

**EFEK ANTIHIPERGLIKEMIK, ANTIOKSIDAN DAN REGENERASI PANKREAS  
EKSTRAK ETANOL BIJI SELEDRI (*Apium graveolens L.*)  
PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

*TESIS*

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Strata-2  
Program Studi S-2 Ilmu Farmasi  
Minat Farmasi Sains*

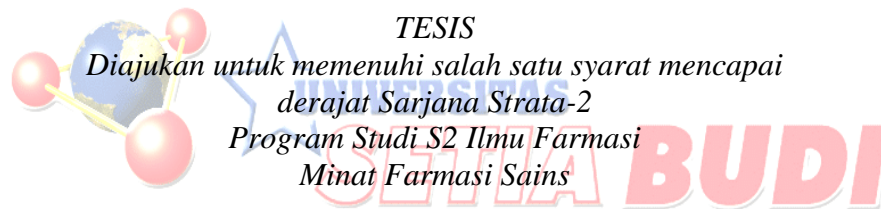


**Oleh:**

**Anang Setyo Wiyono  
SBF051310054**

**PROGRAM STUDI S-2 ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2015**

**EFEK ANTIHIPERGLIKEMIK, ANTIOKSIDAN DAN REGENERASI PANKREAS  
EKSTRAK ETANOL BIJI SELEDRI (*Apium graveolens* L.)  
PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN**



**Oleh:**

**Anang Setyo Wiyono**  
**SBF051310054**

**PROGRAM STUDI S-2 ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2015**

**PENGESAHAN TESIS**  
berjudul

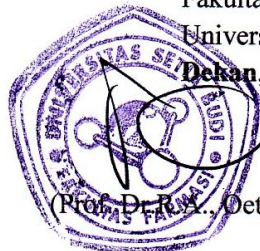
**EFEK ANTIHIPERGLIKEMIK, ANTIOKSIDAN DAN REGENERASI PANKREAS  
EKSTRAK ETANOL BIJI SELEDRI (*Apium graveolens* L.)  
PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh :

**Anang Setyo Wiyono**  
**SBF 051310054**

Dipertahankan di hadapan Dewan Penguji Tesis  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 28 Februari 2015

Megetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi



(Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt)

Pembimbing Utama,

  
Dr. Gunawan Pamudji Widodo., M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,

  
Dr. Rina Herowati., M.Si., Apt

Dewan Penguji :

1. Dr. Arief Nurrochmad, M.Si., M.Sc., Apt
2. Prof. Dr. Ediati Sasmito, SE., Apt
3. Dr. Rina Herowati., M.Si., Apt
4. Dr. Gunawan Pamudji Widodo., M.Si., Apt

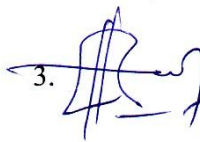
1.



2.



3.



4.



## HALAMAN PERSEMBAHAN

*Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan,  
sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.  
Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan),  
kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain,  
dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap.  
(QS. Alam Nasyrah : 5-8)*

### Kupersembahkan Tesis ini kepada :

- ♣ Allah SWT sebaik-baik tempatku berlindung dan berharap.
- ♣ Bapak dan ibuku tersayang, Bapak Slamet Prayitno dan Ibu Purwaningtyas.
- ♣ Istriku tercinta Rina Herawaty Purba dan anak-anakku Maula, Syifa dan Vecca yang selalu dihati dan kusayangi.
- ♣ Almamater tercinta Universitas Setia Budi.

### *Ucapan terima kasih kuucapkan kepada :*

*Bapak Gunawan Pamudji Widodo atas kesempatan dan kepercayaan yang diberikan untuk mengelola proyek tesis ini, Sahabat-sahabatku Sony, Yogie, Yuan, Adi, Nanang, Nana, Mb. Endra, Uni dan yang tak bisa kusebut semuanya yang telah rela menemani dan membantu dengan ikhlas apa yang dibutuhkan dalam pengerjaan tesis ini, Ibu dan Istriku yang selalu mendo'akan dan memotivasi dikala lelah, penat dan capek melanda, Adik-adik dan semua keluarga besar bani Prawito dan bani Sentono atas do'a dan segala bentuk bantuannya.*

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa Tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan dapat disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila Tesis ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/tesis orang lain maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 21 Februari 2015



Anang Setyo Wiyono., S.Farm., Apt

## KATA PENGANTAR

Puji syukur alhamdulillah kami panjatkan atas rahmat dan karunia Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberi tuntunan, bimbingan dan kemampuan sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul: **EFEK ANTIHIPERGLIKEMIK, ANTIOKSIDAN DAN REGENERASI PANKREAS EKSTRAK ETANOL BIJI SELEDRI (*Apium graveolens* L.) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN.**

Tesis ini disusun dalam rangka melengkapi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Sains pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

Penyusunan Tesis ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd, selaku Rektor Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian dan penyusunan Tesis ini.
3. Dr. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si., Apt selaku pembimbing utama yang telah memberikan nasehat dan petunjuk dalam penyusunan Tesis ini.

4. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing dalam penyusunan Tesis ini.
5. Dr. Arief Nurrochmad, M.Si., M.Sc., Apt selaku penguji pertama yang telah meluangkan waktu sehingga ujian tesis dapat terlaksana.
6. Prof. Dr. Ediati Sasmito, SE., Apt selaku penguji kedua yang telah meluangkan waktu sehingga ujian Tesis dapat terlaksana.
7. Segenap Dosen, Karyawan dan Staf Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu kelancaran Tesis ini.
8. Segenap Staf Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Universitas Setia Budi.
9. Segenap Staf Laboratorium Analisa Obat Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri.
10. Segenap Staf Laboratorium Pusat Studi Pangan Dan Gizi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
11. Segenap Staf Laboratorium Mikroanatomi Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
12. Segenap karyawan Perpustakaan Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu kelancaran pelaksanaan Tesis ini.
13. Orang tua, istri, anak-anak dan saudara-saudara yang selalu mendoakan dan mendukung.

14. Teman-teman dan semua pihak yang telah membantu sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan Tesis ini masih banyak kekurangan dan jauh dari sempurna. Penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun, semoga Tesis ini bermanfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca pada umumnya serta untuk pengembangan ilmu farmasi dan pengobatan.

Surakarta, Februari 2015

Anang Setyo Wiyono.,S.Farm.,Apt



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Perumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	6
E. Keaslian Penelitian .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
A. Tinjauan Tanaman Seledri ( <i>Apium graveolens</i> L).....	7
1. Klasifikasi tanaman seledri ( <i>Apium graveolens</i> L) .....	7
2. Morfologi tanaman .....	7
3. Kandungan kimia.....	8
4. Manfaat seledri .....	9
B. Diabetes Mellitus .....	10
1. Pengertian .....	10
2. Klasifikasi .....	11
3. Patofisiologi.....	11
4. Manifestasi klinik .....	14
5. Diagnosis .....	14

6. Tata laksana DM tipe 2.....	15
C. Metode Uji Aktivitas Antidiabetes .....	16
1. Uji efek antidiabetes .....	16
1.1 Induksi resistensi insulin .....	16
1.2 Uji toleransi glukosa.....	17
1.3 Induksi diabetogenik (aloksan, streptozotocin).....	17
2. Metode analisis kadar glukosa darah.....	18
2.1 Metode glukometer .....	18
2.2 Metode <i>glucose dehidrogenase</i> (GLUC-DH) .....	18
2.3 Metode GOD-PAP .....	19
2.4 Metode O-toluidine .....	19
D. Antioksidan.....	19
1. Pengertian .....	19
2. Klasifikasi antioksidan .....	20
2.1 Antioksidan primer.....	20
2.2 Antioksidan sekunder .....	21
2.3. Antioksidan tersier .....	21
E. Uji Aktivitas Antioksidan.....	21
1. Metode DPPH.....	21
2. Metode kekuatan pereduksi .....	23
3. Metode <i>ABTS</i> ( <i>asam 2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolin-6-sulfonat)</i> ).....	23
4. Kapasitas serapan radikal oksigen (ORAC) .....	23
5. Metode FRAP .....	24
6. Metode TBA ( <i>Thiobarbituric acid</i> ).....	25
7. Metode CUPRAC.....	25
8. Metode penetapan kadar Superoksida dismutase (SOD) .....	26
9. Metode penetapan kadar GPx.....	27
10. Metode penetapan kadar MDA.....	28
F. Simplisia .....	29
1. Pengertian simplisia.....	29
2. Pengeringan simplisia.....	29
G. Metode Penyarian .....	30
1. Ekstraksi .....	30
2. Pelarut.....	32
H. Tikus Putih.....	33
I. Aloksan.....	34
1. Definisi dan Sifat Kimia .....	34
2. Pengaruh Aloksan terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas .....	35
J. Landasan Teori .....	36
K. Hipotesis .....	39
 BAB III METODE PENELITIAN .....	 40
A. Rancangan Penelitian.....	40
B. Subyek dan Lokasi Penelitian.....	40
C. Populasi dan Sampel.....	41

D. Metode Pengumpulan Data.....	41
E. Variabel Penelitian.....	41
1. Identifikasivariabel .....	41
2. Definisioperasionalvariabel .....	42
F. Konsep Penelitian .....	43
G. Bahan dan Alat.....	43
1. Bahan .....	43
2. Alat.....	44
3. Hewanpercobaan.....	44
H. Jalannya Penelitian .....	44
1. Identifikasi simplisia.....	44
2. Pengeringan dan pembuatan serbuk .....	44
3. Ekstraksi.....	44
4. Identifikasi kualitatif ekstrak etanol benih seledri .....	45
4.1 Pemeriksaan organoleptik.....	45
4.2 Identifikasi flavonoid.....	45
4.3 Identifikasi alkaloid .....	45
4.4 Identifikasi saponin.....	46
4.5 Identifikasi glikosida .....	46
5. Pembuatan larutan aloksan dalam larutan salin 0,9% .....	46
6. Penyiapan hewan uji .....	46
7. Pengukuran kadar glukosa darah hewan percobaan .....	47
8. Preparasi jaringan dan supernatan .....	48
9. Pengukuran Aktivitas SOD.....	49
9.1 Larutan buffer natrium karbonat pH 10.....	49
9.2. Larutan NaEDTA 0,1 mM.....	49
9.3. Xantin 10 mM.....	50
9.4. BSA 0,5% .....	50
9.5. NBT 2,5 mM.....	50
9.6. Xantin oksidase 0,04.....	50
10. Pengukuran Aktivitas GPx.....	50
10.1. <i>Buffer fosfat</i> 0,1 M pH 7,0 .....	51
10.2. <i>Buffer fosfat</i> 0,1 M .....	51
10.3. Larutan glutation teredaksi (GSH) 10 mM.....	52
10.4. Larutan glutation reduktase 2,4 unit/mg protein.....	52
10.5. Larutan NADPH 1,5 mM dalam NaHCO <sub>3</sub> 0,1% .....	52
11. Pengukuran kadar MDA .....	52
12. Uji Histopatologi.....	53
12.1. Prosedur uji histopatologi.....	53
12.2. Fiksasi jaringan.....	53
12.3. Dehidrasi jaringan .....	53
12.4. Clearing jaringan .....	53
12.5. Pembuatan blok parafin.....	53
12.6. Pengirisan jaringan .....	54
12.7. Deparafinasi dan rehidrasi.....	54
12.8. Pewarnaan jaringan .....	54

12.9. Pengamatan jaringan dengan mikroskop.....	54
I. Analisis Hasil.....	54
J. Alur Penelitian .....	55
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>56</b>
A. Identifikasi biji seledri .....	56
B. Pengambilan bahan .....	57
C. Hasil pembuatan serbuk biji seledri.....	57
D. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk biji seledri .....	57
E. Pembuatan ekstrak etanol biji seledri .....	58
F. Identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol biji seledri .....	60
G. Hasil penimbangan berat badan tikus .....	64
H. Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus .....	66
I. Hasil pengukuran aktivitas SOD, GPx dan MDA .....	71
J. Hasil uji histologi pulau Langerhans pankreas .....	76
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>80</b>
A. Kesimpulan .....	80
B. Saran .....	80
<b>BAB VI RINGKASAN.....</b>	<b>81</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>88</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>93</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Biji seledri ( <i>Apium graveolens</i> L) .....	8
2. Bagan Konsep Penelitian .....	43
3. Alur penelitian.....	55
4. Hasil uji KLT flavonoid .....	61
5. Hasil uji KLT saponin .....	62
6. Hasil uji KLT tanin .....	62
7. Hasil uji KLT alkaloid .....	63
8. Hasil uji KLT glikosida.....	64
9. Rata-rata berat badan tikus hari ke-0 (5 hari sebelum perlakuan ekstrak) dan hari ke-1, 7, 14, 21 dan 28 perlakuan ekstrak.....	65
10. Grafik pengaruh pemberian ekstrak etanol biji seledri terhadap kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan selama 28 hari .....	67
11. Rata-rata luas AUC <sub>Total</sub> (mg.dl <sup>-1</sup> .h) seluruh kelompok perlakuan .....	69
12. Pulau Langerhans tikus normal dan kontrol negatif serta regenerasi sel endokrin pulau Langerhans kontrol positif, dosis 125 mg/kg bb dan dosis 250 mg/kg bb menggunakan pewarnaan HE dengan perbesaran 400x.....	77

## DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Hasil pembuatan serbuk biji seledri .....	57
2. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk biji seledri .....	58
3. Rendemen ekstrak biji seledri dengan pelarut etanol 96% .....	58
4. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol biji seledri .....	60
5. Rata-rata berat badan tikus (g) pada hari ke-0 (5 hari sebelum perlakuan ekstrak) dan hari ke-1, 7, 14, 21 dan 28 perlakuan ekstrak dan presentase kenaikan rata-rata berat badan tikus.....	64
6. Hasil rata-rata kadar glukosa darah tikus pada hari ke-0 (5 hari sebelum perlakuan ekstrak) dan hari ke-1, 7, 14, 21 dan 28 perlakuan ekstrak dan presentase penurunannya .....	66
7. Luas AUC rata-rata kadar glukosa darah tikus (mg.dl <sup>-1</sup> .h) .....	69
8. Hasil rata-rata pengukuran aktivitas SOD (%), GPx (U/mg) dan MDA (nmol/g).....	72
9. Luas area dan diameter pulau Langerhans (µm) ± SD.....	78

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat Keterangan Hasil Identifikasi Biji Seledri Oleh Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta .....	93
2. Foto biji seledri, serbuk biji seledri dan ekstrak biji seledri .....	94
3. Hasil perhitungan rendemen ekstrak etanol biji seledri .....	95
4. Foto hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol biji seledri .....	96
5. Data primer hasil penimbangan berat badan tikus, pengukuran kadar glukosa darah tikus dan AUC .....	100
6. Hasil analisis statistik pengukuran kadar glukosadarah tikus menggunakan uji <i>repeated measures general linear model (GLM)</i> . .....	103
7. Hasil analisis statistik pengujian aktivitas SOD menggunakan uji <i>oneway anova</i> .....	106
8. Hasil analisis statistik pengujian aktivitas GPx menggunakan uji <i>oneway anova</i> . .....	111
9. Hasil analisis statistik pengujian aktivitas MDA menggunakan uji <i>oneway anova</i> .....	116
10. Hasil uji histologi pulau langerhans pankreas menggunakan pewarnaan HE .....	120
11. Tabel konversi dosis hewan uji .....	125
12. Pembuatan ekstrak biji seledri .....	126
13. Tabel maximum pemberian larutan sediaan uji pada beberapa hewan .....	127
14. Surat keterangan penelitian histopatologi dari Laboratorium Mikroanatomi Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta .....	128
15. Surat keterangan penelitian dari Laboratorium Gizi (Hewan coba) Pusat Studi Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta .....	129
16. Contoh perhitungan kadar glukosa darah tikus metode GOD-PAP .....	130

17. Contoh perhitungan aktivitas SOD .....	131
18. Contoh perhitungan aktivitas GPx .....	132
19. Contoh perhitungan kadar MDA.....	133
20. Surat keterangan ethical clearance .....	134
21. Surat keterangan persetujuan penelitian IIK Bhakti Wiyata Kediri .....	135



## INTISARI

**WIYONO, A.S. 2015. EFEK ANTIHIPERGLIKEMIK, ANTIOKSIDAN DAN REGENERASI PANKREAS EKSTRAK ETANOL BIJI SELEDRI (*Apium graveolens* L.) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN, TESIS, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA**

Biji seledri (*Apium graveolens* L.) diserbuk dan diekstraksi menggunakan etanol 96% untuk dianalisa aktivitas antihiperglikemik, aktivitas enzim antioksidan (SOD, GPx dan MDA) dan kemampuan regenerasi pankreas pada tikus yang diinduksi aloksan.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan rancangan *post test only group design*. Subyek penelitian ini adalah 25 ekor tikus wistar jantan yang dikondisikan DM tipe 2 dengan induksi aloksan. Tikus dikelompokkan menjadi 5 kelompok : kelompok I normal, kelompok II kontrol negatif aloksan, kelompok III kontrol positif glibenklamid 0,45 mg/kg bb, kelompok IV dosis 1 ekstrak etanol biji seledri 125 mg/kg bb dan kelompok V dosis 2 ekstrak etanol biji seledri 250 mg/kg bb.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji seledri dosis 125 dan 250 mg/kg bb dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus dan MDA serta mampu meningkatkan aktivitas SOD dan GPx tetapi masih kurang optimal. Ekstrak etanol biji seledri dosis 125 dan 250 mg/kg bb dapat meregenerasi kerusakan sel pankreas akibat induksi aloksan. Dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dan MDA serta meningkatkan aktivitas SOD dan GPx adalah dosis 250 mg/kg bb. Dosis 250 mg/kg bb juga paling efektif dalam meregenerasi sel pankreas pada penelitian ini.

---

Kata kunci: *Apium graveolens* L., anti hiperglikemik, antioksidan

## ABSTRACT

**WIYONO, A.S. 2015. ANTI-HYPERGLYCEMIC EFFECT, ANTIOXIDANT AND PANCREAS REGENERATION OF ETHANOL EXTRACT OF CELERY (*Apium graveolens* L.) SEED IN ALLOXAN-INDUCED RATS. THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA**

Celery seed (*Apium graveolens* L.) powdered and extracted by 96% ethanol for analysed the activity of anti-hyperglycemic, antioxidant enzymes (SOD, GPx and MDA) and the ability of pancreas regeneration in alloxan-induced rats.

This study was an laboratory experimental research using a post-test only group design. The subjects of this study were 25 male Wistar rats which conditioned type 2 diabetes by alloxan induction. Rats were grouped into 5 groups: group I normal, group II negative control alloxan, group III positive control glibenclamide 0,45 mg/kg bw, group IV dose 1 of ethanol extract of celery seed dose 125 mg/kg bw and group V dose 2 of ethanol extract of celery seed dose 250 mg/kg bw.

The results showed that ethanol extract of celery seed dose of 125 and 250 mg/kg bw could decreased blood glucose levels of rats and MDA and increased the activity of SOD and GPx but still less than optimal. The ethanol extract of celery seed doses of 125 and 250 mg/kg bw could regenerate pancreatic cell damage induced alloxan. The most effective dose in decreased blood glucose levels and MDA and increased the activity of SOD and GPx was dose of 250 mg/kg bw. Dose of 250 mg/kg bw was also the most effective in regenerating pancreatic cells in this study.

---

Keywords: *Apium graveolens* L., anti-hyperglycemic, antioxidant

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Diabetes mellitus (DM) adalah gangguan endokrin yang paling umum, ditandai dengan proses kerusakan atau kekurangan sekresi insulin, pemanfaatan glukosa yang rendah oleh tubuh dan peningkatan gula darah (hiperglikemia) (Bhaskar & Kumar, 2012). Menurut DiPiro *et al.* (2008) DM merupakan kelompok penyakit metabolisme kronik, ditandai dengan adanya kondisi hiperglikemia yang dikaitkan dengan kelainan pada metabolisme karbohidrat, lemak, protein dan dapat mengakibatkan komplikasi meliputi kelainan mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati.

DM dapat diklasifikasikan ke dalam empat kategori klinis yaitu DM tipe 1 (karena kerusakan sel beta, biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut), DM tipe 2 (karena resistensi insulin akibat cacat progresif sekresi insulin), *gestational diabetes mellitus* (GDM) yaitu DM yang didiagnosis selama kehamilan yang tidak jelas formasi konstituen diabetesnya dan DM tipe tertentu lainnya seperti penyakit eksokrin pankreas (*cystic fibrosis*), penggunaan narkoba dan kimia seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ, cacat genetik pada fungsi sel beta dan cacat genetik pada aksi insulin (ADA, 2014).

DM yang terus mengalami hiperglikemia akan menyebabkan peningkatan produksi oksigen spesies reaktif/*reactive oxygen species* (ROS) melalui auto-oksidasi glukosa dan non-enzimatik glikasi protein yang dapat menyebabkan

gangguan fungsi seluler dan kerusakan oksidatif membran. Peningkatan ROS adalah gangguan sistem pertahanan antioksidan atau ketidakcukupan kapasitas untuk memperbaiki kerusakan oksidatif (Bhaskar & Kumar, 2012).

Pada konsentrasi fisiologik, spesi oksigen reaktif membantu menjaga homeostasis. Namun ketika terjadi penumpukan spesi tersebut pada periode yang lama akan menyebabkan stress oksidatif yang kronis dan menimbulkan efek yang tak diinginkan, berupa kerusakan pada sel islet, dimana jaringan tersebut memiliki pertahanan antioksidan intrinsik terendah diantara sel-sel lain di kelenjar pankreas (Robertson, 2004b).

Pada keadaan hiperglikemik yang berkepanjangan terjadi penurunan konsentrasi enzim gliseraldehid-fosfat dehidrogenase (GAPDH) yang bekerja memetabolisme gliseraldehid yang dibentuk dari glukosa selama proses glikolisis anaerob. Akibatnya terjadi penumpukan gliseraldehid yang justru menghambat pelepasan insulin. Penghambatan GAPDH ini juga membuat aktivasi spesi oksigen reaktif melalui mekanisme aktivasi poli-(ADP-ribosilasi) GAPDH oleh poli-(ADP-ribose) polimerase yang nantinya akan membangkitkan produk *advanced glycation end product*(AGE) dan aktivasi PKC, dimana produk-produk ini akan semakin meningkatkan resiko kerusakan sel islet (Robertson, 2004b).

Menurut Raza *et al.* (2011) peningkatan stres oksidatif terlibat dalam patologi komplikasi DM baik DM tipe 1 dan DM tipe 2. Dalam DM, hiperglikemia meningkatkan produksi oksigen dan nitrogen spesies reaktif (ROS dan RNS), meningkatkan glikasiprotein, meningkatkan lipolisis, ketogenesis dan menurunkan antioksidan, *glutation* (GSH) dan GADPH. Penekanan stres

oksidatif dalam sel beta dapat mencegah atau menunda perkembangan DM tipe 2 serta komplikasi yang berhubungan. Raza *et al.* (2011) mengemukakan beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengobatan dengan antioksidan mampu melindungi timbulnya DM.

Terapi pasien DM tipe 2 dimulai dengan terapi non-farmakologi terlebih dahulu. Penggunaan terapi farmakologi berupa obat antidiabetes oral apabila terapi non-farmakologi tidak berhasil. Obat antidiabetes yang telah digunakan sebagai terapi sampai saat ini antara lain adalah obat golongan sulfonilurea dan non sulfonilurea (*insulin secretagogue*) seperti golongan biguanid dan thiazolidinedion (*insulin sensitizer*), serta golongan *inhibitor*  $\alpha$ -glukosidase (DiPiro *et al.*, 2008). Penatalaksanaan DM dengan terapi obat dapat menimbulkan masalah-masalah terkait obat (*drug related problems*) yang dialami oleh penderita (Depkes, 2005).

Pengobatan DM tanpa efek samping masih merupakan tantangan bagi sistem medis. Beberapa tahun terakhir telah berkembang minat baru pada tanaman sebagai obat-obatan karena mereka bekerja dengan mensintesis berbagai metabolit sekunder yang salah satunya berpotensi sebagai antioksidan yang berperan penting dalam perlindungan terhadap kerusakan molekul yang disebabkan oleh ROS. Senyawa dengan sifat hipoglikemik dan antioksidan yang baik akan menjadi agen antidiabetes yang berguna (Bhaskar & Kumar, 2012). Berbagai komponen fitokimia dalam tanaman terutama polifenol, flavonoid dan asam fenolat diketahui bertanggung jawab dalam menangkal radikal bebas dan mempunyai aktivitas antioksidan. Polifenol banyak mempengaruhi fungsi

biologis, terutama disebabkan kegiatan antioksidan dalam menangkal radikal bebas, penghambatan peroksidasi dan transisi khelasi logam (Farag, 2013).

Beberapa penelitian telah mendokumentasikan bahwa seledri (*Apium graveolens* L.) memiliki berbagai aktivitas biologis termasuk antioksidan, antimikroba, antikanker, hipolipidemik, hipoglikemik, hepatoprotektif, anti-inflammatory dan analgesik (Salman *et al.*, 2013). Vivek *et al.* (2011) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa beberapa ekstrak tanaman termasuk seledri memiliki aktivitas antioksidan. Seledri memiliki efek antioksidan yang dapat digunakan sebagai antioksidan alami dalam industri makanan dan juga dalam perencanaan gizi untuk pasien yang menderita penyakit ginjal (Amnah & Alsuhaibani, 2013).

Al-Sa'aidi *et al.* (2012) melaporkan bahwa pada tikus yang diinduksi diabetes dengan streptozotocin (STZ) terjadi peningkatan kadar gula darah disertai penurunan kadar glutathion, peningkatan kadar alanine aminotransferase (ALT) serum dan berbagai antioksidan serum seperti catalase, SOD, GSH-transferase dan MDA. Ekstrak n-butanol biji seledri dengan dosis 60 mg/kg bb mampu memberikan efek penurunan kadar gula darah, peningkatan kadar glutathion dan penurunan berbagai antioksidan serum secara bermakna. Efek protektif dari ekstrak biji seledri diduga karena kandungan flavonoid yang tinggi, di mana flavonoid bekerja pada tahap awal peroksidasi dengan berperan sebagai penangkap radikal, mempengaruhi metabolisme senyawa oksidatif, maupun dengan mempengaruhi sistem enzimatis mikrosomal yang diperlukan untuk metabolisme tersebut.

Pada penelitian ini ekstrak etanol biji seledri diujikan pada tikus yang diinduksi aloksan sebelumnya dengan variasi dosis selama 4 minggu. Kemudian beberapa tikus dikorbankan untuk diambil hati dan pankreasnya. Hati tikus untuk uji SOD, GPx dan MDA sedangkan pankreas untuk uji histopatologi sehingga diharapkan dapat diketahui korelasi antara aktivitas antihiperglikemia, antioksidan dan proteksi pankreas ekstrak etanol biji seledri terhadap tikus diinduksi aloksan.

### **B. Perumusan Masalah**

Masalah dalam penelitian ini dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak etanol biji seledri mempunyai efek antihiperglikemia?
2. Apakah ekstrak etanol biji seledri mampu meningkatkan aktivitas SOD, GPx dan menurunkan aktivitas MDA?
3. Apakah ekstrak etanol biji seledri dapat memproteksi pankreas dari kerusakan yang timbul akibat stres oksidatif secara efektif?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui efek antihiperglikemia ekstrak etanol biji seledri.
2. Mengetahui aktivitas peningkatan SOD, GPx dan penurunan MDA ekstrak etanol biji seledri.
3. Mengetahui efektifitas ekstrak etanol biji seledri dalam memproteksi pankreas dari kerusakan yang timbul akibat stres oksidatif.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi masyarakat dan ilmu pengetahuan pada umumnya, dalam hal pemanfaatan ekstrak etanol biji seledri sebagai antihiperglikemia dan antioksidan dalam mencegah kerusakan jaringan seluler dan membran akibat stres oksidatif pada DM tipe 2, sekaligus menjadi dasar penelitian selanjutnya, khususnya pengembangan penelitian antihiperglikemia dan antioksidan oral lainnya.

#### **E. Keaslian Penelitian**

Penelitian mengenai korelasi efek antihiperglikemik, antioksidan dan proteksi pankreas ekstrak etanol biji seledri pada tikus yang diinduksi aloksan belum pernah dilakukan. Nadia & Osman (2013) melaporkan di Arab Journal Of Nuclear Science and Applications vol.46 halaman 339-346 tentang peran efek antioksidan seledri terhadap hepatotoksisitas dan stres oksidatif pada tikus iradiasi yang diinduksi timbal acetat.

Al-Sa'aidi *et al.* (2012) melaporkan aktivitas antioksidan ekstrak n-butanol biji seledri pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Al-Sa'aidi & Al-Shihmani (2013) melaporkan efek antihiperglikemik dan regeneratif pankreas ekstrak n-butanol biji seledri pada tikus jantan yang diinduksi streptozotocin.