-picrylhydrazyl</i>
DPP-IV	: <i>Dipeptidil peptidase IV</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
GLP-1	: <i>Glucagon Like Peptide-1</i>
GLUT2	: <i>Glucose transporter 2</i>
GOD-PAP	: <i>Glucose Oksidase – Peroxidase Aminoantypirin</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A 1c</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>

HE	: <i>Haemaktosilin Eosin</i>
IC50	: <i>Inhibitory Concentration of 50% vitamin C</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattachment Protein -1</i>
M-CSF	: <i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
MMP-9	: <i>Metaloproteinase Matriks Monosit -9</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor kB</i>
NGSP	: <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
oxLDL	: <i>Oxygenated Low Density Lipoprotein</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PJK	: <i>Penyakit Jantung Koroner</i>
PKCs	: <i>Protein Kinase C</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SRF	: <i>Serum Response Factor</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substanc</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
Uv-vis	: <i>Ultraviolet visible</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Adhesion Molecule – 1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Latar Belakang : Aterosklerosis yang sering terjadi pada pasien Diabetes melitus (DM) disebabkan oleh peningkatan proses inflamasi dan timbunan lemak di endotel. Antioksidan yang berfungsi menetralkan superoksida dapat digunakan untuk mencegah aterosklerosis pada DM. Daun sirih merah (*Piper crocatum*) menunjukkan efek antioksidan yang belum diketahui efeknya pada proses aterosklerosis.

Tujuan: Mengetahui pengaruh ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap kadar MDA darah tikus dan derajat keparahan aterosklerosis pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi DM.

Metode: 30 Tikus *Sprague Dawley* dibagi dalam 6 kelompok secara acak yaitu, KN (kontrol sehat), K- (tidak diberi terapi), K+ (metformin 45 mg/kgbb), P1, P2, P3 (Ekstrak sirih merah 200,300,400 mg/kgBB/hari). MDA diukur dengan metode TBARS, dan dibaca pada spektrofotometer Uv-vis dengan panjang gelombang 435 nm. Derajat keparahan aterosklerosis arteri karotis komunis tikus diamati dari jaringan yang tercat dengan pengecatan *Haematoxylin Eosin* pada perbesaran mikroskop 400x.

Hasil: Rerata kadar MDA darah pada kelompok P1, P2, P3 berturut – turut adalah $1,24 \pm 0,26$, $0,85 \pm 0,35$, dan $0,10 \pm 0,02$ serta didapatkan kadar MDA kelompok P1, P2, P3 yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K(-). Penelitian menunjukkan derajat keparahan aterosklerosis lebih rendah pada kelompok P1, P2, P3 dibandingkan dengan dengan kelompok K (-).

Kesimpulan: Ekstrak daun *Piper crocatum* berpengaruh terhadap rendahnya kadar MDA dan derajat keparahan aterosklerosis pada tikus model DM.

Kata Kunci: aterosklerosis, diabetes mellitus, *malondialdehyde*, *Piper crocatum*.

ABSTRACT

Background: Atherosclerosis that often occurs in Diabetes melitus (DM) patients is caused by an inflammatory process and lipid deposition in the endothelium. Antioxidants that function to neutralize superoxide can be used to prevent atherosclerosis in DM. *Piper crocatum* leaf shows an unknown antioxidant effect on the atherosclerosis process.

Objective: To determine the effect *Piper crocatum* leaf extract on blood MDA levels and the severity of atherosclerosis in diabetic rats.

Methods: 30 Sprague Dawley rats were randomly divided into 6 groups, namely, KN (nondiabetic), K- (no therapy), K+ (metformin 45 mg/kgbw), P1, P2, P3 (*Piper crocatum* leaf extract 200/300/ 400 mg/kgbw/day). Termination, blood sampling, and histopathological analysis were performed after 14 days of treatment. MDA was measured using the TBARS method, and read on a 532 nm wavelength UV-vis spectrophotometer. The severity of atherosclerosis of the rat carotid artery was observed from tissue stained with Haematoxylin Eosin staining at 400x microscope magnification.

Results: The mean blood MDA levels in the P1, P2, P3 groups were 1.24 ± 0.26 , 0.85 ± 0.35 , and 0.10 ± 0.02 , respectively, also lower MDA levels was found in the P1, P2, and P3 compared to group K (-). The study showed a lower in the severity of atherosclerosis in groups P1, P2, P3 compared to groups K (-).

Conclusion: *Piper crocatum* leaf extract had an effect on decreasing MDA levels and severity of atherosclerosis in diabetic rats.

Keywords: atherosclerosis, diabetes melitus, *malondialdehyde*, *Piper crocatum*.

