

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NAGA MERAH (HYLOCEREUS POLYRHIZUS) TERHADAP KADAR MDA (MALONDIALDEHYDE) LIVER PADA TIKUS MODEL MENOPAUSE

¹I Dewa Ayu Agung Ananda Savitri, I Wyn Sugiritama, I G K Nyoman Arijana, Ni Md Linawati

Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter

e-mail: ¹anandasavitri3@gmail.com

ABSTRAK

Menopause ditandai dengan terhentinya proses ovarium dalam memproduksi estrogen, sehingga sistem reproduksi wanita akan berhenti secara bertahap. Pada kondisi ini, akan terjadi penurunan fungsi metabolisme tubuh dan fungsi berbagai organ, salah satunya adalah liver. Hal ini disebabkan karena, selain berfungsi sebagai hormon, estrogen juga bekerja sebagai antioksidan endogen tubuh. MDA merupakan senyawa organik sebagai penanda terjadinya stres oksidatif tubuh. Pada kondisi menopause akan terjadi peningkatan stres oksidatif akibat ketidakseimbangan produksi radikal bebas dengan antioksidan yang dimiliki oleh tubuh. Sehingga pada menopause cenderung akan terjadi peningkatan kadar MDA. Peningkatan kadar MDA di liver akan menimbulkan berbagai gangguan pada liver, seperti: *non alcoholic liver disease*, fibrosis hati, dan keganasan pada hati. Subjek sampel dikelompokkan menjadi tiga sampel subjek, yang terdiri dari kelompok kontrol (P0), sampel uji dengan ekstrak etanol kulit dari buah naga merah dosis 60 mg/200grBB/hari (P2), kemudian sampel dengan ekstrak etanol kulit dari buah naga merah dosis 90 mg/200grBB/hari (P3). Didapat nilai rerata MDA liver pada subjek kelompok P0 adalah 10.20768 ± 8.85632 , sekaligus menjadi rerata kadar MDA tertinggi. Nilai rerata MDA liver pada subjek kelompok P1 adalah 2.98490 ± 2.41730 , dan menjadi rerata kadar MDA serum terendah. Nilai rerata MDA liver pada subjek kelompok P2 adalah 3.33072 ± 2.73548 . Antioksidan yang memiliki kesamaan struktur dengan fitoestrogen pun dipilih sebagai substitusi estrogen endogen. Salah satu bahan makanan kaya antosianin adalah kulit dari buah naga merah, sehingga diharapkan dengan pemberian ekstrak tersebut mampu menjadi antioksidan eksogen dalam terapi menopause.

Kata kunci : MDA., Kulit Buah Naga Merah., Antioksidan

ABSTRACT

Menopause characterized by stopped of ovaries producing estrogen, so the female reproductive system will gradually stop. There will be decrease the body's metabolic function and of various organs, one of that is liver. This is because, besides as hormone, estrogen also works as an endogenous antioxidant for body. MDA is an organic compound as marker of oxidative stress in the body. In menopausal conditions, there will be increase oxidative stress, this because of an inparity in production of free radicals with antioxidants endogen. So that menopause tends to increase MDA levels. Increased levels of MDA in liver will cause problems, such as: non-alcoholic liver disease, liver fibrosis, and liver malignancy. The sample subjects divided into three groups, there are control sample (P0), the test group with ethanol extract of the peels from red dragon fruit dose 60 mg / 200grBB / day (P2), and the test group with ethanol extract of the peels from dragon fruit dose 90 mg / 200grBB / day (P3). The average liver MDA value of P0 was 10.20768 ± 8.85632 , the highest average MDA level. The mean liver MDA value of P1 was 2.98490 ± 2.41730 , the lowest mean of serum MDA levels. The mean liver MDA levels in subjects of P2 was 3.33072 ± 2.73548 . Antioxidants have similar structures with phytoestrogens chosen as endogenous estrogen substitutes. One of the anthocyanin-rich is peels of red dragon fruit, it hoped the extract can become an exogenous antioxidant in menopausal therapy.

Keywords : MDA., Red Dragon Fruit Peels., Antioxidant

PENDAHULUAN

Menopause ditandai dengan berakhirnya sistem reproduksi wanita, yang terjadi pada usia 45-55 tahun. Pada menopause akan terjadi penurunan berbagai fungsi organ akibat berkurangnya produksi estrogen di dalam tubuh, sehingga akan menyebabkan keluhan pada wanita menopause.¹ Pada kondisi menopause beberapa penyakit kerap muncul akibat penurunan estrogen, seperti: penyakit hati, ginjal, kardiovaskular, dan masih banyak lagi. Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa, estrogen selama kehidupan wanita berperan penting dalam perlindungan alami terhadap kerusakan berbagai organ, hal ini disebabkan karena selain berperan sebagai hormon, estrogen juga bertindak sebagai antioksidan di dalam tubuh.² Estrogen yang berperan sebagai antioksidan bekerja menghambat terjadinya stres oksidatif akibat terjadinya produksi radikal bebas di dalam tubuh sehingga akan memproteksi tubuh dari penyakit-penyakit degeneratif. Radikal bebas akan dihasilkan oleh tubuh secara terus menerus seiring bertambahnya usia, misalnya dari proses metabolisme tubuh, dari makanan, dan masih banyak lagi.³

Salah satu organ yang mengalami kerusakan akibat penumpukan stres oksidatif adalah liver. Pada beberapa kondisi penyakit liver, radikal bebas memegang peranan sebagai aktor utama dalam patogenesisnya. Pada fibrosis hati, adanya radikal bebas akan menyebabkan kerusakan lemak tak jenuh (PUFA), yang pada akhirnya akan terbentuk peroksidasi lipid membran sel serta kemudian menghasilkan substansi stabil dalam bentuk MDA (*malondialdehid*).⁴ Virus hepatitis C yang merupakan salah satu penyebab sirosis hati akan menyebabkan terjadinya apoptosis sel dan kerusakan pada mitokondria sehingga akan mengaktifkan ROS (*Reactive Oxygen Species*), dan mengaktifkan sel HSCs (*Hepatic Stellate Cells*). Dari sini kemudian akan memunculkan proses kerusakan pada liver yang bersifat kontinu.⁴ Dengan begitu, pada kondisi menopause diperlukan alternatif yang bersifat eksogen sebagai pengganti hormon estrogen yang mampu berperan sebagai antioksidan sehingga diharapkan mampu melindungi tubuh dari berbagai macam gangguan penyakit. Pada beberapa dekade belakangan, penggunaan HRT (*Hormone Replacement Therapy*) dijadikan alternatif terapi sulih hormon estrogen dengan indikasi sebagai antioksidan eksogen. Namun, belakangan ini penggunaan HRT sudah tidak direkomendasikan lagi, karena efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan HRT justru menjadi faktor risiko terjadinya penyakit lain. Dalam suatu penelitian menyebutkan bahwa terdapat hubungan pada penggunaan HRT terhadap terjadinya *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS).⁵

Atas dasar hal tersebut, akhirnya dipilihlah alternatif lain sebagai pengganti hormon estrogen yang bersifat alami dengan pemberian fitoestrogen. Salah satu jenis fitoestrogen adalah flavonoid. Kandungan antosianin flavonoid yang sangat kuat pada kulit buah naga merah dipilih sebagai alternatif terapi. Pada penelitian sebelumnya, mengenai kekuatan antioksidan pada kulit dari buah naga merah pada rentang IC_{50} yang didapatkan 2,6949 hal ini membuktikan bahwa kandungan antioksidannya bersifat sangat kuat, dengan harapan memberikan efek samping minimal sehingga nantinya mampu menurunkan kadar MDA liver pasca menopause.⁶

Dalam studi ini digunakan bagian kulit dari buah naga, hal ini karena aktivitas antioksidan yang lebih kuat pada kulit buah merah dibandingkan antioksidan yang dimiliki oleh daging buahnya, sehingga memiliki potensi yang lebih tinggi untuk dijadikan antioksidan eksogen. Penelitian menunjukkan bahwa, pada bagian kulit dari buah naga merah memiliki potensi untuk meredam ROS sebesar $83,48 \pm 1,02\%$. Kemudian jika dibandingkan, bagian dari buahnya yang terbatas memiliki kemampuan untuk meredam radikal bebas $27,45 \pm 5,03\%$.⁷

Fitoestrogen merupakan salah satu senyawa polifenol non-steroid. Fitoestrogen kerap kali ditemukan pada tumbuh-tumbuhan. Strukturnya yang hampir mirip dengan estrogen menjadikan fitoestrogen sebagai pilihan alternatif terapi estrogen yang bersifat eksogen. Sedangkan antosianin kulit buah naga merah yang memiliki potensi antioksidan yang sangat kuat mampu meredam aktivitas radikal bebas. Hal ini disebabkan karena, antosianin yang merupakan zat pemberi warna pada tumbuh-tumbuhan bersifat mempunyai termostabilitas tinggi memiliki struktur yang mirip dengan flavonoid, khususnya golongan isoflavon. Alasan tersebut yang kemudian melatarbelakangi penelitian ini. Dengan substitusi antioksidan yang berasal dari ekstrak kulit tumbuh-tumbuhan dari buah naga merah pada tikus model menopause diperkirakan mampu menghambat pembentukan stres oksidatif ditandai dengan penurunan kadar MDA pada liver, sehingga mampu mencegah berbagai kerusakan liver yang terjadi.^{7,8}

Tikus adalah salah satu dari pilihan yang lumrah dijadikan sebagai bahan uji coba studi. Hal ini didasari oleh berbagai macam alasan. Pertama, harganya yang terjangkau dan gampang didapat. Ovariectomi akan dilakukan pada tikus betina dengan cara operasi bilateral pada ovarium tikus sehingga akan membuat tikus seolah-olah menjadi menopause. Perlu diperhatikan adalah pemilihan cara/metode dalam operasi untuk ovariectomi, mengingat jumlah tikus yang dibutuhkan dalam penelitian cukup banyak dan durasi percobaan yang pendek. Ovariectomi pada tikus bertujuan untuk menciptakan hewan dengan model defisiensi (penurunan) jumlah estrogen, yang diharapkan kondisinya akan menyerupai pada wanita menopause.⁸

BAHAN DAN METODE

Jenis Penelitian

Penelitian menggunakan penelitian eksperimental murni. Adapun pola yang digunakan yaitu pola *Randomized post test only control group design*.

Sampel dan Populasi

Kelompok studi akan dipecah menjadi tiga sampel studi perlakuan berbeda. Kelompok kontrol dilambangkan dengan P0 yaitu kelompok ovariectomi yang diberi plasebo normal saline. Kelompok Uji pertama dilambangkan dengan P1 yaitu kelompok ovariectomi dengan ekstrak etanol kulit buah naga merah dengan dosis 60mg/200grBB/hari selama 30 hari. Kelompok Uji kedua dilambangkan dengan P2 yaitu kelompok ovariectomi dengan ekstrak etanol kulit buah naga merah dengan dosis 90mg/200grBB/hari selama 30

hari. Berdasarkan rumus *frederer* diperoleh, masing-masing kelompok studi berjumlah 10 ekor, sehingga total n pada penelitian ini adalah 30 ekor. Namun, pada pertengahan penelitian, satu ekor tikus pada kelompok kontrol mengalami infeksi, sehingga dilakukan eksklusi pada tikus tersebut. Hingga akhir penelitian jumlah masing-masing tikus pada kelompok P0 adalah 9 ekor, P1 adalah 10 ekor, dan P2 adalah 10 ekor.

Cara Kerja

Penelitian ini dilakukan selama 31 hari, pada tujuh hari pertama setelah ovarietomi, seluruh tikus dengan kisaran usia 2-3 bulan, dan memiliki bobot rata-rata 200gr diistirahatkan dengan diberi pakan dan plasebo. Pada hari ke-7, pemberian perlakuan pada P1 dan P2 dengan dosis ekstrak yang telah ditentukan diatas. Pada hari ke-31 dilakukan euthanasia dan pengambilan organ liver untuk kemudian diukur kadar MDAny.

Buah naga merah didapatkan dari pasar tradisional daerah Denpasar. Kemudian akan dilakukan ekstraksi, sebelumnya bagian kulit dengan dagingnya dipisahkan terlebih dahulu. Rajangan kulit dari buah naga merah yang sudah menjadi simplisia halus kemudian setelah menjadi halus akan dimaserasi etanol 96%. Perbandingan antara simplisia halus dengan larutan etanol 1:7. Proses maserasi akan dilakukan kurang lebih 72 jam. Setelah itu, dilakukan penguapan hasil maserasi dengan *rotary evaporator*. Hasilnya akan didapat ekstrak kental kulit dari buah naga merah.

Pada hari ke-31 akan dilakukan euthanasia pada semua kelompok subjek dengan anastesi eter. Selanjutnya, organ liver karena akan dilakukan pemeriksaan kadar MDA dengan menggunakan kit MDA TBARS. Setelah dilakukan pemeriksaan kadar MDA liver dan dibaca dengan TBARS *plate reader*, akan didapatkan angka hasil absorbansinya. Angka absorbansi dari 29 sampel diukur kadarnya dengan menggunakan rumus pada kurva standar. Jumlah (n) keseluruhan pada kelompok studi adalah 29 hewan, yang akan dibagi pada setiap kelompoknya sehingga akan diperoleh masing-masing jumlah (n): 9, 10, dan 10 data kuantitatif kadar MDA liver untuk tiap kelompok percobaan kelompok P0, P1, dan P2.

Setelah membaca hasil pengukuran MDA, keseluruhan data penelitian akan dilakukan analisis deskriptif terlebih dahulu. Kemudian dilanjutkan dengan uji analisis ANOVA, yaitu uji homogenitas dengan jenis analisis SPSS *Test of Homogeneity of Variances (Levene Statistic)*, kemudian dilanjutkan dengan uji normalitas yang menggunakan jenis analisis SPSS *Test of Normality (Kolmogorov-Smirnov)*. Pada data yang normal dan data yang homogen akan dilanjutkan dengan uji statistik parametrik *One Way Anova*. Namun, apabila terdapat data yang tidak homogen dan tidak normal atau salah satu diantara keduanya akan dilanjutkan dengan uji statistik non parametrik *Kruskall-Wallis*. Jika hasil analisis uji *Kruskall-Wallis* menunjukkan nilai yang signifikansi, maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* yaitu *Mann-Whitney*. Pengolahan dan analisis data melalui *Software SPSS For Windows versi 25.0*.

HASIL

Pengamatan pada penelitian dilakukan terhadap adanya pengaruh ekstrak etanol kulit buah naga merah terhadap penurunan kadar MDA liver yang dilakukan pada hewan uji tikus model menopause. Setelah pemberian intervensi, kemudian akan dilakukan uji analisis anova berdasarkan perhitungan yang didapatkan pada tiap kelompok P0, P1 (kelompok dosis 60 mg), dan P2 (kelompok dosis 90 mg). Hasil perhitungan menjabarkan hasil deskriptif yang kemudian disajikan dalam **Tabel 1**.

Hasil berikut menunjukkan bahwa uji statistik rerata jumlah MDA liver masing-masing kelompok subjek baik pada P0 dan P1 serta P2 yang diukur dengan satuan µg/mL, didapat nilai rerata MDA liver pada subjek kelompok P0 adalah 10.20768 ± 8.85632 , sekaligus menjadi rerata kadar MDA serum tertinggi. Nilai rerata MDA liver pada subjek kelompok P1 adalah 2.98490 ± 2.41730 , dan menjadi rerata kadar MDA serum terendah. Nilai rerata MDA liver pada subjek kelompok P2 adalah 3.33072 ± 2.73548 . Sehingga dapat disimpulkan bahwa jumlah rerata kadar MDA yang paling tinggi terdapat pada kelompok kontrol P0 sedangkan jumlah rerata MDA yang paling rendah terdapat pada kelompok uji P1.

Tabel 1. Hasil uji rerata kadar MDA liver

Group	Mean	N	Deviasi on	Std.	
				Minimum	Maximum
P0	9,3970	9	1,05466	7,61	11,22
P1	2,7011	10	0,39673	2,34	3,79
P2	3,0331	10	0,41605	2,64	3,97

Pada uji normalitas didapatkan nilai $P2 = 0.000$, dapat ditarik kesimpulan yaitu terdapat satu data yang tergolong tidak normal (tidak berdistribusi normal) dengan nilai $< 0,05$. Sedangkan pada uji homogenitas, didapatkan nilai signifikansi (p) = 0,04, hasil analisis bahwa data tidak homogen karena nilai $sig < 0,05$. Kemudian analisis dilanjutkan dengan uji non parametrik karena tidak memenuhi syarat uji parametrik. yang pertama yaitu *Kruskall Wallis*. Berdasarkan hasil uji *Kruskall Wallis* didapatkan hasil nilai *p value* $< 0,05$, dapat disimpulkan bahwa hipotesis alternatif diterima, yaitu ada pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit dari buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar MDA (*Malondialdehyde*) liver pada tikus model menopause.

Tabel 2. Hasil Uji beda tiap kelompok subjek

	MDA
Kruskal-Wallis H	21.686
Df	2
Asymp. Sig.	0,000

Selanjutnya, untuk membuktikan hasil uji beda dari masing-masing kelompok maka analisis uji data berikutnya dengan analisis *Post Hoc* bertujuan membandingkan pada masing-masing dua kelompok. Berdasarkan hasil uji *Mann Whitney* tersebut, pada kelompok uji P0 dan P1 menunjukkan terdapat perbedaan antara kelompok uji baik P0, P1, dan P2. Nilai *asymp. sig* antara P0 dan P1 adalah 0,000, menunjukkan nilai signifikansi $< 0,05$, artinya bahwa data tersebut memiliki beda/kesenjangan yang nyata kadar MDA antara P0 dan P1. Nilai *asymp. sig* antara P0 dan P2 adalah 0,000, menunjukkan nilai signifikansi $p\ value < 0,05$, artinya data tersebut memiliki beda yang nyata terhadap kadar MDA perbandingan pada P1 dan P2. Sedangkan nilai *asymp. sig* antara P1 dan P2 adalah 0,006, menunjukkan nilai signifikansi $p\ value < 0,05$, artinya memiliki beda yang nyata terhadap kadar MDA perbandingan pada P1 dan P2..

Tabel 3. Perbedaan kadar MDA P0 dan P1

Test Statistics ^a	
	Analisis MDA
Mann-Whitney U	0,000
Asymp. Sig.	0,000

Tabel 4. Perbedaan kadar MDA P0

Test Statistics ^a	
	Analisis MDA
Mann-Whitney U	0,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000

Tabel 5. Perbedaan kadar MDA P1

Test Statistics ^a	
	Analisis MDA
Mann-Whitney U	13,500
Asymp. Sig.	0,006

PEMBAHASAN

Pada wanita pasca menopause yang mengalami defisiensi estrogen, memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit hati, seperti fibrosis hati dan NAFLD (*non-alcoholic liver disease*). Hal ini ditandai dengan penurunan SOD dan *glutathione S-transferase* serta peningkatan lipofuscin.⁸ Pada kondisi ini juga terjadi perubahan ekspresi pada reseptor estrogen α ($ER\alpha$) dan β ($ER\beta$). Reseptor estrogen terlibat dalam mengatur proses transkripsi dan ekspresi gen dalam siklus sel dan apoptosis. Peningkatan produksi stres oksidatif turut serta menjadi jalur patogenesis terjadinya fibrosis hati.⁸

Estrogen yang bersifat sebagai antioksidan endogen berperan dalam proses perbaikan hati, dalam hal ini adalah menghambat proliferasi sel stelata dan fibrogenesis.⁸ Sehingga, pada kondisi pasca menopause, diperlukan adanya substansi eksogen sebagai substitusi estrogen.⁹ Belakangan, penggunaan HRT (*Hormone Replacement Therapy*) dijadikan alternatif terapi sulih hormon estrogen dengan indikasi sebagai antioksidan eksogen. Namun, beberapa penelitian membahas mengenai penggunaan HRT sudah tidak direkomendasikan lagi, karena efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan HRT justru menjadi faktor risiko terjadinya penyakit lain.⁵ Pada kondisi NAFLD terjadi akumulasi lemak yang berlebihan di dalam liver akibat aktivitas beta oksidasi asam lemak mitokondria akibat desentisasi dari *carnitine palmitoyltransferase* (CPT). Kompleks-kompleks yang tereduksi pada akhirnya akan bereaksi dengan O_2 membentuk ROS.¹⁰

MDA (*malondialdehyde*) adalah substansi stabil yang berasal dari substansi lipid hidroperoksida. Lipid hidroperoksida merupakan hasil akhir dari proses peroksidasi lipid. Sehingga, MDA merupakan produk sekunder yang sering kali dijadikan sebagai biomarker penanda terjadinya stres oksidatif di dalam tubuh.^{11,12}

Dalam studi ini menjelaskan bahwa terdapat pengaruh dari ekstrak etanol dari kulit buah naga terhadap defisiensi level MDA pada liver hewan model menopause. Hal ini dibuktikan dari hasil perhitungan rerata jumlah kadar MDA pada kelompok kontrol (P0) dengan rerata MDA tertinggi yaitu 10.20768 ± 8.85632 . Sedangkan pada kelompok uji P1 memiliki rerata 2.98490 ± 2.41730 . Kelompok P2 memiliki rerata 3.33072 ± 2.73548 . Kelompok P1 dengan dosis ekstrak etanol kulit buah naga merah 60mg/ 200grBB memiliki rerata terendah. Berdasarkan analisis dari uji *Post Hoc* telah menjelaskan ada perbedaan yang bermakna/nyata diantara kelompok subjek, baik itu antara P0 dan P1, P0 dan P2, serta P1 dan P2. Adanya kesenjangan yang tinggi antara jumlah rerata kelompok kontrol dan kelompok uji meyakinkan peneliti bahwa hipotesis alternatif diterima.

Adanya penurunan kadar MDA liver pada kelompok uji turut membuktikan bahwa aktivitas antioksidan yang terdapat di bagian kulit dari buah naga merah telah efektif bertindak menjadi antioksidan. Pada penelitian sebelumnya telah melakukan uji fitokimia dan FTIR untuk menguji

kandungan antioksidan pada ekstrak dari kulit buah naga merah, terbaca hasil bahwa antioksidan yang dimiliki oleh kulit dari buah naga merah berupa flavonoid, tanin, steroid dan saponin.¹³ Pada penelitian lain juga menyebutkan bahwa kandungan antioksidan pada buah naga daging merah lebih tinggi daripada buah naga daging putih.¹⁴

Potensi antioksidan yang dimiliki bagian kulit dari buah naga juga diketahui lebih tinggi apabila dibandingkan pada bagian buahnya. Teori ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa dalam kadar 1 mg/ml kulit dari buah naga merah mampu berperan dalam meredam ROS sebesar $83,48 \pm 1,02\%$, dalam hal ini jika dibandingkan dengan bagian daging buahnya yang memiliki kemampuan dalam meredam ROS sebesar $27,45 \pm 5,03\%$.¹⁵

Antioksidan pada kulit dari buah naga bekerja dalam meredam ROS yang jumlahnya meningkat pada kondisi menopause. Aktivitasnya dalam menekan proses peroksidasi lipid akhirnya akan memengaruhi jumlah kadar MDA, dengan menurunkan kadar MDA pada liver.¹⁶ Antosianin pada kulit buah naga merah akan berikatan dengan ion logam dan terbentuklah kompleks senyawa antosianin dengan senyawa logam yang stabil. Teori tersebut menjelaskan bahwa pada proses pengikatan transisi Fe akan mencegah proses pembentukan reaksi hidroksil reaktif yang bersifat racun di dalam tubuh. Pada intinya antosianin akan bekerja dalam proses peredaman peroksidasi lipid dan juga akan menekan produksi MDA, hal ini kemudian yang akan membuat jumlah MDA pada liver tikus model menopause dapat menurun.^{17,18,19}

Berdasarkan hipotesis alternatif yang diajukan penulis, hal ini membuktikan bahwa kadar fitoesrogen flavonoid yang ditemukan di kulit dari buah naga yang berperan sebagai antioksidan mampu menurunkan kadar MDA serum. Kadar MDA normal menurut Susilo Siswonoto adalah ($1,04 \pm 0,43 \mu\text{mol/L}$).²⁰ Pada perlakuan sampel P1 dan P2 dengan penambahan ekstrak etanol kulit dari buah naga masing-masing 60mg dan 90mg, terjadi penurunan kadar MDA yang disebabkan oleh kerja dari antioksidan yang terdapat dalam kulit dari buah naga.^{21, 22,23}

Berdasarkan hasil analisis menyatakan bahwa ada kesenjangan nyata dalam setiap kelas sampel. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan antara kelas sampel P0, P1, dan P2 berbeda secara bermakna.

1. SIMPULAN DAN SARAN

Jika melihat hasil uji pada studi ini, dapat ditarik kesimpulan bahwa tikus model menopause yang diberikan ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) mempunyai kadar MDA (*malondialdehyde*) dengan jumlahnya jauh lebih rendah daripada kelompok kontrol.

Adapun saran dalam pelaksanaan studi ini, yang digunakan untuk penelitian lebih lanjut diperlukan mengukur dosis ekstrak etanol dari kulit buah naga merah serupa tetapi dengan jangka waktu penelitian lebih lama. Lalu perlu juga dilakukan pengujian dan studi lanjutan

mengenai penggunaan dosis yang lebih tepat dalam penggunaan ekstrak etanol kulit buah naga merah, sehingga diharapkan mampu mengetahui secara berkelanjutan bagaimana pengaruhnya terhadap level MDA liver pada hewan coba tikus model menopause. Serta diperlukan studi terhadap kandungan ntioksidan ekstrak etanol kulit buah naga merah dalam memberikan efek perbaikan jangka panjang dan juga untuk mengetahui kemungkinan efek samping dapat ditimbulkan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Pada kesempatan kali ini, penuliss mengucapkan terimakasih kepada para pembimbing dalam penulisan penelitian ini. Serta kepada Fakultas Kedokteran Udayana yang sudah memfasilitasi serta memberikan *support* dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maita L, Nurlisis N, Pitriani R. Karakteristik Wanita dengan Keluhan Masa Menopause di Wilayah Kerja Puskesmas Rejosari. *J Kesehat Komunitas*. 2013;2(3):128–31.
2. Sugiritama IW, Adiputra IN. Potensi Antosianin Dalam Manajemen Menopause. *J Kesehat Andalas*. 2019;8(1):158.
3. Fajria Maulida L, Sri Wahyuni E. Upaya Menurunkan Radikal Bebas Dengan Ekstrak Bunga Cempaka Pada Tikus Model Menopause. *Gaster | J Ilmu Kesehat*. 2018;16(1):6.
4. Safithri F, Fauziyah AN, Hermayanti D. Pnurunan Stres Oksidatif Setelah Pemberian Ekstrak Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa L.*) pada Tikus Model Fibrosis Hati. *Saintika Med*. 2018;14(2):81–6.
5. Ahmad AD. Hormone Replacement Therapy pada Wanita Menopause Meningkatkan Risiko Terjadinya Ductal Carcinoma In Situ Hormone Replacement Therapy in Menopausal Woman Increases The Risk of Ductal Carcinoma In Situ. *Majority*. 2019;8(2):205–8.
6. Astika Winahyu D, Candra Purnama R, Yevi Setiawati M. Uji Aktivitas Antioksidan pada Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan Metode DPPH. *J Anal Farm [Internet]*. 2019;4(2):117–21. Available from: <http://www.ejurnalmalahayati.ac.id/index.php/analisisfarmasi/article/view/2240>
7. Mahargyani W. Identifikasi Senyawa Dan Uji Aktivitas Antioksidan E Kstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *Jenderal Achmad Yani Cimahi PINLITAMAS 1* |. 2018;1(1):614–22.
8. Sugiritama IW, Ayu I, Wahyuniari I, Ayu IG, Ratnayanti D, Linawati NM, et al. The effect of purple sweet potato (*Ipomea batatas L*) ethanol

- extract on Estrogen Receptor Alpha (ER α) and SOD mRNA expression in the menopause-liver animal model. 2020;9(3):538–41.
9. Yuwono J, Sugiritama W, Mayun GN, Sumadi WJ. Efek pemberian ekstrak ethanol ubi jalar ungu (Ipomoea batatas L) terhadap ketebalan dan diferensiasi sel epitel vagina tikus betina yang mengalami ovariectomi di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana periode Oktober-Desember 20. 2018;(April).
 10. Medika E, No VOL, Etanol E, Jalar UBI, Ipomoea U, Degenerasi M, et al. OVARIKTOMI Program Studi Pendidikan Dokter , Fakultas Kedokteran , Universitas Udayana Menopause didefinisikan sebagai 1 tahun tanpa menstruasi . Wanita menopause kemungkinan berisiko mengalami Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Efek menguntungkan. 2019;8(1):33–9.
 11. Anggraeni S, Setyaningrum T, Listiawan Y. Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) sebagai Petanda Stres Oksidatif pada Berbagai Derajat Akne Vulgaris. Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin – Period Dermatology Venereol. 2017;29(1):36–43.
 12. Muliando N. Malondialdehid sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Berbagai Penyakit Kulit. Cermin Dunia Kedokt. 2020;47(1):42.
 13. Noor MI, Yufita E, Zulfalina. Identifikasi Kandungan Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Menggunakan Fourier Transform Infrared (FTIR) dan Fitokimia. J Aceh Phys Soc. 2016;5(1):14–6.
 14. Erik E. Jurnal Industri. J Int. 2012;02(2009):115.
 15. Pharmascience J, Niah R. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah Daerah Pelaihari , Kalimantan Selatan Dengan. 2016;03(02):36–42.
 16. Pradipta R, Wiryawan IS, Sugiritama IW. Pengaruh ekstrak kulit buah naga merah (Hylocereus polyrhizus) terhadap kadar malondialdehyde (MDA) Paru pada tikus yang diberi paparan asap rokok. Intisari Sains Medis. 2019;10(3):806–10.
 17. Cho H, Huh JS, Sohn J. Counting self-conjugate (s, s+ 1 , s+ 2) -core partitions. Ramanujan J. 2020;30–7.
 18. Article O. (Malondialdehyde) pada tikus (Rattus norvegicus) jantan galur wistar yang dipapar asap rokok. 2017;8(2):97–101.
 19. Suryadinata RV, Wirjatmadi B, Adriani M. Efektivitas Penurunan *Malondialdehyde* dengan Kombinasi Suplemen Antioksidan *Superoxide Dismutase* Melon dengan Gliadin Akibat Paparan Asap Rokok. Glob Med Heal Commun. 2017;5(2):79.
 20. Qadarpunagi A. Analisis kadar malondialdehid (mda) plasma penderita polip hidung berdasarkan dominasi sel inflamasi pada pemeriksaan histopatologi. 2012;(0411):1–16.
 21. Sari WM, Wahdaningsih S, Untari EK. Efek Fraksi n-Heksana Kulit Hylocereus polyrhizus Terhadap Kadar Malondialdehid Tikus Stres Oksidatif. Pharm Sci Res. 2014;1(3):154–65.
 22. Herdiani N, Putri EBP. Efek Antioksidan Ekstrak Buah Naga Merah (Hylocereus polyrhizus) Terhadap Makrofag Alveolar Tikus yang Dipapar Asap Rokok. Univ Widyagama Malang. 2018;(September):391–400.
 23. Desai N. Social enterprise: A new way to provide NHS medicines management services. Pharm J. 2011;286(7645):337–8.