



Pengaruh Flavonoid Daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap Kadar Gula Darah, Serum MDA dan SOD pada Diabetes Melitus

Wiranti Anggraini^{1*} AM.T. Kamaluddin², Mgs. Irsan Saleh³

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran,
Universitas Sriwijaya, Sumatera Selatan, Indonesia
Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali.

^{2,3}Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Sumatera
Selatan, Indonesia

*Corresponding author: wirantianggraini@gmail.com

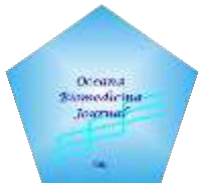
Abstrak

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin atau kerja insulin maupun keduanya. Diabetes melitus dapat dikategorikan menjadi dua jenis yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan tipe 2 (DMT2). Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) merupakan kondisi yang sering disebut dengan DM yang bergantung insulin sedangkan DMT2 merupakan sebaliknya. Diabetes melitus tipe 2 sebagian besar ditandai oleh adanya kondisi hiperglikemia, defisiensi relatif insulin, dan resistensi insulin. Pada kondisi DM, jumlah radikal bebas yang berlebihan akan mengoksidasi dan mendegradasi komponen lipid pada membran sel sehingga terjadi peroksidasi lipid. Akibat dari terjadinya peningkatan radikal bebas, peroksidasi lipid membran sel juga akan diikuti dengan meningkatnya produk akhir yang disebut malondialdehida (MDA) dan penurunan Superoksida Dismutase (SOD). Tujuan literatur review ini adalah untuk mengumpulkan literatur terkait pengaruh flavonoid sebagai antioksidan terhadap kadar glukosa darah, serum MDA dan SOD pada kondisi diabetes melitus, dalam kurun waktu 2013-2021. Kumpulan referensi yang didapat kemudian ditelaah dan disusun secara sistematis untuk dibahas lebih lanjut. Secara garis besar dapat dikatakan bahwa flavonoid memiliki efek sebagai antioksidan yang berpengaruh terhadap kadar glukosa darah, penurunan kadar MDA, dan peningkatan kadar SOD pada diabetes melitus.

Kata Kunci : flavonoid, glukosa darah, malondialdehida, dan superoksida dismutase

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin atau kerja insulin maupun keduanya (Kaneto, 2015). Diperkirakan jumlah penderita DM akan meningkat menjadi 366 juta pada tahun 2030 (Wu, Xiao and Graves, 2015). Menurut *World Health Organization*



(WHO) mendefinisikan DM merupakan salah satu penyakit kronik, yang disebabkan karena pankreas tidak dapat memproduksi insulin dalam jumlah cukup, atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif. *World Health Organization* telah melaporkan peningkatan prevalensi DM selama beberapa dekade terakhir di berbagai belahan dunia (Fan, 2017). Diperkirakan jumlah penderita DM akan meningkat menjadi 366 juta pada tahun 2030 (Wu, Xiao and Graves, 2015).

Diabetes melitus dapat dikategorikan menjadi dua jenis yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan tipe 2 (DMT2). Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) merupakan kondisi yang sering disebut dengan DM yang bergantung insulin sedangkan DMT2 merupakan sebaliknya. Diabetes melitus tipe 2 sebagian besar ditandai oleh adanya kondisi hiperglikemia, defisiensi relatif insulin, dan resistensi insulin (Baynest, 2015).

Kondisi yang menandai DMT2 adalah terjadinya disfungsi pada sel β pankreas dan terjadinya resistensi insulin (Arifin, 2016). Resistensi insulin adalah suatu kondisi insulin tidak bekerja secara optimal terhadap sel-sel yang menjadi targetnya, seperti sel lemak, sel otot, dan sel hepar. Akibatnya sel β -pankreas akan mensekresikan insulin dalam jumlah yang relatif lebih besar agar homeostasis glukosa darah dapat dipertahankan, yang akan menyebabkan terjadinya hiperinsulinemia kompensatoir dalam upaya mempertahankan keadaan euglikemia (Ozougwu, 2013).

Hiperglikemia kronik merupakan keadaan yang dapat menyebabkan berkurangnya sintesis dan sekresi insulin di satu sisi dan merusak sel β secara gradual. Pada DMT2, sel β pankreas yang terpajan dengan hiperglikemia akan memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS merupakan molekul kimia



reaktif, mengandung oksigen seperti H_2O_2 , dan radikal bebas seperti anion superoksida serta radikal hidroksil (Umeno *et al.*, 2016).

Sejumlah mekanisme pertahanan antioksidan seluler utama untuk menetralkan efek merusak dari radikal bebas ini. Superoksida dismutase (SOD) terdistribusi paling banyak di dalam tubuh. Superoksida dismutase termasuk dalam golongan metaloenzim dan sebagian besar terletak pada organ hati (Rahmawati, Rachmawati *and* Winarsi, 2014).

Pada kondisi DM, jumlah radikal bebas yang berlebihan akan mengoksidasi dan mendegradasi komponen lipid pada membran sel sehingga terjadi peroksidasi lipid. Akibat dari terjadinya peningkatan radikal bebas, peroksidasi lipid membran sel juga akan diikuti dengan meningkatnya produk akhir yang disebut malondialdehid (MDA) (Herdiani *and* Wikurendra, 2021).

Malondialdehid dan SOD merupakan salah satu biomarker dari stres oksidatif. Jika enzim SOD jumlahnya berkurang, maka mitokondria pada sel β pankreas akan mengalami stres oksidatif yang membentuk ROS sehingga menyebabkan sel β akan mengalami disfungsi sehingga terjadi penyakit diabetes (Rani *et al.*, 2016).

Daun karamunting (*Rhodomirtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) mengandung senyawa golongan fenol, flavonoid, saponin, tanin, steroid dan triterpenoid. Hasil penelitian menunjukkan bahwa flavonoid mempunyai aktivitas sebagai antidiabetes dengan mekanisme seperti antioksidan. Pada penelitian sebelumnya, hasil pengujian antioksidan metode DPPH pada ekstrak daun, kulit batang dan tumbuhan karamunting menunjukkan ekstrak daun memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat (Roni, Astary *and* Nawawi, 2018).



Dalam penelitian sebelumnya juga dibuktikan bahwa pemberian ekstrak buah karamunting yang kaya akan flavonoid dalam dosis 5, 25, 125 mg/kg BB selama tiga hari secara berturut-turut terhadap mencit Kunming jantan yang berumur 8 minggu dengan berat sekitar 20 ± 2 g, dapat meningkatkan aktivitas dari SOD dan GSH-Px (*glutation*), serta menunjukkan penurunan terhadap kadar MDA (malondialdehida) dalam serum mencit (Wu, Xiao *and* Graves, 2015).

Berdasarkan hal tersebut akan penting untuk diketahui bagaimana pengaruh flavonoid yang terkandung didalam ekstrak air daun karamunting terhadap kadar glukosa darah, serum MDA, dan ekspresi SOD pada diabetes melitus. Penelitian tersebut diambil untuk dilakukan literatur review.

Metode

Literatur riview untuk mengetahui pengaruh flavonoid dari daun karamunting (*R. tomentosa* (Ait.) Hassk) terhadap kadar serum MDA dan ekspresi SOD.

1. Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Pemeriksaan dilakukan setelah 4 minggu dinduksi diet tinggi lemak dan setelah 2 minggu pemberian ekstrak ekstrak air daun karamunting. Diukur dengan menggunakan metode GOD-PAP. Hewan coba dipuasakan terlebih dahulu, kemudian dianastesi secara intramuskular menggunakan ketamin 0,2 ml yang diberikan pada bagian otot paha bagian belakang. Darah diambil dari bagian sinus orbitalis hewan coba menggunakan tabung mikro hematokrit, kemudian ditampung dengan menggunakan tabung. Tabung disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit. Serum diambil sebanyak 100 μ L lalu diperiksa menggunakan alat spektrofotometer dengan metode GOD- PAP.



2. Pengukuran MDA

Pengukuran kadar MDA menggunakan ELISA rat kit Abclonal dengan nomor RK09070 untuk mengukur serum MD. Pengukuran menggunakan *serum separator tube* (SST) dan biarkan selama 30 menit pada temperatur ruangan sebelum dilakukan sentrifugasi 1000 x g selama 15 menit. Pisahkan serum dan langsung lakukan pemeriksaan, lalu sample disimpan pada suhu $\leq -20^{\circ}\text{C}$. Hindari pengulangan *freeze-thaw*. A, pengukuran kadar sesuai dengan pedoman pada kit tersebut.

3. Ekspresi SOD

Sampel hepar dipotong sebanyak $\pm 50-100$ mg, masukkan ke dalam tabung eppendorf

RNAiso Plus ditambahkan sebanyak 0,5 cc, sampel ditumbuk sampai hancur, RNAiso Plus ditambahkan kembali sebanyak 0,5 cc, kemudian simpan pada suhu ruang selama 5 menit. Tambahkan 0,2 cc kloroform (tutup dengan aluminium foil), vortex selama 15 detik atau sampai homogen, sentrifugasi 15.000 RPM, 4°C selama 15 menit. Setelah disentrifugasi akan muncul 3 lapisan. Ambil 0,6 cc supernatan dan pindahkan ke dalam tabung eppendorf, tambahkan 0,5 cc isopropanolol dengan perbandingan isopropanolol:supernatan = 1:1. Bolak-balikkan tabung eppendorf sampai muncul benang-benang putih. Sentrifugasi 15.000 RPM, 4°C selama 10 menit. Buang cairan supernatan sampai terlihat pellet (warna putih) di dasar tabung eppendorf. Setelah kering, tambahkan 1 cc etanol 70% dalam larutan DEPC, lalu bolak-balikkan berulang kali. Sentrifugasi 15.000 RPM, 4°C selama 5 menit dan buang cairan supernatan dan keringkan sempurna. Tambahkan DEPC 30-50 μL (tergantung pellet). Inkubasi pada suhu 55°C selama 10 menit. Kemudian didapatkan total RNA



solution dan disimpan pada suhu - 80°C.

Hasil dan Pembahasan

Pada kondisi DM, sel beta gagal untuk melakukan kompensasi resistensi insulin, mengakibatkan intoleransi glukosa, dan akhirnya, hiperglikemia puasa dan gejala diabetes jelas terlihat (Wysham *and* Shubrook, 2020). Ekstrak air daun karamunting (*R. tomentosa* (Ait.) Hassk.) mampu menurunkan kadar glukosa darah sesuai dengan studi sebelumnya yang menyatakan bahwa karamunting berkhasiat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus DM (Sinata *and* Arifin, 2016).

Hasil uji fitokimia penelian menunjukkan bahwa ekstrak air daun karamunting positif mengandung flavonoid, tannin, saponin, terpenoid/steroid, dan kuinon, yang ternyata sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya. Senyawa-senyawa tersebut merupakan senyawa aktif yang memiliki peran biologis, baik sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri maupun sebagai antidiabetik (Dwicahmi, Khotimah *and* Bangsawan, 2015). Senyawa yang berperan dalam menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat kerja enzim alfa glukosidase adalah saponin, flavonoid, dan terpenoid (Fitrilia, 2017).

Kemampuan flavonoid dalam menurunkan kadar gula darah juga berperan sebagai inhibitor enzim maltase dan α amylase. Selain itu flavonoid juga mampu menstimulasi pengambilan glukosa di otot melalui regulasi GLUT-4 (Anggraini, 2020). Adapun peran lain flavonoid sebagai antioksidan yang memiliki kaitan yang sangat erat dapat meningkatkan sekresi insulin melalui perbaikan sel langerhans, maka jumlah insulin yang dihasilkan akan mengalami peningkatan sehingga glukosa darah



akan masuk ke dalam sel dan glukosa darah di dalam tubuh akan menurun (Wijayanti and Rosyid, 2015).

Senyawa antidiabetik lain yang merupakan turunan flavonoid adalah quercetin (Dewijanti *et al.*, 2019). Quercetin memiliki mekanisme aksi pada diabetes melitus dengan menstimulasi translokasi GLUT-4 dan ekspresinya di otot rangka, dan peradangan di jaringan adiposa seperti Nrf2, heme oxygenase-1 dan NFkB, dan menghambat GLUT 2 sehingga menurunkan penyerapan glukosa dan fruktosa usus (Vinayagam and Xu, 2015).

Kandungan metabolit sekunder didalam ekstrak air daun karamunting berupa flavonoid diketahui memiliki kemampuan dalam mempengaruhi kadar MDA pada serum tikus (Susilawati, Idar and Aritonang, 2019); Flavonoid merupakan suatu senyawa yang erat kaitannya sebagai zat yang mempunyai potensi sebagai antioksidan bagi tubuh. Aktivitas antioksidan dari flavonoid terkait dengan gugus –OH fenolik yang dapat menangkap atau menetralkan radikal bebas seperti ROS. Flavonoid dapat mencegah komplikasi atau progresifitas DM dengan cara membersihkan radikal bebas yang berlebih yaitu dengan memutus rantai reaksi radikal bebas, mengikat ion logam (*chelating*), dan memblok jalur poliol dengan cara menghambat enzim aldosa reductase (Roni, Astarly and Nawawi, 2018).

Kurangnya aktivitas antioksidan seperti SOD yang disebabkan karena metabolisme glukosa yang berlebihan, semakin menambah konsentrasi peroksida yang dihasilkan, yang akhirnya semakin terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan (Sinha, Padmeodev and Jana, 2020). Quercetin yang merupakan turunan flavonoid mampu menurunkan peroksidasi lipid, memperbaiki



penanda stres oksidatif, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD (Vinayagam and Xu, 2015).

Flavonoid dapat meningkatkan aktivitas SOD dengan cara berperan sebagai *scavenger* anion superoksida, pengkelat logam, dan menghambat kerja enzim penghasil radikal superoksida (Rahmawati, Rachmawati and Winarsi, 2014).

Kesimpulan

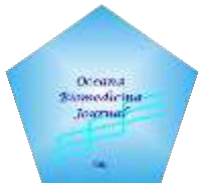
Tingginya kadar glukosa darah puasa diikuti dengan tingginya kadar MDA, hal ini terjadi akibat peningkatan hiperglikemia dapat mempromosikan peningkatan peroksidasi lipid, sehingga meningkatkan produksi MDA dan menurunkan SOD. Setelah hewan coba diinduksikan ekstrak air daun karamunting yang mengandung flavonoid ternyata mampu menekan produksi MDA dan meningkatkan ekspresi SOD.

Daftar Pustaka

- Anggraini, A. (2020) 'Manfaat Antioksidan Daun Salam Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Penurunan Apoptosis Neuron di Hippocampus Otak Tikus yang Mengalami Diabetes', *Jurnal Medika Utama*.
- Arifin, A. L. (2016) 'Panduan terapi diabetes mellitus tipe 2 terkini', *Repositori Unpad*.
- Baynest, H. W. (2015) 'Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus', *Journal of Diabetes & Metabolism*. doi: 10.4172/2155-6156.1000541.
- Dewijanti, I. D. et al. (2019) 'Bioactivities of Salam leaf (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp)', in *AIP Conference Proceedings*. doi: 10.1063/1.5132499.
- Dwicahmi, P., Khotimah, S. and Bangsawan, P. I. (2015) 'Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 70% Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Vibrio Cholerae* Secara In Vitro', *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*.



- Fan, W. (2017) 'Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease', *Cardiovascular Endocrinology*. doi: 10.1097/XCE.0000000000000116.
- Fitrilia, T. (2017) 'INHIBISI ENZIM α -GLUKOSIDASE MENGGUNAKAN EKSTRAK DAUN BENALU CENGKEH (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Mic)', *JURNAL AGROINDUSTRI HALAL*. doi: 10.30997/jah.v3i1.693.
- Herdiani, N. and Wikurendra, E. A. (2021) 'Effect Of Roselle Petal Extract On Decreased Levels Of Mda In Rats With Type 2 Diabetes', *Journal of Health Sciences*. doi: 10.33086/jhs.v14i1.1688.
- Kaneto, H. (2015) 'Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus', *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. doi: 10.1093/med/9780199235292.003.1336.
- Ozougwu, O. (2013) 'The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus', *Journal of Physiology and Pathophysiology*. doi: 10.5897/jpap2013.0001.
- Rahmawati, G., Rachmawati, F. N. and Winarsi, H. (2014) 'AKTIVITAS SUPEROKSIDA DISMUTASE TIKUS DIABETES YANG DIBERI EKSTRAK BATANG KAPULAGA DAN GLIBENKLAMID', *Scripta Biologica*. doi: 10.20884/1.sb.2014.1.3.42.
- Rani, V. *et al.* (2016) 'Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies', *Life Sciences*. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
- Roni, A., Astary, A. and Nawawi, A. (2018) 'Uji Aktivitas Antioksidan, Penetapan Kadar Fenolik dan Flavonoid Total Ekstrak Etanol dari Daun, Batang, dan Kulit Batang Karamunting (*Melastoma malabathricum* L.)', *Jurnal Sainstech Farma*.
- Sinata, N. and Arifin, H. (2016) 'Antidiabetic Effect of Air Leaf Fraction of Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) in diabetic mice', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*.
- Sinha, D., Padmeodev, S. R. and Jana, D. (2020) 'STUDY OF LIPID PEROXIDE AND LIPID PROFILE IN DIABETES MELLITUS', *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH*. doi: 10.36106/ijsr/8531190.
- Susilawati, E., Idar, I. and Aritonang, M. P. U. (2019) 'PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN KEREHAU (*Callicarpa longifolia* Lamk.) PADA KADAR MALONDIALDEHID HEWAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN', *Media Informasi*. doi: 10.37160/bmi.v15i1.230.
- Umeno, A. *et al.* (2016) 'Antioxidative and antidiabetic effects of natural polyphenols and isoflavones', *Molecules*. doi: 10.3390/molecules21060708.
- Vinayagam, R. and Xu, B. (2015) 'Antidiabetic properties of dietary flavonoids: A cellular mechanism review', *Nutrition and Metabolism*. doi: 10.1186/s12986-015-0057-7.
- Wijayanti, R. and Rosyid, A. (2015) 'EFEK EKSTRAK KULIT UMBI BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR



GLUKOSA DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN', *jurnal ilmu farmasi dan farmasi klinik*.

- Wu, Y. Y., Xiao, E. and Graves, D. T. (2015) 'Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease', *International journal of oral science*. doi: 10.1038/ijos.2015.2.
- Wysham, C. and Shubrook, J. (2020) 'Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications', *Postgraduate Medicine*. doi: 10.1080/00325481.2020.1771047.