

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN *Moringa oleifera*
TERHADAP HIPERGLIKEMIK**

Studi pemeriksaan kadar insulin serum dan HbA1c pada
tikus Sprague-Dawley yang diinduksi Streptozotocin

***THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF *Moringa oleifera*
LEAVES ON HYPERGLYCEMIC***

*Studies examining the levels of insulin serum and HbA1c Sprague-Dawley rats
were induced by Streptozotocin*



**Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai derajat sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

**Evi Kusumawati
22010111400045**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2013

TESIS

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN *Moringa oleifera* TERHADAP HIPERGLIKEMIK

Studi pemeriksaan kadar insulin serum dan HbA1c pada tikus
Sprague-Dawley yang diinduksi Streptozotocin

Disusun oleh :
Evi Kusumawati
NIM. 22010111400045

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 27 Agustus 2013
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.Dr.dr. Sarjadi, Sp.PA (K)
NIP. 130 352 547

Prof.Dr.dr. Hertanto W. S., MS,Sp.GK
NIP. 19540220 198001 1 001

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

Prof.Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes
NIP. 19590527 198603 2 001

**LEMBAR MONITORING PERBAIKAN
SEMINAR HASIL PENELITIAN TESIS**

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya, bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang telah diajukan pada tanggal 27 Agustus 2013 atas :

Nama Mahasiswa : Evi Kusumawati, SST
NIM : 22010111400045
Judul : Pengaruh ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* terhadap hiperglikemik (Studi pemeriksaan kadar insulin serum dan HbA1c pada tikus Sprague-dawley yang diinduksi Streptozotocin)

NO	NAMA	PENGUJI	TANDA TANGAN	TANGGAL
1	Dr. dr. RA. Kisdjamiatun RMD, M.Sc	Ketua penguji		
2	Prof. Dr. dr. Sarjadi, Sp.PA(K)	Penguji Anggota/ Pembimbing I		
3	Prof. Dr. dr. Hertanto W. Subagio, MS, Sp.GK	Penguji Anggota/ Pembimbing II		
4	Prof. dr. Lisyani Suromo, Sp.PK(K)	Penguji Anggota		

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian yang belum atau tidak dipublikasikan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Agustus 2013

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Evi Kusumawati
Tempat, tanggal lahir : Pacitan, 27 Maret 1979
Agama : Islam
Jenis kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Tanjung Puro II : Lulus tahun 1991
2. SMPN I Ngadirojo : Lulus tahun 1994
3. SMAN I Ngadirojo : Lulus tahun 1997
4. D.III Gizi Akademi Gizi Malang : Lulus tahun 2000
5. D.IV Gizi FK UNBRAW Malang : Lulus tahun 2001
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP : 2011 – 2013

C. Riwayat Pekerjaan

Staf Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Kendari, tahun 2004 – sampai sekarang

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua

Ayah : Slamet Riyanto, S.Pd

Ibu : Kiptini, S.Pd

2. Nama suami : Sahurdin Samri, SKM

3. Nama anak : 1. Putri Evsa Ramadhani

2. Rafiq Evsa Wardhana

3. Khalifathurrahman Evsa

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah S.W.T atas rahmat, karunia, hidayah dan nikmat yang tak pernah putus sehingga peneliti dapat menyelesaikan Tesis dengan judul " Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Moringa oleifera* Terhadap Hiperglikemik : Studi Pemeriksaan Kadar Insulin Serum dan HbA1c pada Tikus *Sprague Dawley* yang Diinduksi Streptozotocin" untuk memenuhi persyaratan mencapai gelar Magister Ilmu Biomedik di Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Penulis merasa sangat beruntung dan bersyukur masih diberi kesempatan dan kekuatan untuk menyelesaikan Tesis ini. Semua ini juga demi pengembangan ilmu pengetahuan yang Insyaallah berguna bagi sesama dan penulis sendiri.

Penulis menyadari tesis ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Penulis menghaturkan terima kasih kepada **Prof. Dr. Dr. Sarjadi, Sp.PA(K)** selaku pembimbing utama dan kepada **Prof. Dr. dr. Hertanto W. Subagyo, MS, Sp.GK** selaku pembimbing kedua atas segala bimbingan, dukungan dan semangat yang telah diberikan untuk melaksanakan dan menyelesaikan tesis ini. Perkenankan pula dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam rangka menyelesaikan pendidikan di Universitas Diponegoro Semarang.

2. Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam rangka menyelesaikan pendidikan Pascasarjana Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam rangka menyelesaikan pendidikan Magister Ilmu Biomedik di Universitas Diponegoro Semarang.
4. **Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes**, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam rangka menyelesaikan pendidikan Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro.
5. Tim penguji, **Dr. dr. RA. Kisdjamiatun RMD, M.Sc** dan **Prof. dr. Lisyani Suromo, Sp.PK (K)** yang telah memberi masukan sehingga tesis ini menjadi lebih sempurna.
6. Seluruh staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro yang telah dengan sabar dan bijaksana mendidik kami selama studi sehingga kami dapat menyelesaikan program pendidikan ini.
7. Direktur Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Kendari yang telah memberikan izin dan kesempatan mengikuti Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran di Universitas Diponegoro Semarang.
8. Kedua orang tua penulis **Slamet Riyanto, S.Pd** dan **Kiptini, S.Pd** yang telah membimbing dan memberikan doa restu selama hidupku.
9. **Suami dan anakku**, kalian adalah pemberi semangat yang akan selalu dibutuhkan sepanjang perjalanan hidupku.

10. Rekan-rekan MIB eleven, **Bu Ambar, Bu Ratna, Mas Duddy, Muti** dan teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, kebersamaan kita selalu memberikan semangat setiap hari.
11. **Mbak Nata, mbak Fika, mas Dul** dan **mas Budi**, yang telah membantu melengkapi dan melayani kami dengan sepenuh hati.
12. Staf Laboratorium PAU UGM, Laboratorium RS. dr. Karyadi Semarang, Laboratorium Cebior UNDIP Semarang yang telah membantu selama proses penelitian.
13. Semua pihak yang tidak dapat peneliti sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan dalam penyusunan Tesis ini.

Penulis menyadari, Tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu peneliti mengharapkan saran dan kritik demi kesempurnaan penelitian ini. Harapan peneliti semoga Tesis ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu Biomedik.

Semarang, Agustus 2013

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Lembar Perbaikan	iii
Pernyataan	iv
Riwayat hidup	v
Kata pengantar	vi
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Singkatan	xiv
Daftar Lampiran	xvi
Abstrak	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Originalitas Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Kadar Insulin Serum	7

2.1.1. Produksi insulin	7
2.1.2. Sekresi Insulin	10
2.1.3. Faktor yang mempengaruhi kadar insulin serum	12
2.1.4. Metode Elisa (<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>)	15
2.2 HbA1c (<i>Glikasi Hemoglobin</i>)	15
2.2.1. Proses pembentukan HbA1c	15
2.2.2. Faktor yang mempengaruhi kadar HbA1c	17
2.2.3. Kelebihan dan kekurangan parameter HbA1c	19
2.2.4. Metode HPLC (<i>high-performance liquid chromatography</i>)...	20
2.3 Daun <i>Moringa oleifera</i>	21
2.3.1 Antioksidan dan antidiabetik pada <i>Moringa oleifera</i>	22
2.4 Sprague Dawley yang diinduksi Streptozotocin	23
2.5 Mekanisme Kerja Streptozotocin	25
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS...	26
3.1 Kerangka Teori	26
3.2 Kerangka Konsep	27
3.3 Hipotesis Penelitian	27
BAB IV METODE PENELITIAN	29
4.1 Desain penelitian.....	29
4.2 Populasi dan sampel penelitian.....	30
4.2.1 Populasi penelitian	30
4.2.2 Sampel penelitian	30

4.2.3 Kriteria sampel	31
4.3 Bahan dan alat	31
4.4 Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
4.5 Prosedur Perlakuan	33
4.6 Variabel Penelitian	35
4.7 Definisi Operasional Variabel	35
4.8 Pengolahan dan analisis Data	36
4.9 Alur Penelitian	37
4.10 Prosedur Kerja	38
4.10.1 Ekstraksi etanol daun Moringa oleifera	38
4.10.2 Pemeriksaan kadar insulin serum	38
4.10.2 Pemeriksaan kadar HbA1c	39
4.10.3 Pengambilan darah tikus	40
4.11 Etika penelitian.....	40
BAB V HASIL PENELITIAN	41
BAB VI PEMBAHASAN	44
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	48
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Sintesis insulin	9
2.2. Sekresi insulin	10
2.3. Mekanisme insulin dalam transport glukosa di perifer	11
2.4. Reaksi pembentukan HbA1c	16
3.1. Bagan kerangka teori penelitian	26
3.2. Bagan kerangka konsep penelitian	27
4.1. Desain penelitian <i>pre and post test control group design</i>	29
4.2. Bagan alur penelitian	37

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
5.1. Data analisa uji komparatif kadar insulin serum	41
5.2. Data analisa <i>post hoc</i> terhadap transformasi delta insulin	41
5.3. Data analisa uji komparatif kadar HbA1c	42
5.4. Data analisa <i>post hoc</i> terhadap delta HbA1c	43

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: <i>Adenosine diphosphate</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
cAMP	: <i>Cyclic AMP</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
COX-1	: <i>Siklooksigenase-1</i>
COX-2	: <i>Siklooksigenase-2</i>
CSR	: <i>Calcium sensing receptor</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
Elisa	: <i>Enzim-linked immunosorbent assay</i>
GLUT	: <i>Glucose transporter</i>
GLUT 2	: <i>Glucose transporter 2</i>
GLUT 4	: <i>Glucose transporter 4</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
HbA	: <i>Haemoglobin A/Adult</i>
HbA1c	: <i>Glycation haemoglobin</i>
HbC	: <i>Haemoglobin C</i>
HbF	: <i>Haemoglobin fetal</i>
HbS	: <i>Haemoglobin sickle</i>
HIF-1 alpha	: <i>Hipoxia inducible factor-1 alpha</i>
HPLC	: <i>High-performance liquid chromatography</i>
IDDM	: <i>Insulin dependent diabetes mellitus</i>
IFCC	: <i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IRS	: <i>Insulin receptor substrate</i>
KATP channel	: <i>Kalium adenosine diphosphate channel</i>
LPPT	: <i>Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu</i>
NFkB	: <i>Nuclear factor kappa B</i>

NIDDM	: <i>Non insulin dependent diabetes mellitus</i>
PAU	: <i>Pusat Antar Universitas</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SOD	: <i>Superoxide dismutase</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
SUR	: <i>Sulphonylurea receptor</i>
Tikus SD	: <i>Tikus Sprague dawley</i>
VDCC	: <i>Voltage dependent calsium channel</i>
TLC	: <i>Thin layer chromatography</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. <i>Ethical Clearance</i>	55
2. Surat Keterangan Pemakaian fasilitas laboratorium	56
3. Surat keterangan hasil identifikasi daun <i>Moringa oleifera</i>	57
4. Surat keterangan ekstraksi maserasi daun <i>Moringa oleifera</i>	60
5. Hasil uji TLC ekstrak etanol daun <i>Moringa oleifera</i>	62
6. Hasil pemeriksaan insulin serum	65
7. Hasil pemeriksaan HbA1c	68
8. Master tabel hasil penelitian	69
9. Hasil pemeriksaan glukosa darah	70
10. Grafik <i>boxplot</i> delta insulin serum dan HbA1c	72
11. Hasil uji statistik	73

ABSTRACT

Background Active compounds of *Moringa oleifera* leaves regenerate pancreatic β cells. Antioxidant content decreases oxidative stress so that it can improve the levels of serum insulin and HbA1c in hyperglycemic condition.

Method : Pre and post test randomized controlled group design conducted on 18 male hyperglycemic Sprague-Dawley rats were divided into 3 groups (control and treatment of 250 and 500 mg/kg/day of ethanol extract of *Moringa oleifera* leaves for 21 days). Increase in serum insulin levels of groups K and P1 were analyzed using the Wilcoxon test and group P2 were analyzed using paired t test. Decrease in HbA1c levels of groups K and P2 were analyzed using paired t test and group P1 analyzed using the Wilcoxon test. Mean difference delta serum insulin and HbA1c were analyzed by One way ANOVA test and followed by Tukey test

Results : The levels of serum insulin after treatment compared to before treatment in group P1: 0,08 and 0,30 (p 0,028) and group P2: $0,12 \pm 0,03$ and $0,30 \pm 0,13$ (p 0,031) while in the group K : 0,09 and 0,05 (p 0,038). The mean delta serum insulin levels in all three groups (p 0.007). The levels of HbA1c after treatment compared to before treatment in the groups of P2 : $14,13 \pm 1,80$ and $11,43 \pm 1,58$ (p 0,026) whereas in group P1 : 14.20 and 7.8 (p 0.080). The mean delta HbA1c levels in all three groups (p 0.004). Insulin levels were significantly higher and HbA1c levels were significantly lower in the treated group compared to the control group while no significant difference was found between groups P1 and P2.

Conclusion : Ethanol extract of *Moringa oleifera* leaves dose of 250 mg/kg bw/day is an effective dose for hyperglycemic control.

Key words : *Moringa oleifera* leaves, insulin serum and HbA1c levels.

ABSTRAK

Latar belakang: Daun *Moringa oleifera* mengandung senyawa aktif yang meregenerasi sel β pankreas dan antioksidan yang menurunkan stres oksidatif sehingga dapat memperbaiki kadar insulin serum dan HbA1c pada kondisi hiperglikemik.

Metode : *Randomized pre and post test controlled group design* dilakukan pada 18 tikus Sprague-Dawley jantan hiperglikemik yang dibagi dalam 3 kelompok (kontrol dan perlakuan 250 dan 500 mg/kg BB/hari ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* selama 21 hari). Peningkatan rerata kadar insulin serum kelompok K dan P1 dianalisis menggunakan *Wilcoxon test* dan kelompok P2 dianalisis menggunakan *Paired t test*. Penurunan rerata kadar HbA1c kelompok K dan P2 dianalisis menggunakan *Paired t test* dan kelompok P1 dianalisis menggunakan *Wilcoxon test*. Perbedaan rerata delta insulin serum dan HbA1c dianalisis dengan *One way anova test* dan dilanjutkan dengan *Tukey test*

Hasil : Rerata kadar insulin serum sesudah perlakuan dibandingkan sebelum perlakuan pada kelompok P1: 0,08 dan 0,30 (p 0,028) dan kelompok P2 : 0,12 \pm 0,03 dan 0,30 \pm 0,13 (p 0,031) sedangkan pada kelompok K : 0,09 dan 0,05 (p 0,038). Rerata delta kadar insulin serum pada ketiga kelompok (p 0,007). Rerata kadar HbA1c sesudah perlakuan dibandingkan sebelum perlakuan pada kelompok P2 : 14,13 \pm 1,80 dan 11,43 \pm 1,58 (p 0,026) sedangkan pada kelompok P1: 14,20 dan 7,8 (p 0,080). Rerata delta kadar HbA1c pada ketiga kelompok (p 0,004). Kadar insulin lebih tinggi secara bermakna dan kadar HbA1c lebih rendah secara bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol sementara perbedaan bermakna tidak ditemukan antara kelompok P1 dan P2.

Simpulan : Ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* dosis 250 mg/kg BB/hari merupakan dosis efektif untuk pengendalian hiperglikemik.

Kata kunci : *Moringa oleifera*, kadar insulin serum dan HbA1c.