



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Palembang-Prabumulih, KM 32 Inderalay Kabupaten Ogan Ilir 30662
Zona F, Telpon (0711) 580227/Jl. Dr. Mohd. Ali Komp. RSMH Palembang 30126
Telepon/Faximile (0711) 373438 Laman : www.fk.unsri.ac.id

**KEPUTUSAN DEKAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
NOMOR: 0380/UN9.FK/TU.SK/2022**

TENTANG

**PERSETUJUAN JUDUL DAN PENUNJUKAN TENAGA PELAKSANA
HIBAH PENELITIAN DOSEN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA TAHUN ANGGARAN 2022**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA

- Menimbang** : a. bahwa untuk kepentingan administrasi dalam pelaksanaan kegiatan penelitian, dipandang perlu menunjuk tenaga peneliti dan persetujuan judul serta alokasi biaya penelitian yang bersumber dari dana DIPA Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya tahun 2022;
- b. bahwa nama-nama yang tercantum pada lampiran I dan II dalam surat keputusan ini dianggap cakap dan memenuhi syarat untuk ditunjuk dan ditetapkan sebagai tenaga peneliti dengan judul penelitian serta alokasi biaya yang ditetapkan;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan pada huruf a dan b, perlu menetapkan keputusan Dekan sebagai pedoman dan landasan hukumnya.
- Mengingat** : 1. Undang-Undang Republik Indonesia No. 17 tahun 2003 Tentang Keuangan Negara;
2. Undang-undang Republik Indonesia No. 20 tahun 2003 Tentang Sistem Pendidikan Nasional;
3. Undang-undang Republik Indonesia No. 12 tahun 2012 Tentang Pendidikan Tinggi;
4. Undang-undang Republik Indonesia No. 01 tahun 2004 Tentang Perbendaharaan Negara;
5. Undang-undang Republik Indonesia No. 15 tahun 2004 Tentang Pemeriksaan dan Tanggung Jawab Keuangan Negara;
6. Peraturan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor 11 Tahun 2017 tanggal 29 Desember 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan Nomor 0007 Tahun 2019 Tanggal 12 Maret 2019 tentang Perubahan Atas Peraturan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor 11 Tahun 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
7. Keputusan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor 0121/UN9/SK.BUK.KP/2021 tanggal 26 Februari 2021 tentang Pengangkatan Kembali Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Masa Jabatan Tahun 2021--2025;

8. Keputusan Rektor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya No.0501/UN9/SK.BUK.KP/2022 tentang Masa Tugas Ketua Unit Penelitian dan Pengabdian Masyarakat;
9. DIPA Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Nomor 023.17.2.677515/2022 tanggal 13 Desember 2021.

MEMUTUSKAN

- Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA TENTANG PERSETUJUAN JUDUL DAN PENUNJUKKAN TENAGA PELAKSANA HIBAH PENELITIAN DOSEN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA TAHUN ANGGARAN 2022
- Kesatu : Menyetujui judul penelitian yang tercantum pada kolom (3) dan menunjuk peneliti yang namanya tercantum pada kolom (2) serta alokasi biaya yang tercantum pada kolom (6) lampiran I dan II surat keputusan ini;
- Kedua : Jumlah biaya yang disetujui sebagaimana tercantum pada kolom (6) lampiran I dan II surat keputusan ini dibebankan kepada anggaran DIPA Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya tahun anggaran 2022;
- Ketiga : Memberi wewenang kepada Koordinator PLP Penelitian dan Pengabdian Masyarakat dan Wakil Dekan Bidang Umum dan Keuangan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya untuk menandatangani Surat Perjanjian Pelaksana Penelitian;
- Keempat : Memberi wewenang kepada Koordinator PLP Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya untuk melaksanakan monitoring dan evaluasi terhadap pelaksanaan penelitian serta menyetujui laporan hasil penelitian;
- Kelima : Keputusan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan, dengan ketentuan bahwa segala sesuatu akan diubah dan/atau diperbaiki sebagaimana mestinya apabila ternyata terdapat kekeliruan dalam keputusan ini;

Ditetapkan di Palembang
Pada Tanggal : 31 Mei 2022



Dekan,

Syarif Husin

NIP 196112091992031003

Tembusan:

1. Rektor (sebagai laporan)
2. Wakil Dekan Bidang Umum dan Keuangan Fakultas Kedokteran
3. Koordinator PLP Penelitian dan Pengmas Fakultas Kedokteran
4. Bendahara Pengeluaran Pembantu Fakultas Kedokteran

**DAFTAR PENERIMA HIBAH PENELITIAN SKEMA UNGGULAN KOMPETITIF
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

No	Ketua Pengusul	Judul	Anggota	Mahasiswa	Dana yang diterima (Rp)
1	2	3	4	5	6
1	Dr. dr. MUHAMMAD IRSAN SALEH, M.Biomed	MEKANISME MOLEKULER EKSTRAK DAUN KARAMUNTING (Rhodomirtus tomentosa (Ait.) Hassk) TERHADAP PERBAIKAN SENSITIVITAS INSULIN PADA TIKUS MODEL DIABETES SEBAGAI MARKER DAN TARGET BARU TERAPI DIABETES MELLITUS TIPE II	1. dr.. SUBANDRATE, S.Ked, M.Biomed 2. dr. NITA PARISA, M.Bmd	1. RIZA APRIANI [04112682024004] [S2] [Kedokteran Akt.2020] 2. WIRANTI ANGGRAINI [04112682024010] [S2] [Kedokteran Akt.2020]	60.000.000
2	Dr. ICHE ANDRIYANI LIBERTY, S.KM, M.Kes	KAJIAN POLA KERENTANAN DAN KEBUTUHAN INTERVENSI PENCEGAHAN PROGRESIVITAS PREDIABETES SEBAGAI DASAR MEMBANGUN PERSONALIZED DIABETES PREVENTION WITH ARTIFICIAL INTELLIGENCE	1. Dr. NUR ALAM FAJAR, M.Kes 2. dr. . INDRI SETA SEPTADINA, M.Kes	1. MUHAMMAD YUSUF WIJAHASKA [04084822124025] [Profe] [Kedokteran Akt.2020] 2. SALNAZA FAHRUNNISA RAHMAH [04054882023002] [Profe] [Kedokteran Akt.2020]	45.000.000
3	Drs . SADAKATA SINULINGGA, M.Kes	PENAPISAN FITOKIMIA DAN IC50 ENZIM ALFA GLUKOSIDASE EKSTRAK DAUN BENALU KERSEN (DENDROPHTOE PENTANDRA (L.) MIQ) DENGAN BERBAGAI POLARITAS PELARUT	1. dr. SYAFYUDIN, M.Biomed 2. Dr . LINIYANTI D OSWARI, M.Sc.	1. ANNES CLAUDIA ADMA [04011281823148] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 2. M. DIAS ATHALLAH MONANDA [04011381823219] [S1] [Kedokteran Akt.2018]	60.000.000
4	Dr. dr . RADIYATI UMI PARTAN, SpPD,K-R, M.Kes	MODEL DETEKSI OSTEOARTRITIS GENUE DENGAN EFUSI PADA ULTRASONOGRAFI MENGGUNAKAN ARTIFICIAL DAN VALIDITASNYA TERHADAP PERUBAHAN KONDISI KLINISNYA INTELEGENCE	1. Dr.. MAYANG INDAH LESTARI, Sp.An (K.) 2. dr. MEDIARTY, Sp.P.D., K-HOM	1. NARISA FELINKA KUSUMA [04042781923004] [Sp-1] [Kedokteran Akt.2019] 2. RIZKI BASTARI [04042722024001] [Sp-1] [Kedokteran Akt.2020]	60.000.000

No	Ketua Pengusul	Judul	Anggota	Mahasiswa	Dana yang diterima (Rp)
5	Drs. Eddy Roflin, M.Si	PREDIKSI TINGKAT KEMATIAN PASIEN COVID-19 DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG MENGGUNAKAN ARTIFICIAL NEURAL NETWORK	1. MUHAMMAD FACHRURROZI, S.Si, M.T 2. dr. EMMA NOVITA, M.Kes	1. SYIFA HURUL AINI [04011281823146] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 2. ZAMILA DINDA [04011281823100] [S1] [Kedokteran Akt.2018]	45.000.000


 Dekan,

 Syarif Husin
 NIP. 196112091992031003

**DAFTAR PENERIMA HIBAH PENELITIAN SKEMA SATEK
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

No	Ketua Pengusul	Judul	Anggota	Mahasiswa	DANA DITERIMA (Rp)
1	2	3	4	5	6
1	Dr . RACHMAT HIDAYAT, S.Ked, M.Sc.	Potensi Fraksi Non Polar Kayu Manis (Cinnamomum burmanii) Dalam Tatalaksana Gangguan Tidur Tikus Putih Model Insomnia	1. Dra . LUSIA HAYATI, M.Sc. 2. SEPTI PURNAMASARI, M.Biomed 3. RARA INGGARSIH, S.ST, M.Kes	1. LEO VERNADESLY [04011181924007] [S1] [Kedokteran Akt.2019] 2. DELVIANA [04011281924107] [S1] [Kedokteran Akt.2019] 3. BARIAN MUCHTAR PRATAMA [04011181924006] [S1] [Kedokteran Akt.2019]	30.000.000
2	dr. NITA PARISA, M.Bmd	UJI ANTIHIPERURISEMIA EKSTRAK DAUN KERSEN (MUNTINGIA CALABURA L.) SECARA IN VITRO	1. FATMAWATI 2. Dr . RACHMAT HIDAYAT, S.Ked, M.Sc.	1. KARINA NURUL FAHIRA [04011281924114] [S1] [Kedokteran Akt.2019] 2. MARLYANI TAMARA [04011281924112] [S1] [Kedokteran Akt.2019]	30.000.000
3	dr. NUR RIVIATI, Sp.P.D	Korelasi Kadar Serum Albumin Terhadap Massa, Kekuatan Otot dan Performa Fisik Pada Pasien Usia Lanjut di Poliklinik Geriatric RSMH Palembang	1. dr. SURYA DARMA, Sp.P.D 2. Dr . MUHAMMAD REAGAN, Sp.P.D, M.Kes	1. DR. SYAFRAN RASYIDI [04042711822003] [Sp- 1] [Kedokteran Akt.2018] 2. DR. FIFI YUNIARTI [04042711822005] [Sp-1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000

No	Ketua Pengusul	Judul	Anggota	Mahasiswa	DANA DITERIMA (Rp)
4	EKA YULIA FITRI Y., S.Kep, Ners, M.Kep	Efektifitas Edukasi Metode Audiovisual- Based dan Mobile Application-Based terhadap Pengetahuan dan Kemauan Bertindak dalam Bantuan Hidup Dasar pada Siswa Sekolah Menengah Atas	1. DHONA ANDHINI, S.Kep, Ners, M.Kep 2. ZULIAN EFFENDI, S.Kep., Ns., M.Kep	1. SANTRI HANDAYANI [04021381823044] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 2. MAULIDINIA [04021281823027] [S1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000
5	FATMAWATI	Uji aktifitas antihiperurisemia fraksi aktif akar kayu kuning (Arcangelisia flava)	1. dr.. SUBANDRATE, S.Ked, M.Biomed 2. dr. MEDINA ATHIAH, SpA	1. THARYSHA SHULTANA [04011181924016] [S1] [Kedokteran Akt.2019] 2. PUSPITA NURUL IZZAH [04011281924089] [S1] [Kedokteran Akt.2019] 3. PUSPITA NURUL IZZAH [04011281924089] [S1] [Kedokteran Akt.2019]	30.000.000
6	FIRNALIZA RIZONA, S.Kep,	OPTIMALISASI UPAYA KOLABORASI PIHAK SEKOLAH, ORANG TUA, DAN SISWA DALAM MENCEGAH PENINGKATAN OBESITAS PADA ANAK	1. YENI ANNA APPULEMBANG, S.Psi, M.A 2. FUJI RAHMAWATI, S.Kep, Ners, M.Kep	1. SHEFA MURSALINDA [04021281924052] [S1] [Kedokteran Akt.2019] 2. ZAHRA SAPIRA [04021281924111] [S1] [Kedokteran Akt.2019] 3. VIONA FRACELLIA CITRA [04021181924017] [S1] [Kedokteran Akt.2019]	30.000.000
7	dr.. EVI LUSIANA, M.Biomed	Model fibrosis ginjal dengan berbagai teknik induksi; Studi histopatologi	1. dr.. NIA SAVITRI TAMZIL, M.Biomed 2. dr. DESI OKTARIANA, M.Biomed. 3. dr. DR. GITA DWI PRASASTY, M.BIOMED, M.Biomed	1. BELLA PUSPITA AZIATRI [04011381924184] [S1] [Kedokteran Akt.2019] 2. MIRZA GIFARI MAULANA [04011381924185] [S1] [Kedokteran Akt.2019]	30.000.000

No	Ketua Pengusul	Judul	Anggota	Mahasiswa	DANA DITERIMA (Rp)
8	dr. VENY LARASATI, M.Biomed	Potensi Fikosanin dari Spirulina platensis pada Pengembangan Krim Antiaging Melalui Uji Aktivitas Antioksidan secara Invitro	1. LAIDA NETI MULYANI, S.Si., M.Si, M.Si 2. VITRI AGUSTIARINI, S.Farm, Apt, M.Farm	1. JIHAAN NABIILA [08061381823105] [S1] [Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Akt.2018] 2. NADIYYA ISFAHANI MUTAEF [08061381823109] [S1] [Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Akt.2018] 3. LILI ATRIX REWANI NEFREISER [08061981823130] [S1] [Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Akt.2018]	30.000.000
9	DR. PUTRI MIRANI, SPOG(K)-KFM	Perbandingan Efektivitas antara Metronidazol + Nistatin dan Dequalinium Chloride terhadap Vulvovaginitis Dalam Kehamilan	1. dr. NUSWIL BERNOLIAN, Sp.OG(K) 2. dr. PEBY MAULINA LESTARI, SPOG(K)-KFM, SPOG(K)-KFM	1. CINDY KESTY [040527718222002] [Sp-1] [Kedokteran Akt.2018] 2. ALIA DESMALIA [040527718222006] [Sp-1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000
10	drg . SITI RUSDIANA PUSPA DEWI, M.Kes,	POTENSI ANTIMIKROBA PASTA GIGI YANG MENGANDUNG EKSTRAK GAMBIR (Uncaria gambir)	1. drg . DANICA ANASTASIA, S.KG, Sp.K.G 2. drg . PUDJI HANDAYANI, Sp.P.M	1. SHANIA TRI MAULINA [04031381722065] [S1] [Kedokteran Akt.2017] 2. SYAIDAH HAPPSI MONICA [04031181823009] [S1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000
11	MUTIA NADRA MAULIDA, S.Kep Ners., M.Kep	Self Efficacy Pasien Kanker Payudara dengan Pendekatan Health Belief Model	1. PUTRI WIDITA MUHARYANI, S.Kep, M.Kep 2. ANTARINI IDRIANSARI 3. KAROLIN ADHISTY	1. MARWIYAH [04021281621026] [S1] [Kedokteran Akt.2016] 2. RIZKA APRIYENI UTARI [04021381621071] [S1] [Kedokteran Akt.2016] 3. ANGGI PUSPITA SARI [04021381621063] [S1] [Kedokteran Akt.2016]	30.000.000

No	Ketua Pengusul	Judul	Anggota	Mahasiswa	DANA DITERIMA (Rp)
12	JAJI, S.Kep, Ners, M.Kep	Analisis Perbedaan Kejadian Bentuk Pengabaian Yang Dialami Lansia Di Pantii Dan Komunitas Menggunakan Metode Screening Dengan Aplikasi	1. JUM NATOSBA, S.Kep, Ners, M.Kep 2. ANTARINI IDRIANSARI 3. KHOIRUL LATIFIN, S.Kep, Ners, M.Kep	1. AUREL MELINIA [04021181823012] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 2. REGINA [04021181823001] [S1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000
13	MARISYA PRATIWI., M.PSI., PSIKOLOGI, S.Psi, M.Psi, Psikolog	Gambaran Academic Bouyancy Pada Mahasiswa yang Menjalani Perkuliahan secara Daring	1. SAYANG AJENG MARDHIYAH, S.Psi, M.Si 2. ROSADA DWI ISWARI, S.Psi,	1. DANILA EKA SAPUTRI [04041181823008] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 2. DWI OKTARIANI TRISNAWATI [04041381823060] [S1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000
14	dr. MEDIARTY, Sp.P.D., K- HOM	Kadar D-Dimer Prekemoterapi sebagai Prediktor Respon Kemoterapi pada Kanker Kolorektal	1. ERTY SUNDARITA 2. Dr . MUHAMMAD REAGAN, Sp.P.D, M.Kes	1. MITA ADRIANI [04013782126003] [] [Kedokteran Akt.2021] 2. AISYAH WIRDAH [04013782126001] [] [Kedokteran Akt.2021]	30.000.000
15	PARIYANA, S.KM, M.Kes	ANALISIS FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP INDEX CARDIO RESPIRATORY FITNESS PADA PASIEN TB PARU USIA PRODUKTIF DI KOTA PALEMBANG	1. Dr . TRI SUCIATI, M.Kes 2. dr . EKA FEBRI ZULISSETIANA, S.Ked	1. IMELDA VERONICA [04011181823056] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 2. SARAH SAVITRI [04011281823159] [S1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000

No	Ketua Pengusul	Judul	Anggota	Mahasiswa	DANA DITERIMA (Rp)
16	JUM NATOSBA, S.Kep, Ners, M.Kep	Dari Sexual Harassment Hingga Sexual Assault: Prevalensi Dan Korelasi Trauma Seksual Di Area Pendidikan	1. NURNA NINGSIH, S.Kp, M.Kes 2. EKA YULIA FITRI Y., S.Kep, Ners, M.Kep	1. NATASHA ANDELA S [04021381823045] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 2. M RYAN PARTAWIJAYA [04021281823028] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 3. INECZIA HASSANAH W [04021181823011] [S1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000
17	dr. EMMA NOVITA, M.Kes	ANALISIS KARAKTERISTIK, KADAR GULA DARAH, KADAR SERUM VITAMIN D PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE2	1. MARIANA, S.KM, M.Kes 2. HANNA MARSINTA ULI	1. CHRIS ALBERTO AMIN [04084822124038] [] [Kedokteran Akt.2020] 2. VASHTI SHAFIA MAHARANI [04011381823199] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 3. FILZAH ISHMA ANINDHIA [04011381924173] [S1] [Kedokteran Akt.2019]	30.000.000
18	DR. FATIMAH USMAN, SP. OG (K)	HUBUNGAN INTENSITAS EKSPRESI CYP19 DENGAN VISUAL ANALOGUE SCORE DISMENOREA DAN GRADING SCORE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE ENDOMETRIOSIS: STUDI ETIOPATOGENESIS	1. Dr.dr. DR. DR. RIZANI AMRAN, SPOG(K)-FER, SPOG(K)-FER 2. HERIYADI MANAN	1. MUHAMMAD KOMARUL HAKIM [04052721923008] [Sp-1] [Kedokteran Akt.2018] 2. SELLY RIZANY [04052721923004] [Sp-1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000
19	MARIANA, S.KM, M.Kes	Faktor Sedentary Lifestyle Terhadap Dampak Status Kesehatan Pada Remaja Kota Palembang	1. dr. DWI HANDAYANI, M. Kes 2. PARIYANA, S.KM, M.Kes	1. MUHAMMAD DESPRIANSYAH ROMADHAN [04011281823102] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 2. HIKMIDAARIYATI [04011181823010] [S1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000

No	Ketua Pengusul	Judul	Anggota	Mahasiswa	DANA DITERIMA (Rp)
20	SRI MARYATUN, S.Kep, M.Kep	BAB I Prototype Aplikasi Proses Asuhan Keperawatan Jiwa Berbasis Web pada Masalah psikososial dan Gangguan jiwa di Masa Pandemi Covid 19 Sesuai Standar 3-S.	1. HERLIAWATI, M.Kes 2. ZULIAN EFFENDI, S.Kep., Ns., M.Kep	1. ZULFAH CHAIRUNNISAH [04021281924020] [S1] [Kedokteran Akt.2019] 2. RIVANSYAH [04021281924042] [S1] [Kedokteran Akt.2019] 3. ILMA ADILLA SYAHIDA [04021281924030] [S1] [Kedokteran Akt.2019]	30.000.000
21	FUJI RAHMAWATI, S.Kep, Ners, M.Kep	PENGARUH PEER GROUP MELALUI WHATSAPP GROUP TERHADAP MOTIVASI MAHASISWA DALAM MENYELESAIKAN SKRIPSI DI MASA PANDEMI COVID-19	1. ANGELINE HOSANA ZEFANY TARIGAN, S.Psi, M.Psi 2. FIRNALIZA RIZONA, S.Kep,	1. NUR ASLAMI FITRIYANTI [04021281823013] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 2. TRI AYU AGUSTIN [04021281823030] [S1] [Kedokteran Akt.2018] 3. EFRILA DELIMA SHINTA [04021381823037] [S1] [Kedokteran Akt.2018]	30.000.000
Total					630.000.000

Terbilang : Enam ratus tiga puluh juta rupiah

Dekan,


 Syarif Husin
 NIP 196112091992031003

**HIBAH UNGGULAN KOMPETITIF
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**



**MEKANISME MOLEKULER EKSTRAK DAUN KARAMUNTING
(*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) TERHADAP PERBAIKAN
SENSITIVITAS INSULIN PADA TIKUS MODEL DIABETES SEBAGAI
MARKER DAN TARGET BARU TERAPI DIABETES MELLITUS TIPE II**

Tim Peneliti:

**Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 196609291996011001**

**dr. Subandrate, M.Biomed
NIP.**

**dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP. 198112132014042001**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN PROPOSAL
SKEMA PENELITIAN UNGGULAN KOMPETITIF

1. Judul Penelitian : Mekanisme Molekuler Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Sebagai Marker dan Target Baru Terapi Diabetes Mellitus Tipe II
2. Bidang Penelitian :
3. Ketua Peneliti
 - a. Nama Lengkap : Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
 - b. Jenis Kelamin : Laki-laki
 - c. NIDN/NIDK : 0029096608
 - d. Pangkat dan Golongan : Pembina/IVa
 - e. Pendidikan Terakhir : S3
 - f. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
 - g. Fakultas/Jurusan/Prodi : Kedokteran/Farmakologi/Magister Biomedik
 - h. Alamat/Kantor : Jln. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH Palembang 30126
 - i. Telepon/Faks : 0711) 352342
 - j. Alamat Rumah : Jl. Sukabangun I Komp. Sarjana Blok B No. 1263 RT.023 RW. 04 Kecamatan Sukarami Palembang
 - k. Telepon/HP/Faks/E-mail : 081219191635/irsan_saleh_hasani@yahoo.com
4. Jumlah Anggota Peneliti :
 - a. Nama Anggota I : dr. Subandrate, M.Biomed
NIDN : 0016058404
 - b. Nama Anggota II : dr. Nita parisa, M.Bmd
NIDN : 0013128801
5. Jangka Waktu Penelitian : 6 (enam) bulan
6. Jumlah Dana yang Disetujui: Rp 60.000.000
7. Target Luaran TKT : Publikasi dan Paten
8. Nama, NIM dan Jurusan/
Program Studi/BKU
Mahasiswa yang Terlibat
 1. Riza Apriani
NIM 04112682024004 /Magister Biomedik/
BKU Farmakologi
 2. Wiranti Anggraini
NIM 04112682024010/Magister Biomedik/
BKU Farmakologi

Palembang, 20 Januari 2022

Mengetahui

Ketua UPPM Fakultas Kedokteran

dr. Msy. Rulan Adnindya, M.Biomed
NIP. 198811242015042003

Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 196609291996011001

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	1
Halaman Pengesahan	2
Daftar Isi	3
Identitas Peneliti	4
Ringkasan	5
Latar Belakang	6
Tinjauan Pustaka	12
Metode Penelitian	25
Peta Jalan Penelitian	38
Target Luaran dan TKT (Tingkat Kesiapterapan Teknologi)	39
Rencana Anggaran Biaya	40
Jadwal Kegiatan dan Tempat Riset	41
Daftar Pustaka	41
Persetujuan atau Pernyataan Mitra	43
Lembar Pernyataan tidak Plagiat	45
Lampiran Biodata Ketua dan Anggota Tim Peneliti	46

IDENTITAS PENELITIAN

1. Judul Penelitian : Efektivitas Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Tipe II
2. Tim Penelitian :

No	Nama Peneliti	Jabatan	Bid. Keahlian	Institusi Asal	Alokasi Waktu
1.	M. Irsan Saleh	Ketua Peneliti	Farmakologi	FK Unsri	5 jam/mg
2.	Muharni	Anggota	Kimia Organik	MIPA Unsri	5 jam/mg
3.	Yulianto	Anggota	Penyakit Dalam	FK Unsri	5 jam/mg

3. Objek Penelitian : Otot, Hati dan Plasma Darah Tikus
4. Waktu Penelitian : 6 (enam) bulan
5. Lokasi Penelitian : Laboratorium Bioteknologi FK Unsri
Laboratorium Animal FK Unsri
Laboratorium Kimia MIPA
6. Temuan yang ditargetkan : Modalitas Terapi Baru dalam Tatalaksana DM
7. Kontribusi : Pengembangan Obat Baru
8. Jurnal Sasaran : Jurnal Internasional
9. Luaran Tambahan : HAKI (Paten)

RINGKASAN

DM tipe 2 merupakan salah satu bentuk penyakit DM yang menjadi penyebab kematian yaitu sekitar 80% di negara-negara berkembang. Penyakit ini ditandai peningkatan kadar glukosa darah di atas batas normal. Hal ini terjadi karena tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya untuk membantu proses masuknya glukosa ke dalam sel. Salah satu penyebab kegagalan penggunaan insulin secara efektif adalah karena timbulnya resistensi insulin di jaringan perifer. Resistensi insulin adalah turunya kemampuan insulin untuk merangsang penggunaan glukosa tubuh atau turunya respon sel target/organ (otot, otot jantung, jaringan lemak dan hati). Mekanisme yang mendasari resistensi insulin ini adalah faktor genetik atau defek primer sel target, autoantibodi terhadap insulin dan degradasi insulin yang berlangsung cepat atau inflamasi pada reseptor insulin. Gangguan ini dapat terjadi pada tingkat preresseptor, reseptor, postreseptor dan transporter glukosa GLUT. Resistensi insulin dapat ditemukan pada DM tipe 2, obesitas, gangguan toleransi glukosa, dan pada anak yang orang tuanya menderita DM.

Pada penelitian sebelumnya dengan menggunakan tikus model DM Tipe-1, pemberian ekstrak air daun Karamunting pada dosis 100, 200 dan 400 mg/kg terbukti memberikan efek dalam menurunkan kadar glukosa darah, HbA1c serta secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan sekresi insulin pada tikus model diabetes yang diinduksi aloksan (Irsan *et al.*, 2021). Selain itu, ditemukan penurunan yang bermakna kadar *advanced glycation end products* (AGEs) dan TNF- α (Irsan *et al.*, 2021).

Adanya penurunan TNF- α dan AGEs ini diprediksi berhubungan dengan kandungan flavonoid yang akan mengurangi terjadi inflamasi pada reseptor insulin sehingga diharapkan memperbaiki kondisi terjadinya resistensi insulin di jaringan perifer yang mengganggu transport glukosa ke dalam sel yang menjadi penyebab terjadinya DM Tipe-2. Pada penelitian ini, akan dilakukan pemeriksaan HOMA-IR untuk menilai sensitivitas terhadap insulin, pemeriksaan ekspresi sitokin pro inflamasi TNF- α dan IL-6 di level RNA dan protein di jaringan lemak untuk menilai proses peradangan yang terjadi akibat kondisi DM serta memeriksa ekspresi GLUT-4 di level RNA dan protein di jaringan otot selain pemeriksaan kadar gula darah sebagai parameter perbaikan kontrol glukosa akibat pemberian ekstrak air karamunting. Pada penelitian ini juga disertakan kontrol positif yang diberikan obat standar DM Tipe-2 yaitu Pioglitazon selain kontrol negatif yang diberikan pelarut Na-CMC tanpa pemberian ekstrak Karamunting maupun obat Pioglitazon.

LATAR BELAKANG

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus adalah kondisi kronis yang terjadi ketika kadar glukosa darah di atas batas normal. Ini terjadi jika Pankreas tidak mampu menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (WHO, 2012). Insulin adalah hormon protein yang mengatur gula darah dan dihasilkan oleh sel beta Pankreas. Defisiensi insulin atau kegagalan dalam menggunakan insulin secara efektif akan menimbulkan terjadinya hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia jika dibiarkan dalam jangka panjang, dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh seperti penyakit kardiovaskular, neuropati, nefropati dan gangguan pada retina mata berupa retinopati dan kebutaan.

WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 akan menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta orang pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menunjukkan prevalensi diabetes sebesar 10,9%, meningkat dari Riskesdas tahun 2013 dan 2016 masing masing sebesar 6,9% dan 8,5%. Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2014, Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia, atau naik dua peringkat dibandingkan dengan tahun 2013 dengan 7,6 juta orang penyandang DM (Decroli, 2019). Saat ini penyakit DM tipe 2 merupakan salah satu penyebab kematian yaitu sekitar 80% pada negara berkembang (Nentwich *et al.*, 2015; David *et al.*, 2017).

Persatuan Ahli Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2016 dan *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2019 mengklasifikasi DM menjadi Diabetes mellitus tipe-1, Diabetes mellitus tipe-2, Diabetes mellitus gestasional, dan Diabetes mellitus tipe lain yang dapat terjadi karena defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit endokrin pankreas, endokrinopati, infeksi, imunologi, serta karena obat-obat atau zat kimia dan sindrom genetik (Shahab, 2017).

Sintesis dan sekresi insulin terjadi di dalam sel beta. Proses ini melibatkan beberapa komponen yang berperan dalam sintesis untuk menghasilkan insulin dan menyekresikannya ke luar sel. Pada keadaan tertentu komponen-komponen tersebut dapat mengalami disfungsi dan mengakibatkan terjadinya penyakit. Masalah yang dapat terjadi pada sintesis insulin antara lain: 1) ketidakmampuan pulau-pulau Langerhans untuk menghasilkan insulin dan 2) adanya

stres pada RE yang melibatkan *the un-folded protein response* (UPR). Ketidakmampuan pulau-pulau Langerhans untuk menghasilkan insulin mengakibatkan insulin yang keluar dari sel beta dan beredar di dalam darah berkurang atau bahkan tidak ada sama sekali (Banjarnahor, 2012).

Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang penggunaan glukosa tubuh atau turunnya respon sel target/organ (otot, otot jantung, jaringan lemak dan hati) terhadap konsentrasi insulin fisiologis. Mekanisme yang mendasari resistensi insulin ini adalah faktor genetik atau defek primer sel target, autoantibodi terhadap insulin dan degradasi insulin yang berlangsung cepat. Gangguan ini dapat terjadi pada tingkat prereseptor, reseptor, postreseptor dan GLUT. Insulin resisten dapat ditemukan pada DM tipe 2, obesitas, gangguan toleransi glukosa, dan pada anak yang orang tuanya menderita DM.

Diantara penyebab tersebut, obesitas adalah penyebab tersering resistensi insulin, yang diawali dengan berkurangnya jumlah reseptor insulin dan kegagalan reseptor untuk mengaktifkan tirosin kinase. Resistensi insulin ini tidak hanya ditemukan pada obesitas dengan diabetes maupun prediabetes, tetapi juga ditemukan pada obesitas yang relatif euglikemia.

Resistensi insulin pada obesitas yang relatif euglikemia tidak berlanjut menjadi DM tipe 2 karena tidak terjadi kelainan sekresi insulin oleh pankreas, sehingga kadar glukosa darah tetap normal walaupun terjadi hiperinsulinemia. Pada keadaan normal, insulin merangsang transport glukosa dengan mekanisme sebagai berikut. Pada tahap awal, insulin berikatan dengan subunit reseptor tirosin kinase. Saat berikatan ini, insulin mengaktifkan subunit β tirosin kinase. Tirosin kinase yang telah teraktivasi memfosforilasi protein *insulin receptor substrates* (IRS) pada tirosin dan kemudian akan berikatan dengan subunit p85 dari *Phosphatidyl Inositol* (PI)3-kinase. Ikatan protein IRS dengan p85 merangsang aktivitas katalitik p110 dari PI3-kinase. Insulin mendistribusikan PI 3-kinase yang telah teraktivasi ke *glucose transporters* (GLUT4) intrasel yang mengandung vesikel. PI3-kinase ini diduga berperan dalam fusi vesikel dengan permukaan sel, sehingga terjadi *up-take* glukosa dari permukaan sel ke intrasel. PI3-kinase ini juga berperan dalam merangsang fosforilasi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) untuk membentuk NO (Depres, 1999).

Pada obesitas, terjadi kelainan jumlah dan fungsi reseptor insulin. Terjadinya resistensi insulin tidak terlepas dari peran TNF- α . Banyaknya jumlah sel lemak menyebabkan sekresi TNF- α dan leptin pada sirkulasi lokal meningkat. TNF- α mengganggu kerja insulin dengan menghambat pemberian sinyal untuk reseptor insulin atau mengganggu aktivitas reseptor tirosin kinase sehingga IRS tidak terfosforilasi. Fosforilasi IRS yang berkurang menyebabkan IRS tidak akan dapat bereaksi dengan PI3-kinase. Aktivasi PI3-kinase yang menurun menyebabkan vesikel pada GLUT4 tidak dapat berfusi dengan permukaan sel dan

pembentukan NO berkurang. Fusi vesikel dengan permukaan sel tidak terjadi sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel merangsang fosforilasi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) untuk membentuk NO (Depres, 1999).

Selain TNF- α , leptin yang dikeluarkan oleh sel lemak visceral dapat menghambat kerja insulin di hati dengan mengganggu pemberian sinyal untuk reseptor insulin. Hal ini dapat menurunkan *down-regulation* enzim *phosphoenolpyruvate carboxykinase* yang diperlukan pada glukoneogenesis, sehingga terjadi peningkatan glukoneogenesis di hati (Depres, 1999).

Mekanisme lain yang dapat menerangkan hubungan antara obesitas dengan resistensi insulin dan disfungsi endotel adalah peningkatan produksi radikal bebas. Kelebihan asupan makanan dan penurunan aktivitas fisik pada obesitas mengakibatkan beban glukosa dan asam lemak bebas dalam sel meningkat. Transformasi energi yang terjadi, ternyata disertai dengan peningkatan pembentukan radikal bebas yang melebihi *antioxidant defence capacity* yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan (stres oksidatif) (Ceriello, 2004; Tjokroprawiro, 2005). Sel otot dan lemak mampu melindungi dirinya dari keadaan ini dengan menjadi resisten terhadap kerja insulin. Resistensi ini bertujuan untuk mengurangi masuknya glukosa dan asam lemak bebas ke dalam sel.

Sel β pankreas dan endotel adalah jaringan yang tidak tergantung pada insulin. Kelebihan glukosa dan asam lemak bebas dalam sel ini menyebabkan stres oksidatif yang akan merangsang terjadinya disfungsi pada sel β maupun endotel (Ceriello, 2004). Endotel mempunyai peran penting dalam mempertahankan dinding pembuluh darah, tekanan darah, aliran darah dan status redoks (Depres, 1999). Endotel juga berfungsi untuk membantu pembentukan sirkulasi kolateral untuk mencegah perluasan infark (Hurst, 2003).

Penurunan fungsi Pankreas menyebabkan berkurangnya produksi insulin. Hal tersebut akan menyebabkan peningkatan glukosa di luar sel dan menyebabkan ketidakmampuan glukosa untuk masuk ke dalam sel sehingga menimbulkan hiperglikemia. Peningkatan glukosa yang terus menerus di luar sel akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif pada sel yang diaktivasi oleh produk glikosilasi glukosa pada sel-sel endotel menghasilkan produk yang dikenal sebagai *advanced glycation endproducts* atau disingkat AGEs yang berikatan pada reseptornya yang disebut *Receptor Advanced Glycation Endproducts* (RAGE), termasuk pada sel beta Pankreas.

Stress oksidatif akan menyebabkan aktivasi dari *cascade* inflamasi, berupa aktivasi sitokin proinflamasi; TNF- α dan IL-1 β , yang akan diikuti oleh aktivasi berbagai sitokin dan kemokin, sehingga akan menyebabkan aktivasi *death receptor* dan akan diikuti dengan aktivasi apoptosis sel. Apoptosis (kematian sel secara terprogram) sel akan menyebabkan semakin

berkurangnya produksi sel beta Pankreas, yang selanjutnya akan diikuti dengan berkurangnya produksi insulin. Pendekatan untuk memutus rantai stress oksidatif dan inflamasi merupakan potensi *promising* untuk dikembangkan sebagai modalitas terapi baru guna mencegah tahap kerusakan lebih lanjut dari Diabetes melitus.

Pemahaman akan mekanisme kerusakan reseptor insulin pada penderita DM, dapat mengantarkan kepada pada perlunya tatalaksana pemberian anti oksidan sehingga mencegah dan menghambat kerusakan reseptor insulin sehingga dapat mentranspor glukosa masuk ke dalam sel dari sirkulasi. Antioksidan alami tersedia melimpah di Indonesia salah satunya adalah tanaman perdu Karamunting.

Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hsck.) merupakan tanaman yang tumbuh dengan panjang hingga 12 kaki, bunganya berwarna putih pucat, berdiameter 2,5-3 cm, dan setiap bunga memiliki 5 kelopak (Hamid, 2017), telah digunakan masyarakat Kalimantan dan Thailand Selatan untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti Diabetes mellitus, diare, luka bakar, dan sakit perut (Hasibuan *et al.*, 2015).

Tumbuhan Karamunting ini mengandung senyawa triterpenoid/steroid, alkaloid, dan flavonoid, karbohidrat, dan saponin (Geetha *et al.*, 2012). Kandungan metabolit sekunder yang berhasil diisolasi dari karamunting antara lain flavonoid berupa senyawa combetrol, cyanidin 3-galaktosa, quercetin, myricetin, dan lain sebagainya (Hamid *et al.*, 2017).

Pemberian ekstrak air daun Karamunting pada dosis 100 mg/kg memberikan efek terbaik dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes yang diinduksi aloksan (Hasibuan *et al.*, 2015). Sedangkan penelitian pada fraksi air daun Karamunting terhadap mencit model diabetes yang diberikan secara oral dengan dosis 10, 20, dan 40 mg/kgBB menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah secara bermakna ($p < 0,005$) dan dapat memperbaiki berat badan serta volume urine mencit diabetes (Sinata, 2016).

Pada penelitian tahun pertama, pemberian ekstrak air daun Karamunting pada dosis 100, 200 dan 400 mg/kg memberikan efek terbaik dalam menurunkan kadar glukosa darah, HbA1c serta secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan sekresi insulin pada tikus model diabetes yang diinduksi aloksan (Irsan *et al.*, 2021). Selain itu, ditemukan penurunan yang bermakna kadar *advanced glycation end products* (AGEs) dan TNF- α (Irsan *et al.*, 2021).

Metabolit sekunder flavonoid memiliki efek sebagai antidiabetik melalui fungsinya sebagai antioksidan. Flavonoid dapat melakukan aktivitas antioksidannya dengan mekanisme mengikat radikal bebas dan/atau dengan menghambat sistem enzimatis yang bertanggung jawab untuk pembentukan radikal bebas. Penelitian Lukacinova *et al.*, 2008 memperlihatkan bahwa senyawa Quercetin yang juga merupakan salah satu flavonoid yang ditemukan dalam

Karamunting dapat meningkatkan sekresi insulin melalui mekanisme kerjanya sebagai antioksidan yang menangkal radikal bebas.

Pada penelitian sebelumnya peneliti telah mengembangkan antibodi poliklonal anti RAGE merupakan antibodi anti RAGE yang diproduksi secara biomolekular dan bersifat antagonis terhadap RAGE. Inaktivasi RAGE terbukti mampu menghambat komplikasi retinopati pada tikus Wistar model diabetes (Saleh I, 2018). Adanya penurunan TNF- α dan AGEs ini diprediksi berhubungan dengan kandungan flavunoid yang akan mengurangi terjadi inflamasi pada reseptor insulin sehingga diharapkan memperbaiki kondisi terjadinya resistensi insulin di jaringan perifer yang mengganggu transport glukosa ke dalam sel.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) efektif dibandingkan Pioglitazon terhadap penurunan kadar gula darah tikus diabetes tipe-2?
2. Apakah fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) efektif dibandingkan Pioglitazon terhadap peningkatan kadar insulin tikus putih model diabetes tipe-2?
3. Apakah fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) efektif dibandingkan Pioglitazon terhadap perbaikan sensitivitas insulin tikus putih model diabetes tipe-2?
4. Apakah fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) efektif dibandingkan Pioglitazon terhadap peningkatan ekspresi GLUT-4 dan penurunan ekspresi TNF- α tikus putih model diabetes tipe-2?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap perbaikan sensitivitas insulin dan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi TNF- α dan meningkatkan ekspresi transporter glukosa GLUT-4 pada tikus putih model DM tipe-2.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar glukosa sebelum dan setelah pemberian fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)
- b. Menilai dosis efektif fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap kadar glukosa plasma pada tikus putih jantan model diabetes.

- c. Mengukur kadar insulin plasma sebelum dan setelah pemberian fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)
- d. Menilai dosis efektif fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap kadar insulin plasma pada tikus putih jantan model diabetes
- e. Membandingkan indeks HOMA-IR tikus putih setelah pemberian fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)
- f. Membandingkan ekspresi GLUT-4 tikus putih setelah pemberian fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)
- g. Membandingkan ekspresi TNF- α tikus putih setelah pemberian fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)

1.4. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Memberikan dasar ilmiah dari penggunaan daun karamunting sebagai obat Diabetes mellitus

1.5.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat tanaman yang dipakai sebagai pengobatan komplementer pada Diabetes mellitus

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus selanjutnya disingkat DM merupakan sekelompok metabolik kronik progresif yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) dengan etiopatologi heterogen meliputi defek sekresi, aksi insulin atau keduanya (WHO, 2019; ADA, 2019). Penyakit ini dapat ditandai dengan gejala antara lain: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan. Apabila kadar gula darah sewaktu >200 mg/dl dan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl, maka sudah cukup untuk dijadikan patokan dalam menegakkan diagnosa Diabetes mellitus.

2.1.2 Klasifikasi Diabetes

2.1.2.1 Diabetes Mellitus tipe-1 / Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)

Diabetes mellitus tipe-1 adalah penyakit autoimun endokrin yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas, sehingga terjadi defisiensi insulin secara absolut. Penyakit ini terjadi pada 5-10% pada semua kasus diabetes. Pada DM tipe-1 ini diperlukan hormon pengganti insulin eksternal untuk menormalkan kembali kadar glukosa darah. Manifestasi klinik yang timbul dari penyakit ini adalah terjadinya hiperglikemia dan ketoasidosis. Selain karena autoimun, DM tipe 1 ini juga dapat disebabkan oleh virus, diantaranya virus *Cocksakie*, *Rubella*, *Cytomegalo virus*, *Herpes*, dan lain sebagainya (WHO, 2019).

2.1.2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2 / Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

Pada diabetes mellitus tipe 2, patofisiologi utama yang mendasarinya adalah resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas untuk memproduksi insulin lebih banyak. Ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat guna mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada saatnya akan terjadi hiperglikemia kronik (WHO, 2019; Decroli, 2019).

Secara klinis, makna resistensi insulin adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan untuk mempertahankan kondisi normoglikemia. Pada tingkat seluler, resistensi insulin terlihat dari kemampuan yang tidak adekuat dari *insulin signaling* mulai dari pre-reseptor, reseptor, dan post reseptor. Secara molekuler beberapa faktor

yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin antara lain, perubahan pada protein kinase B, mutasi protein *Insulin Receptor Substrate* (IRS), peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, *Phosphatidylinositol 3 Kinase* (PI3 Kinase), protein kinase C, dan mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (*Insulin Receptor*) (Decroli, 2019)

Sebelum diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, sel beta Pankreas masih dapat memproduksi insulin secukupnya untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, sel beta Pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang adekuat untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin oleh karena pada saat itu fungsi sel beta Pankreas yang normal tinggal 50%.

Sel beta pankreas merupakan sel yang sangat penting diantara sel lainnya seperti sel alfa, sel delta, dan sel jaringan ikat pada pankreas. Disfungsi sel beta pankreas terjadi akibat kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Jumlah dan kualitas sel beta pankreas dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri, mekanisme selular sebagai pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta ataupun kegagalan mengkompensasi beban metabolik dan proses apoptosis sel.

Pada orang dewasa, sel beta memiliki waktu hidup 60 hari. Pada kondisi normal, 0,5 % sel beta mengalami apoptosis namun hal ini diimbangi dengan proses replikasi dan neogenesis. Dalam keadaan normal, jumlah sel beta relatif konstan sehingga jumlah sel beta dipertahankan pada kadar optimal selama masa dewasa. Seiring dengan bertambahnya usia, jumlah sel beta akan menurun karena proses apoptosis melebihi replikasi dan neogenesis. Hal ini menjelaskan mengapa orang tua lebih rentan terhadap terjadinya DM tipe 2. Selain itu ada beberapa organ yang berperan dalam menimbulkan gangguan toleransi glukosa pada Diabetes mellitus tipe-2 antara lain jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin).

Patogenesis DM tipe-2 secara umum dapat disebabkan oleh 8 hal (*ominous octet*) sebagai berikut :

1. Kegagalan sel beta pankreas:

Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor.

2. Liver:

Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga terjadi peningkatan produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver yang disebut

sebagai *hepatic glucose production* (HGB). Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses glukoneogenesis.

3. Otot:

Pada penderita DM tipe-2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transpor glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion.

4. Sel lemak:

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di *liver* dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai *lipotoxocity*. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion.

5. Usus:

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (*glucagon-like polypeptide-1*) dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide* atau disebut juga *Gastric Inhibitory Polypeptide*). Pada penderita DM tipe-2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah kelompok DPP-4 inhibitor.

Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa-glukosidase adalah *Acarbose*.

6. Sel alfa Pankreas:

Sel- α pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibandingkan individu yang normal. Obat yang menghambat

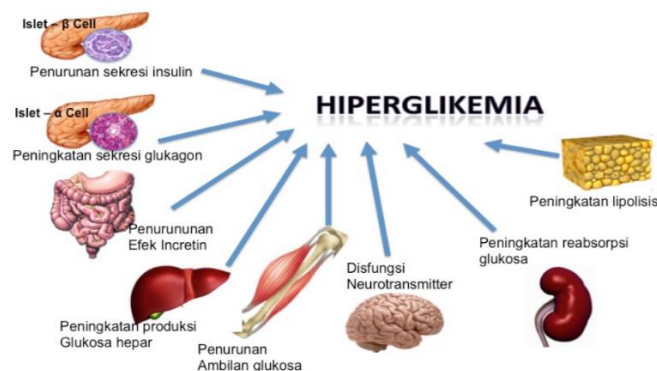
sekresi glucagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP- 4 inhibitor dan *Amylin*.

7. Ginjal:

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe-2. Ginjal melakukan filtrasi sekitar 163 gram glukosa per-hari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (*Sodium Glucose co- Transporter*) pada bagian *convulated tubulus proksimal*. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya.

8. Otak:

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, Amylin dan Bromokriptin (Perkeni, 2015).



Gambar 2.1 *The Ominous Octet*, 8 organ yang berperan pada pathogenesis DM tipe-2 (Perkeni, 2015).

2.1.2.3 Diabetes Mellitus Gestational

Diabetes Mellitus Gestasional atau *Gestational Diabetes Mellitus* (GDM) adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara atau temporer. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua. Diabetes dalam masa

kehamilan, walaupun umumnya kelak dapat pulih sendiri beberapa saat setelah melahirkan, namun dapat berakibat buruk terhadap bayi yang dikandung. Akibat buruk yang dapat terjadi antara lain malformasi kongenital, peningkatan berat badan bayi ketika lahir dan meningkatnya risiko mortalitas perinatal. Disamping itu, wanita yang pernah menderita GDM akan lebih besar risikonya untuk menderita lagi diabetes di masa depan. Kontrol metabolisme yang ketat dapat mengurangi risiko-risiko tersebut.

2.1.3 Terapi Obat Hipoglikemik

Pada Diabetes mellitus tipe-1, terapi insulin merupakan satu keharusan. Adanya kerusakan pada sel-sel β Langerhans kelenjar Pankreas, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM tipe-1 harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM tipe 2 pada awalnya tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin di samping terapi obat hipoglikemik oral.

Obat-obat hipoglikemik oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien DM tipe-2. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Bergantung pada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien, farmakoterapi hipoglikemik oral dapat dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua jenis obat. Pemilihan dan penentuan regimen hipoglikemik yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan diabetes (tingkat glikemia) serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada (Katzung, 2017).

2.1.3.1 Penggolongan Obat Hipoglikemik Oral

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral (OHO) dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu:

- a) Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan Sulfonilurea dan Glinida (Meglitinida dan turunan Fenilalanin).
- b) Sensitiser insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hipoglikemik golongan Biguanida dan Tiazolidindion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.

- c) Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor α -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial (*post-meal hyperglycemia*). Disebut juga “*starch-blocker*”.

2.1.3.1.1 Golongan Sulfonilurea

Sulfonilurea telah digunakan untuk pengobatan DM tipe-2 sejak tahun 1950-an. Obat ini digunakan sebagai terapi farmakologis pada awal pengobatan diabetes dimulai, terutama bila konsentrasi glukosa darah tinggi. Obat yang tersedia meliputi Sulfonilurea generasi pertama (Asetoheksimid, Klorpropramid, Tolbutamid, Tolazamid), generasi kedua (Glipizid, Glikazid, Glibenklamid, Glikuidon, Gliklopiramid), dan generasi ketiga (Glimepiride).

Sulfonilurea generasi pertama sudah sangat jarang digunakan karena efek hipoglikemi yang terlalu hebat. Obat golongan sulfonilurea mempunyai efek hipoglikemi yang tidak sama. Hal ini tergantung pada kekuatan ikatan antara obat dengan reseptornya di membran sel, contohnya Glibenklamid; efek hipoglikemi dan ikatan antara Glibenklamid dengan reseptornya lebih kuat daripada golongan Glimepiride oleh karena ikatan Glimepirid dengan reseptornya tidak sekuat ikatan glibenklamid (Decroli, 2019).

Golongan Sulfonilurea generasi II dan generasi III yang mempunyai waktu paruh pendek dan metabolisme lebih cepat. Meski masa paruhnya pendek, yaitu 3-5 jam, efek hipoglikeminya berlangsung 12-24 jam. Sehingga cukup diberikan satu kali sehari. Karena hampir semua Sulfonilurea dimetabolisme di hepar dan diekskresi melalui ginjal, sediaan ini tidak boleh diberikan pada pasien DM tipe-2 dengan gangguan fungsi hepar atau gangguan fungsi ginjal yang berat. Glikuidon mempunyai efek hipoglikemi sedang dan jarang menimbulkan serangan hipoglikemi. Glikuidon diekskresi melalui empedu dan usus, maka dapat diberikan pada pasien DM tipe-2 dengan gangguan fungsi hati dan gangguan fungsi ginjal yang tidak terlalu berat (Decroli, 2019).

2.1.3.1.2 Golongan Biguanida

Obat hipoglikemik oral golongan Biguanida bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Senyawa-senyawa golongan biguanida tidak merangsang sekresi Insulin, dan hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Satu-satunya senyawa Biguanida yang masih dipakai sebagai obat hipoglikemik oral saat ini adalah Metformin. Metformin masih banyak dipakai di beberapa negara termasuk Indonesia, karena frekuensi terjadinya asidosis laktat cukup sedikit asal dosis tidak melebihi 1700 mg/hari dan tidak ada gangguan fungsi ginjal dan hati (Katzung, 2017).

Pada pasien diabetes yang gemuk, Metformin dapat menurunkan BB. Metformin akan diabsorpsi di usus kemudian masuk ke dalam sirkulasi, di dalam sirkulasi Metformin tidak terikat protein plasma, ekskresinya melalui urin dalam keadaan utuh. Masa paruhnya adalah sekitar 2 jam. Penggunaan Metformin aman pada usia lanjut karena tidak mempunyai efek hipoglikemi. Namun metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dengan LFG \leq 30 mL/min/1.73 m (Decroli, 2019).

2.1.3.1.3 Golongan Inhibitor Alpha Glukosidase

Senyawa-senyawa inhibitor α -glukosidase bekerja menghambat enzim alfa glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Enzim-enzim α -glukosidase (Maltase, Isomaltase, Glukomaltase dan Sukrase) berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa *post prandial* pada penderita diabetes. Senyawa inhibitor α -glukosidase juga menghambat enzim α -amilase Pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida di dalam lumen usus halus. Obat ini merupakan obat oral yang biasanya diberikan dengan dosis 150-600 mg/hari. Obat ini efektif bagi penderita dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dl. Obat-obat inhibitor α -glukosidase dapat diberikan sebagai obat tunggal atau dalam bentuk kombinasi dengan obat hipoglikemik lainnya. Obat ini umumnya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara bertahap sampai 150-600 mg/hari. Dianjurkan untuk memberikannya bersama suap pertama setiap kali makan.

Efek samping obat ini adalah perut kurang enak, lebih banyak flatus dan kadang-kadang diare, yang akan berkurang setelah pengobatan berlangsung lebih lama. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu. Bila diminum bersama-sama obat golongan Sulfonilurea (atau dengan Insulin) dapat terjadi hipoglikemia yang hanya dapat diatasi dengan glukosa murni, jadi tidak dapat diatasi dengan pemberian gula pasir. Obat ini umumnya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara bertahap, serta dianjurkan untuk memberikannya bersama suap pertama setiap kali makan (Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2005). Obat-obatan yang termasuk dalam golongan alpha glukosidase inhibitor ini antara lain Acarbose dan Maglitol (Katzung, 2017).

2.1.3.1.4 Golongan Tiazolidinedion

Tiazolidinedion menurunkan produksi glukosa di hepar dan menurunkan kadar asam lemak bebas di plasma. Tiazolidinedion dapat menurunkan kadar HbA1c (1-1.5 %), meningkatkan HDL, efeknya pada trigliserida dan LDL bervariasi. Pada pemberian oral, absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan. Efek samping Tiazolidinedion antara lain peningkatan berat badan, edema, menambah volume plasma, dan memperburuk gagal jantung kongestif. Edema sering terjadi pada penggunaan kombinasi Tiazolidinedion bersama Insulin. Selain pada pasien dengan penyakit hepar, penggunaan Tiazolidinedion juga tidak dianjurkan pada pasien dengan gagal jantung kongestif kelas 3 dan 4 menurut klasifikasi *New York Heart Association*.

Pemakaian Glitazone juga dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hati berat, sehingga penggunaannya dihentikan apabila terdapat kenaikan enzim hati lebih dari tiga kali nilai normal. Penggunaannya pada usia lanjut tidak dianjurkan (Decroli, 2019). Senyawa golongan Tiazolidinedion bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor-gamma*) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin. Senyawa-senyawa TZD juga menurunkan kecepatan glikoneogenesis. Rosiglitazone dan Pioglitazon adalah contoh obat hipoglikemik oral golongan tiazolidinedion (Katzung, 2017).

2.1.3.1.4 Golongan Meglitinida dan Turunan Fenilalanin

Obat-obat hipoglikemik oral golongan Glinida ini merupakan obat hipoglikemik generasi baru yang cara kerjanya mirip dengan golongan Sulfonilurea. Kedua golongan senyawa hipoglikemik oral ini bekerja meningkatkan sintesis dan sekresi insulin oleh kelenjar Pankreas. Umumnya senyawa obat hipoglikemik golongan Meglitinida dan turunan Fenilalanin ini dipakai dalam bentuk kombinasi dengan obat-obat antidiabetik oral lainnya. Contoh obat antidiabetik oral golongan ini adalah Repaglinida dan Nateglinida (Katzung, 2017).

2.1.4 Terapi Non Farmakologis

Pada pengelolaan pasien DM tipe-2 sejak awal harus direncanakan terapi non farmakologis dan pertimbangan terapi farmakologis. Hal yang paling penting pada terapi non farmakologis adalah monitor sendiri kadar glukosa darah dan pendidikan berkelanjutan tentang penatalaksanaan diabetes pada pasien. Latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama 30 menit/kali), merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe-2. Kegiatan

sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, dan berkebun harus tetap dilakukan.

Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan adalah berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan. Sementara bagi mereka yang sudah mengalami komplikasi DM, intensitas latihan jasmani dapat dikurangi.

Terapi nutrisi medis dilaksanakan dalam beberapa tahap. Pengenalan sumber dan jenis karbohidrat, pencegahan dan penatalaksanaan hipoglikemia harus dilakukan terhadap pasien. Terapi nutrisi medis ini bersifat bersifat individu. Secara umum, terapi nutrisi medis meliputi upaya-upaya untuk mendorong pola hidup sehat, membantu kontrol gula darah, dan membantu pengaturan berat badan (Decroli, 2019).

2.2 Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait) Hassk)

2.2.1 Morfologi Karamunting dan Klasifikasi

Tumbuhan Karamunting merupakan perdu berkayu dengan tinggi mencapai 4 meter, menyerupai semak. Letak daun bersilang berhadapan dan tulang daun tiga dari pangkal, bentuk daun oval, ujung dan pangkal meruncing, tepi daun rata, permukaan atas daun mengkilap sedangkan permukaan bawah daun kasar karena memiliki rambut-rambut halus. Panjang daun 5-7 cm dan lebarnya sekitar 2 -3 cm. Bunga berwarna merah muda keunguan, bentuk majemuk dengan kelopak berlekatan, mahkota bunga lima, putik satu dan kepala putik berbintik hijau. Buah muda berwarna hijau dengan bagian atas dihiasi helai menyerupai kelopak dengan warna yang senada dan bakal buah dengan ruang empat sampai enam. Setelah matang, buah akan berubah menjadi ungu dengan rasa yang manis. Sistem perakaran tunggang, kokoh di bawah permukaan tanah (Sutomo *et al.*, 2010).

Klasifikasi Tumbuhan Karamunting (Tanjung, 2018)

Kingdom	:	Plantae
Division	:	Spermatophyta
Kelas	:	Magnoliopsida
Ordo	:	Mytrales
Famili	:	Myrtaceae
Genus	:	Rhodomyrtus
Spesies	:	<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Aiton) Hassk



(A)

(B)

Gambar 2.6 Daun dan Bunga Karamunting (A), Daun dan Buah Karamunting (B) (Hasibuan, 2017).

2.2.2 Kandungan Kimia

Tumbuhan Karamunting mengandung senyawa triterpenoid/steroid, alkaloid dan flavonoid (Geetha *et al.*, 2012). Selain itu, dilaporkan juga bahwa simplisia daun Karamunting mengandung katekol, tannin, dan aleuron (Sutomo, 2010). Sedangkan pada simplisia buah karamunting yang diekstrak dengan metanol kemudian dilakukan pemurnian lebih lanjut menggunakan HPLC dan kromatografi kolom menghasilkan identifikasi enam *anthocyanin* utama, termasuk cyanidin-3-O-glukosida, peonidin-3-O-glukosida, malvidin-3-O-glukosida, petunidin-3-O-glukosida, delphinidin-3-O-glukosida, dan pelargonidin-3-O-glukosida, selain itu ekstrak karamunting juga mengandung metabolit sekunder rhodomyrtoson, tomentoson, cyanidin, myricetin dan quercetin (Hamid *et al.*, 2017).

2.2.3 Khasiat Tumbuhan Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk)

Sebagai antidiare, antidiabetes, obat luka bakar, dan sakit perut (Sutomo, 2010), mengobati gangguan kulit, menstruasi, sebagai antiinflamasi, dan anti malaria (Hasibuan, 2015), antibakteri, antioxidant (Hamid *et al.*, 2017).

2.3 Insulin

Protein Insulin manusia tersusun atas 51 asam amino dengan berat molekul 5808 Da yang berbentuk dimer dalam dua rantai (A dan B) dihubungkan oleh jembatan disulfida (Katzung, 2017). Gen yang menyandi protein insulin yang terletak pada kromosom 11. Gen ini sudah diekspresikan di dalam sel beta Pankreas dan terbentuk dari untaian DNA yang mencakup daerah ekson dan intron. Pada manusia gen insulin memiliki tiga ekson yang

terpisah oleh dua intron. Ekson 1 dan 2 mengode bagian mRNA yang tidak mengalami translasi, ekson 2 mengode sinyal peptida (P) dan rantai B, ekson 2 dan 3 mengode peptida C, dan ekson 3 mengode rantai A ditambah bagian mRNA yang tidak mengalami translasi.

Sekresi insulin dari sel-sel beta pulau Langerhans diatur oleh sejumlah faktor, tetapi sinyal stimulasi yang dominan ialah peningkatan glukosa darah yang terjadi dengan mengonsumsi makanan yang mengandung karbohidrat. Selain glukosa yang merangsang terjadinya sekresi insulin pada sel beta secara langsung, hal ini dimungkinkan juga oleh fungsi potensial dari efektor lainnya seperti asam lemak bebas, asam amino, dan hormon inkretin (glucagon-like peptide-1, GLP-1). Kesemuanya ini memerlukan tingkat ambang glukosa tertentu (biasanya 6 mM) untuk dapat berefek. Peningkatan glukosa darah menginduksi peningkatan metabolisme glukosa dalam sel beta, sehingga terjadi peningkatan produksi ATP melalui beberapa sumber: glikolisis, oksidasi glukosa mitokondria, dan pengangkutan aktif ekuivalen reduksi dari sitosol ke rantai transpor elektron mitokondria (Banjarnahor, 2012).

2.3.1. Mekanisme Kerja Insulin

Insulin akan bekerja dengan baik bila telah berikatan dengan reseptornya yang terdiri dari 2 (dua) subunit, yaitu subunit α dan β . Insulin akan berikatan dengan reseptornya pada subunit α , kemudian akan mengaktifkan ATP agar berikatan dengan subunit β . Ikatan antara ATP dan subunit β ini akan memicu fosforilasi tirosin yang dibantu oleh enzim tirosin kinase. Fosforilasi tirosin ini akan mengaktifkan *insulin receptor substrate* (IRS). IRS ini akan mengikat *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), PI3K mengaktifkan *phosphoinositide-dependent protein kinase* (PIP2 atau PDK), *protein kinase B* (PKB) dan *protein kinase C* (PKC). Ketiga protein kinase yang teraktivasi ini akan memacu translokasi GLUT-4 yang terdapat dalam vesikel-vesikel ke permukaan membran sel. GLUT-4 berfungsi untuk mengikat glukosa yang berada di sirkulasi darah agar dapat masuk ke dalam sel target insulin (Mukherejee, 2013).

2.3.2. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin, yang akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih daripada kadar normal untuk mempertahankan keadaan normoglikemi. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan pre reseptor dan post reseptor, gangguan pre reseptor dapat disebabkan oleh antibodi insulin dan gangguan pada insulin. Gangguan reseptor dapat disebabkan oleh jumlah reseptor yang kurang atau kepekaan reseptor yang menurun. Sedangkan gangguan post reseptor disebabkan oleh gangguan pada proses fosforilasi

dan pada signal transduksi di dalam sel otot. Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah pada postreseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan postreseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun postprandial (Merentek, 2006).

Perkembangan resistensi insulin dan gangguan metabolisme glukosa biasanya terjadi secara bertahap yang dimulai dengan peningkatan berat badan (*overweight*) dan obesitas, beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah reseptor insulin di otot rangka, hati dan jaringan adiposa pada orang *obese* lebih sedikit daripada jumlah reseptor pada orang yang kurus, namun kebanyakan resistensi insulin disebabkan kelainan sinyal yang menghubungkan reseptor yang teraktivasi dengan berbagai efek seluler. Gangguan sinyal insulin disebabkan oleh efek toksik dan akumulasi lipid di jaringan akibat dari kelebihan berat badan (Guyton, 2016).

Resistensi insulin di seluruh tubuh erat hubungannya dengan peningkatan ekspresi penanda makrofag. Resistensi insulin merupakan faktor kunci terjadinya kekacauan metabolik pada obesitas dan pemicu timbulnya Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) (Qatanani, 2007; Westerbacka, 2008).

Resistensi insulin disebabkan oleh asupan diet tinggi lemak dan fruktosa. Lemak dan fruktosa di dalam tubuh akan dimetabolisir dan menghasilkan banyak senyawa antara, misalnya diasilgliserol, *fatty acyl* CoA dan seramid. Ketiga senyawa antara tersebut akan mengaktifkan *protein kinase C* (PKC). PKC akan memfosforilasi *insulin receptor substrate* (IRS) pada asam amino serin, sehingga IRS tidak dapat menempel PI-3 kinase (PI3K). PI3K berperan dalam translokasi *glukos transport-4* (GLUT-4) dari cadangan intraseluler ke membran plasma, sehingga jika PI3K tidak aktif maka GLUT-4 tidak dapat dipindahkan ke membran plasma. Transpor glukosa dari darah ke jaringan akan terganggu. Keseluruhan proses tadi menggambarkan patogenesis resistensi insulin (Andriawan IR *et al*, 2014).

Penelitian menunjukkan resistensi insulin dapat berkembang pada tahap awal tanpa diikuti oleh tanda-tanda inflamasi, resistensi insulin dapat dipengaruhi oleh makanan yang lemak tinggi terhadap morfologi jaringan adiposa, ekspresi sitokin dan inflamasi (Bruun, 2006).

Diagnosa resistensi insulin dapat ditegakkan dengan pengukuran langsung maupun tidak langsung. Pada praktek klinik, pengukuran *homeostasis model aeseement* (HOMA) merupakan metode yang praktis dan mudah digunakan. Teknik yang sederhana ini dapat menduga sensitivitas insulin berdasarkan kadar insulin puasa dan kadar gula darah puasa (Meier, U, & Gressner AM, 2004).

Untuk menentukan derajat sensitivitas insulin ini dapat dilakukan dengan metode pengukuran *Homeostatis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR)

Rumus HOMA-IR adalah :

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Kadar insulin puasa } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Kadar glukosa puasa (mmol/L)}}{22,5}$$

Diagnosis resistensi insulin ditegakkan apabila nilai HOMA >2,6 (Hettihewa LM, 2006).

2.3.3. Sensitivitas Insulin

Sensitivitas insulin adalah kemampuan insulin menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak, dan menekan produksi glukosa oleh hati. Resistensi insulin adalah keadaan sensitivitas insulin berkurang. Pada sebagian orang kepekaan jaringan terhadap kerja insulin tetap dapat dipertahankan sedangkan pada sebagian orang lain sudah terjadi resistensi insulin dalam beberapa tingkatan. Pada seorang penderita dapat terjadi respons metabolik terhadap kerja insulin tertentu tetap normal, sementara terhadap satu atau lebih kerja insulin yang lain sudah terjadi gangguan (Merentek, 2006).

METODE PENELITIAN

3.1.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test only with control group design* untuk menilai Efektivitas Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomirtus tomentosa (Ait.) Hassk*) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Tipe II dengan meneliti aktivitas penurunan inflamasi melalui sitokin pro inflamasi.

3.2 Tempat dan Waktu Peneliti

Penelitian ini dilakukan pada tikus model diabetes dan diteruskan pemeriksaan parameter laboratorik yang akan dilaksanakan pada bulan Februari-September 2022. Penelitian dilakukan di Laboratorium Animal dan Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang dan juga Laboratorium Kimia MIPA Unsri.

3.3 Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi dan Sampel

Populasi adalah tikus jantan *Rattus norvegicus strain* Wistar. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

- Kriteria inklusi:
 - tikus wistar jantan umur minimal 2 bulan
 - berat badan 180 – 200 gram
 - sehat dan bersih.
 - dikeluarkan oleh lembaga yang bersertifikat
- Kriteria eksklusi :
 - tikus dengan kelainan anatomi
 - tikus yang tampak sakit/sekarat
 - tikus yang mati sebelum penelitian.

3.3.2 Besar Sampel Penelitian

Pengambilan subjek penelitian sebanyak 30 ekor tikus yang dilakukan secara *random sampling*. Jumlah sampel dan tiap kelompok perlakuan akan dihitung menggunakan rumus Federer $(n-1)(t-1) \geq 15$.

Dengan n = jumlah sampel dan t = jumlah kelompok

maka :

$$\begin{aligned}(5-1)(n-1) &\geq 15 \\ 4(n-1) &\geq 15 \\ 4n-4 &\geq 15 \\ 4n &\geq 19 \\ N &\geq 4,25 \\ N &\approx 5 \text{ ekor/kelompok}\end{aligned}$$

3.3.3 Cara Pengambilan Sampel

Pada penelitian ini, cara pengambilan sampel yang dipakai adalah dengan cara acak dari tikus yang mengalami obesitas setelah diinduksi dengan pemberian diet tinggi lemak dan karbohidrat.

3.4 Variabel Penelitian

1. Variabel Dependent

- kadar gula darah preinduksi dan setelah induksi
- Kadar Insulin plasma
- Kadar GLUT-4
- Indeks HOMA-IR
- Kadar TNF- α

2. Variabel Independent

- Kontrol negatif (-) Na CMC
- Kontrol positif (+) Pioglitazon
- Fraksi Air Daun karamunting dosis 100mg/kgBB
- Fraksi Air Daun karamunting dosis 200mg/kgBB
- Fraksi Air Daun karamunting dosis 400mg/kgBB

3.5 Definisi operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Kadar glukosa darah	Kadar gula darah yang diukur dari darah yang	Spektro fotometri	Glukosa diukur dari plasma menggunakan	mg/dL	Rasio

		diambil dari ekor tikus		Kit tes GOD/PAP		
2.	Kadar insulin plasma	Kadar insulin plasma yang diukur dari darah yang diambil dari arteri orbitalis tikus	ELISA	Insulin diukur dari plasma darah tikus	U/mg	Rasio
3.	Kadar GLUT-4	Kadar GLUT-4 diukur dari jaringan otot tikus	Reverse Transkriptase PCR	Eksresi GLUT-4 diukur dari homogenat jaringan otot tikus	Digital Image Analysis dengan software ImageJ	Rasio
		Kadar GLUT-4 diukur dari jaringan otot tikus	ELISA	GLUT-4 diukur dari jaringan otot tikus	U/mg	Ratio
4.	HOMA-IR	Penentuan sensitivitas terhadap insulin	ELISA	HOMA-IR diukur dari perkalian kadar insulin dan glukosa puasa sesuai rumus	Rumus perhitungan HOMA-IR	Rasio
	Kadar TNF- α	Kadar TNF- α diukur dari jaringan lemak tikus	Reverse transkriptase PCR	Eksresi TNF- α diukur dari homogenat jaringan lemak tikus	Digital Image Analysis dengan software ImageJ	Rasio
		Kadar TNF- α diukur dari jaringan otot tikus	ELISA	TNF- α diukur dari jaringan lemak tikus	U/mg	Ratio

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah : *ELISA reader, ELISA washer machine, PCR machine, apparatus electrophoresis, Gel Doc, Nano Drop Spectrophotometer, Rotary evaporator*, mikropipet, alat timbangan tikus, spuit, kapas, tisu, sarung tangan, masker, *Erlemeyer glass, Baker glass*, dll.

3.6.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah :

- a. Daun karamunting yang di ambil di daerah Palembang.
- b. Metformin murni yang didapat dari PT. Dexamedica Palembang
- c. Air suling
- d. Etanol 70%
- e. Na CMC
- f. ELISA Kit Insulin Plasma,
- g. GLUT-4,
- h. TNF- α dan IL-6,
- i. Gluco-GOD/PAP
- j. RNAiso Plus/Genezol
- k. Chloroform
- l. Isopropanolol
- m. DEPC (diethyl pyrocarbonate)
- n. Etanol absolut
- o. Aquabides
- p. 5X RT Buffer (dNTP-dATP, dGTP, dTTP, dCTP)
- q. OligoDT
- r. Enzim Reverse Transcriptase
- s. DEPC-treated H₂O
- t. Nuclease Free Water
- u. Pioglotazon
- v. Na-CMC
- w. Buffer Citrate

3.7 Prosedur kerja

3.7.1 Pemeliharaan Hewan Coba

Pemeliharaan hewan coba dilakukan di Laboratorium Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dengan memperhatikan:

1. Tikus dipelihara dalam ruangan yang berventilasi cukup, dikandang masing-masing 2 ekor tikus dengan kandang berukuran 30 x 20 x 20 cm dialaskan dengan serbuk gergaji kayu dilengkapi dengan tempat makan dan tempat minum.
2. Suhu ruangan berkisar 28°-32°C
3. Makanan 2x sehari dan minuman diberikan secara *ad libitum* dalam bentuk pellet dan pakan tikus. Makanan tikus yang baik mengandung protein 20-25%, 5% lemak, karbohidrat 45-45%, serat kasar 5%, abu 4-5%, ditambah vitamin dan mineral setiap hari tikus dewasa diberi makan 12-20 gr (Smith, 1988). Pada penelitian ini digunakan *High Fat Diet dan Fructose* untuk menginduksi terjadi obesitas pada tikus perlakuan.

3.7.2 Prosedur Pembuatan Fraksi Air Daun Karamunting

Sebanyak 500 g daun Karamunting di bersihkan dan dicuci sebentar untuk menghilangkan debu yang menempel pada daun. Ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi pada sampel serbuk simplisia daun karamunting. Serbuk daun karamunting dimaserasi dengan pelarut air selama 3 hari pada suhu kamar di dalam botol coklat. Kemudian rendaman disaring, filtratnya disimpan sementara residunya direndam kembali dalam pelarut yang sama. Perlakuan ini diulang sampai warna filtrat tidak lagi pekat atau menjadi keruh. Filtrat yang diperoleh dikumpulkan kemudian diuapkan pelarutnya dengan rotary vaccum evaporator (pada suhu 50°C) sehingga diperoleh ekstrak kental yang digunakan untuk perlakuan.

3.7.3 Dosis Pada Fraksi Air Daun Karamunting

Dosis Pioglitazon

Obat antihiperqlikemi kontrol positif yang digunakan adalah Pioglitazon. Percobaan pada hewan pengerat dengan pemberian harian jangka panjang telah dilakukan dengan pioglitazone dosis antara 2,3 sampai dengan 35 mg/kg, dengan sebagian besar studi menggunakan 10 mg/kg (Lamontagne *et al.*, 2013).

Dosis Karamunting

Dosis ekstrak air daun karamunting yang digunakan adalah dosis bertingkat yaitu 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Jika berat badan tikus 200 g maka dosis ekstrak air daun karamunting adalah 20 mg, 40 mg, 80 mg per 200 g tikus.

Dosis Streptozotzin untuk menimbulkan keadaan tikus diabetes adalah 30 mg/kg BB

Dosis pada tikus 200gr = $30 \times 200/1000$ mg = 6 mg/ 200gr BB

3.7.4 Pembuatan Larutan Natrium Carboxy Methyl Cellulose (Na CMC) 1%

- Timbang 2000 mg Na CMC, lalu gerus
- Masukkan air hangat ke dalam mortir (20 x 2 gram = 40 ml)
- Taburkan Na CMC di atas air hangat tadi lalu biarkan sampai mengembang, lalu gerus sampai homogen.

3.7.5 Pembuatan Suspensi Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)

- Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.)Hassk.) 100mg/kg BB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB:
- Timbang masing-masing 120 mg, 240 mg dan 480 mg Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.)Hassk.) gerus homogen
- Tambahkan larutan Na CMC 1% sedikit demi sedikit
- Gerus homogen sampai terbentuk suspensi masing-masing 50 ml

3.7.6 Suspensi Pioglitazon

Kontrol positif pada penelitian ini menggunakan Metformin sebagai obat pembanding dengan dosis 195 mg/kgBB (dosis ini diambil berdasarkan penelitian terdahulu dimana dosis ini dapat menurunkan kadar gula.

Cara Pembuatan Suspensi Pioglitazon (0,1%):

Sediaan yang dibuat 50 ml, maka Pioglitazon yang dibutuhkan adalah:

- 1) Timbang 50 mg Pioglitazon
- 2) Campurkan massa Na-CMC 1% ke dalam massa Metformin sedikit demi sedikit gerus ad homogen
- 3) Pindahkan kedalam alat ukur 50 ml kemudian tambahkan aquadest sedikit demi sedikit sampai tanda dan dikocok/diaduk sampai homogen.

Prosedur kerjanya sebagai berikut:

- 1) Tikus dipuasakan selama \pm 8 jam tetapi tetap diberi minum
- 2) Dilakukan pengambilan darah setiap kelompok untuk mengetahui kadar glukosa darah puasa normal tikus
- 3) Dilakukan Pengukuran kadar insulin plasma pada darah tikus menggunakan ELISA kit insulin plasma
- 4) Disuntikkan diabetogen berupa aloksan monohidrat dengan dosis 110 mg/kg BB secara intraperitoneal pada setiap kelompok tikus kecuali kelompok 5
- 5) Setelah 3 hari pemaparan, ukur kadar glukosa darah puasa setiap tikus yang diinduksi aloksan. Hewan uji dengan kadar glukosa darah puasa lebih besar dari 180 mg/dl digunakan untuk perlakuan selanjutnya.
- 6) Tikus dengan kadar gula darah puasa lebih dari 180 mg/dl dibiarkan selama 2 minggu dengan akses minum dan makan secara bebas. Pada hari ke-14, diukur kembali kadar gula darah puasa dan kadar insulinnya.
- 7) Kemudian diberi suspensi ekstrak air daun kersen secara oral sebagai berikut:
 - a) Kelompok I diberi suspensi Pioglitazone 10 mg/kgBB
 - b) Kelompok II diberi suspense Fraksi Air Daun Karamunting dengan dosis 100 mg/kgBB
 - c) Kelompok III diberi suspensi Fraksi Air Daun Karamunting dengan dosis 200 mg/kgBB
 - d) Kelompok IV diberi suspensi Fraksi Air Daun Karamunting dengan dosis 400 mg/kgBB
 - e) Kelompok V hanya diberi suspensi Na CMC 1%

3.8 Cara pemeriksaan kadar gula darah 2 jam post prandial

Tikus yang dipuasakan diberikan gula Dextrose 10% dan kemudian setelah makan diukur kadar gula darah 2 jam postprandial, hari ke 15 perlakuan

- a. Tikus diinduksi dengan ketamine 10% cc intramuskular
- b. Darah vena diambil dari sinus orbitalis sekitar 1ml dengan menggunakan tabung dan mikro kapiler.
- c. Darah yang keluar ditampung pada tabung dan dilakukan sentrifuge 3000 rpm selama 20 menit. Serum bagian atas diambil 100 μ l, lalu diperiksa dengan alat Spektrophotometer dengan menggunakan metode GOD-PAP dan didapatkan kadar gula darah tikus putih dengan satuan mg/dl.

3.9 Cara pemeriksaan Kadar Insulin plasma, TNF- α dan GLUT-4

Kadar insulin, TNF- α dan GLUT-4 plasma dinilai setelah proses pengambilan darah dari arteri orbikularis tikus dilakukan. Metode yang akan dilakukan adalah ELLISA dengan menggunakan ELLISA kit untuk insulin plasma. Tahapan pemeriksaan sampel:

- a. Pada *well* 1 masukkan 100 μ l standard solution dan 50 μ l standard dilution buffer. Pada *well* 2 masukkan 100 μ l solution dari *well* 1 ditambahkan dengan 50 μ l standard *dilution buffer*. Selanjutnya 50 μ l solution dari *well* 2 dibuang. Pada *well* 3 masukkan 50 μ l *solution* dari *well* 2 ditambah 50 μ l standard dilution buffer. Pada *well* 4 masukkan 50 μ l *solution* dari *well* 3 ditambah dengan 50 μ l *solution* dari *well* 4 kemudian 50 μ l standar *dilution buffer* lalu dilakukan pembuangan sebanyak 50 μ l. Setiap pencampuran dilakukan dengan menggunakan *shaker*.
- b. Masukkan 40 μ l sampel *dilution buffer* dan 10 μ l (supernatan jaringan) tanpa menyentuh dinding *well*. Lakukan pencampuran dengan mode shaking.
- c. Tutup *plate* dengan pelapis yang sudah tersedia, lalu diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C.
- d. Lakukan pengenceran dengan *washing buffer* dengan akuadest 30 kali.
- e. Pencucian dilakukan setelah tutup membrane dibuka, lalu dicuci dengan menggunakan *washer ellisa plate* pencucian dilakukan dalam 30 detik setelah pengisian larutan *washing buffer*. Proses pencucian dilakukan sebanyak 5 kali.

3.10 Evakuasi Lemak Peritoneal Hewan Coba

Pisahkan kepala tikus putih dari tubuh. Buat insisi pada *costa* XII. Buka tulang *costae* hewan coba secara hati-hati, jangan sampai merusak jaringan sekitar. Evakuasi jaringan adiposa peritoneum hewan coba, kemudian masukkan ke dalam PBS dengan volume 10 x dari volume guna pemeriksaan RT PCR dan ELISA

3.11 Penilaian dengan *Digital Image Analysis*

Digital image analysis digunakan untuk menganalisis ekspresi mRNA yang dilihat dari gambaran hasil elektroforesis DNA dengan program *image J*. Selanjutnya, akan dilakukan penilaian persentase area hasil PCR gen GLUT-4 dan TNF- α

3.12 Analisis Statistika

Analisis statistika dilakukan dengan program SPSS 16. Untuk analisis ekspresi GLUT-4, TNF- α , Indeks HOMA-IR, efektivitas fraksi air karamunting dilakukan dengan secara bivariat dan multivariat dengan signifikansi $P < 0,05$. Penentuan keberhasilan model tikus diabetes dilakukan dengan cara menguji rerata kadar gula darah puasa sebelum dan sesudah induksi pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji T berpasangan (*paired t test*). Untuk melihat ada tidaknya perbedaan efektifitas antara metformin dan ekstrak air daun Karamunting menggunakan uji T tidak berpasangan. Untuk mengetahui efektivitas dari Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa (Ait.) Hsck.*) menggunakan Paired T Test. Untuk menguji efektivitas kelima kelompok bersamaan dilakukan *One Way Anova*. Uji kesesuaian dosis antara ekstrak dan obat dilakukan dengan *Post Hoc Test*. Untuk mempermudah menganalisa data menggunakan spss versi 18.

Uji efektivitas Fraksi Air Daun Karamunting dibanding Metformin

Variabel	100mg/200grB			200mg/200grBB			400mg/200grBB			metformin			
	b	a	p*	b	a	p*	b	a	p*	b	a	p*	p**
GDP													
Insulin													
HOMA-IR													
GLUT-4													
TNF- α													

b = before

p* = uji T berpasangan, p= 0,05

a = after

p** = uji T berpasangan, p= 0,05

Uji kesesuaian dosis Fraksi Air Daun Karamunting dibanding Pioglitazon

Variabel	Dosis kecil	Dosis sedang	Dosis besar	metformin
Dosis kecil				
Dosis sedang				
Dosis besar				
Metformin				

Post Hoc Test, p= 0,05

3.13 Parameter Keberhasilan

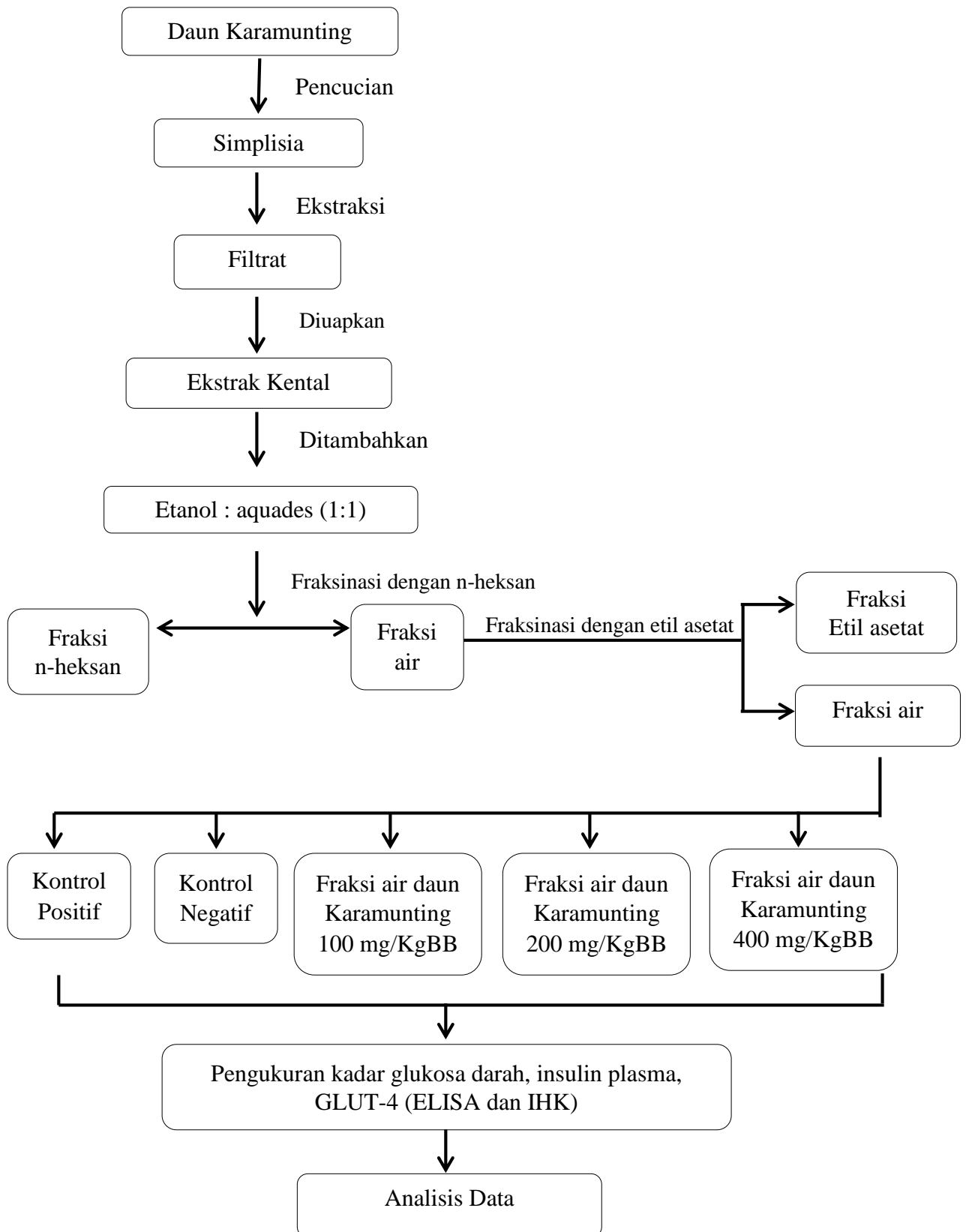
3.13.1 Keberhasilan Tikus Model Diabetes

Parameter keberhasilan induksi model diabetes jika terjadi perbedaan signifikan kadar gula darah puasa dan insulin serta kadar GLUT-4 dan TNF- α sebelum dan sesudah diinduksi.

3.13.2 Keberhasilan Perlakuan

Parameter keberhasilan pengujian efektifitas Fraksi Air Daun Karamunting adalah apabila terjadi penurunan secara signifikan persen rerata kadar gula darah puasa *posttest* dibanding dengan rerata persen kadar gula darah puasa *pretest*. Perbedaan secara signifikan kadar rerata insulin plasma, kadar glukosa, insulin, indeks HOMA-IR, dan ekspresi GLUT-4, TNF- α tiap kelompok tikus setelah perlakuan.

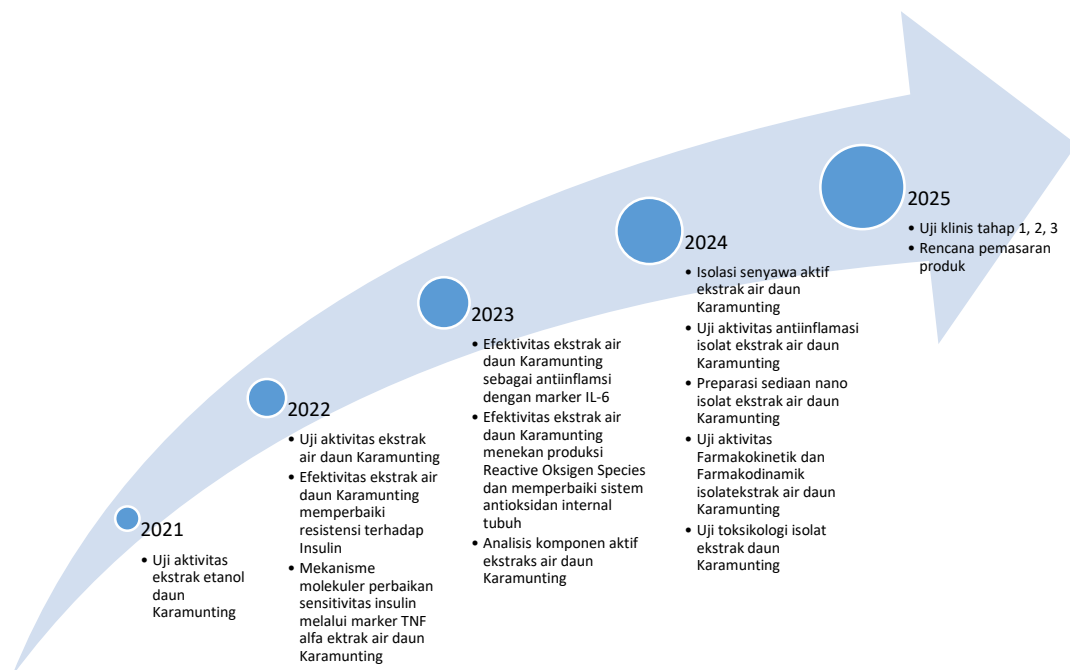
Alur Penelitian



LUARAN DAN TINGKAT KESIAPTERAPAN TEKNOLOGI (TKT)

Luaran dan target capaian penelitian ini sesuai dengan skema penelitian sains teknologi dan seni Universitas Sriwijaya tahun 2022 yakni:

1. Tugas Akhir Mahasiswa Penelitian ini melibatkan mahasiswa kedokteran tingkat akhir untuk tesis mahasiswa Magister Biomedik, sehingga salah satu luaran yang dicapai melalui ini adalah tesis mahasiswa.
2. Publikasi pada Internasional Bereputasi Terindeks di Scopus Q2: Journal of Herbal Medicine
3. Jurnal Terakreditasi SINTA 3 Hasil penelitian ini akan dipublikasi di Majalah Kedokteran Andalas (terakreditasi SINTA 3)
4. Luaran Tambahan dari penelitian adalah HAKI



PETA JALAN PENELITIAN

“EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) TERHADAP PERBAIKAN SENSITIVITAS INSULIN PADA TIKUS MODEL DIABETES TIPE II “

2022					“Analisis Mekanisme Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model DM Tipe-2 yang diberikan Ekstrak Karamunting (<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Ait.) Hassk) Untuk Pengembangan <i>Targeted Therapy</i> Pada Kasus Resistensi Insulin”
2021				Penelitian Hibah Unggulan Kompetitif “Efektivitas Ekstrak Daun Karamunting (<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Tipe II “	
2020			Penelitian Hibah Unggulan Kompetitif “Efektivitas Anti Inflamasi Daun Karamunting Terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas Dan Efek Protektif Terhadap Komplikasi Nefropati Diabetika Melalui Hambatan RAGE Pada Tikus Model Diabetes ”		
2018-2019		Penelitian Hibah Unggulan Kompetitif “Antibodi Anti-RAGE dan Perannya terhadap Respon Inflamasi, Angiogenesis dan Stres Oksidatif pada Tikus Putih Model Retinopati Diabetika: Efektivitas Antibodi Anti RAGE Terhadap Komplikasi Retinopati” (Tahun II)			
2017	Penelitian Hibah Unggulan Kompetitif “Antibodi Anti-RAGE dan Perannya terhadap Respon Inflamasi, Angiogenesis dan Stres Oksidatif pada Tikus Putih Model Retinopati Diabetika: Produksi Antibodi Poliklonal anti RAGE” (Tahun I)				
Luaran	Publikasi Jurnal Internasional	Publikasi Jurnal Internasional	Publikasi Jurnal Internasional	Publikasi Jurnal Internasional dan HAKI	Publikasi Jurnal Internasional dan HAKI

RENCANA BIAYA ANGGARAN

I. Bahan Penelitian

No.	Nama Barang	Jumlah	Harga Satuan (Rp)	Total Harga (Rp)
1.	Rat Insulin ELISA kit	35	450.000	15.750.000
2.	Gluco DR	100	50.000	3.000.000
3.	Rat GLUT-4 ELISA kit	35	450.000	15.750.000
4	Rat TNF- α ELISA Kit	35	450.000	15.750.000
5	Reverse Transcriptase Kit	1		9.000.000
TOTAL				59.250.000

II. ATK

No.	Nama Barang	Jumlah	Harga Satuan (Rp)	Total Harga (Rp)
1.	Kertas HVS A4	2 RIM	50.000	100.000
2.	Tinta Printer Black	1 buah	250.000	250.000
3.	Tinta Printer Color	1 buah	300.000	300.000
4.	Penggandaan laporan	4 eks	25.000	100.000
TOTAL				750.000

Total : Rp. 60.000.000 (Enam Puluh Juta Rupiah)

JADWAL KEGIATAN DAN TEMPAT RISET

Kegiatan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nop	Des	Tempat Kegiatan/Riset
Pengumuman Proposal												LPPM FK Unsri
Revisi Proposal												LPPM FK Unsri
Pengumpulan Data												Lab, Animal House FK Unsri Lab. Bioteknologi FK Unsri Lab. Kimia MIPA Unsri
Pengolahan dan Data Analisis												Bagian Farmakologi
Penyusunan Laporan												Bagian Farmakologi
Monitoring-Evaluasi												LPPM Unsri
Seminar												LPPM Unsri

DAFTAR PUSTAKA

Amano S, Yamagishi S, Koda Y, Tsuneoka M, Kimura H. Polymorphism of sorbitol dehydrogenase (SDH) gene and susceptibility to diabetic retinopathy. *Medical Hypotheses*. 2003; 60(4): 550-551.

American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl.1):S13-S28

Andi Early Febrinda, Made Astawan., Tutik Wardiyati., Nancy Dewi Yuliana. 2013. Kapasitas Antioksidan dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan* 2013; 24(2):161-167

Awata T, et al. A Common Polymorphism in the 5'-Untranslated Region of the VEGF Gene is Associated With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2002; 5:1635-1639.

Banjarnahor E, Wangko S. Sel Beta Pankreas Sintesis dan Sekresi Insulin. *Jurnal Biomedik* 2012; 4(3):156-162.

Bhitsitkul RB. Alternative anti VEGF treatment regiment in exudative ARMD. <http://www.medscape.com/viewarticle/734224>.

David J Browning. *Diabetic Retinopathy: Evidence-Based Management*. Springer New york. 2010; 1:12-105.

Decroli Eva. 2019. *Diabetes Mellitus type 2*. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Gadd S. What is VEGF. <http://www.wisegeek.com/what-is-anti-vegf.htm>.

Geetha, Kannoth Mukundan., Vinaykumar Patil., Vedigounder Murugan. *Hepatoprotective Activity of Aqueous Alcoholic (70%) Extract of Rhodomyrtus tomentosa (Aiton.) Hssk.) Against Antitubercular Drugs Induced Hepatic Damage*. *International Journal of Green Pharmacy*, 2012; 6(4):295-298

Hamid, Hazrulrizawati Abd., Senait Sileshi Zeyohannes Roziasyahira Mutazah., Mashitah M Yusoff. *Rhodomyrtus tomentosa: A Phytochemical and Pharmacological Review*. *Asian J Pharm Clin Res* 2017;10(1):10-16.

Hasibuan, Rosmidah., Syafruddin Ilyas., Saleha Hanum. 2015. *Effect of Leave Extract Haramonting (Rhodomyrtus tomentosa) to Lower Blood Sugar Level in Mice Induced Alloxan*. *International Journal of Pharmtech Research* 2015; 8(6) 284-291

Ighodaro, Osasenaga Macdonald., Abiola Mohammed Adeosun., Oluseyi Adeboye Akinloye. 2017. *Alloxan Induced Diabetes, a Common Model for Evaluating The Glycemic-Control Potential of Therapeutic Compounds and Plants Extract in Experimental Studies*. *Medicina* 2017; 53(6):365-374.

Jampol L M. Debate over the use of Anti VEGF therapy in retinal disease. <http://www.medscape.org/viewarticle/518884>.

- Katzung, B. G. Basic and Clinical Pharmacology. 14-th edition, 2017. Mc Graw Hill Lange
- Lenzen, S.. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. *Diabetologia* 2008; 51:216-226.
- Lukacinova *et al.* 2008. Preventive Effect of Flavonoid on Alloxan Induced Diabetes Mellitus in Rats. *ACTA VET. BRNO* 2008; 77:175-182.
- Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy–ocular complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes* 2015; 6(3):489-499.
- Olmos P, et al. (AC)23 (2-2) Polymorphism of the aldose reductase gene and fast progression of Retinopathy in Chilea type 2 Diabetics. *Diabetes Res. Clin-Pract.* 2000; 47:169-176.
- Perkeni, 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia*. Penerbit PB. PERKENI.
- Petrovič MG, Borut Peterlin, Marko Hawlina, Daniel Petrovič. Aldose Reductase (AC) gene polymorphism and susceptibilty to diabetic retinopathy in type 2 diabetes in Caucasians. *J Diabetes Complicat.* 2005; 19:70-73.
- Ramprasad S, et al. Rege gene promoter polymorphism and diabetic retinopathy in a clinic-based population from South India. *Eye.* 2007; 21:395-401.
- Saleh Irsan Mgs, Parisa N, Maristka Z. The Development of Prototype Polyclonal Antibody of Receptor Advanced Glycation of Endproducts (RAGE). *Bio Sc Med* 2018; 2(1):34-40,
- Shahab, Alwi. 2017. *Dasar-Dasar Endokrinologi*. Penerbit Rayyana Komunikasindo.
- Sinata, Novia., Helmi Arifin. Antidiabetes dari Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomlyrtus tomentosa* (Ait.) Hssk.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* 2016; 3 (1):72-78.
- Sugasthalakshmi B, et al. Association of VEGF and eNOS gene polymorphism in type 2 diabetic retinopathy. *Mol. Vis.* 2006; 12:336-341.
- Sutomo, Arnida., Febri Hernawati., M. Yuwono. 2010. *Kajian Farmakognostik Simplisia Daun Karamunting (Rhosomyrtus tomentosa) Asal Pelaihari Kalimantan Selatan*. *Sains dan Kimia Terapan* 2010; 4(1): 38 – 50
- Waisbourd M, Goldstein M, Loewenstein. Treatment of diabetic retinopathy with anti VEGF drugs. *J Acta Ophthalmol*, 2011. Vol 89: 2003-7. <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleid=101898> Accessed May15, 2012.
- WHO. 2012. *Diabetes Fact Sheet*. Department of Sustainable Development and Healthy Environment
- WHO. 2019. *Classification of Diabetes Mellitus: Geneva; 2019*. Cataloguing inPublication data, <http://apps.who.int/iris/erl>

LEMBAR PERSETUJUAN

FORMULIR KEIKUTSERTAAN MAHASISWA DALAM KEGIATAN PENELITIAN LP2M UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Yang bertanda tangan di bawah ini:

1. Nama Mahasiswa : Riza Apriani
2. NIM : 04112682024004
3. Tempat/Tanggal Lahir : Palembang/21 April 1989
4. Jurusan/Program Studi/BKU : Farmakologi Kedokteran
5. Telepon/HP : 085273097214
6. Email : rieapril21@yahoo.com
7. Strata pendidikan akademik
Beri tanda silang : a) Strata 1 (S-1)
b) **Strata 2 (S-2)**
c) Strata 3 (S-3)
8. Judul Proposal Skripsi/Tesis/
Disertasi : Efek Fraksi Daun Karamunting (*Rhodomyrtus
Tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Indeks
HOMA-IR Pada Tikus Diabetes Yang Diinduksi
Streptozotocin

Dengan ini menyatakan bersedia dilibatkan dan membantu dalam penelitian dosen:

- a. Nama Dosen Pengusul : Dr. dr. Muhammad. Irsan Saleh, M.Biomed
- b. Judul : Mekanisme Molekuler Ekstrak Daun Karamunting
(*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap
Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model
Diabetes Sebagai Marker dan Target Baru Terapi
Diabetes Mellitus Tipe II

Surat Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dan untuk di pergunakan sebagaimana mestinya.

Indralaya, 20 Januari 2022
Yang menyatakan



(Apt. Riza Apriani, S.Farm)
NIM : 04112682024

**FORMULIR KEIKUTSERTAAN MAHASISWA
DALAM KEGIATAN PENELITIAN
LP2M UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

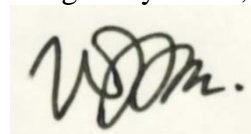
1. Nama Mahasiswa : Wiranti Anggraini
2. NIM : 04112682024010
3. Tempat/Tanggal Lahir : Indralaya/ 01 Januari 1995
4. Jurusan/Program Studi/BKU : Biomedik/Ilmu Biomedik/Farmakologi
5. Telepon / HP : 081264352597
6. Email : wirantianggraini@gmail.com
7. Strata pendidikan akademik
Beri tanda silang : a) Strata 1 (S-1)
 b) **Strata 2 (S-2)**
c) Strata 3 (S-3)
8. Judul Proposal Skripsi/Tesis/
Disertasi : Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun
Karamunting (*Rhodymyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)
terhadap Kadar MDA dan Aktivitas SOD pada Tikus
Model DM Tipe-2

Dengan ini menyatakan bersedia dilibatkan dan membantu dalam penelitian dosen:

- a. Nama Dosen Pengusul : Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
- b. Judul : Mekanisme Molekuler Ekstrak Daun Karamunting
(*Rhodymyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap
Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model
Diabetes Sebagai Marker dan Target Baru Terapi
Diabetes Mellitus Tipe II

Surat Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dan untuk di pergunakan sebagaimana mestinya.

Indralaya 20 Januari 2022
Yang menyatakan,



(Wiranti Anggraini)
NIM 04112682024010

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT
SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP/NIPUS/NIDN/NIDK : 196609291996011001
Pangkat/Golongan : Penata/IVa
Jurusan/Prodi : Bagian Farmakologi/Magister Biomedik
Fakultas/ Perguruan Tinggi : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Alamat : Jln. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH Palembang 30126

Dengan ini menyatakan penelitian saya dengan judul:

Mekanisme Molekuler Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Sebagai Marker dan Target Baru Terapi Diabetes Mellitus Tipe II

Yang diusulkan dalam Skema Hibah Unggulan Kompetitif Universitas Sriwijaya tahun anggaran 2022, bersifat original dan belum pernah dibiayai oleh lembaga/sumber dana lain.

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan ini maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku dan mengembalikan seluruh dana penelitian yang telah diterima ke kas Negara.

Demikian Surat Pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan sebenarnya.

Mengetahui,
Ketua LPPM Universitas Sriwijaya

Indralaya, 20 Januari 2022
Yang Menyatakan,

Samsuryadi, S.Si., M.Kom., Ph.D.
NIP. 197102041997021003

Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 196609291996011001

Rp. 10.000

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT
SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP/NIPUS/NIDN/NIDK : 196609291996011001
Pangkat/Golongan : Penata/IVa
Jurusan/Prodi : Bagian Farmakologi/Magister Biomedik
Fakultas/ Perguruan Tinggi : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Alamat : Jln. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH Palembang 30126

Dengan ini menyatakan penelitian saya dengan judul:

Mekanisme Molekuler Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Sebagai Marker dan Target Baru Terapi Diabetes Mellitus Tipe II

Yang diusulkan dalam Skema Hibah Unggulan Kompetitif Universitas Sriwijaya tahun anggaran 2022, bersifat original dan belum pernah dibiayai oleh lembaga/sumber dana lain.

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan ini maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku dan mengembalikan seluruh dana penelitian yang telah diterima ke kas Negara.

Demikian Surat Pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan sebenarnya.

Mengetahui,
Ketua LPPM Universitas Sriwijaya

Indralaya, 20 Januari 2022
Yang Menyatakan,



Samsuryadi, S.Si., M.Kom., Ph.D.
NIP. 197102041997021003

Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 196609291996011001

BIODATA TIM PENELITI

KETUA PENELITI:

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	Dr. dr. Mgs Irsan Saleh, M.Biomed
2	Jenis kelamin	Laki-laki
3	Jabatan Fungsional	Lektor Kepala
4	NIP / NIK/ Identitas lainnya	19660929 199601 1 001
5	NIDN	0029096608
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Jambi, 29 September 1966
7	E-mail	irsan_saleh_hasani@yahoo.com
8	Nomor Telepon/HP	0812191911635
9	Alamat Kantor	Jln. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH Palembang 30126
10	Nomor Telepon/Fax	(0711) 352342
11	Alamat Rumah	Jl. Sukabangun I Komp. Sarjana Blok B No. 1263 RT.023 RW. 04 Kecamatan Sukarami Palembang

B. Riwayat Pendidikan

2.1. Program:	S-1	S-2	S-3
2.2. Nama PT	Universitas Sriwijaya	Universitas Indonesia	Universitas Indonesia
2.3. Bidang Ilmu	Kedokteran Umum	Biomedik	Biomedik
2.4. Tahun Masuk	1986	1999	2004
2.5. Tahun Lulus	1993	2003	2010
2.6. Judul Skripsi/ Thesis/Disertasi	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Status Gizi Balita Di Desa Sungai Dua Kecamatan Banyuasin I Kabupaten Musi Banyuasin	Analisis peran mutasi gen sitokrom b DNA mitokondria <i>Plasmodium berghei</i> terhadap timbulnya resistensi terhadap	Analisis Ekson 5 Gen Voltage Dependent Anion Channel Isoform 3 (VDAC3) dan Ekspresinya pada Sperma Pria Infertil Astenozoospermia
2.7. Nama Pembimbing /Promotor	dr. Yan Effendy Hasyim, SpHK; dr. Arisman, MB,	Prof. dr. Sangkot Marzuki, Ph.D, DSc; Prof. dr. Herawati Sudoyo, Ph.D; dr. Syafruddin, Ph.D	Prof. Dr. dr, Nukman Moeloek, SpAnd; Dr rer nat. Asmarinah; Vanny Narita, Ph.D

C. Pengalaman Penelitian dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jumlah (juta Rp)
1.	2015	Polimorfisme Gen CYP2A6 dan CYP2E1 Sebagai Biomarker Kerentanan Terjadinya Kanker Nasofaring Pada Berbagai Etnis di Sumatera Selatan	Hibah Fundamental	
	2015	Efek Anti Inflamasi Senyawa Aktif Daun Gaharu (<i>Aquilaria mallacensis</i>) dengan Parameter Kadar TNF- α dan Aktivitas Fagositosis Makrofag pada Human Monocyte Derived Macrophages (hMDMs) secara In vitro serta Elusidasi Struktur Senyawa Aktif Flavunoid	Hibah Strategis Nasional	100.000.000
2.	2016	Potensi Pangan Lokal Bekasam “ Produk Fermentasi Olahan Ikan” Dalam Pencegahan Dislipidemia pada Tikus Putih Model Dislipidemia	Unggulan Kompetitif Unsri	74.950.000
	2016	Marker Molekular Diagnostik, Polimorfisme Gen ACE serta Respon Terapi Penambahan Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam Dan Sambung Nyawa Pada Terapi Standar Antiplatelet Pasien Slow Flow Phenomenone Arteri Koronaria Jantung	Hibah Unggulan Profesi	250.000,000
3.	2017	Pembuatan Antibodi Anti-RAGE (Receptor Advanced Glycation Endproducts) dan Perannya terhadap Respon Inflamasi, Angiogenesis dan Stres Oksidatif pada Tikus Putih Model Retinopati Diabetika (Tahun I)	Unggulan Kompetitif Unsri	75.000.000
4.	2018	Pembuatan Antibodi Anti-RAGE (Receptor Advanced Glycation Endproducts) dan Perannya terhadap Respon Inflamasi, Angiogenesis dan Stres Oksidatif pada Tikus Putih Model Retinopati Diabetika (Tahun II)	Unggulan Kompetitif Unsri	75.000.000
5.	2019	Polimorfisme Gen mTOR rs 2536, rs 2295080 dan Analisis Ekspresi Proteinnya Sebagai Kandidat Marker Diagnosis Serta Penentu Keberhasilan Pemberian Sitostatika Neoadjuvant Pada Kanker Payudara	Unggulan Kompetitif Unsri	54.900.000
6.	2020	Efektivitas Anti Inflamasi Daun Karamunting (<i>Rhodymyrtus tomentosa (Ait.) Hassk</i>) Terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas Dan Efek Protektif Terhadap Komplikasi Nefropati Diabetika Melalui Hambatan AGEs (<i>Receptor Advanced Glycation Endproducts</i>) Pada Tikus Model Diabetes	Unggulan Kompetitif Unsri	55.000.000

**Tuliskan sumber pendanaan: PDM, SKW, Pemula, Fundamental, Hibah Bersaing, Hibah Pekerti, Hibah Pascasarjana, Hikom, Stranas, Kerjasama Luar Negeri dan Publikasi Internasional, RAPID, Unggulan Stranas, Insentif Sinas Kemenristek atau sumber lainnya.*

D. Pengalaman Pengabdian Kepada Masyarakat Dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Pengabdian Kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber*	Jml (Juta Rp)
1.				
2.				
3.				

** Tuliskan sumber pendanaan: Penerapan IPTEKS-SOSBUD, Vucer, Vucer Multitahun, UJI, Sibermas, atau sumber lainnya.*

E. Publikasi Artikel Ilmiah pada Jurnal dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Artikel Ilmiah	ISSN/Volume/Nomor	Nama Jurnal	Link
	2021	Efficacy of Calcipotriol 0.005% Ointment for Uremic Xerosis with Pruritus in Chronic Kidney Diseases Undergoing Hemodialysis Patients: Randomized Double Blind Clinical Trial	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 5/No 3/2021	
	2021	Potential of karamunting (<i>Rhodomyrtus tomentosa</i>) fraction against kidney damage in diabetic rats	Herba Polonica	Volume67/ No.2 /2021	
	2020	Prognostic Test for Mortality and Morbidity Using Procalcitonin and C-Reactive Protein Values in Elderly Patients Post Hip Joint Arthroplasty at Dr. Mohammad Hosein Palembang	Sriwijaya Journal of Surgery	Volume 3/No 2/2020 Hal 61-71	
	2020	The Effect of Soursop Leaves Fraction (<i>Annona squamosa</i> L.) as Anticancer	Eureka Herba Indonesia	Volume 1/No 1/ 2020/Hal 32-40	
	2020	Prevalensi Malaria pada Daerah Endemis Orang Rimba Provinsi Jambi Menggunakan Pemeriksaan Mikroskopis	Jurnal Bahana Kesehatan Masyarakat (Bahana of Journal Public Health)	Volume 4/No 1/2020/Hal 1-4	
	2020	The Importance of Inventory Management in Pharmaceutical Practice	Open Access Indonesia Journal of Social Sciences	Volume 3/No 1/2020/Hal 1-9	
	2020	BSM1 Polymorphism Association in Vitamin D Receptor Genes with the Occurrence of Colorectal Cancer in Palembang, Indonesia	Journal of Southwest Jiaotong University	Volume 55/No 6/2020	
	2020	Inhibition of Receptor for Advanced Glycation End Products as New Promising Strategy Treatment in Diabetic Retinopathy	Open access Macedonian journal of medical sciences	Volume 7/No 23/2020	
	2019	Effect of Pneumothorax Duration on Oxidative Stress Level of Wistar Rat's Lung	Sriwijaya Journal of Surgery	Volume 2/Nomor 2/2019 Hal 41-50	
	2019	The Anticancer Activity of Srikaya Leaves Fraction (<i>Annona squamosa</i> L.): An In Vitro Study	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 3/No 4/2019 Hal 39-44	

2019	Relationship of estrogen beta (ER β) receptor genes polymorphism with epithelial ovarian cancer	Journal of Physics: Conference Series (Proceeding)	Volume 1246/No 1	
2019	Identification of KRAS gene codon 12 polymorphism in colorectal cancer patients at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang	Journal of Physics: Conference Series (Proceeding)	Volume 1246/No 1	
2019	Correlation of Glycated Albumin and Glycated Hemoglobin with Glycemic Control in Patients with Diabetic Chronic Kidney Disease on Hemodialysis	Indonesian Journal of Kidney and Hypertension	Volume 2/No 1/2019/13-17	
2018	The Efficacy of Combination Extract Andrographis peniculata and Syzygium polyanthum on Glucose Uptake in Skletal Muscle in Diabetic Rats	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 2/No 4/2018	
2018	Association between A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type-1 Receptor Gene and Type-2 Diabetic Nephropathy in an Indonesian Malay Population	Acta Medica Indonesiana	Volume 50/No 4/2018/Hal 314-319	
2018	Bekasam" Traditional Fermented Food" Reduces Blood Cholesterol in Wistar Rats Induced High Fat Diet	Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences	Volume 9/No 5/2018	
2018	The Difference of Visual Field Defect on Diabetic Retinopathy Patients Treated with Panretinal Laser Photocoagulation with 20-Milisecond and 100-Milisecond Duration	International Journal of Retina	Volume 1/No 2/2018	
2018	Efficacy of 20% urea cream on uremic pruritus with uremic xerosis in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis	Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin	Volume 30/No 1/2018	
2018	The Role of Vascular Endothelial Growth Factorin Thrombocytosis in Colorectal Cancer Patients	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 2/No 2/2018	
2018	The Development of Prototype Polyclonal Antibody of Receptor Advanced Glycation of Endproducts (RAGE)	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 2/No 1/2018	

2018	Potential efficacy of extracts of <i>Pimpinella alpina</i> , <i>Tribulus terrestris</i> and <i>Eurycoma longifolia</i> in increasing sexual activity in male wistar rats	Medicinal Plants- International Journal of Phytomedicines and Related Industries	Volume 1/No 10/2018	
2017	The Association of Bladder Wall Thickness with Severity of Symptoms in Patients with Overactive Bladder	Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology	2017	
2017	Effect of RAGE-429T/C and Gly82Ser Gene Polymorphism in Diabetic Retinopathy in General Hospital Mohammad Hoesin Palembang	Journal of Research in Medical and Dental Science	Volume 5/ Nomor 5/2017	
2017	Correlation Duration of Oral Steroids Drug Administration by Intraocular Pressure in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Dr. Mohammad Hoesin General Hospital	Journal of Research in Medical and Dental Science	Volume 5/ Nomor 5/2017	
2017	The Efficacy of Lerek Fruits (<i>Phrynium maximum</i>) Extract Related Body Weight, Lipid Profile and Leptin in Wistar Rats-Induced High Fat Diet	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 1/No 1/2017	
2017	Antifungi Effect of Keghenyat Leaves Fraction (<i>Acmella uliginosa</i>) In Vitro Study	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 1/No 1/2017	
2017	The Efficacy of Temu Putih Fraction (<i>Curcuma Zedoaria</i> (Berg) Roscoe) Related Quality and Quantity of Spermatozoa in Male Wistar Rats	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 1/No 1/2017	
2017	Telmisartan Prevents Myocardial Fibrosis via Decreasing Fraction of Collagen Type 1 Volume in Myocardial Tissue in Wistar Rats-Induced High Salt Intake	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 1/No 1/2017	
2017	Korelasi Nilai Procalcitonin Clearance dengan Angka Mortalitas pada Pasien Sepsis yang Dirawat Di ICU dan HCU RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang	Majalah Anestesia dan Critical Care	Volume 35/No 3/2017	
2017	The pediatric index of mortality 3 score to predict mortality in a pediatric intensive care unit in	Paediatrica Indonesiana	Volume 57/No 3/2017	

		Palembang, South Sumatera, Indonesia			
	2017	Duration and dose of antiepileptic drugs and serum calcium levels in children	Paediatrica Indonesiana	Volume 57/No 2/2017	
		Mutations in exon 5, 7 and 8 of human VDAC3 gene in the sperm with low motility	First International Andrologia	44:46-52	
		Polyclonal VDAC3 antibody decreases human sperm motility: a novel approach to male contraception	Medical Journal of Indonesia (MJI)	20:1-10	

F. Pengalaman Penulisan Buku dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul	Jenis Buku (Referensi, Buku Ajar, Monograf, <i>Book Chapter</i>)	ISBN	Penerbit
1.	2015	Enzyme Linked Immuno Assay (ELISA)	Monograf		
2.	2016	Animal Handling Pada Penelitian Biomedis	Monograf		

G. Hak Kekayaan Intelektual (HKI)

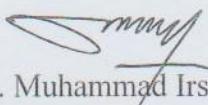
No	Tahun	Judul	Jenis (Paten, Paten Sederhana, Hak Cipta, Merk, Desain Industri, Indikasi Geografis, Rahasia Dagang, Desain Tata Letak Sirkuit Terpadu)	Status (Terdaftar/ <i>Granted</i>)
1.	2019	Proses Ekstraksi Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmanii</i>) Sebagai Suplemen Pendamping Terapi Obat Antipsikotik	Paten (No. Paten: IDP000065320)	Granted
2.	2019	Proses Ekstraksi Buah Ciplukan (<i>Physalis Angulata</i>) Sebagai Anti Pembesaran Kelenjar Prostat Jinak.	Paten (No. Paten: IDP000065407)	Granted

H. Produk Inovasi

No	Tahun	Judul	Jenis (Prototipe Industri, Produk Inovasi, kebijakan)	Keterangan

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima risikonya. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan **Hibah Unggulan Kompetitif** Universitas Sriwijaya.

Palembang, 17 Mei 2021
Pengusul,



Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

ANGGOTA PENELITI:

1. Peneliti I

. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	dr. Subandrate, M.Biomed
2	Pangkat/Golongan	Penata Tk 1/III.d
3	Jabatan Fungsional	Lektor
4	NIP / NIK/ Identitas lainnya	198405162012121006
5	NIDN	16058404
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Tempirai, 16 Mei 1984
7	E-mail	Komp. Sukarami Indah A9/3 Palembang
8	Nomor Telepon/HP	085832434722
9	Alamat Kantor	FK Unsri, Jl. Dr. Ali Komp RSMH Palembang
10	Nomor Telepon/Fax	0711373438
11	Alamat Rumah	subandrate@unsri.ac.id

B. Riwayat Pendidikan

1. Program:	S-1	S-2	S-3
-------------	------------	------------	------------

2. Nama PT	Unsri	UI	-
3. Bidang Ilmu	Kedokteran	Biomedik	-
4. Tahun Masuk	2002	2009	-
5. Tahun Lulus	2008	2011	-
6. Judul Skripsi/ Thesis/Disertasi	Karakteristik Penderita Hipertensi di RSMH Palembang Tahun 2005	Karakterisasi Protein Ikat Folat yang Diisolasi dari Susu Sapi Murni	-
7. Nama Pembimbing /Promotor	dr. Zulkhair Ali, SpPD, KGH/dr. Syarif Husin, MS	Prof. dr. Mohamad Sadikin, DSc/drg. Dwirini Retno Gunarti, MS	-

C. Pengalaman Penelitian dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jumlah (juta Rp)
1.	2016	Kadar MDA dan GSH Pasien Preeklamsi	PNPB FK Unsri	30
2.	2017	Korelasi Derajat Keganasan dengan Kadar Asam Urat pada Pasien Kanker	PNPB Unsri	27,5
3	2018	Antiapoptosis Fraksi Aktif Daun Benalu Jeruk Nipis	PNPB Unsri	30
4	2019	Profil Lipid Remaja Obesitas di Palembang	PNPB FK Unsri	27
5	2021	Status Asam folat dalam ASI	PNPB FK Unsri	16

**Tuliskan sumber pendanaan: PDM, SKW, Pemula, Fundamental, Hibah Bersaing, Hibah Pekerti, Hibah Pascasarjana, Hikom, Stranas, Kerjasama Luar Negeri dan Publikasi Internasional, RAPID, Unggulan Stranas, Insentif Sinas Kemenristek atau sumber lainnya.*

D. Pengalaman Pengabdian Kepada Masyarakat Dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Pengabdian Kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber*	Jml (Juta Rp)
1	2016	Deteksi Sederhana Penyakit DM/Hipertensi	PNPB Unsri	7
2	2017	Pendampingan Keterampilan Deteksi Hipertensi oleh Masyarakat	PNPB Unsri	8
3	2018	Pendampingan Keterampilan Masyarakat Mencegah dan Mengatasi Hiperurisemia	PNPB Unsri	10
4	2019	Pencegahan Hiperkolesterolemia pada Remaja	PNPB Unsri	11,7
5	2021	Edukasi Kandungan ASI dan ASI Eksklusif	PNPB FK Unsri	4

** Tuliskan sumber pendanaan: Penerapan IPTEKS-SOSBUD, Vucer, Vucer Multitahun, UJI, Sibermas, atau sumber lainnya.*

E. Publikasi Artikel Ilmiah pada Jurnal dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Artikel Ilmiah	ISSN/Volume/Nomor	Nama Jurnal	Link
1.	2016	Potensi Antioksidan Ekstrak Biji Buah Duku	11/1	Molekul	
2.	2016	<u>Smoking tends to decrease glutathione and increase malondialdehyde levels in medical students</u>	35/2	Universa Medicina	
3.	2017	Malondialdehyde levels are higher and glutathione levels are lower in preeclampsia than in normal pregnancies	36/3	Universa Medicina	
4.	2017	Hemostatic Effect of Ethanol Extract of Piper betle, Linn Leaves to Male Mice	12/1	Molekul	
5	2018	The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Thrombocytosis in Colorectal Cancer Patients	2/2	BioScientia Medicina	
6	2018	<u>Korelasi Kadar Asam Urat dengan Derajat Keganasan pada Pasien Kanker Kolorektal</u>	45/7	Cermin Dunia Kedokteran	
7	2019	Cytotoxicity, Antiproliferative and Apoptotic Effect of n-Hexane Fraction of Lime Parasite (Dendroptoe pentandra)	14/1	Molekul	
8	2019	Uji Sitotoksik Ekstrak dan Fraksi Dendroptoe pentandra (L) Miq pada sel T47D	22/3	Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi	
9	2020	Cytotoxic, Antiproliferation, and Necrosis Effects of the n-Hexane Fraction Extract of Gendola Leaf (Basella rubra Linn.)	23/1	Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi	
10	2020	Mean Differences of Total Cholesterol Levels among Vegetarians and Non-Vegetarians at Maha Vihara Maitreya Duta Palembang, Indonesi	<u>56/3</u>	<u>Folia Medica Indonesiana</u>	

11	2021	Effect of glucose on reduced glutathione level in Malay uncomplicated type 2 diabetes patients	4/1	<u>Acta</u> <u>Biochimica</u> <u>Indonesiana</u>	
----	------	--	-----	--	--

F. Pengalaman Penulisan Buku dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul	Jenis Buku (Referensi, Buku Ajar, Monograf, <i>Book Chapter</i>)	ISBN	Penerbit
-	-	-	-	-	-

G. Hak Kakayaan Intelektual (HKI)

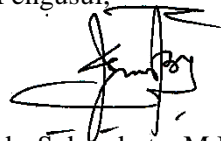
No	Tahun	Judul	Jenis (Paten, Paten Sederhana, Hak Cipta, Merk, Desain Industri, Indikasi Geografis, Rahasia Dagang, Desain Tata Letak Sirkuit Terpadu)	Status (Terdaftar/ <i>Granted</i>)
-	-	-	-	-

H. Produk Inovasi

No	Tahun	Judul	Jenis (Prototipe Industri, Produk Inovasi, kebijakan)	Keterangan
-	-	-	-	-

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima risikonya. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan Hibah Sateks Universitas Sriwijaya.

Palembang, 24 Januari 2022
Pengusul,



(dr. Subandrate, M.Biomed)
NIP 198405162012121006

2. Peneliti II

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	dr. Nita Parisa, M.Bmd
2	Jabatan Fungsional	Lektor
3	NIP/NIK/No. Identitas lainnya	19881213 201404 2 001
4	Tempat dan Tanggal Lahir	Paris, 13 Desember 1988
5	Alamat Rumah	Jl. Darmapala No.56/57 RT.48 RW.15 Kelurahan Bukit Lama Kecamatan Ilir Barat I Palembang 30139
6	Nomor Telepon/Fax	(0711) 442693
7	Nomor HP	081368768187
8	Alamat Kantor	Jln. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH Palembang 30126
9	Nomor Telepon/Fax	(0711) 352342
10	Alamat e-mail	nitaparisa@unsri.ac.id
11	Mata Kuliah yang Diampu	1. Farmakologi 2. Biomedik

B. Riwayat Pendidikan

1	Program	S-1/Profesi	S-2	S-3
2	Nama PT	Universitas Sriwijaya	Universitas Sriwijaya	-
3	Bidang Ilmu	Kedokteran Umum	Biomedik	-
4	Tahun Masuk	2006	2015	-
5	Tahun Lulus	2011	sekarang	-
6	Judul Skripsi/ Tesis/ Disertasi	Pola Penggunaan Obat Golongan Proton Pump Inhibitor pada Pasien Ulkus Gaster di Instalasi Rawat Inap RSMH Palembang Periode 1 Juni 2008 – 31 Mei 2009	Uji Efektivitas Ekstrak Air Kayu Manis (Cinnamomum burmanii) terhadap Proteksi Kematian Sel Neuron pada Tikus Putih Jantan Wistar dengan Praperlakuan Haloperidol	-
7	Nama Pembimbing/ Promotor	dr. Suyata, Sp.PD-KGEH dr. Sutomo Tanzil, M.Sc	Prof. Dr. dr. H. MT Kamaluddin, MSc, SpFK dr. Theodorus, MMedSc	-

C. Pengalaman Penelitian

No	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jml (Juta Rp)
1.	2015	Efek Ekstrak Kayu Manis pada Kadar Kolesterol Tikus	Sateks	20
2.	2015	Uji Klinik Fase I Teh Celup Gaharu	Pemerintah Bangka	150
3.	2016	Uji Efektivitas Ekstrak Tanaman Ciplukan (Physallis angulata) Sebagai Antihipertiroid Pada Tikus Putih Wistar Model Hipertiroid	Sateks	20
4.	2016	Efficacy Cinamomum in Neuronal Protection on Haloperidol Therapy in Wistar Rats	Hibah FK	30

6.	2016	Uji Khasiat dan Produk Kombinasi Herbal Buah Pinang, Ginseng dan Purwoceng Berefek Afrodisiaka	Hibah Unggulan Profesi	250
----	------	--	------------------------	-----

D. Pengalaman Pengabdian Kepada Masyarakat

No.	Tahun	Judul Pengabdian Kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber	Jml (Juta Rp)
1	2016	Upaya Pembinaan Kesehatan Lansia	FK	10
2	2016	Penyuluhan pembuatan simplisia bahan alam pada kader Puskesmas Kampus Palembang	FK	10
3	2016	Penyuluhan penggunaan obat rasional-swamedikasi pada kader Puskesmas Kampus Palembang	FK	10

E. Pengalaman Penulisan Artikel Ilmiah dalam Jurnal

No.	Judul Artikel Ilmiah	Nama Jurnal	Volume/Nomor/Tahun
1.	Efek Ekstrak Kayu Manis pada Kadar Kolesterol	Jurnal Kedokteran Universitas Lampung	1/1/2016
2.	Efek Ekstrak Daun Salam pada Kadar Glukosa Darah	Jurnal Kedokteran Universitas Lampung	2/1/2016
3.	The Effectivity Cinnamon Alcoholic Extract to the Cholesterol on Hypercholesterolemia Rat Model	Proceeding ICBME	1/2016

F. Pengalaman sebagai Pemakalah Seminar Ilmiah (*Oral Presentation*)

No	Nama Temu ilmiah	Judul Artikel Ilmiah	Waktu dan Tempat
1.	Seminar Nasional FK UNILA	Efek Ekstrak Kayu Manis pada Kadar Kolesterol	24 Oktober 2015 Hotel Sheraton Lampung
2.	Seminar PEPKI VIII	Efek Ekstrak Daun Salam pada Kadar Glukosa Darah	29 Oktober 2016 Hotel Novotel Lampung
3.	International Conference on Biosciences & Medical Engineering (ICBME 2016)	The Effectivity Cinnamon Alcoholic Extract to the Cholesterol on Hypercholesterolemia Rat Model	10 November 2016 UTM Johor Bahru

G. Karya Buku dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Judul Buku	Tahun	Jumlah Halaman	Penerbit
1.	Antidiabetik Oral	2017	78	IKAFI

H. Perolehan HKI dalam 10 Tahun Terakhir

No.	Judul/ Tema HKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID
1.	-	-	-	-

I. Pengalaman Merumuskan Kebijakan Publik/ Rekayasa Sosial Lainnya dalam 10 Tahun Terakhir

No.	Judul/Tema/Jenis Rekayasa Sosial Lainnya yang Telah Diterapkan	Tahun	Tempat Penerapan	Respon Masyarakat
1.	-	-	-	-

J. Penghargaan dalam 10 tahun Terakhir (dari pemerintah, asosiasi atau institusi lainnya)

No.	Jenis Penghargaan	Institusi Pemberi Penghargaan	Tahun
1.	-	-	-

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima sanksi.

Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengusulan Hibah Penelitian SATEKS Universitas Sriwijaya.

Indralaya, 20 Januari 2022
Ketua Peneliti,



dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP. 19881213 201404 2 001

LAPORAN AKHIR PENELITIAN

**HIBAH UNGGULAN KOMPETITIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA**



**MEKANISME MOLEKULER EKSTRAK DAUN KARAMUNTING
(*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) TERHADAP PERBAIKAN
SENSITIVITAS INSULIN PADA TIKUS MODEL DIABETES SEBAGAI
MARKER DAN TARGET BARU TERAPI DIABETES MELLITUS TIPE II**

Tim Peneliti:

**Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 196609291996011001**

**dr. Subandrate, M.Biomed
NIP. 198405162012121006**

**dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP. 198112132014042001**

Dibiayai oleh:

Anggaran DIPA Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya Tahun Anggaran 2022
No. SP DIPA-023.17.2.677515/2022, tanggal 13 Desember 2021
Sesuai dengan SK Dekan FK Unsri
Nomor : 0380/UN9.FK/TU.SK/2022
Tanggal 31 Mei 2022

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN
SKEMA PENELITIAN UNGGULAN KOMPETITIF

1. Judul Penelitian : Mekanisme Molekuler Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Sebagai Marker dan Target Baru Terapi Diabetes Mellitus Tipe II
2. Bidang Penelitian :
3. Ketua Peneliti
 - a. Nama Lengkap : Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
 - b. Jenis Kelamin : Laki-laki
 - c. NIDN/NIDK : 0029096608
 - d. Pangkat dan Golongan : Pembina/IVa
 - e. Pendidikan Terakhir : S3
 - f. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
 - g. Fakultas/Jurusan/Prodi : Kedokteran/Farmakologi/Magister Biomedik
 - h. Alamat/Kantor : Jln. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH Palembang 30126
 - i. Telepon/Faks : (0711) 352342
 - j. Alamat Rumah : Jl. Sukabangun I Komp. Sarjana Blok B No. 1263 RT.023 RW. 04 Kecamatan Sukarami Palembang
 - k. Telepon/HP/Faks/E-mail : 081219191635/irsan_saleh_hasani@yahoo.com
4. Jumlah Anggota Peneliti :
 - a. Nama Anggota I : dr. Subandrate, M.Biomed
NIDN : 0016058404
 - b. Nama Anggota II : dr. Nita parisa, M.Bmd
NIDN : 0013128801
5. Jangka Waktu Penelitian : 6 (enam) bulan
6. Jumlah Dana yang Disetujui: Rp 60.000.000
7. Target Luaran TKT : Publikasi dan Paten
8. Nama, NIM dan Jurusan/
Program Studi/BKU
Mahasiswa yang Terlibat
 1. Riza Apriani
NIM 04112682024004 /Magister Biomedik/
BKU Farmakologi
 2. Wiranti Anggraini
NIM 04112682024010/Magister Biomedik/
BKU Farmakologi

Palembang, 15 November 2022

Mengetahui

Ketua PLP PPM Fakultas Kedokteran

dr. Msy. Rulan Adnindya, M.Biomed
NIP. 198811242015042003

Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 196609291996011001

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	1
Halaman Pengesahan	2
Daftar Isi	3
Ringkasan	4
Latar Belakang	5
Tinjauan Pustaka	12
Metode Penelitian	25
Peta Jalan Penelitian	38
Target Luaran dan TKT (Tingkat Kesiapterapan Teknologi)	39
Rencana Anggaran Biaya	40
Jadwal Kegiatan dan Tempat Riset	41
Daftar Pustaka	41
Persetujuan atau Pernyataan Mitra	43
Lembar Pernyataan tidak Plagiat	45
Lampiran Biodata Ketua dan Anggota Tim Peneliti	46

RINGKASAN

Diabetes mellitus tipe-2 adalah gangguan metabolisme yang heterogen dan kompleks yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi glukosa darah akibat resistensi terhadap kerja insulin, sekresi insulin yang tidak mencukupi, atau keduanya. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek ekstrak air daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) terhadap sensitivitas insulin pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak fruktosa dan streptozotocin dan mekanisme molekuler perbaikan sensitivitas insulin melalui pengamatan ekspresi sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-6. Desain penelitian ini adalah eksperimental, rancangan *pretest-posttest*, dilakukan di Lab Biomolekuler dan Animal House Fakultas Kedokteran Unsri, pada bulan Juni 2022 sampai September 2022. Dua puluh lima tikus dengan berat 220 g-250 g secara acak dibagi menjadi 5 kelompok, setelah diaklimatisasi selama 7 hari dan diinduksi dengan pemberian diet tinggi lemak fruktosa secara oral selama 6 minggu serta streptozotocin dosis 35 mg/kgBB secara intraperitoneal. Kelompok pertama, kedua, dan ketiga merupakan kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak air daun karamunting dengan masing-masing sebesar 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Kelompok empat adalah kelompok kontrol positif (K+) yang dibeikan obat pioglitazon. Kelompok lima adalah kelompok kontrol negatif (K-) yang tidak diberikan terapi dan kelompok enam adalah tikus sehat/normal (N). Perlakuan ekstrak Karamunting diberikan secara peroral selama 14 hari. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS versi 26. Induksi diet tinggi lemak fruktosa dan streptozotocin menunjukkan peningkatan berat badan, glukosa darah puasa, insulin puasa, kadar TNF- α dan IL-6, sedangkan nilai HOMA IR dan nilai QUICKI turun secara signifikan. Intervensi ekstrak air daun karamunting dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB memiliki pengaruh yang tidak berbeda dengan pioglitazon dalam perbaikan sensitivitas insulin, menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-6 dengan dosis paling efektif 100 mg/kgBB. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak air daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) dosis 100 mg/kgBB merupakan dosis terbaik terhadap perbaikan sensitivitas insulin melalui penurunan nilai HOMA IR sebesar 74,82% dan peningkatan nilai QUICKI sebesar 21,66% pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak fruktosa dan streptozotocin serta penurunan ekspresi TNF- α dan IL-6 secara signifikan ($p \text{ value} \leq 0,005$).

LATAR BELAKANG

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus adalah kondisi kronis yang terjadi ketika kadar glukosa darah di atas batas normal. Ini terjadi jika Pankreas tidak mampu menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (WHO, 2012). Insulin adalah hormon protein yang mengatur gula darah dan dihasilkan oleh sel beta Pankreas. Defisiensi insulin atau kegagalan dalam menggunakan insulin secara efektif akan menimbulkan terjadinya hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia jika dibiarkan dalam jangka panjang, dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh seperti penyakit kardiovaskular, neuropati, nefropati dan gangguan pada retina mata berupa retinopati dan kebutaan.

WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 akan menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta orang pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menunjukkan prevalensi diabetes sebesar 10,9%, meningkat dari Riskesdas tahun 2013 dan 2016 masing masing sebesar 6,9% dan 8,5%. Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2014, Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia, atau naik dua peringkat dibandingkan dengan tahun 2013 dengan 7,6 juta orang penyandang DM (Decroli, 2019). Saat ini penyakit DM tipe 2 merupakan salah satu penyebab kematian yaitu sekitar 80% pada negara berkembang (Nentwich *et al.*, 2015; David *et al.*, 2017).

Persatuan Ahli Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2016 dan *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2019 mengklasifikasi DM menjadi Diabetes mellitus tipe-1, Diabetes mellitus tipe-2, Diabetes mellitus gestasional, dan Diabetes mellitus tipe lain yang dapat terjadi karena defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit endokrin pankreas, endokrinopati, infeksi, imunologi, serta karena obat-obat atau zat kimia dan sindrom genetik (Shahab, 2017).

Sintesis dan sekresi insulin terjadi di dalam sel beta. Proses ini melibatkan beberapa komponen yang berperan dalam sintesis untuk menghasilkan insulin dan menyekresikannya ke luar sel. Pada keadaan tertentu komponen-komponen tersebut dapat mengalami disfungsi dan mengakibatkan terjadinya penyakit. Masalah yang dapat terjadi pada sintesis insulin antara

lain: 1) ketidakmampuan pulau-pulau Langerhans untuk menghasilkan insulin dan 2) adanya stres pada RE yang melibatkan *the un-folded protein response* (UPR). Ketidakmampuan pulau-pulau Langerhans untuk menghasilkan insulin mengakibatkan insulin yang keluar dari sel beta dan beredar di dalam darah berkurang atau bahkan tidak ada sama sekali (Banjarnahor, 2012).

Resistensi insulin adalah turunya kemampuan insulin untuk merangsang penggunaan glukosa tubuh atau turunya respon sel target/organ (otot, otot jantung, jaringan lemak dan hati) terhadap konsentrasi insulin fisiologis. Mekanisme yang mendasari resistensi insulin ini adalah faktor genetik atau defek primer sel target, autoantibodi terhadap insulin dan degradasi insulin yang berlangsung cepat. Gangguan ini dapat terjadi pada tingkat prereseptor, reseptor, postreseptor dan GLUT. Insulin resisten dapat ditemukan pada DM tipe 2, obesitas, gangguan toleransi glukosa, dan pada anak yang orang tuanya menderita DM.

Diantara penyebab tersebut, obesitas adalah penyebab tersering resistensi insulin, yang diawali dengan berkurangnya jumlah reseptor insulin dan kegagalan reseptor untuk mengaktifkan tirosin kinase. Resistensi insulin ini tidak hanya ditemukan pada obesitas dengan diabetes maupun prediabetes, tetapi juga ditemukan pada obesitas yang relatif euglikemia.

Resistensi insulin pada obesitas yang relatif euglikemia tidak berlanjut menjadi DM tipe 2 karena tidak terjadi kelainan sekresi insulin oleh pankreas, sehingga kadar glukosa darah tetap normal walaupun terjadi hiperinsulinemia. Pada keadaan normal, insulin merangsang transport glukosa dengan mekanisme sebagai berikut. Pada tahap awal, insulin berikatan dengan subunit reseptor tirosin kinase. Saat berikatan ini, insulin mengaktifasi subunit β tirosin kinase. Tirosin kinase yang telah teraktivasi memfosforilasi protein *insulin receptor substrates* (IRS) pada tirosin dan kemudian akan berikatan dengan subunit p85 dari *Phosphatidyl Inositol* (PI)3-kinase. Ikatan protein IRS dengan p85 merangsang aktivitas katalitik p110 dari PI3-kinase. Insulin mendistribusikan PI 3-kinase yang telah teraktivasi ke *glucose transporters* (GLUT4) intrasel yang mengandung vesikel. PI3-kinase ini diduga berperan dalam fusi vesikel dengan permukaan sel, sehingga terjadi *up-take* glukosa dari permukaan sel ke intrasel. PI3-kinase ini juga berperan dalam merangsang fosforilasi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) untuk membentuk NO (Depres, 1999).

Pada obesitas, terjadi kelainan jumlah dan fungsi reseptor insulin. Terjadinya resistensi insulin tidak terlepas dari peran TNF- α . Banyaknya jumlah sel lemak menyebabkan sekresi TNF- α , IL-6 dan leptin pada sirkulasi lokal meningkat. TNF- α dan IL-6 mengganggu kerja insulin dengan menghambat pemberian sinyal untuk reseptor insulin atau mengganggu aktivitas reseptor tirosin kinase sehingga IRS tidak terfosforilasi. Fosforilasi IRS yang berkurang menyebabkan IRS tidak akan dapat bereaksi dengan PI3-kinase. Aktivasi PI3-kinase

yang menurun menyebabkan vesikel pada GLUT4 tidak dapat berfusi dengan permukaan sel dan pembentukan NO berkurang. Fusi vesikel dengan permukaan sel tidak terjadi sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel merangsang fosforilasi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) untuk membentuk NO (Depres, 1999).

Selain TNF- α , IL-6 dan leptin yang dikeluarkan oleh sel lemak visceral dapat menghambat kerja insulin di hati dengan mengganggu pemberian sinyal untuk reseptor insulin. Hal ini dapat menurunkan *down-regulation* enzim *phosphoenolpyruvate carboxykinase* yang diperlukan pada glukoneogenesis, sehingga terjadi peningkatan glukoneogenesis di hati (Depres, 1999).

Mekanisme lain yang dapat menerangkan hubungan antara obesitas dengan resistensi insulin dan disfungsi endotel adalah peningkatan produksi radikal bebas. Kelebihan asupan makanan dan penurunan aktivitas fisik pada obesitas mengakibatkan beban glukosa dan asam lemak bebas dalam sel meningkat. Transformasi energi yang terjadi, ternyata disertai dengan peningkatan pembentukan radikal bebas yang melebihi *antioxidant defence capacity* yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan (stres oksidatif) (Ceriello, 2004; Tjokprawiro, 2005). Sel otot dan lemak mampu melindungi dirinya dari keadaan ini dengan menjadi resisten terhadap kerja insulin. Resistensi ini bertujuan untuk mengurangi masuknya glukosa dan asam lemak bebas ke dalam sel.

Sel β pankreas dan endotel adalah jaringan yang tidak tergantung pada insulin. Kelebihan glukosa dan asam lemak bebas dalam sel ini menyebabkan stres oksidatif yang akan merangsang terjadinya disfungsi pada sel β maupun endotel (Ceriello, 2004). Endotel mempunyai peran penting dalam mempertahankan dinding pembuluh darah, tekanan darah, aliran darah dan status redoks (Depres, 1999). Endotel juga berfungsi untuk membantu pembentukan sirkulasi kolateral untuk mencegah perluasan infark (Hurst, 2003).

Penurunan fungsi Pankreas menyebabkan berkurangnya produksi insulin. Hal tersebut akan menyebabkan peningkatan glukosa di luar sel dan menyebabkan ketidakmampuan glukosa untuk masuk ke dalam sel sehingga menimbulkan hiperglikemia. Peningkatan glukosa yang terus menerus di luar sel akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif pada sel yang diaktivasi oleh produk glikosilasi glukosa pada sel-sel endotel menghasilkan produk yang dikenal sebagai *advanced glycation endproducts* atau disingkat AGEs yang berikatan pada reseptornya yang disebut *Receptor Advanced Glycation Endproducts* (RAGE), termasuk pada sel beta Pankreas.

Stress oksidatif akan menyebabkan aktivasi dari *cascade* inflamasi, berupa aktivasi sitokin proinflamasi; TNF- α dan IL-16, yang akan diikuti oleh aktivasi berbagai sitokin dan

kemokin, sehingga akan menyebabkan aktivasi *death receptor* dan akan diikuti dengan aktivasi apoptosis sel. Apoptosis (kematian sel secara terprogram) sel akan menyebabkan semakin berkurangnya produksi sel beta Pankreas, yang selanjutnya akan diikuti dengan berkurangnya produksi insulin. Pendekatan untuk memutus rantai stress oksidatif dan inflamasi merupakan potensi *promising* untuk dikembangkan sebagai modalitas terapi baru guna mencegah tahap kerusakan lebih lanjut dari Diabetes melitus.

Pemahaman akan mekanisme kerusakan reseptor insulin pada penderita DM, dapat mengantarkan kepada perlunya tatalaksana pemberian anti oksidan sehingga mencegah dan menghambat kerusakan reseptor insulin sehingga dapat mentranspor glukosa masuk ke dalam sel dari sirkulasi. Antioksidan alami tersedia melimpah di Indonesia salah satunya adalah tanaman perdu Karamunting.

Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hsck.) merupakan tanaman yang tumbuh dengan panjang hingga 12 kaki, bunganya berwarna putih pucat, berdiameter 2,5-3 cm, dan setiap bunga memiliki 5 kelopak (Hamid, 2017), telah digunakan masyarakat Kalimantan dan Thailand Selatan untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti Diabetes mellitus, diare, luka bakar, dan sakit perut (Hasibuan *et al.*, 2015).

Tumbuhan Karamunting ini mengandung senyawa triterpenoid/steroid, alkaloid, dan flavonoid, karbohidrat, dan saponin (Geetha *et al.*, 2012). Kandungan metabolit sekunder yang berhasil diisolasi dari karamunting antara lain flavonoid berupa senyawa combetrol, cyanidin 3-galaktosa, quercetin, myricetin, dan lain sebagainya (Hamid *et al.*, 2017).

Pemberian ekstrak air daun Karamunting pada dosis 100 mg/kg memberikan efek terbaik dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes yang diinduksi aloksan (Hasibuan *et al.*, 2015). Sedangkan penelitian pada fraksi air daun Karamunting terhadap mencit model diabetes yang diberikan secara oral dengan dosis 10, 20, dan 40 mg/kgBB menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah secara bermakna ($p < 0,005$) dan dapat memperbaiki berat badan serta volume urine mencit diabetes (Sinata, 2016).

Pada penelitian tahun pertama, pemberian ekstrak air daun Karamunting pada dosis 100, 200 dan 400 mg/kg memberikan efek terbaik dalam menurunkan kadar glukosa darah, HbA1c serta secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan sekresi insulin pada tikus model diabetes yang diinduksi aloksan (Irsan *et al.*, 2021). Selain itu, ditemukan penurunan yang bermakna kadar *advanced glycation end products* (AGEs) dan TNF- α (Irsan *et al.*, 2021).

Metabolit sekunder flavonoid memiliki efek sebagai antidiabetik melalui fungsinya sebagai antioksidan. Flavonoid dapat melakukan aktivitas antioksidannya dengan mekanisme mengikat radikal bebas dan/atau dengan menghambat sistem enzimatis yang bertanggung

jawab untuk pembentukan radikal bebas. Penelitian Lukacinova *et al.*, 2008 memperlihatkan bahwa senyawa quercetin yang juga merupakan salah satu flavonoid yang ditemukan dalam Karamunting dapat meningkatkan sekresi insulin melalui mekanisme kerjanya sebagai antioksidan yang menangkal radikal bebas.

Adanya penurunan TNF- α dan AGEs dan IL-6 ini diprediksi berhubungan dengan kandungan flavonoid yang akan mengurangi terjadi inflamasi pada reseptor insulin sehingga diharapkan memperbaiki kondisi terjadinya resistensi insulin di jaringan perifer yang mengganggu transport glukosa ke dalam sel.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) efektif dibandingkan Pioglitazon terhadap penurunan kadar gula darah tikus diabetes tipe-2?
2. Apakah fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) efektif dibandingkan Pioglitazon terhadap peningkatan kadar insulin tikus putih model diabetes tipe-2?
3. Apakah fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) efektif dibandingkan Pioglitazon terhadap perbaikan sensitivitas insulin tikus putih model diabetes tipe-2?
4. Apakah fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) efektif dibandingkan Pioglitazon terhadap penurunan ekspresi IL-6 dan TNF- α pada tikus putih model Diabetes tipe-2?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap perbaikan sensitivitas insulin dan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-6 pada tikus putih model DM tipe-2.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar glukosa sebelum dan setelah pemberian fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)
- b. Menilai dosis efektif fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap kadar glukosa plasma pada tikus putih jantan model diabetes.
- c. Mengukur kadar insulin plasma sebelum dan setelah pemberian fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)

- d. Menilai dosis efektif fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap kadar insulin plasma pada tikus putih jantan model diabetes
- e. Membandingkan indeks HOMA-IR tikus putih setelah pemberian fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)
- f. Membandingkan ekspresi IL-6 tikus putih setelah pemberian fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)
- g. Membandingkan ekspresi TNF- α tikus putih setelah pemberian fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)

1.4. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Memberikan dasar ilmiah dari penggunaan daun karamunting sebagai obat Diabetes mellitus

1.5.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat tanaman yang dipakai sebagai pengobatan komplementer pada Diabetes mellitus

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus selanjutnya disingkat DM merupakan sekelompok metabolik kronik progresif yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) dengan etiopatologi heterogen meliputi defek sekresi, aksi insulin atau keduanya (WHO, 2019; ADA, 2019). Penyakit ini dapat ditandai dengan gejala antara lain: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan. Apabila kadar gula darah sewaktu >200 mg/dl dan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl, maka sudah cukup untuk dijadikan patokan dalam menegakkan diagnosa Diabetes mellitus.

2.1.2 Klasifikasi Diabetes

2.1.2.1 Diabetes Mellitus tipe-1 / Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)

Diabetes mellitus tipe-1 adalah penyakit autoimun endokrin yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas, sehingga terjadi defisiensi insulin secara absolut. Penyakit ini terjadi pada 5-10% pada semua kasus diabetes. Pada DM tipe-1 ini diperlukan hormon pengganti insulin eksternal untuk menormalkan kembali kadar glukosa darah. Manifestasi klinik yang timbul dari penyakit ini adalah terjadinya hiperglikemia dan ketoasidosis. Selain karena autoimun, DM tipe 1 ini juga dapat disebabkan oleh virus, diantaranya virus *Cocksakie*, *Rubella*, *Cytomegalo virus*, *Herpes*, dan lain sebagainya (WHO, 2019).

2.1.2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2 / Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

Pada diabetes mellitus tipe 2, patofisiologi utama yang mendasarinya adalah resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas untuk memproduksi insulin lebih banyak. Ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat guna mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada saatnya akan terjadi hiperglikemia kronik (WHO, 2019; Decroli, 2019).

Secara klinis, makna resistensi insulin adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan untuk mempertahankan kondisi normoglikemia. Pada tingkat seluler, resistensi insulin terlihat dari kemampuan yang tidak adekuat dari *insulin signaling* mulai dari pre-reseptor, reseptor, dan post reseptor. Secara molekuler beberapa faktor

yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin antara lain, perubahan pada protein kinase B, mutasi protein *Insulin Receptor Substrate* (IRS), peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, *Phosphatidylinositol 3 Kinase* (PI3 Kinase), protein kinase C, dan mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (*Insulin Receptor*) (Decroli, 2019)

Sebelum diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, sel beta Pankreas masih dapat memproduksi insulin secukupnya untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, sel beta Pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang adekuat untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin oleh karena pada saat itu fungsi sel beta Pankreas yang normal tinggal 50%.

Sel beta pankreas merupakan sel yang sangat penting diantara sel lainnya seperti sel alfa, sel delta, dan sel jaringan ikat pada pankreas. Disfungsi sel beta pankreas terjadi akibat kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Jumlah dan kualitas sel beta pankreas dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri, mekanisme selular sebagai pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta ataupun kegagalan mengkompensasi beban metabolik dan proses apoptosis sel.

Pada orang dewasa, sel beta memiliki waktu hidup 60 hari. Pada kondisi normal, 0,5 % sel beta mengalami apoptosis namun hal ini diimbangi dengan proses replikasi dan neogenesis. Dalam keadaan normal, jumlah sel beta relatif konstan sehingga jumlah sel beta dipertahankan pada kadar optimal selama masa dewasa. Seiring dengan bertambahnya usia, jumlah sel beta akan menurun karena proses apoptosis melebihi replikasi dan neogenesis. Hal ini menjelaskan mengapa orang tua lebih rentan terhadap terjadinya DM tipe 2. Selain itu ada beberapa organ yang berperan dalam menimbulkan gangguan toleransi glukosa pada Diabetes mellitus tipe-2 antara lain jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin).

Patogenesis DM tipe-2 secara umum dapat disebabkan oleh 8 hal (*ominous octet*) sebagai berikut :

1. Kegagalan sel beta pankreas:

Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor.

2. Liver:

Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga terjadi peningkatan produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver yang disebut

sebagai *hepatic glucose production* (HGB). Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses glukoneogenesis.

3. Otot:

Pada penderita DM tipe-2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transpor glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion.

4. Sel lemak:

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di *liver* dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai *lipotoxocity*. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion.

5. Usus:

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (*glucagon-like polypeptide-1*) dan GIP (*glucose-dependent insulintrophic polypeptide* atau disebut juga *Gastric Inhibitory Polypeptide*). Pada penderita DM tipe-2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah kelompok DPP-4 inhibitor.

Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa-glukosidase adalah *Acarbose*.

6. Sel alfa Pankreas:

Sel- α pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibandingkan individu yang normal. Obat yang menghambat

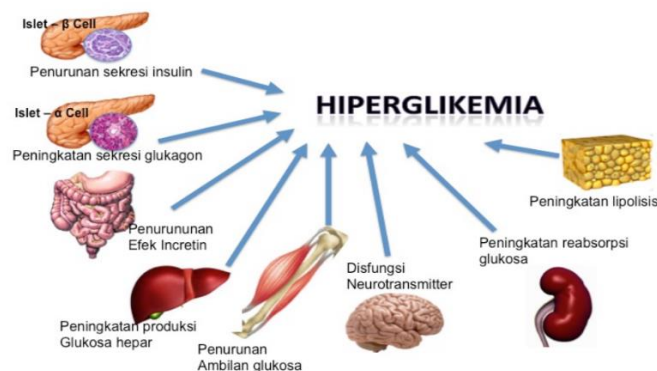
sekresi glucagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP-4 inhibitor dan *Amylin*.

7. Ginjal:

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe-2. Ginjal melakukan filtrasi sekitar 163 gram glukosa per-hari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (*Sodium Glucose co- Transporter*) pada bagian *convulated tubulus proksimal*. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya.

8. Otak:

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, Amylin dan Bromokriptin (Perkeni, 2015).



Gambar 2.1 *The Ominous Octet*, 8 organ yang berperan pada pathogenesis DM tipe-2 (Perkeni, 2015).

2.1.2.3 Diabetes Mellitus Gestational

Diabetes Mellitus Gestasional atau *Gestational Diabetes Mellitus* (GDM) adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara atau temporer. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua. Diabetes dalam masa

kehamilan, walaupun umumnya kelak dapat pulih sendiri beberapa saat setelah melahirkan, namun dapat berakibat buruk terhadap bayi yang dikandung. Akibat buruk yang dapat terjadi antara lain malformasi kongenital, peningkatan berat badan bayi ketika lahir dan meningkatnya risiko mortalitas perinatal. Disamping itu, wanita yang pernah menderita GDM akan lebih besar risikonya untuk menderita lagi diabetes di masa depan. Kontrol metabolisme yang ketat dapat mengurangi risiko-risiko tersebut.

2.1.3 Terapi Obat Hipoglikemik

Pada Diabetes mellitus tipe-1, terapi insulin merupakan satu keharusan. Adanya kerusakan pada sel-sel β Langerhans kelenjar Pankreas, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM tipe-1 harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM tipe 2 pada awalnya tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin di samping terapi obat hipoglikemik oral.

Obat-obat hipoglikemik oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien DM tipe-2. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Bergantung pada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien, farmakoterapi hipoglikemik oral dapat dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua jenis obat. Pemilihan dan penentuan regimen hipoglikemik yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan diabetes (tingkat glikemia) serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada (Katzung, 2017).

2.1.3.1 Penggolongan Obat Hipoglikemik Oral

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral (OHO) dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu:

- a) Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan Sulfonilurea dan Glinida (Meglitinida dan turunan Fenilalanin).
- b) Sensitiser insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hipoglikemik golongan Biguanida dan Tiazolidindion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.

- c) Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor α -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial (*post-meal hyperglycemia*). Disebut juga “*starch-blocker*”.

2.1.3.1.1 Golongan Sulfonilurea

Sulfonilurea telah digunakan untuk pengobatan DM tipe-2 sejak tahun 1950-an. Obat ini digunakan sebagai terapi farmakologis pada awal pengobatan diabetes dimulai, terutama bila konsentrasi glukosa darah tinggi. Obat yang tersedia meliputi Sulfonilurea generasi pertama (Asetoheksimid, Klorpropramid, Tolbutamid, Tolazamid), generasi kedua (Glipizid, Glikazid, Glibenklamid, Glikuidon, Gliklopiramid), dan generasi ketiga (Glimepiride).

Sulfonilurea generasi pertama sudah sangat jarang digunakan karena efek hipoglikemi yang terlalu hebat. Obat golongan sulfonilurea mempunyai efek hipoglikemi yang tidak sama. Hal ini tergantung pada kekuatan ikatan antara obat dengan reseptornya di membran sel, contohnya Glibenklamid; efek hipoglikemi dan ikatan antara Glibenklamid dengan reseptornya lebih kuat daripada golongan Glimepiride oleh karena ikatan Glimepirid dengan reseptornya tidak sekuat ikatan glibenklamid (Decroli, 2019).

Golongan Sulfonilurea generasi II dan generasi III yang mempunyai waktu paruh pendek dan metabolisme lebih cepat. Meski masa paruhnya pendek, yaitu 3-5 jam, efek hipoglikeminya berlangsung 12-24 jam. Sehingga cukup diberikan satu kali sehari. Karena hampir semua Sulfonilurea dimetabolisme di hepar dan diekskresi melalui ginjal, sediaan ini tidak boleh diberikan pada pasien DM tipe-2 dengan gangguan fungsi hepar atau gangguan fungsi ginjal yang berat. Glikuidon mempunyai efek hipoglikemi sedang dan jarang menimbulkan serangan hipoglikemi. Glikuidon diekskresi melalui empedu dan usus, maka dapat diberikan pada pasien DM tipe-2 dengan gangguan fungsi hati dan gangguan fungsi ginjal yang tidak terlalu berat (Decroli, 2019).

2.1.3.1.2 Golongan Biguanida

Obat hipoglikemik oral golongan Biguanida bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Senyawa-senyawa golongan biguanida tidak merangsang sekresi Insulin, dan hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Satu-satunya senyawa Biguanida yang masih dipakai sebagai obat hipoglikemik oral saat ini adalah Metformin. Metformin masih banyak dipakai di beberapa negara termasuk Indonesia, karena frekuensi terjadinya asidosis laktat cukup sedikit asal dosis tidak melebihi 1700 mg/hari dan tidak ada gangguan fungsi ginjal dan hati (Katzung, 2017).

Pada pasien diabetes yang gemuk, Metformin dapat menurunkan BB. Metformin akan diabsorpsi di usus kemudian masuk ke dalam sirkulasi, di dalam sirkulasi Metformin tidak terikat protein plasma, ekskresinya melalui urin dalam keadaan utuh. Masa paruhnya adalah sekitar 2 jam. Penggunaan Metformin aman pada usia lanjut karena tidak mempunyai efek hipoglikemi. Namun metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dengan LFG \leq 30 mL/min/1.73 m (Decroli, 2019).

2.1.3.1.3 Golongan Inhibitor Alpha Glukosidase

Senyawa-senyawa inhibitor α -glukosidase bekerja menghambat enzim alfa glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Enzim-enzim α -glukosidase (Maltase, Isomaltase, Glukomaltase dan Sukrase) berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa *post prandial* pada penderita diabetes. Senyawa inhibitor α -glukosidase juga menghambat enzim α -amilase Pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida di dalam lumen usus halus. Obat ini merupakan obat oral yang biasanya diberikan dengan dosis 150-600 mg/hari. Obat ini efektif bagi penderita dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dl. Obat-obat inhibitor α -glukosidase dapat diberikan sebagai obat tunggal atau dalam bentuk kombinasi dengan obat hipoglikemik lainnya. Obat ini umumnya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara bertahap sampai 150-600 mg/hari. Dianjurkan untuk memberikannya bersama suap pertama setiap kali makan.

Efek samping obat ini adalah perut kurang enak, lebih banyak flatus dan kadang-kadang diare, yang akan berkurang setelah pengobatan berlangsung lebih lama. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu. Bila diminum bersama-sama obat golongan Sulfonilurea (atau dengan Insulin) dapat terjadi hipoglikemia yang hanya dapat diatasi dengan glukosa murni, jadi tidak dapat diatasi dengan pemberian gula pasir. Obat ini umumnya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara bertahap, serta dianjurkan untuk memberikannya bersama suap pertama setiap kali makan (Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2005). Obat-obatan yang termasuk dalam golongan alpha glukosidase inhibitor ini antara lain Acarbose dan Maglitol (Katzung, 2017).

2.1.3.1.4 Golongan Tiazolidinedion

Tiazolidinedion menurunkan produksi glukosa di hepar dan menurunkan kadar asam lemak bebas di plasma. Tiazolidinedion dapat menurunkan kadar HbA1c (1-1.5 %), meningkatkan HDL, efeknya pada trigliserida dan LDL bervariasi. Pada pemberian oral, absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan. Efek samping Tiazolidinedion antara lain peningkatan berat badan, edema, menambah volume plasma, dan memperburuk gagal jantung kongestif. Edema sering terjadi pada penggunaan kombinasi Tiazolidinedion bersama Insulin. Selain pada pasien dengan penyakit hepar, penggunaan Tiazolidinedion juga tidak dianjurkan pada pasien dengan gagal jantung kongestif kelas 3 dan 4 menurut klasifikasi *New York Heart Association*.

Pemakaian Glitazone juga dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hati berat, sehingga penggunaannya dihentikan apabila terdapat kenaikan enzim hati lebih dari tiga kali nilai normal. Penggunaannya pada usia lanjut tidak dianjurkan (Decroli, 2019). Senyawa golongan Tiazolidindion bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor-gamma*) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin. Senyawa-senyawa TZD juga menurunkan kecepatan glikoneogenesis. Rosiglitazone dan Pioglitazon adalah contoh obat hipoglikemik oral golongan tiazolidinedion (Katzung, 2017).

2.1.3.1.4 Golongan Meglitinida dan Turunan Fenilalanin

Obat-obat hipoglikemik oral golongan Glinida ini merupakan obat hipoglikemik generasi baru yang cara kerjanya mirip dengan golongan Sulfonilurea. Kedua golongan senyawa hipoglikemik oral ini bekerja meningkatkan sintesis dan sekresi insulin oleh kelenjar Pankreas. Umumnya senyawa obat hipoglikemik golongan Meglitinida dan turunan Fenilalanin ini dipakai dalam bentuk kombinasi dengan obat-obat antidiabetik oral lainnya. Contoh obat antidiabetik oral golongan ini adalah Repaglinida dan Nateglinida (Katzung, 2017).

2.1.4 Terapi Non Farmakologis

Pada pengelolaan pasien DM tipe-2 sejak awal harus direncanakan terapi non farmakologis dan pertimbangan terapi farmakologis. Hal yang paling penting pada terapi non farmakologis adalah monitor sendiri kadar glukosa darah dan pendidikan berkelanjutan tentang penatalaksanaan diabetes pada pasien. Latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama 30 menit/kali), merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe-2. Kegiatan

sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, dan berkebun harus tetap dilakukan.

Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan adalah berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan. Sementara bagi mereka yang sudah mengalami komplikasi DM, intensitas latihan jasmani dapat dikurangi.

Terapi nutrisi medis dilaksanakan dalam beberapa tahap. Pengenalan sumber dan jenis karbohidrat, pencegahan dan penatalaksanaan hipoglikemia harus dilakukan terhadap pasien. Terapi nutrisi medis ini bersifat individu. Secara umum, terapi nutrisi medis meliputi upaya-upaya untuk mendorong pola hidup sehat, membantu kontrol gula darah, dan membantu pengaturan berat badan (Decroli, 2019).

2.2 Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait) Hassk)

2.2.1 Morfologi Karamunting dan Klasifikasi

Tumbuhan Karamunting merupakan perdu berkayu dengan tinggi mencapai 4 meter, menyerupai semak. Letak daun bersilang berhadapan dan tulang daun tiga dari pangkal, bentuk daun oval, ujung dan pangkal meruncing, tepi daun rata, permukaan atas daun mengkilap sedangkan permukaan bawah daun kasar karena memiliki rambut-rambut halus. Panjang daun 5-7 cm dan lebarnya sekitar 2 -3 cm. Bunga berwarna merah muda keunguan, bentuk majemuk dengan kelopak berlekatan, mahkota bunga lima, putik satu dan kepala putik berbintik hijau. Buah muda berwarna hijau dengan bagian atas dihiasi helai menyerupai kelopak dengan warna yang senada dan bakal buah dengan ruang empat sampai enam. Setelah matang, buah akan berubah menjadi ungu dengan rasa yang manis. Sistem perakaran tunggang, kokoh di bawah permukaan tanah (Sutomo *et al.*, 2010).

Klasifikasi Tumbuhan Karamunting (Tanjung, 2018)

Kingdom	:	Plantae
Division	:	Spermatophyta
Kelas	:	Magnoliopsida
Ordo	:	Mytrales
Famili	:	Myrtaceae
Genus	:	Rhodomyrtus
Spesies	:	<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Aiton) Hassk



(A)

(B)

Gambar 2.6 Daun dan Bunga Karamunting (A), Daun dan Buah Karamunting (B) (Hasibuan, 2017).

2.2.2 Kandungan Kimia

Tumbuhan Karamunting mengandung senyawa triterpenoid/steroid, alkaloid dan flavonoid (Geetha *et al.*, 2012). Selain itu, dilaporkan juga bahwa simplisia daun Karamunting mengandung katekol, tannin, dan aleuron (Sutomo, 2010). Sedangkan pada simplisia buah karamunting yang diekstrak dengan metanol kemudian dilakukan pemurian lebih lanjut menggunakan HPLC dan kromatografi kolom menghasilkan identifikasi enam *anthocyanin* utama, termasuk cyanidin-3-O-glukosida, peonidin-3-O-glukosida, malvidin-3-O-glukosida, petunidin-3-O-glukosida, delphinidin-3-O-glukosida, dan pelargonidin-3-O-glukosida, selain itu ekstrak karamunting juga mengandung metabolit sekunder rhodomyrtoson, tomentoson, cyanidin, myricetin dan quercetin (Hamid *et al.*, 2017).

2.2.3 Khasiat Tumbuhan Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk)

Sebagai antidiare, antidiabetes, obat luka bakar, dan sakit perut (Sutomo, 2010), mengobati gangguan kulit, menstruasi, sebagai antiinflamasi, dan anti malaria (Hasibuan, 2015), antibakteri, antioxidant (Hamid *et al.*, 2017).

2.3 Insulin

Protein Insulin manusia tersusun atas 51 asam amino dengan berat molekul 5808 Da yang berbentuk dimer dalam dua rantai (A dan B) dihubungkan oleh jembatan disulfida (Katzung, 2017). Gen yang menyandi protein insulin yang terletak pada kromosom 11. Gen ini sudah diekspresikan di dalam sel beta Pankreas dan terbentuk dari untaian DNA yang mencakup daerah ekson dan intron. Pada manusia gen insulin memiliki tiga ekson yang

terpisah oleh dua intron. Ekson 1 dan 2 mengode bagian mRNA yang tidak mengalami translasi, ekson 2 mengode sinyal peptida (P) dan rantai B, ekson 2 dan 3 mengode peptida C, dan ekson 3 mengode rantai A ditambah bagian mRNA yang tidak mengalami translasi.

Sekresi insulin dari sel-sel beta pulau Langerhans diatur oleh sejumlah faktor, tetapi sinyal stimulasi yang dominan ialah peningkatan glukosa darah yang terjadi dengan mengonsumsi makanan yang mengandung karbohidrat. Selain glukosa yang merangsang terjadinya sekresi insulin pada sel beta secara langsung, hal ini dimungkinkan juga oleh fungsi potensial dari efektor lainnya seperti asam lemak bebas, asam amino, dan hormon inkretin (glucagon-like peptide-1, GLP-1). Kesemuanya ini memerlukan tingkat ambang glukosa tertentu (biasanya 6 mM) untuk dapat berefek. Peningkatan glukosa darah menginduksi peningkatan metabolisme glukosa dalam sel beta, sehingga terjadi peningkatan produksi ATP melalui beberapa sumber: glikolisis, oksidasi glukosa mitokondria, dan pengangkutan aktif ekuivalen reduksi dari sitosol ke rantai transpor elektron mitokondria (Banjarnahor, 2012).

2.3.1. Mekanisme Kerja Insulin

Insulin akan bekerja dengan baik bila telah berikatan dengan reseptornya yang terdiri dari 2 (dua) subunit, yaitu subunit α dan β . Insulin akan berikatan dengan reseptornya pada subunit α , kemudian akan mengaktifkan ATP agar berikatan dengan subunit β . Ikatan antara ATP dan subunit β ini akan memicu fosforilasi tirosin yang dibantu oleh enzim tirosin kinase. Fosforilasi tirosin ini akan mengaktifkan *insulin receptor substrate* (IRS). IRS ini akan mengikat *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), PI3K mengaktifkan *phosphoinositide-dependent protein kinase* (PIP2 atau PDK), *protein kinase B* (PKB) dan *protein kinase C* (PKC). Ketiga protein kinase yang teraktivasi ini akan memacu translokasi GLUT-4 yang terdapat dalam vesikel-vesikel ke permukaan membran sel. GLUT-4 berfungsi untuk mengikat glukosa yang berada di sirkulasi darah agar dapat masuk ke dalam sel target insulin (Mukherejee, 2013).

2.3.2. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin, yang akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih daripada kadar normal untuk mempertahankan keadaan normoglikemi. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan pre reseptor dan post reseptor, gangguan pre reseptor dapat disebabkan oleh antibodi insulin dan gangguan pada insulin. Gangguan reseptor dapat disebabkan oleh jumlah reseptor yang kurang atau kepekaan reseptor yang menurun. Sedangkan gangguan post reseptor disebabkan oleh gangguan pada proses fosforilasi

dan pada signal transduksi di dalam sel otot. Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah pada postreseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan postreseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun postprandial (Merentek, 2006).

Perkembangan resistensi insulin dan gangguan metabolisme glukosa biasanya terjadi secara bertahap yang dimulai dengan peningkatan berat badan (*overweight*) dan obesitas, beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah reseptor insulin di otot rangka, hati dan jaringan adiposa pada orang *obese* lebih sedikit daripada jumlah reseptor pada orang yang kurus, namun kebanyakan resistensi insulin disebabkan kelainan sinyal yang menghubungkan reseptor yang teraktivasi dengan berbagai efek seluler. Gangguan sinyal insulin disebabkan oleh efek toksik dan akumulasi lipid di jaringan akibat dari kelebihan berat badan (Guyton, 2016).

Resistensi insulin di seluruh tubuh erat hubungannya dengan peningkatan ekspresi penanda makrofag. Resistensi insulin merupakan faktor kunci terjadinya kekacauan metabolik pada obesitas dan pemicu timbulnya Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) (Qatanani, 2007; Westerbacka, 2008).

Resistensi insulin disebabkan oleh asupan diet tinggi lemak dan fruktosa. Lemak dan fruktosa di dalam tubuh akan dimetabolisir dan menghasilkan banyak senyawa antara, misalnya diasilgliserol, *fatty acyl* CoA dan seramid. Ketiga senyawa antara tersebut akan mengaktifkan *protein kinase C* (PKC). PKC akan memfosforilasi *insulin receptor substrate* (IRS) pada asam amino serin, sehingga IRS tidak dapat menempel PI-3 kinase (PI3K). PI3K berperan dalam translokasi *glukos transport-4* (GLUT-4) dari cadangan intraseluler ke membran plasma, sehingga jika PI3K tidak aktif maka GLUT-4 tidak dapat dipindahkan ke membran plasma. Transpor glukosa dari darah ke jaringan akan terganggu. Keseluruhan proses tadi menggambarkan patogenesis resistensi insulin (Andriawan IR *et al*, 2014).

Penelitian menunjukkan resistensi insulin dapat berkembang pada tahap awal tanpa diikuti oleh tanda-tanda inflamasi, resistensi insulin dapat dipengaruhi oleh makanan yang lemak tinggi terhadap morfologi jaringan adiposa, ekspresi sitokin dan inflamasi (Bruun, 2006).

Diagnosa resistensi insulin dapat ditegakkan dengan pengukuran langsung maupun tidak langsung. Pada praktek klinik, pengukuran *homeostasis model aeseement* (HOMA) merupakan metode yang praktis dan mudah digunakan. Teknik yang sederhana ini dapat menduga sensitivitas insulin berdasarkan kadar insulin puasa dan kadar gula darah puasa (Meier, U, & Gressner AM, 2004).

Untuk menentukan derajat sensitivitas insulin ini dapat dilakukan dengan metode pengukuran *Homeostatis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR)

Rumus HOMA-IR adalah :

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Kadar insulin puasa } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Kadar glukosa puasa (mmol/L)}}{22,5}$$

Diagnosis resistensi insulin ditegakkan apabila nilai HOMA >2,6 (Hettihewa LM, 2006).

2.3.3. Sensitivitas Insulin

Sensitivitas insulin adalah kemampuan insulin menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak, dan menekan produksi glukosa oleh hati. Resistensi insulin adalah keadaan sensitivitas insulin berkurang. Pada sebagian orang kepekaan jaringan terhadap kerja insulin tetap dapat dipertahankan sedangkan pada sebagian orang lain sudah terjadi resistensi insulin dalam beberapa tingkatan. Pada seorang penderita dapat terjadi respons metabolik terhadap kerja insulin tertentu tetap normal, sementara terhadap satu atau lebih kerja insulin yang lain sudah terjadi gangguan (Merentek, 2006).

METODE PENELITIAN

3.1.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *pre and post test* dan *post test only with control group design* untuk menilai Efektivitas Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Tipe II dengan meneliti aktivitas penurunan inflamasi melalui sitokin pro inflamasi TNF- α dan IL-6.

3.2 Tempat dan Waktu Peneliti

Penelitian ini dilakukan pada tikus model diabetes dan diteruskan pemeriksaan parameter laboratorik yang akan dilaksanakan pada bulan Februari-September 2022. Penelitian dilakukan di Laboratorium Animal dan Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

3.3 Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi dan Sampel

Populasi adalah tikus jantan *Rattus norvegicus strain* Wistar. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

- Kriteria inklusi:
 - tikus wistar jantan umur minimal 2 bulan
 - berat badan 180 – 200 gram
 - sehat dan bersih.
 - dikeluarkan oleh lembaga yang bersertifikat
- Kriteria eksklusi :
 - tikus dengan kelainan anatomi
 - tikus yang tampak sakit/sekarat
 - tikus yang mati sebelum penelitian.

3.3.2 Besar Sampel Penelitian

Pengambilan subjek penelitian sebanyak 30 ekor tikus yang dilakukan secara *random sampling*. Jumlah sampel dan tiap kelompok perlakuan akan dihitung menggunakan rumus Federer $(n-1)(t-1) \geq 15$.

Dengan $n =$ jumlah sampel dan $t =$ jumlah kelompok
maka :

$$\begin{aligned} (5-1)(n-1) &\geq 15 \\ 4(n-1) &\geq 15 \\ 4n-4 &\geq 15 \\ 4n &\geq 19 \\ N &\geq 4,25 \\ N &\approx 5 \text{ ekor/kelompok} \end{aligned}$$

3.3.3 Cara Pengambilan Sampel

Pada penelitian ini, cara pengambilan sampel yang dipakai adalah dengan cara acak dari tikus yang mengalami obesitas setelah diinduksi dengan pemberian diet tinggi lemak dan karbohidrat.

3.4 Variabel Penelitian

1. Variabel Dependent

- kadar gula darah preinduksi dan setelah induksi
- Kadar Insulin plasma
- Kadar TNF- α
- Indeks HOMA-IR
- Kadar IL-6

2. Variabel Independent

- Kontrol sehat/normal
- Kontrol negatif (-) Na CMC
- Kontrol positif (+) Pioglitazon
- Fraksi Air Daun karamunting dosis 100mg/kgBB
- Fraksi Air Daun karamunting dosis 200mg/kgBB
- Fraksi Air Daun karamunting dosis 400mg/kgBB

3.5 Definisi operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Kadar glukosa darah	Kadar gula darah yang	Spektro fotometri	Glukosa diukur dari	mg/dL	Rasio

		diukur dari darah yang diambil dari ekor tikus		plasma menggunakan Kit tes GOD/PAP		
2.	Kadar insulin plasma	Kadar insulin plasma yang diukur dari darah yang diambil dari arteri orbitalis tikus	ELISA	Insulin diukur dari plasma darah tikus	U/mg	Rasio
	Kadar IL6	Kadar IL-6 diukur dari jaringan lemak tikus	Reverse Transkriptase PCR	Eksresi GLUT-4 diukur dari homogenat jaringan otot tikus	Digital Image Analysis dengan software ImageJ	Rasio
4.	HOMA-IR	Penentuan sensitivitas terhadap insulin	ELISA	HOMA-IR diukur dari perkalian kadar insulin dan glukosa puasa sesuai rumus	Rumus perhitungan HOMA-IR	Rasio
	Kadar TNF- α	Kadar TNF- α diukur dari jaringan lemak tikus	Reverse transkriptase PCR	Eksresi TNF- α diukur dari homogenat jaringan lemak tikus	Digital Image Analysis dengan software ImageJ	Rasio

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah : *ELISA reader*, *ELISA washer machine*, *PCR machine*, *apparatus electrophoresis*, *Gel Doc*, *Nano Drop Spectrophotometer*, *Rotary evaporator*, mikropipet, alat timbangan tikus, spuit, kapas, tisu, sarung tangan, masker, *Erlemeyer glass*, *Baker glass*, dll.

3.6.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah :

- a. Daun karamunting yang di ambil di daerah Palembang.
- b. Metformin murni yang didapat dari PT. Dexamedica Palembang
- c. Air suling
- d. Etanol 70%
- e. Na CMC
- f. ELISA Kit Insulin Plasma,
- g. TNF- α dan IL-6,
- h. Gluco-GOD/PAP
- i. RNAiso Plus/Genezol
- j. Chloroform
- k. Isopropanolol
- l. DEPC (diethyl pyrocarbonate)
- m. Etanol absolut
- n. Aquabides
- o. 5X RT Buffer (dNTP-dATP, dGTP, dTTP, dCTP)
- p. OligoDT
- q. Enzim Reverse Transcriptase
- r. DEPC-treated H₂O
- s. Nuclease Free Water
- t. Pioglotazon
- u. Na-CMC
- v. Buffer Citrate

3.7 Prosedur kerja

3.7.1 Pemeliharaan Hewan Coba

Pemeliharaan hewan coba dilakukan di Laboratorium Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dengan memperhatikan:

1. Tikus dipelihara dalam ruangan yang berventilasi cukup, dikandang masing-masing 2 ekor tikus dengan kandang berukuran 30 x 20 x 20 cm dialaskan dengan serbuk gergaji kayu dilengkapi dengan tempat makan dan tempat minum.
2. Suhu ruangan berkisar 28^o-32^oC

3. Makanan 2x sehari dan minuman diberikan secara *ad libitum* dalam bentuk pellet dan pakan tikus. Makanan tikus yang baik mengandung protein 20-25%, 5% lemak, karbohidrat 45-45%, serat kasar 5%, abu 4-5%, ditambah vitamin dan mineral setiap hari tikus dewasa diberi makan 12-20 gr (Smith, 1988). Pada penelitian ini digunakan *High Fat Diet dan Fructose* untuk menginduksi terjadi obesitas pada tikus perlakuan.

3.7.2 Prosedur Pembuatan Fraksi Air Daun Karamunting

Sebanyak 500 g daun Karamunting di bersihkan dan dicuci sebentar untuk menghilangkan debu yang menempel pada daun. Ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi pada sampel serbuk simplisia daun karamunting. Serbuk daun karamunting dimaserasi dengan pelarut air selama 3 hari pada suhu kamar di dalam botol coklat.

Kemudian rendaman disaring, filtratnya disimpan sementara residunya direndam kembali dalam pelarut yang sama. Perlakuan ini diulang sampai warna filtrat tidak lagi pekat atau menjadi keruh. Filtrat yang diperoleh dikumpulkan kemudian diuapkan pelarutnya dengan *rotary vaccum evaporator* (pada suhu 50°C) sehingga diperoleh ekstrak kental yang digunakan untuk perlakuan.

3.7.3 Dosis Pada Fraksi Air Daun Karamunting

Dosis Pioglitazon

Obat antihiperglikemi kontrol positif yang digunakan adalah Pioglitazon. Percobaan pada hewan pengerat dengan pemberian harian jangka panjang telah dilakukan dengan pioglitazone dosis antara 2,3 sampai dengan 35 mg/kg, dengan sebagian besar studi menggunakan 10 mg/kg (Lamontagne *et al.*, 2013).

Dosis Karamunting

Dosis ekstrak air daun karamunting yang digunakan adalah dosis bertingkat yaitu 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Jika berat badan tikus 200 g maka dosis ekstrak air daun karamunting adalah 20 mg, 40 mg, 80 mg per 200 g tikus.

Dosis Streptozozin untuk menimbulkan keadaan tikus diabetes adalah 30 mg/kg BB

Dosis pada tikus 200gr = $30 \times 200/1000 \text{ mg} = 6 \text{ mg}/200\text{gr BB}$

3.7.4 Pembuatan Larutan Natrium Carboxy Methyl Cellulose (Na CMC) 1%

- Timbang 2000 mg Na CMC, lalu gerus

- Masukkan air hangat ke dalam mortir (20 x 2 gram = 40 ml)
- Taburkan Na CMC di atas air hangat tadi lalu biarkan sampai mengembang, lalu gerus sampai homogen.

3.7.5 Pembuatan Suspensi Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)

- Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) 100mg/kg BB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB:
- Timbang masing-masing 120 mg, 240 mg dan 480 mg Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) gerus homogen
- Tambahkan larutan Na CMC 1% sedikit demi sedikit
- Gerus homogen sampai terbentuk suspensi masing-masing 50 ml

3.7.6 Suspensi Pioglitazon

Kontrol positif pada penelitian ini menggunakan Metformin sebagai obat pembanding dengan dosis 195 mg/kgBB (dosis ini diambil berdasarkan penelitian terdahulu dimana dosis ini dapat menurunkan kadar gula.

Cara Pembuatan Suspensi Pioglitazon (0,1%):

Sediaan yang dibuat 50 ml, maka Pioglitazon yang dibutuhkan adalah:

- 1) Timbang 50 mg Pioglitazon
- 2) Campurkan massa Na-CMC 1% ke dalam massa Metformin sedikit demi sedikit gerus ad homogen
- 3) Pindahkan kedalam alat ukur 50 ml kemudian tambahkan aquadest sedikit demi sedikit sampai tanda dan dikocok/diaduk sampai homogen.

Prosedur kerjanya sebagai berikut:

- 1) Tikus dipuasakan selama \pm 8 jam tetapi tetap diberi minum
- 2) Dilakukan pengambilan darah setiap kelompok untuk mengetahui kadar glukosa darah puasa normal tikus
- 3) Dilakukan Pengukuran kadar insulin plasma pada darah tikus menggunakan ELISA kit insulin plasma
- 4) Disuntikkan diabetogen berupa aloksan monohidrat dengan dosis 110 mg/kg BB secara intraperitoneal pada setiap kelompok tikus kecuali kelompok 5

- 5) Setelah 3 hari pemaparan, ukur kadar glukosa darah puasa setiap tikus yang diinduksi aloksan. Hewan uji dengan kadar glukosa darah puasa lebih besar dari 180 mg/dl digunakan untuk perlakuan selanjutnya.
- 6) Tikus dengan kadar gula darah puasa lebih dari 180 mg/dl dibiarkan selama 2 minggu dengan akses minum dan makan secara bebas. Pada hari ke-14, diukur kembali kadar gula darah puasa dan kadar insulinnya.
- 7) Kemudian diberi suspensi ekstrak air daun kersen secara oral sebagai berikut:
 - a) Kelompok I diberi suspensi Pioglitazone 10 mg/kgBB
 - b) Kelompok II diberi suspensi Fraksi Air Daun Karamunting dengan dosis 100 mg/kgBB
 - c) Kelompok III diberi suspensi Fraksi Air Daun Karamunting dengan dosis 200 mg/kgBB
 - d) Kelompok IV diberi suspensi Fraksi Air Daun Karamunting dengan dosis 400 mg/kgBB
 - e) Kelompok V hanya diberi suspensi Na CMC 1%

3.8 Cara pemeriksaan kadar gula darah 2 jam post prandial

Tikus yang dipuasakan diberikan gula Dextrose 10% dan kemudian setelah makan diukur kadar gula darah 2 jam postprandial, hari ke 15 perlakuan

- a. Tikus diinduksi dengan ketamine 10% cc intramuskular
- b. Darah vena diambil dari sinus orbitalis sekitar 1ml dengan menggunakan tabung dan mikro kapiler.
- c. Darah yang keluar ditampung pada tabung dan dilakukan sentrifuge 3000 rpm selama 20 menit. Serum bagian atas diambil 100 µl, lalu diperiksa dengan alat Spektrophotometer dengan menggunakan metode GOD-PAP dan didapatkan kadar gula darah tikus putih dengan satuan mg/dl.

3.9 Cara pemeriksaan Kadar Insulin plasma, TNF- α dan IL-6

Kadar insulin, TNF- α dan IL-6 plasma dinilai setelah proses pengambilan darah dari arteri orbikularis tikus dilakukan. Metode yang akan dilakukan adalah ELISA dengan menggunakan ELISA kit untuk insulin plasma. Tahapan pemeriksaan sampel:

- a. Pada *well* 1 masukkan 100 µl standard solution dan 50 µl standard dilusion buffer. Pada *well* 2 masukkan 100 µl solution dari *well* 1 ditambahkan dengan 50 µl standard *dilusion buffer*. Selanjutnya 50 µl solution dari *well* 2 dibuang. Pada *well* 3 masukkan 50 µl *solution* dari *well* 2 ditambah 50 µl standard dilution buffer. Pada *well* 4 masukkan 50 µl

solution dari *well* 3 ditambah dengan 50 μ l *solution* dari *well* 4 kemudian 50 μ l standar *dilution buffer* lalu dilakukan pembuangan sebanyak 50 μ l. Setiap pencampuran dilakukan dengan menggunakan *shaker*.

- b. Masukkan 40 μ l sampel *dilution buffer* dan 10 μ l (supernatan jaringan) tanpa menyentuh dinding *well*. Lakukan pencampuran dengan mode *shaking*.
- c. Tutup *plate* dengan pelapis yang sudah tersedia, lalu diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C.
- d. Lakukan pengenceran dengan *washing buffer* dengan akuadest 30 kali.
- e. Pencucian dilakukan setelah tutup *membrane* dibuka, lalu dicuci dengan menggunakan *washer ellisa plate* pencucian dilakukan dalam 30 detik setelah pengisian larutan *washing buffer*. Proses pencucian dilakukan sebanyak 5 kali.

3.10 Evakuasi Lemak Peritoneal Hewan Coba

Pisahkan kepala tikus putih dari tubuh. Buat insisi pada *costa* XII. Buka tulang *costae* hewan coba secara hati-hati, jangan sampai merusak jaringan sekitar. Evakuasi jaringan adiposa peritoneum hewan coba, kemudian masukkan ke dalam PBS dengan volume 10 x dari volume guna pemeriksaan RT PCR dan ELISA

3.11 Penilaian dengan *Digital Image Analysis*

Digital image analysis digunakan untuk menganalisis ekspresi mRNA yang dilihat dari gambaran hasil elektroforesis DNA dengan program *image J*. Selanjutnya, akan dilakukan penilaian persentase area hasil PCR gen GLUT-4 dan TNF- α

3.12 Analisis Statistika

Analisis statistika dilakukan dengan program SPSS 16. Untuk analisis ekspresi GLUT-4, TNF- α , Indeks HOMA-IR, efektivitas fraksi air karamunting dilakukan dengan secara bivariat dan multivariat dengan signifikansi $P < 0,05$. Penentuan keberhasilan model tikus diabetes dilakukan dengan cara menguji rerata kadar gula darah puasa sebelum dan sesudah induksi pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji T berpasangan (*paired t test*). Untuk melihat ada tidaknya perbedaan efektifitas antara metformin dan ekstrak air daun Karamunting menggunakan uji T tidak berpasangan. Untuk mengetahui efektivitas dari Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomirtus tomentosa* (Ait.) Hssk.) menggunakan Paired T Test. Untuk menguji efektivitas kelima kelompok bersamaan dilakukan *One Way Anova*. Uji

kesesuaian dosis antara ekstrak dan obat dilakukan dengan *Post Hoc Test*. Untuk mempermudah menganalisa data menggunakan spss versi 18.

Uji efektivitas Fraksi Air Daun Karamunting dibanding Metformin

Variabel	100mg/200grB			200mg/200grBB			400mg/200grBB			metformin			
	b	a	p*	b	a	p*	b	a	p*	b	a	p*	p**
GDP													
Insulin													
HOMA-IR													
GLUT-4													
TNF- α													

b = before

p* = uji T berpasangan, p= 0,05

a = after

p** = uji T berpasangan, p= 0,05

Uji kesesuaian dosis Fraksi Air Daun Karamunting dibanding Pioglitazon

Variabel	Dosis kecil	Dosis sedang	Dosis besar	metformin
Dosis kecil				
Dosis sedang				
Dosis besar				
Metformin				

Post Hoc Test, p= 0,05

3.13 Parameter Keberhasilan

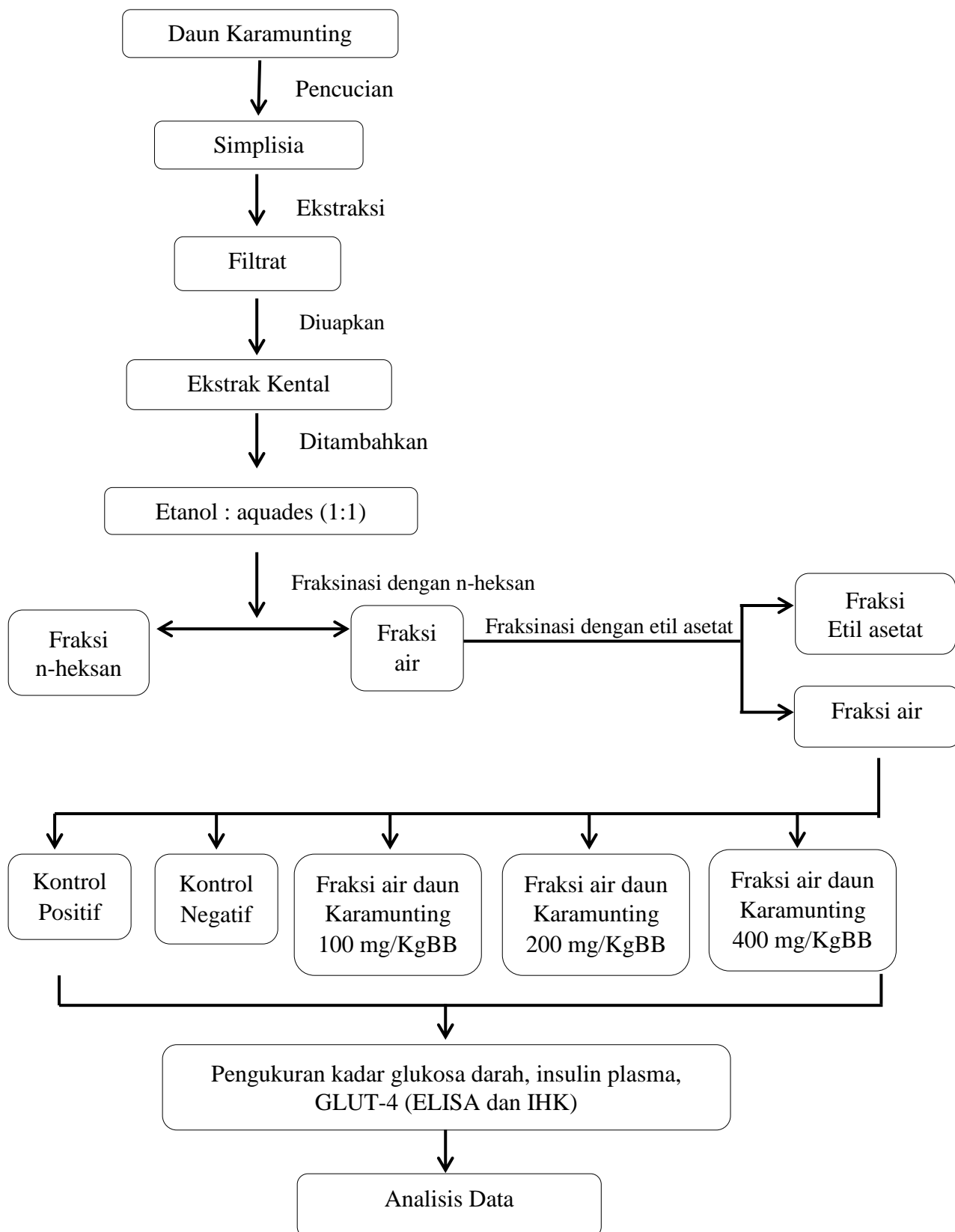
3.13.1 Keberhasilan Tikus Model Diabetes

Parameter keberhasilan induksi model diabetes jika terjadi perbedaan signifikan kadar gula darah puasa dan insulin serta kadar GLUT-4 dan TNF- α sebelum dan sesudah diinduksi.

3.13.2 Keberhasilan Perlakuan

Parameter keberhasilan pengujian efektifitas Fraksi Air Daun Karamunting adalah apabila terjadi penurunan secara signifikan persen rerata kadar gula darah puasa *posttest* dibanding dengan rerata persen kadar gula darah puasa *pretest*. Perbedaan secara signifikan kadar rerata insulin plasma, kadar glukosa, insulin, indeks HOMA-IR, dan ekspresi IL-6, TNF- α tiap kelompok tikus setelah perlakuan.

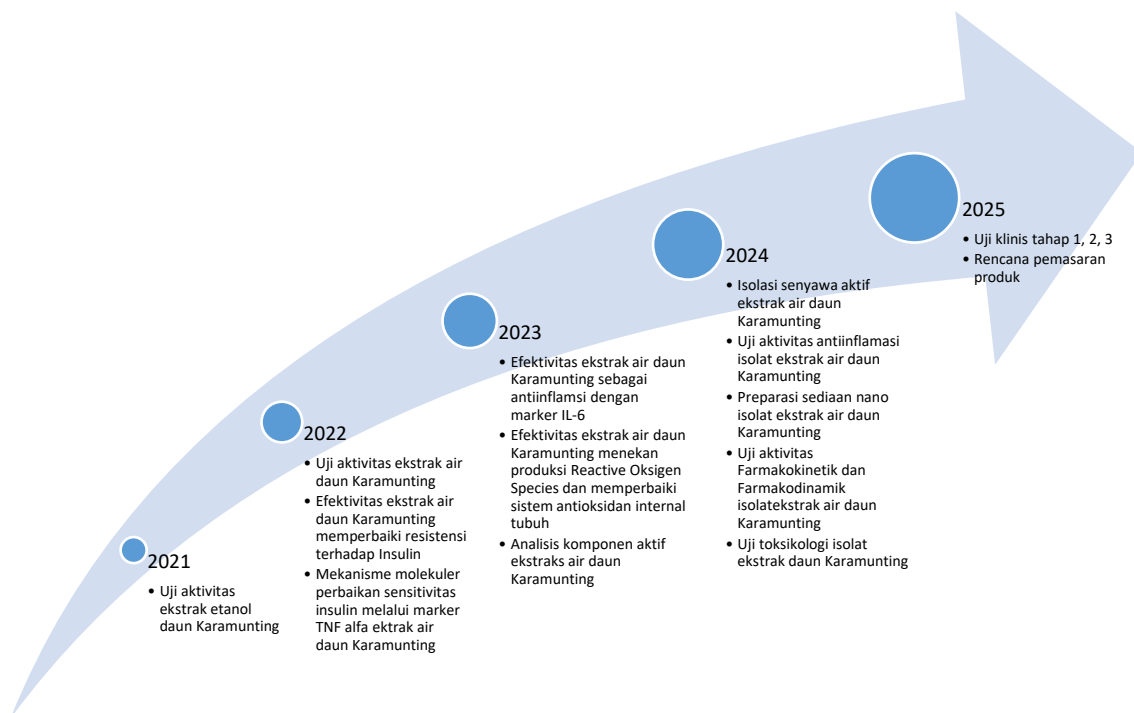
Alur Penelitian



LUARAN DAN TINGKAT KESIAPTERAPAN TEKNOLOGI (TKT)

Luaran dan target capaian penelitian ini sesuai dengan skema penelitian sains teknologi dan seni Universitas Sriwijaya tahun 2022 yakni:

1. Tugas Akhir Mahasiswa Penelitian ini melibatkan mahasiswa kedokteran tingkat akhir untuk tesis mahasiswa Magister Biomedik, sehingga salah satu luaran yang dicapai melalui ini adalah tesis mahasiswa.
2. Publikasi pada Internasional Bereputasi Terindeks di Scopus Q2: Journal of Herbal Medicine
3. Jurnal Terakreditasi SINTA 3 Hasil penelitian ini akan dipublikasi di Majalah Kedokteran Andalas (terakreditasi SINTA 3)
4. Luaran Tambahan dari penelitian adalah HAKI



PETA JALAN PENELITIAN

“EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) TERHADAP PERBAIKAN SENSITIVITAS INSULIN PADA TIKUS MODEL DIABETES TIPE II “

2022					“Analisis Mekanisme Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model DM Tipe-2 yang diberikan Ekstrak Karamunting (<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Ait.) Hassk) Untuk Pengembangan <i>Targeted Therapy</i> Pada Kasus Resistensi Insulin”
2021				Penelitian Hibah Unggulan Kompetitif “Efektivitas Ekstrak Daun Karamunting (<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Tipe II “	
2020			Penelitian Hibah Unggulan Kompetitif “Efektivitas Anti Inflamasi Daun Karamunting Terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas Dan Efek Protektif Terhadap Komplikasi Nefropati Diabetika Melalui Hambatan RAGE Pada Tikus Model Diabetes ”		
2018-2019		Penelitian Hibah Unggulan Kompetitif “Antibodi Anti-RAGE dan Perannya terhadap Respon Inflamasi, Angiogenesis dan Stres Oksidatif pada Tikus Putih Model Retinopati Diabetika: Efektivitas Antibodi Anti RAGE Terhadap Komplikasi Retinopati” (Tahun II)			
2017	Penelitian Hibah Unggulan Kompetitif “Antibodi Anti-RAGE dan Perannya terhadap Respon Inflamasi, Angiogenesis dan Stres Oksidatif pada Tikus Putih Model Retinopati Diabetika: Produksi Antibodi Poliklonal anti RAGE” (Tahun I)				
Luaran	Publikasi Jurnal Internasional	Publikasi Jurnal Internasional	Publikasi Jurnal Internasional	Publikasi Jurnal Internasional dan HAKI	Publikasi Jurnal Internasional dan HAKI

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk melihat aktivitas antidabetes dari ekstrak air daun karamunting. Pemeriksaan yang dilakukan antara lain uji determinasi, uji fitokimia, uji kuantitatif kadar fenol dan flavonoid, serta uji aktivitas antioksidan.

Uji Fitokimia Ekstrak Air Daun Karamunting

Uji fitokimia bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak air daun karamunting. Pemeriksaan fitokimia ini dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Adapun hasil uji fitokimia pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Air Daun Karamunting

No	Senyawa Bioaktif	Hasil Uji	Interpretasi
1	Flavonoid	Terbentuk warna jingga	(+)
2	Saponin	Timbul busa setelah 30 detik pengocokan	(+)
3	Tannin	Terbentuk warna hitam kehijauan	(+)
4	Triterpenoid	Terbentuk cincin kecoklatan	(+)
5	Fenol	Terbentuk warna hijau	(+)
6	Alkaloid		
	- Dragendorff	Tidak ada endapan merah jingga	(-)
	- Mayer	Tidak ada endapan putih, kekuningan	(-)
	- Wagner	Tidak ada endapan coklat	(-)

Berdasarkan hasil uji fitokimia pada tabel 1, didapatkan bahwa ekstrak air daun karamunting positif mengandung senyawa bioaktif flavonoid, saponin, tannin, triterpenoid, dan fenol.

Uji Kuantitatif Kadar Fenol dan Flavonoid

Uji kuantitatif bertujuan untuk mengetahui kadar total senyawa fenol dan flavonoid yang terkandung dalam ekstrak air daun karamunting. Adapun hasil dari uji kuantitatif adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Hasil Uji Kuantitatif Kadar Fenol dan Flavonoid

No	Parameter	Metode Uji	Hasil Uji (mgGAE/g)
1	Fenol	Spektrofotometri	6,85
2	Flavonoid	Spektrofotometri	0,962

Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Daun Karamunting

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui seberapa kuat aktivitas antioksidan ekstrak air daun karamunting yang dihasilkan dari senyawa-senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya dilihat dari nilai IC50. Asam askorbat (Vitamin C) digunakan sebagai kontrol pada penelitian ini.

Tabel 3. Hasil Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Daun Karamunting

Jenis Analisa	Nilai Antioksidan (ppm)		Metode Analisis
	Nilai IC50 Sampel	Nilai IC50 Vitamin C	
Uji aktivitas antikoksidan	46,29	26	DPPH

Berdasarkan hasil uji aktivitas antioksidan pada Tabel 4, ekstrak air daun karamunting memiliki aktivitas antioksidan yang tergolong sangat kuat dengan nilai IC50 <50 ppm. Suatu senyawa dikatakan memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat jika nilai IC50 <50, tergolong kuat jika IC50 50-100 ppm, sedang jika IC50 100-150 dan lemah jika IC50 200 ppm.¹⁷

Perbandingan Kadar Gula Darah Puasa pada Tikus Model DM Tipe 2 Sesudah Pemberian Ekstrak Air Daun Karamunting dengan Kontrol

Pengukuran kadar gula darah pada penelitian ini dilakukan sebanyak 3 kali, yaitu sebelum induksi diet tinggi lemak, sesudah induksi diet tinggi lemak dan sesudah pemberian ekstrak air daun karamunting. Hasil analisis disajikan dalam tabel 4 dan tabel 5 berikut.

Tabel 4. Rerata Kadar Gula Darah Sebelum dan Sesudah Induksi

Kelompok Perlakuan	n	Rata-rata Kadar Glukosa Darah (mg/dL)		p value
		Pre-Induksi (Mean ± SD)	Pre-Perlakuan (Mean ± SD)	
Kontrol Negatif	5	119.00 ± 13.39	447.40 ± 25.27	0,001
Kontrol Positif	5	114.00 ± 16.55	468.00 ± 12.03	0,001
Kelompok D1	5	122.40 ± 11.13	449.67 ± 77.22	0,016
Kelompok D2	5	115.80 ± 13.97	468.80 ± 81.16	0,001
Kelompok D3	5	102.40 ± 13.81	436.20 ± 28.79	0,001

Paired sample t-test (p = 0,05)

Berdasarkan tabel 4, diketahui bahwa terdapat perbedaan kadar gula darah yang signifikan antara sebelum dan sesudah diberikan induksi dengan diet tinggi lemak pada semua kelompok perlakuan.

Tabel 5. Perbedaan Kadar Gula Darah Puasa Sebelum dan Sesudah Pemberian Esktrak

Kelompok Perlakuan	n	Rata-rata Kadar Glukosa Darah (mg/dL)		Selisih Rata-rata	p value
		Sesudah Induksi (Mean ± SD)	Sesudah Perlakuan (Mean ± SD)		
Kontrol Negatif	5	447.40 ± 25.27	433.00 ± 19.00	14,4	0,385
Kontrol Positif	5	468.00 ± 12.03	383.00 ± 17.64	85	0,010
Kelompok D1	5	449.67 ± 77.22	220.33 ± 28.43	229,34	0,015
Kelompok D2	5	468.80 ± 81.16	396.80 ± 33.07	72	0,080
Kelompok D3	5	436.20 ± 28.79	405.40 ± 24.68	30,8	0,077

Paired sample t-test (p = 0,05)

Berdasarkan tabel 5, diperoleh hasil analisis data menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol positif (Pioglitazone) dan kelompok D1 (ekstrak 100 mg/kgBB) terdapat perbedaan kadar gula darah puasa yang bermakna antara sebelum dan sesudah diberikan intervensi selama 14 hari dengan *p value* < 0,05, sedangkan pada kelompok D1 (ekstrak 200 mg/kgBB) dan D3 (400 mg/kgBB) tidak terdapat perbedaan kadar gula darah yang bermakna (*p value* > 0,05). Untuk melihat perbedaan efektivitas antar kelompok perlakuan, maka dilakukan analisis menggunakan uji *Independent t-test* dengan membandingkan kadar gula darah puasa antara dua kelompok perlakuan. Kesesuaian dosis dianalisis menggunakan uji One Way Anova dilanjutkan uji Post Hoc LSD Data yang dipakai adalah kadar glukosa darah sesudah diberikan ekstrak air daun karamunting.

Tabel 6. Perbedaan Efektivitas Antara Dua Kelompok Perlakuan

Kelompok	Mean ± SD	Kelompok	Mean ± SD	p value
Kontrol Negatif	433.00 ± 19.00	Kontrol positif	383.25 ± 17.95	0,005
		Ekstrak 100	220.33 ± 28.43	0,001
		Ekstrak 200	396.80 ± 33.07	0,067
		Ekstrak 400	405.40 ± 24.68	0,083
Kontrol Positif	383.25 ± 17.95	Kelompok D1	220.33 ± 28.43	0,001
		Kelompok D2	396.80 ± 33.07	0,479
		Kelompok D3	405.40 ± 24.68	0,172
Kelompok D1	220.33 ± 28.43	Kelompok D2	396.80 ± 33.07	0,001
		Kelompok D3	405.40 ± 24.68	0,001
Kelompok D2	396.80 ± 33.07	Kelompok D3	405.40 ± 24.68	0,654

Independent t-test (p = 0,05)

Berdasarkan tabel 6, diketahui bahwa terdapat perbedaan efektivitas antara Pioglitazone dengan ekstrak air daun karamunting kelompok D1 dengan dosis 100 mg/kgBB (*p value* < 0,05).

Tabel 7. Uji Kesesuaian Dosis Ekstrak Air Daun Karamunting dan Pioglitazone

Kelompok	Kontrol Negatif Mean ± SD : 433.00 ± 19.00	Kontrol Positif Mean ± SD : 383.25 ± 17.95	Kelompok D1 Mean ± SD : 220.33 ± 28.43	Kelompok D2 Mean ± SD : 396.80 ± 33.07	Kelompok D3 Mean ± SD : 405.20 ± 25.06
Kontrol Negatif		0,009	0,001	0,036	0,102
Kontrol Positif	0,009		0,001	0,426	0,203
Kelompok D1	0,001	0,001		0,001	0,001
Kelompok D2	0,036	0,426	0,001		0,597
Kelompok D3	0,102	0,203	0,001	0,597	

Post Hoc LSD (p = 0,05)

Berdasarkan data di atas, dapat disimpulkan bahwa ekstrak air daun karamunting lebih efektif dibandingkan Pioglitazone pada dosis ekstrak yang terendah yaitu 100 mg/kgBB.

Efektifitas Pemberian Ekstrak Air Daun Karamunting Terhadap Berat Badan, Kadar GDP, Insulin Puasa Selama 2 Minggu Perlakuan

Tabel 8. Efektifitas pemberian ekstrak air daun karamunting terhadap berat badan, kadar GDP, insulin puasa selama 2 minggu perlakuan

Kelompok Perlakuan (n=5 tiap kelompok)	Berat badan (g)		Kadar GDP (mmol/L)		Kadar Insulin (mLU/ml)	
	Hari 1 Mean ± SD	Hari 14 Mean ± SD	Hari 1	Hari 14	Hari 1	Hari 14
Dosis 100 mg/kgBB	336,20 ± 20,23	286,00 ± 29,20 ^a	26,78 (19,17 - 29,44)	20,50 ^b (11,11 - 22,44)	5,04 (4,93 - 5,60)	2,06 ^b (1,76 - 2,21)
Dosis 200 mg/kgBB	331,80 ± 16,69	251,60 ± 11,39 ^a	26,67 (25,44 - 32,61)	21,72 ^b (20,94 - 27,39)	5,25 (4,68 - 5,36)	2,00 ^b (1,84 - 2,48)
Dosis 400 mg/kgBB	345,20 ± 35,04	239,00 ± 18,40 ^a	26,50 (25,28 - 30,22)	24,00 ^b (20,56 - 28,50)	5,02 (4,6 - 5,53)	2,44 ^b (2,25 - 2,48)
Kontrol Positif	351,00 ± 19,31	286,60 ± 22,01 ^a	26,39 (25,39 - 28,5)	22,06 ^b (20,22 - 24,50)	4,87 (4,72 - 5,37)	1,89 ^b (1,76 - 1,98)
Kontrol Negatif	336,60 ± 23,52	249,40 ± 34,38 ^a	24,72 (22,89 - 26)	23,89 ^b (21,61 - 26,61)	4,8 (4,62 - 5,02)	5,87 ^b (5,52 - 6,30)

Paired t test, ^ap<0,05 ; Wilcoxon test, ^bp< 0,05

Pengukuran berat badan, berdasarkan **tabel 8** diketahui melalui uji *Paired t test* bahwa $p < 0,05$ pada kelompok dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, kontrol positif dan kontrol negatif sehingga dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan yang bermakna pada berat badan tikus sebelum dan setelah perlakuan. Pemberian ekstrak daun karamunting selama 2 minggu efektif menurunkan berat badan tikus yang sebelumnya obesitas. Pada pengukuran glukosa dan insulin, berdasarkan tabel 2 diketahui melalui uji *wilcoxon test* bahwa $p < 0,05$ pada kelompok dosis 100 mg/kgBB , 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan kontrol positif sehingga dapat diartikan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara glukosa darah puasa dan insulin puasa sebelum dan setelah perlakuan. Pemberian ekstrak daun karamunting selama 2 minggu efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa dan insulin puasa tikus yang sebelumnya mengalami peningkatan.

Efektivitas Pemberian Ekstrak Air Daun Karamunting Terhadap Nilai HOMA IR Dan QUICKI Selama 2 Minggu Perlakuan

Tabel 9. Efektivitas pemberian ekstrak air daun karamunting terhadap nilai HOMA IR dan QUICKI selama 2 minggu perlakuan

Kelompok Perlakuan (n=5 tiap kelompok)	HOMA IR		QUICKI	
	Hari 1 Mean ± SD	Hari 14 Mean ± SD	Hari 1 Mean ± SD	Hari 14 Mean ± SD
Dosis 100 mg/kgBB	5,84 ± 0,84	1,47 ± 0,63 ^a	0,30 ± 0,01	0,36 ± 0,02 ^a
Dosis 200 mg/kgBB	6,23 ± 0,97	2,13 ± 0,28 ^{bc}	0,29 ± 0,01	0,34 ± 0,01 ^{bc}
Dosis 400 mg/kgBB	6,07 ± 0,87	2,55 ± 0,33 ^c	0,29 ± 0,00	0,33 ± 0,01 ^c
Kontrol Positif	5,89 ± 0,62	1,81 ± 0,10 ^{ab}	0,30 ± 0,00	0,35 ± 0,00 ^{ab}
Kontrol Negatif	5,30 ± 0,20	6,20 ± 0,44 ^d	0,30 ± 0,00	0,29 ± 0,00 ^d

Ket : Angka yang diikuti oleh huruf yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak nyata berdasarkan uji DMRT $\alpha 0,05$

Dari **tabel 9** dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak daun karamunting dan pioglitazon selama 2 minggu efektif terhadap penurunan nilai HOMA IR. Demikian halnya juga dengan nilai QUICKI, pemberian ekstrak daun karamunting dan pioglitazon selama 2 minggu efektif dapat meningkatkan nilai QUICKI. Terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai HOMA IR dan nilai QUICKI sebelum dan setelah perlakuan ($p < 0,05$). Pemberian ekstrak air daun karamunting selama 2 minggu menunjukkan penurunan nilai HOMA IR yang signifikan pada kelompok dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan pioglitazon dibandingkan

kontrol negatif dengan persentase penurunan sebesar 74,82%, 65,90%, 57,99%, 69,21% pada masing-masing kelompok. Sedangkan untuk nilai QUICKI, pemberian ekstrak air daun karamunting selama 2 minggu menunjukkan kenaikan yang signifikan pada kelompok dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, 400mg/kgBB dan pioglitazon dibandingkan kontrol negatif dengan persentase kenaikan sebesar 21,66%, 15,90%, 12,45%, 17,79% pada tiap kelompok.

Melalui uji lanjut *Duncan Multiple Range Test* terlihat bahwa perbedaan perlakuan memberikan hasil yang berbeda. Pada kelompok perlakuan dosis 100 mg/kgBB dan pioglitazon memberikan pengaruh pada turunnya nilai HOMA dan naiknya nilai QUICKI yang lebih baik, hal ini ditunjukkan pada nilai HOMA sebesar $1,47 \pm 0,63$ dan $1,81 \pm 0,10$ serta nilai QUICKI sebesar $0,36 \pm 0,02$ dan $0,35 \pm 0,00$ pada masing-masing kelompok. Kelompok kontrol positif dan kelompok dosis 100 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang tidak nyata, namun nilai HOMA sebesar $2,13 \pm 0,28$ dan QUICKI sebesar $0,34 \pm 0,01$ pada kelompok dosis 200 mg/kgBB tidak sebanding dengan kelompok dosis 100 mg/kgBB. Kelompok dosis 400 mg/kgBB menunjukkan nilai HOMA sebesar $2,55 \pm 0,33$ dan nilai QUICKI sebesar $0,33 \pm 0,01$, sedangkan pada kelompok kontrol negatif menunjukkan nilai HOMA yang tertinggi sebesar $6,20 \pm 0,44$ dan nilai QUICKI yang terendah sebesar $0,29 \pm 0,00$.

Perbandingan Ekspresi TNF- α pada Tikus Model DM Tipe 2 Sesudah Pemberian Ekstrak Air Daun Karamunting dengan Kontrol

RENCANA BIAYA ANGGARAN

I. Bahan Penelitian

No.	Nama Barang	Jumlah	Harga Satuan (Rp)	Total Harga (Rp)
1.	Rat Insulin ELISA kit	35	450.000	15.750.000
2.	Gluco DR	100	50.000	3.000.000
3.	Rat GLUT-4 ELISA kit	35	450.000	15.750.000
4.	Rat TNF- α ELISA Kit	35	450.000	15.750.000
5.	Reverse Transcriptase Kit	1		9.000.000
TOTAL				59.250.000

II. ATK

No.	Nama Barang	Jumlah	Harga Satuan (Rp)	Total Harga (Rp)
1.	Kertas HVS A4	2 RIM	50.000	100.000
2.	Tinta Printer Black	1 buah	250.000	250.000
3.	Tinta Printer Color	1 buah	300.000	300.000
4.	Penggandaan laporan	4 eks	25.000	100.000
TOTAL				750.000

Total : Rp. 60.000.000 (Enam Puluh Juta Rupiah)

JADWAL KEGIATAN DAN TEMPAT RISET

Kegiatan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nop	Des	Tempat Kegiatan/Riset
Pengumuman Proposal												LPPM FK Unsri
Revisi Proposal												LPPM FK Unsri
Pengumpulan Data												Lab, Animal House FK Unsri Lab. Bioteknologi FK Unsri Lab. Kimia MIPA Unsri
Pengolahan dan Data Analisis												Bagian Farmakologi
Penyusunan Laporan												Bagian Farmakologi
Monitoring-Evaluasi												LPPM Unsri
Seminar												LPPM Unsri

DAFTAR PUSTAKA

Amano S, Yamagishi S, Koda Y, Tsuneoka M, Kimura H. Polymorphism of sorbitol dehydrogenase (SDH) gene and susceptibility to diabetic retinopathy. *Medical Hypotheses*. 2003; 60(4): 550-551.

American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl.1):S13-S28

Andi Early Febrinda, Made Astawan., Tutik Wardiyati., Nancy Dewi Yuliana. 2013. Kapasitas Antioksidan dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan* 2013; 24(2):161-167

Awata T, et al. A Common Polymorphism in the 5'-Untranslated Region of the VEGF Gene is Associated With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2002; 5:1635-1639.

Banjarnahor E, Wangko S. Sel Beta Pankreas Sintesis dan Sekresi Insulin. *Jurnal Biomedik* 2012; 4(3):156-162.

Bhitsitkul RB. Alternative anti VEGF treatment regiment in exudative ARMD. <http://www.medscape.com/viewarticle/734224>.

David J Browning. *Diabetic Retinopathy: Evidence-Based Management*. Springer New york. 2010; 1:12-105.

Decroli Eva. 2019. *Diabetes Mellitus type 2*. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Gadd S. What is VEGF. <http://www.wisegeek.com/what-is-anti-vegf.htm>.

Geetha, Kannoth Mukundan., Vinaykumar Patil., Vedigounder Murugan. *Hepatoprotective Activity of Aqueous Alcoholic (70%) Extract of Rhodomyrtus tomentosa (Aiton.) Hssk.) Against Antitubercular Drugs Induced Hepatic Damage*. *International Journal of Green Pharmacy*, 2012; 6(4):295-298

Hamid, Hazrulrizawati Abd., Senait Sileshi Zeyohannes Roziasyahira Mutazah., Mashitah M Yusoff. *Rhodomyrtus tomentosa: A Phytochemical and Pharmacological Review*. *Asian J Pharm Clin Res* 2017;10(1):10-16.

Hasibuan, Rosmidah., Syafruddin Ilyas., Saleha Hanum. 2015. *Effect of Leave Extract Haramonting (Rhodomyrtus tomentosa) to Lower Blood Sugar Level in Mice Induced Alloxan*. *International Journal of Pharmtech Research* 2015; 8(6) 284-291

Ighodaro, Osasenaga Macdonald., Abiola Mohammed Adeosun., Oluseyi Adeboye Akinloye. 2017. *Alloxan Induced Diabetes, a Common Model for Evaluating The Glycemic-Control Potential of Therapeutic Compounds and Plants Extract in Experimental Studies*. *Medicina* 2017; 53(6):365-374.

Jampol L M. Debate over the use of Anti VEGF therapy in retinal disease. <http://www.medscape.org/viewarticle/518884>.

- Katzung, B. G. Basic and Clinical Pharmacology. 14-th edition, 2017. Mc Graw Hill Lange
- Lenzen, S.. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. *Diabetologia* 2008; 51:216-226.
- Lukacinova *et al.* 2008. Preventive Effect of Flavonoid on Alloxan Induced Diabetes Mellitus in Rats. *ACTA VET. BRNO* 2008; 77:175-182.
- Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy–ocular complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes* 2015; 6(3):489-499.
- Olmos P, et al. (AC)23 (2-2) Polymorphism of the aldose reductase gene and fast progression of Retinopathy in Chilea type 2 Diabetics. *Diabetes Res. Clin-Pract.* 2000; 47:169-176.
- Perkeni, 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia*. Penerbit PB. PERKENI.
- Petrovič MG, Borut Peterlin, Marko Hawlina, Daniel Petrovič. Aldose Reductase (AC) gene polymorphism and susceptibilty to diabetic retinopathy in type 2 diabetes in Caucasians. *J Diabetes Complicat.* 2005; 19:70-73.
- Ramprasad S, et al. Rege gene promoter polymorphism and diabetic retinopathy in a clinic-based population from South India. *Eye.* 2007; 21:395-401.
- Saleh Irsan Mgs, Parisa N, Maristka Z. The Development of Prototype Polyclonal Antibody of Receptor Advanced Glycation of Endproducts (RAGE). *Bio Sc Med* 2018; 2(1):34-40,
- Shahab, Alwi. 2017. *Dasar-Dasar Endokrinologi*. Penerbit Rayyana Komunikasindo.
- Sinata, Novia., Helmi Arifin. Antidiabetes dari Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomlyrtus tomentosa* (Ait.) Hssk.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* 2016; 3 (1):72-78.
- Sugasthalakshmi B, et al. Association of VEGF and eNOS gene polymorphism in type 2 diabetic retinopathy. *Mol. Vis.* 2006; 12:336-341.
- Sutomo, Arnida., Febri Hernawati., M. Yuwono. 2010. *Kajian Farmakognostik Simplisia Daun Karamunting (Rhosomyrtus tomentosa) Asal Pelaihari Kalimantan Selatan*. *Sains dan Kimia Terapan* 2010; 4(1): 38 – 50
- Waisbourd M, Goldstein M, Loewenstein. Treatment of diabetic retinopathy with anti VEGF drugs. *J Acta Ophthalmol*, 2011. Vol 89: 2003-7. <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleid=101898> Accessed May15, 2012.
- WHO. 2012. *Diabetes Fact Sheet*. Department of Sustainable Development and Healthy Environment
- WHO. 2019. *Classification of Diabetes Mellitus: Geneva; 2019*. Cataloguing inPublication data, <http://apps.who.int/iris/erl>

LEMBAR PERSETUJUAN

FORMULIR KEIKUTSERTAAN MAHASISWA DALAM KEGIATAN PENELITIAN LP2M UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Yang bertanda tangan di bawah ini:

1. Nama Mahasiswa : Riza Apriani
2. NIM : 04112682024004
3. Tempat/Tanggal Lahir : Palembang/21 April 1989
4. Jurusan/Program Studi/BKU : Farmakologi Kedokteran
5. Telepon/HP : 085273097214
6. Email : rieapril21@yahoo.com
7. Strata pendidikan akademik
Beri tanda silang : a) Strata 1 (S-1)
b) **Strata 2 (S-2)**
c) Strata 3 (S-3)
8. Judul Proposal Skripsi/Tesis/
Disertasi : Efek Fraksi Daun Karamunting (*Rhodomyrtus
Tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Indeks
HOMA-IR Pada Tikus Diabetes Yang Diinduksi
Streptozotocin

Dengan ini menyatakan bersedia dilibatkan dan membantu dalam penelitian dosen:

- a. Nama Dosen Pengusul : Dr. dr. Muhammad. Irsan Saleh, M.Biomed
- b. Judul : Mekanisme Molekuler Ekstrak Daun Karamunting
(*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap
Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model
Diabetes Sebagai Marker dan Target Baru Terapi
Diabetes Mellitus Tipe II

Surat Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dan untuk di pergunakan sebagaimana mestinya.

Indralaya, 20 Januari 2022
Yang menyatakan



(Apt. Riza Apriani, S.Farm)
NIM : 04112682024

**FORMULIR KEIKUTSERTAAN MAHASISWA
DALAM KEGIATAN PENELITIAN
LP2M UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

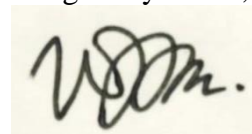
1. Nama Mahasiswa : Wiranti Anggraini
2. NIM : 04112682024010
3. Tempat/Tanggal Lahir : Indralaya/ 01 Januari 1995
4. Jurusan/Program Studi/BKU : Biomedik/Ilmu Biomedik/Farmakologi
5. Telepon / HP : 081264352597
6. Email : wirantianggraini@gmail.com
7. Strata pendidikan akademik : a) Strata 1 (S-1)
Beri tanda silang **b) Strata 2 (S-2)**
c) Strata 3 (S-3)
8. Judul Proposal Skripsi/Tesis/ Disertasi : Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap Kadar MDA dan Aktivitas SOD pada Tikus Model DM Tipe-2

Dengan ini menyatakan bersedia dilibatkan dan membantu dalam penelitian dosen:

- a. Nama Dosen Pengusul : Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
- b. Judul : Mekanisme Molekuler Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Sebagai Marker dan Target Baru Terapi Diabetes Mellitus Tipe II

Surat Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dan untuk di pergunakan sebagaimana mestinya.

Indralaya 20 Januari 2022
Yang menyatakan,



(Wiranti Anggraini)
NIM 04112682024010

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT
SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP/NIPUS/NIDN/NIDK : 196609291996011001
Pangkat/Golongan : Penata/IVa
Jurusan/Prodi : Bagian Farmakologi/Magister Biomedik
Fakultas/ Perguruan Tinggi : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Alamat : Jln. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH Palembang 30126

Dengan ini menyatakan penelitian saya dengan judul:

Mekanisme Molekuler Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Sebagai Marker dan Target Baru Terapi Diabetes Mellitus Tipe II

Yang diusulkan dalam Skema Hibah Unggulan Kompetitif Universitas Sriwijaya tahun anggaran 2022, bersifat original dan belum pernah dibiayai oleh lembaga/sumber dana lain.

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan ini maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku dan mengembalikan seluruh dana penelitian yang telah diterima ke kas Negara.

Demikian Surat Pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan sebenarnya.

Mengetahui,
Ketua LPPM Universitas Sriwijaya

Indralaya, 20 Januari 2022
Yang Menyatakan,

Samsuryadi, S.Si., M.Kom., Ph.D.
NIP. 197102041997021003

Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 196609291996011001

Rp. 10.000

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT
SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP/NIPUS/NIDN/NIDK : 196609291996011001
Pangkat/Golongan : Penata/IVa
Jurusan/Prodi : Bagian Farmakologi/Magister Biomedik
Fakultas/ Perguruan Tinggi : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Alamat : Jln. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH Palembang 30126

Dengan ini menyatakan penelitian saya dengan judul:

Mekanisme Molekuler Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Perbaikan Sensitivitas Insulin Pada Tikus Model Diabetes Sebagai Marker dan Target Baru Terapi Diabetes Mellitus Tipe II

Yang diusulkan dalam Skema Hibah Unggulan Kompetitif Universitas Sriwijaya tahun anggaran 2022, bersifat original dan belum pernah dibiayai oleh lembaga/sumber dana lain.

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan ini maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku dan mengembalikan seluruh dana penelitian yang telah diterima ke kas Negara.

Demikian Surat Pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan sebenarnya.

Mengetahui,
Ketua LPPM Universitas Sriwijaya

Indralaya, 20 Januari 2022
Yang Menyatakan,



Samsuryadi, S.Si., M.Kom., Ph.D.
NIP. 197102041997021003

Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 196609291996011001

BIODATA TIM PENELITI

KETUA PENELITI:

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	Dr. dr. Mgs Irsan Saleh, M.Biomed
2	Jenis kelamin	Laki-laki
3	Jabatan Fungsional	Lektor Kepala
4	NIP / NIK/ Identitas lainnya	19660929 199601 1 001
5	NIDN	0029096608
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Jambi, 29 September 1966
7	E-mail	irsan_saleh_hasani@yahoo.com
8	Nomor Telepon/HP	0812191911635
9	Alamat Kantor	Jln. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH Palembang 30126
10	Nomor Telepon/Fax	(0711) 352342
11	Alamat Rumah	Jl. Sukabangun I Komp. Sarjana Blok B No. 1263 RT.023 RW. 04 Kecamatan Sukarami Palembang

B. Riwayat Pendidikan

2.1. Program:	S-1	S-2	S-3
2.2. Nama PT	Universitas Sriwijaya	Universitas Indonesia	Universitas Indonesia
2.3. Bidang Ilmu	Kedokteran Umum	Biomedik	Biomedik
2.4. Tahun Masuk	1986	1999	2004
2.5. Tahun Lulus	1993	2003	2010
2.6. Judul Skripsi/ Thesis/Disertasi	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Status Gizi Balita Di Desa Sungai Dua Kecamatan Banyuasin I Kabupaten Musi Banyuasin	Analisis peran mutasi gen sitokrom b DNA mitokondria <i>Plasmodium berghei</i> terhadap timbulnya resistensi terhadap	Analisis Ekson 5 Gen Voltage Dependent Anion Channel Isoform 3 (VDAC3) dan Ekspresinya pada Sperma Pria Infertil Astenozoospermia
2.7. Nama Pembimbing /Promotor	dr. Yan Effendy Hasyim, SpHK; dr. Arisman, MB,	Prof. dr. Sangkot Marzuki, Ph.D, DSc; Prof. dr. Herawati Sudoyo, Ph.D; dr. Syafruddin, Ph.D	Prof. Dr. dr, Nukman Moeloek, SpAnd; Dr rer nat. Asmarinah; Vanny Narita, Ph.D

C. Pengalaman Penelitian dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jumlah (juta Rp)
1.	2015	Polimorfisme Gen CYP2A6 dan CYP2E1 Sebagai Biomarker Kerentanan Terjadinya Kanker Nasofaring Pada Berbagai Etnis di Sumatera Selatan	Hibah Fundamental	
	2015	Efek Anti Inflamasi Senyawa Aktif Daun Gaharu (<i>Aquilaria mallacensis</i>) dengan Parameter Kadar TNF- α dan Aktivitas Fagositosis Makrofag pada Human Monocyte Derived Macrophages (hMDMs) secara In vitro serta Elusidasi Struktur Senyawa Aktif Flavunoid	Hibah Strategis Nasional	100.000.000
2.	2016	Potensi Pangan Lokal Bekasam “ Produk Fermentasi Olahan Ikan” Dalam Pencegahan Dislipidemia pada Tikus Putih Model Dislipidemia	Unggulan Kompetitif Unsri	74.950.000
	2016	Marker Molekular Diagnostik, Polimorfisme Gen ACE serta Respon Terapi Penambahan Kombinasi Ekstrak Jintan Hitam Dan Sambung Nyawa Pada Terapi Standar Antiplaquet Pasien Slow Flow Phenomenone Arteri Koronaria Jantung	Hibah Unggulan Profesi	250.000,000
3.	2017	Pembuatan Antibodi Anti-RAGE (Receptor Advanced Glycation Endproducts) dan Perannya terhadap Respon Inflamasi, Angiogenesis dan Stres Oksidatif pada Tikus Putih Model Retinopati Diabetika (Tahun I)	Unggulan Kompetitif Unsri	75.000.000
4.	2018	Pembuatan Antibodi Anti-RAGE (Receptor Advanced Glycation Endproducts) dan Perannya terhadap Respon Inflamasi, Angiogenesis dan Stres Oksidatif pada Tikus Putih Model Retinopati Diabetika (Tahun II)	Unggulan Kompetitif Unsri	75.000.000
5.	2019	Polimorfisme Gen mTOR rs 2536, rs 2295080 dan Analisis Ekspresi Proteinnya Sebagai Kandidat Marker Diagnosis Serta Penentu Keberhasilan Pemberian Sitostatika Neoadjuvant Pada Kanker Payudara	Unggulan Kompetitif Unsri	54.900.000
6.	2020	Efektivitas Anti Inflamasi Daun Karamunting (<i>Rhodomlyrtus tomentosa (Ait.) Hassk</i>) Terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas Dan Efek Protektif Terhadap Komplikasi Nefropati Diabetika Melalui Hambatan AGEs (<i>Receptor Advanced Glycation Endproducts</i>) Pada Tikus Model Diabetes	Unggulan Kompetitif Unsri	55.000.000

**Tuliskan sumber pendanaan: PDM, SKW, Pemula, Fundamental, Hibah Bersaing, Hibah Pekerti, Hibah Pascasarjana, Hikom, Stranas, Kerjasama Luar Negeri dan Publikasi Internasional, RAPID, Unggulan Stranas, Insentif Sinas Kemenristek atau sumber lainnya.*

D. Pengalaman Pengabdian Kepada Masyarakat Dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Pengabdian Kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber*	Jml (Juta Rp)
1.				
2.				
3.				

** Tuliskan sumber pendanaan: Penerapan IPTEKS-SOSBUD, Vucer, Vucer Multitahun, UJI, Sibermas, atau sumber lainnya.*

E. Publikasi Artikel Ilmiah pada Jurnal dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Artikel Ilmiah	ISSN/Volume/Nomor	Nama Jurnal	Link
	2021	Efficacy of Calcipotriol 0.005% Ointment for Uremic Xerosis with Pruritus in Chronic Kidney Diseases Undergoing Hemodialysis Patients: Randomized Double Blind Clinical Trial	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 5/No 3/2021	
	2021	Potential of karamunting (Rhodomyrtus tomentosa) fraction against kidney damage in diabetic rats	Herba Polonica	Volume67/ No.2 /2021	
	2020	Prognostic Test for Mortality and Morbidity Using Procalcitonin and C-Reactive Protein Values in Elderly Patients Post Hip Joint Arthroplasty at Dr. Mohammad Hosein Palembang	Sriwijaya Journal of Surgery	Volume 3/No 2/2020 Hal 61-71	
	2020	The Effect of Soursop Leaves Fraction (Annona squamosa L.) as Anticancer	Eureka Herba Indonesia	Volume 1/No 1/ 2020/Hal 32-40	
	2020	Prevalensi Malaria pada Daerah Endemis Orang Rimba Provinsi Jambi Menggunakan Pemeriksaan Mikroskopis	Jurnal Bahana Kesehatan Masyarakat (Bahana of Journal Public Health)	Volume 4/No 1/2020/Hal 1-4	
	2020	The Importance of Inventory Management in Pharmaceutical Practice	Open Access Indonesia Journal of Social Sciences	Volume 3/No 1/2020/Hal 1-9	
	2020	BSM1 Polymorphism Association in Vitamin D Receptor Genes with the Occurrence of Colorectal Cancer in Palembang, Indonesia	Journal of Southwest Jiaotong University	Volume 55/No 6/2020	
	2020	Inhibition of Receptor for Advanced Glycation End Products as New Promising Strategy Treatment in Diabetic Retinopathy	Open access Macedonian journal of medical sciences	Volume 7/No 23/2020	
	2019	Effect of Pneumothorax Duration on Oxidative Stress Level of Wistar Rat's Lung	Sriwijaya Journal of Surgery	Volume 2/Nomor 2/2019 Hal 41-50	
	2019	The Anticancer Activity of Srikaya Leaves Fraction (Annona squamosa L.): An In Vitro Study	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 3/No 4/2019 Hal 39-44	

2019	Relationship of estrogen beta (ER β) receptor genes polymorphism with epithelial ovarian cancer	Journal of Physics: Conference Series (Proceeding)	Volume 1246/No 1	
2019	Identification of KRAS gene codon 12 polymorphism in colorectal cancer patients at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang	Journal of Physics: Conference Series (Proceeding)	Volume 1246/No 1	
2019	Correlation of Glycated Albumin and Glycated Hemoglobin with Glycemic Control in Patients with Diabetic Chronic Kidney Disease on Hemodialysis	Indonesian Journal of Kidney and Hypertension	Volume 2/No 1/2019/13-17	
2018	The Efficacy of Combination Extract Andrographis peniculata and Syzygium polyanthum on Glucose Uptake in Skletal Muscle in Diabetic Rats	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 2/No 4/2018	
2018	Association between A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type-1 Receptor Gene and Type-2 Diabetic Nephropathy in an Indonesian Malay Population	Acta Medica Indonesiana	Volume 50/No 4/2018/Hal 314-319	
2018	Bekasam" Traditional Fermented Food" Reduces Blood Cholesterol in Wistar Rats Induced High Fat Diet	Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences	Volume 9/No 5/2018	
2018	The Difference of Visual Field Defect on Diabetic Retinopathy Patients Treated with Panretinal Laser Photocoagulation with 20-Milisecond and 100-Milisecond Duration	International Journal of Retina	Volume 1/No 2/2018	
2018	Efficacy of 20% urea cream on uremic pruritus with uremic xerosis in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis	Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin	Volume 30/No 1/2018	
2018	The Role of Vascular Endothelial Growth Factorin Thrombocytosis in Colorectal Cancer Patients	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 2/No 2/2018	
2018	The Development of Prototype Polyclonal Antibody of Receptor Advanced Glycation of Endproducts (RAGE)	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 2/No 1/2018	

2018	Potential efficacy of extracts of <i>Pimpinella alpina</i> , <i>Tribulus terrestris</i> and <i>Eurycoma longifolia</i> in increasing sexual activity in male wistar rats	Medicinal Plants- International Journal of Phytomedicines and Related Industries	Volume 1/No 10/2018	
2017	The Association of Bladder Wall Thickness with Severity of Symptoms in Patients with Overactive Bladder	Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology	2017	
2017	Effect of RAGE-429T/C and Gly82Ser Gene Polymorphism in Diabetic Retinopathy in General Hospital Mohammad Hoesin Palembang	Journal of Research in Medical and Dental Science	Volume 5/ Nomor 5/2017	
2017	Correlation Duration of Oral Steroids Drug Administration by Intraocular Pressure in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Dr. Mohammad Hoesin General Hospital	Journal of Research in Medical and Dental Science	Volume 5/ Nomor 5/2017	
2017	The Efficacy of Lerek Fruits (<i>Phrynium maximum</i>) Extract Related Body Weight, Lipid Profile and Leptin in Wistar Rats-Induced High Fat Diet	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 1/No 1/2017	
2017	Antifungi Effect of Keghenyat Leaves Fraction (<i>Acmella uliginosa</i>) In Vitro Study	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 1/No 1/2017	
2017	The Efficacy of Temu Putih Fraction (<i>Curcuma Zedoaria</i> (Berg) Roscoe) Related Quality and Quantity of Spermatozoa in Male Wistar Rats	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 1/No 1/2017	
2017	Telmisartan Prevents Myocardial Fibrosis via Decreasing Fraction of Collagen Type 1 Volume in Myocardial Tissue in Wistar Rats-Induced High Salt Intake	Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research	Volume 1/No 1/2017	
2017	Korelasi Nilai Procalcitonin Clearance dengan Angka Mortalitas pada Pasien Sepsis yang Dirawat Di ICU dan HCU RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang	Majalah Anestesia dan Critical Care	Volume 35/No 3/2017	
2017	The pediatric index of mortality 3 score to predict mortality in a pediatric intensive care unit in	Paediatrica Indonesiana	Volume 57/No 3/2017	

		Palembang, South Sumatera, Indonesia			
	2017	Duration and dose of antiepileptic drugs and serum calcium levels in children	Paediatrica Indonesiana	Volume 57/No 2/2017	
		Mutations in exon 5, 7 and 8 of human VDAC3 gene in the sperm with low motility	First International Andrologia	44:46-52	
		Polyclonal VDAC3 antibody decreases human sperm motility: a novel approach to male contraception	Medical Journal of Indonesia (MJI)	20:1-10	

F. Pengalaman Penulisan Buku dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul	Jenis Buku (Referensi, Buku Ajar, Monograf, <i>Book Chapter</i>)	ISBN	Penerbit
1.	2015	Enzyme Linked Immuno Assay (ELISA)	Monograf		
2.	2016	Animal Handling Pada Penelitian Biomedis	Monograf		

G. Hak Kekayaan Intelektual (HKI)

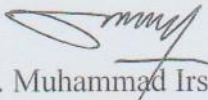
No	Tahun	Judul	Jenis (Paten, Paten Sederhana, Hak Cipta, Merk, Desain Industri, Indikasi Geografis, Rahasia Dagang, Desain Tata Letak Sirkuit Terpadu)	Status (Terdaftar/ <i>Granted</i>)
1.	2019	Proses Ekstraksi Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmanii</i>) Sebagai Suplemen Pendamping Terapi Obat Antipsikotik	Paten (No. Paten: IDP000065320)	Granted
2.	2019	Proses Ekstraksi Buah Ciplukan (<i>Physalis Angulata</i>) Sebagai Anti Pembesaran Kelenjar Prostat Jinak.	Paten (No. Paten: IDP000065407)	Granted

H. Produk Inovasi

No	Tahun	Judul	Jenis (Prototipe Industri, Produk Inovasi, kebijakan)	Keterangan

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima risikonya. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan **Hibah Unggulan Kompetitif** Universitas Sriwijaya.

Palembang, 17 Mei 2021
Pengusul,



Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

ANGGOTA PENELITI:

1. Peneliti I

. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	dr. Subandrate, M.Biomed
2	Pangkat/Golongan	Penata Tk 1/III.d
3	Jabatan Fungsional	Lektor
4	NIP / NIK/ Identitas lainnya	198405162012121006
5	NIDN	16058404
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Tempirai, 16 Mei 1984
7	E-mail	Komp. Sukarami Indah A9/3 Palembang
8	Nomor Telepon/HP	085832434722
9	Alamat Kantor	FK Unsri, Jl. Dr. Ali Komp RSMH Palembang
10	Nomor Telepon/Fax	0711373438
11	Alamat Rumah	subandrate@unsri.ac.id

B. Riwayat Pendidikan

1. Program:	S-1	S-2	S-3
2. Nama PT	Unsri	UI	-
3. Bidang Ilmu	Kedokteran	Biomedik	-
4. Tahun Masuk	2002	2009	-
5. Tahun Lulus	2008	2011	-
6. Judul Skripsi/ Thesis/Disertasi	Karakteristik Penderita Hipertensi di RSMH Palembang Tahun 2005	Karakterisasi Protein Ikat Folat yang Diisolasi dari Susu Sapi Murni	-
7. Nama Pembimbing /Promotor	dr. Zulkhair Ali, SpPD, KGH/dr. Syarif Husin, MS	Prof. dr. Mohamad Sadikin, DSc/drg. Dwirini Retno Gunarti, MS	-

C. Pengalaman Penelitian dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jumlah (juta Rp)
1.	2016	Kadar MDA dan GSH Pasien Preeklamsi	PNPB FK Unsri	30
2.	2017	Korelasi Derajat Keganasan dengan Kadar Asam Urat pada Pasien Kanker	PNPB Unsri	27,5
3	2018	Antiapoptosis Fraksi Aktif Daun Benalu Jeruk Nipis	PNPB Unsri	30
4	2019	Profil Lipid Remaja Obesitas di Palembang	PNPB FK Unsri	27
5	2021	Status Asam folat dalam ASI	PNPB FK Unsri	16

D. Pengalaman Pengabdian Kepada Masyarakat Dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Pengabdian Kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber*	Jml (Juta Rp)
1	2016	Deteksi Sederhana Penyakit DM/Hipertensi	PNPB Unsri	7
2	2017	Pendampingan Keterampilan Deteksi Hipertensi oleh Masyarakat	PNPB Unsri	8

3	2018	Pendampingan Keterampilan Masyarakat Mencegah dan Mengatasi Hiperurisemia	PNPB Unsri	10
4	2019	Pencegahan Hiperkolesterolemia pada Remaja	PNPB Unsri	11,7
5	2021	Edukasi Kandungan ASI dan ASI Eksklusif	PNPB FK Unsri	4

E. Publikasi Artikel Ilmiah pada Jurnal dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul Artikel Ilmiah	ISSN/Volume/Nomor	Nama Jurnal	Link
1.	2016	Potensi Antioksidan Ekstrak Biji Buah Duku	11/1	Molekul	
2.	2016	<u>Smoking tends to decrease glutathione and increase malondialdehyde levels in medical students</u>	35/2	Universa Medicina	
3.	2017	Malondialdehyde levels are higher and glutathione levels are lower in preeclampsia than in normal pregnancies	36/3	Universa Medicina	
4.	2017	Hemostatic Effect of Ethanol Extract of Piper betle, Linn Leaves to Male Mice	12/1	Molekul	
5	2018	The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Thrombocytosis in Colorectal Cancer Patients	2/2	BioScientia Medicina	
6	2018	<u>Korelasi Kadar Asam Urat dengan Derajat Keganasan pada Pasien Kanker Kolorektal</u>	45/7	Cermin Dunia Kedokteran	
7	2019	Cytotoxicity, Antiproliferative and Apoptotic Effect of n-Hexane Fraction of Lime Parasite (Dendroptoe pentandra)	14/1	Molekul	
8	2019	Uji Sitotoksik Ekstrak dan Fraksi Dendroptoe pentandra (L) Miq pada sel T47D	22/3	Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi	
9	2020	Cytotoxic, Antiproliferation, and Necrosis Effects of the n-Hexane Fraction Extract of Gendola Leaf (Basella rubra Linn.)	23/1	Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi	

10	2020	Mean Differences of Total Cholesterol Levels among Vegetarians and Non-Vegetarians at Maha Vihara Maitreya Duta Palembang, Indonesia	<u>56/3</u>	Folia Medica Indonesiana	
11	2021	Effect of glucose on reduced glutathione level in Malay uncomplicated type 2 diabetes patients	4/1	Acta Biochimica Indonesiana	

F. Pengalaman Penulisan Buku dalam 5 Tahun Terakhir

No	Tahun	Judul	Jenis Buku (Referensi, Buku Ajar, Monograf, <i>Book Chapter</i>)	ISBN	Penerbit
-	-	-	-	-	-

G. Hak Kakayaan Intelektual (HKI)

No	Tahun	Judul	Jenis (Paten, Paten Sederhana, Hak Cipta, Merk, Desain Industri, Indikasi Geografis, Rahasia Dagang, Desain Tata Letak Sirkuit Terpadu)	Status (Terdaftar/ <i>Granted</i>)
-	-	-	-	-

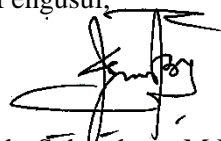
H. Produk Inovasi

No	Tahun	Judul	Jenis (Prototipe Industri, Produk Inovasi, kebijakan)	Keterangan
-	-	-	-	-

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima risikonya. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan Hibah Sateks Universitas Sriwijaya.

Palembang, 24 Januari 2022

Pengusul,



(dr. Subandrate, M.Biomed)
NIP 198405162012121006

2. Peneliti II

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	dr. Nita Parisa, M.Bmd
2	Jabatan Fungsional	Lektor
3	NIP/NIK/No. Identitas lainnya	19881213 201404 2 001
4	Tempat dan Tanggal Lahir	Paris, 13 Desember 1988
5	Alamat Rumah	Jl. Darmapala No.56/57 RT.48 RW.15 Kelurahan Bukit Lama Kecamatan Ilir Barat I Palembang 30139
6	Nomor Telepon/Fax	(0711) 442693
7	Nomor HP	081368768187
8	Alamat Kantor	Jln. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH Palembang 30126
9	Nomor Telepon/Fax	(0711) 352342
10	Alamat e-mail	nitaparisa@unsri.ac.id
11	Mata Kuliah yang Diampu	1. Farmakologi 2. Biomedik

B. Riwayat Pendidikan

1	Program	S-1/Profesi	S-2	S-3
2	Nama PT	Universitas Sriwijaya	Universitas Sriwijaya	-
3	Bidang Ilmu	Kedokteran Umum	Biomedik	-
4	Tahun Masuk	2006	2015	-
5	Tahun Lulus	2011	sekarang	-
6	Judul Skripsi/ Tesis/ Disertasi	Pola Penggunaan Obat Golongan Proton Pump Inhibitor pada Pasien Ulkus Gaster di Instalasi Rawat Inap RSMH Palembang Periode 1 Juni 2008 – 31 Mei 2009	Uji Efektivitas Ekstrak Air Kayu Manis (Cinnamomum burmanii) terhadap Proteksi Kematian Sel Neuron pada Tikus Putih Jantan Wistar dengan Praperlakuan Haloperidol	-
7	Nama Pembimbing/ Promotor	dr. Suyata, Sp.PD-KGEH dr. Sutomo Tanzil, M.Sc	Prof. Dr. dr. H. MT Kamaluddin, MSc, SpFK dr. Theodorus, MMedSc	-

C. Pengalaman Penelitian

No	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jml (Juta Rp)
1.	2015	Efek Ekstrak Kayu Manis pada Kadar Kolesterol Tikus	Sateks	20
2.	2015	Uji Klinik Fase I Teh Celup Gaharu	Pemerintah Bangka	150
3.	2016	Uji Efektivitas Ekstrak Tanaman Ciplukan (Physallis angulata) Sebagai Antihipertiroid Pada Tikus Putih Wistar Model Hipertiroid	Sateks	20
4.	2016	Efficacy Cinamomum in Neuronal Protection on Haloperidol Therapy in Wistar Rats	Hibah FK	30

6.	2016	Uji Khasiat dan Produk Kombinasi Herbal Buah Pinang, Ginseng dan Purwoceng Berefek Afrodisiaka	Hibah Unggulan Profesi	250
----	------	--	------------------------	-----

D. Pengalaman Pengabdian Kepada Masyarakat

No.	Tahun	Judul Pengabdian Kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber	Jml (Juta Rp)
1	2016	Upaya Pembinaan Kesehatan Lansia	FK	10
2	2016	Penyuluhan pembuatan simplisia bahan alam pada kader Puskesmas Kampus Palembang	FK	10
3	2016	Penyuluhan penggunaan obat rasional-swamedikasi pada kader Puskesmas Kampus Palembang	FK	10

E. Pengalaman Penulisan Artikel Ilmiah dalam Jurnal

No.	Judul Artikel Ilmiah	Nama Jurnal	Volume/Nomor/Tahun
1.	Efek Ekstrak Kayu Manis pada Kadar Kolesterol	Jurnal Kedokteran Universitas Lampung	1/1/2016
2.	Efek Ekstrak Daun Salam pada Kadar Glukosa Darah	Jurnal Kedokteran Universitas Lampung	2/1/2016
3.	The Effectivity Cinnamon Alcoholic Extract to the Cholesterol on Hypercholesterolemia Rat Model	Proceeding ICBME	1/2016

F. Pengalaman sebagai Pemakalah Seminar Ilmiah (*Oral Presentation*)

No	Nama Temu ilmiah	Judul Artikel Ilmiah	Waktu dan Tempat
1.	Seminar Nasional FK UNILA	Efek Ekstrak Kayu Manis pada Kadar Kolesterol	24 Oktober 2015 Hotel Sheraton Lampung
2.	Seminar PEPKI VIII	Efek Ekstrak Daun Salam pada Kadar Glukosa Darah	29 Oktober 2016 Hotel Novotel Lampung
3.	International Conference on Biosciences & Medical Engineering (ICBME 2016)	The Effectivity Cinnamon Alcoholic Extract to the Cholesterol on Hypercholesterolemia Rat Model	10 November 2016 UTM Johor Bahru

G. Karya Buku dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Judul Buku	Tahun	Jumlah Halaman	Penerbit
1.	Antidiabetik Oral	2017	78	IKAFI

H. Perolehan HKI dalam 10 Tahun Terakhir

No.	Judul/ Tema HKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID
1.	-	-	-	-

I. Pengalaman Merumuskan Kebijakan Publik/ Rekayasa Sosial Lainnya dalam 10 Tahun Terakhir

No.	Judul/Tema/Jenis Rekayasa Sosial Lainnya yang Telah Diterapkan	Tahun	Tempat Penerapan	Respon Masyarakat
1.	-	-	-	-

J. Penghargaan dalam 10 tahun Terakhir (dari pemerintah, asosiasi atau institusi lainnya)

No.	Jenis Penghargaan	Institusi Pemberi Penghargaan	Tahun
1.	-	-	-

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima sanksi.

Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengusulan Hibah Penelitian SATEKS Universitas Sriwijaya.

Indralaya, 20 Januari 2022
Ketua Peneliti,



dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP. 19881213 201404 2 001