

**PENGARUH EKSTRAK BIJI CHIA (*Salvia Hispanica* L.) TERHADAP
KADAR GULA DARAH SEWAKTU DAN KADAR MDA
Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi
Streptozotosin**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Diajukan oleh

Syafinda Meisari Trisnani

30101900187

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH EKSTRAK BIJI CHIA (*Salvia Hispanica L.*) TERHADAP KADAR
GULA DARAH SEWAKTU DAN KADAR MDA**
Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Streptozotosin

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Syafinda Meisari Trisnani

30101900187

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 4 Juli 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Dewan Penguji I

Dr. dr. Chodidjah, M.Kes. PA

Dra. Eni Widayati, M.Si

Pembimbing II

Dewan Penguji II

Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si

Semarang, 4 Juli 2022

Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp. KF. SH.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Syafinda Meisari Trisnani

NIM : 30101900187

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

PENGARUH EKSTRAK BIJI CHIA (*Salvia Hispanica L.*) TERHADAP KADAR GULA DARAH SEWAKTU DAN KADAR MDA

(Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Di Induksi Streptozotosin)

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 4 Juli 2022



Syafinda Meisari Trisnani

PRAKARTA

Assalammua'laikum warohmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillah, segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala karunia dan ridho-NYA, sehingga karya tulis ilmiah dengan judul “Pengaruh Ekstrak Biji Chia (*Salvia Hispanica* L.) Terhadap Kadar Gula Darah Sewaktu dan Kadar MDA” ini dapat diselesaikan.

Karya tulis ilmiah ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya, kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. Dr. dr. Chodidjah M.Kes dan Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo M.Kes, selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. Dra. Eni Widayati, M.Si dan Azizah Hikmah Safitri, S.Si, M.Si, selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan, ilmu, arahan, dan saran serta

kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.

4. Kedua orang tua saya, Bapak Setyo Trisnadi dan Ibu Heny Budiarti yang telah memberikan doa, kesabarannya, dukungan, fasilitas, waktunya dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah.
5. Saudara saya Mas Hendy, Mas Reza, Mbak Rani, Mbak Mila yang telah memberikan doa, dukungan, kesabarannya, waktunya dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Teman-teman terdekat saya (Alvina, Selly, Hasna, Anisa, Budi, Icha, Cendani) yang telah menemani, selalu ada, mendukung, selalu percaya dan menyemangati selama masa perkuliahan saya.
7. Teman sejawat angkatan 2019 yang menjadi teman seperjuangan demi mendapatkan gelar sarjana kedokteran.
8. Kepada semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.
9. Terakhir dan tidak kalah penting, untuk Syafinda Meisari terima kasih karena sudah bertahan dan berjuang, *you doing a great job for never give up even you can able to let it go at that time, you are not the best or you are not the number one but you can survive as you can is the best ever. Keep going your life, because it's not the end of life, you have your future and you deserve to be happy.*

Dengan keterbatasan pengalaman, ilmu maupun pustaka yang ditinjau, penulis

menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan dan pengembangan lanjut agar benar benar bermanfaat. Oleh sebab itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar karya tulis ilmiah ini lebih sempurna serta sebagai masukan bagi penulis untuk penelitian dan penulisan karya ilmiah di masa yang akan datang.

Akhir kata, penulis berharap karya tulis ilmiah ini memberikan manfaat bagi kita semua terutama untuk pengembangan ilmu pengetahuan yang ramah lingkungan.

Wassalammua'laikum warohmatullahi wabarakatuh



Semarang, 9 Juni 2022

Syafinda Meisari Trisnani

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	i
PRAKARTA.....	i
DAFTAR ISI	v
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI	xii
BAB I <u>PENDAHULUAN</u>	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II <u>TINJAUAN PUSTAKA</u>	6
2.1 Gula Darah Sewaktu (GDS)	6
2.2 Diabetes melitus.....	6
2.2.1 Definisi.....	6
2.2.2 Epidemiologi	7
2.2.3 Patofisiologis	8

2.2.4	Faktor Risiko	9
2.2.5	Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus	10
2.2.6	Terapi Diabetes Melitus	11
2.3	Malondialdehyde (MDA)	13
2.4	Biji Chia.....	15
2.5	Kandungan antioksidan pada biji chia.....	21
2.6	Streptozotosin (STZ)	22
2.7	Pengaruh Ekstrak Biji Chia terhadap kadar Gula Darah Sewaktudan kadar MDA	24
2.8	Kerangka Teori	27
2.9	Kerangka Konsep.....	29
2.10	Hipotesis	29
BAB III METODE PENELITIAN		30
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	30
3.2	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	31
3.2.1	Identifikasi Variabel.....	31
3.2.2	Variabel Bebas.....	32
3.2.3	Variabel Tergantung	32
3.2.4	Variabel Pengganggu	32
3.2.5	Variabel Antara	32
3.2.6	Definisi Operasional	32
3.3	Populasi dan Sampel	34
3.3.1	Populasi.....	34
3.3.2	Sampel Penelitian	34
3.3.3	Kriteria Sampel.....	35

3.3.4	Kriteria inklusi.....	35
3.3.5	Kriteria dropout	35
3.3.6	Teknik Penentuan Sampel.....	35
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian	36
3.4.1	Bahan Penelitian	36
3.4.2	Alat alat yang digunakan adalah	36
3.4.3	Hewan Coba	37
3.5	Cara Penelitian.....	37
3.5.1	Prosedur Penelitian	37
3.5.2	Alur Penelitian.....	41
3.6	Tempat dan Waktu Penelitian.....	42
3.6.1	Tempat Penelitian	42
3.6.2	Waktu Penelitian	42
3.7	Analisis Data.....	42
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	43
4.1	Hasil Penelitian	43
4.1.1	Kadar Gula Darah Sewaktu.....	44
4.1.2	Kadar MDA.....	46
4.2	Pembahasan	47
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	55
5.1	Kesimpulan.....	55
5.2	Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA		56
LAMPIRAN		61

DAFTAR SINGKATAN



ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
ACC	: <i>Acetyl CoA Carboxylase</i>
ALA	: <i>Alpha Linolenic Acid</i>
AMP	: <i>Activated Protein Kinase</i>
AMPK	: <i>Adenosine 5'-Monophosphate-Activated Protein Kinase</i>
ATP	: <i>Adenosina Trifosfat</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FAT	: <i>Fatty Acid Translocase</i>
GDS	: <i>Gula Darah Sewaktu</i>
GLP-1	: <i>Glucagon Like Peptide-1</i>
GLUT-4	: <i>Glucose Transporter Type 4</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HFD	: <i>High-Fat Diet</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
MDA	: <i>Malondialdehida</i>
MUFA	: <i>Monounsaturated Fatty Acids</i>
NGSP	: <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substance</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Klasifikasi Diabetes Melitus berdasarkan Etiologinya menurut PERKENI 2019	9
Tabel 2. 2 Kriteria diagnosis diabetes melitus berdasarkan PERKENI 2019	11
Tabel 2. 3 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes Menurut PERKENI 2019.....	11
Tabel 2. 4 Terapi farmakologis untuk Diabetes Melitus menurut PERKENI, 2019	11
Tabel 2. 5 Komposisi Gizi Biji Chia	19
Tabel 2. 6 Komposisi Vitamin Pada Biji Chia	20
Tabel 2. 7 Mineral Pada Biji Chia	20
Tabel 2. 8 Konsentrasi Antioksidan Pada Biji Chia.....	22
Tabel 4. 1 Hasil analisis rerata kadar gula darah sewaktu dan kadar MDA.....	44
Tabel 4. 2 Hasil Uji Post Hoc Rerata Kadar Gula Darah Sewaktu.....	46
Tabel 4. 3 Hasil Uji Post Hoc Rerata Kadar MDA.....	47

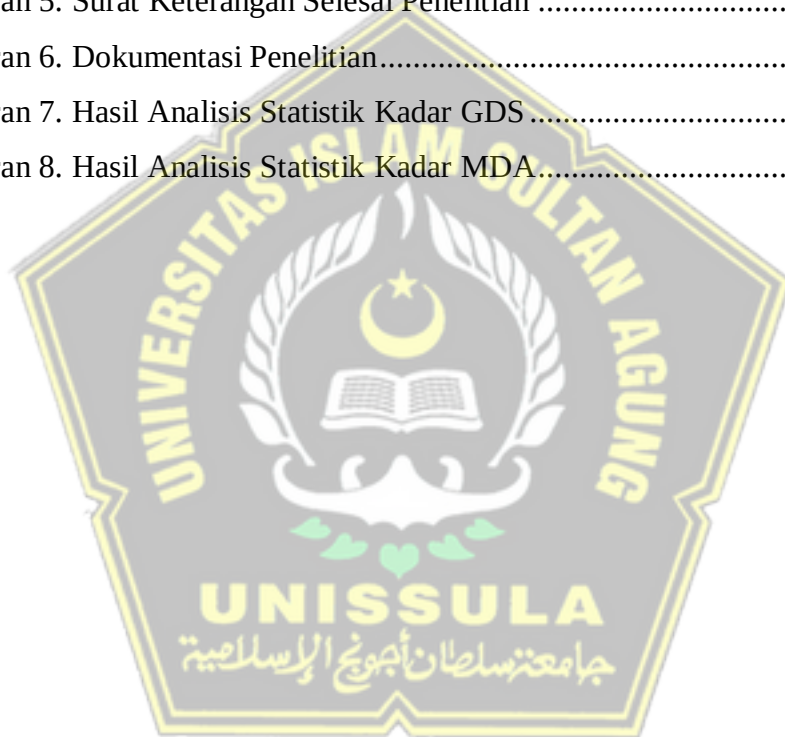
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur Metformin	13
Gambar 2. 2 Areal Penanaman Chia (A), Tanaman Chia (B), Bunga Tanaman Chia (C), Tanaman Chia Siap Panen (D)	17
Gambar 2. 3 Biji Chia Dengan Beragam Warna	18
Gambar 2. 4 Biji Chia	18
Gambar 2. 5 Kerangka Teori.....	28
Gambar 2. 6 Kerangka Konsep.....	29
Gambar 3. 1 Rancangan Penelitian.....	30
Gambar 3. 2 Alur Penelitian.....	41



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	61
Lampiran 2. Surat Ijin Penelitian.....	62
Lampiran 3. Hasil Pemeriksaan Kadar GDS.....	63
Lampiran 4. Hasil Pemeriksaan Kadar MDA	64
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian	65
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	66
Lampiran 7. Hasil Analisis Statistik Kadar GDS	68
Lampiran 8. Hasil Analisis Statistik Kadar MDA.....	71



INTISARI

Hiperglikemia merupakan kondisi dimana tubuh mengalami peningkatan kadar gula darah dan merupakan suatu manifestasi klinis dari DM tipe 2 yang akan meningkatkan ROS sehingga terjadi ketidakseimbangan antioksidan yang berakibat menjadi stres oksidatif salah satu biomarkernya yaitu MDA. Biji chia mengandung antioksidan yang tinggi sehingga efektif untuk menurunkan stres oksidatif yang diakibatkan oleh hiperglikemia pada DM tipe 2. Tujuan penelitian untuk membuktikan pengaruh ekstrak biji chia terhadap kadar GDS dan kadar MDA pada tikus model DMT2 dengan injeksi STZ.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *Posttest Only Control Group Design*. Jumlah sampel 25 ekor tikus wistar jantan yang berusia 3-4 bulan dengan berat 180-200 gram dan diadaptasi selama 7 hari, dibagi 5 kelompok secara acak yaitu kelompok perlakuan P0 sebagai kontrol, P1 sebagai kontrol positif, P2 sebagai kontrol negatif, P3 untuk di injeksi STZ dan ekstrak biji chia dosis 4,5 mg/KgBB/hari, P4 untuk di injeksi STZ dan ekstrak biji chia dosis 13,5 mg/KgBB/hari. Lama perlakuan 7 hari. Sampel darah diambil dari v. *Ophtalmica* pada hari ke 14. Pemeriksaan kadar GDS menggunakan metode ELISA dan pemeriksaan kadar MDA menggunakan metode TBARS, data dianalisis dengan uji *Anova*.

Rerata kadar GDS P0: $127,6 \pm 2,8$; P1: $204,6 \pm 6,1$; P2: $76,2 \pm 1,3$; P3: $45,6 \pm 2,07$; P4: $40 \pm 1,58$. Rerata kadar MDA dalam satuan nmol/ml P0: $0,93 \pm 0,04$; P1: $1,20 \pm 0,01$; P2: $0,73 \pm 0,04$; P3: $0,44 \pm 0,03$; P4: $0,22 \pm 0,20$. Hasil uji *Anova* diperoleh *P value* 0,000 dan hasil uji *post hoc* LSD antar kelompok diperoleh *P value* 0,000 ($<0,05$).

Terdapat perbedaan yang bermakna dalam menurunkan kadar GDS dan kadar MDA antara ekstrak biji Chia dosis 4,5 mg/KgBB/hari dan 13,5 mg/kgBB/hari.

Kata kunci : Biji chia, MDA, GDS, DM tipe 2.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (D M) merupakan suatu kelainan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat defisiensi sekresi insulin atau ketika terjadi resistensi insulin. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) (2017) epidemi Diabetes di Indonesia menunjukkan peningkatan dan kemungkinan untuk terus meningkat. Berdasarkan data dari IDF Diabetes Atlas edisi 8th 2017 Indonesia menempati peringkat keenam di dunia setelah Tiongkok, India, Amerika Serikat, Brazil dan Meksiko yang memiliki penderita diabetes dengan usia kurang lebih 20-79 tahun berjumlah 10,3 juta orang. Tahun 2019 *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa sedikitnya sekitar 463 juta orang dengan usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes. Indonesia memiliki jumlah penderita diabetes yaitu 10,7 juta dan menempati peringkat ke-7 dari 10 negara, serta satu-satunya negara berasal dari Asia Tenggara yang masuk kedalam peringkat tersebut.

Stres oksidatif merupakan suatu kondisi yang ditimbulkan oleh peningkatan produksi radikal bebas atau berkurangnya dari aktivitas antioksidan yang optimal. Stres oksidatif pada jaringan dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti aterosklerosis, diabetes, rematik artritis. Kondisi hiperglikemia pada DM akan memperburuk dari pembentukan ROS yang mengalami peningkatan apoptosis sel endotel secara *in vitro* dan *in vivo* sehingga menunjukkan

peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan kapasitas antioksidan (Prawitasari, 2019). Stres oksidatif pada penderita DM dapat terjadi dikarenakan reaksi glikasi dan oksidasi lipid yang akan mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan antara antioksidan dan oksidan dalam plasma sel sehingga meningkatkan pembentukan ROS (Hendriyani, Prameswari dan Suharto, 2018).

Stres oksidatif lebih mudah terjadi pada penderita DM tipe 2 karena adanya peningkatan kadar glukosa darah sewaktu $236,2 \pm 69,9$ mg/dL dibandingkan pada orang sehat yang kadar glukosa darah sewaktu $101,9 \pm 13,6$ mg/dL (Diyah, 2014). Penelitian terdahulu oleh Diyah Candra Anita K (2014), stres oksidatif terjadi dibuktikan dengan peningkatan dari *malondialdehid* (MDA) serum serta jaringan yang terbentuk berasal dari peroksidasi lipid di membran sel.

Untuk mencegah terjadinya akumulasi jumlah stres oksidatif serta kadar glukosa darah yang tinggi maka dibutuhkan konsumsi nutrisi dengan kandungan antioksidan yang cukup tinggi, salah satunya tanaman dengan kandungan antioksidan yang relatif tinggi ialah biji chia (*Salvia Hispanica* L.). Penelitian tentang biji chia masih sangat terbatas. Pada tahun 2017 penelitian yang dilakukan oleh Vuksan *et al.*, menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji chia pada pengobatan pasien DM tipe 2 didapatkan penurunan pada kadar gula darah setelah puasa pada pasien DM tipe 2. Perlu dilakukan penelitian mengenai biji chia terhadap kadar gula darah sewaktu dan kadar MDA pada tikus yang mengalami DM.

MDA digunakan sebagai *biomarker* adanya radikal bebas yang diakibatkan

oleh karena stres oksidatif di dalam sel, peningkatan kadar MDA menandakan terjadinya suatu peningkatan dari radikal bebas karena radikal bebas mengakibatkan peroksidasi lipid darah sehingga terjadi peningkatan kadar MDA (Fajrilah, 2013). Perlindungan ROS terhadap tubuh manusia melalui suatu sistem antioksidan sistematis, baik antioksidan enzimatik maupun antioksidan nonenzimatik dan dapat bekerja secara sinergis serta melindungi jaringan sel dari reaksi oksidatif dan mencegah produk oksidatif (Ayuningati *et al.*, 2018).

Biji chia merupakan suatu alternatif pengembangan produk pangan yang berpotensi sebagai bahan alam dalam kesehatan (Safari, Kusnandar dan Syamsir, 2016). Danielle Araujo *et al.*, (2018) melakukan penelitian dengan membuat biji chia menjadi tepung dan melakukan perlakuan ke tikus yang sebelumnya sudah dibuat untuk menderita diabetes hasil yang ditunjukkan dari penelitian tersebut bahwa biji chia dapat menurunkan kadar glukosa serta dapat mengembalikan integritas barrier usus. Biji chia memiliki senyawa komponen fenol yang terdiri dari flavonol dan asam fenolat (*myricetin*, *quercetin*, *kaempferol*, asam kafeat).

Senyawa- senyawa dari komponen fenol tersebut merupakan suatu antioksidan primer serta sinergis yang memberikan dampak proporsi aktivitas antioksidan yang tinggi berasal dari biji chia, salah satu dari senyawa tersebut adalah *quercetin*. *Quercetin* merupakan senyawa antioksidan kuat yang mampu mencegah oksidasi lemak, protein dan DNA serta memiliki kemampuan antioksidan yang lebih efektif dibandingkan senyawa flavonid lainnya (Safari, Kusnandar dan Syamsir, 2016). Penelitian ini akan melihat pengaruh ekstrak biji

chia terhadap kadar GDS dan kadar MDA pada tikus yang induksi STZ dengan menambahkan metformin sebagai kontrol positif.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak biji chia (*Salvia Hispanica L.*) terhadap kadar GDS dan kadar MDA pada tikus jantan galur wistar yang di induksi STZ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak biji chia (*Salvia Hispanica L.*) terhadap kadar gula darah sewaktu dan kadar MDA pada tikus jantan galur wistar yang di induksi STZ.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui kadar GDS dan kadar MDA pada tikus jantan galur wistar yang di induksi STZ.
- Untuk mengetahui kadar GDS dan kadar MDA pada tikus jantan galur wistar yang di induksi STZ dan diberi ekstrak biji chia (*Salvia Hispanica L.*) dosis 4,5 mg/kgBB/hari dan 13,5 mg/kgBB/hari.
- Untuk membedakan kadar GDS dan kadar MDA pada tikus jantan galur wistar yang di induksi STZ dan di beri biji chia (*Salvia Hispanica L.*)

pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pemanfaatan ekstrak biji chia sebagai salah satu bahan makanan alternatif yang mengandung senyawa flavonoid yang dapat mempengaruhi kadar GDS dan kadar MDA sebagai salah satu upaya sebagai alternatif terapi DM tipe 2 yang menggunakan bahan alami.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gula Darah Sewaktu (GDS)

Kadar gula darah merupakan konsentrasi gula darah di dalam tubuh yang memiliki nilai bervariasi di setiap harinya dimana akan meningkat setelah makan dan kembali normal dalam waktu 2 jam. Kadar gula darah 70-110 mg/dL darah merupakan kadar gula darah yang normal pada pagi hari setelah malam sebelumnya melakukan puasa. Kadar gula darah biasanya kurang dari 120-140 mg/dL pada 2 jam setelah mengonsumsi asupan nutrisi yang mengandung gula maupun karbohidrat lainnya (Putra, Wowor dan Wungouw, 2015).

Kadar gula darah sewaktu berhubungan dengan penyakit DM, kadar gula darah sewaktu sama atau kurang dari 200 mg/dL, jika terjadi peningkatan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL merupakan salah satu tanda yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis DM (Amir, Wungouw dan Pangemanan, 2015)

2.2 Diabetes melitus

2.2.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit gangguan metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia terjadi akibat dari pankreas yang tidak dapat memproduksi insulin dengan cukup atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif, penyakit tersebut terjadi

secara menahun (PERKENI, 2019).

Diabetes melitus terbagi menjadi 2 tipe yaitu DM Tipe I dan DM Tipe II. DM tipe I disebabkan oleh karena masalah pada fungsi organ pankreas yang tidak dapat menghasilkan insulin, sedangkan pada DM tipe II dikarenakan jumlah insulin yang kurang dan bukan disebabkan oleh pankreas yang tidak dapat berfungsi dengan baik (Nugroho, 2012).

2.2.2 Epidemiologi

World Health Organization (WHO) memperkirakan akan terjadi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi kurang lebih 21,3 juta pada tahun 2030. Sedangkan, *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan akan terjadi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta tahun 2014 menjadi 14,1 juta tahun 2035.

Sesuai data dari IDF pada tahun 2019, dengan prevalensi sebesar 11,3% Indonesia menempati urutan ke-3 pada wilayah Asia Tenggara. Berdasarkan informasi data Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI (2019), Indonesia berada di peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak, yaitu sebesar 0,7 juta. Indonesia menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara pada daftar tersebut, sehingga dapat diperkirakan besarnya kontribusi Indonesia terhadap prevalensi kasus diabetes di Asia Tenggara.

2.2.3 Patofisiologis

Patofisiologis utama dari DM tipe 2 adalah kegagalan sel β pankreas dan resistensi dari insulin pada sel otot dan hati. Selain sel otot dan hati, terdapat beberapa organ yang terlibat, antara lain; jaringan lemak yang akan menyebabkan peningkatan dari lipolisis, saluran gastrointestinal yang mengakibatkan defisiensi inkretin, sel α pankreas yang mengakibatkan hiperglukagonemia, organ ginjal mengakibatkan peningkatan dari proses absorpsi glukosa, dan otak yang mengakibatkan resistensi insulin serta menyebabkan gangguan toleransi glukosa (PERKENI, 2019).

DM tipe 2 terjadi akibat sel yang seharusnya menjadi sasaran insulin tidak dapat merespon insulin secara normal atau tidaksensitif dalam merespon insulin sehingga insulin tidak dapat digunakan secara optimal untuk mengatur kadar gula darah, keadaan tersebut bisa disebut dengan “resistensi insulin”. Awal proses perkembangan dari diabetes melitus tipe 2, sel B akan menunjukkan terjadinya gangguan sekresi insulin pada fase pertama, yang dapat diartikan bahwa insulin gagal disekresikan untuk mengkompensasi dari resistensi insulin. Gangguan tersebut akan terus berlanjut hingga menyebabkan kerusakan pada sel β dan akan terjadi defisiensi dari insulin (Noor Fatimah, 2015).

Tabel 2. 1 Klasifikasi Diabetes Melitus berdasarkan Etiologinya menurut

PERKENI 2019

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta, yang berhubungan dengan defisiensi dari insulin secara absolut. Yang dapat disebabkan, karena : - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Memiliki macam-macam variasi, dimulai dengan yang memiliki dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif hingga yang dominan defek sekresi insulin yang disertai resistensi dari insulin.
Diabetes melitus gestasional	Diabetes yang dapat didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga gestasional kehamilan. Sebelum kehamilan tidak didapatkan riwayat dari diabetes.
Tipe fisik yang berkaitan dengan penyebab lainnya	- Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity – onset diabetes of the young</i> [MODY]) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

2.2.4 Faktor Risiko

Prevalensi tertinggi untuk faktor resiko terjadinya DM tipe 2 adalah faktor genetik dan faktor lingkungan. Untuk faktor lingkungan sendiri disebabkan oleh karena urbanisasi atau yang biasa disebut dengan perpindahan penduduk desa ke kota yang memicu terjadi perubahan dari pola hidup dengan kebiasaan makan yang tidak seimbang akan mengakibatkan

dari obesitas.

Berdasarkan *American Diabetes Association (ADA)* bahwa DM memiliki faktor risiko yang tidak dapat diubah yaitu riwayat keluarga memiliki DM (*first degree relative*), seseorang dengan umur ≥ 50 tahun atau dikarenakan penuaan dapat meningkatkan prevalensi dari DM tipe 2 yang mengakibatkan terjadinya penurunan sensitivitas insulin serta penurunan fungsi tubuh untuk melakukan metabolisme glukosa, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional, riwayat lahir dengan berat badan rendah ($< 2,5$ kg), agregasi familial yang di dukung penelitian dengan 359 penderita DMT2 di Jepang, di dapatkan hasil identifikasi dari 2 loci potensial serta kromosom 15q, 20q, dan 3q, serta 7p dan 11p yang mendukung adanya factor risiko secara genetic pada DM tipe 2 masyarakat di jepang, sedangkan untuk faktor yang dapat dirubah ialah obesitas sentral, aktivitas fisik yang kurang bagi seseorang yang melakukan olah raga < 3 kali /minggu selama 30 menit akan menunjukkan risiko untuk menderita diabets melitus tipe 2 lebih tinggi dari pada melakukan olahraga yang rutin , hipertensi, dislipidemi dan konsumsi makanan yang tidak sehat (Evi dan Yanita, 2016).

2.2.5 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Diabetes melitus memiliki kadar gula darah diatas nilai normal yaitu kadar gula darah sewaktu sama atau kurang dari 200 mg/dL, dan kadar gula darah puasa di atas atau sama dengan 130 mg/dL.

Tabel 2. 2 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus Berdasarkan PERKENI 2019.

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP). (B)

Tabel 2. 3 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Pre-diabetes Menurut PERKENI 2019.

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	$< 5,7$	70 – 99	70 – 139

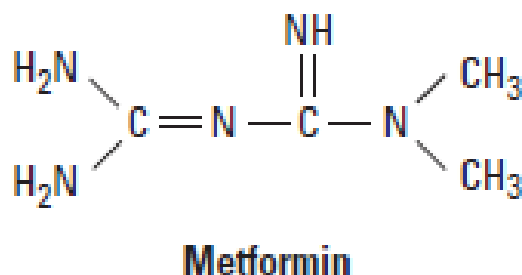
2.2.6 Terapi Diabetes Melitus

Tabel 2. 4 Terapi farmakologis untuk Diabetes Melitus menurut PERKENI, 2019.

GOLONGAN OBAT	CARA KERJA UTAMA	EFEK SAMPING UTAMA	PENURUNAN HBA1C
Metformin	Menurunkan produksiglukosa hati dan meningkatkan sensitifitas	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%

	terhadap insulin		
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemia	0,4-1,2%
Glinid	Meningkatkan sekresi Insulin	BB naik Hipoglikemia	0,5-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon	Sebab, muntah	0,5-0,9%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9%

Metformin ialah obat antihiperglikemik dari golongan biguanid, untuk terapi kontrol DM tipe 2 dan menjadi obat lini pertama monoterapi untuk pasien DM tipe 2, jika pasien tidak memiliki suatu kontraindikasi penggunaan metformin (Gumantara dan Oktarlina, 2017). Metformin dapat menurunkan asupan kalori dan menyebabkan penurunan berat badan pada subjek dengan DM tipe 2 dan obesitas.



Gambar 2. 1 Struktur Metformin (Cederberg dan Laakso, 2014).

Mekanisme kerja pasti dari golongan obat biguanid masih belum diketahui, efek utama dari mekanisme obat golongan ini adalah mengurangi glukoneogenesis hati melalui pengaktifan dari enzim AMP-activated protein kinase (AMPK, protein kinase yang diaktifkan oleh AMP). Metformin akan menurunkan konsentrasi kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia (Pertiwi, indahyani dan praharani, 2021). Mekanisme kerja lainnya yaitu metformin tidak meningkatkan kadar insulin plasma dan meningkatkan sensitivitas insulin melalui efek peningkatan ambilan glukosa di perifer serta penghambatan glukoneogenesis ginjal, terjadinya perlambatan dari penyerapan glukosa di saluran pencernaan, disertai juga dengan peningkatan konversi glukosa menjadi laktat oleh enterosit, terdapat stimulasi secara langsung glikolisis pada jaringan, serta peningkatan dari pengeluaran glukosa dari darah, dan penurunan dari kadar glukagon plasma (Katzung, Masters dan Trevor, 2012).

2.3 Malondialdehyde (MDA)

Oksigen merupakan sumber penting yang dibutuhkan oleh tubuh terkait beberapa proses di dalam tubuh yang nantinya akan memberikan suatu efek untuk

tubuh. Oksigen dapat memberikan efek yang menguntungkan dan efek yang merugikan, untuk efek yang menguntungkan yaitu dapat meningkatkan kesehatan dari seseorang, sedangkan untuk efek yang merugikan ialah dapat menyebabkan terjadinya dari ROS (*Reactive Oxygen Species*)(Zaetun *et al.*, 2017).

Stres oksidatif merupakan peristiwa dimana tidak terjadi keseimbangan antara antioksidan dan oksidan di dalam sel jaringan. Stres oksidatif akan terjadi jika produksi ROS melebihi kadar normal antioksidan di dalam sel maka akan berpotensi menyebabkan kerusakan pada sel dan jaringan. Radikal bebas terdiri dari molekul yang tidak stabil dan bersifat reaktif yang menyerang makromolekul seperti lipid, karbohidrat, protein dan asam nukleat sehingga menyebabkan dari stres oksidatif yang dapat merusak terjadinya disfungsi mitokondria sehingga menimbulkan kekurangan energi seluler, akumulasi mediator sitotoksik dan kerusakan seluler. Radikal bebas selain merusak dari sel, radikal bebas dapat menghasilkan MDA yang didapatkan dari proses peningkatan peroksidasi lipid yang kemudian akan mengalami dekomposisi menjadi MDA (Zaetun *et al.*, 2017).

MDA merupakan parameter laboratorium yang paling sering digunakan sebagai biomarker penanda stres oksidatif bersifat stabil dan akurat, MDA dapat ditemukan di plasma, urin, dan darah (Munawwaroh, Bintari dan Purnomo, 2019).

Faktor yang dapat mempengaruhi dari MDA yaitu asupan nutrisi dan aktivitas fisik. Asupan nutrisi yang kaya akan antioksidan sangat dibutuhkan untuk menurunkan kadar MDA, antioksidan yang didapatkan dari sayuran, buah, dan biji-bijian. Aktivitas fisik akan mempengaruhi kadar MDA. Aktivitas fisik di sini

membutuhkan energi yang dilakukan secara teratur dan berulang. Aktivitas fisik dapat mengakibatkan penurunan dari radikal bebas sehingga dapat mencegah dari stres oksidatif, tetapi jika aktivitas fisik tidak dilakukan dengan maksimal maka akan meningkatkan dari radikal bebas yang nantinya akan mengakibatkan stres oksidatif (Sari, 2020).

2.4 Biji Chia

Biji Chia pertama kali ditemukan di Meksiko dan sebelah utara Guatemala dan pertama kali digunakan sebagai makanan oleh manusia pada 3500 SM (Baynes dan Dominiczak, 2015). Suku Aztecs dan Mayans juga dilaporkan menggunakan biji chia sebagai makanan dan obat-obatan. Biji Chia merupakan salah satu tanaman utama pada jaman pre-Columbian, di samping jagung dan kacang-kacangan. Chia ialah tumbuhan berasal dari Meksiko dan Guatemala Utara, pada saat itu hanya ada 4 jenis tanaman yang memiliki nilai nutrisi tinggi: amaran (*Amaranthus hypochondriacus*); kacang-kacangan (*Phaseolus vulgaris*); chia (*Salvia hispanica* L.) dan jagung (*Zea mays*) (Cahill, 2003). Biji Chia mulai dipergunakan sebagai bahan pangan manusia sekitar 3500 SM dan mulai dikonsumsi sebagai salah satu bahan pangan utama antara 1500 dan 900 SM di Meksiko Tengah. Istilah “chia” ialah adaptasi bahasa Spanyol dari bahasa asli suku Aztec (bahasa Nahuatl), yaitu “Chian” atau “Chien” kata bentuk jamak yang memiliki arti “berminyak” (Cahill, 2003).

Di bawah ini merupakan taksonomi dari biji chia (Craig, 2004) :

Kingdom : Plantae

Subkingdom : Tracheobiont

Superdivision : Spermatophyta

Division : Magnoliophyt

Class : Magnoliopsida

Subclass : Asteridae

Order : Lamiales

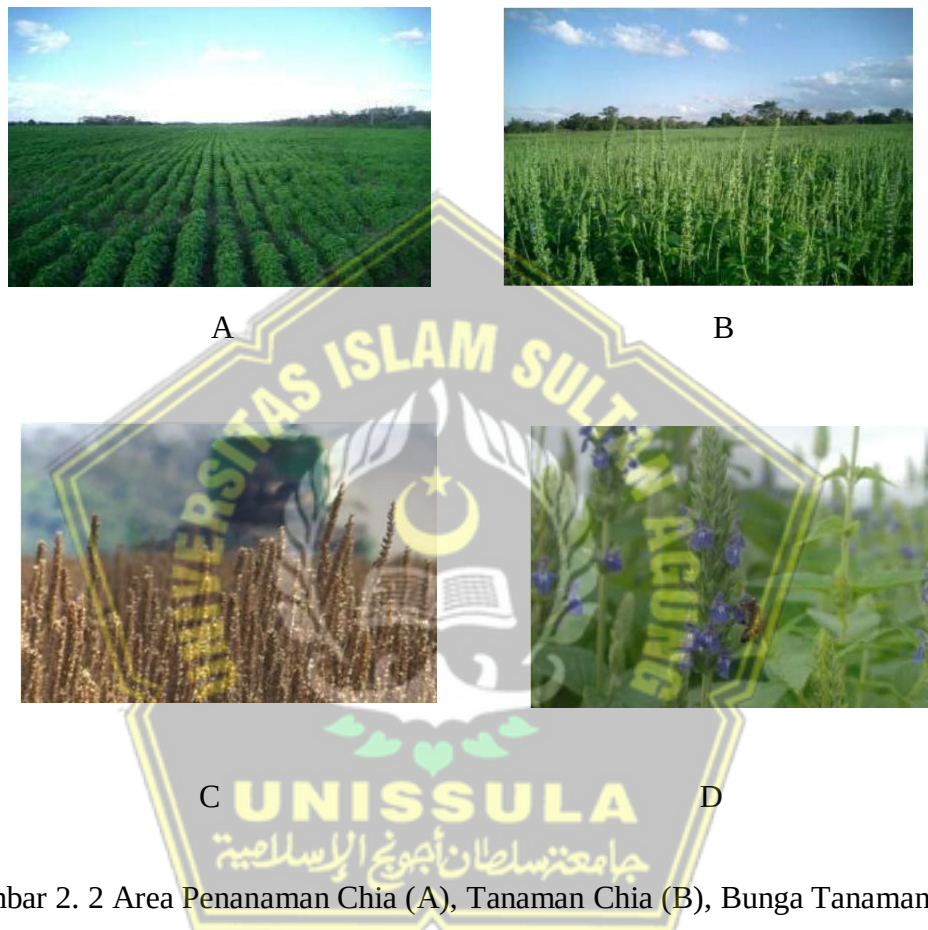
Family : Lamiaceae

Genera : Salvia

Species : Hispanica

Tumbuhan chia adalah tumbuhan yang berbunga pada musim panas, batang dari chia berbentuk segi empat yang bergaris dan berbulu, ketinggiannya sekitar satu meter, dengan daun yang memiliki panjang 4-8 cm dan lebar dari daunnya 3-5 cm, dan bunganya bersifat hermaprodit (Baynes dan Dominiczak, 2015). Chia ditanam pada daerah pegunungan dengan toleransi rendah fenomena abiotik. (Gambar 2.2) menunjukkan area penanaman tanaman chia, tanaman Chia, bunga biji chia, serta chia siap panen. Biji chia memiliki berbagai macam warna mulai dari coklat, abu- abu, putih serta gelap, perbedaan warna dikarenakan perbedaan kondisi pada saat pertumbuhan (Gambar 2.3) , walaupun berbeda warna, namun

semuanya memiliki karakteristik dan kandungan yang sama. Biji chia berwarna putih berat, lebar dan tebalnya lebih besar dalam hal berat, lebar dan tebalnya yang berwarna gelap (Gambar 2.4).



Gambar 2. 2 Area Penanaman Chia (A), Tanaman Chia (B), Bunga Tanaman Chia (C), Tanaman Chia Siap Panen (D) (Ayerza dan Coates, 2005)

Bentuk biji chia oval, halus, mengkilap, kecil, datar, panjangnya sekitar 2 – 2,5 mm, lebar 1,2 – 1,5 mm dan ketebalan 0,8 - 1 mm. Biji chia mengandung beberapa komposisi zat gizi seperti protein yang cukup tinggi, bebas dari protein gluten jika dibandingkan tumbuhan biji-bijian lainnya, serta antioksidan, vitamin B, mineral, dan lain sebagainya (Tabel 2.5).

Biji chia memiliki 30–40% kandungan tinggi lemak dari berat biji, 60% total lemak yaitu *a-linolenat acid* atau omega- 3, $\geq 30\%$ serat dari total berat, dan 5–6% gum yang bermanfaat sebagai serat pangan.



Gambar 2. 3 Biji Chia dengan Beragam Warna (Reyes-Caudillo, Tecante dan Valdivia-López, 2008).



Gambar 2. 4 Biji Chia (Safari, Kusnandar dan Syamsir, 2016).

Tabel 2.5 Komposisi Gizi Biji Chia (Ullah *et al.*, 2016).

Komponen	Komposisi
Energi	486 Kcal
Protein	16.54 g
Total Lemak	30,74 g
Asam Lemak Jenuh	3,33 g
Asam Lemak MUFA	2,309 g
Asam Lemak PUFA	23,67 g
Asam Lemak Trans	0,14 g
Asam Lemak Omega 3 (α -Linolenic Acid)	17,83 g
Kolesterol	0 mg
Karbohidrat	42,12 g
Serat Pangan	34,4 g
Vitamin C	1,6 mg
Thiamin	0,62 mg
Riboflavin	0,17 mg
Niacin	8,83 mg
Folat	49 μ g
Vitamin A	54 IU
Kalsium	631 mg
Kalium	407 mg
Magnesium	335 mg
Fosfor	860 mg
Iron	7,72 mg

Chia merupakan satu dari empat tanaman utama pada jaman peradaban suku Aztec dan saat ini diklasifikasikan sebagai makanan yang biasa dikonsumsi pada beberapa negara. Biji chia memiliki kandungan asam lemak esensial tinggi, dimana sangat menguntungkan bagi tubuh kita. Biji chia juga mengandung antioksidan primer alami yang tinggi yaitu senyawa flavonoid, diantaranya: *chlorogenic acid*, *myricetin*, *quercetin* dan *kaempferol* (Baynes dan Dominiczak, 2015). Biji chia juga mengandung sejumlah serat yang cukup tinggi, protein, vitamin dan mineral. Penelitian yang dilakukan oleh Vuksan, *et al* (2007) studi yang dilaksanakan pada

pasien DM tipe 2 menunjukkan bahwa biji chia memberikan efek hipoglikemik yang dapat menyebabkan penurunan pada kadar gula darah dan profil lipid dalam darah.

Tabel 2. 6 Komposisi Vitamin Pada Biji Chia (Ullah *et al.*, 2016).

Vitamin	Units	Kuantiti
Vitamin C (total ascorbic acid)	Mg	1,6
Thiamine	Mg	0,62
Riboflavin	Mg	0,17
Niacin	Mg	8,83
Folat	Mg	49
Vitamin A	IU	54
Vitamin E (alpha-tocopherol)	Mg	0,5

Tabel 2. 7 Mineral Pada Biji Chia (Ullah *et al.*, 2016).

Mineral	Mg
T Kalsium	631
Potasium	407
Magnesium	335

Fosfor	860
Selenium (µg)	55,2
Copper	0,924
Besi	7,72
Manganese	2,723
Molybdenum	0,2
Sodium	16
Zinc	4,58

2.5 Kandungan antioksidan pada biji chia

Biji chia memiliki antioksidan yang sangat tinggi, sebuah aset yang membuat biji ini semakin menarik. Senyawa flavonoid terpenting yang terkandung di dalamnya antara lain *chlorogenic acid*, *myricetin*, *quercetin* dan *kaempferol* (Baynes dan Dominiczak, 2015). Senyawa flavonoid merupakan antioksidan utama yang berkontribusi dalam aktivitas antioksidan yang sangat besar pada biji chia (Reyes-Caudillo, Tecante dan Valdivia-López, 2008). Flavonoid memiliki peran dalam menghambat enzim glukosidase dan α amilase sehingga pemecahan karbohidrat menjadi monosakarida gagal dan glukosa tidak dapat diserap oleh usus, sedangkan saponin berfungsi menghambat *Na⁺/D-glucose cotransport system* (SGLUT) di membran *brush border intestinal* sehingga tidak terdapat transport glukosa di intestinal, kemudian akan menyebabkan penurunan level glukosa di dalam darah (Pertwi, indahyani dan praharani, 2021). Penelitian yang dilakukan

oleh Marineli, *et al* (2015) menunjukan setelah konsumsi biji chia dan minyak chia, ditemukan penurunan konsentrasi biomarker peroksidasi lipid dalam darah yaitu 8-*isoprostane* dan MDA.

Quercetin merupakan antioksidan yang sangat kuat dalam mencegah oksidasi lemak, protein dan DNA dan yang paling efektif dari senyawa flavonoid. *Caffeic acid* dan *chlorogenic acid* bekerja melawan radikal bebas dengan cara menghambat peroksidasi lemak. Komponen tersebut yang terdapat dalam biji chia merupakan antioksidan lebih kuat jika dibandingkan dengan *ferulic acid*, vitamin E dan vitamin C (Reyes- Caudillo, Tecante dan Valdivia-López, 2008).

Tabel 2. 8 Konsentrasi Antioksidan Pada Biji Chia (Vanesa, *et al.*, 2008).

Komponen	mol/kg seed
2.1 S Not Hidrolyzed	
Caffeic acid	$6,6 \times 10^{-3}$
Chlorogenic acid	$7,1 \times 10^{-3}$
Hidrolized	
Myricetin	$3,1 \times 10^{-3}$
Quercetin	$0,2 \times 10^{-3}$
Kaempferol	$1,1 \times 10^{-3}$
Caffeic acid	$13,5 \times 10^{-3}$

2.6 Streptozotosin (STZ)

Streptozotosin merupakan senyawa kimia yang sering digunakan pada hewan coba yang mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel β pulau langerhan

pankreas sehingga menyebabkan terjadi DM (Saputra *et al.*, 2018). STZ merupakan suatu agen diabetogenik yang diyakini lebih baik digunakan dibandingkan dengan aloksan dikarenakan mekanisme kerjanya lebih efektif. STZ dapat bekerja stabil dalam larutan sebelum dan sesudah penyuntikan pada hewan coba serta memiliki waktu paruh yang cukup lama.

Model hewan coba yang diberikan STZ mempunyai kemiripan dengan beberapa komplikasi akut & kronis yang dapat ditemukan pada pasien diabetes melitus, abnormalitas struktural, abnormalitas fungsional dan abnormalitas biokimia, maka dari itu STZ cocok digunakan sebagai penginduksi terbentuknya DM. (Szkudelski, 2001).

Mekanisme kerja dari STZ yaitu dengan cara membentuk radikal bebas yang sangat reaktif sehingga menimbulkan dari kerusakan pada sel dan jaringan terutama pada membran sel, protein serta DNA, kerusakan tersebut akan menimbulkan terjadinya gangguan pada sel β pulau langerhans pankreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT-2) sehingga dapat terjadi resistensi insulin serta seluruh glukosa di dalam tubuh tidak dapat diproses secara sempurna, akibatnya kadar glukosa dalam tubuh akan mengalami peningkatan (Szkudelski, 2001).

Streptozotosin menyebabkan terjadinya peningkatan signifikan MDA tetapi menurunkan enzim antioksidan seperti: katalase, *glutathione peroksidase* dan aktivitas *superoksida dismutase* bila dibandingkan dengan hewan kontrol dalam percobaan. Penurunan aktivitas antioksidan, dan peningkatan simultan aktivitas MDA menunjukkan kerentanan pankreas terhadap STZ dalam menginduksi

terjadinya stres oksidatif (Eleazu *et al.*, 2013).

Streptozotosin diberikan secara injeksi intraperitoneal dengan dosis 35- 65 mg/kg BB pada tikus dan 100-200 mg/kg BB pada mencit. STZ memiliki beberapa tingkat dosis yang dapat digunakan seperti injeksi tunggal STZ dosis tinggi (>65 mg/kg.BB), injeksi berulang dosis rendah (60 mg/kg.BB) yang menyebabkan kerusakan sel pankreas secara masif sehingga lebih mengarah kepada model hewan DM tipe 1, serta STZ dosis menengah (antara 40-55 mg/kgBB) yang akan menyebabkan gangguan sekresi insulin parsial seperti DM tipe 2 (Srinivasan & Ramarao, 2012).

Kebutuhan kalori harian tikus adalah 10-15 kcal/hari dan Total kalori yang dibutuhkan tikus sekitar 2900 kcal/kg yang terdiri dari karbohidrat 65-70 %, protein 20- 25%, dan lemak 5-12 % (Husna *et al.*, 2019).

2.7 Pengaruh Ekstrak Biji Chia terhadap kadar Gula Darah Sewaktu dan kadar MDA

Diabetes melitus merupakan keadaan dimana terjadinya hiperglikemia atau kondisi gula darah yang lebih tinggi dari kadar normal, efek dari hiperglikemia ini mengakibatkan toksisitas konsentrasi glukosa. Efek toksik dari peningkatan glukosa akan berakibat pada sel β pankreas di pulau langerhans dan mengakibatkan terjadinya perubahan dari ekspresi gen transport insulin (Prawitasari, 2019). Transporter insulin yang dikenal dengan GLUT-4 akan mengalami perubahan secara patologis akibat dari hiperglikemia, hal ini juga memacu terjadinya stres oksidatif (Tiwari dan Rao, 2002). Hiperglikemia akan mengakibatkan peningkatan

dari radikal bebas dalam tubuh sehingga mendorong terjadinya ROS yang akan mengakibatkan terbentuknya stres oksidatif. Pada penderita DM ROS akan meningkatkan pembentukan ekspresi tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) yang akan mengakibatkan sirkulasi asam lemak, merubah fungsi sel β di pulau langerhans , meningkatkan kadar trigliserida serta menurunkan kadar HDL. Hiperglikemia kronis dan peningkatan produk ROS akan menurunkan ekspresi dan sekresi gen insulin yang menyebabkan terjadinya apoptosis (Hendriyani, Prameswari dan Suharto, 2018).

Terbentuknya radikal bebas yg menyebabkan stres oksidatif, stres oksidatif yang diakibatkan karena ROS akan menyebabkan perubahan patologis pada pembuluh darah kecil, arteri dan saraf perifer dan kerusakan oksidatif pada jaringan otot, adiposa, serta jaringan hati (Tiwari dan Rao, 2002) . Peningkatan ROS yang menyebabkan stres oksidatif pada mitokondria sel yang nantinya akan memperparah dari komplikasi diabetes yang diakibatkan oleh karena stres oksidatif.

Perubahan oksidatif yang meningkat pada jaringan tersebut akan meningkatkan resistensi insulin dan penurunan mekanisme pertahanan antioksidan menyebabkan kerusakan organel sel dan enzim, peningkatan peroksidasi lipid (Widowati, 2008). Stres oksidatif pada penderita DM dapat terjadi dikarenakan reaksi glikasi dan oksidasi lipid yang mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan antara antioksidan dan oksidan yang ada dalam plasma sel sehingga dapat meningkatkan pembentukan stres oksidatif (Hendriyani, Prameswari dan Suharto, 2018).

Pemberian antioksidan dapat memberikan efek perbaikan pada pulau pankreas yang mengalami efek toksisitas dari hiperglikemia dan stres oksidatif serta dapat menurunkan radikal bebas dan komplikasi DM (Widowati, 2008). Pendekatan antioksidan dapat mengontrol produksi radikal bebas dan meningkatkan pertahanan antioksidan intraseluler (Aktifah, 2014).

Antioksidan didefinisikan sebagai zat yang dapat melindungi sel tubuh dari proses kerusakan oksidatif dan mencegah peningkatan produksi dari produk oksidatif. Antioksidan tidak dapat diproduksi secara alami di dalam tubuh manusia, maka diperlukan konsumsi sumber-sumber antioksidan yang tinggi agar dapat menangkal radikal bebas, salah satu tanaman yang mempunyai kandungan antioksidan yang relatif tinggi yaitu biji chia. Biji chia merupakan tanaman dengan kandungan antioksidan yang tinggi. Biji chia diketahui memiliki senyawa fenolik, senyawa yang dapat memberikan potensi aktivitas tinggi antioksidan pada biji chia serta sebagai antioksidan primer (Safari, Kusnandar dan Syamsir, 2016).

Senyawa flavonoid yang terkandung di dalam biji chia antara lain chlorogenic acid, myricetin, quercetin dan kaempferol (Safari, Kusnandar dan Syamsir, 2016). Flavonoid merupakan antioksidan yang dapat menghambat reaksi peroksidasi lipid serta senyawa pereduksi yang baik. Flavonoid bertindak sebagai penangkal yang baik untuk radikal bebas di dalam membran lipid yang nantinya menyebabkan stres oksidatif, dengan flavonoid tersebut dapat melindungi dari membran lipid (Arifin dan Ibrahim, 2018).

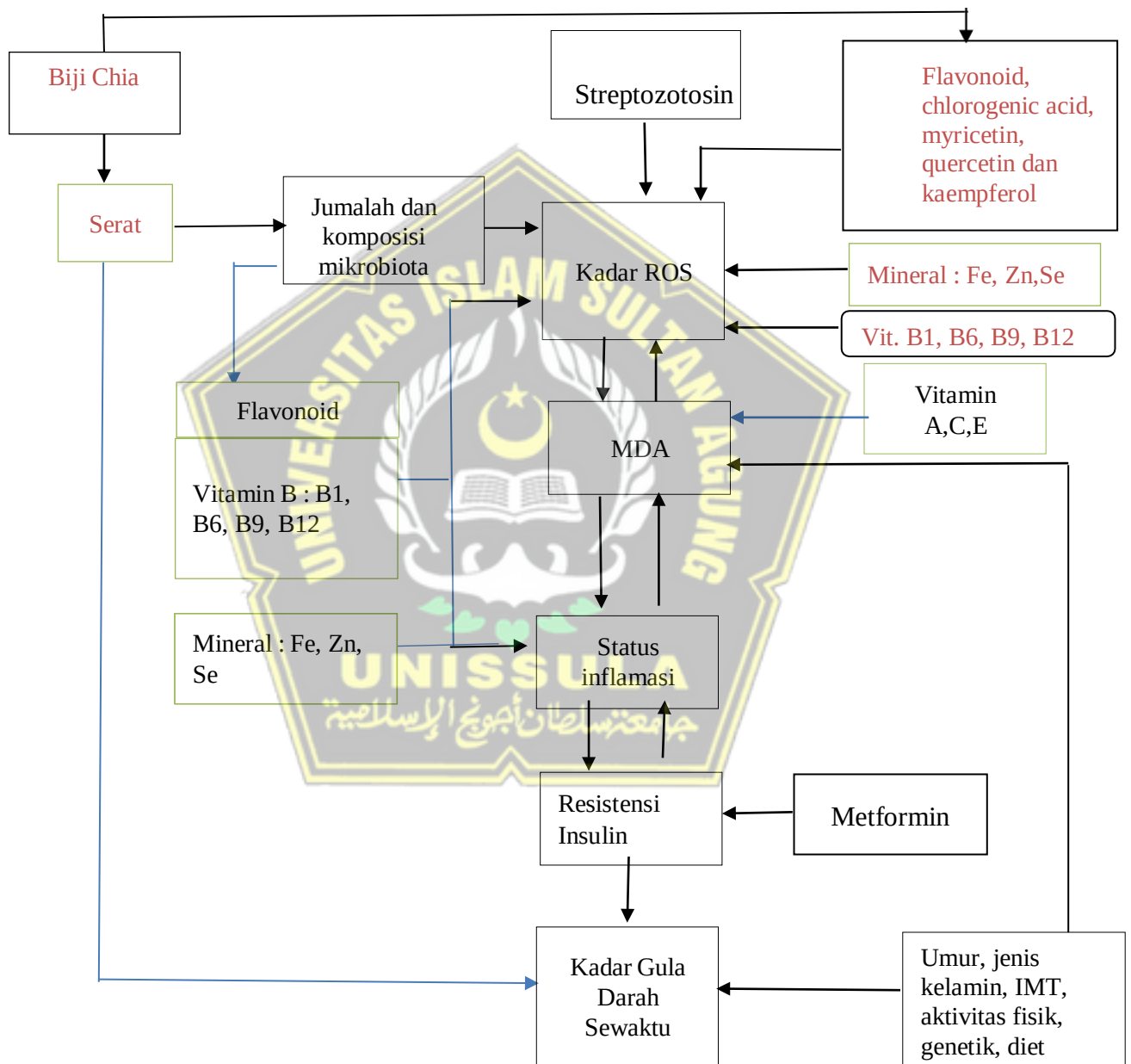
2.8 Kerangka Teori

Streptozotosin yang di injeksikan intraperitoneal menyebabkan reaksi inflamasi dan peningkatan radikal bebas yang masif menimbulkan stres oksidatif. Stres oksidatif mengenai jaringan pancreas menimbulkan kerusakan dan penurunan sekresi insulin sehingga akan menurunkan dari pelepasan glukosa ke jaringan target.

Stres oksidatif akan mengakibatkan berbagai perubahan patologis pada pembuluh darah kecil, arteri dan saraf perifer dan kerusakan oksidatif pada jaringan otot, adiposa, dan jaringan hati meningkatkan resistensi insulin yang dapat menyebabkan terjadinya down regulasi dari transporter glukosa sensitif insulin yang nantinya dapat menimbulkan penyakit diabetes. Sumber stres oksidasi pada diabetes diantaranya perpindahan keseimbangan reaksi redoks karena perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid yang meningkatkan pembentukan ROS dari reaksi glikasi dan oksidasi lipid sehingga akan menurunkan sistem pertahanan antioksidan.

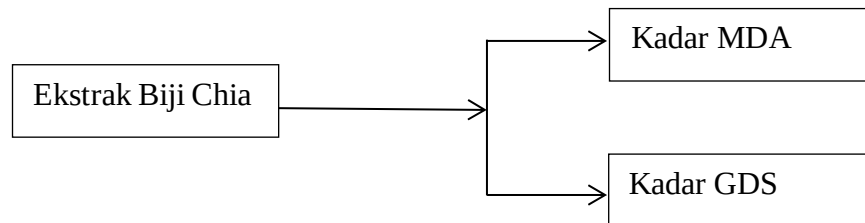
Biji Chia mengandung serat dapat memperbaiki mikrobiota usus, anti inflamasi selain itu, biji chia mengandung sejumlah komponen antioksidan seperti flavonoid, asam klorogenat, asam kafeat, *myricetin*, *quercetin* dan *kaempferol*. Biji chia juga merupakan sumber yang baik untuk mineral dan vitamin B1, B6, B9, B12. Komponen tersebut merupakan antioksidan primer dan sinergis dan membuat kontribusi aktivitas antioksidan yang sangat besar pada biji chia. Pemberian suplementasi biji Chia diharapkan memperbaiki stres oksidatif, proses inflamasi

pada tikus yang diinduksi STZ. Perbaikan fungsi sel dan organ dapat diukur dengan parameter kadar gula darah puasa dan kadar MDA.



Gambar 2. 5 Kerangka Teori

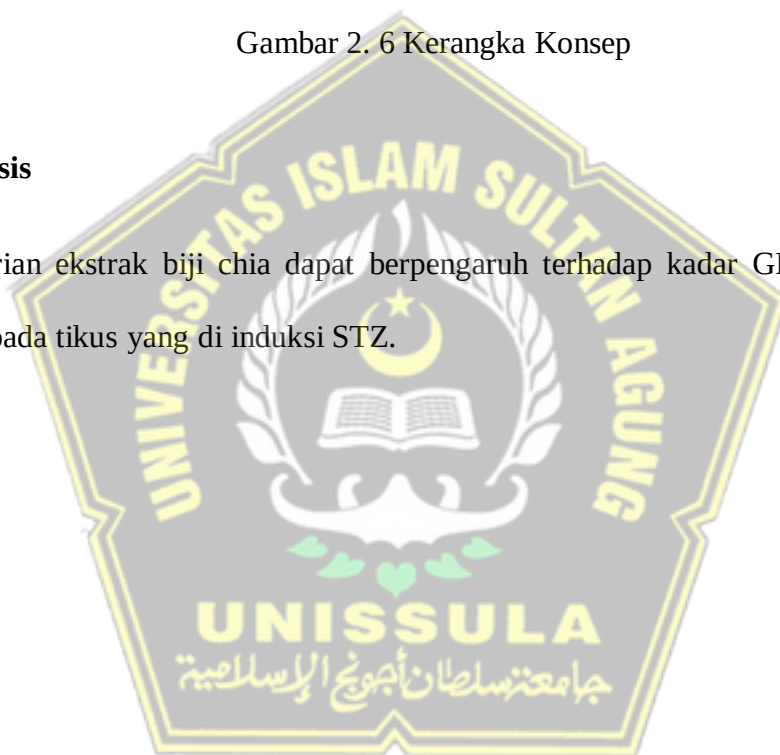
2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2. 6 Kerangka Konsep

2.10 Hipotesis

Pemberian ekstrak biji chia dapat berpengaruh terhadap kadar GDS dan kadar MDA pada tikus yang di induksi STZ.

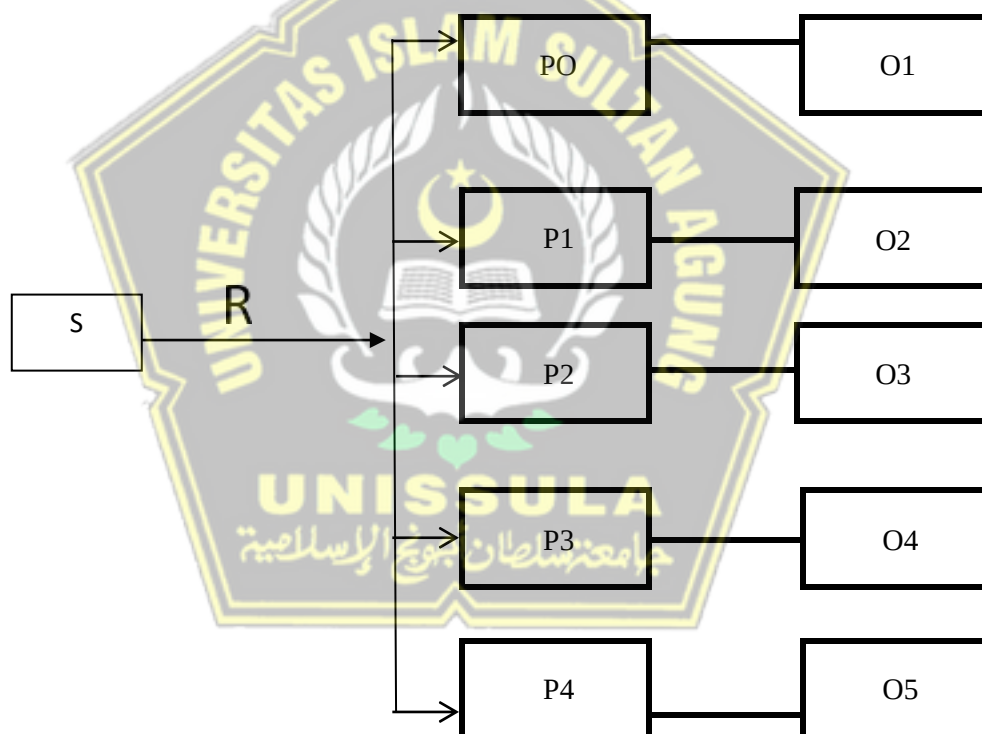


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental dengan memakai rancangan penelitian yaitu *Post-test only Control Group Design*. Adapun skema rancangan penelitian dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 3. 1 Rancangan Penelitian

Keterangan:

S : Sampel

R : Random

P0 : Kelompok kontrol (tanpa perlakuan) : tikus + pakan standar P1 : Perlakuan tikus + pakan standar + induksi STZ

P2 : Perlakuan tikus + pakan standar + induksi STZ + metformin (500 mg dikonversikan ke dosis tikus menjadi 9 mg/mL)

P3 : Perlakuan tikus + pakan standar + induksi STZ + ekstrak biji chia dengan dosis 4,5 mg/kgBB/hari

P4 : Perlakuan tikus + pakan standar + induksi STZ + ekstrak biji chia dengan dosis 13,5 mg/kgBB/hari

O1 : Hasil pengamatan pada P0

O2 : Hasil pengamatan pada P1

O3 : Hasil pengamatan pada P2

O4 : Hasil pengamatan pada P3

O5 : Hasil pengamatan pada P4

3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1 Identifikasi Variabel

Variabel penelitian yang akan diukur adalah variabel bebas dan variabel tergantung.

3.2.2 Variabel Bebas

Pemberian ekstrak biji chia (*Salvia Hispanica L.*) dosis 4,5 mg/kgBB/hari dan 13,5 mg/kgBB/hari.

3.2.3 Variabel Tergantung

Kadar gula darah sewaktu dan Kadar MDA.

3.2.4 Variabel Pengganggu

Umur tikus, jenis kelamin tikus, jenis tikus.

3.2.5 Variabel Antara

Tikus di induksi STZ.

3.2.6 Definisi Operasional

3.2.6.1 Biji Chia (*Salvia hispanica*)

Biji chia bermerk *Chosen Foods Organic* chia seeds yang dibeli di supermarket dan merupakan jenis biji-bijian yang berasal dari tanaman dari golongan mint (*Labiatae*). Ekstrak biji chia ini yang diberikan pada tikus selama 7 hari.

Dosisnya 4,5 mg/kgBB/hari dan 13,5 mg/kgBB/hari.

Dibuat dengan cara ekstraksi maserasi. Skala data nominal.

3.2.6.2 Malondialdehyde (MDA)

Malondialdehyde merupakan hasil akhir dari peroksidasi lipid. Kadar MDA diperiksa dari sampel darah yang diambil melalui *medial cantus sinus orbitalis* pada hari ke 7 dengan menggunakan metode TBARS dibaca pada spektrofotometer

panjang gelombang λ 532 nm dengan satuan nmol/ ml. Skala data ratio.

3.2.6.3 Gula Darah Sewaktu (GDS)

Gula Darah Sewaktu (GDS) merupakan pengukuran kadar glukosa darah yang dapat diambil kapan saja tanpa batas waktu tertentu, serta tanpa mempertimbangkan waktu konsumsi makanan terakhir. Kadar yang di dapat dari GDS darah hewan yang diambil sebanyak 0,5 cc dari sinus orbita, darah disentrifuse selama 15 menit dan diambil serumnya kemudian dibaca dengan menggunakan spektrofotometer panjang gelombang λ 532 nm. Kit reagensia glukosa. Nilai normal glukosa sewaktu yaitu < 180 mg/dL. Skala data ratio.

3.2.6.4 Streptozotosin (STZ)

Streptozotosin merupakan obat yang dapat menginduksi terjadinya diabetes melalui kerusakan sel beta pankreas.

STZ diinjeksikan melalui intraperitoneal dengan dosis 40-55 mg/kg BB pada tikus dan 180-200 mg/kg BB pada tikus. Skala data ratio.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian yaitu tikus jantan galur wistar yang di dapat dari Java Rat Labs Semarang. Tikus dipelihara dengan pakan pellet yang terstandar dan air minum berupa akuades suhu ruangan pemeliharaan berkisar $28^{\circ} - 32^{\circ} \text{ C}$ dengan ventilasi dan ruangan yang cukup. Tikus kemudian dilakukan adaptasi selama 1 minggu sebelum diberiperlakuan.

3.3.2 Sampel Penelitian

Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus besar sampel menurut Federer (2008), sebagai berikut: $(n-1)(t-1) \geq 15$, dimana t adalah jumlah perlakuan dan n adalah jumlah sampel tiap kelompok perlakuan. Penelitian ini banyaknya kelompok adalah 5 kelompok, maka besarnya sampel pada setiap kelompoknya adalah :

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

$$(n-1)(4) \geq 15$$

$$n-1 \geq 4$$

$$n \geq 5 .$$

Dari rumus diatas maka setiap kelompok penelitian minimal memerlukan sampel sebanyak 5. Pada penelitian ini yang digunakan adalah 5 ekor tikus wistar jantan per kelompok jadi besar sampel total adalah 25 ekor

tikus wistar jantan.

3.3.3 Kriteria Sampel

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus Norvegicus*) galur wistar jantan dewasa dengan kriteria sebagai berikut :

3.3.4 Kriteria inklusi

1. Tikus Wistar jantan
2. Umur 3-4 bulan
3. Berat Badan 180-200 gram
4. Sehat

3.3.5 Kriteria dropout

Tikus tidak mau makan dan sakit atau mati dalam penelitian

3.3.6 Teknik Penentuan Sampel

Sampel diambil secara acak sebanyak 25 ekor tikus lalu di adaptasikan terlebih dahulu selama 1 minggu sebelum diberi perlakuan. Semua tikus yang telah berhasil memenuhi kriteria inklusi maka dimasukkan didalam sampel penelitian. Dua puluh empat ekor tikus wistar jantan diambil dan dibagi menjadi 5 kelompok dengan random, tiap kelompok ada 5 ekor tikus. Kelompok 1 sebagai kontrol, kelompok 2 sebagai kontrol negatif yang di induksi STZ dan pakan standar, kelompok 3 sebagai kelompok kontrol positif yang di induksi STZ dan diberi metformin (500 mg dikonversikan ke dosis tikus menjadi 9 mg/mL), kelompok 4 sebagai

kelompok perlakuan dengan STZ dan pemberian ekstrak biji chia dosis 4,5 mg/kgBB/hari, dan kelompok 5 sebagai kelompok perlakuan dengan pakan tinggi kolesterol dan pemberian dosis ekstrak chia 13,5 mg/kgBB/hari.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Bahan Penelitian

- a. Ekstrak biji chia (*Salvia Hispanica L.*),
- b. Obat STZ dengan dosis 55 mg/kgBB
- c. Obat metformin 500 mg dikonversikan ke dosis tikus menjadi 9 mg/mL)
- d. *Aquadest*
- e. Etanol 70%

3.4.2 Alat alat yang digunakan adalah :

- a. *Handscoon*
- b. Masker
- c. Sonde lambung
- d. Pipet mikro
- e. *Micro Hematokrit*
- f. Rak tabung reaksi
- g. Tabung sentrifuge

- h. Rotary evaporator
- i. Spektrofotometer
- j. Gelas ukur
- k. Vortex
- l. Spuit 3 dan 5 cc
- m. Pengaduk
- n. Kertas saring
- o. Cawan porselin
- p. Timbangan analitik
- q. Kandang hewan coba beserta kelengkapan pemberian makanan
- r. Reagen TBA untuk mengukur MDA
- s. Reagen gula darah untuk mengukur GDS

3.4.3 Hewan Coba

Tikus putih jantan jenis Wistar (*Rattus Norvegicus*)

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Prosedur Penelitian

1. Dipilih 25 ekor tikus putih jantan jenis Wistar (*Rattus Norvegicus*) yang berumur 3-4 bulan dengan berat sekitar 180- 200 gram.

2. Tikus diadaptasikan selama kurang lebih 1 minggu dan diberikan makanan standar yang berupa HBS pellet secara *ad libitum*.
3. Tikus dipelihara dalam kandang dengan persyaratan sesuai dengan penelitian eksperimental, yaitu tikus ditempatkan dalam kandang yang terbuat plastik, ukuran 30 x 20 x 20 cm dengan alas sekam pasir dan tutup dari anyaman kawat. Kandang ditempatkan dalam ruangan berventilasi dan udara alami. Dalam 1 kandang ditempatkan 5 ekor tikus.

4. Cara ekstrak biji chia

Pembuatan ekstrak etanol biji chia dilakukan di laboratorium kimia FK UNISSULA Semarang. Simplisia dikeringkan dalam oven dengan suhu 40°C selama 7 jam sebanyak 1500 gram serbuk biji chia yang sudah ditumbuk dan disaring, diekstraksi dengan pelarut etanol 70% sebanyak 7,5 liter (1: 5) memakai metode maserasi dan diaduk menggunakan stirrer dalam kurun waktu 1 jam, lalu dibiarkan selama 24 jam. Maserasinya disaring dan dipisahkan menggunakan kain flanel. Maserasinya diuapkan dengan *vacuum rotary evaporator* dengan suhu 40°C dan kecepatan rpm yaitu 100 rpm. Ekstrak kental dihitung dan ditimbang rendemennya.

5. Setelah itu kelompok 1 sebagai kontrol diberi pakan standar, kelompok 2 diberi induksi STZ dan pakan standar, kelompok 3 diberi induksi STZ lalu diinduksi metformin 9 mg/mL, kelompok 4 diberi induksi STZ lalu diberi ekstrak biji chia dosis 4,5 mg/kgBB dan

kelompok 5 tikus diinduksi STZ lalu diberi ekstrak biji chia dosis 13,5 mg/kgBB, induksi STZ dipilih menggunakan metode injeksi intravena yang hanya diberikan 3 kali injeksi, satu hari diberikan satu kali injeksi. Setelah, selama 3 hari semua tikus pada setiap kelompok diinjeksi STZ maka akan dilanjutkan perlakuan sesuai dengan masing-masing kelompok.

6. Diberikan perlakuan :

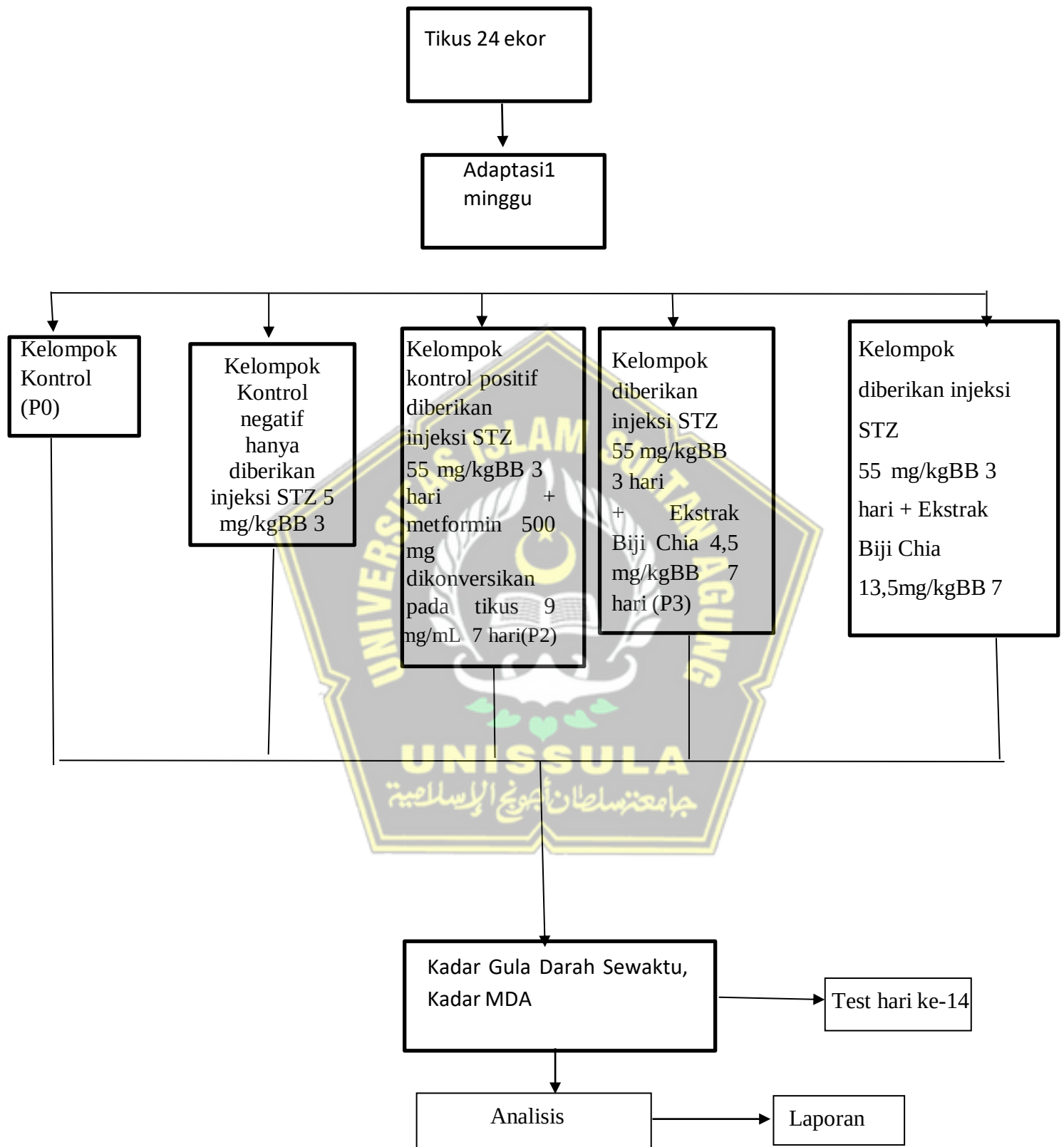
- a. P0 kelompok kontrol hanya diberi pakan standar.
- b. P1 kelompok kontrol negatif yang diberikan injeksi STZ 55 mg/kgBB selama 3 hari dan pakan standar.
- c. P2 kelompok kontrol positif yang diberikan injeksi STZ 55 mg/kgBB selama 3 hari, selanjutnya pemberian metformin yang dikonversikan ke dosis tikus menjadi 9 mg/mL selama 7 hari.
- d. P3 kelompok perlakuan yang diberikan injeksi STZ 55 mg/kgBB selama 3 hari lalu selanjutnya setelah 3 hari dilanjutkan pemberian ekstrak biji chia sebanyak 4,5 mg/kgBB/hari selama 7 hari berdasarkan penelitian sebelumnya. Pemberian ekstrak biji chia dilakukan setiap hari.
- e. P4 kelompok perlakuan yang diberikan injeksi STZ 55 mg/kgBB selama 3 hari lalu selanjutnya setelah 3 hari dilanjutkan pemberian ekstrak biji chia sebanyak 13,5 mg/kgBB/hari selama

7 hari berdasarkan penelitian sebelumnya. Pemberian ekstrak biji chia dilakukan setiap hari.

7. Setelah diberikan perlakuan, diperiksa kadar gula darah sewaktu, kadar MDA sebagai post test.
8. Pengambilan darah sebanyak 0,5 cc melalui medial cantus sinus orbitalis dengan anestesi kombinasi ketamine – xylazine 40 – 80 mg/kgBB (k) intraperitoneal dan 5 – 10 mg/kgBB (x) intraperitoneal.
9. Setelah penelitian tikus akan diterminasi.



3.5.2 Alur Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

3.6 Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di *Integrated Biomedical Laboratory* FK Unissula bagian biologi dan kimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

3.6.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan selama 3 bulan pada bulan Januari 2022 sampai bulan Juni 2022

3.7 Analisis Data

Hasil pengamatan dianalisis dengan langkah-langkah sebagai berikut :

Data rata-rata dari kadar gula darah sewaktu dan kadar MDA disajikan secara diskriptif dalam bentuk tabel atau grafik. Data di uji dengan uji *Shapiro Wilks* untuk menunjukkan normalitas dan *Levene test* untuk menunjukkan homogenitas. Hasil data normal dan homogen dilanjutkan dengan uji *one way Anova*, hasil uji *one way anova* $p < 0.05$ berarti ada perbedaan antara kelompok satu dengan kelompok lainnya, dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* LSD.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 2 minggu di *Integrated Biomedical Laboratory* FK UNISSULA Semarang. Selama perlakuan tidak ada tikus yang mati dan semua memenuhi kriteria inklusi. Tidak ada tikus yang *drop out* sampai akhir penelitian. Kemudian pada hari ke 14 dilakukan pemeriksaan kadar gula darah sewaktu dan kadar MDA pada tikus jantan galur wistar yang di injeksi STZ. Pada penelitian ini terdapat 5 kelompok yang terdiri dari kelompok P0 yaitu kelompok kontrol hanya diberikan pakan standar, kelompok P1 yaitu kelompok kontrol negatif hanya diinjeksi STZ 55 mg/kgBB selama 3 hari, kelompok P2 yaitu kelompok kontrol positif diinjeksi STZ 55 mg/kgBB selama 3 hari lalu dilanjutkan pemberian metformin 9 mg/mL selama 7 hari, kelompok P3 yaitu kelompok yang diberikan injeksi STZ 55 mg/kgBB selama 3 hari lalu dilanjutkan dengan pemberian ekstrak biji chia 4,5 mg/kgBB/hari selama 7 hari, kelompok P4 yaitu kelompok yang diberikan injeksi STZ 55 mg/kgBB selama 3 hari lalu dilanjutkan dengan pemberian ekstrak biji chia 13,5 mg/kgBB/hari selama 7 hari.

Hasil penelitian tersebut tertera pada tabel 4.1.

Kelompok Variabel	P0 N=5 Mean±SD	P1 N=5 Mean±SD	P2 N=5 Mean±SD	P3 N=5 Mean±SD	P4 N=5 Mean±SD	Sig.(p)
Kadar Gula Darah Sewaktu (mg/dL)	127,6±2,8	204,6±6,1	76,2±1,3	53,4±2,4	41,2±1,3	
<i>Shapiro wilk</i>	0,74*	0,08*	0,42*	0,78*	0,42*	
<i>Levene test</i>						0,108**
<i>Anova</i>						0,000***
Kadar MDA (nmol/dL)	0,93±0,04	1,20±0,01	0,73±0,04	0,44±0,03	0,22±0,20	
<i>Shapiro wilk</i>	0,28*	0,92*	0,41*	0,41*	0,75*	
<i>Levene test</i>						0,150**
<i>Anova</i>						0,000***

Keterangan :
 Normal * >0,05
 Homogen ** >0,05
 Signifikan ada beda antar kelompok *** <0,05

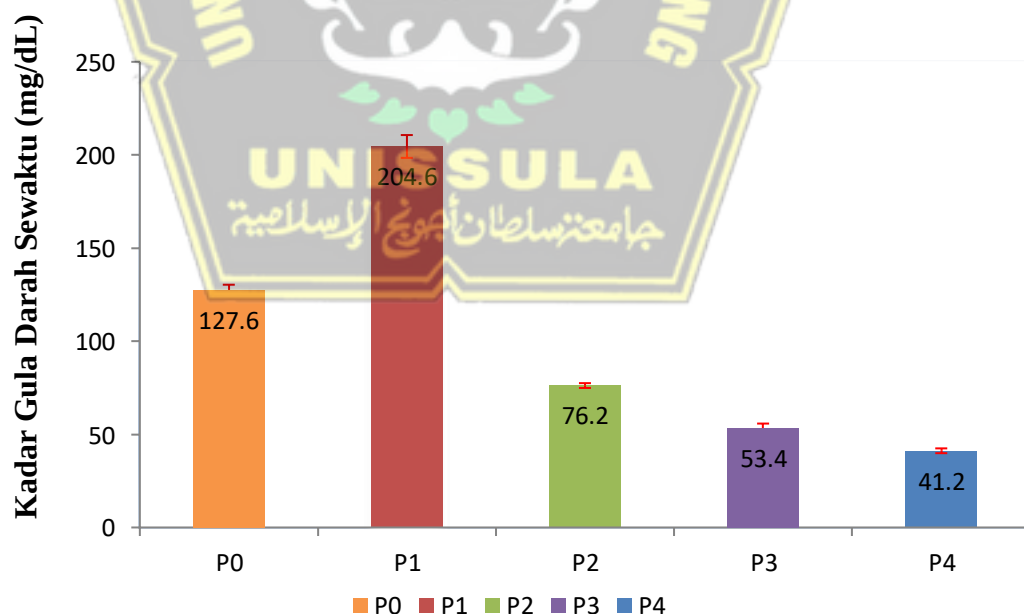
Tabel 4. 1 Hasil analisis rerata kadar gula darah sewaktu dan kadar MDA

4.1.1 Kadar Gula Darah Sewaktu

Berdasarkan Tabel 4.1 dan grafik 4.1 menunjukkan bahwa rerata kadar gula darah sewaktu pada P0: 127,6±2,8 mg/dL; P1 : 204,6±6,1 mg/dL; P2 : 76,2±1,3 mg/dL; P3 : 53,4±2,4 mg/dL; P4: 41,2±1,3 mg/dL. Rerata kadar gula darah sewaktu pada P1 lebih tinggi dibandingkan dengan P0, P2, P3 dan P4, tetapi pada P4 paling rendah jika dibandingkan dengan P0, P2, dan P3. Data dianalisis menggunakan statistik parametrik yaitu uji *Anova* karena distribusi data normal dan homogen. Hasil analisi dengan uji *Anova* diperoleh nilai p value 0,000 artinya terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar gula darah sewaktu pada ke-5 kelompok. Untuk mengetahui

kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *post hoc* LSD seperti yang diuraikan dibawah ini.

Hasil uji *post hoc* LSD pada tabel 4.2 menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna rerata kadar gula darah sewaktu pada kelompok P0 dan P1 ($p=0,000$); P0 dan P2 ($p=0,000$); P0 dan P3 ($p=0,000$); P0 dan P4 ($p=0,000$); P1 dan P2 ($p=0,000$); P1 dan P3 ($p=0,000$); P1 dan P4 ($p=0,000$); P2 dan P3 ($p=0,000$); P2 dan P4 ($p=0,000$); P3 dan P4 ($p=0,000$). Berdasarkan data diatas maka dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak biji chia berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar gula darah sewaktu pada tikus jantan galur wistar yang di injeksi STZ.



Grafik 4.1. Rerata Kadar Gula Darah Sewaktu

Tabel 4. 2 Hasil Uji Post Hoc Rerata Kadar Gula Darah Sewaktu

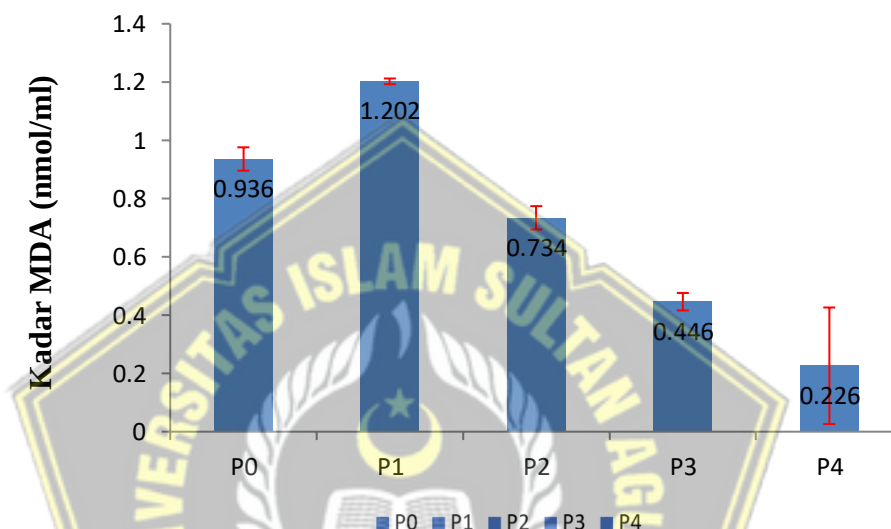
Kelompok	P0	P1	P2	P3	P4
P0	-	0,000	0,000	0,000	0,000
P1	0,000	-	0,000	0,000	0,000
P2	0,000	0,000	-	0,000	0,000
P3	0,000	0,000	0,000	-	0,000
P4	0,000	0,000	0,000	0,000	-

4.1.2 Kadar MDA

Berdasarkan Tabel 4.3 dan grafik 4.2 menunjukkan bahwa rerata kadar MDA pada P0: $0,93 \pm 0,04$ mg/dL; P1 : $1,20 \pm 0,0019$ mg/dL; P2 : $0,73 \pm 0,043$ mg/dL; P3 : $0,44 \pm 0,03$ mg/dL; P4: $0,22 \pm 0,20$ mg/dL. Rerata kadar MDA pada P1 lebih tinggi dibandingkan dengan P0, P2, P3 dan P4 tetapi pada P4 paling rendah jika dibandingkan dengan P2, P3 dan P0. Data dianalisis menggunakan statistik parametrik yaitu uji *Anova* karena distribusi data normal dan homogen. Hasil analisis dengan uji *Anova* diperoleh nilai p value 0,000 artinya terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar MDA pada ke-5 kelompok. Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *post hoc* LSD seperti yang diuraikan dibawah ini.

Hasil uji *post hoc* LSD pada tabel 4.3 menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna rerata kadar MDA pada kelompok P0 dan P1 ($p=0,000$); P0 dan P2 ($p=0,000$); P0 dan P3 ($p=0,000$); P0 dan P4 ($p=0,000$); P1 dan P2 ($p=0,000$); P1 dan P3 ($p=0,000$); P1 dan P4

($p=0,000$); P2 dan P3 ($p=0,000$); P2 dan P4 ($p=0,000$); P3 dan P4 ($p=0,000$). Berdasarkan data diatas maka dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak biji chia berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar MDA pada tikus jantan galur wistar yang di injeksi STZ.



Grafik 4.2. Rerata Kadar MDA

Tabel 4. 3 Hasil Uji Post Hoc Rerata Kadar MDA

Kelompok	P0	P1	P2	P3	P4
P0	-	0,000	0,003	0,000	0,000
P1	0,000	-	0,000	0,000	0,000
P2	0,000	0,000	-	0,000	0,000
P3	0,000	0,000	0,000	-	0,000
P4	0,000	0,000	0,000	0,000	-

4.2 Pembahasan

Model hewan coba untuk penelitian diabetes pada penelitian ini

menggunakan STZ untuk menginduksi hewan coba menjadi diabetes. Kadar gula darah yang paling tinggi terdapat pada kelompok P1 yaitu kelompok yang diinduksi STZ tanpa di beri perlakuan. Diabetes yang diinduksi oleh STZ dapat terjadi disebabkan oleh karena nekrosis atau kerusakan pada pulau pankreas yang mengakibatkan terjadinya hipoinsulinemia dan hiperglikemia (Lenzen, 2008). Pada penelitian ini dosis diabetogenik tunggal STZ 55 mg/kgBB terdapat empat kelompok setelah tiga hari diinduksi STZ seluruh hewan coba mengalami kenaikan kadar gula darah dapat dilihat melalui pengecekan menggunakan *stick easy touch*, kecuali untuk kelompok kontrol tidak mengalami kenaikan kadar gula darah karena tidak diberikan injeksi STZ.

Pada kelompok yang diberi perlakuan dengan metformin kadar gula darah mengalami penurunan dan berbeda bermakna dengan kelompok P1 yang hanya diinduksi STZ saja tanpa diberikan suatu intervensi, demikian melalui mekanisme *AMP-activated* protein kinase *AMPK-dependent* dan *AMPK-independent* dengan menghambat respirasi mitokondria tetapi juga dengan menghambat dehidrogenase gliserofosfat mitokondria serta mekanisme yang melibatkan lisosom, metformin dapat bekerja secara langsung atau tidak langsung pada hati untuk menurunkan produksi glukosa dan bekerja pada usus untuk meningkatkan pemanfaatan glukosa, meningkatkan GLP-1 serta mengubah mikrobioma (Rena *et al.*, 2017).

Pada penelitian ini dilakukan pemberian ekstrak biji chia dengan menggunakan dua dosis yaitu pada kelompok P3 dengan dosis biji chia 4,5 mg/kgBB dan kelompok P4 dengan dosis biji chia 13,5 mg/kgBB. Setelah dilakukan pemberian ekstrak biji chia setiap hari selama tujuh hari, di dapatkan

hasil post hoc pada pemeriksaan kadar GDS yang menunjukkan yang signifikan untuk kedua kelompok tersebut dan juga berbeda signifikan dengan kelompok yang di beri metformin.

Penelitian ini juga melakukan pemberian ekstrak biji chia dengan menggunakan dua dosis yaitu pada kelompok P3 dengan dosis biji chia 4,5 mg/kgBB dan kelompok P4 dengan dosis biji chia 13,5 mg/kgBB setelah tujuh hari setelah pemberian ekstrak biji chia maka dilakukan pula pemeriksaan kadar MDA yang menunjukkan hasil post hoc pada kelompok P3 dan P4 terjadi penurunan yang signifikan. Pemberian ekstrak biji chia berhasil menurunkan rerata kadar gula darah sewaktu dengan hasil dosis biji chia 4,5 mg/KgBB yaitu $53,4 \pm 2,4$, dosis biji chia 13,5 mg/KgBB yaitu $41,2 \pm 1,3$ dan didapatkan perbedaan yg signifikan antara kelompok P0, P1, P2, P3 dan P4.

Biji chia merupakan sumber makanan yang mengandung banyak serat dengan kandungan asam lemak tak jenuh yang tinggi serta protein bebas gluten, mineral, vitamin, dan senyawa fenolik yang dapat menstabilkan kadar glukosa darah pada penderita DM (Ullah *et al.*, 2016). Pada penelitian yang dilakukan oleh Barbara, *et al* (2020) biji chia yang diekstraksi menjadi minyak chia secara signifikan dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Konsumsi biji chia dikaitkan dengan redistribusi lipid dengan perekrutan FAT/CD36 ke membrane plasma, aktivasi mitokondria dan beta-oksidasi. Redistribusi lipid akan meningkatkan dari toleransi glukosa hal ini berkaitan dengan berkurangnya adipositas tubuh karena kaitannya dengan asupan ALA. ALA merupakan aktivator dari AMPK, aktivasi dari AMPK akan menurunkan

dari kadar glukosa darah dengan forforilasi protein AS160 yang merupakan protein yang berperan dalam transporter glukosa, meningkatkan pengambilan glukosa dalam jalur insulin-independen. Biji chia sendiri dapat meningkatkan ekspresi AMPK pada hati, sehingga AMPK dapat meningkatkan penyerapan dan oksidasi glukosa, serta enzim glikolisis, menghasilkan peningkatan toleransi glukosa (Enes *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Fonte-Feria, *et al.*, (2019) pada tikus yang diberi diet HFD menunjukan hasil bahwa biji chia dapat mengembalikan toleransi glukosa dan insulin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Vukasa, *et al.*, (2007) menyatakan bahwa biji chia dapat mempertahankan kontrol glikemik dan lipid yang baik pada diabetes tipe 2 yang terkontrol dengan baik.

Pada pengukuran kadar MDA didapatkan hasil kadar MDA yang paling tinggi pada kelompok P1 hal ini STZ akan menghancurkan sel β pankreas hingga menyebabkan kerusakan pada sel dan jaringan tubuh yang nantinya akan menyebabkan suatu kematian sel jaringan tubuh, sementara itu *nicotinamide* akan melakukan memberikan efek perlindungan serta perbaikan seluruh sistem metabolisme tubuh sehingga meningkatkan dari tingkat kelangsungan hidup (Cruz *et al.*, 2021).

Pada kelompok yang diberi metformin mengalami penurunan kadar MDA yang signifikan. Metformin dapat melindungi sel dan jaringan terhadap stres oksidatif melalui penghambatan kompleks mitokondria I, mencegah produksi ATP mitokondria maka akan terjadi perpindahan reaksi adenilat kinase dengan demikian perubahan ini mengaktifkan AMPK. Pengaktifan dari *AMP-activated*

protein kinase (AMPK) yang mengurangi aktivitas enzim asetil KoA karboksilase (ACC) (Diniz Vilela *et al.*, 2016). ACC memainkan peran penting dalam metabolisme lipid hati yang ditunjukkan oleh terjadinya peningkatan oksidasi asam lemak, melalui AMPK akan mengontrol dari aktivitas ACC maka dapat mengurangi produksi ROS dan stres oksidatif pada penderita diabetes tipe II yang dikaitkan dengan hiperinsulinemia dan resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan produksi glukosa hati, hiperglikemia, dan hiperlipidemia yang dapat mengakibatkan peningkatan ROS dan stres oksidatif (Zang *et al.*, 2004).

Biji chia tanaman yang mengandung antioksidan cukup tinggi, komponennya terdiri vitamin C, vitamin E, karotenoid, senyawa fenolik, dan polifenolik yang dapat berupa golongan flavonoid (Baynes dan Dominiczak, 2015). Golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan meliputi flavon, flavonol, isoflavon, katekin, flavonol, dan kalkon, mikronutrien yang terkandung dalam tumbuhan seperti vitamin A, C, E, asam folat, karotenoid, antosianin, dan polifenol memiliki kemampuan menangkap radikal bebas sehingga dapat dijadikan pengganti konsumsi antioksidan sintetis (Gil *et al.*, 2002). Pada penelitian terdahulu yang dilakukan Diyah, *et al.*, (2014) didapatkan hasil bahwa tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar glukosa plasma berhubungan dengan kadar MDA ginjal pada kelompok tikus jantan yang diinduksi STZ yang diberikan latihan fisik teratur dan terukur maupun yang tidak.

Pada DM tipe 2, hiperglikemia merupakan kondisi dasar yang dapat menyebabkan peningkatan resistensi insulin dan atau peningkatan disfungsi sel β pankreas (Decroli, 2019). Hiperglikemia pada DM tipe 2 memperparah

pembentukan dari radikal bebas sehingga stres oksidatif akan semakin tinggi lalu akan meningkatkan terjadinya risiko komplikasi penyakit tersebut (Parwata, 2009).

Hiperglikemia merupakan keadaan dimana glukosa darah tinggi (gula darah), gula darah tinggi terjadi ketika tubuh memiliki terlalu sedikit insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan benar. Pada DM kenaikan kadar gula darah menunjukkan peningkatan kadar $\text{GDS} \geq 200 \text{ mg/dL}$, $\text{GDP} \geq 126 \text{ mg/dL}$, $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$, glukosa plasma 2 jam setelah TTGO $\geq 200 \text{ mg/dL}$ (PERKENI, 2021). Keadaan tersebut menyebabkan tubuh membutuhkan antioksidan, kekurangan dari antioksidan dapat terjadi pada DM tipe 2 yang akan mengakibatkan suatu gangguan metabolisme seperti hiperlipidemia, hiperglikemia, hiperinsulinemia yang memberikan efek toksik pada makrovaskuler dan mikrovaskuler (Bajaj & Khan, 2012).

Penurunan kadar antioksidan dalam tubuh bersamaan dengan peningkatan radikal bebas dalam tubuh akan berujung sebagai stres oksidatif yang dapat mengakibatkan kerusakan pada seluler dan jaringan, seperti penurunan sintesis endotel *nitric oxide* (NO), berkurangnya pertahanan antioksidan vaskular, dan seterusnya (Laight *et al.*, 2000).

Intervensi pemberian antioksidan pada penderita DM, dapat mengembalikan disfungsi endotel yang terjadi karena pertahanan antioksidan yang tidak mencukupi, hal tersebut dapat dicapai dengan pemberian nutrisi antioksidan. Antioksidan berfungsinya untuk menghambat dan menetralkan reaksi oksidasi yang melibatkan radikal bebas, mekanisme penghambatan oleh antioksidan terjadi

pada saat reaksi-reaksi inisiasi atau propagasi pada reaksi oksidasi lemak atau molekul lainnya di dalam tubuh dengan cara menyerap dan menetralkan radikal bebas atau mendekomposisi peroksida (Parwata, 2009).

Percobaan penelitian diabetes pada penelitian ini hanya menginduksi STZ saja tanpa *nicotinamide*. Nicotinamide merupakan suatu derivat vitamin B3 yang memiliki efek untuk memproteksi sel β pankreas, neuroproteksi, peningkatan sekresi insulin serta fungsi antioksidan. Model hewan coba STZ dan *nicotinamide* menunjukkan model penelitian yang lebih stabil.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Cruz, *et al.*, (2021) menjelaskan bahwa tikus yang diinduksi STZ dan *nicotinamide* merupakan percobaan eksperimental yang stabil dan mencegah dari kerusakan profil metabolisme sehingga tingkat kelangsungan hidup dari tikus meningkat, efek perbaikan yang diberikan antara lain memberikan perbaikan pada disfungsi jaringan sel, perlindungan pada sistem saraf serta meningkatkan dari antioksidan yang erat hubungannya dengan perbaikan pada profil stres oksidatif jaringan.

Penelitian yang dilakukan oleh Bedoya, *et al.*, (1996) menyatakan bahwa STZ merusak jaringan pada pulau pankreas dengan menunjukkan adanya radikal bebas, tetapi hal tersebut dapat dicegah dengan *nicotinamide* dan *N monomethyl-arginine* yang membantu dalam pencegahan kerusakan pulau pancreas yang nantinya akan berakibat menjadi radikal bebas, jika hal tersebut terjadi terus menerus dalam jangka waktu lama maka akan terjadi ketidakseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan atau bisa disebut dengan stres oksidatif.

Radikal bebas merupakan keadaan yang dapat menyebabkan kerusakan pada

sel jaringan sehingga dapat menimbulkan suatu penyakit degeneratif seperti DM, penyakit jantung, kanker dan lainnya. Radikal bebas yang berlebihan akan mengakibatkan reaksi oksidasi sel normal semakin tinggi serta dapat mengakibatkan kerusakan sel jaringan semakin parah. Radikal bebas yang berlebihan akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif yang selanjutnya akan menyebabkan munculnya penyakit degeneratif salah satunya yaitu DM.

Sumber stres oksidatif pada DM yaitu terjadinya perubahan pada metabolisme karbohidrat dan lipid yang nantinya meningkatkan radikal bebas melalui hasil dari oksidasi lipid dan reaksi glikasi sehingga mengakibatkan penurunan pada sistem antioksidan (Parwata, 2009). Sel dalam tubuh manusia telah menghasilkan suatu antioksidan yang sangat kompleks dan bekerja secara sinergis untuk melindungi kerusakan tubuh dari radikal bebas yang dapat menjadi suatu stres oksidatif jika jumlahnya semakin meningkat (Laight *et al.*, 2000).

Keterbatasan penelitian ini terletak pada kurang lengkapnya pemeriksaan histopatologi organ pada tikus wistar pasca pemberian ekstrak biji chia pada tikus yang diinduksi STZ, serta penelitian ini tidak mengukur kadar gula darah puasa, kadar HbA1c.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- a. Pemberian ekstrak biji chia dengan dosis 4,5 mg/kgBB/hari secara bermakna dapat menurunkan kadar GDS dan kadar MDA pada tikus jantan galur wistar yang di injeksi STZ.
- b. Pemberian ekstrak biji chia dengan dosis 13,5mg/kgBB/hari secara bermakna dapat menurunkan kadar GDS dan kadar MDA pada tikus jantan galur wistar yang di injeksi STZ.
- c. Rerata kadar gula darah sewaktu dan kadar MDA pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ada perbedaan.

5.2 Saran

Melakukan penelitian yang lebih lanjut agar mengetahui pengaruh dari biji chia berpengaruh terhadap kadar gula darah puasa dan kadar HbA1c dan melakukan pemeriksaan histopatologi organ pada tikus galur wistar pasca dilakukan induksi STZ dan pemberian ekstrak biji chia.

DAFTAR PUSTAKA

- Aktifah, N. (2014). Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam untuk Menurunkan Ekspresi Laminin Mesangial Tikus Sprague Dawley DM.
- Amir, S. M. J., Wungouw, H., & Pangemanan, D. (2015). Kadar Glukosa Darah Sewaktu Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Bahu Kota Manado. *Notes and Queries*, 3(1), 32–40. <https://doi.org/10.1093/nq/s6-VIII.184.7-b>
- Arifin, B., & Ibrahim, S. (2018). Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*, 6(1), 21–29. <https://doi.org/10.31629/zarah.v6i1.313>
- Ayerza, R. and Coates, W. (2005). *Chia: Rediscovering an ancient crop of the Aztecs*. University of Arizona Tucson, Arizona, USA.
- Ayuningati, L. K., Murtiastutik, D., & Hoetomo, M. (2018). Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) pada Pasien Dermatitis Atopik dan Nondermatitis Atopik (*Difference Level of Malondialdehyde [MDA] in Atopic Dermatitis and Non-atopic Dermatitis Patients*). *Universitas Airlangga*, 30(1), 58–65.
- Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2015). *Medical Biochemistry Elsevier eBook on VitalSource, 4th Edition* (Vol. 377).
- Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2015). *Medical Biochemistry Elsevier eBook on VitalSource, 4th Edition* (Vol. 377).
- Bajaj, S., & Khan, A. (2012). Antioxidants and diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(8), 267. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.104057>
- Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2015). *Medical Biochemistry Elsevier eBook on VitalSource, 4th Edition* (Vol. 377).
- Bedoya, F. J., Solano, F., & Lucas, M. (1996). *N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets*. *Experientia*, 52(4), 344–347. <https://doi.org/10.1007/BF01919538>
- Bedoya, F. J., Solano, F., & Lucas, M. (1996). *N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets*. *Experientia*, 52(4), 344–347. <https://doi.org/10.1007/BF01919538>
- Craig, R. *Application for approval of whole chia (Salvia hispanica L.) seed and ground whole seed as novel food ingredient*. Northern Ireland, Company Representative Mr D Armstrong. 2004
- Cruz, P. L., Moraes-Silva, I. C., Ribeiro, A. A., Machi, J. F., de Melo, M. D. T., dos Santos, F., da Silva, M. B., Strunz, C. M. C., Caldini, E. G., & Irigoyen, M. C. (2021). *Nicotinamide attenuates streptozotocin-induced diabetes complications and increases survival rate in rats: role of autonomic nervous*

- system. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00795-6>
- Diniz Vilela, D., Gomes Peixoto, L., Teixeira, R. R., Belele Baptista, N., Carvalho Caixeta, D., Vieira De Souza, A., Machado, H. L., Pereira, M. N., Sabino-Silva, R., & Espindola, F. S. (2016). *The Role of Metformin in Controlling Oxidative Stress in Muscle of Diabetic Rats. Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6978625>
- Decroli, E. (2019). Diabetes Melitus Tipe 2. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Enes, B. N., Moreira, L. de P. D., Toledo, R. C. L., Moraes, É. A., Moreira, M. E. de C., Hermsdorff, H. H. M., Noratto, G., Mertens-Talcott, S. U., Talcott, S., & Martino, H. S. D. (2020). *Effect of different fractions of chia (Salvia hispanica L.) on glucose metabolism, in vivo and in vitro. Journal of Functional Foods*, 71(December 2019). <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104026>
- Cahill, J. P. (2003). *Ethnobotany of Chia, Salvia hispanica L. (Lamiaceae)*. https://www.researchgate.net/publication/225127682_Ethnobotany_of_Chia_Salvia_hispanica_L_Lamiaceae
- Cederberg, H., & Laakso, M. (2014). *Obesity and type 2 diabetes. Handbook of Obesity: Epidemiology, Etiology, and Physiopathology, Third Edition*, 1(4), 539–548. <https://doi.org/10.4236/jdm.2011.14012>
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-60>
- Evi, K., & Yanita, B. (2016). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe II. *Majority*, 5(2), 27–31. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1073>
- Fajrilah, B. R. (2013). Pengaruh Pemberian Madu Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Plasma Darah pada Tikus Putih Galur Wistar yang Diinduksi Alloxan. *Sains Medika*, 5(2), 98–100.
- Gil, M. I., Tomas-Barberan, F. A., Hesse-Pierce, B., & Kader, A. A. (2002). *Antioxidant Capacities, Phenolic Compounds, Carotenoids, and Vitamin C Contents of Nectarine, Peach, and Plum Cultivars. Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 4976–4982.
- Gumantara, M. P. B., & Oktarlina, R. Z. (2017). Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea- Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority*, 6(1), 55–59.
- Hardiningtyas, S. D., Purwaningsih, S., & Handharyani, E.-. (2014). Aktivitas Antioksidan Dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 17(1), 80–91. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v17i1.8140>
- Hendriyani, F., Prameswari, E. S., & Suharto, A. (2018). Peran Vitamin C, Vitamin E, Dan Tumbuhan Sebagai Antioksidan Untuk Mengurangi

- Penyakit Diabetes. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 8(Iddm).
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 131–141. <https://doi.org/10.7454/psr.v6i3.4531>
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). Farmakologi Dasar & Klinik Vol 2. Diterjemahkan oleh Ricky Soeharsono. In *Buku Kedokteran EGC, Jakarta*.
- Laight, D. W., Carrier, M. J., & Anggard, E. E. (2000). *Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. Cardiovascular Research*, 47(3), 457–464. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00054-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00054-7)
- Lenzen, S. (2008). *The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia*, 51(2), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- Lohanda, A. L. (2016). Pemberian Ekstrak Biji Chia (*Salvia Hispanica*) Mencegah Dislipidemia Pada Tikus (*Rattus Norvegicus*) Jantan Wistar Putih Yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol. 99.
- Marineli, R. da S., Lenquiste, S. A., Moraes, É. A., & Maróstica, M. R. (2015). *Antioxidant potential of dietary chia seed and oil (Salvia hispanica L.) in diet-induced obese rats. Food Research International*, 76, 666–674. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.07.039>
- Munawwaroh, R., Bintari, Y. R., & Purnomo, Y. (2019). Efek Dekokta Daun Pulutan (*Urena Lobata*) Terhadap Kadar *Superoxide Dismutase* (*Sod*) Dan *Malondialdehyde* (*Mda*) Hepar Ikan Zebra (*Danio Rerio*) Fase *Juvenile* Yang Dipapar *Malathion* Kronik *Effects Of Decoctaic Leaf Pultan* (*Urena Lobata*) *On Levels Sup*. 6(3), 223–229.
- Noor Fatimah, R. (2015). *Diabetes Melitus Tipe 2. Indonesian Journal of Pharmacy*, 4(5), 93–101. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm27iss2pp74>
- Nugroho, S. (2012). Pencegahan Dan Pengendalian Diabetes Melitus Melalui Olahraga. *Medikora*, IX(1).<https://doi.org/10.21831/medikora.v0i1.4640>
- Ouslimani, N., Peynet, J., Bonnefont-Rousselot, D., Thérond, P., Legrand, A., & Beaudoux, J. L. (2005). *Metformin decreases intracellular production of reactive oxygen species in aortic endothelial cells. Metabolism: Clinical and Experimental*, 54(6), 829–834. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.01.029>
- Parwata, I. M. O. A. (2009). Bahan Ajar Uji Bioaktivitas : Antioksidan. *Universitas Udayana*, April, 1–51.
- PERKENI. (2021). *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2021*. 46.
- PERKENI. (2019). *Pedemoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melistus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*.
- Pertiwi, M., indahyani, didin, & praharani, depi. (2021). Level Glukosa Darah

- pada Mencit Diabetes Setelah Pemberian Ekstrak Rumput Laut Coklat (Phaeophyta). *E-Journal Pustaka Kesehatan*, 9(2), 84–89. <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/JPK/article/view/12165/10113>
- Prawitasari, D. S. (2019). Diabetes Melitus dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 1(1), 48–52. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v1i1.2496>
- Putra, A. L., Wowor, P. M., & Wungouw, H. I. S. (2015). Gambaran Kadar Gula Darah Sewaktu Pada Mahasiswa Angkatan 2015 Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado. *Jurnal E-Biomedik*, 3(3). <https://doi.org/10.35790/ebm.3.3.2015.10153>
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). *The mechanisms of action of metformin*. *Diabetologia*, 60(9), 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- Reyes-Caudillo, E., Tecante, A., & Valdivia-López, M. A. (2008). *Dietary fibre content and antioxidant activity of phenolic compounds present in Mexican chia (Salvia hispanica L.) seeds*. *Food Chemistry*, 107(2), 656–663. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2007.08.062>
- Safari, A., Kusnandar, F., & Syamsir, E. (2016). Biji Chia : Karakteristik Gum dan Potensi Kesehatannya Chia Seeds: *Mucilage Characteristic and Its Health Potential*. *Pangan*, 25(2), 137–146.
- Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). Agen Diabetagonik *Streptozotocin* untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), 116. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02>
- Sari, I. P. (2020). Efek Latihan Fisik Terhadap Kadar *Malondialdehid* Dan Ekspresi Ekspresi Gen *Vascular Endothelial Growth Factor* Pada Hewan Model Penuaan Yang Diinduksi D-Galaktosa. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Srinivasan, K., & Ramarao, P. (2012). Animal models in type 2 diabetes research: An overview K. *Indian Journal of Medical Research*, 136(1), 451–472.
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537–546.
- Tiwari, A. K., & Rao, J. M. (2002). Diabetes mellitus and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospects. *Current Science*, 83(1), 30–38.
- Trisnadi, R. A. (2020). *Pengaruh Ekstrak Biji Chia (Salvia Hispanica) Terhadap Profil Lipid Dan Kadar TNF α (Studi experimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diberi Diet Tinggi Kolesterol)*.
- Vanesa Y. Ixtaina; Susana M. Nolasco; Mabel C. Tomás (2008). *Physical properties of chia (Salvia hispanica L.) seeds*. , 28(3), 286–293. doi:10.1016/j.indcrop.2008.03.009
- Vuksan, V., Whitham, D., Sievenpiper, J. L., Jenkins, A. L., Rogovik, A. L.,

- Bazinet, R. P., Vidgen, E., & Hanna, A. (2007). *Supplementation of Conventional Therapy With the Novel Grain Salba Improves Major and Emerging Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care*, 30(11), 2804 LP – 2810. <https://doi.org/10.2337/dc07-1144>. *Clinical*
- Vuksan, V., Jenkins, A. L., Brissette, C., Choleva, L., Jovanovski, E., Gibbs, A. L., Bazinet, R. P., Au-Yeung, F., Zurbau, A., Ho, H. V. T., Duvnjak, L., Sievenpiper, J. L., Josse, R. G., & Hanna, A. (2017). *Salba-chia (Salvia hispanica L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial*. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(2), 138–146. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.11.124>
- Widowati, W. (2008). *Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes*. 7(2).
- Widowati, W. (2008). *Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes*. *Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes*, 7(2), 1–11. <https://doi.org/10.52574/syiahkualauniversitypress.350>
- Ullah, R., Nadeem, M., Khalique, A., Imran, M., Mehmood, S., Javid, A., & Hussain, J. (2016). *Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (Salvia hispanica L.): a review*. *Journal of Food Science and Technology*, 53(4), 1750–1758. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1967-0>
- Zang, M., Zuccollo, A., Hou, X., Nagata, D., Walsh, K., Herscovitz, H., Brecher, P., Ruderman, N. B., & Cohen, R. A. (2004). *AMP-activated protein kinase is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin-resistant human HepG2 cells*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(46), 47898–47905. <https://doi.org/10.1074/jbc.M408149200>
- Zaetun, S., Budi, L., Dewi, K., Bagus, I., Wiadnya, R., & Srigede, L. (2017). *Profil Kadar MDA (Malondialdehyde) Sebagai Penanda Kerusakan Seluler Akibat Radikal Bebas Pada Tikus Yang Diberikan Air Beroksigen*. *Jurnal Analis Medika Biosains*, 4(2), 63–68. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1073>