

## EFEK EKSTRAK BAYAM MERAH VARIETAS MIRA TERHADAP GLUKOSA DARAH PUASA DAN MALONDIALDEHID TIKUS MODEL DMT2

*Effects of Red Spinach Extract Mira Variety on Fasting Blood Glucose and Malondialdehyde of DMT2 Model Rats*

**Aprilina Citra Ayu Nilasari<sup>1\*</sup>, Budiyaniti Wiboworini<sup>1</sup>, Shanti Listyawati<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Magister Ilmu Gizi, Pascasarjana Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

\*Email: ayuaprilina19@gmail.com

### ABSTRACT

*Persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus (T2DM) increases the risk of lipid peroxidation that produces malondialdehyde (MDA). Red spinach mira extract (RSME) contains anthocyanins and beta carotene, both of which have the potential as antioxidants in reducing fasting blood glucose (FBG) and MDA levels. The purpose of the study was to determine the effect of RSME administration on FBG and MDA levels in T2DM. The research method was true-experimental with pretest-posttest. The study used 30 male Wistar rats, and divided into 5 groups, namely the normal group and given standard diet, K- T2DM rats and given a standard diet, K+ T2DM rats and given acarbose drug therapy 1.8 mg/200g/day, P1 T2DM rats and given a dose of RSME 688 mg/200g Body weight (BW) and P2 T2DM rats and given a dose of RSME 1376 mg/200g BW for 14 days. Statistical analysis of FBG and MDA using One Way Anova test and continued with Post Hoc test to determine the difference between groups, while to determine the effect using Paired t-test. The results of the study after intervention for 14 days, all groups given RSME experienced a decrease in FBG levels P1 by 158.60 mg/dl ( $p=0.000$ ), KP2 by 180 mg/dl ( $p=0.000$ ) and MDA KP1 decreased by 6.01 nmol/mL ( $p=0.000$ ) and KP2 by 7.75 nmol/mL ( $p=0.000$ ) and there was significant value ( $p<0.05$ ). The study concluded that the best dose is KP2, which reduces FBG levels by 180.84 mg/dl and MDA by 7.75 nmol/ml, the highest decrease compared to the other doses.*

**Keywords:** anthocyanins, beta carotene, mira red spinach extract, GDP, MDA

### ABSTRAK

Hiperglikemia pada Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang terus terjadi dapat meningkatkan risiko peroksidasi lipid yang menghasilkan Malondialdehid (MDA). Ekstrak bayam merah mira (EBMM) memiliki kandungan antosianin dan beta karoten yang keduanya memiliki potensi sebagai antioksidan dalam menurunkan kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) dan MDA. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian EBMM terhadap kadar GDP dan MDA pada hewan coba DMT2. Metode penelitian *true-experimental* dengan *pretest-posttes*. Penelitian menggunakan 30 ekor tikus jantan wistar dan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok normal dan diberi diet standar, K-tikus DMT2 dan diberi diet standar, K+ tikus DMT2 dan diberi terapi obat acarbose 1,8 mg/200g/hari, P1 tikus DMT2 dan diberi EBMM dosis 688 mg/200g BB dan P2 tikus DMT2 dan diberi EBMM dosis 1376 mg/200g berat badan (BB) selama 14 hari. Analisis statistik GDP dan MDA menggunakan uji *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk mengetahui beda antar kelompok, sedangkan untuk mengetahui pengaruhnya menggunakan uji *Paired t-test*. Hasil penelitian setelah dilakukan intervensi selama 14 hari semua kelompok yang diberikan EBMM mengalami penurunan kadar GDP P1 sebesar 158,60 mg/dl ( $p=0,000$ ), KP2 sebesar 180 mg/dl ( $p=0,000$ ) dan

MDA KP1 terjadi penurunan sebesar 6,01 nmol/mL ( $p=0,000$ ) dan KP2 sebesar 7,75 nmol/mL ( $p=0,000$ ) serta terdapat nilai signifikan ( $p<0,05$ ). Kesimpulan penelitian ini dosis terbaik yaitu KP2 yaitu menurunkan kadar GDP 180,84 mg/dl dan MDA 7,75 nmol/ml penurunan paling tinggi dibandingkan semua kelompok dan lebih tinggi daripada K+ yang memperoleh obat acarbose. Pemberian EBMM memiliki pengaruh pada GDP dan MDA.

**Kata kunci:** antosianin, beta karoten, ekstrak bayam merah, GDP, MDA

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu gangguan metabolisme yang bersifat kronis ditandai dengan adanya hiperglikemia yang disebabkan karena gangguan sekresi insulin oleh sel beta pankreas [1]. Penegakan diagnosa DMT2 salah satunya dapat dilakukan dengan cara pemeriksaan kadar glukosa darah puasa (GDP) dengan hasil  $\geq 126$  mg/dL [2]. Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan risiko DM diantaranya obesitas, riwayat keluarga, usia, dislipidemia, rendahnya aktivitas fisik dan asupan energi berlebihan [3]. Prevalensi DM di dunia menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 yaitu sebanyak 537 juta orang dan diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta orang di tahun 2030 dan 783 juta orang di tahun 2045. Indonesia menjadi peringkat ke-5 di dunia sebagai Negara penyandang DM terbanyak, kasus DMT2 di Indonesia terus mengalami peningkatan dimana sejak tahun 2013 sebanyak 6,9 persen dan meningkat menjadi 8,5 persen di tahun 2018 [4].

Keadaan hiperglikemia kronis pada DMT2 dapat menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas dan oksidan [5]. Radikal bebas yang tinggi seperti superoksida, hidrogen peroksida, nitrit oksida dan hidroksil menyebabkan terjadinya penurunan kadar antioksidan pada sel beta pankreas, dan bahkan menimbulkan kerusakan pada sel beta pankreas sehingga insulin yang dihasilkan sangat terbatas dan menyebabkan hiperglikemia menjadi semakin tinggi [6]. Selain itu, peningkatan kadar radikal bebas yang terus terjadi pada penyandang DMT2 menimbulkan permasalahan baru dimana berpengaruh pada peroksidasi lipid, oksidasi DNA dan protein yang pada akhirnya akan meningkatkan kejadian peningkatan *malondialdehid* (MDA) [7]. Malondialdehida merupakan produk akhir peroksidasi lipid yang dapat digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid dan menunjukkan tingkat stres oksidatif pada penyandang DMT2 [8]. Peningkatan kadar MDA akibat stress oksidatif yang terus terjadi menimbulkan peradangan kronis dan penyakit aterosklerotik, serta komplikasi seperti kerusakan pembuluh darah. Korelasi antara peningkatan kadar MDA dengan kejadian DMT2 telah dibuktikan oleh beberapa peneliti bahwa kadar MDA penyandang DMT2 lebih tinggi bila dibandingkan individu sehat [9].

Menurut *American Diabetes Association*, terapi yang dapat diberikan pada penyandang DMT2 yaitu secara farmakologi dan non-farmakologi. Obat yang paling sering digunakan untuk mengendalikan GDP yaitu metformin dan acarbose, namun penggunaan secara terus-menerus juga memiliki efek yang merugikan, sehingga diperlukan alternatif untuk membatasi penggunaannya [2]. Terapi non-farmakologi yang dapat digunakan termasuk berolahraga selama 30 menit setiap hari bisa dilakukan 4-6 kali seminggu juga mengonsumsi 5 porsi sayuran dan buah yang tinggi antioksidan setiap hari. Terapi antosianin dan beta karoten sebagai antioksidan dapat membantu untuk menurunkan kadar GDP pada DMT2 [10]. Antosianin berfungsi melindungi terjadinya kerusakan sel akibat dari oksidatif salah satunya yaitu pada jalur peningkatan fungsi sel beta pankreas, menghambat saat terjadinya kerusakan dan memperbaiki sel beta pankreas yang telah rusak akibat konsentrasi tinggi dari ROS pada penyandang DMT2 yang bertujuan agar sekresi insulin oleh pankreas dapat berfungsi secara optimal, sehingga dapat mengontrol kadar glukosa darah [11]. Beta karoten dapat menurunkan

glukosa darah dengan cara melindungi kerusakan pada sel beta pankreas dan mencegah terjadinya stress oksidatif. Beta karoten yang bersifat antioksidan ini memiliki kemampuan dalam memperbaiki kerusakan sel beta pankreas dalam proses sintesis dan mensekresi insulin, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah [12].

Antosianin adalah senyawa organik yang banyak ditemukan pada tumbuhan dan dapat berwarna merah, ungu, biru, atau hitam. Antosianin juga merupakan pigmen alami yang termasuk dalam kelompok flavonoid, yang memiliki tiga karbon dan satu atom oksigen yang diikat [13], [14]. Karakteristik karbon C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>C<sub>6</sub> antosianin larut dalam pelarut polar karena pelarut antosianin pada tumbuhan berbentuk aglikon [15], [16]. Antosianin sebagai antioksidan banyak ditemukan pada tumbuhan, serta memiliki banyak manfaat untuk kesehatan manusia seperti sebagai anti diabetes, antiinflamasi, anti kanker pencegahan penyakit Alzheimer dan pencegahan penyakit kardiovaskular [17]. Bayam merah berpotensi untuk terapi diabetes karena memiliki kandungan fitokimia antioksidan yang tinggi seperti antosianin dan beta karoten yang baik untuk DMT2 [18], [19].

Bayam merah termasuk *famili Amaranthaceae* dengan *genus Amaranthus*. Bayam terbagi menjadi dua jenis yaitu bayam hijau dan bayam merah [20]. Selain itu, juga terdapat beberapa varietas bayam, antara lain: varietas mira, varietas carla, varietas bintang asia, varietas baret merah. Bayam merah varietas mira ini adalah bayam cabut berwarna merah yang memiliki batang lunak dan berwarna putih kemerah-merahan, pada daun memiliki bentuk bulat dengan ujung sedikit meruncing dan terdapat urat daun yang jelas, warna daun berwarna merah keunguan. Bayam merah varietas mira merupakan salah satu bayam yang dibudidayakan di Yogyakarta juga memiliki harga yang sangat terjangkau, namun pemanfaatannya masih sangat terbatas sebagai terapi DMT2. Bayam merah varietas mira ini dapat dikonsumsi dalam bentuk sayur namun untuk mendapatkan khasiatnya diperlukan jumlah sangat besar saat mengonsumsinya, sehingga diperlukan metode lain yaitu dengan cara membuatnya menjadi ekstrak, selain praktis umur simpan ekstrak juga bertahan lebih lama [19], [21]. Selain itu, juga dapat memudahkan senyawa antosianin antioksidan pada bayam merah varietas mira dengan dilakukan ekstraksi [22]. Ekstraksi merupakan suatu metode yang memanfaatkan pelarut sesuai dengan perbedaan kelarutannya dan dianggap paling efektif dalam mendapatkan zat aktif yang terdapat dalam bahan [23].

Berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa kandungan antosianin bayam merah yaitu 6,32 mg/g. Antosianin pada bayam merah lebih tinggi jika dibandingkan dengan bahan lainnya yaitu kulit jambang merah ungu 3,79 mg/g, daun alas sumalam 0,057 mg/g dan wuhang 1,9 mg/g [24]. Hasil penelitian yang dilakukan oleh peneliti yaitu ekstrak bayam merah varietas lokal Mira yang diperoleh dari Yogyakarta menunjukkan kandungan antosianinnya lebih tinggi dari penelitian sebelumnya yaitu sebanyak 7,72 mg/g. Selain kandungan antosianinnya, bayam merah juga memiliki kandungan beta karoten yang tinggi sebesar 7,86 mcg dan bahkan lebih tinggi jika dibandingkan bayam hijau (3,68 mcg), terong ungu (0,72 mcg), bit merah (0,80 mcg) dan labu kuning (5,83 mcg) [19]. Hasil penelitian yang dilakukan oleh peneliti yaitu ekstrak bayam merah varietas lokal Mira yang diperoleh dari Yogyakarta menunjukkan kandungan beta karotennya lebih tinggi dari penelitian sebelumnya yaitu sebanyak 3,47 mg/g.

Senyawa antosianin yang terdapat pada ekstrak bayam merah mira memiliki sifat anti-diabetes melalui mekanisme penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase dan enzim  $\alpha$ -amilase, sehingga proses penyerapan glukosa di dalam tubuh akan melambat dan proses pemecahan polisakarida menjadi monosakarida menjadi lebih lama [16]. Efek antioksidan dari antosianin dan beta karoten pada bayam merah juga dapat menghambat pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), peroksidasi lipid dan mengurangi stress oksidatif sehingga nantinya dapat menurunkan kadar MDA dalam darah serta mengoptimalkan peran ekstrak bayam merah sebagai anti diabetes dan antiinflamasi [25]. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kandungan antosianin pada

bayam merah memiliki kemampuan dalam mengendalikan glukosa darah dan MDA pada DM. Penelitian Chaiyasut dan Pasaribu melaporkan pemberian antosianin 5,3 mg/200 g BB dan 26 mg/kg BB selama 28 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah dan MDA [26], [27]. Berdasarkan latar belakang tersebut penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak bayam merah varietas mira terhadap perubahan kadar GDP dan MDA pada DMT2.

## METODE

Jenis penelitian *eksperimental design* dengan pendekatan *the pre and post-test control group design*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli sampai Agustus 2023 dimana pemeliharaan, perlakuan, analisis kadar GDP dan MDA pada hewan coba dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dengan nomor etik 154/UN27.06.11/KEP/EC/2023.

Teknik pengambilan sampel yaitu *simple random sampling* yaitu dengan cara mengelompokkan tikus menjadi 5 kelompok secara acak tidak menggunakan strata dan semua anggota populasi memiliki peluang yang sama untuk dijadikan sampel, pengelompokan juga dilakukan dengan cara diundi. Penelitian menggunakan 30 ekor tikus jantan galur wistar sebagai objek penelitian dengan kriteria memiliki berat badan 150 sampai 200 gram, usia tikus 8 sampai 10 minggu. Tikus jantan dipilih karena memiliki sistem hormonal lebih stabil dan mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih baik jika dibandingkan dengan tikus betina [29]. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok yaitu sebanyak 6 ekor tikus. Kelompok pertama yaitu kontrol normal (KN) yaitu tikus sehat, kelompok kontrol negatif (K-) yaitu tikus DMT2 diberikan diet standard, kelompok kontrol positif (K+) tikus DMT2+acarbose 1,8 mg/200g BB/hari, kelompok perlakuan (KP1) tikus DMT2+ EKBMM dosis 688 mg/200 g BB/Hari dengan pakan diet standard dan kelompok terakhir yaitu kelompok perlakuan (KP2) tikus DMT2+ EKBMM dosis 1376 mg/200 g BB/Hari dan pakan diet standard yang diberikan satu kali dalam sehari.

Penentuan dosis yang digunakan melihat dari penelitian terdahulu dari Chaiyasut (2017) dalam penelitiannya dengan dosis antosianin 5,3 mg/200 g mampu menurunkan kadar glukosa darah. Kandungan antosianin penelitian tersebut setara dengan ekstrak daun bayam merah varietas mira sejumlah 688 mg [26]. Penelitian ini menggunakan 688 mg dan 1376 mg/200 g ekstrak bayam merah. EKBMM yang diberikan kepada tikus dalam bentuk ekstrak dan melalui sonde dengan dosis full tanpa dibagi dan tidak dicampur dengan pakan, sehingga dosis dari EKBMM dapat masuk semua tanpa terbuang atau kurang. Cara pembuatan dari EKBMM yaitu daun bayam merah segar dicuci dengan air mengalir. Dilakukan sortasi basah untuk membuang daun yang rusak. Daun tiriskan di rak penirisan dan dikeringkan pada suhu ruang ( $\pm 25^{\circ}\text{C}$ ) selama 24 jam untuk menghilangkan air yang menempel. Dilakukan pengeringan menggunakan oven dengan suhu  $40^{\circ}\text{C}$  selama 48 jam dan dihaluskan menggunakan mesin penepungan. Tepung bayam merah diekstrak dengan metode maserasi dengan etanol 80% dengan perbandingan (1:5) yang diasamkan dengan asam sitrat 3% (perbandingan etanol dengan asam 85:15 (v/v) diaduk selama 24 jam dan diaduk memakai Orbital Shaker selama 4 jam. Larutan difiltrasi menggunakan kertas saring agar memisahkan ampas dengan filtrat. Filtrat diuapkan dengan rotary evaporator dengan suhu ( $50^{\circ}\text{C}$ ) sehingga dihasilkan ekstrak kental bayam merah. Ekstrak bayam merah dibuat sekaligus sesuai kebutuhan intervensi selama 14 hari. Sebelum diintervensi ekstrak bayam merah disimpan ke dalam botol kaca kecil 1 ml dengan tertutup rapat dan penyimpanan dengan suhu kulkas ( $\pm 4^{\circ}\text{C}$ ) serta terlindung dari sinar matahari untuk menghindari kerusakan zat gizi. Ekstrak bayam merah dikeluarkan 1 botol/hari sesuai kebutuhan. Dosis antosianin

ini lebih tinggi dibandingkan dengan yang digunakan oleh Chaiyasut. Adapun tujuannya adalah untuk mempercepat efek antidiabetes dari 28 hari menjadi 14 hari. Dosis yang diaplikasikan dalam penelitian ini masih dalam batas aman karena tidak ada efek toksik yang muncul pada pemberian ekstrak antosianin dengan dosis 4.000 mg/kg berat badan selama 28 hari [26].

Tikus sebelum perlakuan diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari untuk membuat tikus merasa lebih tenang dan tidak stress agar siap menerima perlakuan nantinya. Pembuatan tikus model DMT2 dipuaskan terlebih dahulu dalam 1 malam setelah itu ke esokan harinya di induksi dengan pemberian 110 mg/kg NA diberikan 45 mg/kg Streptozotocin dalam buffer sitrat 0,1 mol/L, pH 4, secara intraperitoneal. Setelah 72 jam pemberian STZ-NA, dilakukan pengambilan sampel darah melalui sinus retro orbital. Tikus dengan kadar glukosa darah > 126 mg/dL dianggap diabetes dan termasuk dalam penelitian [4]. Tikus dipelihara di dalam kandang dengan pengendalian suhu (27-29°C), siklus pencahayaan pada tikus diberikan 12 jam siklus lampu terang dan 12 jam siklus lampu gelap (lampu mulai dinyalakan setiap jam 07.00 WIB), dengan kelembaban 70-90%. Pakan yang diberikan berupa pakan standar *comfeed* dan air minum diberikan secara *ad libitum*. Tikus pada semua kelompok diberi makan standar *comfeed* yang terdiri dari kandungan komposisi pakan standar (energi 355 kalori, karbohidrat 53-57%, protein minimal 15%, lemak 7%, serat maksimal 6% dan air 13%) [29].

Setelah tikus dipuaskan selama dua belas jam, sampel darah diambil melalui sinus retroorbitalis sebanyak satu mililiter. Sampel diputar selama tujuh menit dengan sentrifugator kecepatan 3000 rpm dan menghasilkan supernatan. Selanjutnya, supernatan disimpan suhu -20 °C. Pemeriksaan GDP menggunakan *Glucose Oxidase Phenol 4-Aminophenazone*. Sampel serum 10 µL, reagen GOD-PAP 1000 µL, standar 10 µL, dan blank (aquades) dicampur bersama-sama. Kemudian, di inkubasi dengan suhu tiga puluh tujuh derajat celsius dalam waktu sepuluh menit, dan hasil diukur menggunakan *spectrophotometer* dengan panjang gelombang 500 nm [29]. Pemeriksaan kadar MDA menggunakan TBRAS, yakni mengukur konsentrasi *Thiobarbutaric Acid Reactive Substance* yaitu sebanyak 250 µl TBA, 450 µl aquabides, 750 µl H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> dicampur dengan 50 µl serum selanjutnya dipanaskan dalam *waterbath* selama 60 menit pada suhu 80 °C dan diletakkan pada *icebath* dengan suhu 30 °C dan dibiarkan dingin selama 60 menit. Larutan yang didinginkan disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Supernatan yang dihasilkan ditempatkan dalam kuvet untuk diukur absorbansinya memakai spektrofotometer dengan panjang gelombang 535 nm [30].

Analisa statistik data GDP dan MDA diolah menggunakan *SPSS v. 16*, dimana untuk uji normalitas menggunakan *Shapiro-wilk* dan uji homogenitas menggunakan *Levene*. Uji parametrik One Way Anova digunakan karena data antar kelompok terdistribusi normal, bertujuan untuk melihat pengaruh dan intervensi yang diberikan terhadap kadar GDP dan MDA. Hasil analisis dari seluruh data signifikan  $p < 0,05$  sehingga dilanjutkan uji *Post Hoc*. Selanjutnya, untuk mengetahui perbedaan kadar GDP dan MDA antara sebelum dan sesudah perlakuan menggunakan uji *Paired t-test*. Seluruh data yang dianalisis terdistribusi normal yaitu terdapat nilai  $p > 0,05$ .

## HASIL

Berat badan rata-rata tikus pada masing-masing kelompok sebelum dan setelah adaptasi dapat dilihat pada Tabel 1 yang terdapat hasil diantara setiap kelompok baik sebelum maupun setelah adaptasi memiliki rerata BB yang signifikan perbedaannya. Rerata BB paling tinggi sebelum adaptasi dimiliki oleh kelompok perlakuan 1. Setelah adaptasi selama 7 hari, semua kelompok mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan sebelum adaptasi ( $p = 0,000$ ). Kelompok P1 memperlihatkan rerata

BB yang tertinggi ( $189,00 \pm 3,78$ ) setelah adaptasi. Data lebih lengkap mengenai rerata berat badan sebelum dan setelah adaptasi disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1. Rerata Berat Badan Sebelum dan Setelah Adaptasi**

Kelompok	n (30)	Mean $\pm$ SD (BB sebelum dan setelah adaptasi (gram))		p
		Sebelum Adaptasi	Setelah Adaptasi	
K	6	177,50 $\pm$ 2,27	181,66 $\pm$ 2,89	<b>0,000<sup>w*</sup></b>
KN	6	179,33 $\pm$ 2,49	185,33 $\pm$ 3,36	<b>0,000<sup>w*</sup></b>
KP	6	180,00 $\pm$ 2,67	185,66 $\pm$ 3,47	<b>0,000<sup>w*</sup></b>
P1	6	184,50 $\pm$ 3,29	189,00 $\pm$ 3,98	<b>0,000<sup>w*</sup></b>
P2	6	177,33 $\pm$ 2,16	183,66 $\pm$ 3,03	<b>0,000<sup>w*</sup></b>
<b>p</b>		<b><sup>y</sup>0,001*</b>	<b><sup>y</sup>0,010*</b>	

Ket:

Pw : Uji Paired T-Test

Px : Uji One way Anova

\*Notasi menandakan adanya perbedaan signifikan dan memiliki nilai signifikansi yaitu ( $p < 0,05$ ).

Kondisi awal semua tikus sebelum diberikan intervensi ekstrak bayam merah mira yang mendapatkan injeksi STZ 45 mg/Kg BB dan 110 mg/kg BB NA sudah termasuk dalam kategori tinggi atau hiperglikemia dengan kadar GDP  $> 126$  mg/dL. Tabel 2 menunjukkan hasil rata-rata GDP tikus sebelum intervensi. Hasil tertinggi yaitu berada pada kelompok negatif (K-) yaitu dengan rata-rata 276,55 mg/dL sedangkan kadar GDP paling rendah yaitu pada kelompok KN dimana memang pada kelompok ini tidak mendapatkan injeksi STZ dan NA dengan rata-rata kadar GDP 72,18 mg/dL. Hasil uji normalitas kadar GDP menggunakan *Shapiro-Wilk* sebelum intervensi yaitu semua kelompok terdistribusi normal dimana semuanya memiliki nilai sig  $> 0.05$  kelompok K ( $p=0,977$ ), KN ( $p=0,203$ ), KP ( $p=0,493$ ), P1 ( $p=0,204$ ) dan P2 ( $p=0,965$ ). Hasil uji normalitas kadar GDP tikus setelah intervensi semua kelompok juga terdistribusi normal dimana hasil ujinya kelompok K ( $p=0,847$ ), KN ( $p=0,387$ ), KP ( $p=0,740$ ), P1 ( $p=0,574$ ) dan P2 ( $p=0,392$ ). Hasil uji normalitas selisih kadar GDP antara sebelum dan setelah intervensi juga terdistribusi normal kelompok K ( $p=0,937$ ), KN ( $p=0,063$ ), KP ( $p=0,373$ ), P1 ( $p=0,936$ ) dan P2 ( $p=0,456$ ). Hasil rata-rata kadar GDP tikus sebelum intervensi dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2. Hasil Analisis Kadar GDP Sebelum dan Setelah Pemberian Ekstrak Bayam Merah Mira**

Kelompok	Glukosa Darah Puasa		$\Delta$ Rerata $\pm$ SD (mg/dL)	p
	Pre Rerata $\pm$ SD (mg/dL)	Post Rerata $\pm$ SD (mg/dL)		
KN	71,01 $\pm$ 1,43	72,18 $\pm$ 1,89	1,17 $\pm$ 0,71	<b>0,010<sup>w*</sup></b>
K-	275,29 $\pm$ 3,94	276,55 $\pm$ 4,08	1,25 $\pm$ 0,44	<b>0,001<sup>w*</sup></b>
K+	272,73 $\pm$ 5,53	99,35 $\pm$ 2,18	-173,38 $\pm$ 7,10	<b>0,000<sup>w*</sup></b>
P1	272,20 $\pm$ 6,50	113,44 $\pm$ 3,69	-158,76 $\pm$ 7,44	<b>0,000<sup>w*</sup></b>
P2	272,97 $\pm$ 4,12	92,16 $\pm$ 7,25	-180,84 $\pm$ 8,04	<b>0,000<sup>w*</sup></b>
<b>p</b>	<b>0,000<sup>x*</sup></b>	<b>0,000<sup>x*</sup></b>	<b>0,000<sup>x*</sup></b>	

Ket:

$\Delta$  : Selisih antara sebelum dan setelah intervensi ekstrak bayam merah mira

P<sup>w</sup> : Uji Paired T-Test

P<sub>x</sub> : Uji One way Anova

\*Notasi menandakan adanya perbedaan signifikan dan memiliki nilai signifikansi yaitu ( $p < 0,05$ ).

Pada tabel 2, berdasarkan hasil uji statistik untuk mengetahui pengaruh intervensi ekstrak bayam merah mira terhadap GDP diketahui bahwa pada KP1 terjadi penurunan sebesar 158,76 mg/dl ( $p=0,000$ ) dan KP2 sebesar 180,84 mg/dl ( $p=0,000$ ), sedangkan pada KN yang merupakan kelompok dengan kondisi tikus normal terjadi penurunan paling kecil yaitu sebesar 1,17 mg/dl ( $p=0,010$ ), K- sebesar 1,25 mg/dl ( $p=0,001$ ) dimana tikus DMT2 tanpa intervensi apapun dan K+ yang merupakan kelompok dengan tikus DMT2 diberikan terapi standar berupa obat acarbose 1,8 mg/hari mengalami penurunan sebesar 173,28 mg/dl. Semua kelompok berbeda secara signifikan dengan nilai  $p<0,05$ , sedangkan hasil Uji *One Way Anova* didapatkan bahwa terdapat perbedaan secara signifikan pada semua kelompok sebelum intervensi ( $p=0,000$ ), setelah intervensi ( $0,000$ ) maupun rata-rata selisih semua kelompok ( $p=0,000$ ). Tabel 3 terdapat hasil rata-rata kadar MDA sebelum intervensi bahwa pada K+ memiliki rata-rata kadar MDA paling tinggi yaitu 10,25 nmol/mL, sedangkan kadar MDA paling rendah yaitu berapa pada kelompok normal sebesar 1,20 nmol/mL.

Hasil uji normalitas kadar MDA menggunakan *Shapiro-Wilk* sebelum intervensi yaitu semua kelompok terdistribusi normal dimana semuanya memiliki nilai  $sig > 0.05$  kelompok K ( $p=0,961$ ), KN ( $p=0,418$ ), KP ( $p=0,781$ ), P1 ( $p=0,754$ ) dan P2 ( $p=0,967$ ). Hasil uji normalitas kadar MDA tikus setelah intervensi semua kelompok juga terdistribusi normal dimana hasil ujinya kelompok K ( $p=0,937$ ), KN ( $p=0,425$ ), KP ( $p=0,710$ ), P1 ( $p=0,400$ ) dan P2 ( $p=0,243$ ). Hasil uji normalitas selisih kadar MDA antara sebelum dan setelah intervensi juga terdistribusi normal kelompok K ( $p=0,095$ ), KN ( $p=0,415$ ), KP ( $p=0,402$ ), P1 ( $p=0,733$ ) dan P2 ( $p=0,746$ ).

**Tabel 3. Hasil Analisis Kadar MDA Sebelum dan Setelah Pemberian Ekstrak Bayam Merah Mira**

Kelompok	MDA		$\Delta$ Rerata $\pm$ SD (nmol/ml)	<i>p</i>
	Pre Rerata $\pm$ SD (nmol/mL)	Post Rerata $\pm$ SD (nmol/ml)		
KN	1,21 $\pm$ 0,13	1,31 $\pm$ 0,16	0,10 $\pm$ 0,07	<b>0,015<sup>W*</sup></b>
K-	10,07 $\pm$ 0,05	10,23 $\pm$ 0,04	0,15 $\pm$ 0,01	<b>0,000<sup>W*</sup></b>
K+	10,25 $\pm$ 0,22	3,25 $\pm$ 0,39	-7,00 $\pm$ 0,53	<b>0,000<sup>W*</sup></b>
P1	10,16 $\pm$ 0,20	4,15 $\pm$ 0,56	-6,01 $\pm$ 0,48	<b>0,000<sup>W*</sup></b>
P2	10,17 $\pm$ 0,32	2,42 $\pm$ 0,19	-7,75 $\pm$ 1,21	<b>0,000<sup>W*</sup></b>
<b><i>p</i></b>	<b>0,000<sup>x*</sup></b>	<b>0,000<sup>x*</sup></b>	<b>0,000<sup>x*</sup></b>	

Ket:

$\Delta$  : Selisih antara sebelum dan setelah intervensi ekstrak bayam merah mira

Pw : Uji Paired T-Test

Px : Uji One Way ANOVA

\*Notasi menandakan adanya perbedaan signifikan dan memiliki nilai signifikansi yaitu ( $p<0,05$ ).

Pada tabel 3 berdasarkan hasil uji statistik untuk mengetahui pengaruh intervensi ekstrak bayam merah mira terhadap MDA diketahui bahwa pada KP1 terjadi penurunan sebesar 6,01 nmol/mL ( $p=0,000$ ) dan KP2 sebesar 7,75 nmol/mL ( $p=0,000$ ), sedangkan pada KN yang merupakan kelompok dengan kondisi tikus normal terjadi penurunan paling kecil yaitu sebesar 0,10 nmol/mL ( $p=0,015$ ), K- sebesar 0,15 nmol/mL ( $p=0,000$ ) dimana tikus DMT2 tanpa intervensi apapun dan K+ yang merupakan kelompok dengan tikus DMT2 diberikan terapi standar berupa obat acarbose mengalami penurunan sebesar 7,00 nmol/mL. Semua kelompok berbeda secara signifikan dengan nilai  $p<0,05$ . Uji *One Way ANOVA* menunjukkan perbedaan secara signifikan pada semua kelompok sebelum intervensi ( $p=0,000$ ), setelah intervensi ( $0,000$ ) dan selisih rerata ( $0,000$ ).

Hasil penurunan kadar GDP dan MDA yang ditampilkan pada Tabel 2 dan 3 menunjukkan bahwa pada KP2 dengan intervensi ekstrak bayam merah mira dosis 1376 mg/200 gBB/Hari kelompok merupakan dosis terbaik dimana mampu menurunkan kadar

GDP dan MDA paling tinggi diantara semua kelompok dengan menurunkan GDP sebesar  $180,84 \pm 8,04$  mg/dl dan MDA sebesar  $7,75 \pm 1,21$  nmol/ml. Bahkan penurunan ini lebih besar jika dibandingkan dengan terapi standar yang menggunakan obat acarbose 1,8 mg/hari yang hanya mampu menurunkan kadar GDP  $173,38 \pm 7,34$  mg/dl dan MDA  $7,00 \pm 0,53$  nmol/ml.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan SPSS v.16 untuk mengetahui pengaruh intervensi ekstrak bayam merah mira dengan dosis KP1 688 mg/200 gBB/hari dan KP2 1376 mg/200 gBB/hari selama 14 hari terhadap GDP diketahui bahwa pada KP1 mengalami penurunan sebesar 158,76 mg/dl ( $p=0,000$ ) dan KP2 sebesar 180,84 mg/dl ( $p=0,000$ ), hasil pemeriksaan ini dapat menunjukkan bahwa ekstrak bayam merah mira memiliki potensi untuk menurunkan GDP. Hasil penelitian ini didukung dari penelitian sebelumnya dimana pemberian puding bayam merah pada lansia dengan DMT2 menunjukkan terjadinya penurunan GDP sebanyak 75,32 mg/dl, dan penelitian lainnya yang dilakukan Suryanita dimana pemberian ekstrak etanol bayam merah 200 mg/kg BB pada tikus yang di papar asap rokok dapat menurunkan glukosa 98 mg/dl [18].

Pada KN yang merupakan kelompok dengan kondisi tikus normal terjadi penurunan paling kecil yaitu sebesar 1,17 mg/dl ( $p=0,010$ ), K- sebesar 1,25 mg/dl ( $p=0,001$ ) dimana tikus DMT2 tanpa intervensi apapun dan K+ yang merupakan kelompok dengan tikus DMT2 diberikan terapi standar berupa obat acarbose 1,8 mg/hari mengalami penurunan sebesar 173,38 mg/dl. Kelompok K+ mengalami penurunan dikarenakan adanya pemberian obat acarbose yang merupakan terapi standar untuk penyandang DM. Acarbose merupakan golongan oligosakarida kompleks yang bekerja sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase yang mampu menghambat penyerapan glukosa di usus halus. Di usus kecil,  $\alpha$ -amilase pankreas menghidrolisis karbohidrat kompleks menjadi oligosakarida sedangkan  $\alpha$ -glukosidase memecah oligosakarida, trisakarida, dan disakarida (sukrosa, maltosa) menjadi monosakarida (glukosa, fruktosa). Dengan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase maka acarbose dapat memperlambat penyerapan glukosa sehingga mampu untuk mencegah hiperglikemia postprandial dan meningkat sensitivitas insulin [11]. Penurunan kadar GDP karena acarbose didukung oleh penelitian sebelumnya dimana pemberian obat ini mampu menurunkan GDP sebesar 1,09 mmol/L, glukosa 1 jam postprandial sebesar 2,23 mmol/L dan HbA1c sebesar 0,8% [31]. Mekanisme obat anti diabetes (acarbose) memiliki kesamaan dengan mekanisme antosianin. Obat ini menargetkan saluran pencernaan (karbohidrat) di usus, membatasi ketersediaan glukosa di dalam darah, dan mampu membantu kultur sel adiposit dengan menekan faktor lipogeni [32].

Proses injeksi STZ dan NA terbukti memiliki pengaruh terhadap pemodelan hewan coba DMT2 dimana semua kelompok yang mendapatkan injeksi memiliki kadar glukosa darah puasa  $> 126$  mg/dL dimana kadar GDP paling tinggi yaitu terdapat pada kelompok K- dengan rata-rata kadar GDP 271,29 mg/dL. Pemberian STZ bisa menyebabkan kerusakan sel beta pankreas, sebaliknya pemberian NA mampu melindungi beberapa sel yang mensekresi insulin. STZ masuk ke dalam sel beta melalui transporter glukosa GLUT2, menyebabkan kerusakan DNA dan aktivitas poli (ADP-ribosa) polimerase (PARP-1) meningkat. Pada kondisi tertentu, penambahan injeksi NA dapat membantu melindungi sel beta pankreas yang tersisa dengan menghambat aktivitas PARP-1, mengakibatkan penipisan NAD (+) dan ATP dalam sel dan nekrosis sel yang mensekresi insulin. Dalam hal ini, terpapar STZ dapat menyebabkan penipisan NAD (+) dan ATP dalam sel. Akibatnya, tikus pada akhirnya akan mengalami penurunan produksi insulin dan mengalami gangguan pankreas [33].

Injeksi STZ 45 mg/kg BB dan 110 mg/kg BB NA dapat berpotensi sebagai radikal bebas karena meningkatnya malondialdehid (MDA) dan penurunan aktivitas enzim

antioksidan seperti glutathion peroksidase, katalase, dan superoksida dismutase [34]. Hal ini dibuktikan dengan hasil pemeriksaan kadar MDA awal semua tikus yang mendapatkan injeksi STZ dan NA mengalami peningkatan kadar MDA dengan kelompok K+ memiliki kadar paling tinggi yaitu 10,25 nmol/mL. Peningkatan kadar MDA pada tikus juga disebabkan karena hiperglikemik yang terjadi dapat menyebabkan stress oksidatif yang menimbulkan peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah reaksi oksidasi lemak terus-menerus yang menghasilkan radikal peroksil dan menjadi produk akhir MDA [35]. MDA adalah produk akhir peroksidasi lipid dan merupakan biomarker biologi peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif [36].

Hasil penelitian ekstrak bayam merah varietas lokal Mira yang diperoleh dari Yogyakarta menunjukkan kandungan antosianinnya lebih tinggi dari penelitian sebelumnya yaitu sebanyak 7,72 mg/g. Kandungan antosianin dan beta-karoten, yang berfungsi sebagai antioksidan pada ekstrak bayam merah mira memiliki kemampuan dalam menurunkan GDP dan MDA. Efek ini terlihat pula pada bayam merah yang mempunyai warna merah keunguan. Senyawa ini meningkatkan sensitivitas insulin, mengoptimalkan sekresi insulin, menurunkan kadar glukosa darah dan MDA pada DMT2. Buah, umbi, biji-bijian, dan sayuran yang berwarna merah, hitam dan ungu mengandung antosianin dengan aktivitas antioksidan tinggi [37]. Sifat antioksidan antosianin ekstrak bayam merah memiliki potensi untuk meningkatkan fungsi sel beta pankreas dan memperbaiki metabolisme glukosa darah pada tingkat seluler. Melalui penurunan stres oksidatif, antosianin menghambat ekspresi TNF- $\alpha$ . Efek penurunan stres oksidatif bisa menstimulasi terjadinya peningkatan fosforilasi IRS, respons P13K, dan aktivitas AMPK. Apabila jalur ini bekerja dengan baik, akan membuat vesikel di GLUT4, yang memungkinkan glukosa yang beredar masuk ke dalam sel dan mengurangi resistensi insulin [38].

Terjadi peningkatan aktivitas enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase pada penyandang DMT2 hal ini akan memengaruhi tingginya proses penyerapan karbohidrat sehingga dapat menyebabkan meningkatnya kadar glukosa darah [39]. Peran antosianin dalam menurunkan GDP adalah dengan menghalangi jalur pemecahan karbohidrat, yang seharusnya lebih cepat diserap dalam keadaan DMT2. Karena antosianin mempengaruhi katalis enzim alfa-amilase dan alfa-glukosidase, sebagian besar karbohidrat yang dikonsumsi tidak diubah menjadi glukosa. Jalur ini mampu menurunkan glukosa darah DMT2 [37]. Adapun, jalur lain pada senyawa antosianin dalam menurunkan GDP adalah dengan menekan atau mencegah peningkatan stres oksidatif pada DMT2 melalui jalur penurunan *Reaktif Oxygen Species* (ROS). Ini memungkinkan pankreas untuk mengeluarkan insulin dengan benar dan mengontrol kadar glukosa darah [38].

Selain menurunkan kadar GDP pada penelitian ini ekstrak bayam merah mira juga terbukti mampu menurunkan kadar MDA pada tikus yang di injeksi STZ dan NA. Pada KP1 terjadi penurunan sebesar 6,01 nmol/mL ( $p=0,000$ ) dan KP2 sebesar 7,75 nmol/mL ( $p=0,000$ ) dan berbeda secara signifikan. Bayam merah juga memiliki kandungan beta karoten yang tinggi sebagai antioksidan, pada bayam merah yaitu sebesar 3,47 mg/g lebih tinggi bila dibandingkan dengan bahan lain, seperti pada melon 0,05 mg/g, daun kemangi 0,07 mg/g dan blewah 2,15 mg/g. Beta karoten bayam merah sebagai antioksidan memiliki kemampuan beta karoten untuk menangkap radikal bebas, menghentikan peroksida lipid, dan melindungi sel beta pankreas. Hal ini mampu meningkatkan sekresi insulin, menurunkan kadar glukosa darah dan MDA [40]. Mekanisme lain dari beta karoten dalam menurunkan kadar MDA yaitu melalui penghambatan yang berinteraksi langsung dengan radikal bebas. Pada penderita DMT2 beta karoten dapat meningkatkan status antioksidan dan mengimbangi penumpukan radikal bebas pada kondisi hiperglikemia. Beta karoten akan menghambat radikal peroksida dengan cara memberikan ion hydrogen dengan radikal bebas, sehingga nantinya radikal bebas akan menjadi lebih stabil dan tidak akan terbentuk lagi stress

oksidatif dan peroksidasi lipid yang merupakan sumber dari MDA. Jika peroksidasi lipid dapat dicegah serta dikurangi maka kadar MDA di dalam tubuh akan ikut turun [12].

Kandungan antosianin pada ekstrak bayam merah mira juga memiliki potensi sebagai antioksidan untuk menurunkan kadar MDA. Lipid peroksida yang terjadi pada kondisi DMT2 dapat terjadi saat radikal bebas akibat hiperglikemia berikatan dengan lipid dan antosianin dapat mencegah terjadinya ikatan tersebut dengan cara mengaktifkan superoksida dismutase (SOD) yang menghambat aktivitas ROS sehingga ikatan tidak terbentuk dan proses peroksidasi lipid tidak terjadi sehingga nantinya MDA yang merupakan hasil peroksidasi lipid tidak diproduksi [41]. Hasil penelitian ini didukung beberapa penelitian sebelumnya dimana pemberian ekstrak bayam merah dengan dosis 35,4 mg/150g BB, 70,8 mg/150g BB dan 141,6 mg/150g BB pada tikus fraktur menunjukkan hasil terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol di mana penurunan kadar MDA serum sejalan dengan peningkatan dosis ekstrak bayam merah [42]. Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa beta karoten memiliki potensi menurunkan kadar MDA dimana tikus yang di induksi dengan STZ diberikan beta karoten 20 mg/kg BB mampu menurunkan kadar MDA dan glukosa darah selama 30 hari [12].

Kelompok kontrol tanpa intervensi mengalami penurunan paling kecil yaitu pada KN (0,010) dan K- (0,027). Selain itu, juga pada K+ yang merupakan kelompok dengan tikus DMT2 yang diberi terapi standar berupa obat acarbose mengalami penurunan sebesar 7,00 nmol/mL, namun penurunan kadar MDA menggunakan obat ini masih lebih kecil jika dibandingkan KP2 dimana tikus DMT2 diberi ekstrak bayam merah mira dengan dosis 1376 mg/200 gBB/Hari selama 14 hari yang mampu turun hingga 7,75 nmol/ml dan menjadi formula terbaik diantara lainnya karena mampu menurunkan kadar GDP dan MDA paling besar. Penelitian ini memiliki keunggulan dimana penelitian pemanfaatan bayam merah mira belum pernah dilakukan sebelumnya untuk melihat efeknya terhadap GDP dan MDA pada DMT2. Hasil penelitian dapat diketahui bahwa dosis ekstrak 2 yaitu 1376 mg/200 gBB/Hari selama 14 hari mampu menurunkan kadar GDP dan MDA paling besar dibandingkan kelompok kontrol dan bahkan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif. Kelemahan penelitian ini yaitu tidak adanya kelompok perbandingan yang menggunakan jenis bayam dengan varietas atau warna yang berbeda.

Pada kelompok normal mengalami penurunan kadar GDP dan MDA yang dimana hal ini dapat terjadi karena karena tikus berisiko rendah mengalami stres akibat *gavage*, tikus dalam kelompok ini dibiarkan begitu saja dan diberi makanan standar sesuai kebutuhan. Stres merupakan reaksi terhadap kondisi mental dan psikologis yang dapat menyebabkan produksi hormon, katekolamin, glukagon, glukokortikoid, hormon pertumbuhan,  $\beta$ -endorfin, kortisol, yang berperan dalam munculnya disregulasi sehingga dapat meregenerasi kadar gula darah. Hasil dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa stres dapat meningkatkan kadar gula darah hingga 1,7 kali lipat pada kondisi stres berat [10]. Meskipun hasil uji statistik menunjukkan hasil signifikan ( $p < 0,05$ ) namun secara klinis penurunan tersebut dapat dikatakan tidak signifikan karena penurunan tersebut sangat kecil dan terjadi karena alami tanpa perlakuan apapun.

## SIMPULAN

Ekstrak bayam merah mira dapat menurunkan kadar GDP dan MDA secara signifikan, dimana dosis 1376 mg/200g/BB/hari atau 1,376 g/200g/BB/hari menjadi dosis paling efektif karena mampu menurunkan kadar GDP dan MDA paling besar dibandingkan kelompok kontrol dan bahkan lebih tinggi jika dibandingkan kelompok dengan terapi obat acarbose. Perlu dilakukan penelitian lanjutan penggunaan EBMM sebagai olahan produk makanan atau minuman pada penyandang diabetes melitus. Jika di konversikan ke manusia untuk mendapatkan efek terapi yang sama maka dosis yang

diberikan yaitu sebanyak 77 g/200g/BB/hari ekstrak bayam merah atau sekitar 3,8 kg bayam merah.

#### DAFTAR RUJUKAN

- [1] Z. Punthakee, R. Goldenberg, and P. Katz, "Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome," *Can. J. Diabetes*, vol. 42, no. 2018, pp. 10–15, 2018, doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003.
- [2] S. A. Soelistijo, *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI, pp. 1-99, 2021, doi: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2021/11/22-10-21-Website-Pedoman-Pengelolaan-dan-Pencegahan-DMT2-Ebook.pdf>
- [3] C. L. Jácome de Lima *et al.*, "Risk Factors for TYPE II Diabetes Mellitus: an Integrative Review," *Int. Arch. Med.*, vol. 9, no. 308, pp. 1–11, 2016, doi: 10.3823/2179.
- [4] International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017*. 2017.
- [5] C. A. Pieme *et al.*, "Relationship between hyperglycemia, antioxidant capacity and some enzymatic and non-enzymatic antioxidants in African patients with type 2 diabetes," *BMC Res. Notes*, vol. 10, no. 1, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1186/s13104-017-2463-6.
- [6] E. Decroli, *Diabetes Melitus Tipe 2*, 1st ed. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, 2019.
- [7] Subandrate, "Hubungan Kadar Glukosa Darah dengan Peroksidasi Lipid pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2," *Dep. Biokimia Fak. Kedokt. Univ. Sriwij.*, vol. 43, no. 7, pp. 487–489, 2016.
- [8] H. Kadri, M. A'raaf, and Julizar, "The Effect of Kawa Daun Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) on the Malondialdehyde (MDA) Level of Heart Alloxan Induced Hyperglycemia Mice," in *3rd International Conference on Security in Food, Renewable Resources, and Natural Medicine*, 2019, pp. 9–14.
- [9] Y. K. Yasin, M. I. Kartasurya, and R. K. RMD, "Pengaruh kombinasi vitamin c dan vitamin e terhadap Kadar malondialdehid plasma pasien diabetes mellitus tipe 2," *J. Gizi Indones. (The Indones. J. Nutr.)*, vol. 4, no. 1, pp. 1–8, 2016, doi: 10.14710/jgi.4.1.1-8.
- [10] A. A. Rajab, A. M. Patriadi Nuhriawangsa, and S. S. Rahardjo, "Efek Kombinasi Bubuk Mengkudu Dan Kelor Terhadap Glukosa Darah Puasa Tikus Dmt2 Dislipidemia," *Gizi Indones.*, vol. 46, no. 1, pp. 57–66, 2023, doi: 10.36457/gizindo.v46i1.765.
- [11] D. Rózańska and B. Regulska-Ilow, "The significance of anthocyanins in the prevention and treatment of type 2 diabetes," *Adv. Clin. Exp. Med.*, vol. 27, no. 1, pp. 135–142, 2018, doi: 10.17219/acem/64983.
- [12] E. Soviana, B. Rachmawati, and N. S. Widyastiti, "Pengaruh suplementasi  $\beta$ -carotene terhadap kadar glukosa darah dan kadar malondialdehida pada tikus sprague dawley yang diinduksi Streptozotocin," *J. Gizi Indones. (The Indones. J. Nutr.)*, vol. 2, no. 2, pp. 41–46, 2014, doi: 10.14710/jgi.2.2.41-46.
- [13] H. Du *et al.*, "Methylation mediated by an anthocyanin, O-methyltransferase, is involved in purple flower coloration in *Paeonia*," *J. Exp. Bot.*, vol. 66, no. 21, pp. 6563–6577, 2015, doi: 10.1093/jxb/erv365.
- [14] M. Hambali, F. Mayasari, and F. Noermansyah, "Ekstraksi Antosianin Dari Ubi Jalar Dengan Variasi Konsentrasi Solven, Dan Lama Waktu Ekstraksi," *J. Tek. Kim.*, vol. 20, no. 2, pp. 25–35, 2015.
- [15] W. E. A. Santoso and T. Estiasih, "Kopigmentasi Ubi Jalar Ungu dengan Kopigmen N-Kasienat dan Protein Whey serta Stabilitasnya Terhadap Pemanasan," *J. Pangan dan Agroindustri*, vol. 2, no. 4, pp. 121–127, 2014.
- [16] M. Priska, N. Peni, L. Carvallo, and Y. D. Ngapa, "Antosianin dan Pemanfaatannya," *Cakra Kim. (Indonesian E-Journal Appl. Chem.)*, vol. 6, no. 2, pp. 79–97, 2018.
- [17] G. Russo *et al.*, "Oxidative Stress and Diseases," *Oxidative Stress Dis.*, vol. 2018, no. 13, pp. 757–772, 2012, doi: 10.5772/2535.

- [18] S. Suryanita, F. Indrayani, and M. Asri, "Efektivitas ekstrak etanol bayam merah (*Amaranthus tricolor* L.) Terhadap glukosa darah Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan Yang dipapar dengan asap rokok," *J. Syifa Sci. Clin. Res.*, vol. 4, no. 1, pp. 50–57, 2022, doi: 10.37311/jsscr.v4i1.13507.
- [19] A. E. Sari and E. M. Sari, "Analisa Beta Karoten Pada Sayuran Lokal Di Indonesia," *J. Mitra Kesehat.*, vol. 1, no. 1, pp. 16–19, 2018, doi: 10.47522/jmk.v1i1.5.
- [20] A. Guntarti and A. Ruliyani, "Penetapan Flavonoid Total dan Uji Aktivitas Antioksidan Bayam (*Amaranthus tricolor* L.) Varietas Giti Merah dan Giti Hijau," *J. Farm. Sains dan Prakt.*, vol. 6, no. 1, pp. 51–59, 2020.
- [21] Mukhtarini, "Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, Dan Identifikasi Senyawa Aktif," *J. Kesehat.*, vol. VII, no. 2, p. 361, 2014, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s11293-018-9601-y>.
- [22] M. Teroreh, S. Rahardjo, P. Hastuti, and A. Murdiati, "Ekstraksi Daun Gedi (*Abelmoschus manihot* L) Secara Sekuensial dan Aktivitas Antioksidannya," *J. Agritech*, vol. 35, no. 03, p. 280, 2015, doi: 10.22146/agritech.9338.
- [23] Q. W. Zhang, L. G. Lin, and W. C. Ye, "Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review," *Chinese Med. (United Kingdom)*, vol. 13, no. 1, pp. 1–26, 2018, doi: 10.1186/s13020-018-0177-x.
- [24] Syaifuddin, "Uji Aktivitas Antioksidan Bayam Merah (*Alternanthera amoena* Voss.) Segar dan Rebus dengan Metode DPPH (1,1 –diphenyl-2-piclyhydrazyl)," Universitas Islam Negeri Walisongo, 2015.
- [25] S. S. Abdulazeez and P. Ponnusamy, "Antioxidant and hypoglycemic activity of strawberry fruit extracts against alloxan induced diabetes in rats," *Pak. J. Pharm. Sci.*, vol. 29, no. 1, pp. 255–260, 2016.
- [26] C. Chaiyasut *et al.*, "Germinated Thai black rice extract protects experimental diabetic rats from oxidative stress and other diabetes-related consequences," *Pharmaceuticals*, vol. 10, no. 1, pp. 1–16, 2017, doi: 10.3390/ph10010003.
- [27] P. S. Fatahillah, B. Wiboworini, and K. L. Retna, "Analysis of Anthocyanins and Flavonoids in Germinated Black Rice Extract," *J. Dunia Gizi*, vol. 4, no. 1, pp. 8–14, 2021.
- [28] I. Lestari Simson and M. Basuki, "Uji Aktifitas Fraksi Daun Salam Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia Diabetes," *Farmakol. J. Farm.*, vol. 16, no. 2, pp. 116–125, 2019.
- [29] J. Aguilar Diaz De Leon and C. R. Borges, "Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay," *J. Vis. Exp.*, vol. 2020, no. 159, pp. 1–22, 2020, doi: 10.3791/61122.
- [30] A. Zainuddin, H. Susanto, and A. Rosidi, "The effect of red pomegranate provision on malondialdehyde and blood lactic acid level in rats with maximum physical activity," *J. Gizi dan Pangan*, vol. 14, no. 2, pp. 77–82, 2019, doi: 10.25182/jgp.2019.14.2.77-82.
- [31] F. R. Aminati and I. Y. Yastutik, "Pengaruh Pemberian Puding Bayam (*Amaranthus Tricolor* L.) Terhadap Kadar Gula Darah Pada Lansia Di Wilayah Kerja Puskesmas Tanggulangin," *Prima Wiyata Heal.*, vol. 4, no. 2, pp. 25–31, 2023.
- [32] J. J. DiNicolantonio, J. Bhutani, and J. H. O'Keefe, "Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes," *Open Hear.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–13, 2015, doi: 10.1136/openhrt-2015-000327.
- [33] F. Husna, F. D. Suyatna, W. Arozal, and E. H. Purwaningsih, "Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes Animal Model in Diabetes Research," *Mini Rev. Artic. Pharm. Sci. Res.*, vol. 6, no. 3, pp. 131–141, 2019.
- [34] H. Stevani, *Praktikum Farmakologi*, Pertama., no. september 2016. Jakarta Selatan: Kementrian Kesehatan RI, 2016.
- [35] H. Kristina, N. Sartono, and Rusdi, "Kadar Peroksida Lipid Dan Aktivitas Superoksida Dismutase Serum Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2," *Bioma*, vol. 11, no. 1, p. 1, 2015, doi: 10.21009/bioma11(1).1.
- [36] E. A. Saad, S. A. Habib, W. A. Refai, and A. A. Elfayoumy, "Malondialdehyde,

- Adiponectin, Nitric Oxide, C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor-Alpha and Insulin Resistance Relationships and Inter-Relationships in Type 2 Diabetes Early Stage Is Metformin Alone Adequate in This Stage,” *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 9, no. 10, p. 176, 2017, doi: 10.22159/ijpps.2017v9i10.21149.
- [37] H. Oliveira, A. Fernandes, N. F. Brás, N. Mateus, V. de Freitas, and I. Fernandes, “Anthocyanins as antidiabetic agents—in vitro and in silico approaches of preventive and therapeutic effects,” *Molecules*, vol. 25, no. 17, pp. 1–30, 2020, doi: 10.3390/molecules25173813.
- [38] A. A. Fallah, E. Sarmast, and T. Jafari, “Effect of dietary anthocyanins on biomarkers of oxidative stress and antioxidative capacity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” *J. Funct. Foods*, vol. 68, no. 2020, pp. 1–12, 2020, doi: 10.1016/j.jff.2020.103912.
- [39] S. Boue, K. Daigle, M.-H. Chen, H. Cao, and M. Heiman, “Antidiabetic Potential of Purple and Red Rice (*Oryza sativa* L.) Bran Extracts,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 64, no. 26, pp. 5345–5353, 2016.
- [40] T. Belwal, S. F. Nabavi, S. M. Nabavi, and S. Habtemariam, “Dietary anthocyanins and insulin resistance: When food becomes a medicine,” *Nutrients*, vol. 9, no. 10, pp. 1–22, 2017, doi: 10.3390/nu9101111.
- [41] I. Dwijayanti, B. Wasita, and I. Nurwati, “Red Rice Bran Extract Intervention Ability to Improve Lipid Profile and Malondialdehyde Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Model Rats,” *Amerta Nutr.*, vol. 6, no. 4, pp. 404–413, 2022, doi: 10.20473/amnt.v7i4.2022.404-413.
- [42] A. Prasetyo, A. Baihaqi, and L. Indreswari, “Pengaruh Ekstrak Bayam Merah (*Amaranthus tricolor* L.) terhadap Kadar Malondialdehida Serum Tikus Wistar Jantan Model Fraktur,” *Agromedicine Med. Sci.*, vol. 6, no. 2, pp. 87–91, 2020.