

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN JUS JAMBU BIJI MERAH (*Psidium guajava*
Linn) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN RESISTENSI
INSULIN PADA TIKUS WISTAR JANTAN (*Rattus Novergicus*)
PREDIABETES**



Oleh :
JASMANI

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM MAGISTER
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
SURABAYA
2016**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN JUS JAMBU BIJI MERAH (*Psidium guajava*
Linn) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN RESISTENSI
INSULIN PADA TIKUS WISTAR JANTAN (*Rattus Novergicus*)
PREDIABETES**



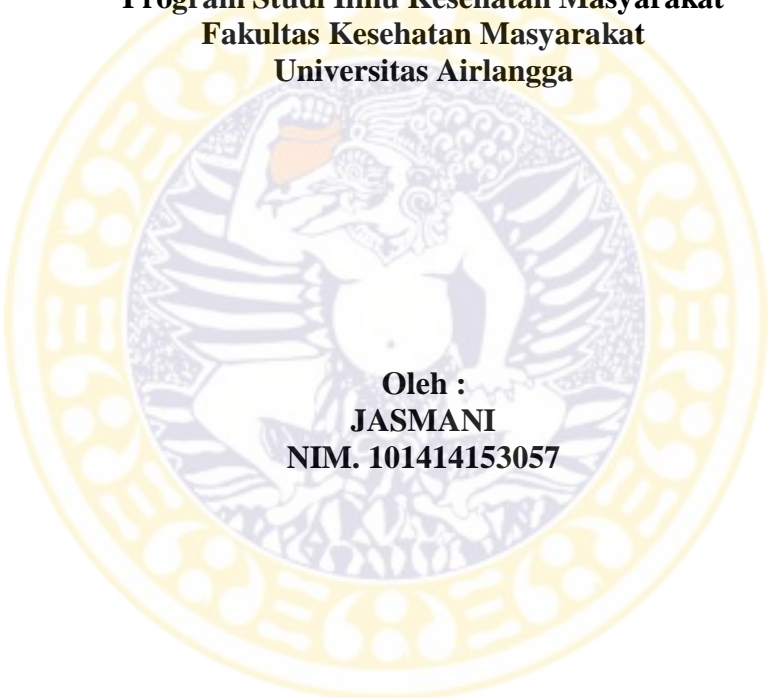
**Oleh :
JASMANI
NIM :101414153057**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM MAGISTER
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
SURABAYA
2016**

**PENGARUH PEMBERIAN JUS JAMBU BIJI MERAH (*Psidium guajava*
Linn) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN RESISTENSI
INSULIN PADA TIKUS WISTAR JANTAN (*Rattus Novergicus*)
PREDIABETES**

TESIS

**Untuk memperoleh gelar Magister Kesehatan
Minat Studi Gizi Kesehatan Masyarakat
Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat
Universitas Airlangga**



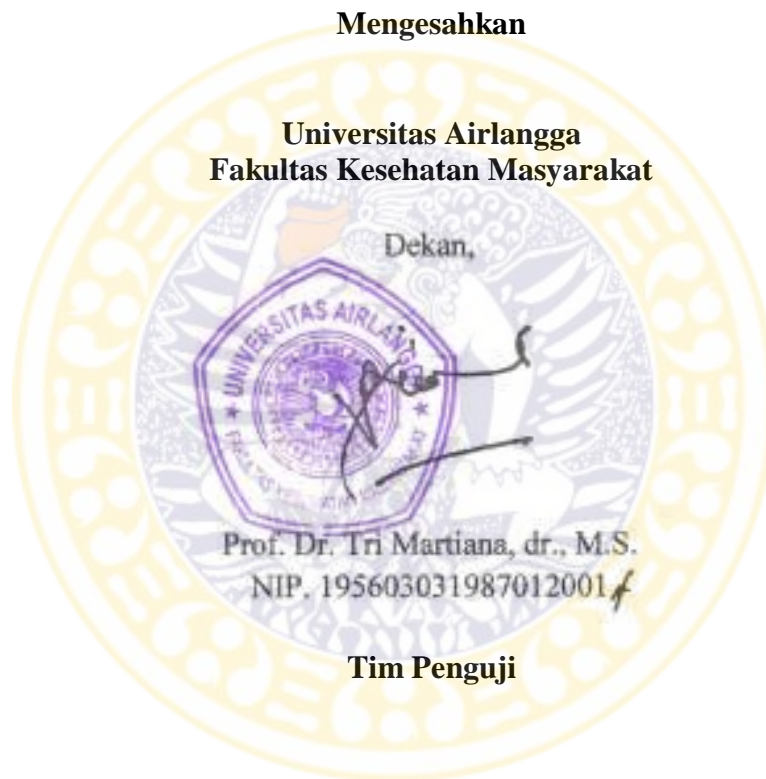
**Oleh :
JASMANI
NIM. 101414153057**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM MAGISTER
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
SURABAYA
2016**

PENGESAHAN

**Dipertahankan di depan Tim Penguji Tesis,
Minat Studi Gizi Kesehatan Masyarakat
Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga
dan diterima untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar
Magister Kesehatan (M.Kes)
Pada Tanggal 3 Oktober 2016**

Mengesahkan



Tim Penguji

Ketua : Dr. Soenarnatalina M., Ir., M.Kes.
Anggota : 1. Prof. Bambang Wirjatmadi, dr., M.S., MCN., Ph.D., Sp.GK.
2. Dr. Merryana Adriani, S.KM., M.Kes.
3. Dr. Sri Hartiningsih, dr., M.Kes.
4. Dr. Dwi Winarni, Dra., M.Si.

PERSETUJUAN

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memenuhi gelar
Magister Kesehatan (M.Kes)
Minat Gizi Kesehatan Masyarakat
Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat
Universitas Airlangga**

**Oleh :
JASMANI
NIM 101414153057**

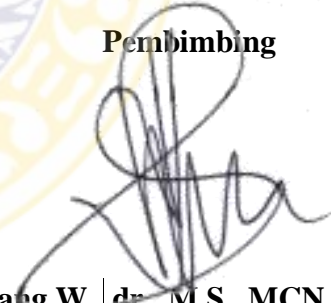
**Menyetujui,
Surabaya, 3 Oktober 2016**

Pembimbing Ketua



**Dr. Merryana Adriani, S.KM., M.Kes.
NIP. 195905171994032001**

Pembimbing



**Prof. Bambang W., dr., M.S., MCN., PhD., Sp.GK.
NIP. 194903201977031002**

**Mengetahui,
Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat**



**Dr. M. Bagus Qomaruddin, Drs., M.Sc
NIP. 196502161990021001**

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Jasmani
NIM : 101414153057
Program Studi : Ilmu Kesehatan Masyarakat
Minat Studi : Gizi Kesehatan Masyarakat
Angkatan : 2014 / 2015
Jenjang : Magister

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul :

PENGARUH PEMBERIAN JUS JAMBU BIJI MERAH (*Psidium guajava* Linn) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN RESISTENSI INSULIN PADA TIKUS WISTAR JANTAN (*Rattus Novergicus*) PREDIABETES

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.
Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 3 Oktober 2016



KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas Karunia dan Hidayah-Nya penyusunan tesis dengan judul **“Pengaruh Pemberian Jus Jambu Biji Merah (Psidium Guajava Linn) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Resistensi Insulin Pada Tikus Wistar Jantan (Rattus Novergicus) Prediabetes”** ini dapat terselesaikan. Ucapan terima kasih yang tak terhingga saya sampaikan kepada Dr. Merryana Adriani, S.KM., M.Kes, selaku pembimbing ketua yang dengan kesabaran dan perhatiannya dalam memberikan bimbingan, semangat dan saran hingga tesis ini bisa terselesaikan dengan baik. Ucapan terima kasih tak terhingga juga saya sampaikan kepada, Prof. Bambang Wirjatmadi, dr., M.S., MCN., PhD., Sp.GK, selaku pembimbing kedua yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, motivasi dan saran demi kesempurnaan tesis ini.

Dengan terselesainya tesis ini, perkenankan saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., Mt., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Tri Martiana, dr., M.S. selaku Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik dan lancar
3. Dr. M. Bagus Qomaruddin, Drs., M.Sc. selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga.
4. Prof. Bambang Wirjatmadi, dr., MS., MCN., PhD., Sp.GK. selaku Ketua Minat Studi Gizi Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga
5. Ketua Penguji dan Dosen Penguji atas kesediaan menguji dan membimbing dalam perbaikan tesis ini.
6. Seluruh Dosen Pengajar Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga.
7. Dr. Makhrozal, M.Kes. selaku Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Aceh Utara yang telah memberikan dukungan berupa memberikan kesempatan untuk mengikuti tugas belajar.
8. Kepada suamiku tercinta dr.Mufrizal, Sp.B yang telah memberikan dukungan yang luar biasa demi terselesainya tesis ini.
9. Kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan, namun penulis tidak dapat disebutkan satu persatu.

Demikian, semoga tesis ini bisa memberi manfaat bagi diri kami sendiri dan pihak lain yang menggunakan

Surabaya,

Penulis

SUMMARY

The Effect of Red Guava Juice (*Psidium guajava* linn) On Blood Glucose Levels And Insulin Resistance In Male Wistar Rats (*Rattus Novergicus*) Prediabetes

Prediabetes has become a pandemic with a higher prevalence of diabetes, the prevalence of diabetes in the United States was 24.1 million while 57 million people have pre-diabetes. In 2030 the International Diabetes Federation (IDF) predicts that 398 million people worldwide are experiencing prediabetes and 175 million of them have not been diagnosed, so that it can develop into diabetes without realizing it and prevention (IDF, 2013). Based Riskesdas (2013), in Indonesia as a whole more than 64 million (33.6%) of the population experiencing a state of impaired fasting glucose (GDPT) and 52 million (29.9%) experiencing a state of impaired glucose tolerance (GTG) were all this is called a sign of prediabetes.

Prediabetes is strongly associated with a diet high in fats, carbohydrates, and low in fiber which can lead to obesity and is associated with increased blood glucose due to insulin resistance. In the process of carbohydrate metabolism, insulin plays an important role in getting glucose into cells which will then be used as energy. When insulin resistance occurs, the glucose can not enter into cells and remain in the blood vessels so that the levels of glucose in the blood will increase.

Insulin resistance may be due to oxidative stress as a result of Reactive Oxygen Species (ROS) formed during glycation and oxidation of lipids and glucose. One compound that is capable of controlling the formation of ROS is an antioxidant. Oxidative stress is a state of balance between free radicals and antioxidant systems. The mechanism of antioxidants in lowering blood glucose levels is through inhibition of ROS, process improvement glikogenesis, inhibit aldose reductase enzyme activity, stimulates the secretion of insulin by the beta cells and increase the activity of the enzyme hexokinase. oxidative stress prediabetes will accelerate the onset of diabetes mellitus through the metabolism of glucose and free fatty acid overload.

Red guava fruit (*Psidium guajava* Linn) is a plant that can be used as a source of antioxidants. The composition of the natural antioxidant flavonoids and vitamin C can prevent the formation of free radicals in the body or as an antioxidant and antidiabet. Vitamin C has a correlation with the antioxidant activity of flavonoids found in guava, ie. the higher the vitamin C, the antioxidant activity of flavonoids higher.

This type of research was true experimental design of randomized pre-post test with control group design, the study was conducted in July 2016, to take for 3 weeks, with one week for the stage adaptation, 5 days for giving dexamethasone to the positive control group (P1), and 3 treatment groups (P2, P3, P4), and a 9-day administration of red guava juice (*Psidium guajava* Linn) to three

treatment groups. Research conducted at the Laboratory of the Faculty of Medicine, University of Airlangga.

The sample size used in this study were 30 rats wistar strain males were divided into five groups, the first negative control group fed standard and water ad libitum, the second is the positive control group fed standard and water ad libitum with the induction of dexamethasone 0.6 mg / head / day, the third is a P2 group is the group given standard feed and drinking water ad libitum induced dexamethasone 0.6 mg / head / day with the addition of red guava juice at a dose of 3.6 g / head / day, the fourth group P3 is the group given standard feed and drinking water ad libitum induced dexamethasone 0.6 mg / head / day with the addition of red guava juice at a dose of 7.2 g / head / day, and the fifth group P4 which is the group given standard feed and drinking water ad libitum induced dexamethasone 0.6 mg / head / day with the addition of red guava juice at a dose of 10.8 g / head / day.

Data fasting blood glucose levels for the negative control group, positive control group and three treatment groups taken at the time before the treatment group were given red guava juice, the lateral veins, where the analysis of blood glucose levels using a glucose kit. While the three treatment groups, fasting blood glucose levels taken at post-treatment with a blood sample on the intracardiac (heart) with analysis using calorimetric, while the examination of blood insulin levels of fasting conducted after treatment with blood sampling at the intracardiac with analysis of rat ELISA kits , After all the data is collected, then analyzed the data using Manova test with a confidence level of 95%, followed by Post Hoc test using Duncan.

These results indicate that the differences between the mean fasting blood glucose, fasting insulin and HOMA index-IR influenced by differences in the treatment group, where in the positive control group were only induced by dexamethasone was statistically different significantly with treatment group: the group induced with dexamethasone and then given Guava juice.

The conclusion of this research is the red guava juice in a variety of dosage of both the highest and lowest dose able to reduce levels of fasting blood glucose and HOMA-IR index in Wistar rats.

ABSTRACT

**The Effect of Red Guava Juice (*Psidium guajava* linn)
On Blood Glucose Levels And Insulin Resistance In Male Wistar Rats
(*Rattus Novergicus*) Prediabetes**

Pre-diabetes is a condition that blood glucose levels are higher than normal but not high enough to say diabetes and it can develop into diabetes mellitus (DM) type 2, two conditions associated with prediabetes is impaired glucose tolerance (GTG) or fasting blood glucose disturbed (GDPT). The purpose of this study was to determine the effect of red guava juice (*Psidium guajava* L) which was a source of antioxidants on blood glucose levels and insulin resistance in rats wistar strain. This research is true experimental design of randomized pre-post test with control group design, in which the experimental group were divided into 5 groups: control group negative given only the standard feed and drinking water ad libitum, positive control induced with dexamethasone and 3 groups treatment by the addition of red guava juice at a dose of 3.6 g / head / day, 7.2 g / head / day and 10.8 g / head / day given orally. The study was conducted over a period of 3 weeks. Blood glucose levels taken during pre-treatment for the control and treatment groups, whereas post treatment for all three treatment groups alone and blood insulin levels for all groups, and the data collected after it was processed using Manova statistical test with a confidence level of 95%. The result of this research there the effect of the treatment groups on levels of fasting blood glucose and HOMA-IR index with p value <0.05. Conclusions red guava juice can lower fasting blood glucose levels and HOMA-IR index in prediabetic mice induced with dexamethasone.

Keywords : Glucose fasting, Insulin Resistance, Guava Juice, Rats

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERSETUJUAN.....	v
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
SUMMARY.....	viii
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH DAN ARTI LAMBANG.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Masalah Penelitian	1
1.2 Kajian Masalah	6
1.3 Rumusan Masalah	7
1.4 Tujuan Penelitian	8
1.5 Manfaat Penelitian	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Prediabetes	10
2.1.1 Patofisiolog Prediabetes.....	11
2.1.2 Klasifikasi dan Kriteria Diagnostik Prediabetes	13
2.1.3 Faktor Resiko Prediabetes.....	15
2.2 Resistensi Insulin	17
2.2.1 Pengertian Resistensi Insulin	17
2.2.2 Mekanisme dan fungsi Insulin	18
2.2.3 Mekanisme Glukoneogenesis	22
2.2.4 Glukokortikoid dan Resistensi Insulin.....	27
2.3 Radikal Bebas	30
2.4 Antioksidan	32
2.4.1 Taksonomi Jambu Biji Merah	36
2.4.2 Morfologi Jambu Biji Merah	36
2.2.3 Kandungan Zat Gizi Jambu Biji Merah	37
2.2.4 Kandungan Antioksidan Jambu Biji	38
2.5 Pengukuran HOMA-IR	42
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	44
3.2 Hipotesis Penelitian	47

BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis Penelitian.....	48
4.2 Rancang Bangun Penelitian	48
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	49
4.3.1 Lokasi Penelitian.....	49
4.3.2 Waktu Penelitian.....	47
4.3.3 Kriteria Drop Out.....	47
4.4 Sampel Penelitian.....	50
4.5 Kerangka Operasional.....	53
4.6 Variabel Penelitian, Definisi Operasional.....	54
4.6.1 Variabel Penelitian.....	54
4.6.2 Definisi Operasional	54
4.7 Alat dan Bahan Penelitian.....	55
4.7.1 Alat.....	55
4.7.1.1 Alat Pemeliharaan Hewan Coba.....	55
4.7.1.2 Alat Pembuat Jus	55
4.7.1.3 Alat Pengukuran Glukosa Darah	55
4.7.1.4 Alat Pengukuran Kadar Insulin	56
4.7.2 Pembuatan Jus Jambu Biji Merah.....	56
4.7.3 Pembuatan Suspensi Dekسامetason	57
4.7.4 Prosedur Pengumpulan Data.....	58
4.8 Pengolahan dan Analisa Data	59
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA	
5.1 Gambaran Umum Hewan Coba	61
5.2 Perbedaan Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa, Insulin Darah Puasa, dan Indeks HOMA- IR Tikus Galur Wistar	62
5.2.1 Kadar Glukosa Darah Puasa Pre Perlakuan Tikus Galur Wistar ..	64
5.2.2 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Galur Wistar Post Perlakuan ..	67
5.2.3 Kadar Insulin Darah Puasa Tikus Galur Wistar	70
5.2.4 Indeks HOMA-IR Tikus Galur Wistar	72
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Galur Wistar.....	75
6.1.1 Kadar Glukosa Darah Puasa Pre Test Pada Tikus Galur Wistar.....	75
6.1.2 Kadar Glukosa Darah Puasa Post Test Pada Tikus Galur Wistar ..	77
6.2 Kadar Insulin Darah Puasa Tikus Galur Wistar.....	80
6.3 Indeks HOMA-IR pada Tikus Galur Wistar	82
BAB 7 PENUTUP	
7.1 Kesimpulan	89
7.2 Saran	89
Daftar Pustaka	90
Lampiran	97

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring Dan diagnosis DM (mg/dl)	14
Tabel 2.2.	Kandungan Zat Gizi Jambu Biji Merah	37
Tabel 5.1	Uji Normalitas Kadar Glukosa Darah Puasa, Insulin Darah Puasa, Indeks HOMA-IR Pada Tikus Galur Wistar.....	63
Tabel 5.2	Uji Homogenitas Kadar Glukosa Darah Puasa, Insulin Darah Puasa, Indeks HOMA-IR Pada Tikus Galur Wistar.....	63
Tabel 5.3	Uji Beda Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa, Insulin Darah Puasa, Indeks HOMA-IR Tikus Galur Wistar.....	64
Tabel 5.4	Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) Pre Test Pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	65
Tabel 5.5	Uji Normalitas Data Glukosa Darah Puasa (GDP) Pre Perlakuan Pada Kelompok Kontrol Dan Kelompok Perlakuan.....	66
Tabel 5.6	Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) Post Test Pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	68
Tabel 5.7	Uji Normalitas Data Glukosa Darah Puasa (GDP) Post Perlakuan Pada Kelompok Kontrol Dan Kelompok Perlakuan.....	69
Tabel 5.8	Rerata Kadar Insulin Darah Puasa (mU/L) Pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	70
Tabel 5.9	Uji Normalitas Data Insulin Darah Puasa Pada Kelompok Kontrol Dan Kelompok Perlakuan.....	71
Tabel 5.10	Rerata Indeks HOMA IR Pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	72
Tabel 5.11	Uji Normalitas Data Indeks HOMA-IR Pada Kelompok Kontrol Dan Kelompok Perlakuan.....	73
Tabel 6.1	Hasil Uji Laboratorium Jus Jambu Biji Merah.....	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Pankreas dan Sel Penyusun Pulau Langerhans Pankreas..	19
Gambar 2.2 Mekanisme Kerja Insulin dan Reseptor Insulin	22
Gambar 2.3 Mekanisme Kerja Glukoneogenesis di Hati.....	26
Gambar 2.4 Mekanisme Glukokortikoid Menginduksi Resistensi Insulin	30
Gambar 2.5 Cara Antioksidan Menetralkan Radikal Bebas	35
Gambar 2.6 Morfologi Buah Jambu Biji (Psidium guajava Linn).....	34
Gambar 2.7 Struktur Kimia Flavonoid sebagai Antioksidan	38
Gambar 2.8 Struktur Kimia Vitamin C sebagai Antioksidan.....	40
Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konseptual Penelitian	44
Gambar 4.1 Rancang Bangun Penelitian	48
Gambar 4.2 Kerangka Operasional Penelitian	53
Gambar5.1 Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)Pre Perlakuan Pada Tikus Galur Wistar.....	65
Gambar5.2 Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa Post Perlakuan Tikus Galur Wistar.....	68
Gambar5.3 Rerata Kadar Insulin Darah Puasa Tikus Galur Wistar.....	70
Gambar5.4 Rerata Indeks HOMA-IR Tikus Galur Wistar.....	73

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Prinsip Penanganan Tikus jantan jenis <i>Rattus Novergicus galur Wistar</i> Sebagai Subjek Penelitian.....	97
Lampiran 2 Prosedur Pengambilan Darah Tikus untuk Pemeriksaan Insulin darah.....	99
Lampiran 3 Prosedur Pengambilan Darah Tikus Untuk Pemeriksaan Glukosa Darah.....	100
Lampiran 4 Prosedur Pengukuran Glukosa Darah Puasa.....	101
Lampiran 5 Hasil Uji Statistik Glukosa Darah Puasa dan Insulin Puasa.....	102
Lampiran 6 Tabel Konversi Laurance & Bacharach.....	107
Lampiran 7 Gambar Persiapan Bahan.....	108
Lampiran 8 Gambar Pelaksanaan Penelitian.....	109
Lampiran 9 Berat Badan Tikus Wistar Jantan	111
Lampiran 10 Hasil Uji vitamin C dan Flavonoid.....	112
Lampiran 11 Hasil Laboratorium Kadar Glukosa Darah Puasa dan Insulin Darah Puasa Tikus Galur Wistar Jantan	113
Lampiran 12 Surat Ijin Penelitian	114
Lampiran 13 Sertifikat Uji Etik.....	115
Lampiran 14 Surat Keterangan Penanggung Jawab Hewan Coba.....	116

DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH DAN ARTI LAMBANG

Daftar Arti Lambang

\geq	: Lebih dari sama dengan
\leq	: Kurang dari sama dengan
$>$: Lebih dari
$<$: Kurang dari

Daftar Singkatan

WHO	: World Health Organization
IDF	: International Diabetes Federation
TFA	: Trans Fatty Acid
GLUT 4	: Glucose Transporter 4
FACoA	: Fatty Acyl Co-A
PI3K	: Phosphatidylinositol 3-kinase
FFA	: Free Fatty Acid
DM	: Diabetes Mellitus
DHHS	: Departement of Health and Human Services
ADA	: American Diabetes Association
GDPT	: Glukosa Darah Puasa Terganggu
GTG	: Gangguan Toleransi Glukosa
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
CDA	: Canadian Diabetes Association
DMG	: Diabetes Mellitus Gestasional
IMT	: Indeks Massa Tubuh
GLUT	: Glucose transporter
ATP	: Adenosina Trifosfat
NADH	: Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen
IRS	: Insulin Receptor Substrate
RAS	: Rat Sarcoma Protein
ROS	: Reactive Oxygen Species
AGEs	: Advanced Glycation End-Products
FFA	: Free Fatty Acid
DNA	: Deoxyribose Nucleic Acid
SOD	: Superoksida Dismutase
GPx	: Gluttathione Peroxydase
CAT	: Catalase
PEPCK	: Phosphoenolpyruvate Carboxykinase
G6PASE	: Glukosa-6-Phophatase
HOMA-IR	: Homeostatik Model Assessment – Insulin Resistance

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Masalah Penelitian

Prediabetes adalah suatu kondisi dimana kadar glukosa darah lebih tinggi dari normal tetapi tidak cukup tinggi untuk dikatakan diabetes dan hal ini dapat berkembang menjadi diabetes mellitus (DM) tipe 2, dua kondisi yang berkaitan dengan prediabetes adalah gangguan toleransi glukosa (GTG) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) (Garber, 2011).

Prediabetes telah menjadi pandemi dengan prevalensi lebih tinggi dari diabetes, di Amerika Serikat prevalensi diabetes adalah 24,1 juta sementara prediabetes mencapai 57 juta orang. Pada tahun 2030 International Diabetes Federation (IDF) memprediksikan terdapat 398 juta penduduk dunia mengalami prediabetes dan 175 juta diantaranya belum terdiagnosis, sehingga bisa berkembang menjadi diabetes tanpa disadari dan pencegahan (IDF, 2013).

Hasil Riskesdas (2013), di Indonesia secara keseluruhan lebih dari 64 juta (33,6%) penduduk mengalami keadaan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) dan 52 juta (29,9%) mengalami keadaan gangguan toleransi glukosa (GTG) yang semua ini disebut tanda prediabetes. Sebelum diabetes, seorang penderita mengalami prediabetes dimana GDPT 100 mg/dL - 125 mg/dL dan GTG 140 mg/dL - 199 mg/dL. Dalam perjalanan penyakitnya 25 % prediabetes akan menjadi diabetes, 50% tetap dalam kondisi prediabetes dan 25% lagi kembali pada kondisi glukosa darah normal sehingga sekitar 3% sampai 10%

prediabetes setiap tahun akan berkembang ke arah diabetes mellitus (DM) tipe 2 (Singh et al., 2012).

Proporsi GTG meningkat seiring meningkatnya usia hingga tertinggi pada kelompok usia 65-74 tahun. Sedangkan proporsi GDPT meningkat tertinggi pada kelompok usia 55-64 tahun. Menurut jenis kelamin proporsi GTG lebih tinggi terjadi pada wanita (32,7%), sedangkan GDPT lebih tinggi terjadi pada laki-laki (44,4%) (Kemenkes, 2014).

Prediabetes mempunyai risiko terjadinya penyakit kardiovaskular sama dengan penyakit DM karena sensitifitas insulin berbanding terbalik dengan kadar glukosa darah puasa normal. Peningkatan konsentrasi glukosa puasa dalam rentang 70-125 mg/dL akan menyebabkan penurunan sensitivitas insulin > 3 kali. Individu GDPT menunjukkan penurunan sensitivitas insulin sekitar 25%, sedangkan individu dengan GDPT dan GTG menunjukkan penurunan sensitivitas insulin sekitar 80% (Pour dan Dagago, 2011).

Prediabetes sangat berkaitan dengan pola makan tinggi lemak, karbohidrat, dan rendah serat yang dapat menyebabkan obesitas serta berhubungan dengan peningkatan glukosa darah karena resistensi insulin. Dalam proses metabolisme karbohidrat, insulin memegang peranan penting dalam memasukkan glukosa ke dalam sel yang selanjutnya akan digunakan sebagai energi. Jika terjadi resistensi insulin maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan tetap berada di dalam pembuluh darah sehingga kadar glukosa di dalam darah akan meningkat (Suyono, 2006).

Resistensi insulin adalah kondisi dimana tubuh menjadi resisten terhadap insulin, khususnya pada fungsinya untuk menjaga kadar gula darah di dalam tubuh tetap berada dalam batas yang normal. Resistensi insulin menyebabkan hiperinsulinemia yang berlanjut menjadi intoleransi glukosa (prediabetes), dislipidemia aterogenik, hipertrigliseridemia dan peningkatan tekanan darah. Manifestasi klinis dari resistensi insulin adalah konsekuensi dari ketidakmampuan insulin untuk merangsang penyerapan glukosa dalam jaringan target insulin, seperti otot dan lemak (Garvey et al., 2004; Prabawati, 2012).

Resistensi insulin dapat disebabkan karena terjadinya stres oksidatif akibat Reactive Oxygen Species (ROS) yang terbentuk selama glikasi serta oksidasi lipid dan glukosa. Salah satu senyawa yang mampu mengendalikan terbentuknya ROS adalah antioksidan. Stres oksidatif adalah keadaan tidak seimbang antara radikal bebas dan sistem antioksidan. Mekanisme antioksidan dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu melalui penghambatan ROS, proses peningkatan glikogenesis, menghambat aktivitas enzim aldose reduktase, merangsang sekresi hormon insulin oleh sel beta dan meningkatkan aktivitas enzim heksokinase. Stres oksidatif pada prediabetes akan mempercepat terjadinya diabetes mellitus melalui metabolisme glukosa dan asam lemak bebas yang berlebihan (Yang, 2008).

Kemampuan alami tubuh dalam menetralkan radikal bebas akan menurun sejalan dengan pertambahan usia. Keadaan ini sungguh berbahaya karena dalam waktu yang bersamaan sumber radikal bebas dari luar tubuh semakin hari jumlahnya semakin meningkat. Untuk mencapai keseimbangan radikal bebas dan

antioksidan dalam tubuh, maka diperlukan pasokan antioksidan yang memadai. Secara alami tubuh manusia telah dilengkapi suatu sistem pertahanan yang dapat menetralkan radikal bebas atau stres oksidatif, berupa antioksidan enzimatik (SOD, katalase dan Gluthationin). Antioksidan Vitamin C dan flavonoid merupakan jenis antioksidan yang terdapat pada buah dan sayuran yang mampu menghambat ROS. Pemberian multi antioksidan jauh lebih efektif dibandingkan antioksidan tunggal, makin beragam jenis antioksidan yang dikonsumsi maka makin tinggi efektifitasnya dalam melawan stres oksidatif pada prediabetes.

Buah jambu biji merah (*Psidium guajava* Linn) merupakan salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai sumber antioksidan. Kandungan vitamin C dalam Jambu biji 87 mg/100 gram lebih tinggi dibandingkan dengan jeruk yang mengandung 49 mg/100 gram. Selain itu terdapat Senyawa fitokimia yang terkandung dalam jambu biji adalah saponin, minyak atsiri, flavonoid, dan senyawa polifenol (Paniandy et al., 2000). Komposisi antioksidan alami dari flavonoid dan vitamin C ini dapat mencegah terbentuknya radikal bebas dalam tubuh atau sebagai antioksidan serta antidiabet (Sutrisna, 2005). Vitamin C memiliki korelasi dengan aktivitas antioksidan flavonoid yang terdapat pada jambu merah, yaitu. semakin tinggi vitamin C maka aktivitas antioksidan flavonoid semakin tinggi.

Menurut penelitian Owen et al (2008) menyebutkan bahwa kebiasaan mengkonsumsi jambu biji merah di 3 wilayah Papua New Guinea (Kalo, Koki dan Wanigela) dimana frekuensi konsumsi jambu biji paling sering pada wilayah Kalo menunjukkan bahwa rerata kadar glukosa darah puasa penduduk wilayah tersebut

paling rendah dibandingkan 2 wilayah lainnya, Jambu biji merah dapat mencegah perkembangan DM tipe 2, disebabkan varietas jambu biji memiliki insulin like activity yang tertinggi dibandingkan dengan konsumsi buah lokal lainnya seperti Betel quid, Noni dan Mangrove bean.

Flavonoid merupakan antioksidan yang bekerja dengan menghambat radikal bebas atau ROS seperti radikal anion superoksida, dan radikal bebas hidroksil. Senyawa aktif golongan flavonoid pada buah jambu biji mempunyai aktivitas antioksidan dan hipoglikemik. Kandungan flavonoid pada buah jambu biji memiliki kemampuan antidiabetik yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. Pada penelitian Santi (2013) tentang efek pemberian jus jambu biji dosis 2g/tikus/hari sebanyak 3 ml secara pemberian oral mempunyai efek lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah sehingga dapat mencegah terjadinya prediabetes.

Penelitian mengenai flavonoid dan vitamin C pada jus jambu biji merah yang berasal dari bahan alami untuk pencegahan terjadinya prediabetes belum banyak dilakukan. Kebanyakan penelitian dilakukan dalam bentuk disain intervensi dengan pemberian obat pada penderita diabetes mellitus. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian jus jambu biji merah (*Psidium guajava* Linn) terhadap kadar glukosa darah dan resistensi insulin pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) prediabetes.

1.2 Kajian Masalah

Resistensi insulin terjadi karena penurunan efek dari insulin dengan konsentrasi tertentu pada jaringan target yaitu otot rangka, jaringan lemak dan hati. Resistensi insulin juga mengandung makna penurunan efek maksimal insulin atau diperlukan konsentrasi yang lebih tinggi dari normal untuk menghasikan efek insulin dalam menormalkan kadar glukosa darah (Buren, 2002).

Peningkatan aktivitas glukoneogenesis di hati dapat meningkatkan jumlah glukosa yang beredar dalam darah. Pada keadaan normal, insulin menginduksi aktivitas enzim yang berperan pada glikolisis dan menekan aktivitas enzim yang berperan pada glukoneogenesis. Pada keadaan tidak normal dengan pemberian deksametason terjadi aksi yang berlawanan dengan insulin yaitu meningkatkan enzim Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (PEPCK) dan glukose-6-phosphatase (G6Pase) yang berperan pada glukoneogenesis (Davani, 2003).

Pemberian deksametason mengakibatkan glukoneogenesis. Glukoneogenesis adalah pembentukan molekul glukosa baru dari prekursor nonkarbohidrat, terutama terjadi di hati. Prekursor ini termasuk gliserol dan molekul yang berasal dari asam amino. Substrat glukoneogenesis ini dihasilkan dalam hati atau dikirim ke hati melalui sirkulasi dari jaringan ekstrahepatik. Glukoneogenesis pada hati, meningkatkan lipolisis pada jaringan adiposa, meningkatkan proteolisis protein menjadi asam amino, penurunan uptake dan penggunaan glukosa pada jaringan perifer seperti otot rangka dan jaringan adiposit. Keadaan semua ini dapat meningkatkan kadar glukosa didalam darah sehingga terjadinya hiperglikemia.

Hiperglikemia menyebabkan Aktivasi NADPH Oksidase dan supresi enzim antioksidan meningkat, sehingga terjadinya stres oksidatif yang akan membentuk reaktif oksigen spesies (ROS) yang tinggi dan dapat menghambat sinyal dari reseptor insulin dengan menghalangi jalur antara substrat reseptor insulin 1 (IRS-1) dan PI3K, sehingga tidak terjadi translokasi GLUT 4 dari intraselluler ke membran plasma. Selanjutnya uptake glukosa ke dalam sel akan menurun, dengan demikian menyebabkan resistensi insulin (IR). Resistensi insulin sebaliknya akan menyebabkan peningkatan intoleransi glukosa sehingga glukosa darah akan meningkat dan terjadinya prediabetes.

Pengobatan bagi penderita prediabetes tidak hanya bertujuan untuk menormalkan kadar glukosa darah, akan tetapi upaya untuk mengatasi resistensi insulin juga menjadi salah satu fokus utama. Kembali ke alam (back to nature) merupakan pilihan alternatif yang lebih banyak diminati masyarakat saat ini. Beberapa penelitian tentang khasiat berbagai hasil alam terutama buah dan sayuran untuk menurunkan kadar glukosa darah yang sekaligus dapat mengatasi resistensi insulin telah dilakukan. Salah satunya adalah pemanfaatan Senyawa antioksidan alami yang mampu mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah terjadinya diabetes.

1.3 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian jus jambu biji merah (*Psidium guajava* linn) terhadap kadar glukosa darah pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) prediabetes ?

2. Bagaimanakah pengaruh pemberian jus jambu biji merah (*Psidium guajava* Linn) terhadap resistensi insulin pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) prediabetes ?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian jus jambu biji merah (*Psidium guajava* Linn) terhadap kadar glukosa darah puasa dan resistensi insulin pada tikus wistar jantan prediabetes.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar glukosa darah puasa antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (yang diberi jus jambu biji merah).
2. Menganalisis perbedaan kadar insulin puasa antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (yang diberi jus jambu merah).
3. Menganalisis perbedaan kadar indeks HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) yang merupakan indikator untuk menentukan resistensi insulin antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (yang diberi jus jambu biji merah).

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi mengenai manfaat jus jambu biji merah sebagai antioksidan dalam memperbaiki kadar

glukosa darah dan resistensi insulin. Selain itu diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya dengan topik yang sejenis.

1.5.2 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang pentingnya pengaturan zat gizi yang berkaitan dengan prediabetes, sehingga memacu kesadaran masyarakat untuk dapat mengatur konsumsi makan sehari-hari agar terhindar dari penyakit diabetes mellitus.



BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Prediabetes**

Istilah prediabetes diperkenalkan pertama kali pada tahun 2002 oleh Department of Health and Human Services (DHHS) dan the American Diabetes Association (ADA). Sebelumnya istilah untuk menggambarkan keadaan prediabetes adalah gangguan toleransi glukosa (GTG) dan glukosa darah puasa Terganggu (GDPT) yaitu kondisi seseorang dengan kadar glukosa darah lebih tinggi dari rentang normal tetapi belum mencapai kondisi diabetes, dalam kurun waktu 10 tahun akan berkembang menjadi DM tipe 2 (Hardiman, 2009).

Glukosa darah puasa terganggu (GDPT) didefinisikan sebagai peningkatan glukosa plasma puasa dengan konsentrasi ≥ 100 mg/dL dan < 126 mg/dL. Gangguan toleransi glukosa (GTG) didefinisikan sebagai peningkatan glukosa plasma 2 jam, yaitu ≥ 140 and < 200 mg/dL setelah pembebanan 75g glukosa (Nathan, 2007). Berdasarkan konsensus PERKENI 2011, dikategorikan sebagai GDPT bila setelah pemeriksaan glukosa plasma puasa didapatkan antara 100–125 mg/dL dan dikategorikan sebagai GTG bila pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah pembebanan glukosa 75g adalah 140–199 mg/dL.

Risiko GTG untuk menjadi diabetes lebih besar dibanding GDPT. Progresivitas GTG menjadi diabetes 6 – 10% pertahun, sedangkan bila GTG plus GDPT dalam kurun waktu 6 tahun meningkat menjadi 65% dibanding hanya 5% pada keadaan normal. Hampir separuh dari mereka yang dengan GTG berpotensi

sebagai sindroma metabolik. Prediabetes berpotensi hampir dua kali lebih tinggi mengalami risiko kardiovaskuler dibanding mereka tanpa GTG atau GDPT. Pada wanita dengan prediabetes menjadi diabetes memiliki risiko kejadian kardiovaskuler 3 kali lebih sering dibanding mereka yang menetap sebagai prediabetes. Suatu studi menyimpulkan bahwa mereka dengan GTG dan GDPT menjadi diabetes 8-10% pertahun.

2.1.1 Patofisiologi Prediabetes

Prediabetes merupakan salah satu manifestasi sindrom metabolik yang dapat menjadi awal kejadian diabetes mellitus (Soegondo, 2006). Riwayat alamiah pradiabetes diawali dengan faktor risiko yang mempengaruhi timbulnya pradiabetes, bertambahnya usia, obesitas, distribusi lemak tubuh, kurang aktifitas jasmani dan hiperinsulinemia merupakan faktor risiko yang berinteraksi dengan beberapa faktor genetik yang berhubungan dengan terjadinya DM tipe 2 yang sebelumnya selalu mengalami perkembangan progresif kondisi intoleransi glukosa dari waktu ke waktu, dimulai dengan glukosa darah normal, kemudian menjadi toleransi glukosa, dan akhirnya menjadi DM (Codario, 2005). Patogenesis prediabetes sama dengan diabetes yang melibatkan resistensi, sensitivitas insulin dan defek sel beta pankreas yang sering juga dikaitkan dengan sindrom metabolik (ADA, 2010).

Secara fisiologis insulin disekresikan sesuai dengan kebutuhan tubuh normal oleh sel beta dalam dua fase. Sekresi insulin akan terjadi setelah adanya rangsangan yaitu glukosa yang berasal dari makanan atau minuman. Insulin yang

dihasilkan berfungsi mengatur regulasi glukosa darah agar selalu dalam batas normal. Sekresi fase 1 adalah sekresi insulin yang terjadi segera setelah ada rangsangan terhadap sel beta. Sekresi fase 1 diperlukan untuk mengantisipasi kadar glukosa darah yang biasanya meningkat tajam, segera setelah makan. Fase I yang berlangsung normal, bermanfaat dalam mencegah terjadinya hiperglikemia akut setelah makan atau lonjakan glukosa darah post prandial. Setelah berakhirnya fase 1, tugas pengaturan glukosa darah selanjutnya diambil alih oleh sekresi fase 2. Apabila sekresi fase 1 tidak adekuat, terjadi mekanisme kompensasi dalam bentuk peningkatan sekresi insulin pada fase 2. Peningkatan produksi insulin tersebut pada hakikatnya dimaksudkan memenuhi kebutuhan tubuh agar kadar glukosa darah (postprandial) tetap dalam batas normal. Dalam prospektif perjalanan penyakit, sekresi insulin fase 2 akan banyak dipengaruhi oleh fase I (Manaf, 2010).

Patogenesis pradiabetes terkait dengan defisiensi insulin relatif dan resistensi insulin yang menyebabkan terjadinya tingkat glukosa darah abnormal. Resistensi insulin pada prediabetes dapat disebabkan oleh berbagai faktor antara lain keturunan, pola makan yang tidak sehat seperti tinggi lemak atau tinggi karbohidrat maupun kurang serat, pola hidup yang kurang aktivitas fisik atau olahraga, obesitas, bertambahnya umur, penggunaan obat tertentu. Resistensi insulin menyebabkan hiperinsulinemia, kondisi ini akan menyebabkan terjadinya hipertensi, yang dapat mempercepat timbulnya aterosklerosis atau penyakit kardiovaskuler (Hardiman, 2009).

2.1.2 Klasifikasi dan Kriteria Diagnostik Prediabetes

Kategori prediabetes jika gula darah puasa (GDP) 100-125 mg/dl termasuk dalam glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Jika kadar gula darah dua jam 140-199 mg/dl termasuk dalam gangguan toleransi glukosa (GTG). Seorang pasien bisa mengalami GDP saja atau GDPT saja atau keduanya (Bock, 2006). American Diabetes Association (ADA) pada tahun 2010 merekomendasikan pemeriksaan HbA1c untuk diagnosa diabetes dan Prediabetes. Kategori prediabetes adalah jika nilai HbA1c 5.7% - 6.4% (39 - 46 mmol/L), semakin tinggi persentase HbA1c semakin tinggi risiko diabetes dan kardiovaskuler. Olson dkk (2010) melakukan sebuah studi yang membandingkan kriteria TTGO sebagai pemeriksaan standar dengan HbA1c, hasilnya disimpulkan keterbatasan kriteria diagnostik dengan HbA1c adalah spesifisitas tinggi namun sensitivitas rendah.

Diagnosis pradiabetes ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis prediabetes dapat ditegakkan melalui tiga cara :

1. Tes gula darah puasa. Tes ini dilakukan setelah berpuasa setidaknya 8 jam atau semalaman. Batasan yang mengindikasikan prediabetes berada di antara 100-125 mg/dL atau 5,6-6,9 mmol/L.
2. TTGO atau Tes Toleransi Glukosa Oral. Tes ini dilakukan dengan cara mengambil sampel darah sesudah berpuasa selama delapan jam atau semalaman penuh kemudian diminta untuk mengonsumsi larutan gula sebelum sampel darah diambil kembali dua jam kemudian. Kadar gula darah postprandial dapat dikatakan normal jika hasil tes darah kurang dari 140

mg/dL atau 7,8 mmol/L. Sementara batasan yang mengindikasikan prediabetes adalah level gula darah berada di antara 140-199 mg/dL atau 7,8-11 mmol/L.

3. Tes hemoglobin glikasi (HbA1c). Tes darah ini akan mengukur besar persentase gula darah yang menempel pada protein pembawa oksigen, hemoglobin, hingga tiga bulan terakhir. Hasil tes A1C pada kisaran angka 5,7-6,4 persen mengindikasikan bahwa seseorang mengidap prediabetes. Tes ini tidak dapat dilakukan pada perempuan yang sedang hamil atau orang yang memiliki kelainan pada kadar hemoglobin (Arisman, 2010).

Berdasarkan konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia tahun 2011, ditetapkan kriteria diagnosis DM dan prediabetes sebagai berikut :

Tabel 2.1. Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM (mg/dL)

Pemeriksaan	Normal	Prediabetes	DM
Kadar glukosa darah sewaktu:			
- Plasma vena	< 100	100-125	≥ 200
- Darah kapiler	< 90	90 –199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa:			
- Plasma vena	< 100	100 – 125	≥ 126
- Darah kapiler	< 90	90 – 125	≥ 100

Sumber : Perkeni (2011)

2.1.3 Faktor Resiko Prediabetes

Prediabetes mirip dengan diabetes tipe 2 yang bisa diderita oleh seseorang tanpa diketahui, menyadari faktor risikonya dan melakukan pemeriksaan adalah hal penting. Diabetes bisa muncul sebagai bagian dari sindrom metabolik yang berarti seseorang juga memiliki tekanan darah tinggi, LDL tinggi, HDL rendah dan cenderung mengarah pada obesitas abdominal (Canadian Diabetes Association, 2008).

American Diabetes Association (2012) merekomendasikan untuk melakukan pemeriksaan pada orang-orang yang obesitas atau berat badan berlebih yang memiliki satu atau lebih faktor risiko diabetes meskipun tidak ada tanda dan gejala prediabetes. Pemeriksaan sebaiknya dimulai pada usia 45 tahun. Faktor risiko pada orang dengan berat badan berlebih atau obesitas, usia lanjut sebagai berikut; kurang aktivitas fisik, memiliki orang tua atau saudara yang diabetes, pernah melahirkan anak yang obesitas atau didiagnosa diabetes gestasional, memiliki tekanan darah 140/90 mmHg atau sedang dalam terapi tekanan darah, memiliki sindrom kista ovarium atau yang berkaitan dengan resistensi insulin, misalnya obesitas, riwayat penyakit kardiovaskuler.

Jaffe (2009) mengemukakan bahwa prediabetes adalah fase awal diabetes dan determinan diabetes yang paling berkontribusi 92% karena gaya hidup dan 8% karena faktor genetik. karena kekurangan nutrisi esensial, paparan toksin dari lingkungan, stress yang mempengaruhi hormon dan kimia, serangan autoimmune pada pusat produksi insulin atau reseptor insulin dan sedentary life, yaitu gaya hidup yang cenderung instan dan kurang aktifitas fisik.

Faktor risiko diabetes sama dengan faktor risiko untuk prediabetes atau intoleransi glukosa (Konsensus Perkeni, 2011) :

1. Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi :
 - a. Ras dan etnik
 - b. Riwayat keluarga dengan diabetes
 - c. Umur. Risiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Usia > 45 tahun harus dilakukan pemeriksaan DM.
 - d. Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG).
 - e. Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi lahir dengan BB normal.
2. Faktor risiko yang bisa dimodifikasi :
 - a. Berat badan lebih (Indeks Massa Tubuh/IMT > 23 kg/m²).
 - b. Kurangnya aktivitas fisik.
 - c. Hipertensi (> 140/90 mmHg).
 - d. Dislipidemia (HDL < 35 mg/dl dan atau trigliserida > 250 mg/dl)
 - e. Diet tak sehat (unhealthy diet). Diet dengan tinggi gula dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DM tipe 2.

2.2 Resistensi Insulin

2.2.1 Pengertian Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah kondisi dimana tubuh menjadi resisten (tidak respon) terhadap insulin, khususnya pada fungsinya untuk menjaga kadar glukosa darah di dalam tubuh tetap berada pada keadaan yang normal. Resistensi terhadap insulin dihubungkan pada banyak gangguan metabolisme tubuh dan penyakit diabetes mellitus khususnya diabetes tipe 2, kolesterol tinggi, tekanan darah tinggi, dan penyakit jantung. Resistensi insulin biasanya telah terjadi jauh sebelum munculnya penyakit tersebut. Meningkatnya kadar glukosa dalam darah menyebabkan insulin tidak dapat menjalankan fungsinya sebagaimana mestinya, yaitu mensirkulasikan glukosa. Akibatnya glukosa semakin menumpuk di dalam aliran darah dan kadar gula darah semakin tinggi. Pankreas akan melepas lebih banyak insulin untuk menyeimbangkan gula darah, namun sebagian besar dari insulin tersebut tidak akan berfungsi efektif (Barasi, 2009)

Resistensi insulin yang juga dikenal sebagai prediabetes, merupakan status keadaan yang meningkatkan resiko terhadap perkembangan prediabetes menjadi diabetes mellitus. Ketika terjadi resistensi insulin, maka sel-sel otot, lemak dan hati tidak dapat menggunakan insulin secara maksimal dan sebagai kompensasi pankreas akan memproduksi lebih banyak insulin yang akan beredar dalam sirkulasi. Sehingga pada orang-orang dengan resistensi insulin ditemukan adanya peningkatan kadar glukosa darah bersamaan dengan peningkatan kadar insulin. Resistensi insulin dan diakibatkan oleh genetik, kelebihan berat-badan, kurangnya aktivitas fisik, dan penuaan. Kelebihan berat badan atau obesitas

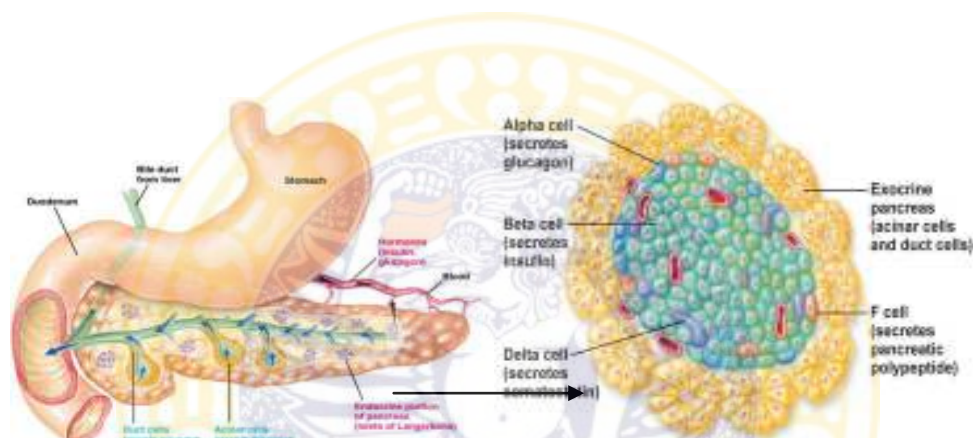
berpengaruh terhadap kerja insulin karena jaringan lemak yang berlebihan menyebabkan kurangnya kemampuan sel-sel otot dalam menggunakan insulin sehingga terjadi resistensi insulin (ADA, 2008)

Sensitivitas insulin adalah kemampuan insulin menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak, dan menekan produksi glukosa oleh hati. Resistensi insulin adalah keadaan sensitivitas insulin berkurang. Pada sebagian orang kepekaan jaringan terhadap kerja insulin tetap dapat dipertahankan sedangkan pada sebagian orang lain sudah terjadi resistensi insulin dalam beberapa tingkatan. Pada seorang penderita dapat terjadi respons metabolik terhadap kerja insulin tertentu tetap normal, sementara terhadap satu atau lebih kerja insulin yang lain sudah terjadi gangguan. Perubahan pola hidup dengan terapi nutrisi dan olah raga secara teratur dapat mencegah terjadinya resisten insulin (Prabawati, 2012)

2.2.2 Mekanisme dan fungsi Insulin

Insulin merupakan hormon yang dilepaskan oleh pankreas dan bertanggung jawab dalam mempertahankan kadar gula darah yang normal (Nabyl, 2012). Organ yang berperan penting dalam menghasilkan insulin adalah pankreas. Pankreas sebuah kelenjar yang letaknya di belakang lambung. Di dalamnya terdapat kumpulan sel yang disebut pulau-pulau langerhans yang berisi sel beta yang mengeluarkan hormon insulin, yang sangat berperan dalam mengatur kadar glukosa darah. Tiap pankreas mengandung kurang lebih 100.000 pulau Langerhans. Bagian endokrin pankreas memproduksi, menyimpan, dan

mengeluarkan hormon dari pulau Langerhans. Pulau Langerhans mengandung 4 kelompok sel khusus, yaitu alfa, beta, delta, dan sel F. Sel alfa menghasilkan glukagon, sedangkan sel beta menghasilkan insulin. Kedua hormon ini membantu mengatur metabolisme. Sel delta menghasilkan somatostatin (faktor penghambat pertumbuhan hipotalamik) yang bisa mencegah sekresi glukagon dan insulin (Baradero, 2009)



Gambar 2.1 Anatomi Pankreas dan Sel Penyusun Pulau Langerhans Pankreas
(Sumber : Agur, Anne M.R & Athur FD)

Insulin memiliki struktur dipeptida, yang terdiri dari rantai A dan B. Kedua rantai ini dihubungkan dengan jembatan sulfide yang menghubungkan struktur helix terminal N-C dari rantai A dengan struktur central helix dari rantai B. Insulin mengandung 51 asam amino, dengan berat molekul 5802. Rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B terdiri dari 30 asam amino.

Insulin merupakan hormon yang berperan pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Insulin meningkatkan transpor glukosa dari darah ke dalam sel target di jaringan perifer (otot, otak, jaringan lemak, hati, dan lain-lain) melalui transporter glukosa (GLUT-4). Insulin juga berperan dalam penghambatan

lipolisis pada jaringan lemak dan mengurangi kadar asam lemak bebas dalam plasma (Murray, 2003).

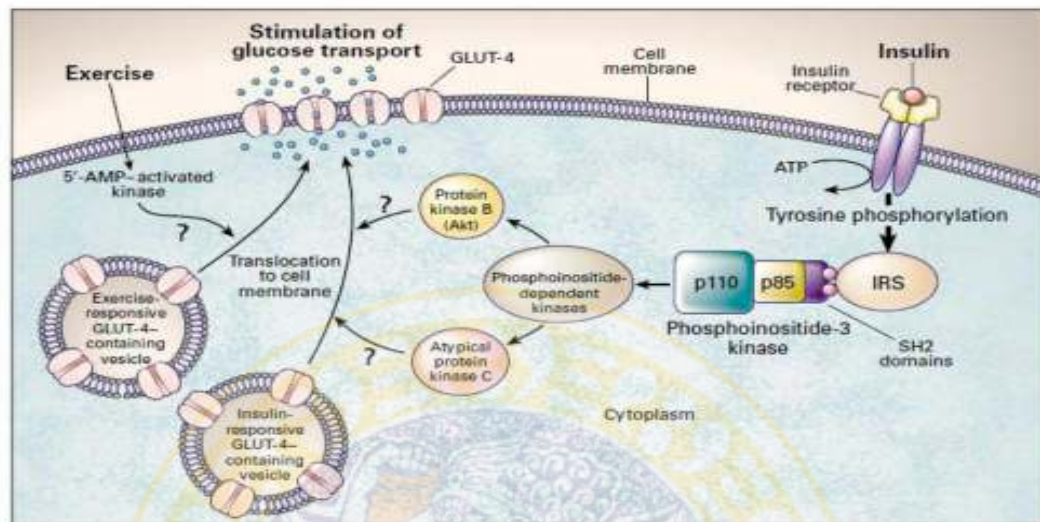
Insulin mempunyai fungsi penting pada berbagai proses metabolisme dalam tubuh terutama metabolisme karbohidrat. Hormon ini sangat krusial perannya dalam proses utilisasi glukosa oleh hampir seluruh jaringan tubuh, terutama pada otot, lemak, dan hati. Pada jaringan perifer seperti jaringan otot dan lemak, insulin berikatan dengan sejenis insulin receptor substrate (IRS) yang terdapat pada membran sel tersebut. Ikatan antara insulin dan reseptor akan menghasilkan semacam sinyal yang berguna bagi proses metabolisme glukosa didalam sel otot dan lemak. Setelah berikatan, transduksi sinyal berperan dalam meningkatkan kuantitas GLUT-4 (glucose transporter-4) dan selanjutnya juga dapat mendorong penempatannya pada membran sel. Proses sintesis dan translokasi GLUT-4 inilah yang bekerja memasukkan glukosa dari ekstra ke intrasel untuk selanjutnya mengalami metabolisme. Untuk mendapatkan proses metabolisme glukosa normal, selain diperlukan mekanisme serta dinamika sekresi yang normal, dibutuhkan pula aksi insulin yang berlangsung normal. Rendahnya sensitivitas atau tingginya resistensi jaringan tubuh terhadap insulin merupakan salah satu faktor etiologi terjadinya diabetes, khususnya diabetes mellitus tipe 2 (wilcox, 2005)

Mekanisme kerja reseptor didalam tubuh dimulai setelah makanan masuk, sistem pencernaan pada tubuh akan memecah makanan. Karbohidrat yang terdapat pada makanan akan dipecah menjadi glukosa. Karbohidrat yang sudah dirubah ke dalam bentuk molekul sederhana akan mudah terserap dan memasuki

peredaran darah, saat itulah kadar glukosa darah dalam tubuh meningkat. Ketika konsentrasi glukosa darah meningkat, pankreas mendeteksi peningkatan tersebut, kemudian menstimulasi untuk melepaskan insulin ke dalam peredaran darah. Setelah insulin berada pada peredaran darah, maka insulin akan bertemu dan berikatan dengan reseptor insulin yang terletak di permukaan sel (membran sel). GLUT merupakan pintu bagi glukosa untuk bisa masuk ke dalam sel. GLUT tersebut akan naik dan menempel membran sel dan menjadi jalan bagi glukosa untuk masuk ke dalam sel dan glukosa sudah berada di dalam sel dan siap untuk dijadikan energi (Oktaviani, 2012).

Pada keadaan normal, insulin akan disekresikan oleh sel beta pankreas jika terjadi kenaikan kadar glukosa darah. Insulin yang disekresikan akan dilepaskan ke pembuluh darah, dan akan berikatan dengan IR pada membran sel-sel yang peka insulin tersebut di atas. Ikatan antara insulin dengan IR akan mengakibatkan otofosforilasi tirosin (penambahan gugus fosfat pada tirosin IR). Aktivasi tersebut mengakibatkan fosforilasi tirosin pada IRS1 (insulin receptor substrate). IRS1 terfosforilasi, kemudian mengikat PI3K (fosfoinositida -3-kinase) yang kemudian akan mengalami translokasi ke permukaan membran dimana PI3K mengubah fosfatidil inositol (4,5) fosfat (PI(4,5)P2) menjadi fosfatidil inositol (3,4,5) fosfat (PI(3,4,5)P3). Fosforilasi tersebut mengakibatkan fosforilasi lebih lanjut pada protein AKT. Aktivasi protein AKT dan PI3K mengakibatkan translokasi GLUT4 (protein reseptor untuk glukosa) ke permukaan membran. Adanya eksposur GLUT4 mengakibatkan peningkatan transport glukosa. Peningkatan transport glukosa ke dalam sel menurunkan kadar

glukosa darah. Peningkatan AKT 4 dan peningkatan kadar glukosa dalam sel akan meningkatkan aktivitas sintesis glikogen (Shulman, 2000).



Gambar 2.2 Mekanisme Kerja Insulin dan Reseptor Insulin
(sumber : Prabawati,2012)

2.2.3 Mekanisme Glukoneogenesis

Glukoneogenesis adalah pembentukan molekul glukosa baru dari prekursor nonkarbohidrat, terutama terjadi di hati . Prekursor ini termasuk gliserol dan asam amino. Substrat glukoneogenesis ini dihasilkan dalam hati atau dikirim ke hati melalui sirkulasi dari jaringan ekstrahepatik. Glukoneogenesis terjadi terutama pada hati, meningkatkan lipolisis pada jaringan lemak, meningkatkan katabolisme protein menjadi asam amino pada otot proses ini juga dikenal sebagai proteolisis, penurunan uptake dan penggunaan glukosa pada jaringan perifer seperti otot rangka dan jaringan lemak. Untuk meningkatkan proses glukoneogenesis diperlukan enzim Phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) yang mengkatalisis pyruvate menjadi Phosphoenolpyruvate sebagai

senyawa dasar pembentukan glukoneogenesis dan glukose-6-phosphatase (G6Pase).

Glukoneogenesis hampir mirip dengan glikolisis dengan proses yang dibalik, karena terdapat tiga tahap reaksi dalam glikolisis yang tidak reversibel, artinya perlu enzim lain untuk kebalikannya, yaitu glukokinase, fosfofruktokinase, dan piruvatkinase. Glikolisis merupakan reaksi yang menghasilkan energi, sedangkan glukoneogenesis merupakan proses yang membutuhkan energi dalam bentuk ATP. Umumnya glukoneogenesis terjadi pada organ-organ yang membutuhkan glukosa dalam jumlah banyak. Glukoneogenesis terjadi di hati untuk menjaga kadar glukosa darah agar tetap dalam kondisi normal (Burgess et al., 2004).

Asam amino glukogenik seperti alanin, sistein, glisin, serin, threonin, dan triptofan dapat diubah menjadi glukosa setelah terlebih dahulu diubah menjadi piruvat. Asam laktat hasil oksidasi anaerob juga dapat diubah menjadi glukosa setelah diubah menjadi oksaloasetat di dalam mitokondria. Gliserol hasil metabolisme lemak juga dapat diubah menjadi glukosa setelah terlebih dahulu diubah menjadi gliserol 3 fosfat kemudian menjadi dihidroksi aseton fosfat (Bender, 2009).

Asam amino glukogenik adalah asam-asam amino yang dapat masuk ke jalur produksi piruvat atau intermediat siklus asam sitrat seperti oksaloasetat. Semua asam amino ini merupakan prekursor untuk glukosa melalui jalur glukoneogenesis. Semua asam amino kecuali lisin dan leusin mengandung sifat glukogenik. Lisin dan leusin adalah asam amino yang semata-mata ketogenik,

yang hanya dapat masuk ke intermediat asetil KoA. Katabolisme asam amino terutama berasal dari simpanan asam amino di otot yang berasal dari penguraian protein otot (Murray, 2003)

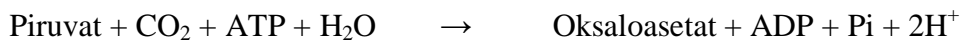
Sebagian besar asam amino dikatabolisis ke piruvat atau zat perantara pada siklus asam sitrat. Produk akhir pada jalur katabolisis ini dapat berfungsi langsung sebagai prekursor pada sintesis glukosa 6-fosfat dalam sel yang mampu melakukan glukoneogenesis. Piruvat yang terbentuk dari katabolisme asam amino ini maupun dari glikolisis harus diangkut ke hati sebelum digunakan dalam sintesis glukosa.

Gliserol merupakan suatu hasil metabolisme jaringan adipose, dan hanya jaringan yang mempunyai enzim gliserol kinase yang dapat menggunakan senyawa gliserol. Enzim tersebut memerlukan ATP, terdapat dalam hati. Gliserol kinase mengkatalisis perubahan gliserol menjadi gliserol 3-fosfat. Jalur ini berhubungan dengan tahap triosafosfat pada jalur glikolisis, karena gliserol 3-fosfat dapat dioksidasi menjadi dihidroksi aseton fosfat oleh NAD⁺ dengan adanya enzim gliserol 3-fosfat dehidrogenase. Hati mampu mengubah gliserol menjadi glukosa darah dengan menggunakan enzim tersebut, beberapa enzim glikolisis dan enzim spesifik pada jalur glukoneogenesis yaitu fruktosa 1,6-bisfosfatase dan glukosa 6-fosfatase (Burgess et al., 2004).

Dengan adanya tiga tahap reaksi yang tidak reversible pada glikolisis, maka proses glukoneogenesis berlangsung melalui 4 tahap reaksi dengan enzim yang berbeda.

1. Perubahan Piruvat menjadi fosfoenolpiruvat

Fosfoenolpiruvat dibentuk dari piruvat melalui oksaloasetat. Mula-mula piruvat mengalami karboksilasi menjadi oksaloasetat dengan menggunakan satu ATP. Perubahan piruvat menjadi oksaloasetat, dikatalisis oleh enzim piruvat karboksilase.



Oksaloasetat pada reaksi di atas terdapat pada mitokondria dan harus dikeluarkan menuju sitoplasma. Namun molekul tersebut tidak dapat melalui membran mitokondria sebelum diubah menjadi malat. Jadi oksaloasetat akan diubah menjadi malat agar dapat keluar menuju sitoplasma dan akan segera diubah kembali menjadi oksaloasetat. Perubahan oksaloasetat menjadi malat, dikatalisis oleh enzim malat dehidrogenase. Kemudian malat keluar dari mitokondria menuju sitoplasma. Di sitoplasma, malat diubah menjadi oksaloasetat kembali yang dikatalisis oleh enzim malat dehidrogenase. Selanjutnya Oksaloasetat serentak mengalami dekarboksilasi dan fosforilasi yang dikatalisis oleh enzim fosfoenolpiruvat karboksilase menghasilkan fosfoenolpiruvat.



2. Perubahan fosfoenolpiruvat menjadi fruktosa 1,6 bisfosfat

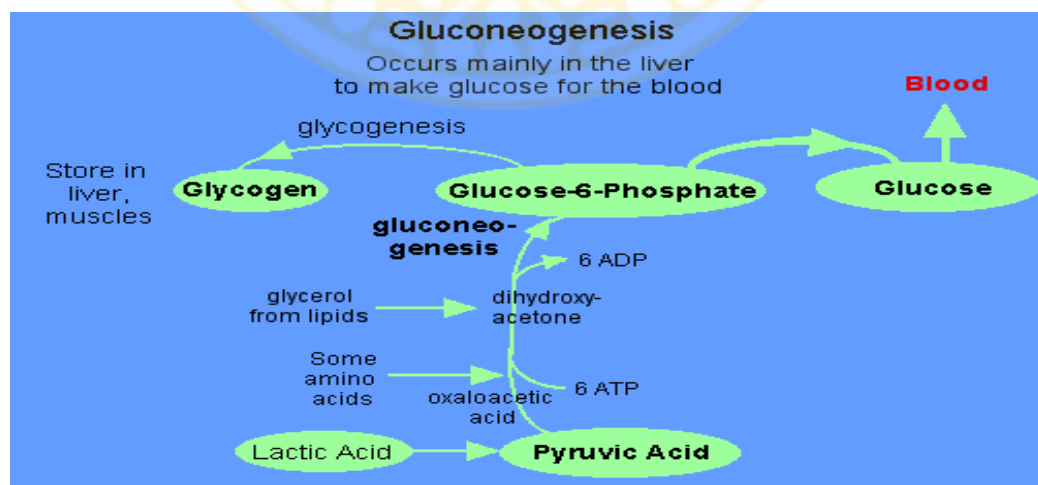
Langkah glukoneogenesis selanjutnya berlangsung di dalam sitosol. fosfoenolpiruvat membalikkan langkah pada glikolisis untuk membentuk gliserildehida 3-fosfat yang terbentuk, 1 di ubah menjadi dihidroksiseton fosfat (DHAP). Kedua triosa fosfatni, DHAP dan gliserildehida3-fosfat, berkondensasi membentuk fruktosa1,6-bisfosfat melalui kebalikan dari reaksi aldolase. Karena membentuk DHAP, gliserol masuk ke dalam jalur glukoneogenesis pada tahap ini.

3. Perubahan fruktosa 1,6 bisfosfat menjadi fruktosa 6 fosfat

Enzim fruktosa1,6-bisfosfatase membebaskan fosfat inorganik dari fruktosa 1,6 bisfosfat untuk membentuk fruktosa 6-fosfat. Enzim glikolitik, fosfofruktokinase-1 tidak mengkatalisi reaksi ini melainkan suatu reaksi yang melibatkan ATP. Dalam reaksi glukoneogenik berikutnya, fruktosa 6-fosfat di ubah menjadi glukosa 6-fosfat oleh isomerase yang sama dengan isomerase yang digunakan pada glikolisis.

4. Perubahan Glukosa 6 fosfat menjadi glukosa

Glukosa 6-Fosfatase memutuskan Pi dari glukosa 6-fosfat dan membebaskan glukosa bebas untuk masuk ke dalam darah. Enzim glikolitik glukokinase, yang mengkatalisi reaksi sebaliknya memerlukan ATP. Glukosa 6-fosfatase terletak dimembran retikulum endoplasma. Glukosa 6-fosfat digunakan tidak saja pada glukoneogenesis, tetapi juga untuk menghasilkan glukosa darah dari pemecahan glikogen hati (Mc.Kee, 2004).



Gambar 2.3 Mekanisme Kerja Glukoneogenesis di Hati

2.2.4 Glukokortikoid dan Resistensi Insulin

Glukokortikoid adalah hormon steroid yang diproduksi oleh korteks adrenal, mempengaruhi gula darah dengan merangsang glukoneogenesis. Hormon ini mempengaruhi penggunaan glukosa dan meningkatkan laju perubahan protein dan lemak menjadi glukosa dengan demikian Glukokortikoid berlawanan kerjanya dengan hormon insulin. Bila kadar glukosa didalam darah meningkat maka hormon insulin yang berpengaruh sedangkan bila kadar glukosa di dalam darah menurun akan meningkatkan pengeluaran glukokortikoid (Almatsier, 2009).

Di dalam hati glukokortikoid menyebabkan glukoneogenesis dan bersifat antagonis terhadap insulin. Hal ini akan menyebabkan peningkatan pengeluaran glukosa dan sintesa trigliserida dan perubahan pengeluaran lipoprotein. Di otot glukokortikoid juga merusak sinyal insulin, yang mengakibatkan keadaan insulin resistensi. Glukokortikoid menstimulasi diferensiasi lemak dari preadiposit ke adiposit dan meningkatkan lipolisis dan peningkatan penyimpanan trigliserida, terutama pada lemak visceral. Peningkatan level asam lemak bebas dalam darah akibat dari proses lipolisis, juga merupakan mekanisme yang mengakibatkan terjadinya resistensi insulin (Bjorntrop dan Rosmond, 2000).

Obat Glukokortikoid dapat mengakibatkan terjadinya hiperglikemia. Hiperglikemia adalah peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh glukoneogenesis yang berlebihan dan dapat juga disebabkan oleh efek insulin yang tidak adekuat. Peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh glukoneogenesis yang berlebihan karena pemecahan asam amino dan gliserol

yang diubah jadi glukosa sehingga tubuh akan mengalami kelebihan glukosa. Bila keadaan tersebut terjadi dalam waktu yang lama dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin.

Resistensi insulin pada sel-sel lemak mengurangi efek insulin dan mengakibatkan peningkatan lipolisis trigliserida, jika tidak ada langkah-langkah yang baik untuk meningkatkan sensitifitas terhadap insulin. Peningkatan mobilisasi cadangan lemak akan meningkatkan asam lemak bebas dalam plasma darah. Resistansi insulin pada sel-sel otot mengurangi ambilan glukosa (serta menurunkan penyimpanan glukosa sebagai glikogen), sedangkan resistensi insulin pada sel-sel hati menyebabkan gangguan sintesis glikogen dan kegagalan untuk menekan produksi glukosa. Konsentrasi asam lemak yang tinggi dalam darah (berhubungan dengan resistensi insulin dan diabetes melitus Tipe 2), berkurangnya asupan glukosa otot, dan peningkatan produksi glukosa hati semua berkontribusi terhadap peningkatan konsentrasi glukosa darah (Ferris *et al*, 2012).

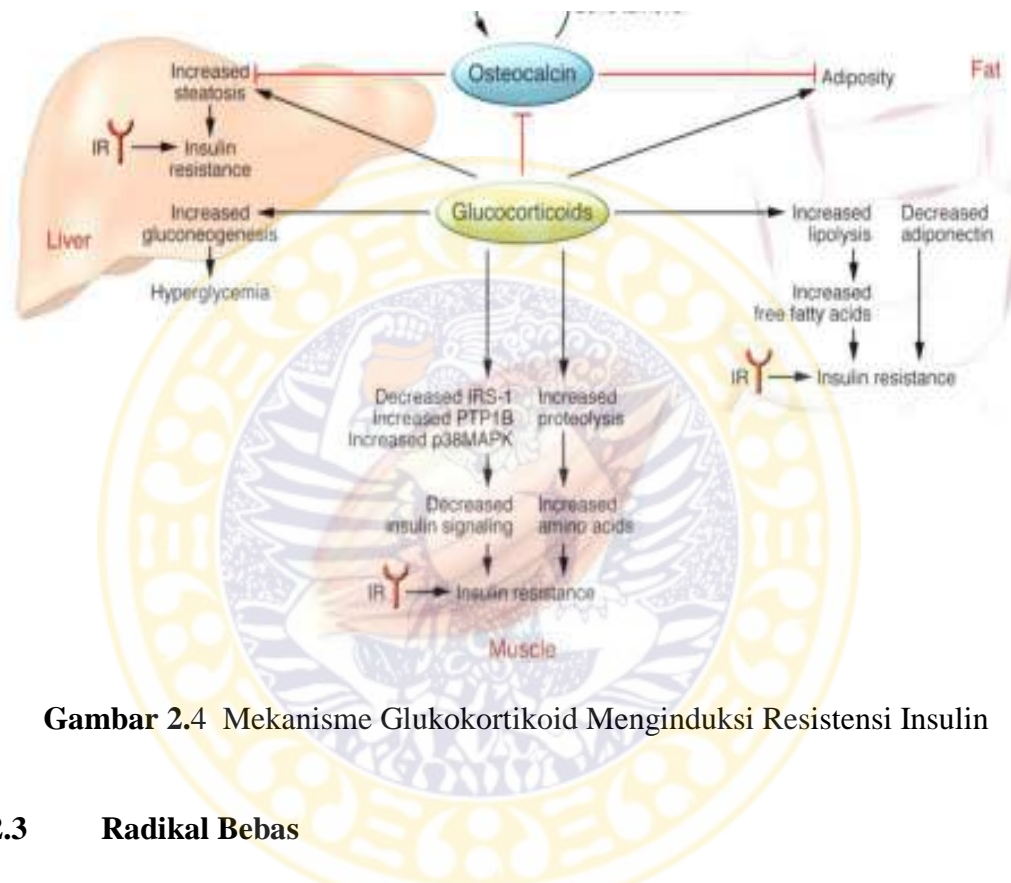
Deksametason adalah golongan sintetis kelas glukokortikoid golongan obat steroid yang memiliki efek anti-inflamasi dan imunosupresan. Onset deksametason segera berlangsung dengan durasi yang pendek. Waktu onset deksametason yang cepat yang mencapai efek puncak pada 30-60 menit dengan durasi 1-3 hari (Aprilia, 2013). Deksametason digunakan untuk mengobati berbagai kondisi inflamasi dan autoimun, seperti rheumatoid arthritis dan bronkospasme. Salah satu efek dari deksametason adalah meningkatkan glukoneogenesis, yaitu pembentukan glukosa dari protein sehingga beresiko meningkatkan gula darah (Katzung, 2007)

Deksametason mengakibatkan resistensi insulin (Neeharika et al., 2012). Glukokortikoid juga menurunkan sensitivitas hepar terhadap insulin dengan cara meningkatkan pengeluaran glukosa hepatic. Deksametason merupakan glukokortikoid yang memiliki aktivitas efek anti inflamasi, mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Kortikostereoid ini menyebabkan glukoneogenesis di jaringan perifer dan hepar. Pemberian deksametason dalam waktu yang lama akan meningkatkan glukosa darah, serta resistensi terhadap insulin, sehingga menimbulkan gejala seperti penderita diabetes yakni terjadi hiperglikemia (Suherman, 2009).

Efek dari metabolisme deksametason adalah meningkatnya kecepatan glukoneogenesis di hepar sampai sepuluh kali lipat yang disebabkan oleh dua faktor, pertama melalui peningkatan aktivitas dan ekspresi dari enzim yang diperlukan untuk glukoneogenesis seperti phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) yang mengkatalis pyruvate menjadi phosphoenolpyruvate sebagai senyawa dasar untuk glukoneogenesis dan glukosa-6-phosphatase (G6Pase) yang menghidrolisis glukosa bebas di hati dan ginjal, Kedua dengan cara memobilisasi sebagian besar asam amino dari otot rangka (Davani, 2003).

Mekanisme glukokortikoid memicu resistensi insulin dapat terjadi pada beberapa jaringan tubuh yang berbeda. Pada sel lemak, glukokortikoid akan meningkatkan lipolisis, memicu peningkatan asam lemak bebas dalam sirkulasi dan peningkatan resistensi insulin. Pada otot, glukokortikoid meningkatkan proteolisis, melepaskan asam amino yg dapat meningkatkan resistensi insulin. Sesudah reseptor insulin mengalami kerusakan akibat penurunan IRS-1, hal ini

juga menyebabkan resistensi insulin. Pada hati, terdapat peningkatan steatosis, yang menyebabkan resistensi insulin, yang diperparah dengan peningkatan glukoneogenesis dan hiperglikemia (Ferris et al, 2012).



Gambar 2.4 Mekanisme Glukokortikoid Menginduksi Resistensi Insulin

2.3 Radikal Bebas

Radikal bebas atau ROS (Reactive Oxygen Species) didefinisikan sebagai atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya. Radikal bebas sangat reaktif dan memiliki paruh waktu yang sangat pendek. Radikal bebas bereaksi dengan molekul di sekitarnya untuk mencapai kesetabilan. Reaksi ini berlangsung terus menerus di dalam tubuh, dan apabila tidak di inaktivasi, reaksinya dapat merusak seluruh molekul seluler, termasuk struktur karbohidrat, protein, lemak dan asam nukleat (Winarsih, 2007). Radikal

bebas dapat masuk dan terbentuk ke dalam tubuh melalui pernafasan, kondisi lingkungan yang tidak sehat, dan makanan yang berlemak (Kumalaningsih, 2007)

Radikal bebas pada awalnya diperlukan untuk membunuh mikroorganisme penyebab infeksi dalam tubuh. Paparan radikal bebas yang berlebihan dan secara terus-menerus dapat menyebabkan kerusakan sel, mengurangi kemampuan sel untuk beradaptasi terhadap lingkungannya dan pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel yang memicu terjadinya berbagai jenis penyakit degeneratif seperti jantung koroner, tekanan darah tinggi, aterosklerosis, dan diabetes mellitus. Radikal bebas sering disamakan dengan oksidan karena memiliki sifat yang mirip dan dapat menyebabkan kerusakan yang sama walaupun prosesnya berbeda. Radikal bebas yang diproduksi di dalam tubuh normal akan dinetralkan oleh antioksidan yang ada di dalam tubuh (endogen). Bila kadar radikal bebas terlalu tinggi maka kemampuan dari antioksidan endogen tidak memadai untuk menetralkan radikal bebas sehingga terjadi keadaan yang tidak seimbang antara radikal bebas dengan antioksidan (Irmawati, 2015).

Rangkaian peristiwa radikal bebas juga terjadi pada prediabetes dengan kondisi penyakit mikrovaskular (diabetes nefropati, retinopati, dan neuropati). Hal itu menunjukkan bahwa pada kondisi prediabetes juga telah mengalami kerusakan sel beta pankreas akibat stress oksidatif (Suyono, 2006).

Radikal bebas terbentuk secara tidak proporsional pada penderita prediabetes oleh proses autooksidasi glukosa dan glikasi non enzimatis protein yang menghasilkan Advanced Glycation End-Products (AGEs). Peningkatan peroksidasi lipid dan kerusakan makroseluler organel sel disebabkan oleh

peningkatan radikal bebas. Dalam hal ini diduga ada peran kuat Asam Lemak Bebas (Free Fatty Acid) sehingga memicu radikal bebas semakin bertambah. Peningkatan peroksidasi lipid merusak membrane sel dengan menurunkan fluiditas membran dan mengubah aktivitas enzim yang terkait dengan membrane dan reseptor. Peningkatan peroksidasi lipid ini yang diduga memicu terjadinya aterosklerosis pada penderita prediabetes yang menjadi DM tipe II (Mousa, 2008).

Hiperglikemia menyebabkan radikal bebas sehingga terjadinya autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan. Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif (Ueno et al, 2002).

2.4 Antioksidan

Dalam pengertian kimia, senyawa antioksidan adalah senyawa pemberi elektron (electron donor). Secara biologis, pengertian antioksidan adalah senyawa yang mampu menangkal atau meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut bisa dihambat (Winarsi, 2007).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antioksidan digolongkan menjadi tiga kelompok, yaitu antioksidan primer, sekunder, dan tersier. Antioksidan primer disebut juga antioksidan endogenus atau enzimatis yang dihasilkan didalam tubuh. Suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan primer apabila dapat memberikan atom hidrogen secara cepat kepada senyawa radikal, kemudian radikal antioksidan yang terbentuk segera berubah menjadi senyawa yang lebih stabil. Antioksidan primer meliputi enzim superoksida dismutase (SOD), Glutathione Peroxydase (GPx) dan Catalase (CAT). Sebagai antioksidan, enzim-enzim tersebut menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai (polimerisasi), kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil (Winarsi, 2007). Pertahanan radikal bebas dengan antioksidan primer dipengaruhi oleh faktor asupan zat gizi mikro yaitu Cu (Tembaga), Zn (Seng), Mn (Mangan), dan Fe (Besi). Keempat mikronutrient ini penting sebagai kofaktor SOD dalam menjalankan tugasnya. GPx merupakan enzim pendukung aktivitas enzim SOD bersama enzim katalase dalam mempertahankan konsentrasi oksigen agar stabil dan tidak berubah menjadi pro-oksidan. (Winarsi,2007).

Antioksidan sekunder disebut juga antioksidan eksogenus atau non-enzimatis. Antioksidan kelompok ini juga disebut sistem pertahanan preventif dimana terbentuknya senyawa oksigen reaktif dihambat dengan cara pengkelatan metal, atau dirusak pembentukannya. Pengkelatan metal terjadi di dalam cairan ekstraseluler. Kerja antioksidan sekunder yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya. Antioksidan sekunder meliputi vitamin E, vitamin C, karoten, serta senyawa fenol, polifenol,

dan yang paling umum adalah flavonoid (flavonol, isoflavon, flavon, katekin, flavonon), turunan asam sinamat, tokoferol, dan asam organik polifungsi asam urat, bilirubin, dan albumin (Musarofah, 2015)

Kelompok antioksidan tersier meliputi sistem enzim DNA-repair dan metionin sulfoksida reduktase. Enzim-enzim ini berfungsi dalam perbaikan biomolekuler yang rusak akibat reaktivitas radikal bebas. Kerusakan DNA yang terinduksi senyawa radikal bebas dicirikan oleh rusaknya single dan double stand, baik gugus basa maupun non-basa (Winarsi, 2007). Dari berbagai jenis antioksidan yang ada, mekanisme kerja serta kemampuannya sebagai antioksidan sangat bervariasi. Seringkali, kombinasi beberapa jenis antioksidan memberikan perlindungan yang lebih baik (sinergisme) terhadap oksidasi dibandingkan dengan satu jenis antioksidan saja (Siagian, 2002).

Antioksidan berfungsi untuk menetralkan radikal bebas, sehingga atom dan elektron yang tidak berpasangan mendapatkan pasangan elektron dan menjadi stabil. Keberadaan antioksidan dapat melindungi tubuh dari berbagai macam penyakit degeneratif dan kanker. Selain itu antioksidan juga membantu menekan proses penuaan (Tapan, 2005). Antioksidan merupakan senyawa yang memiliki kemampuan memperlambat atau mencegah proses oksidasi dengan mendonorkan elektronnya ke radikal bebas sehingga tidak merusak sel atau jaringan lain. Pertahanan radikal bebas di dalam tubuh berlangsung secara enzimatis dan non enzimatis (Moussa, 2008).



Gambar 2.5 Cara Antioksidan Menetralkan Radikal Bebas
(Sumber : Musarofah,2015)

Antioksidan memiliki fungsi sebagai penangkap radikal bebas di dalam tubuh serta berperan penting dalam mempengaruhi kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah yang tinggi diduga berperan dalam kejadian kerusakan jaringan serta pembentukan radikal bebas. Hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa yang mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Hasil dari autooksidasi glukosa berupa senyawa superoksida disertai kerusakan pada enzim superoksida dismutase (Setiawan, 2005).

Hiperglikemia pada prediabetes ini menyebabkan peningkatan stress oksidatif dan penurunan antioksidan endogen (yang diproduksi tubuh), oleh sebab itu tubuh memerlukan antioksidan eksogen. Antioksidan eksogen dapat diperoleh dengan meningkatkan asupan antioksidan seperti vitamin A, beta karoten, vitamin C, vitamin E, polifenol, flavonoid, isoflavon dan oleoresin. Asupan antioksidan merupakan proteksi terhadap progresivitas prediabetes dengan menghambat reaksi peroksidasi yang merusak sel beta pankreas. Kandungan antioksidan alami yang ada di dalam jambu biji berupa senyawa polifenol (flavonoid dan fenol). Beberapa penelitian menunjukkan pemberian antioksidan dari jambu biji mampu menstabilkan reaksi radikal bebas dan bersifat preventif (Santi, 2013).

2.4.1. Taksonomi Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* Linn)

Adapun klasifikasi jambu biji merah secara lengkap adalah sebagai berikut (Parimin, 2005)

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Class : Dicotyledoneae

Ordo : Myrtales

Famili : Myrtaceae

Genus : *Psidium*

Spesies : *Psidium guajava* L.

Nama Lokal : Jambu Biji



Gambar 2.6 Morfologi Buah Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn)

2.4.2 Morfologi Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* Linn)

Jambu Biji (*Psidium guajava* linn) tersebar meluas sampai ke Asia Tenggara termasuk Indonesia, sampai Asia Selatan, India dan Srilangka. Jambu biji termasuk tanaman perdu dan memiliki banyak cabang dan ranting, batang pohonnya keras. Jambu biji memiliki akar tunggang yang bercabang yang bentuknya kerucut panjang, tumbuh lurus kebawah, bercabang-cabang banyak dan cabang-cabangnya bercabang lagi, sehingga memberi kekuatan yang lebih besar pada batang dan juga daerah perakaran menjadi amat luas, hingga dapat menyerap air dan zat-zat makanan yang lebih banyak (Sutrisna, 2005).

Bunga jambu biji kecil-kecil berwarna putih. Bunga pada jambu biji terdiri dari kelopak dua mahkota yang masing-masing terdiri atas 4-5 daun berkelopak dan sejumlah daun mahkota yang sama, dan memiliki benang sari yang banyak dan berkelopak, berhadapan dengan daun-daun mahkota memiliki tangkai sari dengan warna yang cerah bakal buah tenggelam dan mempunyai satu tangkai putik. Buah jambu biji memiliki buah sejati tunggal artinya, buah ini terjadi dari satu bunga dengan satu bakal buah saja dan memiliki lebih dari satu biji. Jambu biji termasuk dalam buah sejati tunggal yang berdaging dan bentuk buahnya bulat. Bijinya banyak dan terdapat pada daging buahnya (Parimin, 2005).

2.4.3 Kandungan Zat Gizi Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* Linn)

Zat gizi pada jambu biji merah tampak pada tabel 2.2

Tabel 2.2 Kandungan Zat Gizi Jambu Biji Merah per 100 gram

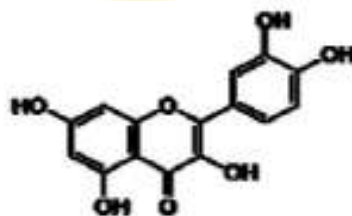
Komponen	Berat (mg/100g)
Air (g)	86
Energi (kalori)	49
Karbohidrat (g)	12,2
Protein (g)	0,9
lemak (g)	0,3
Vitamin A (mg)	25
Vitamin B1 (mg)	0,05
Vitamin B2 (mg)	0,04
Vitamin C (mg)	87
Kalsium (mg)	14
Niacin (mg)	1,1
Fosfor (mg)	28
Besi (mg)	1,1
Serat (g)	5,6

Sumber : Daftar analisis bahan makanan, 2012

2.4.4 Kandungan Antioksidan Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn)

Jambu biji merah (*Psidium guajava* Linn) mempunyai kandungan flavonoid, vitamin C dan beta karotin (Dalimartha, 2000). Flavonoid termasuk antioksidan pemutus rantai. Golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan pada struktur molekulnya terdapat gugus prenil $(CH_3)_2C=CH-CH_2-$ meliputi flavon, flavonol, isoflavon, kateksin, dan kalkon. (Middleton et al.,2000).

Jambu biji juga mengandung berbagai macam senyawa kimia (fitokimia) yang sangat bermanfaat bagi tubuh. Fitokimia tersebut adalah asam oksalat, asam malat, saponin gabungan dengan oleanolic, flavonoid, guajavarin, quercetin, minyak atserin, fenol, dan β -caryophyllene (Priya, 2011). Senyawa flavonoid adalah suatu kelompok senyawa polifenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Flavonoid merupakan pigmen tumbuhan dengan warna kuning, dan merah dapat ditemukan pada buah dan sayur. Senyawa ini berperan penting dalam menentukan warna, rasa, bau, serta kualitas nutrisi makanan. Disamping itu dengan adanya gugus glikosida yang terikat pada gugus flavonoid cenderung menyebabkan flavonoid mudah larut dalam air (Kumalaningsih, 2007)



Gambar 2.7 Struktur Kimia Flavonoid sebagai Antioksidan

Flavonoid diketahui mampu berperan menangkap radikal bebas atau berfungsi sebagai antioksidan alami. Fungsi flavonoid menangkalkan radikal bebas terutama terhadap radikal hidroksil (OH), anion superoksida (O_2^-), radikal

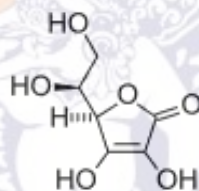
peroksil (OOH), dan alkoksil (RO). Aktivitas antioksidan tersebut memungkinkan flavonoid untuk menangkap atau menetralkan radikal bebas terkait dengan gugus OH fenolik sehingga dapat memperbaiki keadaan jaringan yang rusak dengan kata lain proses inflamasi dapat terhambat. Flavonoid dapat berperan dalam kerusakan jaringan pankreas yang diakibatkan oleh alkilasi DNA dari induksi obat-obatan sehingga dapat memperbaiki morfologi pankreas tikus. Flavonoid dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes yang mampu meregenerasi sel pada pulau Langerhans. Flavonoid bersifat hipoglikemik dengan cara meningkatkan glikogenesis sehingga tidak terjadi kenaikan glukosa di dalam darah

Flavonoid menghambat enzim yang bertanggungjawab pada produksi radikal anion superoksida seperti xantin oksidase dan protein kinase. Flavonoid juga menunjukkan penghambatan terhadap siklo-oksigenase, lipoksigenase, mikrosomal monooksigenase, glutathion S-transferase, suksin oksidase mitokondria, dan NADH oksidase yang seluruhnya terlibat dalam pembentukan ROS (Pieta, 2000).

Buah jambu biji merupakan buah yang dimanfaatkan sebagai bahan pangan fungsional karena memiliki fungsi untuk kesehatan. Sifat fungsional yang dimiliki jambu biji disebabkan karena terdapatnya vitamin C yang cukup tinggi sebagai zat antioksidan. Sebagian besar vitamin C jambu biji terkonsentrasi pada kulit dan daging bagian luarnya yang lunak dan tebal dan mencapai puncaknya menjelang matang. Apabila dilihat dari kandungan gulanya, jambu biji matang optimal akan memiliki rasa lebih manis dibandingkan dengan saat matang dan kurang manis saat lewat matang. Warna merah pada jambu biji menunjukkan

bahwa jambu biji merah mengandung vitamin A lebih tinggi dibandingkan jambu biji putih (Astawan, 2004)

Vitamin C disebut juga asam askorbat, berperan banyak dalam proses tubuh manusia, terutama sebagai donor elektron (agen pereduksi). Agen pereduksi adalah substansi yang mendonorkan elektronnya dan sebagai hasilnya dia sendiri teroksidasi (kehilangan elektron). Vitamin C mendonorkan elektron sebagai bagian dari atom hidrogen dan menangkap radikal bebas sebelum terjadi oksidasi (Wardlaw dan Hampl, 2007).



Gambar 2.8 Struktur Kimia Vitamin C sebagai Antioksidan

Stress oksidatif dapat diatasi dengan antioksidan dengan cara mengubah ROS menjadi H₂O untuk mencegah produksi yang berlebih dari ROS. Secara teoritis, vitamin C sebagai salah satu antioksidan dapat memutus rantai dan menghentikan perkembangan ROS dan menangkap radikal bebas sehingga bisa mengurangi stres oksidatif. Vitamin C merupakan antioksidan yang kuat, karena dapat mendonorkan atom hidrogen dan juga sebagai pembersih ROS serta sangat efektif terhadap radikal anion superoksida, hidrogen peroksida, radikal hidroksil dan singlet oksigen (Muchtadi, 2012)

Menurut Yan, et al (2006) aktivitas antioksidan pada buah jambu biji dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu tingkat kematangan, bagian buah

dan varietasnya. Jambu biji yang matang memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi pada daging buah. Aktivitas antioksidan buah jambu biji dapat dilihat dari beberapa parameter. Untuk mengetahui tingkat antioksidan dapat dilakukan beberapa uji antara lain total asam askorbat, total flavonoid, aktivitas antioksidan. Bahwa dalam pengujian konsentrasi ekstrak jambu biji 100 ppm sudah menunjukkan adanya aktivitas antioksidan (Hanafi, 2009).

Aktivitas antioksidan (IC-50) sebesar 100-500 ppm menunjukkan aktivitas sedang sedangkan diatas 500 ppm daya antioksidan lemah. Secara umum aktivitas antioksidan jambu biji selama pematangan masuk katagori sedang. Kandungan vitamin C pada jambu biji mencapai puncaknya menjelang matang. Sebagian besar vitamin C jambu biji terkonsentrasi pada bagian kulit serta daging bagian luarnya yang lunak dan tebal. Hal ini juga menyebabkan kadar vitamin C yang dianalisis lebih tinggi. Semakin tinggi kadar vitamin C maka nilai IC-50 semakin kecil yang berarti aktivitas antioksidan semakin besar. Jambu biji merah memiliki lebih banyak zat antioksidan dan air dari pada jambu biji putih (Astawan, 2004).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan konsumsi sayuran dan buah-buahan setidaknya 400 g atau 5 porsi sehari sebagai sumber nutrisi karena banyak mengandung vitamin (vitamin C, vitamin B, provitamin A, asam folat, karotenoid), serat, mineral (kalium, kalsium, magnesium, selenium) dan antioksidan. Sedangkan Undang-undang Kesehatan No. 36 tahun 2009 merekomendasikan setiap hari orang harus mengonsumsi 3-5 porsi sayur dan 2-3 porsi buah (WHO, 2004).

2.5 Pengukuran HOMA IR

Deteksi dini adanya resistensi insulin penting karena keadaan ini potensial dapat dicegah sebelum menjadi lebih berat. Resistensi insulin pada seorang individu merupakan indikasi mulai dilakukannya pencegahan dengan penurunan berat badan, perubahan gaya hidup.

Keadaan resistensi insulin atau kadar sensitivitas insulin dapat ditentukan dengan berbagai teknik. Teknik standar untuk menentukan resistensi insulin adalah dengan HOMA-IR (Homeostatic model assessment of insulin resistance) adalah parameter untuk mengukur kualitas atau mutu Insulin . Kadar insulin puasa mencerminkan resistensi insulin, semakin tinggi kadar insulin puasa, semakin tinggi tingkat resistensi insulin. Hal ini didasarkan pada pengertian resistensi insulin menyebabkan kompensasi berupa keadaan hiperinsulinemia. Pengukuran HOMA-IR yang didapat dengan mengalikan kadar glukosa puasa dan kadar insulin puasa, lalu dibagi dengan konstanta. HOMA-IR dapat menjadi indikator tunggal resistensi insulin dengan menggunakan rumus persamaan sebagai berikut (Tang, 2015) :

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukosa Darah Puasa (mg/dL)} \times \text{Insulin Darah Puasa (mU/L)}}{405}$$

Nilai HOMA-IR pada diabetes mellitus dan prediabetes di Meksiko Amerika Serikat adalah 3,9 dan 2,8. Cutt off HOMA-IR berbeda-beda sesuai dengan ras, usia, jenis kelamin, dan komplikasi penyakit. Seseorang dengan kadar HOMA IR yang tinggi (resistensi insulin) harus mendapatkan konsultasi kesehatan, excercise dan mengubah gaya hidup. Pemeriksaan HOMA

pada seseorang dengan status sehat atau prediabetes untuk pencegahan awal agar tidak terjadinya penyakit diabetes mellitus (Tang, 2015).

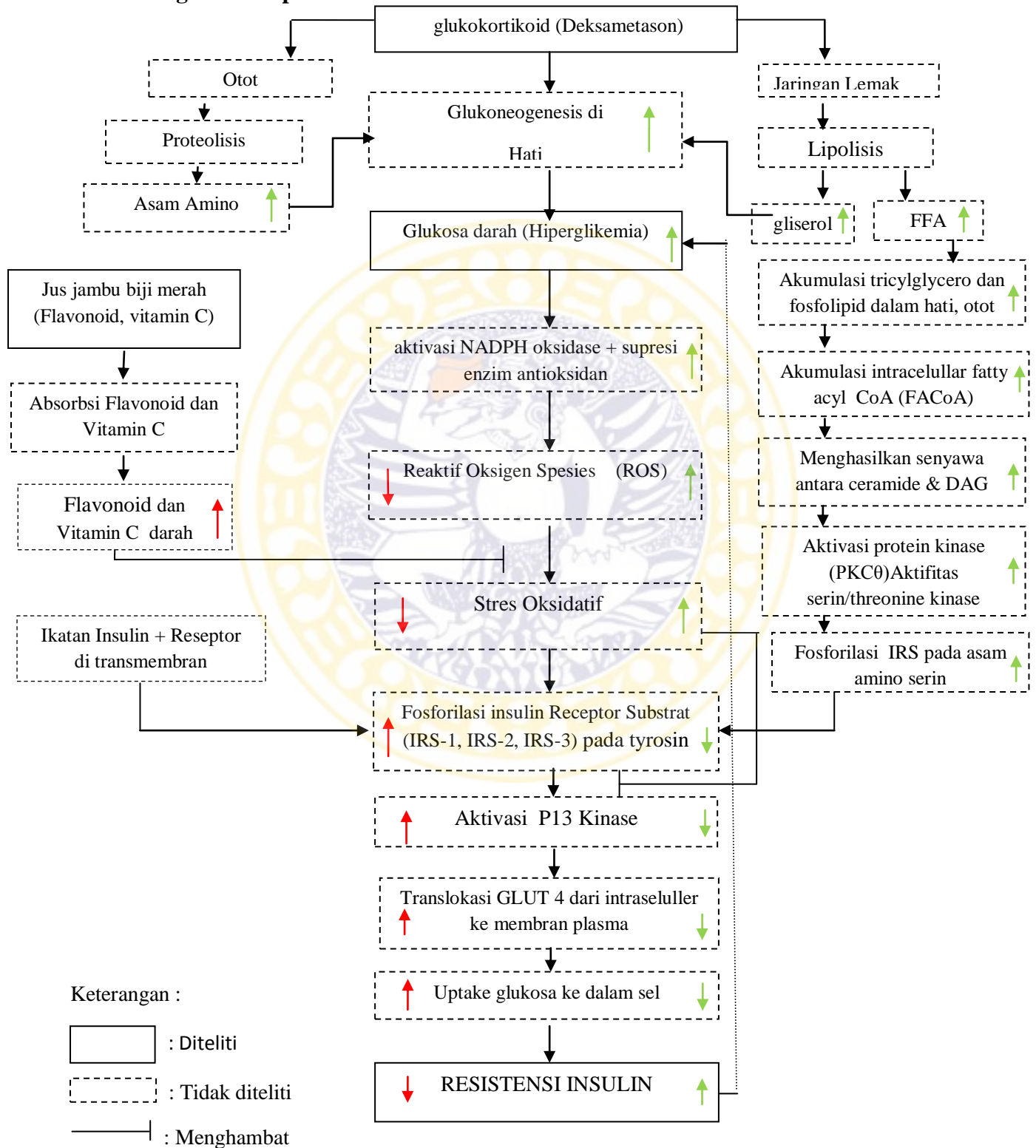
Menurutnya toleransi glukosa disebabkan oleh dua hal yaitu adanya resistensi insulin di jaringan perifer terutama di otot dan hati dan disfungsi sel beta pankreas. Kedua faktor tersebut sudah ada jauh sebelum terjadinya hiperglikemia. Prediabetes diawali dengan resistensi insulin (hilangnya sensitivitas jaringan yang secara normal sensitif terhadap insulin) disertai dengan hiperinsulinemia kompensatori (peningkatan kadar insulin yang disekresikan sel beta pankreas sebagai kompensasi terhadap resistensi insulin) yang dapat dilihat dari pemeriksaan indeks HOMA-IR. Jika HOMA-IR dibawah nilai normal, berarti kualitas insulin bagus. Secara umum pada orang normal nilai terbaik HOMA-IR tingkat cut-off berkisar dari 1,85 pada pria dan 2,07 pada wanita (DeFronzo, 2004).

Penelitian Bonora et al pada tahun 2000 menyatakan bahwa HOMA-IR merupakan salah satu parameter resistensi insulin yang reliabel untuk digunakan dalam skala luas. Untuk menentukan resistensi insulin dengan menggunakan Tes HOMA-IR dikembangkan dari konsep bahwa insulin puasa dan kadar glukosa puasa pada dasarnya untuk menghitung keseimbangan antara fungsi sel beta, glukosa darah, dan sensitivitas insulin. Nilai HOMA-IR berfungsi untuk evaluasi resistensi insulin pada individu dengan gangguan intoleransi glukosa (prediabetes) dan kondisi resisten insulin lainnya dengan fungsi sel β terganggu atau tidak. Konsentrasi glukosa darah diatur oleh insulin, sedangkan kadar insulin tergantung pada respon sel β pankreas.

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian



Pemberian deksametason mengakibatkan peningkatan glukoneogenesis. Glukoneogenesis (pembentukan gula baru) adalah sintesis glukosa dari bahan baku non karbohidrat yang dilakukan oleh sel-sel hati. Bahan baku ini termasuk asam amino dan gliserol yang dihasilkan dalam hati atau dikirim ke hati melalui sirkulasi dari jaringan ekstrahepatik. Glukoneogenesis meningkatkan lipolisis pada sel-sel jaringan lemak, meningkatkan proteolisis protein menjadi asam amino pada sel otot, penurunan uptake dan penggunaan glukosa pada jaringan perifer seperti otot rangka dan jaringan adiposit. Untuk meningkatkan proses glukoneogenesis diperlukan enzim fosfoenolpiruvat carboxykinase (PEPCK) yang mengkatalisis piruvat menjadi fosfoenolpiruvat sebagai senyawa dasar pembentukan glukoneogenesis dan glukose-6-phosphatase (G6Pase).

Di otot asam amino diubah menjadi asam piruvat yang mengalami karboksilasi oleh piruvate karboksilase membentuk oksaloasetat. Pada glukoneogenesis, reaksi ini melengkapi lagi oksaloasetat yang digunakan untuk sintesis glukosa. Asam laktat yang terjadi pada proses glikolisis dapat dibawa oleh darah ke hati. Disini asam laktat diubah menjadi glukosa kembali melalui serangkaian reaksi dalam suatu proses yang disebut glukoneogenesis. Pada waktu otot digunakan, jumlah asam piruvat yang dihasilkan melebihi jumlah asam piruvat yang digunakan dalam siklus asam sitrat. Dalam keadaan demikian sejumlah asam piruvat diubah menjadi asam laktat dengan proses reduksi. Laktat membentuk piruvat dan memasuki mitokondria di hati sebelum diubah menjadi oksaloasetat dan akhirnya menjadi glukosa.

Proses pemecahan lemak menghasilkan Asam lemak (FFA) dan gliserol. Meningkatnya asam lemak karena proses lipolisis menyebabkan akumulasi dalam bentuk Triacylglycerol dan fosfolipid di dalam hati dan otot, sehingga menghasilkan akumulasi Intracellular Fatty Acyl Co A (FACoA), yang menghasilkan metabolit yaitu Diacylglycerol (DAG) dan ceramide, sehingga menyebabkan aktivasi protein kinase (PKC θ). Aktivasi dari

protein kinase (PKC θ) meningkatnya serin/treonine kinase yang akan memfosforilasi Insulin Receptor Substrate (IRS) pada asam amino serin, sehingga IRS tidak dapat menempel pada P13K (phosphoinositol 3 kinase). PI3K berperan dalam translokasi GLUT-4 dari intraseluler ke membran plasma, sehingga jika PI3K tidak aktif maka GLUT-4 tidak dapat dipindahkan ke membran plasma. Transport glukosa dari darah ke jaringan akan terganggu. Keseluruhan proses tadi menunjukkan proses terjadinya resistensi insulin (prediabetes).

Peningkatan kadar ROS akan mengaktivasi fosforilasi tyrosin pada IRS-1. Fosforilasi ini meningkatkan laju degradasi IRS-1. Penurunan kuantitas IRS-1 terhambatnya pembentukan tersebut menghambat fosforilasi protein AKT yang akan menghambat translokasi GLUT4 ke permukaan sel. Penurunan jumlah GLUT4 yang terekspose ke permukaan sel menurunkan laju transport glukosa ke dalam sel. Penurunan laju transport glukosa ke dalam sel meningkatkan kadar glukosa darah. Penurunan pasokan glukosa ke dalam sel menyebabkan dikonversinya asam lemak dari sel lemak (dari hasil lipolisis), asam amino dari otot (dari hasil pemecahan protein otot) menjadi glukosa di dalam sel hati melalui glukoneogenesis sehingga terjadinya hiperglikemia.

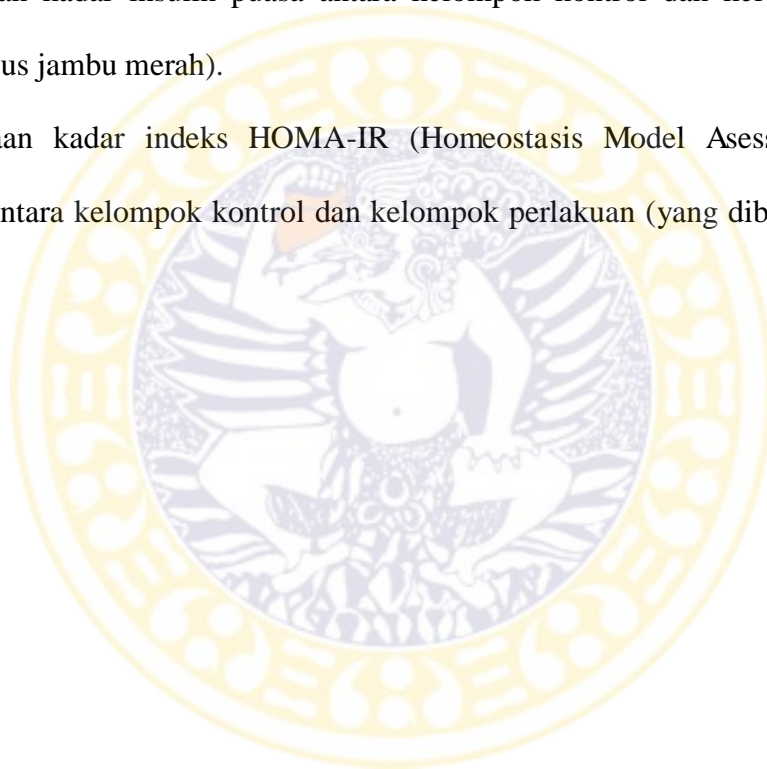
Hiperglikemia menyebabkan Aktivasi NADPH Oksidase dan supresi enzim oksidan meningkat, membentuk reaktif oksigen spesies (ROS) yang tinggi sehingga terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif dapat menghambat sinyal dari reseptor insulin dengan menghalangi jalur antara substrat reseptor insulin 1 (IRS-1) dan PI3K, sehingga tidak terjadi translokasi GLUT 4 dari intraseluler ke membran plasma. Selanjutnya uptake glukosa ke dalam sel akan menurun, dengan demikian menyebabkan resistensi insulin (IR). Resistensi insulin sebaliknya akan menyebabkan peningkatan intoleransi glukosa sehingga glukosa darah akan meningkat dan terjadinya prediabetes.

Jus jambu biji merah mengandung flavonoid dan vitamin C sebagai antioksidan sekunder yang berfungsi menghambat ROS, sehingga oksidan dalam tubuh yang

dihasilkan oleh ROS akan menurun dan ikatan insulin dan reseptor insulin menjadi lebih baik, terjadinya perbaikan resistensi insulin yang akan menormalkan kembali glukosa di dalam darah.

3.2 Hipotesis

- a. Ada perbedaan kadar glukosa darah puasa antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (yang diberi jus jambu biji merah).
- b. Ada perbedaan kadar insulin puasa antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (yang diberi jus jambu merah).
- c. Ada perbedaan kadar indeks HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (yang diberi jus jambu biji merah).



BAB IV

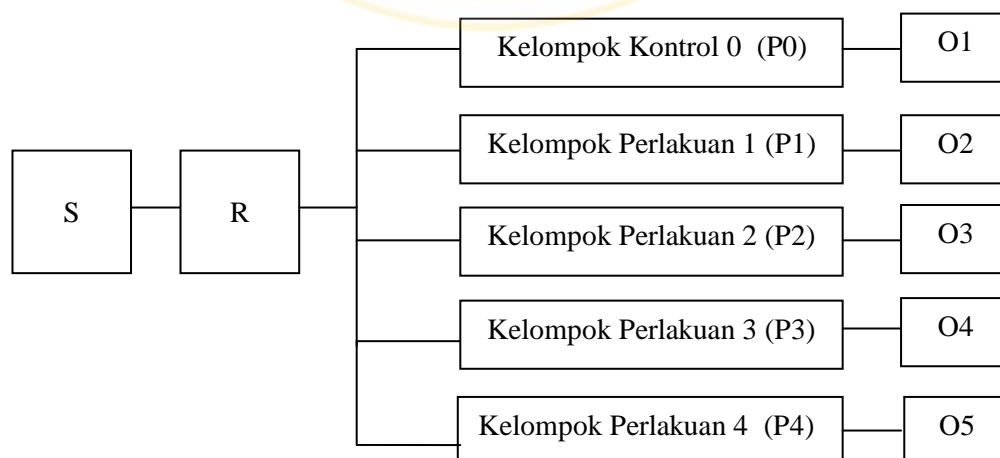
METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian true eksperimental yang dilakukan menggunakan desain eksperimental laboratorik dengan pendekatan Randomized pre-post test with control group design. Post test dilakukan untuk meneliti sejauh mana atau seberapa besar perubahan yang terjadi setelah dilakukan intervensi pada tikus (Notoatmodjo, 2005).

4.2 Rancang Bangun Penelitian

Dengan rancang bangun Randomized pre-post test with control group design penelitian ini, memungkinkan peneliti mengukur pengaruh perlakuan (intervensi) pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok eksperimen dengan kelompok kontrol. 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan dengan skema penelitian sebagai berikut :



Gambar 4.1. Rancang Bangun Penelitian

Keterangan :

- S : Sampel tikus jantan sehat, berumur 2-3 bulan, berat badan 150-200 g
- R : Rendomisasi dan tikus dibiarkan beradaptasi (Minggu Adaptasi)
- P0 : Perlakuan dengan Pakan standar 20 g/hari (kontrol negatif) selama 5 hari
- P1 : Perlakuan dengan Pakan standar 20 g/hari kemudian diinduksi deksametason 0,6 mg (kontrol positif) selama 5 hari
- P2 : Perlakuan dengan Pakan standar 20 g/hari + diinduksi deksametason 0,6 mg dan jus jambu biji merah dengan dosis I (3,6 g/hari/ekor)
- P3 : Perlakuan dengan pakan standar 20 g/hari + diinduksi deksametason 0,6 mg dan jus jambu biji merah dengan dosis II (7,2 g/hari/ekor)
- P4 : Perlakuan dengan pakan standar 20 g/hari + diinduksi deksametason 0,6 mg dan jus jambu biji merah dengan dosis III (10,8 g/hari/ekor)
- O1 : Data kontrol negatif (Pre perlakuan)
- O2 : Data kontrol positif (Pre perlakuan)
- O3 : Pengukuran glukosa darah puasa untuk menentukan tikus prediabetes + Data perlakuan 1 (Post perlakuan)
- O4 : Pengukuran glukosa darah puasa untuk menentukan tikus prediabetes + Data perlakuan 2 (Post perlakuan)
- O5 : Pengukuran glukosa darah puasa untuk menentukan tikus prediabetes + Data perlakuan 3 (Post perlakuan)

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.3.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

4.3.2 Waktu Penelitian

Penelitian direncanakan pada bulan Juli 2016. Penelitian membutuhkan waktu selama 3 minggu dan dibagi kedalam dua bagian, yaitu Minggu Adaptasi

selama 7 hari dan minggu perlakuan selama 2 minggu. Pada minggu adaptasi, hewan coba tikus dibiarkan beradaptasi tanpa diberikan perlakuan tambahan selain pakan standar 20 g/hari dan minuman ad libitum.

Minggu perlakuan, yaitu Minggu I – Minggu III, hewan coba tikus dari kelompok P1, P2, P3, dan P4 di induksi deksametason. Pada minggu II, hewan coba tikus dari kelompok P2, P3, dan P4 memperoleh perlakuan tambahan yaitu pemberian jus jambu biji merah dengan dosis yang berbeda. Untuk kelompok kontrol negatif (P0) yang tidak diinduksi deksametason dan kontrol positif (P1) yang diinduksi deksametason sehingga diperoleh data pre-test, sedangkan untuk ketiga kelompok lainnya adalah untuk mendapatkan data post-test.

4.4 Sampel Penelitian

Sampel Penelitian diperoleh dari populasi penelitian yang harus memenuhi persyaratan sebagai berikut :

a. Kriteria Inklusi

Yang masuk dalam kategori kriteria inklusi pada penelitian ini adalah :

1. Tikus jenis Ratus Novergicus galur Wistar
2. Jenis kelamin jantan
3. Umur 2-3 bulan
4. Berat 150 - 200 g
5. Tikus dalam keadaan sehat belum pernah dipergunakan dalam penelitian

b. Kriteria Eksklusi

Yang masuk dalam kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah tikus yang mengalami sakit atau mati selama penelitian.

c. Besar Sampel

Jumlah replikasi sampel dalam setiap kelompok dihitung dengan menggunakan rumus Federer dalam Agustina (2015) yaitu :

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

$$(n-1) \geq 15/4$$

$$n \geq 3,75 = 4$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah replikasi

Untuk menghindari kemungkinan hewan coba mati, dalam penelitian ini tikus ditambah 2 ekor pada tikus dibagi dengan menggunakan teknik simple random sampling menjadi 5 kelompok dan masing – masing 6 ekor sehingga sampel berjumlah 30 ekor tikus.

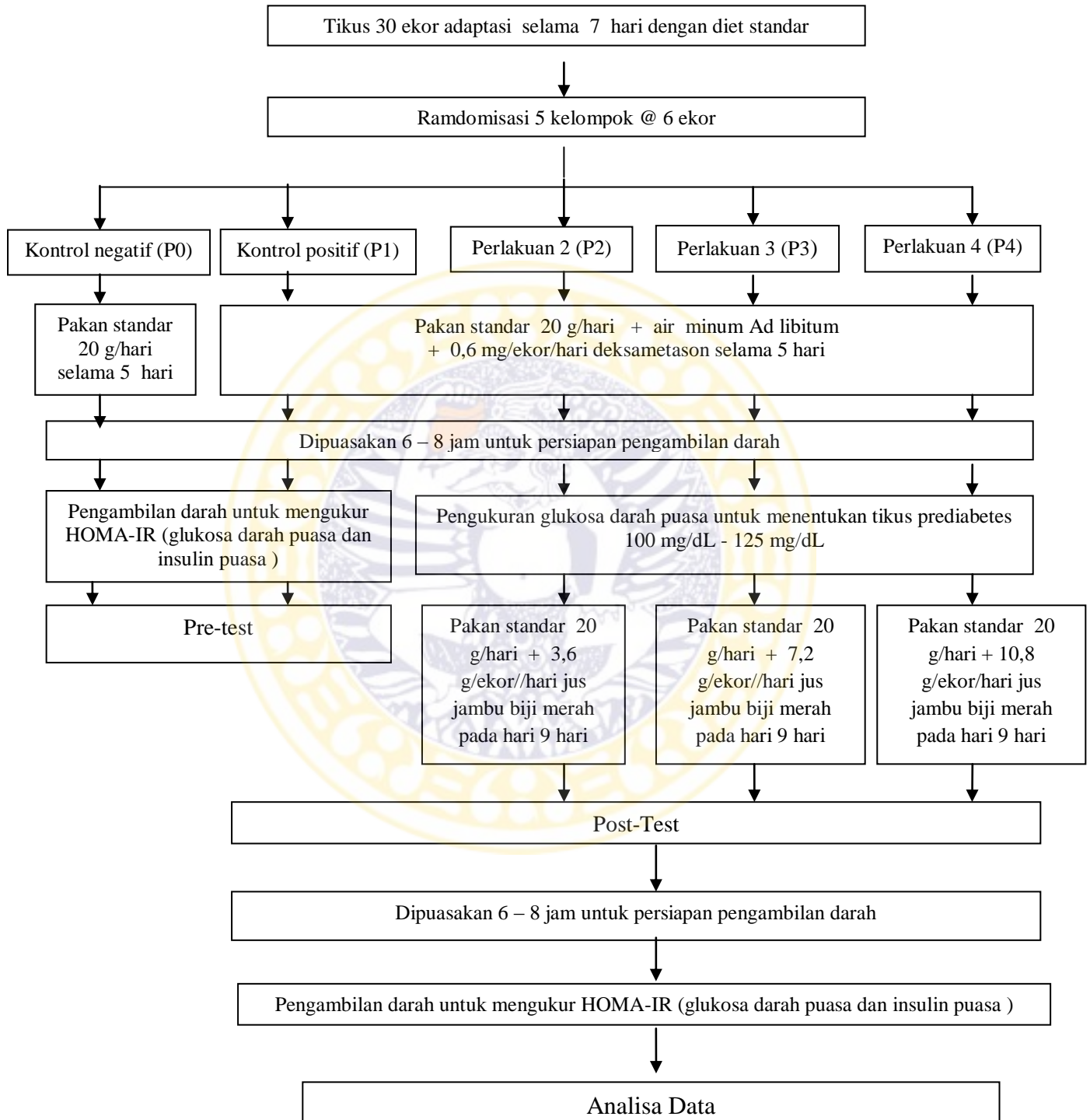
d. Teknik Penentuan Sampel

Teknik pengambilan sampel dilakukan secara simple random sampling, dimana teknik tersebut digunakan agar hewan coba memiliki peluang yang sama untuk mendapatkan perlakuan. Hewan coba dalam penelitian ini adalah tikus Wistar jantan dikelompokkan menjadi 5 kelompok,

dimana setiap kelompok terdiri dari 6 tikus jantan. Kelima kelompok tersebut dibagi menjadi:

1. Satu kelompok tanpa diberi perlakuan apapun hanya mendapatkan pakan standar 20 g/hari dan air minum ad libitum selama 5 hari, yaitu kelompok kontrol negatif (P0).
2. Empat kelompok dengan perlakuan, yaitu :
 - a. Kelompok kontrol positif (P1) adalah kelompok yang mendapat pakan standar 20 g/hari dan air minum ad libitum serta diinduksi deksametason 0,6 mg/ekor/hari selama 5 hari.
 - b. Kelompok P2, kelompok yang mendapat pakan standar 20 g/hari dan air minum ad libitum dengan diinduksi deksametason 0,6 mg/ekor/hari selama 5 hari kemudian dilanjutkan diberi jus jambu biji merah dosis I (3,6 g/ekor/hari) selama 9 hari, diberikan secara peroral.
 - c. Kelompok P3, kelompok yang mendapat pakan standar 20 g/hari dan air minum ad libitum dengan diinduksi deksametason 0,6 mg/ekor/hari selama 5 hari kemudian dilanjutkan diberi jus jambu biji merah dosis II (7,2 g/ekor/hari) selama 9 hari, diberi secara peroral.
 - d. Kelompok P4, kelompok yang mendapat pakan standar 20 g/hari dan air minum ad libitum dengan diinduksi deksametason 0,6 mg/ekor/hari selama 5 hari kemudian dilanjutkan diberi jus jambu biji merah dosis III (10,8 g/ekor/hari) selama 9 hari, diberi secara peroral.

4.5 Kerangka Operasional Penelitian



Gambar 4.2 Kerangka Operasional Penelitian

4.6 Variabel Penelitian, Definisi Operasional, dan Cara Pengukuran Variabel

4.6.1 Variabel Penelitian

Variabel independen dalam penelitian ini adalah pemberian jus jambu biji merah sementara variabel dependennya adalah hasil pemeriksaan glukosa darah dan resistensi insulin. Untuk variabel kontrolnya adalah pemberian deksametason.

4.6.1 Definisi Operasional

NO	VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	CARA PENGUKURAN DAN METODE PENGUKURAN	SKALA DATA
1	Jus jambu biji merah	Jus jambu biji merah yang dibuat dari daging buah jambu biji merah (tampa biji)	Daging buah jambu biji merah dengan timbangan yang memiliki ketelitian 0,0 Kg.	Rasio
2	Deksametason	Sediaan deksametason yang digunakan berbentuk tablet dengan : 1. Berat 18 mg /tablet (mengandung 0,5 mg deksametason) 2. Dosisnya : 21,6 mg (mengandung 0,6 mg deksametason)	Deksametason ditimbang dengan timbangan yang memiliki ketelitian 0,0 mg, dan diberikan selama 5 hari.	Rasio
3	Glukosa darah puasa	Kadar glukosa darah tikus wistar puasa yang diambil dari bagian ekor untuk pengukuran pada saat pre perlakuan, dan dari intrakardial (jantung) untuk pengukuran pada saat post perlakuan	Pemeriksaan kadar glukosa darah di lakukan laboratorium dengan menggunakan glukosa kit pada saat pre perlakuan, dan dengan metode calorimetri pada saat post perlakuan, yang dinyatakan dalam satuan mg/dL	Rasio
4	Insulin Puasa	Kadar hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino yang dihasilkan oleh sel beta kelenjer pankreas yang diambil dari intrakardial (jantung)	Pemeriksaan kadar insulin di laboratorium menggunakan ELISA kit dalam satuan mU/L	Rasio

NO	VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	CARA PENGUKURAN DAN METODE PENGUKURAN	SKALA DATA
5	Resistensi Insulin	Keadaan ketika konsentrasi normal insulin tidak mampu menghasikan respon biologi normal insulin dalam jaringan, dinyatakan dengan indeks HOMA-IR. Resisten insulin bila > 4	Indek HOMA-IR diperoleh dari pengukuran kadar glukosa darah puasa dan insulin puasa	Rasio

4.7 Alat dan Bahan Penelitian

4.7.1 Alat

4.7.1.1 Alat Pemeliharaan Hewan Coba

1. Kandang dari kotak plastik
2. Kandang dari anyaman kawat
3. Rak tempat menaruh kandang
4. Botol air
5. Tempat pakan

4.7.1.2 Alat Pembuat Jus

1. Baskom plastik
2. Pengaduk
3. Gelas ukur
4. Timbangan
5. Juicer ekstrak buah
6. Pisau

4.7.1.3 Alat Pengukuran Glukosa Darah

1. Glucose meter kit
3. Alkohol

2. Gunting

4.7.1.3 Alat Pengukuran Kadar Insulin

1. Tabung Plasma
2. Pipet 25 L
3. Pipet 100 L
4. Washing buffer
5. Inkubator
6. Rat insulin Elisa kit

4.7.2 Pembuatan Jus Jambu Biji Merah

Jus jambu biji diperoleh dari jambu biji yang telah matang penuh, ditandai dengan warna kulit menjadi kuning merata dan isi buah berwarna merah.

Pengolahan jus perlakuan dilakukan sebagai berikut:

1. Buah jambu biji merah utuh di cuci
2. Dipotong kecil-kecil lalu ditimbang 1 Kg (tanpa biji)
3. Daging buah jambu biji dimasukkan ke Juicer ekstrak buah
4. Dihancurkan selama 5-10 menit
5. Kemudian dituangkan ke gelas ukur (400 ml)
6. Jus jambu biji siap diberikan sesuai dosis yang sudah ditentukan
7. Jus buah jambu biji ditimbang 3,6 g untuk perlakuan kelompok P2
8. Jus buah jambu biji ditimbang 7,2 g untuk perlakuan kelompok P3
9. Jus buah jambu biji ditimbang 10,8 g untuk perlakuan kelompok P4

Dosis jus jambu biji merah yang diberikan dihitung berdasarkan penelitian Trisnowati (2009) yang menyebutkan bahwa pemberian buah jambu biji merah pada manusia sebesar 400 g/hari yang berperan sebagai antioksidan untuk menghambat ROS. Kusmawati (2004) menyatakan bahwa faktor konversi

dari manusia ke tikus dengan berat badan untuk manusia 70 Kg dan berat badan tikus rata-rata 200 g adalah 0,018 jadi $400 \text{ g} \times 0,018 = 7,2 \text{ g/hari/ekor}$ dosis ini digunakan sebagai dosis kedua. Dosis pertama yang digunakan adalah setengah dari dosis kedua, yaitu $0,5 \times 7,2 \text{ g/hari/ekor} = 3,6 \text{ g/hari/ekor}$. Dosis ketiga, yaitu $1,5 \times 7,2 \text{ g} = 10,8 \text{ g/hari/ekor}$.

4.7.3 Pembuatan Suspensi Deksametason

Deksametason dibuat dalam bentuk suspensi karena tidak larut dalam air. Dalam pembuatan suspensi deksametason digunakan CMC Na sebagai suspending agent untuk mendispersikan bahan aktif deksametason yang baik dan homogen. Meningkatkan stabilitas fisika sediaan dengan meningkatkan viskositasnya sehingga laju sedimentasinya lambat (bahan aktif yang terdispersi tidak cepat mengendap kembali). Penggunaan CMC Na biasanya pada kadar 0,25-1%. Dalam penelitian ini digunakan suspensi CMC Na kadar 0,5% dengan cara :

1. Lumpang dipanaskan
2. CMC Na ditimbang 0,5 g
3. CMC Na ditaburkan di air panas sebanyak 20 kali bobot CMC Na mortar hangat, didiamkan 15 menit untuk mendispersikan CMC Na dalam air kemudian diaduk cepat terbentuk mucilago.
4. Ditambahkan air sedikit demi sedikit ke dalam mortar, diaduk hingga homogen dan ditambahkan air sampai 100 mL.

Pembuatan dosis deksametason dengan cara :

1. Tablet deksametason dihancurkan dan ditimbang sebanyak 21,6 mg
2. Deksametason yang sudah ditimbang kemudian dicampurkan dalam 2 ml suspensi larutan CMC Na 0.5%
3. Selanjutnya diperoleh suspensi deksametason 0,6 mg dalam 2 ml suspensi larutan CMC Na 0.5%
4. Kemudian dosis yang diperoleh diberikan secara oral pada tikus.

4.7.4 Prosedur Pengumpulan Data

Data yang diperoleh merupakan data primer yang dikumpulkan dengan cara pengukuran berat badan tikus dan pemeriksaan laboratorium.

1. Kadar insulin diperoleh dari pengambilan serum tikus Wistar dan diukur menggunakan metode ELISA (Lampiran 2)
2. Pengukuran glukosa darah puasa tikus Wistar pada saat pre perlakuan menggunakan glukosa kit (Lampiran 3)
3. Pengukuran glukosa darah puasa tikus Wistar pada saat post perlakuan menggunakan metode calorimetri (Lampiran 4)
4. Penentuan Indeks HOMA-IR setelah diperoleh hasil glukosa darah puasa dan insulin puasa maka dimasukkan kedalam rumus indeks HOMA-IR sebagai berikut :

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Glukosa Darah Puasa (mg/dL)} \times \text{Insulin Darah Puasa (mU/L)}}{405}$$

4.8 Pengolahan dan Analisa Data

Data yang diperoleh akan diolah dan dianalisis dengan menggunakan program komputer (SPSS 16.0 for windows). Analisis akan dilakukan dalam beberapa tahap :

1. Analisis deskriptif untuk mengetahui karakteristik sampel penelitian. Untuk data yang dianalisis secara deskriptif disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi, tabulasi silang, persentase, rata – rata dan standar deviasi (SD).
2. Untuk data yang dianalisis secara analitik dilakukan dengan:
 - a. Uji normalitas, menggunakan analisis distribusi normal dengan uji one sample Kolmogrof-Smirnov, dengan nilai kemaknaan $p > 0,05$ untuk mengetahui apakah data berdistribusi normal atau tidak. Hasil dari uji normalitas ini untuk menentukan langkah selanjutnya, jika berdistribusi normal menggunakan statistik parametrik, namun jika tidak berdistribusi normal menggunakan statistik non parametric.
 - b. Uji homogenitas, menggunakan Levene test, dengan nilai kemaknaan $p > 0,05$, untuk mengetahui apakah data homogen atau tidak. Jika data tidak homogen menggunakan statistik non parametrik, jika data homogen menggunakan statistik parametrik.
 - c. Untuk menguji pengaruh perlakuan menggunakan uji statistik Manova (Multivariate Analysis of Variance), dengan tingkat kepercayaan 95%.
 - 1) Jika probabilitas signifikansi $> 0,05$, maka tidak ada ada perbedaan yang signifikan pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan

- 2) Jika probabilitas signifikansi $< 0,05$, maka ada perbedaan yang signifikan pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan



BAB 5

HASIL DAN ANALISIS DATA

Penelitian ini dilaksanakan pada tanggal 7 – 27 Juli 2016, yang dibagi menjadi 2 tahap yaitu tahap adaptasi selama 7 hari, dan tahap perlakuan selama 2 minggu. Pemeliharaan hewan coba dan pengambilan sampel darah untuk glukosa darah puasa dan insulin darah puasa dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

5.1 Gambaran Umum Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan jenis *Rattus Novergicus galur Wistar*. Besar sampel hewan coba pada awal penelitian adalah sebanyak 30 ekor tikus, sedangkan besar sampel yang dilakukan pengambilan dan analisa sampel darah pada akhir penelitian adalah sebanyak 25 ekor tikus. Berat badan tikus 100-200 gram dengan usia 2-3 bulan dan tikus dalam keadaan sehat serta belum pernah dipergunakan dalam penelitian. Hewan coba diperoleh dari Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Pemberian perlakuan pada masing-masing kelompok sampel yaitu kelompok kontrol negatif yang diberi pakan standar 20 g/hari, kelompok kontrol positif yang diberi pakan standar 20 g/hari kemudian diinduksi deksametason serta kelompok perlakuan yang diberi pakan standar 20 g/hari kemudian diinduksi deksametason dan dengan penambahan pemberian jus jambu biji merah dengan

dosis berbeda untuk tiap kelompok 3,6 g, 7,2 g, 10,8 g/tikus/hari selama 2 minggu.

Pengambilan sampel darah pada tikus untuk pemeriksaan glukosa darah puasa dilakukan 2 kali yaitu pada saat sebelum diberi perlakuan (pre) yaitu setiap kelompok perlakuan diinduksi dengan deksametason sebesar 0,6 gram/hari selama 5 hari, dimana sampel darah glukosa diambil dari bagian ekor tikus dan dianalisa dengan menggunakan glucose kit. Sedangkan pengambilan sampel glukosa darah puasa dan insulin darah puasa pada akhir pemberian perlakuan adalah sebanyak 3 – 5 ml yang berasal dari intrakardial (jantung). Analisa glukosa darah puasa menggunakan metode calorimetri, sedangkan untuk analisa kadar insulin darah puasa menggunakan rat elisa kit.

Pada akhir penelitian dilakukan terminasi pada hewan coba dalam hal ini adalah tikus galur wistar dengan menggunakan teknik euthanasia yang digunakan adalah teknik anastesi inhalasi dengan menggunakan eter. Penelitian ini telah dilakukan uji etik, sehingga prosedur yang dilakukan sesuai dengan prosedur etik pada hewan coba.

5.2 Perbedaan Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa, Insulin Darah Puasa, dan Indeks HOMA IR Tikus Galur Wistar

Hasil data yang diperoleh setelah itu dilakukan analisis dengan menggunakan uji statistik Manova (Multivariate Analysis of Variance), dimana variabel dependen dalam penelitian ini adalah kadar glukosa darah puasa, insulin darah puasa serta indeks HOMA-IR.

Persyaratan uji statistik parametrik antara lain adalah data berdistribusi normal, untuk menentukan apakah data berdistribusi normal atau tidak maka terlebih dahulu di uji dengan one sample Kolmogorov Smirnov, dengan tingkat kepercayaan 95%, sehingga hasil dapat dilihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Uji Normalitas Kadar Glukosa Darah Puasa, Insulin Darah Puasa, Indeks HOMA-IR Pada Tikus Galur Wistar

No.	Variabel	p-value
1	Glukosa Darah Puasa (Pre Perlakuan)	0,325
2	Glukosa Darah Puasa (Post Perlakuan)	0,885
3	Insulin Darah Puasa	0,722
4	Indeks HOMA-IR	0,454

Tabel 5.1 menunjukkan bahwa untuk variabel kadar glukosa darah pre perlakuan, glukosa darah post perlakuan, insulin darah puasa, serta indeks HOMA-IR memiliki p value $> \alpha$ (0,05), yang artinya adalah data berdistribusi normal.

Salah satu persyaratan sebelum dilakukan uji statistik Manova adalah data harus bersifat homogen, sehingga data terlebih dahulu dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan Levene Test, yang hasilnya seperti pada tabel berikut.

Tabel 5.2 Uji Homogenitas Kadar Glukosa Darah Puasa, Insulin Darah Puasa, Indeks HOMA-IR Pada Tikus Galur Wistar

No.	Variabel	p-value
1	Glukosa Darah Puasa (Pre Perlakuan)	0,133
2	Glukosa Darah Puasa (Post Perlakuan)	0,181
3	Insulin Darah Puasa	0,347
4	Indeks HOMA-IR	0,096

Dari tabel 5.2 menunjukkan bahwa data dari variabel dependen yaitu kadar glukosa darah puasa (pre perlakuan), glukosa darah puasa (post perlakuan), insulin darah puasa serta indeks HOMA-IR bersifat homogen, sehingga

memenuhi persyaratan untuk dilakukan uji statistik dengan menggunakan Manova (Multivariate Analysis of Variance).

Adapun hasil uji statistik dengan menggunakan Manova (Multivariate Analysis of Variance), hasilnya disajikan dalam tabel 5.3

Tabel 5.3 Uji Beda Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa, Insulin Darah Puasa, Indeks HOMA-IR Tikus Galur Wistar

Variabel Indenden	Variabel Dependen	p-value
Kelompok	Glukosa Darah Puasa (Pre)	0,000
	Glukosa Darah Puasa (Post)	0,000
	Insulin Darah Puasa	0,001
	Indeks HOMA-IR	0,000

Dari tabel 5.3 menunjukkan bahwa diperoleh p value $< \alpha$ (0,05), yang artinya terdapat pengaruh kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok yang diberi deksametason, dan kelompok perlakuan yang diberi deksametason serta jus jambu biji merah terhadap kadar glukosa darah puasa pre perlakuan, glukosa darah puasa post perlakuan, insulin darah puasa serta indeks HOMA-IR.

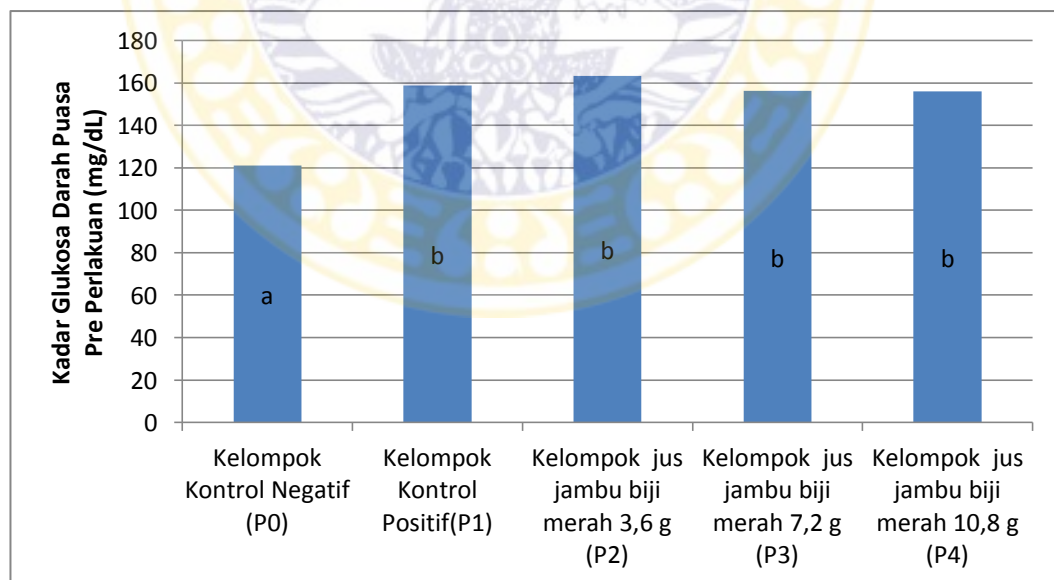
5.2.1 Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) Pre Perlakuan Tikus Galur Wistar

Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) Pre Perlakuan pada tikus galur Wistar jantan pada masing – masing kelompok, hasilnya dapat dilihat pada tabel 5.4.

Tabel 5.4 Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) Pre Test Pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	Mean \pm SD	Minimum	Maksimum
1	Kelompok Kontrol Negatif (P0)	121,00 \pm 5,899	114	130
2	Kelompok Kontrol Positif(P1)	158,80 \pm 16,43	146	185
3	Kelompok jus jambu biji merah 3,6 g (P2)	163,20 \pm 13,14	150	182
4	Kelompok jus jambu biji merah 7,2 g (P3)	156,20 \pm 10,59	148	173
5	Kelompok jus jambu biji merah 10,8 g (P4)	156,00 \pm 8,215	146	165

Rerata kadar Glukosa Darah Puasa pre perlakuan paling tinggi terdapat pada kelompok yang diberikan pakan standar dengan penambahan jus jambu biji merah 3,6 g (P2), yaitu sebesar 163,20 \pm 13,14 mg/dL, dan rerata kadar glukosa darah puasa yang terendah yaitu pada kelompok kontrol sebesar 121,00 \pm 5,899 mg/dL, seperti yang disajikan pada gambar 5.1.



Gambar 5.1 Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) Pre Perlakuan Pada Tikus Galur Wistar

Uji normalitas pada masing-masing kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan dengan menggunakan uji statistik one sample Kolmogorov Smirnov, dapat dilihat pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Uji Normalitas Data Glukosa Darah Puasa (GDP) Pre Perlakuan Pada Kelompok Kontrol Dan Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	p value
1	Kelompok Kontrol Negatif (P0)	0,983
2	Kelompok Kontrol Positif(P1)	0,668
3	Kelompok jus jambu biji merah 3,6 g (P2)	0,961
4	Kelompok jus jambu biji merah 7,2 g (P3)	0,903
5	Kelompok jus jambu biji merah 10,8 g (P4)	0,986

Dari hasil diatas dapat diketahui bahwa dari hasil uji normalitas kadar glukosa darah puasa pre perlakuan pada masing-masing kelompok memiliki nilai p value $> \alpha$ (0,05) yang artinya data kadar glukosa darah puasa pre test terdistribusi normal.

Setelah dilakukan uji normalitas, selanjutnya perlu dilakukan uji homogenitas kadar glukosa darah puasa pre test memiliki nilai p value= 0,133 $> \alpha$ (0,05), hal ini menunjukkan bahwa data kadar glukosa darah puasa pre test adalah homogen.

Hasil uji beda rerata kadar glukosa darah puasa pre perlakuan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dilakukan dengan menggunakan uji Manova dengan tingkat kepercayaan 95% diperoleh p value 0,000, yang artinya ada perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa pre perlakuan karena perbedaan kelompok perlakuan. Untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang berbeda maka uji Manova dilanjutkan dengan uji Post Hoc dengan menggunakan Duncan, dimana perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa seperti yang digambarkan pada gambar 5.1 diatas.

Gambar 5.1 menunjukkan adanya perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa pre perlakuan antara kelompok kontrol (P0) dengan masing-masing kelompok perlakuan yaitu yang diberikan pakan standar dengan kontrol positif (P1), jus jambu biji merah 3,6 g (P2), jus jambu biji merah 7,2 g (P3), serta jus jambu biji merah 10,8 g (P4). Sedangkan rerata kadar glukosa darah puasa pre test (sebelum perlakuan) antara kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan yang diberikan jus jambu biji merah selama 14 hari menunjukkan tidak beda bermakna.

5.2.2 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Galur Wistar Post Perlakuan

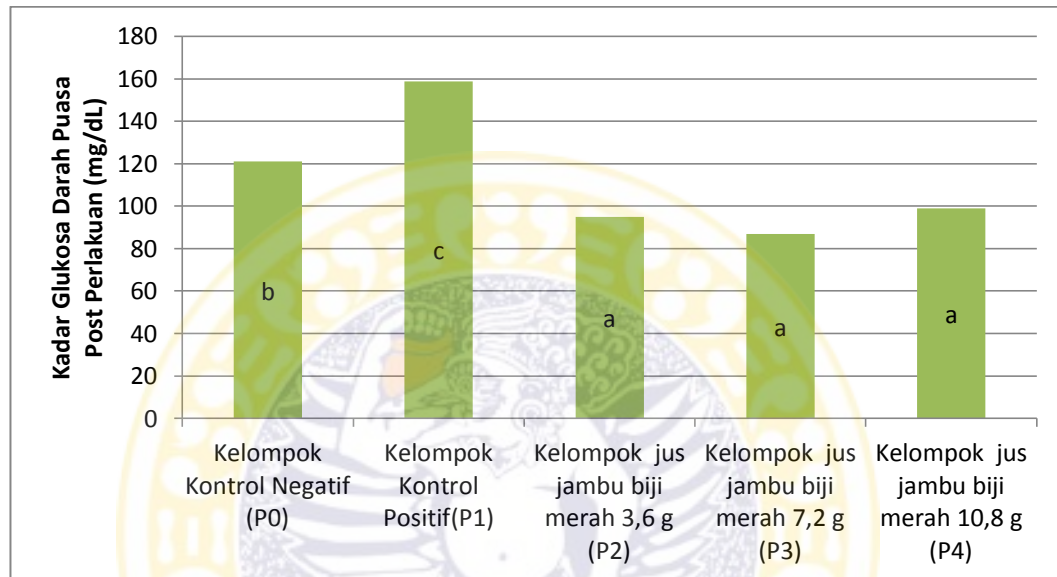
Pengambilan sampel glukosa darah puasa pada tikus galur wistar pada saat akhir penelitian (post perlakuan) dilakukan pada tikus yang diberi perlakuan yaitu yang diberikan pakan standar dengan kontrol positif (P1), jus jambu biji merah 3,6 g (P2), jus jambu biji merah 7,2 g (P3), serta jus jambu biji merah 10,8 g (P4).

Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) post perlakuan pada tikus galur wistar jantan pada masing – masing kelompok dapat dilihat pada tabel 5.6

Tabel 5.6 Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) Post Test Pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	Mean \pm SD	Minimum	Maksimum
1	Kelompok Kontrol Negatif (P0)	121,00 \pm 5,899	114	130
2	Kelompok Kontrol Positif(P1)	158,80 \pm 16,43	146	185
3	Kelompok jus jambu biji merah 3,6 g (P2)	95,000 \pm 17,84	72	113
4	Kelompok jus jambu biji merah 7,2 g (P3)	87,000 \pm 11,24	75	101
5	Kelompok jus jambu biji merah 10,8 g (P4)	99,000 \pm 16,00	74	113

Rerata kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) post perlakuan yang paling rendah terdapat pada kelompok yang diberikan pakan standar dengan penambahan jus jambu biji merah 7,2 g (P3), yaitu sebesar $87,000 \pm 11,24$ mg/dL, yang digambarkan pada gambar 5.2.



Gambar 5.2 Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa Post Perlakuan Tikus Galur Wistar

Uji normalitas pada masing-masing kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan dengan menggunakan one sample Kolmogorov Smirnov dapat dilihat pada tabel 5.7.

Tabel 5.7 Uji Normalitas Data Glukosa Darah Puasa (GDP) Post Perlakuan Pada Kelompok Kontrol Dan Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	p value
1	Kelompok Kontrol Negatif (P0)	0,983
2	Kelompok Kontrol Positif (P1)	0,668
3	Kelompok jus jambu biji merah 3,6 g (P2)	0,928
4	Kelompok jus jambu biji merah 7,2 g (P3)	0,994
5	Kelompok jus jambu biji merah 10,8 g (P4)	0,993

Dari hasil diatas dapat diketahui bahwa uji normalitas kadar glukosa darah post test pada masing-masing kelompok memiliki nilai p value $> \alpha$ (0,05) yang artinya data kadar glukosa darah puasa post test terdistribusi normal.

Perbedaan kadar glukosa darah puasa post test antara kelompok kontrol maupun dengan kelompok perlakuan dilakukan menggunakan uji Manova dengan tingkat kepercayaan 95% diperoleh p value 0,000, yang artinya ada perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa post perlakuan yang disebabkan karena perbedaan kelompok perlakuan. Untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang berbeda maka uji Manova dilanjutkan dengan uji Post Hoc dengan menggunakan Duncan, dimana perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa seperti yang digambarkan pada gambar 5.2 yang menunjukkan adanya perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa post test antara kelompok kontrol negatif (P0) dengan kontrol positif (P1) maupun dengan masing-masing kelompok perlakuan yaitu yang diberikan pakan standar dengan penambahan jus jambu biji merah 3,6 g (P2), jus jambu biji merah 7,2 g (P3), serta jus jambu biji merah 10,8 g (P4), namun tidak ada perbedaan kadar glukosa darah post perlakuan diantara kelompok perlakuan yang diberi jus jambu biji merah.

5.2.3 Kadar Insulin Darah Puasa Tikus Galur Wistar

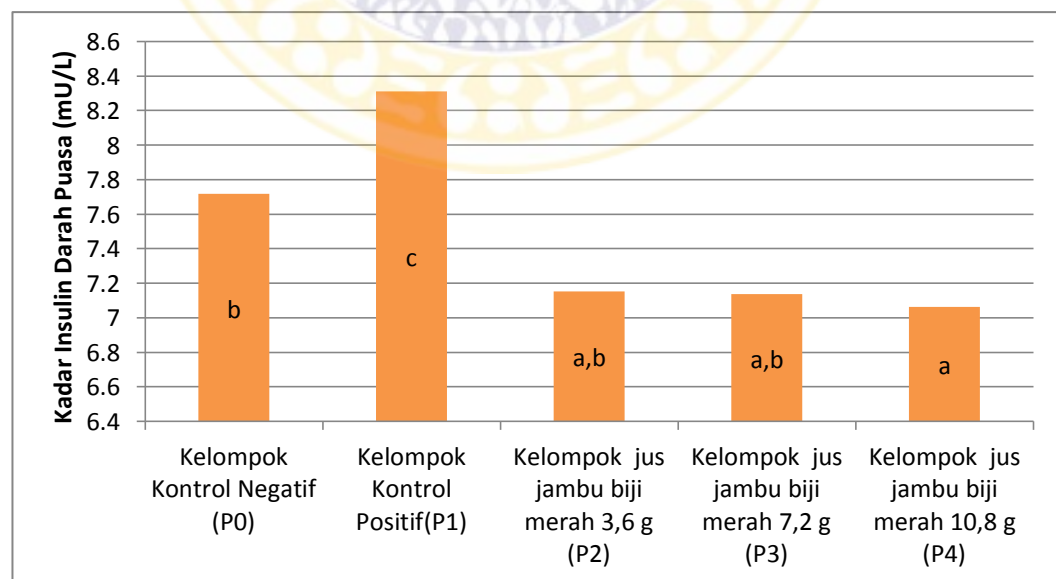
Pengambilan sampel darah insulin puasa dilakukan pada awal penelitian untuk kelompok kontrol negatif (P0) dan Kontrol positif (P1), sedangkan untuk kelompok perlakuan diambil sampel darah insulin puasa pada akhir penelitian, pengukuran kadar insulin darah puasa pada tikus galur wistar dilakukan dengan

rat analisa kit, rerata kadar insulin darah puasa pada tikus galur wistar jantan disajikan pada tabel 5.8.

Tabel 5.8 Rerata Kadar Insulin Darah Puasa (mU/L) Pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	Mean \pm SD	Minimum	Maksimum
1	Kelompok Kontrol Negatif (P0)	7,7180 \pm 0,45069	7,24	8,36
2	Kelompok Kontrol Positif(P1)	8,3120 \pm 0,59445	7,60	9,16
3	Kelompok jus jambu biji merah 3,6 g (P2)	7,1520 \pm 0,44556	6,71	7,71
4	Kelompok jus jambu biji merah 7,2 g (P3)	7,1360 \pm 0,21755	6,78	7,35
5	Kelompok jus jambu biji merah 10,8 g (P4)	7,0620 \pm 0,41686	6,73	7,71

Tabel 5.8 menunjukkan rerata kadar insulin puasa pada tikus galur wistar yang tertinggi adalah pada kelompok yang diberi pakan standar yang diinduksi dengan deksametason yaitu kontrol Positif (P1), yaitu sebesar 8,3120 \pm 0,59445 mU/L. Rerata kadar insulin darah puasa dari kelima kelompok penelitian tersebut disajikan pada gambar 5.3.



Gambar 5.3 Rerata Kadar Insulin Darah Puasa Tikus Galur Wistar

Data uji normalitas dari kelima kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan, disajikan dalam tabel 5.9.

Tabel 5.9 Uji Normalitas Data Insulin Darah Puasa Pada Kelompok Kontrol Dan Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	p value
1	Kelompok Kontrol Negatif (P0)	0,983
2	Kelompok Kontrol Positif(P1)	0,668
3	Kelompok jus jambu biji merah 3,6 g (P2)	0,961
4	Kelompok jus jambu biji merah 7,2 g (P3)	0,903
5	Kelompok jus jambu biji merah 10,8 g (P4)	0,986

Dari hasil diatas dapat diketahui bahwa uji normalitas kadar insulin darah puasa pada masing-masing kelompok memiliki nilai p value $> \alpha$ (0,05), yang artinya data rerata kadar insulin darah puasa terdistribusi normal.

Uji beda rerata kadar insulin darah puasa antara kelima kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok yang diberi perlakuan menggunakan uji statistik Manova dengan tingkat kepercayaan 95% menunjukkan p value $(0,001) < \alpha$ (0,05) bahwa perbedaan kadar insulin darah puasa pada tikus galur Wistar dipengaruhi oleh perbedaan kelompok. Untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang berbeda, maka uji Manova dilanjutkan dengan uji Post Hoc dengan menggunakan Duncan.

Hasil uji Post Hoc dengan menggunakan Duncan menunjukkan rerata kadar insulin darah puasa antara kelompok kontrol negatif (P0) dengan kelompok kontrol positif (P1) dan kelompok yang diberi jus jambu biji merah 10,8 g (P4) terdapat perbedaan rerata kadar insulin darah puasa, sedangkan rerata insulin darah puasa antara kelompok kontrol negatif (P0) dengan kelompok yang diberi

jus jambu biji merah 3,6 g (P2), jus jambu biji merah 7,2 g (P3) secara statistik tidak beda bermakna.

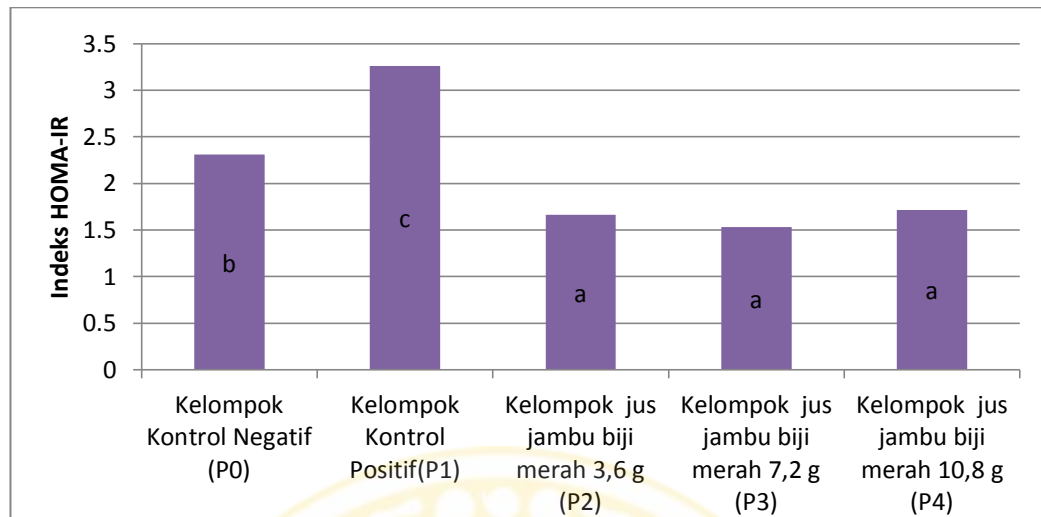
5.2.4 Indeks HOMA-IR Tikus Galur Wistar

Indeks HOMA IR (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance) adalah indikator resistensi insulin yang diperoleh dari hasil pengukuran glukosa darah puasa post test dan insulin darah puasa, kemudian dimasukkan ke dalam rumus. Data rerata indeks HOMA IR pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan disajikan pada tabel 5.10.

Tabel 5.10 Rerata Indeks HOMA IR Pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	Mean \pm SD	Minimum	Maksimum
1	Kelompok Kontrol Negatif (P0)	2,3120 \pm 0,05630	2,22	2,36
2	Kelompok Kontrol Positif(P1)	3,2600 \pm 0,41352	2,80	3,89
3	Kelompok jus jambu biji merah 3,6 g (P2)	1,6620 \pm 0,23403	1,37	1,90
4	Kelompok jus jambu biji merah 7,2 g (P3)	1,5320 \pm 0,21052	1,34	1,78
5	Kelompok jus jambu biji merah 10,8 g (P4)	1,7180 \pm 0,24067	1,41	2,02

Tabel 5.10 menunjukkan bahwa rerata indeks HOMA IR diantara kelima kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan, nilai yang tertinggi adalah pada kelompok yang diberikan pakan standar yang diinduksi deksametason yaitu kontrol Positif (P1) yaitu sebesar 3,2600 \pm 0,41352. Untuk melihat gambaran rerata indeks HOMA-IR pada tikus galur wistar jantan dapat dilihat pada gambar 5.4.



Gambar 5.4 Rerata Indeks HOMA-IR Tikus Galur Wistar

Dilakukan uji normalitas dari data kadar insulin darah puasa pada kelima kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan dengan menggunakan uji one sample Kolmogorov Smirnov, seperti yang disajikan dalam tabel 5.11.

Tabel 5. 11 Uji Normalitas Data Indeks HOMA-IR Pada Kelompok Kontrol Dan Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	p value
1	Kelompok Kontrol Negatif (P0)	0,961
2	Kelompok Kontrol Positif (P1)	0,991
3	Kelompok jus jambu biji merah 3,6 g (P2)	0,977
4	Kelompok jus jambu biji merah 7,2 g (P3)	0,750
5	Kelompok jus jambu biji merah 10,8 g (P4)	1,000

Dari hasil diatas dapat diketahui bahwa uji normalitas indeks HOMA-IR pada masing-masing kelompok memiliki nilai p value $> \alpha$ yang artinya data kadar insulin darah puasa terdistribusi normal.

Uji beda rerata indeks HOMA-IR antara pasangan dari kelima kelompok menggunakan uji statistik Manova dengan tingkat kepercayaan 95% dimana diperoleh hasil p value $(0,000) < \alpha (0,05)$ yang artinya perbedaan indeks HOMA-

IR dipengaruhi perbedaan kelompok perlakuan. Untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang berbeda maka uji Manova dilanjutkan dengan uji Post Hoc dengan menggunakan Duncan seperti yang digambarkan pada gambar 5.4.

Hasil uji Post Hoc dengan menggunakan Duncan menunjukkan adanya perbedaan rerata indeks HOMA-IR kelompok kontrol negatif (P0) dan kontrol positif (P1) dan dengan masing-masing kelompok perlakuan yaitu yang diberikan pakan standar dengan jus jambu biji merah 3,6 g (P2), jus jambu biji merah 7,2 g (P3), serta jus jambu biji merah 10,8 g (P4). Dan rerata indeks HOMA-IR pada kelompok kontrol positif (P1) secara statistik beda bermakna dengan kelompok yang diberi perlakuan jus jambu biji merah dengan dosis 3,6 g/hari, 7,2 g/hari dan 10,8 g/hari. Namun diantara ketiga kelompok perlakuan tersebut rerata indeks HOMA-IR secara statistik tidak beda bermakna.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Galur Wistar

6.1.1 Kadar Glukosa Darah Puasa Pre Test Pada Tikus Galur Wistar

Pada penelitian ini, semua kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan terlebih dahulu dilakukan pengambilan sampel glukosa darah puasa pada saat sebelum pemberian perlakuan jus jambu biji merah, namun untuk kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan telah diinduksi dengan deksametason dengan dosis 0,6 mg/ekor/hari. Dan hasilnya menunjukkan rerata kadar glukosa darah puasa yang terendah adalah pada kelompok kontrol negatif, yaitu kelompok yang tidak diinduksi dengan deksametason.

Rerata kadar glukosa darah puasa antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Hal ini disebabkan karena obat glukokortikoid dapat mengakibatkan terjadinya hiperglikemia. Hiperglikemia adalah peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh glukoneogenesis yang berlebihan dan dapat juga disebabkan oleh efek insulin yang tidak adekuat. Peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh glukoneogenesis yang berlebihan karena pemecahan asam amino dan gliserol yang diubah jadi glukosa sehingga tubuh akan mengalami kelebihan glukosa. Bila keadaan tersebut terjadi dalam waktu yang lama dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin (Katzung, 2007).

Deksametason adalah golongan sintetis kelas glukokortikoid golongan obat steroid yang memiliki efek anti-inflamasi dan immunosupresan. Salah satu efek dari deksametason adalah meningkatkan glukoneogenesis, yaitu pembentukan glukosa dari protein sehingga beresiko meningkatkan gula darah (Aprilia, 2013; Katzung, 2007).

Deksametason mempunyai efek metabolit, antara lain penurunan uptake penggunaan glukosa pada jaringan perifer seperti otot rangka dan jaringan adiposit. Penurunan penggunaan glukosa disebabkan karena penurunan aktifitas insulin terhadap reseptor insulin atau resistensi insulin atau resistensi jaringan terhadap insulin sedangkan buah jambu biji merah mengandung antioksidan berupa flavonoid yang memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sekresi insulin dan meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin (Neal, 2002).

Hiperglikemia menyebabkan radikal bebas sehingga terjadinya autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan. Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif (Ueno et al, 2002).

Stres oksidatif adalah kondisi yang disebabkan oleh meningkatnya produksi radikal bebas (reactive oxygen species) melebihi kemampuan perlindungan antioksidan alami. Hiperglikemia terbukti meningkatkan stres oksidatif yang mengakibatkan berkurangnya jumlah glukosa transport (GLUT) dan berdampak pada peningkatan resistensi insulin, lemahnya insulin signaling dan mengganggu sekresi insulin oleh sel β pankreas (Kaneto et al., 1999).

6.1.2 Kadar Glukosa Darah Puasa Post Test Pada Tikus Galur Wistar

Pemeriksaan sampel glukosa darah puasa post test pada tikus galur Wistar dilakukan pada kelompok yang mendapat pakan standar 20 g/hari dan air minum secara ad libitum dengan penambahan jus jambu biji merah dengan dosis 3,6 g/ekor/hari, 7,2 g/ekor/hari, 10,8 g/ekor/hari. Hasilnya menunjukkan bahwa rerata kadar glukosa darah puasa yang terendah adalah pada kelompok perlakuan yang diberi jus jambu biji merah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kontrol positif.

Apriyanti (2012) mengemukakan bahwa mengendalikan kadar glukosa darah agar kembali normal merupakan cara terbaik yang dapat dilakukan untuk menghindari terjadinya diabetes mellitus. Ada berbagai macam cara untuk mengendalikan kadar glukosa dalam darah, diantaranya dengan terapi farmakologi dan terapi dengan antioksidan. Terapi farmakologi memiliki efek yang merugikan seperti kerusakan ginjal dan hati apabila digunakan dalam jangka waktu yang lama. Sedangkan terapi antioksidan dinilai memiliki kemampuan yang efektif tanpa efek samping.

Penelitian santi (2013) menyatakan ada perbedaan yang signifikan konsentrasi glukosa darah pada tikus kelompok kontrol dan kelompok yang diberi perlakuan jus jambu biji merah dosis 2 g/tikus/hari sebanyak 3 ml selama 10 hari. Jus jambu biji yang diberikan mempunyai efek lebih baik dalam menurunkan glukosa darah pada tikus putih jantan.

Hiperglikemia pada prediabetes menyebabkan peningkatan stress oksidatif dan penurunan antioksidan endogen (yang diproduksi tubuh), oleh sebab itu tubuh memerlukan antioksidan eksogen. Antioksidan eksogen dapat diperoleh dengan meningkatkan asupan antioksidan seperti vitamin A, beta karoten, vitamin C, vitamin E, polifenol, flavonoid, isoflavon dan oleoresin. Asupan antioksidan merupakan proteksi terhadap progresivitas prediabetes dengan menghambat reaksi peroksidasi yang merusak sel beta pankreas. Kandungan antioksidan alami yang ada di dalam jambu biji berupa senyawa polifenol (flavonoid dan fenol). Beberapa penelitian menunjukkan pemberian antioksidan dari jambu biji mampu menstabilkan reaksi radikal bebas dan bersifat preventif (Santi, 2013).

Jambu biji juga mengandung berbagai macam senyawa kimia (fitokimia) yang sangat bermanfaat bagi tubuh. Fitokimia tersebut adalah asam oksalat, asam malat, saponin gabungan dengan oleanolic, flavonoid, guajavarin, quercetin, minyak atserin, fenol, dan β -caryophyllene (Priya, 2011).

Menurut penelitian Owen et al (2008) menyebutkan bahwa kebiasaan mengkonsumsi *Psidium guajava* L di 3 wilayah Papua New Guinea (Kalo, Koki dan Wanigela) dimana frekuensi konsumsi jambu biji paling sering pada wilayah Kalo menunjukkan bahwa rerata kadar glukosa darah puasa penduduk wilayah

tersebut paling rendah dibandingkan 2 wilayah lainnya, Psidium guajava L dapat mencegah perkembangan DM tipe 2, disebabkan varietas jambu biji memiliki insulin like activity yang tertinggi dibandingkan dengan konsumsi buah lokal lainnya seperti Betel quid, Noni dan Mangrove bean.

Jus jambu biji merah yang digunakan pada penelitian ini, terlebih dahulu dilakukan uji kandungan flavonoid dan vitamin C, dengan hasil sebagai berikut :

Tabel 6.1 Hasil Uji Laboratorium Jus Jambu Biji Merah

No	Uji Laboratorium	Berat (mg/100g)
1.	Vitamin C	126,50
2.	Flavonoid	85,52

Flavonoid dapat berperan dalam kerusakan jaringan pankreas yang diakibatkan oleh alkilasi DNA dari induksi obat-obatan sehingga dapat memperbaiki morfologi pankreas tikus. Flavonoid dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes yang mampu meregenerasi sel pada pulau Langerhans. Flavonoid bersifat hipoglikemik dengan cara meningkatkan glikogenesis (proses pembentukan glikogen dari glukosa) sehingga tidak terjadi kenaikan glukosa di dalam darah (Pieta, 2000).

Pentingnya vitamin C untuk pengaturan gula darah telah terbukti secara klinik. Studi yang dilakukan terhadap 56 penderita prediabetes menunjukkan bahwa pemberian 2 gram vitamin C perhari dapat memperbaiki pengendalian kadar gula darah. Dosis vitamin C yang dianjurkan untuk penderita prediabetes dan diabetes berkisar antara 500-1000 mg/ hari, tergantung kondisi individu. Vitamin C yang berperan sebagai antioksidan dapat mengurangi resistensi insulin dengan meningkatkan fungsi endotel dan menurunkan stress oksidatif.

Berdasarkan sebuah penelitian membuktikan bahwa mengkonsumsi vitamin C 1000 mg/hari signifikan menurunkan kadar glukosa darah puasa (Afkhami,2007).

Vitamin C merupakan antioksidan yang memiliki peranan penting di dalam sel dan plasma sebagai pencegahan efektif bagi berbagai jenis radikal bebas dan berfungsi juga sebagai agen pereduksi (mendonorkan elektron) radikal bebas serta menonaktifkannya. Pemberian vitamin C sebagai antioksidan dapat menghambat proses oksidasi didalam tubuh sehingga mampu mencegah terbentuknya radikal bebas maupun kerusakan sel lebih lanjut.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar glukosa darah puasa diantara ketiga kelompok perlakuan yang diberi jus jambu biji merah secara statistik tidak beda bermakna, yang artinya pemberian dosis jus jambu biji merah yang paling rendah yaitu 3,6 g/ekor/hari sampai yang paling tinggi yaitu sebesar 10,8 g/hari mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus galur wistar prediabetes.

6.2 Kadar Insulin Darah Puasa Tikus Galur Wistar

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa perbedaan kadar insulin darah puasa pada tikus galur Wistar dipengaruhi oleh perbedaan kelompok, dimana kelompok kontrol positif memiliki rerata kadar insulin darah puasa yang paling tinggi, sedangkan untuk kelompok perlakuan yang diberi jus jambu biji merah memiliki rerata kadar insulin darah puasa yang rendah. Rerata kadar insulin darah puasa antara kelompok kontrol positif dengan dengan kelompok perlakuan yang diberi jus jambu biji merah secara statistik terdapat perbedaan yang signifikan,

sedangkan rerata kadar insulin darah puasa antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan.

Jambu biji merah (*Psidium guajava* L) memiliki kandungan flavonoid dengan jenis morin yang bekerja di isoform glukosa transporter GLUT4 dengan target molekul insulin reseptor, IRS, dan PI3K. Beberapa hipotesis penelitian menunjukkan bahwa beberapa flavonoids dapat meningkatkan ekspresi GLUT4 dan aktifitas PI3K/Akt yang mengembalikan sensitivitas insulin dan memungkinkan menjadi terapi bagi pengobatan diabetes (Hajiaghaalipour, et al., 2015).

Penelitian Li et al (2015) menunjukkan bahwa pengaruh jambu biji merah pada kadar insulin darah puasa mencit yang diberi jambu biji merah 1%, 2% dan 5% tidak beda bermakna secara statistik dengan kelompok kontrol, namun beda bermakna dengan kelompok tikus yang diinduksi dengan streptozotocin (STZ) yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas secara kronis dan menurunkan sekresi insulin.

Penurunan kadar glukosa darah puasa dan penurunan Kadar insulin puasa masih dalam batas yang normal. Untuk mengetahui kadar glukosa darah yang normal menurut WHO (2005) agar tetap bisa menjaga kadar glukosa darah tidak terlalu tinggi atau terlalu rendah. Ketika puasa 4 - 7 mmol/l atau 72 - 126 mg/dl dan 90 menit setelah makan 10 mmol/l atau 180 mg/dl.

Kadar glukosa darah minimum sebesar 40-60 mg/dL yang diperlukan untuk menyediakan energi bagi susunan saraf pusat sebagai sumber energi utama. Kadar glukosa darah normal pada saat puasa yaitu 80-110 mg/dl dan setelah

makan yaitu 110-160 gr/dl. Hormon yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah hormon insulin. Hormon insulin yang dihasilkan akan sebanding dengan jumlah glukosa yang ada di dalam darah (Depkes, 2003).

Pada penelitian ini kadar insulin darah puasa pada kelompok perlakuan yang berbeda bermakna dengan kontrol positif, mengindikasikan adanya sumbangan perbaikan pada regulasi reseptor insulin yang berperan dalam penurunan kadar glukosa darah. Hal tersebut secara tidak langsung berhubungan juga dengan perbaikan ekspose GLUT-4 ke permukaan. Perbaikan pada regulasi reseptor insulin merupakan penyebab penurunan kadar glukosa darah puasa yang disertai dengan perbaikan toleransi sel terhadap glukosa.

6.3 Indeks HOMA-IR Pada Tikus Galur Wistar

Resistensi insulin adalah kondisi dimana tubuh menjadi resisten (tidak respon) terhadap insulin, khususnya pada fungsinya untuk menjaga kadar glukosa darah di dalam tubuh tetap berada pada keadaan yang normal. Resistensi insulin biasanya telah terjadi jauh sebelum munculnya penyakit prediabetes. Meningkatnya kadar glukosa dalam darah menyebabkan insulin tidak dapat menjalankan fungsinya sebagaimana mestinya, yaitu mensirkulasikan glukosa. Akibatnya glukosa semakin menumpuk di dalam aliran darah dan kadar gula darah semakin tinggi. Pankreas akan melepas lebih banyak insulin untuk menyeimbangkan gula darah, namun sebagian besar dari insulin tersebut tidak akan berfungsi efektif (Barasi, 2009).

Rerata indeks HOMA-IR yang merupakan indikator resistensi insulin pada tikus galur Wistar dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif memiliki indeks HOMA-IR yang tertinggi jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif maupun kelompok yang diberi perlakuan jus jambu biji merah, yang artinya kelompok kontrol positif memiliki sensitivitas insulin paling rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif dan kelompok yang diberi jus jambu biji merah.

Deksametason mengakibatkan resistensi insulin (Neeharika et al., 2012). Glukokortikoid juga menurunkan sensitivitas hepar terhadap insulin dengan cara meningkatkan pengeluaran glukosa hepatic. Deksametason merupakan glukokortikoid yang memiliki aktivitas efek anti inflamasi, mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Hal ini menyebabkan glukoneogenesis di jaringan perifer dan hepar. Pemberian deksametason dalam waktu yang lama akan meningkatkan glukosa darah, serta resistensi terhadap insulin, sehingga menimbulkan gejala seperti penderita diabetes yakni terjadi hiperglikemia (Suherman, 2009).

Efek dari metabolisme deksametason adalah meningkatnya kecepatan glukoneogenesis di hepar sampai sepuluh kali lipat yang disebabkan oleh dua faktor, pertama melalui peningkatan aktivitas dan ekspresi dari enzim yang diperlukan untuk glukoneogenesis seperti phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) yang mengkatalis pyruvate menjadi phosphonolpyruvate sebagai senyawa dasar untuk glukoneogenesis dan glukosa-6-phosphatase (G6Pase) yang

menghidrolisis glukosa bebas di hati dan ginjal, Kedua dengan cara memobilisasi sebagian besar asam amino dari otot rangka (Davani, 2003).

Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Ardekani (2007) menyebutkan adanya penurunan kadar vitamin C dalam prediabetes. Vitamin C secara struktural mirip dengan glukosa dan dapat menggantikan glukosa dalam berbagai reaksi kimia, sehingga efektif untuk pencegahan glikosilasi protein non enzimatik.

Vitamin C adalah antioksidan non-enzimatik, berperan penting dalam melindungi kerusakan sel akibat radikal bebas yaitu auto oksidasi glukosa, glikosilasi protein yang terlibat dalam pembentukan stres oksidatif dan etiologi terjadinya diabetes mellitus. Vitamin C mengurangi toksisitas glukosa yang berkontribusi mencegah penurunan massa sel β dan kadar insulin. Berkurangnya kadar glukosa darah karena vitamin C berperan dalam modulasi kerja insulin pada prediabetes. Peningkatan kerja insulin yang dimediasi vitamin C terutama disebabkan oleh peningkatan metabolisme glukosa non-oksidatif (Winarsi, 2013).

Rerata indeks HOMA-IR diantara ketiga kelompok perlakuan yang diberi jus jambu biji merah menunjukkan tidak memiliki perbedaan yang signifikan, namun nilai indeks HOMA-IR yang paling rendah diantara ketiga kelompok tersebut adalah pada kelompok P3 yaitu kelompok yang diberi pakan standar 20 g/hari dan air minum ad libitum serta diberi jus jambu biji merah 7,2 g/ekor/hari.

Telah dibuktikan bahwa penderita prediabetes memiliki tingkat stres oksidatif yang lebih tinggi dibandingkan kondisi normal. Menurut Ruhe et al (2001), pemberian antioksidan dapat mengikat radikal bebas sehingga mampu menurunkan resiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2 dan bermanfaat dalam

mengurangi resistensi insulin. Saat ini, makanan yang mengandung flavonoid cukup menarik perhatian karena berperan sebagai antioksidan.

Flavonoid adalah kelompok besar dari setidaknya 6000 senyawa phenolic yang ditemukan didalam buah, sayuran, kacang-kacangan, coklat, teh, kedelai, red wine, dan produk herbal. Flavonoid memiliki kemampuan untuk mengikat radikal bebas dan chelate metals, dimana terdapat hipotesis yang menyebutkan hubungan antara diabetes dan inflamasi dengan potensi flavonoid atau makanan yang diperkaya flavonoid yang dapat menurunkan risiko diabetes mellitus. Jambu biji merah atau dengan nama latin *Psidium guajava* L merupakan salah satu sumber flavonoid dengan jenis morin (Vinayagam & Xu, 2015).

Berdasarkan penelitian Sendrayperumal et al (2014) dalam Vinayagam & Xu tahun 2015 menunjukkan bahwa pemberian secara oral dari morin selama 30 hari secara signifikan mampu memperbaiki hiperglikemia, intoleransi glukosa dan resistensi insulin, sehingga morin melalui efek metabolik, memiliki beberapa efek yang menguntungkan untuk pencegahan diabetes.

Flavonoid berfungsi dalam menghambat enzim glukosidase dan alfa amilase sehingga pemecahan karbohidrat menjadi monosakarida menjadi gagal dan glukosa tidak dapat diserap oleh usus. Dan menurut Singab et al (2005), flavonoid mampu berperan sebagai senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas. Sehingga dapat mencegah kerusakan sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Flavonoid dapat berperan sebagai zat antioksidan. Kemampuan flavonoid sebagai antioksidan mampu menurunkan stres oksidatif dan mengurangi ROS. Hal

ini menimbulkan efek protektif terhadap sel β pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin.

Pada penelitian ini pemberian deksametason dapat meningkatkan Indeks HOMA-IR yang merupakan indikator resistensi insulin pada tikus galur Wistar jantan, namun dengan pemberian jus jambu biji merah dengan berbagai dosis baik dosis terendah (3,6 g/ekor/hari) dan dosis tertinggi (10,8 g/ekor/hari) nilai indeks HOMA-IR dapat menurun, hal ini disebabkan karena jus jambu biji merah mengandung tinggi flavonoid dan vitamin C, dimana kedua zat tersebut adalah sumber antioksidan yang berperan untuk menghambat stress oksidatif yang disebabkan karena meningkatnya ROS, sehingga meningkatkan fosforilasi IRS pada tyrosin dan aktivasi PI3 Kinase dan pada selanjutnya meningkatkan uptake glukosa ke dalam sel.

Risiko kekurangan makanan dari flavonoid pada dasarnya identik dengan rendah asupan sayuran dan buah-buahan. Sejauh ini cara terbaik untuk memastikan asupan flavonoid yang cukup adalah dengan memaksimalkan asupan makanan alami berwarna cerah dan buah-buahan yang menyediakan flavonoid untuk meningkatkan asupan flavonoid harian. Pada dasarnya flavonoid dan vitamin C kerjanya bersifat sinergis karena flavonoid mempengaruhi peyerapan vitamin C dan juga membantu mengatur fungsi enzim yang disebut askorbat oksidase, yang mengubah vitamin C dalam bentuk non-vitamin (monodehydroascorbate). Kelebihan konsumsi flavonoid dan vitamin C dalam diet tidak menyebabkan risiko toksisitas karena flavonoid dan vitamin C larut dalam air (Gebhardt et al.,2003).

Dibutuhkan konsumsi berbagai makanan yang berbeda untuk memberikan asupan harian flavonoid. United States Department of Agriculture (USDA) memperkirakan bahwa di Amerika, konsumsi harian flavonoid rata-rata orang dewasa adalah sekitar 250-275 miligram dengan sekitar setengah dari total konsumsi berasal dari buah dan sayur. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan konsumsi sayuran dan buah-buahan setidaknya 400 g atau 5 porsi sehari sebagai sumber flavonoid dan vitamin C (WHO, 2004).

Berdasarkan penelitian Sattanathan et al (2011) menunjukkan bahwa pemberian suplemen flavonoid 500 mg kepada 30 pasien selama 60 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa secara signifikan, dimana flavonoid diperlukan oleh beta pankreas untuk aktif menghasilkan insulin.

Jika dosis 500 mg/hari kepada manusia dikonversikan ke tikus galur wistar, maka dosis flavonoid yang diperlukan adalah sebesar 9 mg/ekor/hari, sedangkan kandungan flavonoid dalam 3,6 g jus jambu biji merah adalah 3,1 mg, 7,2 g jus jambu biji merah mengandung 6,2 mg flavonoid, dan 10,8 g jus jambu biji merah 9,2 mg flavonoid, dimana dalam penelitian ini dosis flavonoid yang dipergunakan adalah dalam batas aman.

Pemberian dosis flavonoid 100 mg/kg, 200 mg/kg dan 400 mg/kg yang diberikan selama 28 hari kepada tikus Wistar yang telah diinduksi fruktosa menunjukkan bahwa kadar glukosa darah puasa tikus Wistar tidak terjadi peningkatan kadar glukosa darah puasa, dimana pemberian fruktosa jangka panjang menyebabkan penurunan sensitivitas insulin dan toleransi glukosa (Yerima et al., 2014)

Konsumsi jus jambu biji merah setiap hari dengan dosis 3,6 g/ekor/hari, 7,2 g/ekor/hari dan 10,8 g/ekor/hari ternyata mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa dan menurunkan indeks HOMA-IR yang merupakan indikator resistensi insulin pada tikus galur wistar pradiabetes selama 14 hari, jika dosis tersebut dikonversikan untuk konsumsi manusia dengan berat badan 70 Kg dengan menggunakan tabel Lauren Bacharach maka jus jambu biji merah yang dikonsumsi setiap hari untuk dapat mencegah terjadinya Diabetes Mellitus adalah sebanyak 200 – 600 g/hari atau setara dengan 1 – 3 gelas jus jambu biji merah per hari tanpa adanya penambahan gula pasir.

Jika dikonversikan dengan berat badan rata-rata orang Indonesia yaitu 50 Kg, maka konsumsi jus jambu biji merah yang dianjurkan adalah sebesar 143 – 428 g/hari, jika dikonversikan ke dalam Ukuran Rumah Tangga (URT) adalah setara dengan $\frac{3}{4}$ - $2 \frac{1}{4}$ gelas jus jambu biji merah per hari tanpa adanya penambahan gula pasir.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Terdapat peningkatan kadar glukosa darah puasa tikus galur Wistar yang diinduksi dengan deksametason, dan terjadi penurunan kadar glukosa darah puasa pada ketiga kelompok perlakuan yang diberi jus jambu biji merah dalam berbagai dosis pemberian disebabkan karena aktifitas antioksidan.
2. Terjadi penurunan kadar insulin darah puasa tikus galur Wistar yang telah diinduksi dengan deksametason dan kemudian diberi jus jambu biji merah terutama yang diberi dosis 10,8 g/ekor/hari.
3. Jus jambu biji merah baik dosis tertinggi maupun terendah secara efektif dapat menurunkan indeks HOMA-IR (indikator resistensi insulin), yang artinya dapat meningkatkan sensitivitas insulin.

7.2 Saran

1. Bagi masyarakat dianjurkan untuk mengkonsumsi $\frac{3}{4}$ - 2 $\frac{1}{4}$ gelas jus jambu biji merah per hari yang merupakan sumber flavonoid dan vitamin C (antioksidan) sebagai upaya pencegahan penyakit Diabetes Mellitus.
2. Untuk selanjutnya perlu dilakukan penelitian time series yang diaplikasikan terhadap manusia sehingga dapat lebih memperkuat manfaat jus jambu biji merah sebagai sumber flavonoid dan vitamin C untuk antidiabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Astawan, M. 2004. Jambu Biji, Buah Menyehatkan. Teknologi Pangan dan Gizi. Fakultas Teknologi Pertanian-IPB, Bogor.
- Afkhami, Mohammad. 2007. Effect of Vitamin C on Blood Glucose, Serum lipids & Serum Insulin In Prediabetes Patient. Diabetes Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences & Health Services, Yazd, Iran.
- American Diabetes Association. 2008. Prediabetes. Diabetes Care ; Suplemen 1 S12-S54.
- Agur Anne, MR. Arthur, FD. 2009. *Grant's Atlas Anatomi*. Canada : 12th ed Wolters Kluwer.Hal.135.
- Almatsier Sunita.2009. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Jakarta : PT.Gramedia Pustaka Utama
- Arisman. 2010. Obesitas, Diabetes mellitus, dan Dislipidemia. Jakarta : Penerbit EGC.
- American Diabetes Association. 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care ; 33 Suplemen 1: S62-9.
- American Diabetes Association. 2011. Standards of Medical Care in Diabetes. Executive Summary.
- American Diabetes Association. 2012. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, Volume 35, Suplemen 1
- Apriyanti, Maya. 2012. Meracik sendiri obat & menu sehat bagi penderita diabetes mellitus. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Aprilia, 2013. Efek Kombinasi Jus Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*) dan Perasaan Daun Murbei (*Morus indica* Auct. Non. L) Terhadap Gangguan Toleransi Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Akibat Efek Samping Dekسامetason. Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya. Vol.2 No.1
- Bjorntop, P. Rosmon, R. 2000. Obesity and Cortisol. Journal Of Nutrition. (16) : 924 – 936
- Buren. 2002. Glucose and Lipid Metabolisme in Insulin Resistance. An Experimental Studyin Fat Cell. Dissertation. Umea University. Sweden

- Burgess SC, Hausler N, Merritt M,. 2004. Impaired tricarboxylic acid cycle activity in mouse livers lacking cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase. *Journal Biology Chemical*. 279:48941–48949.
- Bender, DA. 2009. Glukogenesis dan kontrol gula darah. Jakarta: EGC.
- Baradero, M. 2009. Gangguan Endokrin Seri asuhan Keperawatan. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Barasi, Mary E. 2009. Ilmu Gizi. Jakarta : Penerbit Erlangga
- Codario, R.A. 2005. Type 2 DM, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Humana press.
- Canadian Diabetes Association. 2008. Guidelines for the Nutritional Management of Diabetes Mellitus in the New Millennium. *Canadian Journal of Diabetes Care* 23(3): 56–69.
- Dalimartha. S. 2000. Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 2. Jakarta : TrubusAgriwidya. pp : 71-77
- Davani, B. 2003. Increased Glucocorticoid Sensitivity in Pancreatic β -cells Effects on Glucose Metabolism and Insulin Release. Thesis Karolinska Institutet Stockholm. Sweden.
- DeFronzo, R. A. 2004. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal Med Clin N Am* 88:787- 835.
- Fonnie, E.H. 2007. Efek jus jambu biji (*Psidium Guajava L*) dalam Menghambat Peroksidasi Lipid dan Meningkatkan Ketahanan Membran Eritrosit Tikus yang Diperlakukan Diabetes Mellitus. Tesis Universitas Brawijaya Malang.
- Ferris, H. A. and Kahn, C. R. 2012. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance make no bones about it. *The Journal of Clinical Investigation* Volume 122:11
- Gebhardt, S.E. Harnly J.M. Bhagwat S.A. et al. 2003. USDA's Flavonoid Database: Flavonoids in Fruit. U.S. Department of Agriculture (USDA), Agricultural Research Service. Beltsville Human Nutrition Research Center, Nutrient Data Laboratory and Food Composition Laboratory. Beltsville.
- Garber. 2011. Hypertension and Lipid Management in prediabetic States. *The Journal of Clinical Hypertension* : 270-274
- Halliwell. B and Gutteridge. J.M.C. 2000. Free Radical in Biology and Medicine. New York : Oxfort University Press.

- Hanafi. 2009. Aktivitas Antioksidan Selama Pematangan Buah Jambu Biji (*Psidium guajava* L.). Akademi Kimia Analisis Bogor.
- Hardiman. 2009. Rapid acting insulin analogue merupakan satu langkah lebih maju dalam terapi DM tipe-2 dalam kondisi gawat darurat maupun untuk regulasi glukosa darah. Naskah Lengkap Simposium Hari Diabetes Dunia 2009. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro.
- Harbuwono, D.S. 2010. Prediabetes. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi V. Jakarta: Interna Publishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam, 2083-2087..
- Internasional Diabetes Federation. 2013. Diabetes Atlas. Edisi 6. Brussels : Internasional Diabetes Federation.
- Hajiaghaalipour F., Khalilpourfarshbafi M., and Arya,. 2015. Modulation of Glucose Transporter Protein by Dietary Flavonoids in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Biological Sciences* . 11(5): 508-524.
- Irmawati. 2015. Keajaiban Antioksidan. Jakarta : Padi.
- Kaneto, H., Y. Kajimoto, and Miyagawa,.1999. Beneficial Effects of Antioxidants in Diabetes: Possible Protection of Pancreatic β -Cells Against Glucose Toxicity. *Journal Diabetes Care* 48. 2398-2406.
- Katzung, B.G. 2002. Farmakologi Dasar dan Klinik edisi VIII, Diterjemahkan oleh Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jakarta : Salemba Medica.
- Katzung, B.G. 2007. Pancreatic Hormones and Antidiabetic Drugs. In: *Basic and Clinical Pharmacology 10 th Ed Chapter 41*. 683-705
- Kumalaningsih, Sri. 2007. Antioksidan Alami. Surabaya : Penerbit Trubus Agrisarana
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. Waspada Diabetes. Jakarta : Pusat Data dan Informasi.
- Middleton. E., Kandaswari. C., and Theoharides. T.C. 2000. The Effect of Plant Flavonoids on Mammalian Cells : Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. Journal Pharmacology Reviews*.
- Murray K. 2003. Biokimia Alih Bahasa Andry Hartono Ed.25. Jakarta : EGC

- Mc.Kee,Trudy.2004. Biochemistry The Molecular Basis of Life. New York : The McGraw Hill Companies.
- Moussa, S.A. 2008. Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. Department of Biochemistry. National Research Centre Cairo. Egypt
- Manaf, Asman. 2010. Insulin: mekanisme sekresi dan aspek metabolisme. Dalam Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Hal 1890.
- Muchtadi, D. 2012. Pangan Fungsional dan Senyawa Bioaktif. Bandung : Penerbit Alfabeta.
- Musarofah. 2015. Tumbuhan Antioksidan. Bandung : PT. Remaja Rosdakarya.
- Mutiarani, LM. 2015. Pengaruh Pemberian Kromium (Cr³⁺), Vitamin C, dan Vitamin E Terhadap Kadar Glukosa dan Insulin Tikus Wistar Jantan yang di Induksi Aloksan. Tesis. Fakultas Kesehatan Masyarakat. Universitas Airlangga.
- Neal, MJ. 2002. Medical Pharmacology at a Glance. Hongkong : Graphicraft Ltd.
- Neeharika, V. Vamsi, K. R., Madhava, R. B. 2012. Effect of Madhuriktha on Dexamathasone and Fructose Induced Insulin Resistance in Rats. Journal Natural Product Plantation Research. Vol. 11 No. 3 : 288-294.
- Nabyl, R.A. 2012. Panduan hidup sehat mencegah dan mengobati diabetes mellitus. Aulia Publishing : Yogyakarta.
- Oktaviani, Wulan. 2012. Reseptor Insulin. Fakultas Kedokteran. Universitas Sriwijaya.
- Paniandy J.C., Chane-Ming J., Pieribattesti J.C. 2000. Chemical composition of the essential oil and headspace solid-phase microextraction of the guava fruit (*Psidium guajava* L.). Journal Essent Oil Res. 12:153-158.
- Pieta, P.G. 2000. Flavonoid and Antioxidants. Institute of Advanced Biomedical Technologies. American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy. Journal Natural Products . 63 (7)
- Parimin. 2007. Jambu Biji (Budi Daya dan Ragam Pemamfaatanya). Jakarta: Penebar Swadaya.
- Pocock, S. 2008. Clinical Trial : A Practical Approach. Chichester : John Willey and Sons. P. 127-128.

- Pour, O. R., Dagogo, J. S. 2011. Prediabetes as a therapeutic target. *Clinical Chemistry*. 57:215-220.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB. PERKENI.
- Prabawati, Karlina. 2012. *Mekanisme Seluler dan Molekular Resistensi Insulin*. Fakultas Kedokteran. Universitas Brawijaya Malang
- Pujiatiningsih, Sri. 2014. *Pemberian Ekstrak Daun Putri Malu (Mimosa Pudica Linn) Secara Oral Menurunkan Kadar Gula Darah Post Prandial Pada Tikus (Rattus Norvegicus) Jantan Galur Wistar Prediabetes*. Tesis. Fakultas Biomedik. Universitas Udayana Denpasar.
- Ruhe, R. C. and R. B. McDonald, 2001, Use of Antioxidant Nutrient in The Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes, *Journal Am. Coll. Nutrition.*, **20:5**, 363-369
- Rahmat A, Abu Bakar M.F, Hambali Z. 2006. The Effect of Guava (*Psidium guava*) Consumption on Total Antioxidant and Lipid Profile in Normal Male Youth. In *AJFAND on line*, vol.6 No.2.
- Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas). 2013. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Kementerian Kesehatan RI.
- Shulman, G. I. 2000. Cellular Mechanism of Insulin Resistance. *Journal Clin Invest* 106:171-76.
- Siagian A. 2002. *Bahan Tambahan Makanan*. Fakultas Kesehatan Masyarakat. Universitas Sumatera Utara.
- Sutrisna, EM. 2005. Uji efek penurunan kadar glukosa darah ekstrak air buah jambu biji (*Psidium Guajava L*) pada kelinci. *Ind J Pharm* 6. 23-7.
- Singab ANB, El-Beshbishy HA, Makiko Y, Taro N, Thoshio F. 2005. Hypoglycemic effect of Egyptian *Morus alba* root bark extract: Effect on diabetes and lipid peroxidation of streptozocininduced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*.100: 333-338.
- Suyono, S. 2006. *Diabetes Mellitus di Indonesia*. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI.
- Sari Indah, M . 2007. *Reseptor Insulin*. Fakultas Kedokteran. Universitas Sumatera Utara.

- Suherman, S. K. 2009. Adrenokortikotropin, Adrenokortokosteroid, Analog-Sintetik dan Antagonisnya. *Farmakologi Dan Terapi*. Edisi 5, FKUI, hal: 482-500.
- Sukardji, Kartini. 2011. *Penatalaksanaan Gizi pada Diabetes Mellitus*. Jakarta : Badan Penerbit FKUI. H.47-53.
- Singh, Anita et al, 2012. Comparative Study on Ethanol Production from Pretreated Sugarcane Bagasse Using Immobilized *Saccharomyces Cerevisiaon* Various Matrices. *Renewable energy* 50. 488-493.
- Santi, Ari D. 2013. Efek Jus Jambu Biji terhadap Gangguan Toleransi Glukosa pada Tikus Putih Jantan Akibat Efek Samping Deksametason. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. Vol.2 No.1
- Sinambela, Sondang. 2014. Pengaruh Ekstrak Daging Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap Kadar Melondialdehid dan Histopatologi Trakea dan Paru pada Tikus Wistar Jantan yang Dipapar Asap Rokok. Tesis. Fakultas Kesehatan Masyarakat. Universitas Airlangga.
- Santoso, Singgih. 2015. *Menguasai Statistik Multivariat*. Jakarta : PT Gramedia.
- Tapan E. 2005. *Kanker, Antioksidan, dan Terapi Komplementer*. Jakarta: PT Gramedia.
- Tabata S, Yoshimitsu S, Hamachi T, Abe H, Ohnaka K dan Kono S. 2009. Waist Circumference and insulin resistance: across-sectional study of Japanese men. *Endocrine Disorders*; 9:1, doi:101186/1472-6823-9-1
- Trisnowati, D. 2009. Efek Pemberian Jus Buah Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* Linn) terhadap Kerusakan Sel Hati yang Dipapari dengan Minyak Goreng Bekas. Skripsi. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Surakarta.
- Tang Qi, Xueqin Li, Peipei Song, Lingzhong Xu. 2015. Optimal Cut-Off Values for Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Prediabetes Screening Development in Research and Prospect For The Future. *Drug Discoveries & Therapeutic*. DOI: 10.5582/dtd.2015.01207, 9 (6): 380-385.
- Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H, Osawa T. 2002. Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *The American Society for Nutritional Sciences. The Journal of Nutrition*.
- Wilcox, Gisela. 2005. Insulin and Insulin Resistance. *Journal Clinical Biochemist Reviews* ; 26(2): 19-39.

- World Health Organization. 2004. Fruit and vegetables for health. Report of a Joint FAO/WHO Workshop : Kobe
- World Health Organization. 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization press : Geneva
- Wardlaw. G.M. and Hampl. J.S. 2007. Perspectives Nutrition . 7th ed. New York : McGraw-Hill.
- Winarsi, Heri. 2007. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Yogyakarta : Kanisius
- Winarsi, Heri. 2013. Ekstrak Daun Kapulaga Menurunkan Indeks Atherogenik Dan Kadar Gula Darah Tikus Diabetes Induksi Alloxan. Jurnal Agritech. Vol.33,No,3.
- Wiralis. 2008. Pengaruh pemberian jus jambu biji (*Psidium guajava* L.) terhadap kadar ion nitrit dan gambaran histopatologik panus sendi adjuvant induced arthritis tikus wistar. Tesis. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Yang, Min. 2008. Renal Protective Activity of Hsian-tsao Extracts in Diabetic Rats. Jurnal Biomedical and Environment Sciences 21. 222-227
- Zullies, Ikawati. 2006. Pengantar Farmakologi Molekuler. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Lampiran 1. Prinsip Penanganan Tikus jantan jenis *Rattus Novergicus galur Wistar* Sebagai Subjek Penelitian

Percobaan di laboratorium yang menggunakan hewan tikus jantan jenis *Rattus Novergicus galur Wistar* sebagai subjek penelitian, harus memperhatikan beberapa prinsip dalam pemeliharaannya. Pemeliharaan yang baik diharapkan mendapatkan hasil yang sesuai dengan tujuan penelitian dan juga dipandang dari segi etika penelitian yang berkaitan dengan penggunaan hewan coba (Etical Clearance). Beberapa prinsip yang harus dipenuhi yaitu :

1. Pengawasan lingkungan

Prinsip yang paling penting terkait dengan lingkungan tempat pemeliharaan hewan coba adalah suatu lingkungan yang stabil dan sesuai dengan keperluan fisiologis jenis hewan coba. Suhu, kelembapan dan kecepatan pertukaran udara yang ekstrim harus dihindari. Pembuatan ventilasi yang baik mendukung kelancaran pertukaran udara, serta memungkinkan mengurangi penyebaran penyakit. Suhu ruangan yang optimum untuk pemeliharaan mencit berkisar antara 25° – 30° C.

2. Pengawasan kenyamanan

Kenyamanan terkait dengan kondisi kandang tempat pemeliharaan. Bahan kandang terbuat dari plastik yang ditutup kawat. Prinsip yang paling penting dalam memilih bahan untuk kandang mencit adalah mudah dibersihkan, tahan lama, tahan digigit mencit. Kisaran ukuran kandang mencit yang umum dipakai berukuran 35 cm X 20 cm X 10 cm. Ukuran kandang

tersebut cukup untuk memelihara 10 – 15 ekor mencit dalam satu kandang. Dengan asumsi memberi ruang cukup untuk bergerak dengan bebas dalam berbagai posisi. Sistem kandang juga dilengkapi tempat makanan dan minuman yang mudah dijangkau oleh seluruh mencit.

3. Pengawasan nutrisi (makan dan minum)

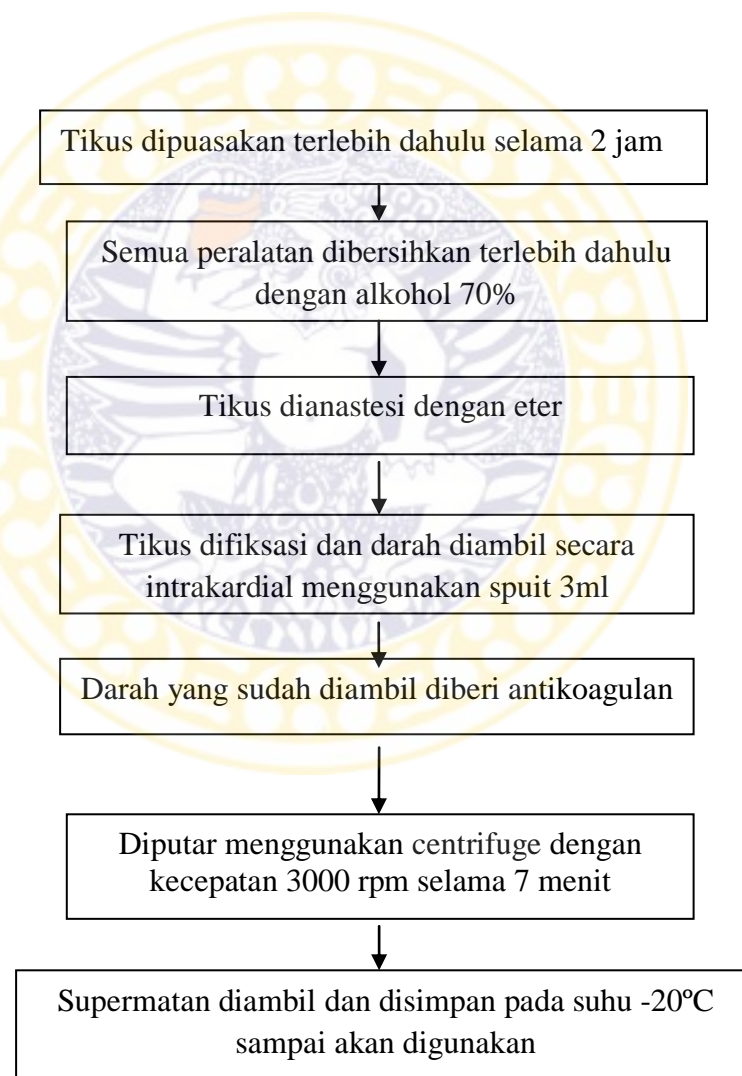
Selama percobaan mencit diberikan makan dan minum dengan kualitas yang optimum pula. Apabila hal ini tidak terpenuhi tentunya juga akan berpengaruh terhadap kehidupan, kesehatan mencit dan hasil penelitian. Misalnya mencit memerlukan makanan dengan kandungan protein sekitar 20 %. Sehingga untuk mendapatkan makanan dengan komposisi tersebut biasanya dipakai makanan dalam bentuk pelet yang komposisinya sudah tertera dalam kemasannya. Air minum bersih dan bebas dari kontaminasi harus selalu tersedia. Alat-alat minum harus sering dicuci dan disterilkan misalnya dua minggu sekali.

4. Pengawasan kesehatan

Kandang mencit harus selalu dijaga kebersihannya, agar hewan berkembang biak dengan baik dan percobaan berhasil sesuai yang diharapkan. Kandang mencit harus dibersihkan sekurang-kurangnya seminggu sekali. Hal ini dilakukan untuk menghindari tumbuhnya jamur dan bakteri yang dapat mempengaruhi kesehatan mencit. Biasanya kandang mencit yang terbuat dari bahan plastik dapat dibersihkan dengan mencuci kotak tersebut dan mengganti sekam yang dipakai sebagai alas kandang.

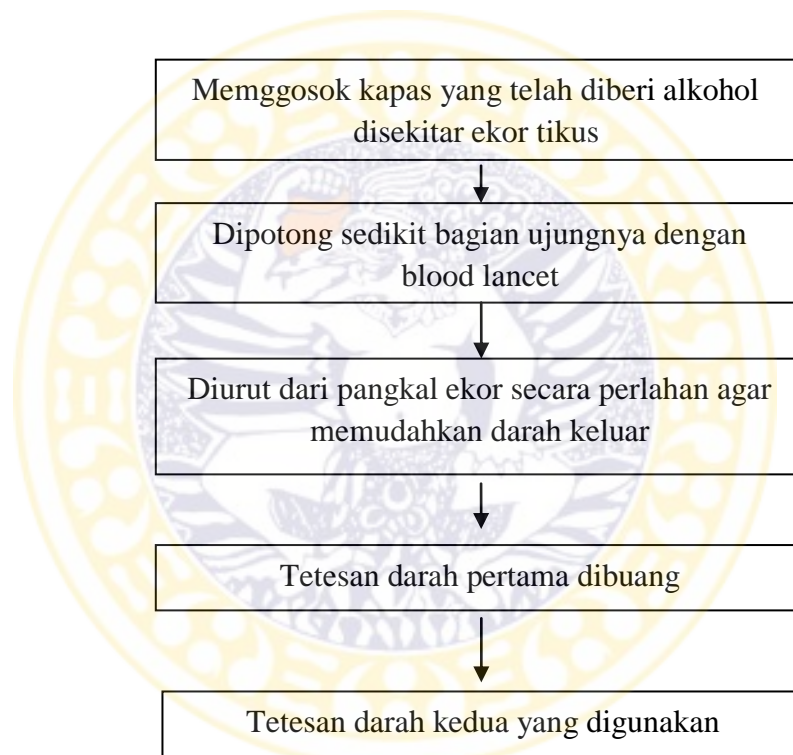
Lampiran 2. Prosedur Pengambilan Darah Tikus untuk Pemeriksaan Insulin darah

Pemeriksaan insulin, pengambilan darah tikus berasal dari intrakardial (jantung) karena jumlah darah yang dibutuhkan cukup banyak yaitu 3 ml. Pengambilan darah pada intrakardial dilakukan dengan cara :



Lampiran 3. Prosedur Pengambilan Darah Tikus Untuk Pemeriksaan Glukosa Darah (Glukosa Kit)

Untuk pemeriksaan kadar glukosa darah, pengambilan darah tikus berasal dari ujung ekor tikus (Vena lateral). Pengambilan darah pada ekor tikus dilakukan dengan cara :



Lampiran 4. Prosedur Pengukuran Glukosa Darah Puasa

Pengukuran glukosa darah menggunakan metode Calorimetri, dengan prosedur sebagai berikut :

1. Sampel plasma darah dikumpulkan untuk dilakukan analisis
2. Mempersiapkan standar dan sampel :

Untuk 300 standar pM, campurkan 15uL 300 mg/dl standar dengan 818 uL dH₂O. Encerkan standar dalam dH₂O sebagai berikut :

No	300 pM Standar + H ₂ O	Vol (uL)	Glukosa (M)
1	200 uL + 0 uL	200	300
2	120 uL + 80 uL	200	180
3	60 uL + 140 uL	200	90
4	0 uL + 200 uL	200	0

3. Pipet 20 uL standar dan sampel ke dalam sumuran terpisah
4. Mempersiapkan reagen kerja
5. Untuk setiap sumuran, campuran 85 mL Assay Buffer, 1uL Enzim Mix (vortex sebentar sebelum memipet), dan 1 uL Dye Reagen di tabung bersih.
6. Pipet 80 uL Kerja Reagen dalam setiap reaksi juga.
7. Ketuk plate untuk mencampur
8. Inkubasi 30 menit pada suhu kamar
9. Baca pada OD 570 nm (550-585nm).

Lampiran 5. Hasil Uji Statistik Glukosa Darah Puasa dan Insulin

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Glukosa Darah Puasa Pre (mg/dL)	Glukosa Darah Puasa Post (mg/dL)	Insulin Darah Puasa (mU/L)	Indeks HOMA-IR
N		25	25	25	25
Normal Parameters ^a	Mean	151.1600	112.2800	7.4760	2.0968
	Std. Deviation	18.55101	29.47389	.63415	.69460
Most Extreme Differences	Absolute	.190	.117	.139	.172
	Positive	.088	.117	.139	.172
	Negative	-.190	-.086	-.114	-.138
Kolmogorov-Smirnov Z		.952	.584	.694	.858
Asymp. Sig. (2-tailed)		.325	.885	.722	.454

a. Test distribution is Normal.

Descriptive Statistics

Kelompok		Mean	Std. Deviation	N
Glukosa Darah Puasa Pre (mg/dL)	K -	121.60	5.899	5
	K +	158.80	16.438	5
	P2	163.20	13.142	5
	P3	156.20	10.592	5
	P4	156.00	8.216	5
	Total	151.16	18.551	25
Glukosa Darah Puasa Post (mg/dL)	K -	121.60	5.899	5
	K +	158.80	16.438	5
	P2	95.00	17.847	5
	P3	87.00	11.247	5
	P4	99.00	16.000	5
	Total	112.28	29.474	25
Insulin Darah Puasa (mU/L)	K -	7.7180	.45069	5
	K +	8.3120	.59445	5
	P2	7.1520	.44556	5
	P3	7.1360	.21755	5
	P4	7.0620	.41686	5
	Total	7.4760	.63415	25
Indeks HOMA-IR	K -	2.3120	.05630	5
	K +	3.2600	.41352	5
	P2	1.6620	.23403	5
	P3	1.5320	.21052	5
	P4	1.7180	.24067	5
	Total	2.0968	.69460	25

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

	F	df1	df2	Sig.
Glukosa Darah Puasa Pre (mg/dL)	2.004	4	20	.133
Glukosa Darah Puasa Post (mg/dL)	1.739	4	20	.181
Insulin Darah Puasa (mU/L)	1.186	4	20	.347
Indeks HOMA-IR	2.286	4	20	.096

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + Kelompok

Multivariate Tests^c

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	1.000	3.819E4 ^a	4.000	17.000	.000
	Wilks' Lambda	.000	3.819E4 ^a	4.000	17.000	.000
	Hotelling's Trace	8.985E3	3.819E4 ^a	4.000	17.000	.000
	Roy's Largest Root	8.985E3	3.819E4 ^a	4.000	17.000	.000
Kelompok	Pillai's Trace	1.789	4.044	16.000	80.000	.000
	Wilks' Lambda	.014	10.140	16.000	52.573	.000
	Hotelling's Trace	21.527	20.855	16.000	62.000	.000
	Roy's Largest Root	19.299	96.497 ^b	4.000	20.000	.000

a. Exact statistic

b. The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level.

c. Design: Intercept + Kelompok

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	Glukosa Darah Puasa Pre (mg/dL)	5629.760 ^a	4	1407.440	10.705	.000
	Glukosa Darah Puasa Post (mg/dL)	16825.040 ^b	4	4206.260	20.906	.000
	Insulin Darah Puasa (mU/L)	5.747 ^c	4	1.437	7.360	.001
	Indeks HOMA-IR	10.254 ^d	4	2.564	38.704	.000
Intercept	Glukosa Darah Puasa Pre (mg/dL)	571233.640	1	571233.640	4.345E3	.000
	Glukosa Darah Puasa Post (mg/dL)	315169.960	1	315169.960	1.566E3	.000
	Insulin Darah Puasa (mU/L)	1397.264	1	1397.264	7.157E3	.000
	Indeks HOMA-IR	109.914	1	109.914	1.659E3	.000
Kelompok	Glukosa Darah Puasa Pre (mg/dL)	5629.760	4	1407.440	10.705	.000
	Glukosa Darah Puasa Post (mg/dL)	16825.040	4	4206.260	20.906	.000
	Insulin Darah Puasa (mU/L)	5.747	4	1.437	7.360	.001
	Indeks HOMA-IR	10.254	4	2.564	38.704	.000
Error	Glukosa Darah Puasa Pre (mg/dL)	2629.600	20	131.480		
	Glukosa Darah Puasa Post (mg/dL)	4024.000	20	201.200		
	Insulin Darah Puasa (mU/L)	3.904	20	.195		
	Indeks HOMA-IR	1.325	20	.066		
Total	Glukosa Darah Puasa Pre (mg/dL)	579493.000	25			
	Glukosa Darah Puasa Post (mg/dL)	336019.000	25			
	Insulin Darah Puasa (mU/L)	1406.916	25			
	Indeks HOMA-IR	121.493	25			
Corrected Total	Glukosa Darah Puasa Pre (mg/dL)	8259.360	24			
	Glukosa Darah Puasa Post (mg/dL)	20849.040	24			
	Insulin Darah Puasa (mU/L)	9.652	24			
	Indeks HOMA-IR	11.579	24			

a. R Squared = .682 (Adjusted R Squared = .618)

b. R Squared = .807 (Adjusted R Squared = .768)

c. R Squared = .595 (Adjusted R Squared = .515)

d. R Squared = .886 (Adjusted R Squared = .863)

Glukosa Darah Puasa Pre (mg/dL)**Duncan**

Kelompok	N	Subset	
		1	2
K -	5	121.60	
P4	5		156.00
P3	5		156.20
K +	5		158.80
P2	5		163.20
Sig.		1.000	.374

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 131.480.

Glukosa Darah Puasa Post (mg/dL)**Duncan**

Kelompok	N	Subset		
		1	2	3
P3	5	87.00		
P2	5	95.00		
P4	5	99.00		
K -	5		121.60	
K +	5			158.80
Sig.		.220	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 201.200.

Insulin Darah Puasa (mU/L)**Duncan**

Kelompok	N	Subset		
		1	2	3
P4	5	7.0620		
P3	5	7.1360	7.1360	
P2	5	7.1520	7.1520	
K -	5		7.7180	
K +	5			8.3120
Sig.		.765	.061	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .195.

Indeks HOMA-IR**Duncan**

Kelompok	N	Subset		
		1	2	3
P3	5	1.5320		
P2	5	1.6620		
P4	5	1.7180		
K -	5		2.3120	
K +	5			3.2600
Sig.		.293	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .066.

Lampiran 6. Tabel Konversi Laurance & Bacharach

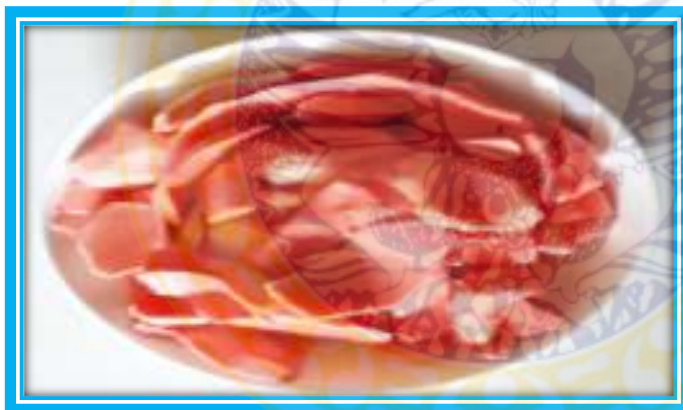
Hewan dan BB Rata-rata	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,29	27,8	28,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	60,5
Marmut 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,06	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,07	0,07	0,76	0,16	0,32	1,0

Sumber: Laurance & Bacharach, 1964

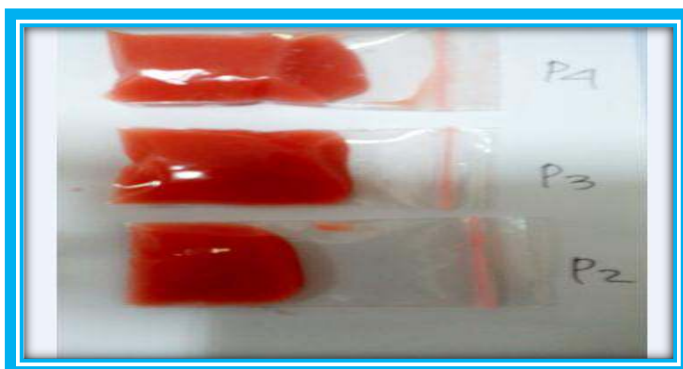
Lampiran 7. Gambar Persiapan Bahan



Gambar 1. Jambu biji merah dalam 1 kg



Gambar 2. Jambu biji merah yang sudah dipotong



Gambar 3. Dosis jus jambu biji merah

Lampiran 8. Gambar Pelaksanaan Penelitian



Gambar 4. Tikus jantan jenis Rattus Novergicus galur Wistar



Gambar 5. Pemberian Deksametason dan Jus jambu biji dengan menggunakan jarum gavage / sonde oral



Gambar 6. Pemberian makan dan minum secara ad libitum.



Gambar 7. Tikus wistar jantan dianestesi dengan eter sebelum didekaputasi



Gambar 8. Pengambilan darah di intrakardial (jantung)

Lampiran 9. Berat Badan Tikus Wistar Jantan

NO	BERAT BADAN TIKUS WISTAR JANTAN				
	K-	K+	P2	P3	P4
1	155	174	154	177	157
2	154	154	150	156	163
3	177	167	161	162	188
4	167	159	152	160	173
5	152	161	165	166	161