

EFEK KOMBINASI EKSTRAK INFUSA SAMBILOTO, SALAM, KAYU MANIS, DAN TEMULAWAK TERHADAP KADAR TNF- α SERUM TIKUS HIPERGLIKEMIA

Muhammad Irsyad Nurudin*, Rima Zakiyah**, Dini Sri Damayanti**

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

**Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

E-mail: theme051@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: The high incidence and complications due to hyperglycemia are associated with inflammation mediated by TNF- α . In pathologic condition, TNF- α worsens the condition of insulin resistance and increases the risk of oxidative stress. Sambiloto, bay leaf, cinnamon, and ginger rhizome have antihyperglycemia, antioxidant and anti-inflammatory potency. This study aims to prove the effect of combined infusion sambiloto, bay leaf, cinnamon, and ginger rhizome on TNF- α serum levels of hyperglycemic rats.

Methods: The research design is used Laboratory experimental with control group post test only in vivo. Forty male Wistar rats aged 2-3 months were divided into five groups: negative control group / KN (normal diet), positive control group / KP (High Fructose Diet / HFD and Streptozotocin / STZ), and three treatment groups. Combination infused was given by sonde to hyperglycemic groups for 30 days with dose 125 mg/kgBW, 250 mg/kgBW, 500 mg/kgBW respectively once daily. TNF- α serum levels were measured using ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent-Assay) sandwich method and read by microplate reader with 450nm wavelength. The results were analyzed using One Way ANOVA statistical test.

Results: The given doses of combination of Sambiloto, bay leaf, cinnamon, and ginger rhizome insignificantly decreased TNF- α serum level. The mean was found at KN (274 ± 11.15); KP (252 ± 14.79); KP1 (275.6 ± 5.93); KP2 (269.4 ± 18.58); KP3 (262 ± 9.2).

Conclusion: The combination doses of Sambiloto, bay leaf, cinnamon and ginger rhizome, 125mg/KgBW, 250mg/KgBW, 500mg/KgBW were not decrease TNF- α serum levels.

Keywords: Sambiloto, bay leaf, cinnamon, ginger rhizome, hyperglycemia, TNF- α serum

PENDAHULUAN

Diabetes adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh defek sekresi insulin, defek kerja insulin, atau keduanya.¹ Menurut WHO, pada tahun 1980 diperkirakan ada 108 juta penderita diabetes dan pada tahun 2014 diperkirakan ada 422 juta orang dewasa menderita diabetes. Di Indonesia perkiraan jumlah penderita diabetes melalui Riskesdas pada tahun 2007 sebesar 5,7 % dan pada tahun 2013 sebesar 6,9% atau 12 juta dari jumlah penduduk yaitu 176 juta jiwa. Diabetes dapat menyebabkan neuropati, ulkus kaki, infeksi hingga amputasi, meningkatkan resiko penyakit jantung dan stroke, retinopati diabetikum akibat kerusakan mikro vaskuler hingga dapat menyebabkan kebutaan, dapat menyebabkan gagal ginjal, resiko kematian penderita diabetes dua kali lipat daripada bukan diabetes.²

Tingginya kadar gula dalam darah dapat menginduksi jalur-jalur poliol, heksosamin, Protein kinase C, dan AGEs yang mengganggu aktivitas insulin, dan memicu terbentuknya faktor-faktor proinflamasi dan akumulasi ROS. Hiperglikemi juga mengakibatkan disfungsi mitokondria yang juga menyebabkan peningkatan ROS. Stres oksidatif selanjutnya menginduksi *Nuclear factor-kappa B* yang dapat menyebabkan kerusakan DNA

dan menimbulkan inflamasi. Beberapa faktor proinflamasi antara lain adalah *interleukin-6* (IL-6), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular adhesion cell molecule-1* (VCAM-1), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), PAI-1.³

Secara empiris komposisi kombinasi sambiloto, daun salam, kayu manis serta rimpang temulawak memiliki efek antidiabetes.⁴ Kombinasi herbal tersebut nantinya disingkat SSKT. Penelitian-penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa daun salam, kayu manis dan sambiloto memiliki kandungan senyawa fenol seperti flavonoid dan saponin.^{5,6,7} Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) mengandung senyawa aktif seperti minyak atsiri, tannin, flavonoid dan eugenol.⁸ Kayu manis memiliki kandungan yang memiliki efek antidiabetes seperti flavonoid, polisakarida, alkaloid, peptidoglikan, glikosida, steroid dan terpenoid.⁹ Rimpang temulawak mengandung senyawa aktif seperti alkaloid, terpenoid, fenol, minyak atsiri, flavonoid, dan kurkuminoid.¹⁰ Diketahui bahwa flavonoid memiliki efek antioksidan, antihiperglikemia, dan anti inflamasi.^{11,12} Selain itu flavonoid dapat menghambat NF- κ B. Selain itu andrografolid pada sambiloto menghambat produksi TNF- α dan IL-12.¹³

Berdasar fakta tersebut, peneliti ingin mengembangkan hasil penelitian sebelumnya untuk membuktikan efek kombinasi SSKT untuk mencegah terjadinya diabetes melitus pada tikus yang diinduksi STZ dan diet tinggi fruktosa melalui pengukuran kadar mediator inflamasi TNF-alfa serum.

M E T O D E

Desain penelitian

Penelitian dilakukan dengan cara eksperimental laboratorium dengan desain *control group post test only* secara *in vivo*. Sebanyak 40 tikus Wistar jantan usia 2-3 bulan dibagi menjadi lima kelompok: kelompok kontrol negatif(KN) diet normal, kelompok kontrol positif(KP) dengan *High Fructose Diet*(HFD) dan *Streptozotocin*(STZ), dan tiga kelompok perlakuan KP1, KP2, dan KP3. Infusa kombinasi SSKT diberikan per sonde pada kelompok perlakuan selama 30 hari dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB per hari.

Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Faal Universitas Brawijaya dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Subjek penelitian

Tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) berusia 2-3 bulan dengan berat badan 120-200 gram. Sebanyak 40 tikus Wistar jantan usia 2-3 bulan dibagi menjadi lima kelompok: kelompok kontrol negatif(KN) diet normal, kelompok kontrol positif(KP) *High Fructose Diet* (HFD) dan *Streptozotocin* (STZ), dan tiga kelompok perlakuan KP1, KP2, dan KP3. Infusa kombinasi SSKT diberikan per sonde pada kelompok perlakuan selama 30 hari dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB per hari.

Gula darah diukur menggunakan glukometer sesudah aklimatisasi, setelah induksi STZ, dan sebelum pembedahan dengan cara mengambil darah dari ujung ekor tikus. Individu dikatakan mengalami DM apabila $GDA \geq 200$ mg/dl atau $GDP \geq 126$ mg/dl.¹⁴ Kandang tikus dibersihkan setiap hari untuk mencegah terjadinya infeksi pada tikus dan menjaga kebersihan kandang tikus. Seluruh perlakuan pada penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan nomor sertifikasi 856-KEP-UB.

Pembuatan tikus hiperglikemia

Induksi hiperglikemia pada tikus dilakukan dengan pemberian *High Fructose Diet* (HFD) dan injeksi *Streptozotocin* (STZ) dosis rendah (25mg/kgBB) secara berulang. HFD diberikan selama 7 minggu dengan komposisi fruktosa murni = 10%, dan air = 90%. Injeksi STZ dilakukan secara intraperitoneal setelah dipuasakan 8-12 jam pada hari ke-15 setelah diberikan HFD, dan diulang jika belum terjadi hiperglikemia. Tikus dinyatakan hiperglikemia apabila gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl atau gula darah puasa ≥ 126 mg/dl.

Pembuatan Infusa Kombinasi SSKT

Simplisia SSKT diperoleh dari Balai Materia Batu Jawa Timur. Simplisia diinfusa dengan cara serbuk sabiloto 50 g, daun salam 30 g, kayu manis 10 g, dan rimpang temulawak 30 g dalam 1200 ml air dipanaskan pada suhu 90°C selama 10 menit. Hasil infusa yang diperoleh dievaporasi pada suhu 80°C. Selanjutnya di oven pada suhu 45°C hingga menjadi ekstrak pasta. Ekstrak pasta yang diperoleh ditimbang dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Pemilihan dosis berdasarkan hasil konversi manusia ke tikus, dengan mengalikan 0.018. Setiap dosis yang sudah ditimbang ditambahkan air hingga 2 cc kemudian disonde pada tikus. Sehingga dalam 2 cc terdapat dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB.

Pemeriksaan Kadar TNF-alfa

Sampel darah diambil dari ventrikel jantung tikus dan disentrifus dengan kecepatan 4.000 rpm selama 15 menit untuk mendapatkan serum tikus. Pemeriksaan kadar TNF-alfa serum menggunakan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent-Assay*) sandwich dengan panjang gelombang 450 nm.

Teknik Analisa Data

Data diuji homogenitas dengan Levene dan diuji normalitas dengan menggunakan Kolmogorov-Smirnov. Data kemudian dianalisa menggunakan *One Way Anova (Analysis of Variance)*.

HASIL DAN ANALISA DATA

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian adalah tikus Wistar jantan dengan usia 2-3 bulan. Adapun data mengenai karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik Sampel

Kelompok	Kontrol Normal (KN)	Kontrol Perlakuan (KP)	Kelompok Perlakuan 1 (KP 1)	Kelompok Perlakuan 2 (KP 2)	Kelompok Perlakuan 3 (KP 3)
Berat Badan Awal (gram)	120-200	120-200	120-200	120-200	120-200
Usia Awal (bulan)	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
Pemberian Ekstrak	-	-	Sonde (+)	Sonde (+)	Sonde (+)
Dosis Ekstrak (mg/kgBB)	-	-	125	250	500
Lama Adaptasi	7 hari	7 hari	7 hari	7 hari	7 hari
Rerata BB Akhir (gram)	340.80	219.80	297.00	280.40	246.60
Rerata GDA Awal (sebelum perlakuan) (mg/dL)	103.20 ± 14.93	97.20 ± 3.15	93.00 ± 9.48	117.60 ± 1.63	116.40 ± 11.50
Rerata GDP (Hiperglikemia) (mg/dL)	103.20 ± 14.93	169.20 ± 36.50	205.60 ± 75.85	281.80 ± 57.71	136.00 ± 5.77
Rerata GDP Akhir (Setelah Pemberian Ekstrak) (mg/dL)	97.80 ± 3.15	98.80 ± 5.90	96.60 ± 5.16	156.40 ± 56.08	117.60 ± 17.80

Keterangan :

Data dalam mean ± SE

KN : Kelompok negatif

KP : Kelompok positif

KP 1 : Kelompok Hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi Sambiloto, Daun Salam, Kayu Manis, dan Rimpang Temulawak 125 mg/kgBB/hari

KP 2 : Kelompok Hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi Sambiloto, Daun Salam, Kayu Manis, dan Rimpang Temulawak 250 mg/kgBB/hari

KP 3 : Kelompok Hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi Sambiloto, Daun Salam, Kayu Manis, dan Rimpang Temulawak 250 mg/kgBB/hari

Efek Infusa Kombinasi SSKT terhadap Kadar TNF-alfa Serum Tikus Hiperglikemi

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan didapatkan nilai kadar TNF-alfa serum pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi infusa kombinasi SSKT ditunjukkan pada tabel 2 dan gambar 1.

Tabel 2 Rerata kadar TNF-alfa serum tikus hiperglikemia yang diberikan infusa kombinasi SSKT

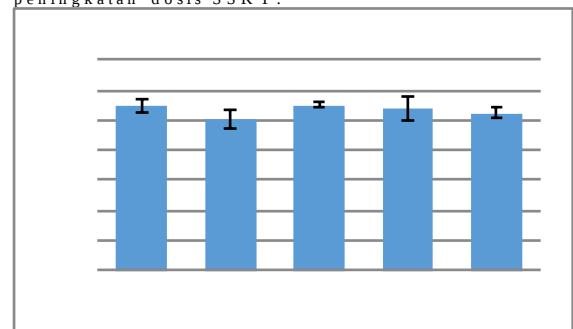
Kelompok	Perlakuan	N	Rerata TNF-α ± SE (mg/dL)
KN	Kontrol Negatif	5	274 ± 11,15
KP	Kontrol Positif	5	252 ± 14,79
KP 1	Tikus Hiperglikemi + infusa kombinasi SSKT 125 mg/kgBB/hari	5	275,6 ± 5,93
KP 2	Tikus Hiperglikemi + infusa kombinasi	5	269,4 ± 18,58

SSKT 250 mg/kgBB/hari

KP 3 Tikus Hiperglikemi + infusa SSKT kombinasi 500 5 262 ± 9,2 mg/kgBB/hari

Keterangan :

Data diuji menggunakan *One-Way ANOVA*. Penurunan kadar TNF-alfa sebanding dengan peningkatan dosis SSKT.


Gambar 1 Histogram kadar TNF-alfa serum tikus hiperglikemi yang diberikan infusa kombinasi SSKT
Keterangan :

Tidak didapatkan perbedaan secara signifikan pada kadar TNF- α antar kelompok.

Hasil rerata kadar TNF- α serum lebih tinggi pada KP 1 sebesar 9,3%, KP 2 sebesar 6,9%, dan KP 3 sebesar 3,9% dibandingkan dengan KP. Rerata kadar TNF- α serum pada KP memiliki nilai yang paling rendah daripada kelompok perlakuan lainnya.

PEMBAHASAN

Karakteristik Populasi

Penelitian ini menggunakan tikus wistar jantan dengan umur 2-3 bulan dengan berat badan 120-200g. Pemilihan tikus usia 2-3 bulan berdasarkan usia pubertas tikus wistar pada usia 50 hari dan dewasa muda pada usia 70 hari.¹⁵ Tikus mencapai usia dewasa diharapkan memiliki aktifitas endokrin yang bekerja stabil dan optimal. Berat badan tikus berhubungan dengan kesehatan tikus dan berkorelasi positif dengan usia tikus. Berdasarkan penelitian Sihombing, 2010, tikus berumur 3 bulan memiliki rerata berat badan 154,71g dan siap digunakan sebagai hewan coba. Rerata berat badan akhir tikus pada semua kelompok adalah 276,92g. Tikus wistar jantan sensitif terhadap induksi STZ.¹⁶ Tikus wistar juga mudah didapat dan cepat beradaptasi. Penggunaan tikus wistar jantan tidak banyak terpengaruh oleh hormon estrogen yang dapat mempengaruhi sensitivitas insulin.¹⁷

Pemeliharaan tikus menggunakan satu kandang untuk satu tikus (*single cage*) yang bertujuan untuk memastikan konsumsi makanan dan minuman. *Single cage* juga menghindari penularan penyakit dan perkawinan antar tikus. Sebelum dilakukan induksi, tikus diaklimatisasi selama 7 hari pada lingkungan yang sama.

Pembuatan model tikus hiperglikemi pada penelitian ini menggunakan induksi STZ 25mg/KgBB berulang dan pemberian HFD 10% selama 12jam/hari. Pemberian HFD pada tikus dilakukan setelah aklimatisasi hingga proses pembedahan. Induksi STZ dilakukan setelah 2 minggu induksi HFD berlangsung. Setelah induksi STZ, glukosa darah meningkat diatas normal hingga batas kriteria diabetes yaitu gula darah sewaktu $\geq$ 200mg/dl atau gula darah puasa $\geq$ 126 mg/dl. Namun diakhir penelitian glukosa darah turun menjadi normal. Hal ini diduga karena telah terjadi proses regenerasi pada sel beta pankreas.¹⁸ Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Firdaus, 2016, dengan induksi STZ 40mg/KgBB dan HFD 30% selama 4 minggu didapatkan glukosa pada akhir penelitian dapat dipertahankan dan memiliki perbedaan yang signifikan.

STZ masuk ke sel beta pankreas melalui transporter glukosa GLUT2 sehingga menurunkan ekspresi GLUT2.¹⁹ STZ dalam sel beta pankreas meningkatkan aktifitas ROS dan NO yang bersifat oksidan. Kondisi tersebut menyebabkan penurunan proteksi mtDNA sehingga mengakibatkan kematian

sel beta pankreas. Selain itu STZ menyebabkan alkilasi DNA yang selanjutnya mengaktifasi PARP. Aktifasi PARP menurunkan NAD⁺ yang menyebabkan penurunan ATP. Penurunan ATP dapat menyebabkan nekrosis pada sel.²⁰

Fruktosa diabsorpsi secara lambat dari lumen usus dan tidak menstimulasi pengeluaran insulin. Sebanyak 50-70% fruktosa dimetabolisme di hepar. Fruktosa dimetabolisme melalui jalur *de novo* lipogenesis akan mengaktifkan jalur PKC. Triglisierida yang terbentuk dari proses metabolisme meningkatkan resistensi insulin dan meningkatkan pembentukan VLDL dihepar. Melalui metabolisme KHK dapat menurunkan ATP dan meningkatkan asam urat dalam darah. Peningkatan asam urat dalam darah menurunkan kadar NO sehingga menurunkan ambilan glukosa dari plasma, dan menyebabkan stres oksidatif pada jaringan lemak.²¹ Penurunan jumlah sel beta pankreas menyebabkan penurunan sekresi insulin, dan resistensi insulin akan memperberat hiperglikemia.

Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan peningkatan ROS dalam sel yang diperantarai oleh AGEs yang berkaitan dengan reseptornya. Peningkatan glukosa dalam sel menyebabkan oksidasi glukosa menjadi glioksal, pembentukan amadori produk, dan fragmentasi dari gliseraldehid-3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat menjadi metilglioksal, substansi tersebut akan bereaksi dengan asam amino intraselular ataupun ekstraselular menghasilkan AGEs. Ikatan AGEs dengan reseptornya menginduksi terbentuknya ROS dan mengaktifasi NF- κ B. Proses ini dapat mengekspresikan gen yang berkaitan dengan inflamasi yang meningkatkan kadar TNF- α .³

Pemberian diet tinggi fruktosa mengganggu keseimbangan mikrobiota dalam usus, yaitu penurunan bakteroides dan peningkatan fermicutes serta peningkatan jumlah koloni bakteri gram negatif.²² Peningkatan bakteri gram negatif dapat menyebabkan peningkatan LPS dan endotoksin.²³ Endotoksin berkaitan dengan permeabilitas usus dan penurunan protein *tight junction*.^{24,25} Peningkatan permeabilitas usus menyebabkan meningkatnya kadar endotoksin dalam plasma meningkat. Kondisi ini dapat menimbulkan peradangan sistemik ataupun lokal ditandai oleh tingginya kadar TNF- α .²⁶ Peradangan pada hepar meningkatkan akumulasi lemak dalam hepar sehingga dapat menimbulkan steatosis.²⁵ Pada jaringan lemak visceral, peradangan dapat menyebabkan lipolisis sehingga terjadi peningkatan FFA yang memperburuk kondisi resistensi insulin. Peradangan pada pankreas menyebabkan resistensi insulin. Kerusakan sel beta pankreas yang disebabkan oleh induksi STZ dapat memperparah kondisi hiperglikemia dan peradangan.

Efek induksi STZ 25mg/KgBB dan HFD 10% terhadap kadar TNF-alfa

Pada penelitian ini, rerata kadar TNF-alfa pada KN lebih tinggi dibanding KP secara tidak signifikan ($p > 0,05$). Hal ini mungkin dikarenakan terjadi infeksi atau stres pada kelompok normal. Pada hepar beberapa tikus didapatkan infeksi cacing saat pembedahan dilakukan, tidak diketahui jenis dan asal cacing tersebut. Diduga infeksi tersebut didapatkan dari penyedia tikus. Dimana infeksi cacing dapat meningkatkan TNF-alfa pada serum.²⁷

Efek Pemberian Infusa Kombinasi SSKT terhadap Kadar TNF-alfa Serum Tikus Wistar Jantan Hiperlikemia

Kadar TNF-alfa KN dan KP cenderung lebih rendah dibanding KP 1, KP 2, KP 3 diduga karena proses sonde yang dilakukan pada kelompok perlakuan tetapi tidak dilakukan pada kelompok KN dan KP, sehingga kelompok perlakuan mudah terinfeksi dan mendapat tingkat stres yang lebih dibanding kelompok KN dan KP. Hal ini didukung oleh kondisi beberapa tikus kelompok perlakuan yang mengalami abses di bagian leher, hidung mengeluarkan darah, ataupun mata mengeluarkan darah, yang diduga terjadi akibat proses sonde.

Pada KP 1, KP 2, KP 3 secara berurutan terdapat penurunan rerata kadar TNF-alfa. hal ini sesuai dengan kandungan dalam kombinasi SSKT yang memiliki potensi sebagai antihiperlikemia, antioksidan, dan anti inflamasi.

Penurunan glukosa darah pada kelompok perlakuan diduga karena infusa kombinasi SSKT memiliki efek memperbaiki kondisi pankreas dan sensitifitas insulin. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rahmawati, 2014. infusa kombinasi SSKT dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan dengan dosis 491,4 mg/200g BB dan dosis tersebut tidak bersifat toksik.²⁸ Kombinasi herbal yg digunakan berdasarkan pengembangan jamu terstandart sebagai antidiabetes yg dikembangkan oleh B2P2TOOT. Dosis kombinasi herbal diambil berdasarkan kebiasaan peramu jamu tradisional membuat resep antidiabetes secara turun temurun.⁴ Penelitian ini menggunakan dosis 125mg/KgBB, 250mg/KgBB, 500mg/KgBB.

Penggunaan tehnik ekstraksi infusa dengan pelarut air berdasarkan alasan empiris dan penelitian sebelumnya yang menggunakan teknik yang sama. Metabolit sekunder yang memiliki potensi sebagai antioksidan, anti hiperlikemia dan anti inflamasi dalam kombinasi SSKT bersifat polar atau larut dalam air. Tanin, flavonoid, dan saponin bersifat polar²⁹ begitu juga dengan kurkumin yang bersifat polar.³⁰ Sedangkan kandungan alkaloid dan triterpenoid bersifat semipolar.

Sambiloto memiliki kandungan antioksidan salah satunya yaitu flavonoid, dan kandungan andrographolide pada sambiloto juga dapat menghambat proses inflamasi. Sambiloto dapat

menghambat adesi monosit pada endothelial melalui penurunan induksi TNF-alfa.¹¹ Penelitian yang dilakukan oleh Bahriul, 2014. menunjukkan bahwa daun salam memiliki antioksidan dari golongan Tanin, flavonoid, dan saponin.³¹ Kayu manis mengandung fenol, terpenoid dan saponin yang memiliki potensi antioksidan.³² Kayu manis memiliki antioksidan yang sangat kuat.³³ Komponen aktif sebagai antioksidan dalam rimpang temulawak adalah kurkumin, demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin.²² Temulawak juga mengandung fenol, flavonoid, dan kurkumin yang bersifat antioksidan.³⁴ Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Mamburroh, 2015. menunjukkan tanin memiliki efek antioksidan.³⁵ Flavonoid merupakan senyawa antioksidan yang bekerja dengan menyumbangkan satu gugus hidroksilnya untuk menetralkan senyawa oksidan.³⁶

Antioksidan bekerja dengan memberikan sebagian elektronnya kepada senyawa oksidan yang bersifat reaktif sehingga menjadi lebih stabil.³⁷ Antioksidan dapat menstabilkan ROS dengan mendonorkan elektronnya sehingga memperbaiki kondisi hiperlikemia.

Peningkatan ROS pada kondisi hiperlikemia disebabkan oleh peningkatan aktifitas mitokondria. Aktifitas mitokondria dalam proses glikolisis meningkat ketika kondisi hiperlikemia dan glukosa yang masuk dalam sel meningkat. Peningkatan ROS selanjutnya dapat menginduksi proses inflamasi. Inflamasi yang terjadi dapat berlanjut pada proses apoptosis ataupun nekrosis. Penurunan jumlah sel beta pankreas menyebabkan penurunan sekresi insulin yang memperparah kondisi hiperlikemia. Peningkatan TNF-alfa dapat disebabkan secara langsung oleh makrofag yang terpapar kondisi hiperlikemia ataupun proses inflamasi. TNF-alfa juga memperburuk kondisi resistensi insulin sehingga memperparah kondisi hiperlikemia.³⁸

KESIMPULAN

1. Induksi HFD 10% dan STZ 25mg/KgBB tidak berpengaruh terhadap kadar TNF-alfa serum.
2. Pemberian infusa kombinasi SSKT dengan dosis 125mg/KgBB, 250mg/KgBB, 500mg/KgBB tidak menurunkan kadar TNF-alfa serum.

SARAN

1. Melakukan penelitian dengan induksi HFD lebih dari 10%.
2. Menggunakan induksi STZ lebih dari 25mg/KgBB.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada IOM FK UNISM A yang telah mendanai penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Diabetes Care, 33(SUPPL. 1). doi: 10.2337/dc10-S062.
- Kemenkes RI. 2014. Situasi dan Analisis Diabetes, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, p. 2. doi: 24427659.
- Fiorentino, T. V. et al. 2013. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases, Current pharmaceutical design, 19(32), pp. 5695–703. doi: 10.2174/1381612811319320005.
- Ahmad, FA. 2012. Analisis Penggunaan Jamu untuk Pengobatan pada Pasien Di Klinik Saintifikasi Jamu Hortus Medicus Tawamangu Tahun 2012, Tesis, Jakarta, Fakultas Kesehatan Masyarakat Program Pasca Sarjana Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia
- Harismah, K dan Chusniatun. Pemanfaatan Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) Sebagai Obat Herbal dan Rempah Penyedap Makanan. WARTA LPM, Vol .19, No. 2, September 2016: 110-118
- Paramitha MD, Rahamanisa S. Ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai antidiabetik terhadap mencit wistar terinduksi aloksan Ethanol extract of bitter herbs (*Andrographis paniculata*) as antidiabetic against Wistar rats induced by alloxan. 2016;5(Dm):75–9.
- Hamidpour et al. Russian olive (*Elaeagnus angustifolia* L.): From a variety of traditional medicinal applications to its novel roles as active antioxidant, anti-inflammatory, antimutagenic and analgesic agent. Journal of Traditional and Complementary Medicine 7 (2017). 2015.
- Ayyida, K. Studi Komparasi Aktivitas Antioksidan pada Daun Salam (*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp) Dengan Daun Jambu Air (*Syzygium samarangense* (BL.) Merr et. Perry) Varietas Delima [Skripsi]. Semarang. Fakultas Ilmu Tarbiyah Dan Keguruan Institut Agama Islam Negeri Walisongo; 2014.
- Hermansyah. Efek Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum Cassia*) terhadap Kadar Glukosa Darah, Berat Badan, dan Kolesterol pada Tikus Jantan Strain Sparague Dawley yang Diinduksi Aloksan. 2014.
- Dermawaty, D. E. 2015. Potential Extract Curcuma (*Curcuma xanthorrhizal*, Roxb) As Antibacterial, Majority, 4, pp. 5–11.
- Rochmat. Karakterisasi Senyawa Flavonoid Ekstrak Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) yang Mempunyai Aktivitas Inhibisi terhadap Enzim Siklooksigenase-2 secara In Vitro. Jurnal Integrasi Proses Vol. 5, No. 2 (Juni 2015) 81 - 87
- Tomagola N, Muthiawati N, Wiyani L, Jaya F. (*Cinnamomum burmanii*) untuk Mengatasi Ketengikan (Rancidity) pada Minyak Goreng. 2016;01(02):7–15.
- Jayakumar, T. et al. 2013. Experimental and Clinical Pharmacology of *Andrographis paniculata* and Its Major Bioactive Phytoconstituent Andrographolide, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013(Figure 1), pp. 1–16. doi: 10.1155/2013/846740.
- PERKENI. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015 [Internet]. Perkeni. 2015. 78 p. Available from: <http://pbperkeni.or.id/doc/konsensus.pdf>
- Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. Int J Prev Med [Internet]. 2013 Jun 9;4(6):624–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733029/>
- Sihombing, M dan Raflizar. Status Gizi dan Fungsi Hati Mencit (Galur Cbs-Swiss) dan Tikus Putih (Galur Wistar) di Laboratorium Hewan Percobaan Puslitbang Biomedis dan Farmasi. Media Litbang Kesehatan. Vol. XX No.1. 2010.
- Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats Streptozotocin-Induced Diabetic Models. 2016;(September).
- Pasaribu, KF dan Saragih, H. Pola Penurunan Kadar Glukosa Darah Sebagai Akibat Pemberian Curcumin dalam Berbagai Dosis pada Tikus Wistar Hiperglikemia Prosiding Simposium Nasional Inovasi Pembelajaran dan Sains 2014 (SNIPS 2014). Bandung. 2014.
- Firdaus et al. Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin sukrosa untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Melitus Gestasional. Jurnal MKM I, Vol. 12 No. 1, Maret 2016.
- Eleazu, C, Eleazu, K, Chukwuma, S dan Essien, U. 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 & Metabolic Disorders, 12(1), p.60. 2013.
- Prahastuti, S. Konsumsi Fruktosa Berlebihan dapat Berdampak Buruk bagi Kesehatan Manusia. JK M. Vol.10 No.2 Februari 2011:173-189
- Li, X.; Guo, J.; Ji, K.; Zhang, P. Bamboo shoot fiber prevents obesity in mice by modulating the gut microbiota. Sci. Rep. 2016, 6, 32953.
- Miura, K.; Ishioka, M.; Iijima, K. The roles of the gut microbiota and toll-like receptors in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. J. Obes. Metab. Syndr. 2017, 26, 86–96.
- Xue, L.; He, J.; Gao, N.; Lu, X.; Li, M.; Wu, X.; Liu, Z.; Jin, Y.; Liu, J.; Xu, J. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. Sci. Rep. 2017, 7, 45176.

25. Kirpich, I.A.; Marsano, L.S.; McClain, C.J. Gut–liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Biochem.* 2015, 48, 923–930.
26. Mazzon, E.; Cuzzocrea, S. Role of *tnf- α* in ileum tight junction alteration in mouse model of restraint stress. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008, 294, G1268–G1280.
27. Basalamah M F, Kedokteran F, Sam U, M B F, Transmitted S, Infections H. Soil Transmitted G m m Buha Manado. :1–6.
28. Rahmawati N, Prichatin A, Dewi K, Widiyastuti Y. The effects of combined medicinal plants infusion on blood glucose, cholesterol, and triglyceride levels in hyperglycemic Sprague-Dawley rats. 2015;6(2):99–104.
29. Simaremare, E S. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea Decumana* (Roxb.) Wedd). *PHARMACY*, Vol.11 No. 01 Juli 2014.
30. Rosidi et al. Potensi Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb) sebagai Antioksidan.
31. Bahriul P. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium* Dengan Antiooxidant Activity Test of Bay Leave (*Syzygium polyanthum*) Extract Using. 2014;3(August):143–9.
32. Tomagola et al. (*Cinnamomum burmannii*) Untuk Mengatasi Ketengikan (Rancidity) pada Minyak Goreng. 2016;01(02):7–15.
33. Mutiara et al. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Batang Kayu Manis(*Cinnamomum Burmanni* Nees Ex Bl.) dan Formulasinya dalam Bentuk Sediaan Masker Gel *Peel Off*. Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba 2015. 2015.
34. Gs B, Windarti I, Dn F. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) as Gastroprotector of Mucosal Cell Damage Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) Sebagai Pencegah Kerusakan Mukosa Lambung Pendahuluan Rusaknya mukosa lambung dapat terjadi akibat penghambatan sintesis prostaglandin :77–84.
35. Mabrurroh, A I. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Tanin dari Daun Rumput Bambu(*Lophatherum gracile Brongn*) dan Identifikasinya[Skripsi]. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. 2015.
36. Wayan N, Dewi O A C, Puspawati N M, Swantara I M D, Astiti I A R. Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid Ekstrak Etanol Biji Terong Belanda (*Solanum Betaceum*, Syn) dalam Menghambat Reaksi Peroksidasi Lemak pada Plasma. 2014;2:7–16.
37. Mamonto S I, Revolta M, Runtuwene J. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Biji Buah Pinang Yaki (*Areca Vestitaria Giseke*) yang Diekstraksi. 2014;3(3):263–72.
38. Wisudanti, D D. Kajian Pustaka: Aplikasi Terapeutik Geraniin dari Ekstrak Kulit Rambutan (*Nephelium Lappaceum*) sebagai Antihiperlikemik melalui Aktivitasnya sebagai Antioksidan pada Diabetes Melitus Tipe 2. *NurseLine Journal* Vol. 1 No. 1 Mei 2016.