

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Gelombang Elektromagnetik

Gelombang elektromagnetik merupakan aliran energi dalam bentuk medan elektrik (E) dan magnetik (M). Sebuah gelombang elektromagnetik dicirikan oleh intensitas dan frekuensi variasi waktu medan elektrik dan magnetiknya. Dalam teori kuantum modern, radiasi elektromagnetik merupakan aliran foton yang melewati ruang dengan kecepatan cahaya (Markkanen, 2009). Radiasi merupakan suatu cara perambatan energi dari sumber energi ke lingkungannya tanpa membutuhkan panas (Swamardika, 2009).

Spektrum elektromagnetik dapat dibagi menjadi radiasi non-pengion dan pengion; tergantung pada kemampuan untuk mengionisasi molekul; hanya radiasi pengion yang memiliki energi foton yang cukup untuk memecah ikatan-ikatan kimia (Markkanen, 2009). Radiasi pengion contohnya sinar-X dan sinar gamma, sedangkan radiasi non-pengion seperti medan magnet dan elektrik, gelombang radio, berkas radio-frekuensi termasuk *microwave*, *infrared*, ultraviolet, dan radiasi yang tampak (Sivani & Sudarsanam, 2012).

Spektrum radiasi non-pengion lebih jauh lagi dapat dibagi menjadi beberapa kategori berdasarkan frekuensi atau panjang gelombang, yaitu (Gambar 1) (Markkanen, 2009) :

1. *Extremely Low Frequency (ELF) Electromagnetic Fields (EMF)*

Frekuensi gelombang ini berkisar antara 0 – 300 Hz. Sumbernya antara lain pembangkit dan transmisi tenaga listrik, dan penggunaan peralatan listrik rumah tangga.

2. *Intermediate Frequency (IF) Electromagnetic Fields (EMF)*

Frekuensi gelombang ini berkisar antara 300 Hz – 100 kHz. Menurut Swamardika (2009), sumbernya antara lain detektor metal dan *hands free*.

3. *Radiofrequency (RF) Electromagnetic Fields (EMF)*

Frekuensi gelombang ini berkisar antara 100 kHz – 300 GHz. Menurut Swamardika (2009), sumbernya antara lain gelombang televisi, radio, ponsel, dan oven.

4. *Infrared (IR) Radiation*

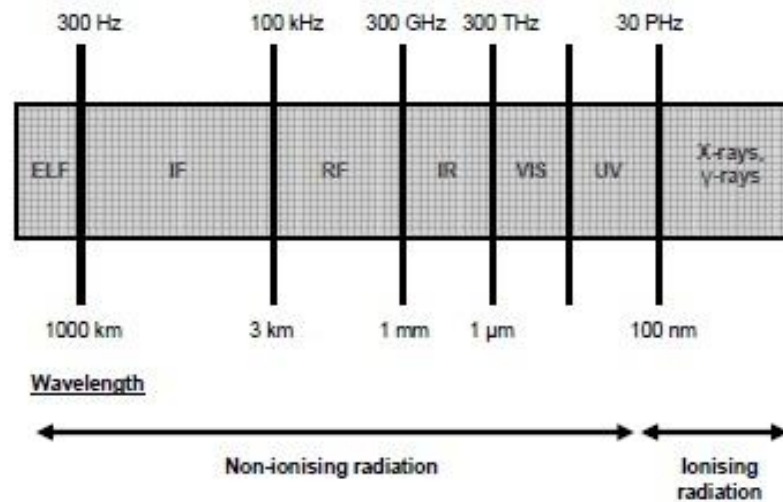
Frekuensi gelombang ini berkisar antara 300 GHz – 300 THz.

5. *Visible (VIS) Light*

Menurut Mahardika (2009), frekuensi gelombang ini berkisar antara  $4 \times 10^{14}$  –  $7,5 \times 10^{14}$  Hz.

6. *Ultraviolet (UV) Radiation*

Menurut Mahardika (2009), frekuensi gelombang ini berkisar antara  $10^{15}$  -  $10^{18}$  Hz.



**Gambar 1.** Kategori Panjang Gelombang Elektromagnetik (Markkanen, 2009)

## 2.2. *Handphone*

Telepon genggam, bisa juga disebut telepon seluler (ponsel) atau *handphone*, sekarang merupakan bagian yang penting dari kehidupan yang modern ini (Evaraert & Bauwens, 2007; Bhat, 2013). Penggunaan ponsel yang meluas telah diikuti dengan peningkatan pemasangan antena-antena stasiun pangkal pada tiang-tiang maupun gedung-gedung (Evaraert & Bauwens, 2007). Secara umum sistem yang digunakan *handphone* terbagi menjadi dua yaitu GSM, yang menggunakan frekuensi 800 MHz, 900 MHz dan 1800 MHz, dan CDMA yang menggunakan frekuensi 450 MHz, 800 MHz, dan 1900 MHz (Mahardika, 2009).

### 2.3. Radiasi Elektromagnetik Dari *Handphone*

Sebagian gelombang radio yang dipancarkan oleh *handphone* diserap oleh kepala manusia. Daya produksi maksimal dari *handphone* diregulasi oleh standar *handphone* dan perusahaan yang mengatur di tiap negara. Angka di mana radiasi diserap oleh tubuh manusia diukur oleh *Specific Absorption Rate (SAR) (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, 1998)*. Istilah yang digunakan untuk mendiskripsikan absorpsi radiasi RF-EMF di tubuh yaitu SAR, di mana angka energi yang sesungguhnya diserap oleh suatu unit jaringan, ditampilkan dalam watt per kilogram (W/kg) jaringan (Sivani & Sudarsanam, 2012).

Menurut *International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (1998)* beberapa penelitian mengindikasikan bahwa paparan sekitar 30 menit terhadap EMF yang menghasilkan SAR ke seluruh tubuh sekitar 1-4 W/kg mengakibatkan peningkatan suhu  $<1^{\circ}\text{C}$ . Efek biologis gelombang elektromagnetik tergantung pada berapa banyak energi yang diserap di tubuh organisme hidup, bukan hanya apa yang ada di ruang. Absorpsi radiasi RF-EMF tergantung pada frekuensi transmisi, berat jenis daya, jarak dari sumber peradiasi dan ukuran, bentuk, kandungan air dan mineral organisme (Levitt & Lai, 2010).

## 2.4. Efek Radiasi Elektromagnetik Dari *Handphone*

Interaksi antara radiasi elektromagnetik dan organisme hidup melalui dua mekanisme, yaitu (Ferreri *et al.*, 2006):

### 1. Efek *Thermal*

Efek *thermal* (berhubungan dengan intensitas radiasi) telah diteliti sangat jauh, dan panduan keamanan telah dikeluarkan dan ditentukan oleh para ahli Internasional untuk menghindari reaksi yang merugikan. Setelah paparan GSM-EMF minimal 25 sampai 30 menit, suhu berubah sekitar 0,1° C yang dievaluasi secara empiris pada tingkat timpani dan otak (Van Leeuwen *et al.*, 1999; Ferreri *et al.*, 2006; Curcio *et al.*, 2004).

Pada kasus seseorang yang menggunakan ponsel, kebanyakan efek pemanasan yang terjadi pada permukaan kepala, nervus fasialis dan jaringan ikat sekitar menyebabkan peningkatan suhu dengan derajat yang kecil. Sirkulasi darah otak mampu mengatur kelebihan suhu dengan meningkatkan aliran darah lokal (Ganguly *et al.*, 2011).

### 2. Efek *Non-Thermal*

Efek *non-thermal* dari EMF sejauh ini belum diteliti secara dalam, walaupun banyak mekanisme yang telah dipertimbangkan, seperti contohnya modulasi kanal ion membran untuk Na<sup>+</sup> dan K<sup>+</sup>, perubahan homeostasis Ca<sup>++</sup> sel, peningkatan pada eksitabilitas sel, atau aktivasi

respon stres selular (Leszczynski *et al.*, 2002; Ferreri *et al.*, 2006). Dalam hal ini, baik percobaan *in vivo* maupun *in vitro* pada hewan dan manusia menunjukkan efek biologis setelah paparan EMF GSM 900 periode akut (dari 30 menit sampai 4 jam) (Leszczynski *et al.*, 2002; Ferreri *et al.*, 2006; Markova *et al.*, 2005; Salford *et al.*, 2003; Moustafa *et al.*, 2001).

## **2.5. Pengaruh Stres Terhadap *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA) Axis**

Stres dideskripsikan sebagai keadaan yang mengancam homeostasis atau ketidak seimbangan (Tsigos & Chrousos, 2002). Stresor adalah suatu keadaan yang menimbulkan respon stres (Wiyono *et al.*, 2007). Sistem stres mengkoordinasikan respon adaptif organisme terhadap stresor dari berbagai jenis. Komponen utama sistem stres yaitu *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dan *locus ceruleus-norepinephrine* (LC/NE)-*automatic system* dan efektor-efektor perifer, *the pituitary-adrenal axis*, dan sistem otonom (Tsigos & Chrousos, 2002).

*Corticotropin-releasing hormone* (CRH) merupakan hormon yang dihasilkan di hipotalamus yang kerjanya menstimulasi hipofisis anterior untuk sekresi ACTH (Tortora & Derrickson, 2009). Pada keadaan tidak terpapar stres, baik CRH dan *arginine vasopressin* (AVP) disekresi pada sistem portal mengikuti irama sirkadian dengan frekuensi sekitar dua sampai tiga episode sekresi per jam (Tsigos & Chrousos, 2002). Ketika

hipotalamus terpicu oleh stresor, CRH dan AVP disekresi, mengakibatkan baik produksi ACTH dari hipofisis anterior dan aktivasi neuron-neuron noradrenergik dari sistem LC/NE di otak (Guilliams & Edwards, 2010).

Hipofisis anterior terbagi menjadi tiga bagian, yaitu pars distalis, pars tuberalis dan pars intermedia. Pars distalis terdiri dari dua kelompok sel yaitu kromofil dan kromofob. Kromofil adalah sel sekretoris dengan hormon yang disimpan dalam granula sitoplasma. Kromofil juga disebut sebagai basofil dan asidofil, masing-masing sesuai afinitasnya terhadap pulasan basa dan asam. Asidofil mencakup sel somatotropik dan mammotropik, sedangkan sel basofilik meliputi sel gonadotropik, kortikotropik dan sel tiotropik (Mescher, 2011). Sel-sel kromofob tidak berpartisipasi pada sintesis hormon, melainkan lebih menjadi prekursor sel yang memproduksi hormon (Kuehnel, 2003). *Corticotropin-releasing hormone* dari hipotalamus menstimulasi sekresi ACTH oleh sel-sel kortikotrop (Tortora & Derrickson, 2009).

Kelenjar adrenal berisi dua kelenjar endokrin yang berbeda: medulla adrenal, yang mensekresi katekolamin; dan korteks adrenal, yang mensekresi hormon steroid. Korteks adrenal dibagi menjadi tiga zona: zona glomerulosa, zona fasciculata dan zona retikularis. Zona glomerulosa yang mensekresi aldosteron, dikontrol terutama oleh sistem renin-angiotensin, ACTH, dan faktor lainnya, sedangkan zona fasciculata dan zona retikularis yang mensekresi glukokortikoid, androgen dan estrogen,

dikontrol terutama oleh ACTH (Boron & Boulpaep, 2003). Sekresi ACTH dari hipofisis anterior menstimulasi zona fasciculata dan retikularis untuk mensekresi hormon glukokortikoid, terutama kortisol (Vangelova *et al.*, 2007).

Glukokortikoid, yang mengatur metabolisme dan resistensi terhadap stres, termasuk kortisol (*hydrocortisone*), kortikosteron, dan kortison. Glukokortikoid memiliki beberapa efek, yaitu pemecahan protein, pembentukan glukosa, lipolisis, resistansi terhadap stres, efek anti-inflamasi dan depresi respon imun (Tortora & Derrickson, 2009). Selain itu, teraktivasinya kortisol juga menghasilkan beberapa respon seperti peningkatan glukoneogenesis, penurunan sensitivitas insulin, penurunan *growth hormone* (GH) dan *triiodothyronine* (T3), penurunan respon imun atau inflamasi dan peningkatan mobilisasi lemak dan protein. Di bawah keadaan stres, sekresi kortisol membantu menjaga kadar glukosa dengan menstimulasi glukoneogenesis dan menyebabkan resistansi insulin adiposa dan perifer (Guilliams & Edwards, 2010).

## **2.6. Metabolisme Glukosa**

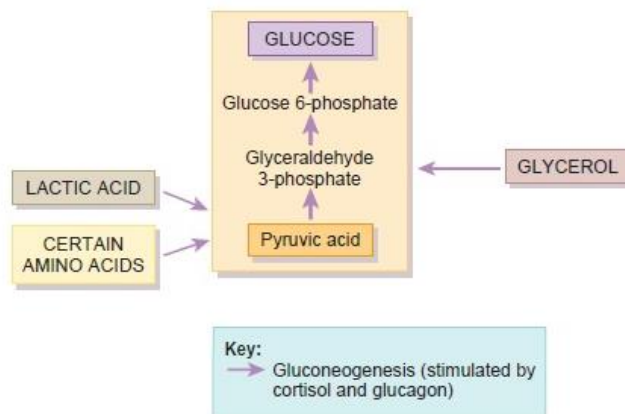
Glukosa yang bersirkulasi berasal dari tiga sumber, yaitu absorpsi intestinal selama keadaan pemberian makanan, glikogenolisis, dan glukoneogenesis (Aronoff *et al.*, 2004). Absorpsi glukosa di traktus gastrointestinal (dan tubulus ginjal) dicapai lewat transpor aktif sekunder



(simporter  $\text{Na}^+$ - glukosa). Glukosa masuk ke dalam hampir seluruh sel-sel di tubuh lewat molekul GluT, suatu famili transporter yang membawa glukosa ke dalam sel-sel lewat difusi terfasilitasi. Kadar insulin yang tinggi meningkatkan insersi satu jenis GluT, yang disebut GluT4, ke dalam membran plasma sebagian besar sel-sel tubuh, dengan demikian meningkatkan angka difusi terfasilitasi glukosa ke dalam sel. Ketika memasuki sel, glukosa menjadi terfosforilasi. Karena GluT tidak bisa membawa glukosa terfosforilasi, reaksi ini menjebak glukosa dalam sel (Tortora & Derrickson, 2009).

Glukoneogenesis merupakan pembentukan glukosa yang terutama dari laktat dan asam amino selama keadaan puasa (Aronoff *et al.*, 2004). Sebagian gliserol dari trigliserida, asam laktat, dan asam amino tertentu bisa dikonversi di hati menjadi glukosa. Proses di mana glukosa dibentuk dari sumber non-karbohidrat disebut glukoneogenesis. Asam laktat dan asam amino seperti alanin, sistein, glisin, serin, dan treonin, dikonversi menjadi asam piruvat, yang kemudian akan disintesis menjadi glukosa atau memasuki siklus Krebs. Gliserol dikonversi menjadi *glyceraldehyde 3-phosphate*, yang membentuk asam piruvat atau digunakan untuk mensintesis glukosa (Gambar 2). Glukoneogenesis distimulasi oleh kortisol, hormon glukokortikoid utama dari korteks adrenal, dan oleh glukagon dari pankreas. Di samping itu, kortisol menstimulasi pemecahan protein menjadi asam amino, kemudian memperbanyak jumlah asam amino yang tersedia untuk glukoneogenesis. Hormon tiroid (tiroksin dan

triiodotironin) juga memobilisasi protein dan memobilisasi trigliserida dari jaringan lemak, dengan demikian membuat gliserol tersedia untuk glukoneogenesis (Tortora & Derrickson, 2009).



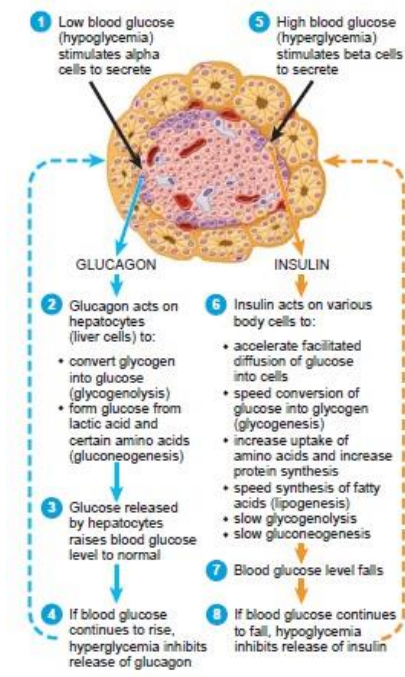
**Gambar 2.** Glukoneogenesis (Tortora & Derrickson, 2009)

## 2.7. Regulasi Hormon Terhadap Kadar Glukosa

Endokrin pankreas terdiri dari sekelompok kecil sel-sel yang terdistribusi ke seluruh organ (Brandt, 2009). Kelompok ini, Islet Langerhans, berisi empat tipe sel yang mensekresi hormon, yaitu sel alfa atau A, sel beta atau B, sel delta atau D dan sel F. Sel alfa dan beta berperan dalam metabolisme glukosa yaitu dengan mensekresi glukagon dan insulin. Insulin dan glukagon merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas yang berkontribusi dalam regulasi metabolisme glukosa (Gambar 3) (Tortora & Derrickson, 2009).

Kerja utama glukagon yaitu untuk meningkatkan kadar glukosa darah ketika kadarnya turun di bawah normal. Sedangkan insulin membantu menurunkan kadar glukosa darah ketika kadarnya terlalu tinggi. Berikut merupakan regulasi sekresi glukagon dan insulin (Tortora & Derrickson, 2009):

1. Kadar glukosa yang rendah menstimulasi sekresi glukagon dari sel alfa Islet Langerhans.
2. Glukagon bekerja pada hepatosit untuk mempercepat konversi glikogen menjadi glukosa (glikogenolisis) dan meningkatkan pembentukan glukosa dari asam laktat dan asam amino tertentu (glukoneogenesis).
3. Sebagai hasilnya, hepatosit melepas glukosa ke dalam darah lebih cepat, dan kadar glukosa darah meningkat.
4. Jika glukosa darah terus meningkat, kadar glukosa darah yang tinggi menghambat pelepasan glukagon.
5. Kadar glukosa darah yang tinggi menstimulasi sekresi insulin oleh sel beta Islet Langerhans.
6. Insulin bekerja pada berbagai sel di tubuh; untuk mempercepat konversi glukosa menjadi glikogen (glikogenesis); untuk meningkatkan ambilan asam amino oleh sel dan meningkatkan sintesis protein; untuk mempercepat sintesis asam lemak (lipogenesis); untuk memperlambat konversi glikogen menjadi glukosa (glikogenolisis); dan untuk memperlambat pembentukan glukosa dari asam laktat dan asam amino (glukoneogenesis).



**Gambar 3.** Regulasi hormon glukagon dan insulin terhadap kadar glukosa (Tortora & Derrickson, 2009).

Untuk memulai efeknya pada sel target, insulin pertama-tama berikatan dengan reseptor membran dan mengaktivasi reseptor membran. Reseptor insulin merupakan kombinasi dari empat subunit yang disatukan oleh ikatan disulfida: dua subunit alfa yang terletak di luar membran sel dan subunit beta yang berpenetrasi melewati membran, yang menonjol ke dalam sitoplasma sel. Insulin berikatan dengan subunit alfa di luar sel, tetapi karena berikatan dengan subunit beta, bagian subunit beta yang menonjol ke dalam sitoplasma sel menjadi terfosforilasi. Autofosforilasi subunit beta reseptor mengaktivasi *tyrosine kinase* lokal, yang kemudian menyebabkan fosforilasi multipel enzim intraselular lainnya, yaitu *insulin-receptor substrates* (IRS) (Guyton & Hall, 2006).

*Insulin-receptor substrates* yang diekspresikan di tiap jaringan memiliki tipe yang berbeda (contohnya IRS-1, IRS-2). Efek akhir stimulasi insulin pada metabolisme glukosa yaitu dalam hitungan detik setelah insulin berikatan dengan reseptor membran, membran dari sekitar 80% sel tubuh akan meningkatkan ambilan glukosa (Guyton & Hall, 2006). Di jaringan otot, adiposa, dan beberapa jaringan lainnya, insulin menstimulasi glukosa masuk ke dalam sel dengan meningkatkan jumlah transporter glukosa di membran sel. Transporter glukosa atau GLUT bertanggung jawab terhadap difusi terfasilitasi glukosa yang melewati membran sel (Barrett *et al.*, 2010).

Terdapat tujuh jenis transporter glukosa yang berbeda, masing-masing diberi nama mulai dari GLUT 1-7. *Glucose transporter 4* merupakan transporter di jaringan otot dan adiposa yang distimulasi oleh insulin. *Glucose transporter 4* terletak dalam vesikel di sitoplasma sel yang sensitif insulin. Ketika reseptor insulin dari sel ini teraktivasi, *phosphatidylinositol 3-kinase* akan teraktivasi. Aktivasi dari *phosphatidylinositol 3-kinase* akan mengakibatkan vesikel berpindah secara cepat ke membran sel dan berfusi dengan membran sel, menyisipkan transporter ke dalam membran sel. Ketika kerja insulin berhenti, bagian membran yang berisi transporter berendositosis dan vesikel siap untuk paparan insulin selanjutnya (Barrett *et al.*, 2010).

Glukosa bekerja secara langsung pada sel beta pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin. Glukosa memasuki sel beta lewat transporter GLUT 2 dan difosforilasi oleh glukokinase kemudian dimetabolisme menjadi piruvat di sitoplasma. Piruvat memasuki mitokondria dan dimetabolisme menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O lewat siklus asam sitrat dengan pembentukan ATP oleh fosforilasi oksidatif. ATP memasuki sitoplasma, di mana ATP menghambat *ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel*, mengurangi efluks K<sup>+</sup>. Kejadian ini akan mendepolarisasi sel beta, dan Ca<sup>2+</sup> memasuki sel lewat *voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channel*. Influx Ca<sup>2+</sup> menyebabkan eksositosis vesikel yang berisi granul sekretori yang berisi insulin yang siap lepas, menghasilkan sekresi insulin (Barrett *et al.*, 2010).

Pada penelitian Khaki *et al.* (2015) menunjukkan paparan EMF yang diproduksi oleh alat elektromagnetik dengan frekuensi 50 Hz dan intensitas 3 mT selama 4 jam per hari selama 6 minggu mengakibatkan penurunan kadar insulin yang diikuti dengan penurunan area dan perimeter islet pankreas. Meo *et al.* (2010) memperlihatkan penggunaan radiasi RF 900 MHz selama 7 hari sampai 3 bulan dengan durasi 30 menit sampai 1 jam per hari mengakibatkan peroksidase lemak dan pembentukan radikal bebas. Radiasi RF dapat menginduksi kerusakan oksidatif dengan peningkatan aktivitas enzim antioksidan: *alanine transaminase* (ALT), *malondialdehyde* (MDA) dan *superoxide dismutase* (SOD). *Reactive Oxygen Species* yang diinduksi oleh stres oksidatif merupakan faktor yang

penting dalam trauma jaringan yang dihasilkan dari radiasi (Jajte *et al.*, 2002).

Epinefrin dilepaskan oleh medulla adrenal sebagai respon terhadap hipoglikemia, dan sebagai bagian dari persiapan untuk latihan. Norepinefrin dilepaskan dari neuron simpatis. Kedua katekolamin tersebut memiliki peran dalam memelihara kadar glukosa selama latihan, dan dalam keadaan yang berhubungan dengan stres. Katekolamin menstimulasi pelepasan glukagon dan menghambat pelepasan insulin, menyebabkan penurunan rasio insulin : glukagon dan juga memiliki efek tidak langsung terhadap stimulasi metabolisme glukosa di hati. Epinefrin juga memiliki efek langsung pada stimulasi glukoneogenesis hati, glikolisis otot, dan pemecahan glikogen di kedua jaringan (Brandt, 2009).

Glukokortikoid (terutama kortisol pada manusia) dilepas dari korteks adrenal sebagai respon terhadap stres. Glukokortikoid menstimulasi glukoneogenesis dan sintesis glikogen di hati, dan mengurangi ambilan glukosa jaringan adiposa dan otot. Mereka juga secara akut menghambat pelepasan insulin (Brandt, 2009).

Hormon pertumbuhan atau *growth hormone* dilepas sebagai respon terhadap penurunan kadar glukosa plasma. Kerja hormon pertumbuhan berhubungan dengan peningkatan glukosa plasma berhubungan dengan stimulasi lipolisis dan penghambatan kerja insulin (Brandt, 2009).

## 2.8. Manggis

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tumbuhan yang berasal dari daerah Asia Tenggara meliputi Indonesia, Malaysia, Thailand dan Myanmar (Pasaribu *et al.*, 2012). *Garcinia mangostana* Linn (GML) termasuk famili Guttiferae (Pedraza-Chaverri *et al.*, 2008).

*Garcinia mangostana* mengandung 68 *xanthone* yang berbeda yang terdapat di beberapa bagian tumbuhan ini, di mana 50 terdapat di kulit buah dengan konsentrasi yang lebih tinggi. *Xanthone* yang paling banyak di kulit buah manggis yaitu  $\alpha$ - dan  $\gamma$ - *mangostin*. *Xanthone* lain yang terdapat di kulit manggis yaitu  $\beta$ -*mangostin*, *gatanin*, *8-deoxygartanin*, *garcinones A, B, C, D dan E*, *mangostinone*, *9-hydroxycalabaxanthone* dan *isomangostin* (Gutierrez-Orozco & Failla, 2013).

*Xanthone* merupakan senyawa bioaktif di kulit manggis yang diyakini memiliki efek antidiabetik (Kurniawati *et al.*, 2014; Pasaribu *et al.*, 2012). Pada penelitian Kurniawati *et al.* (2014) *xanthone* yang terkandung dalam kulit manggis dapat membantu kadar glukosa darah kembali ke normal. Pada kelompok tikus yang sakit yang tidak diberi jus kulit manggis, kadar glukosa darah masih tinggi ( $163 \pm 16,2$  mg/dL). Sedangkan pada kelompok tikus yang diberi jus kulit manggis kadar glukosa darah kembali



ke normal ( $108,5 \pm 19,5$  mg/dL) dan kadarnya tidak berbeda jauh dengan kelompok tikus kontrol ( $104,7 \pm 10,9$  mg/dL).

*Xanthone* yang terkandung dalam kulit manggis bekerja sebagai antioksidan sehingga dapat menurunkan aktivitas radikal bebas dan melindungi islet Langerhans dari efek sitotoksiknya. Kandungan antioksidan dalam *xanthone* yang terkandung di kulit manggis menghambat pembentukan ROS yang menginduksi sitokin dalam meningkatkan apoptosis sel. *Xanthone* juga diketahui memiliki efek anti-inflamasi sehingga dapat memberhentikan reaksi autoimun yang menyerang sel inflamasi (*mononuclear lymphocytes*) dan meningkatkan sel sehingga membantu dalam proses penyembuhan infeksi. Kondisi ini akan mengakibatkan perbaikan jaringan dan pembentukan sel-sel beta yang akan menghasilkan insulin untuk menjaga kadar glukosa darah dalam kisaran normal (Kurniawati *et al.*, 2014).

Taher *et al.* (2015) menilai pengaruh  *$\alpha$ -mangostin* terhadap aktivitas ambilan glukosa dengan mengukur ambilan *radiolabelled glucose* dari medium kultur oleh adiposit. Untuk menentukan stimulasi pengambilan 2-*deoxy-D-glucose* (2-DG) oleh adiposit 3T3-L1, adiposit 3T3-L1 matur diterapi dengan  *$\alpha$ -mangostin* pada konsentrasi yang diindikasikan (10, 25, dan 50  $\mu$ M) selama 60 menit, dan kemudian aktivitas ambilan glukosa dinilai. Hasilnya menunjukkan bahwa  *$\alpha$ -mangostin* menstimulasi ambilan glukosa pada adiposit 3T3-L1.

Aktivitas ambilan glukosa pada adiposit berhubungan dengan ekspresi transporter glukosa. Pada penelitian Taher *et al.* (2015) menunjukkan ekspresi mRNA GLUT4 meningkat setelah terapi dengan  $\alpha$ -mangostin. Ini menunjukkan bahwa  $\alpha$ -mangostin meningkatkan ambilan glukosa di adiposit 3T3-L1 lewat peningkatan regulasi ekspresi GLUT4. *Glucose transporter 4* yang mentranspor glukosa dari darah ke jaringan merupakan transporter glukosa utama pada jaringan yang sensitif insulin seperti adiposit dan otot skeletal (Anand *et al.*, 2010). Pada adiposit, aktivitas ambilan glukosa yang distimulasi insulin dan basal (sel yang diterapi dengan glukosa normal tanpa adanya insulin dan 2-deoxy-D-[<sup>3</sup>H]-glucose) membutuhkan transporter glukosa. Insulin bisa mempercepat masuknya glukosa dengan mempengaruhi translokasi GLUT4 dari tempat penyimpanan intraselular ke membran plasma (Thomson *et al.*, 1997).

## **2.9. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley***

Tikus sering digunakan pada berbagai macam penelitian medis selama bertahun-tahun. Penggunaan tikus sebagai hewan coba untuk obat-obatan memiliki beberapa alasan di antaranya karena : (a) metabolismenya yang sama dengan manusia, (b) beberapa karakteristik anatomis dan fisiologis yang sama, (c) dapat digunakan dalam jumlah besar yang diperlukan untuk tujuan komparatif, (d) untuk memeliharanya tidak membutuhkan biaya

yang terlalu mahal (Kacew & Festing, 1999). Tikus merupakan hewan yang melakukan aktivitasnya pada malam hari (*nocturnal*) (Adiyati, 2011).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau biasa dikenal *Norway Rat* berasal dari wilayah Cina dan menyebar ke Eropa bagian barat. Pada wilayah Asia Tenggara, tikus ini berkembang biak di Filipina, Indonesia, Laos, Malaysia dan Singapura. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa sifat menguntungkan, yaitu cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, pertumbuhannya cepat dan tahan terhadap perlakuan (Isroi, 2010). Tikus memiliki beberapa galur yang merupakan hasil pembiakan sesama jenis atau persilangan (Adiyati, 2011). Terdapat tiga galur tikus putih yang memiliki kekhususan untuk digunakan sebagai hewan percobaan antara lain Wistar, *long evans* dan *Sprague dawley* (Widiartini *et al.*, 2013). Galur yang sering digunakan untuk penelitian adalah galur *Sprague dawley* (Adiyati, 2011).

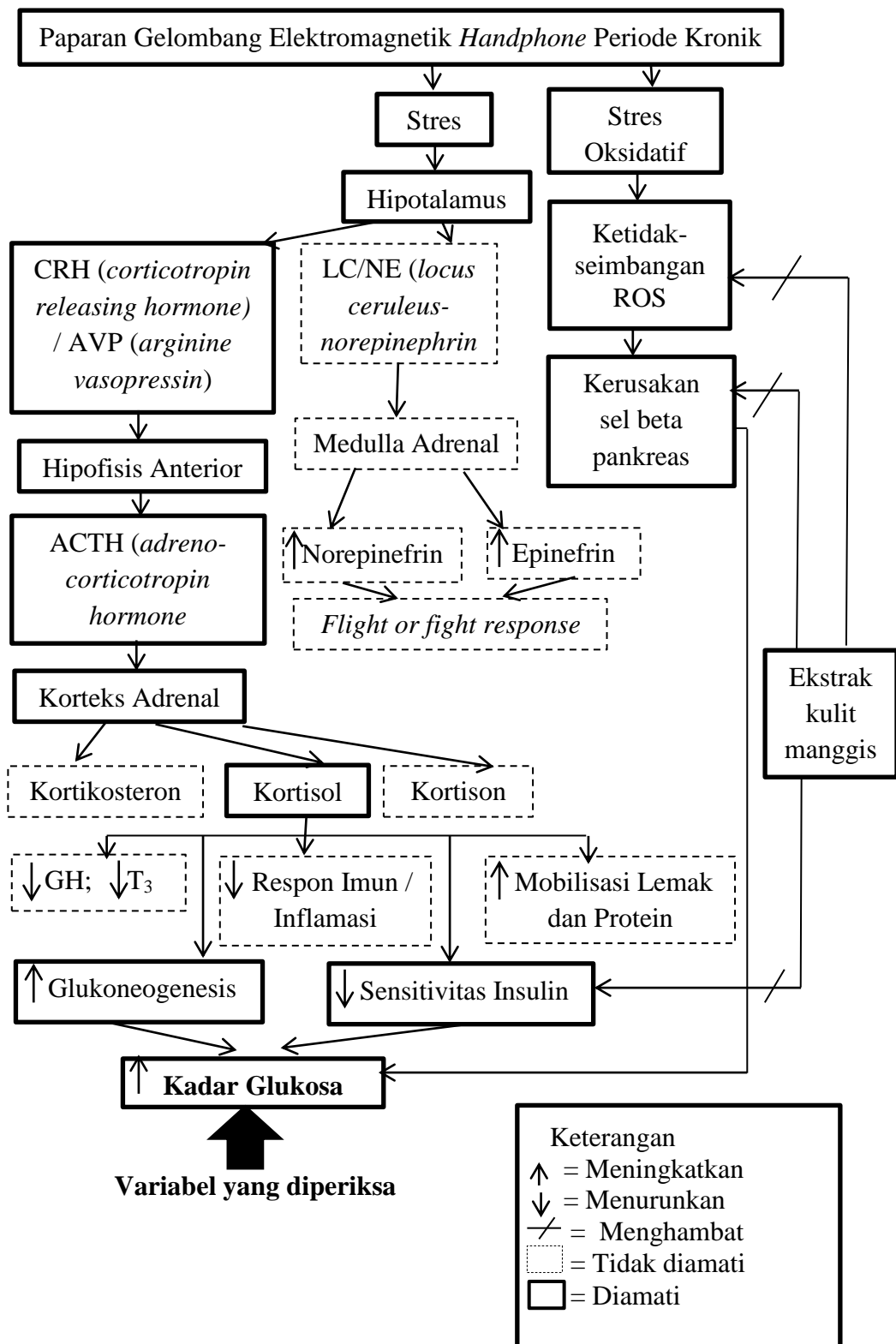
Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* termasuk ke dalam hewan mamalia yang memiliki ekor panjang. Ciri-ciri galur ini yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit. Telinga tikus ini tebal dan pendek dengan rambut halus. Mata tikus putih berwarna merah. Ciri yang paling terlihat adalah ekornya yang panjang (lebih panjang dibandingkan tubuh). Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4-5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267 – 500 gram dan betina 225 – 325 gram (Adiyati, 2011).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* memiliki pertumbuhan yang cepat dan tempramen yang baik (Adiyati, 2011). Selain itu, keuntungan penggunaan tikus putih dalam penelitian yaitu karena ketenangan dan kemudahan penanganan tikus ini (Isroi, 2010). Kecenderungan penggunaan tikus putih jantan dalam penelitian dikarenakan perubahan hormon gonad pada tikus jantan tidak memberikan efek, sedangkan pada tikus betina memberikan efek (Macotela *et al.*, 2009).

#### **2.10. Kerangka Teori**

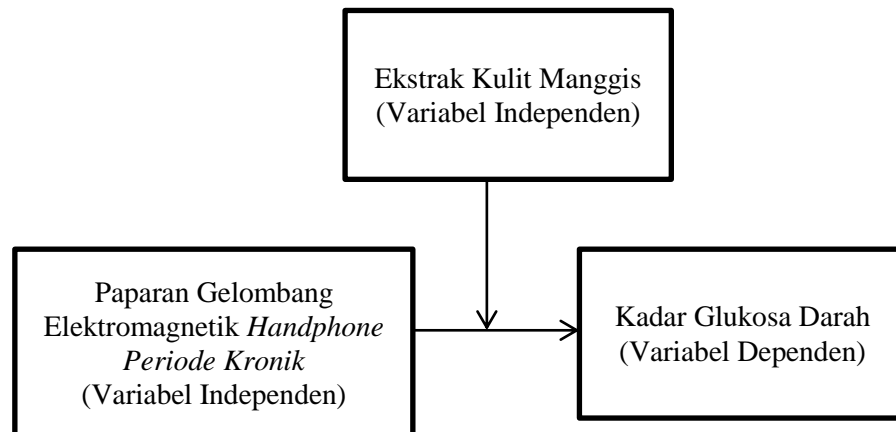
Paparan gelombang elektromagnetik yang berasal dari *handphone* dalam periode kronik akan mengakibatkan terjadinya stres. Paparan stres yang mengenai hipotalamus akan mengakibatkan teraktivasinya *HPA axis*. Hipotalamus akan mensekresi CRH/AVP yang akan menstimulasi hipofisis anterior untuk mensekresi ACTH. *Adrenocorticotropic hormone* (ACTH) kemudian akan menstimulasi korteks adrenal untuk mensekresi kortisol. Salah satu efek dari dihasilkannya kortisol yaitu peningkatan glukoneogenesis dan penurunan sensitivitas insulin yang pada akhirnya akan berakibat peningkatan glukosa. Selain itu paparan gelombang elektromagnetik yang berasal dari *handphone* dalam periode kronik akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif. Paparan stres oksidatif ini akan mengakibatkan ketidakseimbangan *Reactive Oxygen Species* (ROS).

Ketidakseimbangan ROS ini akan mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas. Ekstrak etanol kulit manggis memiliki senyawa bioaktif yaitu *xanthone*. *Xanthone* akan menghambat pembentukan ROS dan membantu perbaikan sel beta pankreas. Selain itu, salah satu kandungan *xanthone* yaitu  *$\alpha$ -mangostin* dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan ambilan glukosa melalui peningkatan aktivitas mRNA GLUT4 (Gambar 4).



**Gambar 4.** Kerangka teori pengaruh ekstrak etanol kulit manggis terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diberi paparan gelombang elektromagnetik *handphone* periode kronik

### 2.11. Kerangka Konsep



**Gambar 5.** Kerangka konsep pengaruh ekstrak etanol kulit manggis terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diberi paparan gelombang elektromagnetik *handphone* periode kronik

### 2.12. Hipotesis

Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diberi paparan gelombang elektromagnetik *handphone* periode kronik selama 28 hari.