

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KACANG KENARI (*Canarium indica*) TERHADAP KADAR GULA DARAH TIKUS (*Rattus norvegicus L*) HIPERGLIKEMIK AKUT

*EFFECT OF WALNUT (*Canarium indica*) EXTRACT AGAINST BLOOD GLUCOSE IN RAT (*Rattus Norvegicus L*) ACUTE HYPERGLICEMIA*

NURSYAFITRI RAMADANI

K012181009



PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KACANG KENARI
(*Canarium indica*) TERHADAP KADAR GULA DARAH
TIKUS (*Rattus norvegicus L*) HIPERGLIKEMIK AKUT**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Kesehatan Masyarakat

Disusun dan diajukan oleh

NURSYAFITRI RAMADANI

Kepada

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KACANG KENARI (Canarium indica) TERHADAP KADAR GULA DARAH TIKUS (Rattus norvegicus L) HIPERGLIKEMIK AKUT

Disusun dan Diajukan Oleh

NURSYAFITRI RAMADANI

Nomor Pokok : K012181009

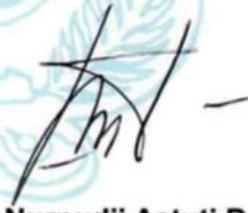
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 22 Desember 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasihat,



Dr. Nurhaedar Jafar, Apt., M.Kes

Ketua



Prof. Dr. dr. Nurpudji Astuti Daud, MPH., Sp.GK(K)

Anggota

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat,



Prof. Dr. Masni, Apt., MSPH

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nursyafitri Ramadani

Nomor Mahasiswa : K012181009

Program Studi : Kesehatan Masyarakat

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan dari tesis ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

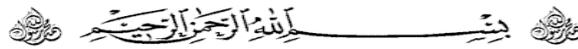
Makassar, Desember 2020

Yang menyatakan,



Nursyafitri Ramadani
Nursyafitri Ramadani

PRAKATA



Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan **Tesis dengan judul** adalah “**Pengaruh Pemberian Ekstrak Kacang Kenari (*Canarium indica*) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus (*Rattus norvegicus* L) Hiperglikemik Akut**” yang disusun guna memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan syarat dalam memperoleh gelar magister kesehatan masyarakat (M.K.M) pada Fakultas Kesehatan Masyarakat Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Dalam penulisan tesis ini terdapat berbagai macam hambatan dan tantangan, namun semuanya dapat teratasi dengan penuh kesabaran dan keikhlasan serta bantuan, bimbingan, kritikan dan saran dari berbagai pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini jauh dari kata sempurna, sehingga penulis sangat mengharapkan kritikan dan saran yang membangun demi kesempurnaan tulisan ini.

Selanjutnya penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagi pihak yang turut membantu dan penyelesaian penelitian ini. Terimakasih kepada kedua orangtua penulis **Yushar** dan **Rosnani** atas cinta, kasih sayang, dukungan, motivasi dan doa'anya yang menghantarkan penulis hingga sampai ke tahap ini.

Ucapan terima kasih dari lubuk hati yang dalam penulis haturkan kepada Ibu **Dr. Nurhaedar Jafar, Apt., M.Kes** sebagai Ketua Komisi

Penasihat dan Ibu **Prof. Dr. dr. Nurpudji Astuti Daud, MPH., Sp.GK(K)** sebagai Anggota Komisi Penasihat yang senantiasa memberikan arahan, dorongan dan bimbingan selama proses penyusunan tesis ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dewan penguji yang terhormat atas masukan, saran dan koreksinya dalam pembuatan tesis ini yakni, Ibu **Dr. Healthy Hidayanty, SKM., M.Kes**, Bapak **Dr. Aminuddin Syam, SKM., M.Kes., M.Med.Ed** dan Bapak **Dr. Yahya Thamrin, SKM., M.Kes, MOHS, Ph.D.** Semoga apa yang diberikan akan dibalas oleh yang maha kuasa dengan limpahan rahmat dan karuniaNya.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya penulis sampaikan pula pada:

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin.
2. Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin Dr. Aminuddin Syam, SKM, M.Kes., M.Med.Ed selaku Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
3. Dr. Masni, Apt., MSPH selaku Ketua Program Studi S2 Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
4. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Kesehatan Masyarakat, terkhusus kepada seluruh dosen Departemen Jurusan Gizi, yang telah memberikan ilmu pengetahuan yang sangat berharga selama

penulis mengikuti pendidikan di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.

5. Seluruh staf pegawai FKM Unhas atas segala arahan dan bantuan yang diberikan selama penulis mengikuti pendidikan terkhusus kepada Kak Sri dan staf jurusan Gizi atas segala bantuannya dalam pengurusan administrasi penulis.
6. Kak Cia, adek Jauhari, dan Anwar sebagai laboran dan asisten laboran dari biofarmasi yang telah bekerja sama membantu dalam proses intervensi dan pengumpulan data selama saya melakukan penelitian.
7. Teman-teman kelas C dan Teman-teman jurusan Gizi angkatan 2018 Pascasarjana FKM Unhas atas segala saran, kritik, doa dan dukungannya selama ini.

Semoga pihak yang membantu dalam penulisan Tugas Akhir mendapatkan pahala oleh Allah SWT. Semoga Tugas Akhir ini bermanfaat bagi semua pihak yang berkenan membacanya dan mempelajarinya.

Makassar, Desember 2020

Penulis

ABSTRAK

NURSYAFITRI RAMADANI. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kacang Kenari (Canarium indica) terhadap Kadar Gula Darah Tikus (Rattus norvegicus L) Hiperglikemik Akut* (dibimbing oleh **Nurhaedar Jafar** dan **Nurpudji Astuti**)

Hiperglikemik merupakan kondisi medik peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Pangan alternatif yang mengandung antioksidan mampu menurunkan kadar gula darah misalnya kacang kenari (*Canarium indica*). Tujuan penelitian untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak kacang kenari (*Canarium indica*) terhadap kadar gula darah tikus galur wistar (*Rattus norvegicus L*) hiperglikemik.

Penelitian eksperimen dengan rancangan *Pre- Post-test kontrol grup design*. Sampel pada penelitian ini 28 ekor tikus diinduksi aloksan agar menjadi hiperglikemik. Hewan uji dibagi empat kelompok yaitu masing-masing terdiri atas tujuh : kontrol negatif (Na CMC 1%), kontrol positif (metformin 150 mg/Kg BB), kelompok ekstrak kacang kenari 300mg/Kg BB (0,06g/200gr BB), dan ekstrak 600mg/Kg BB (0,12/200g BB). Intervensi pemberian ekstrak kacang kenari diberikan selama 21 hari. Kadar gula darah di analisa dengan Multi-Monitoring System Autocheck pada hari ke-0, 3, 6, 24 dan hari ke-27 dan di analisis menggunakan spss dengan uji paired t-test ,anova,independent-test dan kruskal wallis.

Hasil menunjukkan penurunan signifikan pada semua kelompok sebelum dan sesudah pemberian dengan nilai ($p < 0,05$). Ada perbedaan signifikan terhadap perubahan penurunan kadar gula darah puasa antar kelompok dengan nilai $p = 0,006$. Hasil uji post-hoc terdapat perbedaan penurunan kadar gula darah antara kelompok ekstrak 300 dan 600 dengan kelompok kontrol negatif (Na CMC 1%) nilai $p < 0,05$, dan tidak terdapat perbedaan antara kelompok kontrol positif (metformin) nilai $p > 0,05$. Dengan demikian ekstrak kacang kenari efektif menurunkan kadar gula darah puasa tikus yang diinduksi aloksan, mulai dosis 300mg/Kg BB sampai 600mg/Kg BB, dan dosis yang mampu menurunkan kadar gula darah puasa mencapai normal adalah 600mg/Kg BB

Kata kunci: *Aloksan, Gula Darah Puasa, Hiperglikemik, Ekstrak Kacang Kenari, Rat*



ABSTRACT

NURSYAFITRI RAMADANI. *Effect of Walnut Extract (Canarium indica) on Blood Sugar Levels of Acute Hyperglycemic Rats (Rattus norvegicus L)* (supervised by **Nurhaedar Jafar** and **Nurpudji Astuti**)

Hyperglycemic is a medical condition that increases blood glucose levels beyond normal limits. Alternative foods that contain antioxidants can lower blood sugar levels, for example walnuts (*Canarium indica*). The aim of this study was to determine the effect of walnut extract (*Canarium indica*) on the blood sugar levels of hyperglycemic wistar rats (*Rattus norvegicus L*).

Experimental research with pre-post-test control group design. The samples in this study were 28 mice induced by alloxan to become hyperglycemic. The test animals were divided into four groups, each consisting of seven: negative control (Na CMC 1%), positive control (metformin 150 mg / Kg BW), walnut extract group 300 mg / Kg BW (0.06g / 200gr BW), and extract 600 mg / Kg BW (0.12 / 200g BW). The intervention was given walnut extract for 21 days. Blood sugar levels were analyzed by Autocheck Multi-Monitoring System on day 0, 3, 6, 24, and 28 and analyzed using spss with paired t-test ANOVA, independent t-test, and Kruskal wallis test.

The results showed a significant decrease in all groups before and after administration with value ($p < 0.05$). There was a significant difference in the change in the decrease in fasting blood sugar levels between groups with a value of $p = 0.006$. The results of the post-hoc test showed a difference in the decrease in blood sugar levels between the 300 and 600 extract groups with the negative control group (Na CMC 1%) p value < 0.05 , and there was no difference between the positive control group (metformin) with p value $> 0, 05$. Thus, walnut extract was effective in reducing alloxan-induced fasting blood sugar levels in rats, starting from a dose of 300mg / Kg BW to 600mg / Kg BW, and then dose that can reduce normal fasting blood sugar level is 600mg/Kg BW.

Keywords: Alloxan, Fasting Blood Sugar, Hyperglycemic, Walnut Extract, Rat



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SKEMA.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR ISTILAH.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian.....	7
D. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka Tentang Diabetes Mellitus.....	9
1. Defenisi	9
2. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2.....	10
3. Faktor Risiko Penyakit Diabetes Mellitus.....	11
4. Mekanisme Terjadinya Diabetes Mellitus	11
5. Patomekanisme Resistensi Insulin	12

6. Resistensi Insulin dan Sindroma Metabolik	16
7. Hubungan antara Resistensi Insulin dengan DM.....	16
8. Diabetes dan Reaksi Oksidatif	17
9. Diabetes dan Stres Oksidatif.....	18
10. Diagnosa Diabetes Mellitus	18
11. Manajemen Terapi Diabetes	19
B. Tinjauan Pustaka Tentang Kenari	23
1. Klasifikasi Tanaman Kenari (<i>Canarium Indicum</i>).....	23
2. Kandungan Proximat Kacang Kenari	24
3. Manfaat Kacang Kenari.....	27
4. Peran Senyawa Antioksidan terhadap Reaksi Oksidatif ...	28
C. Tinjauan Pustaka Tentang Aloksan	29
D. Tinjauan Pustaka Tentang Hewan Uji Coba	31
E. Tinjauan Pustaka Tentang Antidiabetika Oral (Biguanida)	33
F. Kerangka Pikir.....	34
1. Kerangka Teori	36
2. Kerangka Konsep.....	37
G. Hipotesis Penelitian.....	38
H. Defenisi Operasional	38

BAB III METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Desain Penelitian	40
B. Lokasi Penelitian	41
C. Populasi dan Sampel	42
D. Bahan dan Alat.....	44
E. Prosedur Penelitian	45
F. Alur Penelitian	54
G. Pengambilan Data.....	55
H. Analisis Data	55
I. Kontrol Kualitas	56
J. Etika Peneltian	56

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Peneltian	57
B. Pembahasan.....	69
C. Kekuatan Penelitian	81
D. Keterbatasan Penelitian	81

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan	82
B. Saran	83

DAFTAR PUSTAKA.....	84
---------------------	----

LAMPIRAN	92
----------------	----

DAFTAR TABEL

Nomor		Hlmn
Tabel 2.1	Kadar glukosa darah sewaktu dan glukosa darah puasa dijadikan sebagai patokan penyaring	19
Tabel 2.2	Komposisi proximat kacang kenari (<i>Canarium indicum</i>)	24
Tabel 2.3	Komposisi asam lemak kacang kenari (<i>Canarium indicum</i>)	25
Tabel 2.4	Komposisi Asam Amino Kacang Kenari (<i>Canarium indicum</i>)	26
Tabel 3.1	Dosis Konversi Ekstrak Kacang Kenari	53
Tabel 4.1	Hasil Skrining Fitokimia	58
Tabel 4.2	Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Puasa	60
Tabel 4.3	Analisis Pengaruh Induksi Aloksan Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih	62
Tabel 4.4	Analisis Perubahan Kadar Gula Darah Puasa Tikus Hiperglikemik Pre dan Post Ekstrak Kacang Kenari Dosis 300 dan 600mg/Kg BB Tikus	63
Tabel 4.5	Rata-rata GDP Pre dan Post Sebelum dan Setelah intervensi Kelompok Kontrol Negatif dengan Ekstrak 300 dan 600	64
Tabel 4.6	Rata-rata GDP Pre dan Post Sebelum dan Setelah intervensi Kelompok Kontrol Positif dengan Ekstrak 300 dan 600	65
Tabel 4.7	Rata-rata GDP Pre dan Post Sebelum dan Setelah Intervensi antar kelompok	67

DAFTAR SKEMA

Gambar 2.1. Skema Kerangka Teori.....	36
Gambar 2.2. Skema Kerangka Konsep	37
Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian	40
Gambar 3.2. Alur Pembuatan Serbuk Kacang Kenari	46
Gambar 3.3. Alur Kegiatan Ekstrak Kacang Kenari	47
Gambar 3.4. Alur Penelitian	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis.....	92
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian	93
Lampiran 3. Surat-surat	97
Lampiran 4. Hasil Olah Data.....	101
Lampiran 5. Master Tabel.....	110
Lampiran 6. Tabel Sintesa	113

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme Molekuler Resistensi Insulin	14
Gambar 2.2. Mekanisme Resistensi Insulin diinduksi Asam Lemak.....	15
Gambar 2.3. Mekanisme Molekuler.....	17
Gambar 2.4. Mekanisme Proses Kerja Insulin terhadap Pankreas	30
Gambar 2.5. Tikus Galur Wistar (<i>Rattus Norvegicus L</i>).....	32
Gambar 4.1. Grafik Perubahan Gula Darah Puasa	67

DAFTAR ISTILAH

Singkatan	Arti dan Keterangan
ADA	Amerika Diabetes Asosiasi
ALT	Alanin Transaminase
ATP	Adenosina trifosfat
AGEs	Advanced glycosylation end product
BB	Berat Badan
FFA	Free Fatty Acid
GDP	Glukosa Darah Puasa
GPx	Glutathione peroxidase
GLUT	Glukosa Transporter
IRS	Insulin Receptor Substrate
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
IL-6	Interleukin-6
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
JNK	Janus Kinase
NF- $\kappa\beta$	Faktor Transkrip Nuclear Factor $\kappa\beta$
PRR	Pattern Recognition Receptor
RAGE	Receptor For Advanced Glycation and Products
ROS	Reactive Oxygen Species
RNS	Reactive Nitrogen Species
PKC	Protein Kinase C
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
Mg/dl	Milligram per deciliter
Mmol/L	Millimol per liter
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein

TLRs	Toll-Like Receptor
I-IFG	Isolated Impaired Fasting Glucose
I-IGT	Isolated impaired glucose tolerance
IDF	International Diabetes Federation
MDA	Malondialdehyde
NA CMC	Natrium Karboksimetil Selulosa

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes merupakan tantangan masalah kesehatan di abad ke 21. Prevalensi diabetes secara global pada tahun 2019 sekitar 463.000.000 orang atau sekitar (9,3%), perkiraan terbaru menunjukkan akan meningkat pada tahun 2035 sebesar 578.000.000 atau sekitar (10,2%). Sekitar lebih dari 500.000 atau (86%) tipe diabetes yang terbanyak adalah Diabetes Mellitus Tipe 2. Salah satu efek dari diabetes mellitus adalah terjadinya hiperglikemia (Amy Breadshaw, 2018; Saeedi *et al.*, 2019). Hiperglikemik merupakan penanda terjadinya penyakit diabetes mellitus. Hiperglikemik adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Terjadinya hiperglikemia akut menginduksi terjadinya perubahan yang ditandai perubahan peningkatan OS (*Oxidative Stres*) dan penurunan GPX (*antioksidan glutathione-peroxidase*) (Savic-Radojevic *et al.*, 2015).

Paramater terjadinya Diabetes Mellitus adalah *Isolated Impaired Fasting Glucose* (I-IFG), *Isolated Impaired Glucose Tolerance* (I-IGT) , dan gabungan IFG-dan IGT (Dany *et al.*, 2017). Prevalensi global IGT (gangguan toleransi glukosa) diperkirakan 7,3% dari populasi orang dewasa pada tahun 2017, atau sekitar 352.100.000 orang. Jika angka tersebut terus meningkat maka diperkirakan pada tahun 2045 prevalensi

IGT menjadi 8,3% dari populasi orang dewasa atau sekitar 587.000.000 orang (IDF, 2017). Estimasi peningkatan IGT 2017 untuk wilayah Amerika Utara dari 15,14% menjadi 16,7%, untuk wilayah Pasifik Barat (Asia Tenggara, Australia, Jepang, Mongolia, dan Cina) juga meningkat yaitu dari 7,6 % menjadi 8,8% (Hostalek, 2019). Data ini sejalan dengan prediksi diabetes dari IDF menunjukkan bahwa terjadi peningkatan prevalensi diabetes mellitus 48% secara global. Parameter teradinya diabetes mellitus dapat diketahui dengan I-FG dan I-IGT, ataupun keduanya, selain itu dapat juga didiagnosis dengan pemeriksaan glukosa darah puasa 8 jam ≥ 126 mg/dl, dan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl.

Angka kematian akibat penyakit tidak menular (NCD) sekitar 71% dari total keseluruhan 57.000.000 kematian, dan sebagian besar salah satunya diakibatkan oleh penyakit diabetes dengan jumlah kematian sekitar 1.600.000 kematian atau sekitar 4% (WHO, 2018). Hampir sekitar 80% Prevalensi diabetes mellitus ini semakin meningkat terutama pada negara yang berpenghasilan rendah dan menengah dan 60% berada di wilayah ASIA (Chan *et al.*, 2014; Guariguata *et al.*, 2014). Indonesia yang termasuk negara di ASIA berada di peringkat ke 7 di dunia dengan jumlah penderita sebesar 10.000.000 orang (IDF, 2015).

Empat provinsi di Indonesia dengan prevalensi diabetes tertinggi dan terdiagnosis oleh dokter adalah di DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%), dan Kalimantan Timur (2,3%). Prevalensi

diabetes untuk wilayah Sulawesi Selatan 1,6% (Balitbangkes Kemenkes RI, 2013). Secara nasional prevalensi diabetes mellitus terjadi peningkatan 0,5%, pada tahun 2013 sekitar 1,5% dan 2018 menjadi 2,0%. Pada tahun 2018 prevalensi penduduk yang tinggal diperkotaan lebih banyak menderita diabetes mellitus yaitu 1,9% jika dibandingkan dengan penduduk yang tinggal di pedesaan yang hanya 1,0%. Prevalensi diabetes mellitus menurut konsensus perkeni 2011 pada usia > 15 tahun terjadi peningkatan dari 6,9 % pada tahun 2013 menjadi 8,5% (Soewondo, 2011; Balitbangkes Kemenkes RI, 2013, 2018)

Upaya yang dilakukan untuk masalah diabetes mellitus yang disarankan oleh ADA (*American Diabetes Association*) adalah secara farmakologi dan non farmakologi. Secara Farmakologi dengan pemberian metformin dan non farmakologi aktifitas fisik dan nutrisi. Untuk yang berisiko tinggi menderita diabetes mellitus tipe 2 hal yang penting adalah mengurangi asupan kalori, namun ditemukan bukti baru ternyata kualitas lemak yang di konsumsi sangat penting terutama lemak tak jenuh, selain makanan yang memiliki lemak tak jenuh, makanan yang kaya antioksidan seperti teh, kopi, coklat, kayu manis, anggur, anggur merah, delima segar, buah beri, ekstrak VCO, gandum biji-bijian, dan kacang-kacangan, juga mampu mengurangi risiko diabetes (Of and Care diabetes, 2010; Savic-Radojevic *et al.*, 2015; Soebagijo Adi Soelistijo, 2015).

Mengonsumsi senyawa antioksidan alami memiliki manfaat untuk Meningkatkan asupan antioksidan alami mampu mencegah peningkatan

stres oksidatif, yang merupakan patogenesis DM, melindungi peroksidasi lipid pada penderita DM, menunjukkan aktifitas untuk menurunkan radikal bebas, mampu menurunkan produksi ROS dan Malondialdehyde (MDA), dan meningkatkan jumlah antioksidan, dapat meningkatkan kerja enzim superoksida dismutase, dan kadar glutathione (Sarian *et al.*, 2017; Barraza-garza and P, 2019; Wang *et al.*, 2019)

Spesies kacang kenari diketahui memiliki komposisi kimia dan bioaktif terutama kelompok asam lemak (asam oleat, asam linoleat, asam palmitoleat, asam palmitat, asam stearat, dan asam arachidat), dan kelompok senyawa antioksidan yaitu polipenol. Etnofarmakologis genus *canarium*, *sp* terdiri dari 8 genus yaitu *Canarium odoniophyllum* & *patentinervium* (ditemukan di daera serawak dan Malaysia), *Canarium album* & *canarium pimela* (dibudidayakan di China), *Canarium ovatum* (dibudidayakan di Philipphina), *Canarium zeylanicum* (tanaman endemis Sri Lanka), *Canarium schweinfurthi* (tanaman asli Afrika), dan *Canarium indica* (di Indonesia daerah Maluku, Sulawesi Utara dan Selatan) (Rahman *et al.*, 2019).

Di Indonesia kacang kenari terutama genus (*Canarium indica*) masih menjadi tanaman hutan dan belum banyak untuk dibudidayakan, walaupun belum dibudidayakan peluang investasi terhadap kacang kenari genus *Canarium indica* sangat besar di Sulawesi Selatan khususnya di Kabupaten Selayar. Luas lahan penanaman kenari sekitar 320 Ha dengan hasil produksi sekitar 245 ton (BPS, 2015). Kacang kenari memiliki

senyawa antioksidan (polipenol, flavonoid, fenolik) yang berperan menurunkan stres oksidatif pada hyperglikemia (Djarkasih G.S.S., Nuraly E.J.N and M.F., 2011; Aryaeian, Sedehi and Arablou, 2017). Mengonsumsi makanan yang mengandung senyawa antioksidan mampu menjadi inhibitor amilase dan glukosidase, serta sebagai inhibitor penyerapan glukosa di usus oleh transporter glukosa yang tergantung oleh sodium (SGLT-1), mampu merangsang sekresi insulin dan mengurangi terjadinya output glukosa hepatic serta mampu menurunkan FFA yang mampu merangsang proses glukogenesis dan mengakibatkan resistensi insulin yang berada di liver serta otot (Rudianto, 2015).

Studi secara epidemiologi intervensi dengan menggunakan makanan mengandung antioksidan berupa kacang-kacangan dan biji-bijian yang dilakukan terhadap manusia masih menunjukkan hasil tidak konsisten, hal ini ditunjukkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Giacco., *et al* untuk melihat pengaruh pemberian gandum terhadap glukosa menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan pada kelompok yang mengonsumsi gandum dibandingkan kelompok kontrol atau kelompok yang tidak diberikan gandum (Giacco *et al.*, 2013; Kim, Keogh and Clifton, 2016). Namun berbeda dengan penelitian yang dilakukan pada tikus.

Beberapa penelitian yang menunjukkan keberhasilan dengan menggunakan hewan uji coba tikus di buktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Kamtouching, *et al* yang menunjukkan tikus yang telah

diinduksi streptozocin terjadi penurunan gula darah signifikan masing-masing sebesar 69,9% dan 71,1% dengan dosis 150mg/Kg dan 300mg/Kg berat badan selama 14 hari perlakuan menggunakan ekstrak kacang kenari (*Canarium schweinfurthii*) berasal dari afrika (Kamtchouing *et al.*, 2006).

Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan pada tikus oleh ghorbani R menunjukkan ada perbedaan signifikan berupa penurunan kadar glukosa darah antara kelompok tikus yang diberikan ekstrak kenari (*walnut*) yang ditambahkan pada pakan dengan dosis 6,9% dan 12% dibandingkan kelompok tikus diabetes yang diberi pakan normal yang diinduksi streptozocin tanpa perlakuan selama 6 minggu (Ghorbani *et al.*, 2014). Berdasarkan fakta diatas maka peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak kacang kenari terhadap kadar gula darah tikus (*Rattus Norvegicus L*) hiperglikemik akut.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat efek pemberian ekstrak kacang kenari terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus hiperglikemia akut?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Adapun tujuan umum dari penelitian ini adalah ingin menilai efek pemberian ekstrak kacang kenari terhadap kadar gula darah pada tikus hiperglikemia akut.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk menilai perubahan gula darah puasa (GDP) sebelum dan sesudah pemberian ekstrak kacang kenari dosis 300 mg/Kg berat badan tikus
- b. Untuk menilai perubahan gula darah puasa (GDP) sebelum dan sesudah pemberian ekstrak kacang kenari dosis 600 mg/Kg berat badan tikus
- c. Untuk Menilai perbedaan perubahan gula darah puasa (GDP) sebelum dan sesudah pemberian ekstrak kacang kenari dosis 300 mg/Kg BB dengan kontrol
- d. Untuk menilai perbedaan perubahan gula darah puasa (GDP) sebelum dan sesudah pemberian ekstrak kacang kenari dosis 600 mg/Kg berat badan tikus dengan kontrol.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Masyarakat

Sumber informasi untuk masyarakat tentang potensi ekstrak kacang kenari sebagai alternatif dalam upaya menurunkan kadar gula darah.

2. Bagi Universitas

Memberikan sumbangsih pemikiran aplikatif, ilmiah, dan bermanfaat bagi ilmu gizi dan menambah khazanah pangan kacang kenari.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka Tentang Diabetes Mellitus

1. Definisi

Hiperglikemia merupakan suatu keadaan dimana terjadi lonjakan atau kelebihan kadar glukosa darah yang menjadi pencetus diabetes mellitus (DM). Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang disebabkan oleh sekresi insulin, kerja insulin, atau gabungan dari keduanya. Terjadinya hiperglikemia dalam waktu kronik akan memiliki dampak jangka panjang berupa disfungsi dan kegagalan berbagai organ tubuh apalagi ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (American Diabetes Association, 2013). Tanda terjadinya hiperglikemia yaitu adanya poliuria, polidipsia, dan poliphagia, ditambah dengan tanda lain mudah lelah dan penglihatan kabur.

Menurut *American diabetes Association* (ADA) mengemukakan bahwa diabetes diklasifikasikan menjadi dalam katageori umum seperti berikut (Tests and Diabetes, 2015) :

- a. Diabetes tipe 1 (diakibatkan rusaknya sel- β) dan mengarah pada kurangnya insulin absolut. Insulin absolut terjadi karena serangan autoimun pada sel β di pankreas. Jika hal ini terjadi terus-menerus maka akan menyebabkan jumlah sel β akan berkurang.

- b. Diabetes tipe 2 (diakibatkan efek sekresi insulin) dimana terjadi resistensi insulin. Jika seseorang terdiagnosis menderita diabetes mellitus tipe 2 maka sepanjang hidup orang tersebut membutuhkan perawatan insulin untuk bertahan hidup.
- c. Diabetes gestational merupakan terjadinya intoleransi selama kehamilan. Penyakit diabetes gestational ini mampu mempengaruhi 4% dari seluruh kehamilan.
- d. Diabetes tipe lain diakibatkan oleh efek genetik fungsi sel β atau genetik cara kerja insulin. Pankreas endokrin, endokrinopati, ataupun efek samping obat kimia, infeksi, dan imunologi.
- e. Pre-diabetes terjadi ketika kadar gula darah yang cukup tinggi namun dianggap normal, namun tidak cukup tinggi jika ingin dikatakan sebagai diabetes. Jika kadar gula darah puasa (GDP) antara 101mg/dl – 126mg/dl atau setelah tes toleransi glukosa antara 140mg/dl -200mg/dl barulah dikatakan prediabetes.

2. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2

Penyakit diabetes mellitus tipe 2 dipicu oleh kurangnya sekresi insulin, dimana sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak dapat merespon insulin dengan normal atau biasa disebut resistensi insulin. Resistensi insulin dapat terjadi dikarenakan obesitas, aktifitas fisik yang kurang, dan penuaan. Penderita DM tipe 2 sering juga terjadi produksi glukosa hepatic yang lebih akan tetapi tidak terjadi pengerusakan sel-sel β Langerhans dengan cara autoimun seperti

DM tipe 1. Terjadinya defisiensi insulin bagi DM tipe 2 biasanya bersifat relatif dan tidak absolut (Kesehatan, 2005).

3. Faktor Risiko Penyakit Diabetes Mellitus

Faktor risiko penyakit diabetes mirip dengan faktor risiko terhadap intoleransi glukosa yaitu terdiri dari faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi atau diubah yaitu ras dan etnik, riwayat keluarga yang menderita diabetes, umur dimana yang paling sering menderita diabetes mellitus adalah usia > 45 tahun sehingga diperlukan pemeriksaan DM, riwayat pernah melahirkan bayi > 4000 gram atau pernah mengaami diabetes gestasional, riwayat lahir berat badan lahir rendah atau kurang dari 2.500gr.

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi atau dikendalikan berat badan lebih dimana $IMT > 24,5 \text{ kg/m}^2$, aktifitas fisik yang kurang, hipertensi ($> 140/90\text{mmHg}$), terjadinya dislipidemia ($HDL < 35 \text{ mg/dl}$ dan trigliserida $> 250\text{mg/dl}$), dan diet tidak sehat (tinggi gula rendah serat) (Rudianto, 2015).

4. Mekanisme Terjadinya Diabetes mellitus

Diabetes mellitus dapat terjadi karena gangguan metabolisme glukosa yang menimbulkan kurangnya produksi insulin. Kelenjar pankreas yang merupakan tempat produksi insulin memiliki kumpulan sel-sel alfa yang memproduksi hormon glukagon dan sel beta yang mengeluarkan hormon insulin. Hormon-hormon ini bekerja untuk

menekan kadar glukosa darah (Schteingart, 2006). Hasil produksi insulin dari sel β yang ada di pankreas dimanfaatkan sebagai pembuka masuknya glukosa ke sel dengan perantara GLUT 4 yang ada di sel membran. Setelah itu glukosa yang ada pada sel tersebut dimetabolisme menjadi ATP. Jika produksi insulin kurang atau bahkan tidak ada maka glukosa tidak dapat masuk menuju ke dalam sel dan akan menempati aliran darah sehingga hiperglikemia terjadi (Soegondo and Purnamasari, 2010). Terjadinya defisiensi insulin dapat melalui 3 jalur yakni :

- a. Pengaruh dari luar karena virus, zat kimia tertentu dapat mengakibatkan rusaknya sel-sel β pankreas
- b. Reseptor glukosa menurun di kelenjar pankreas
- c. Pada jaringan perifer terdapat kerusakan reseptor insulin (Manaf., 2009).

5. Patomekanisme Resistensi Insulin

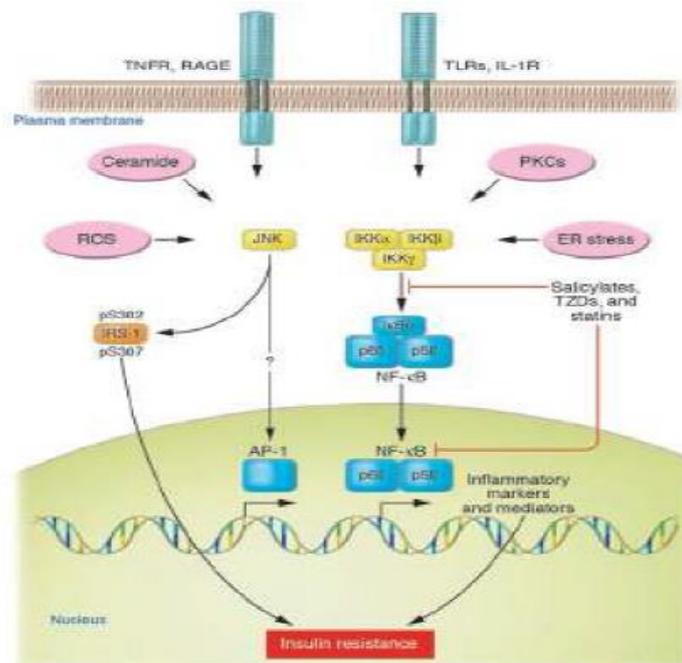
Insulin memiliki peran di berbagai metabolisme pada jaringan target dimana didahului oleh terjadinya pengikatan reseptor spesifik di insulin dan aktivasi tirosin kinase. Jika reseptor insulin sudah aktif maka akan terjadi fosforilasi gugus tirosin di IRS (*Insulin Receptor Substrate*), kemudian akan terjadi penurunan aktivasi dari phosphoinositol 3-kinase yang berakibat pada translokasi glukosa ekstrasel menuju intrasel yang dilakukan oleh transporter (GLUT4). Untuk resistensi insulin mampu dijelaskan oleh beberapa jalur yaitu

terjadinya induksi resistensi insulin akibat inflamasi dan resistensi insulin dengan penjelasan bahwa sitokin proinflamatorik TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) menginduksi resistensi insulin.

Penumpukan jaringan lemak pada penderita obesitas dan memicu peningkatan berbagai macam sitokin seperti TNF- α , IL-6 (Interleukin-6), resistin, leptin, adiponectin, MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*), PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*), dan angiotensinogen yang bertanggung jawab pada kondisi inflamatorik subkut obesitas. Pada reseptor spesifik akan terjadi pengikatan sitokin yang membuat aktifnya jalur JNK (*Janus Kinase*) dan IKK β kemudian mengaktifkan faktor transkripsi Nucleus Factor $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). Terjadinya translokasi $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) pada nucleus akan meninduksi transkripsi berbagai macam mediator inflamatorik yang mengarah pada kondisi resistensi insulin (Hotamisligil, 2000).

Jalur JNK dan IKK β /NF- $\kappa\beta$ mampu diaktivasi dari ikatan *pattern recognition receptor* (PRR) yang terdapat di membran dengan substansi dari luar sel. PRR yang ada pada membran sel ini adalah TLRs (*Toll-Like Receptor*) dan *receptor for advanced glycation end products* (RAGE). Ligan pada TLRs merupakan hasil dari mikroba lipopolisakarida. RAGE juga biasanya akan berikatan dengan *endogenous advanced glycation end products* (AGEs). AGEs adalah substansi nonenzymatic produk metabolisme glukosa dengan protein dan memiliki laju turnover lambat (Shoelson SE, Lee J, 2006).

Pemicu lain dari resistensi insulin adalah faktor dalam sel. Adanya stres intraseluler misalnya seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) ataupun *Reactive Nitrogen Species* (RNS). Adanya stres di retikulum endoplasmik ceramide dan isoform dari PKC (Protein Kinase C). Berbagai macam faktor intraseluler mampu mengaktifkan jalur JNK dan IKK β /NF- κ B, dan selanjutnya mampu menginduksi resistensi insulin dalam sel target. Induksi proses inflamasi pada resistensi insulin (Sulistyoningrum, 2010) dapat dilihat pada gambar 2.1 berikut :



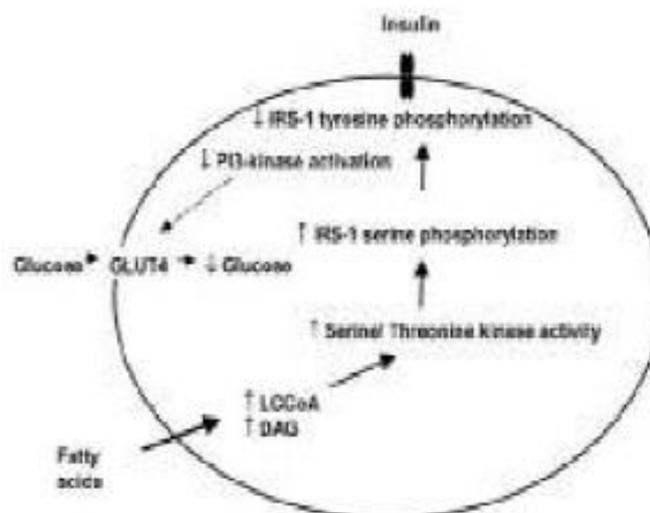
Gambar 1. Mekanisme molekular resistensi insulin*

Keterangan: TNFR: Tumor Necrosis Factor Receptor, RAGE: Receptor for Advance Glycation End-products, TLR: Toll-Like Receptor, IL-1R: Interleukin-1 Receptor, PKC: Protein Kinase C, ROS: Reactive Oxygen Species, JNK: Janus Kinase, ER: endoplasmic reticulum, IRS: Insulin Receptor Substrate, NF- κ B:

Jalur dua yaitu resistensi insulin yang diakibatkan oleh obesitas. Resistensi insulin pada obesitas dapat terjadi akibat meningkatnya produksi asam lemak bebas. Kumpulan asam lemak bebas pada jaringan mampu membuat resistensi insulin pada bagian

hati dan otot. Resistensi insulin akibat asam lemak dapat terjadi karena kompetisi asam lemak dan glukosa untuk saling berikatan pada reseptor insulin. Asam lemak yang teroksidasi akan meningkatkan asetil koA di mitokondria dan inaktivasi enzim piruvat dehidrogenase. Selain itu kumpulan asam lemak dan metabolitnya pada sel akan menimbulkan aktivitas jalur serin/theorinin kinase. Jika aktivasi jalur ini terjadi maka akan menimbulkan fosforilasi pada gugus serin dari kompleks IRS, yang berakibat kerja insulin normal akan terhambat. Terjadinya hambatan di fosforilasi gugus tironin kompleks IRS ini mengakibatkan tidak aktifnya jalur PI3 kinase sehingga glukosa tetap berada pada ekstrasel (Savage DB, Petersen KF, Shulman, 2000).

Mekanisme induksi asam lemak yang mengakibatkan resistensi insulin dapat dilihat pada gambar 2.2 :



Gambar 2. Mekanisme resistensi insulin yang diinduksi oleh asam lemak²

6. Resistensi Insulin dan Sindroma Metabolik

Kejadian resistensi insulin dan insufisiensi sel beta, ataupun bahkan gabungan keduanya merupakan faktor utama diabetes tipe 2. Hiperglikemia dan hiperinsulinemia adalah faktor pencetus terjadinya resistensi insulin. Jika hiperglikemia terjadi dalam kurung waktu yang lama, maka akan mengakibatkan rangsangan sel beta yang menghasilkan insulin dalam jumlah yang banyak, namun jika sel beta tidak mampu untuk mengimbangi proses ini, akan menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa, dan jika tidak tertangani maka akan berkembang menjadi diabetes mellitus tipe 2 (Sugondo, 2006).

Resistensi insulin dapat juga didefinisikan dimana menurunnya respon sel tubuh dari kerja insulin. Terjadinya resistensi insulin diakibatkan karena perubahan akibat pencegahan insulin untuk mencapai reseptornya, berubahnya pengikat reseptor, atau berubahnya salah satu tahap kerja insulin pasca reseptor (Sugondo, 2006).

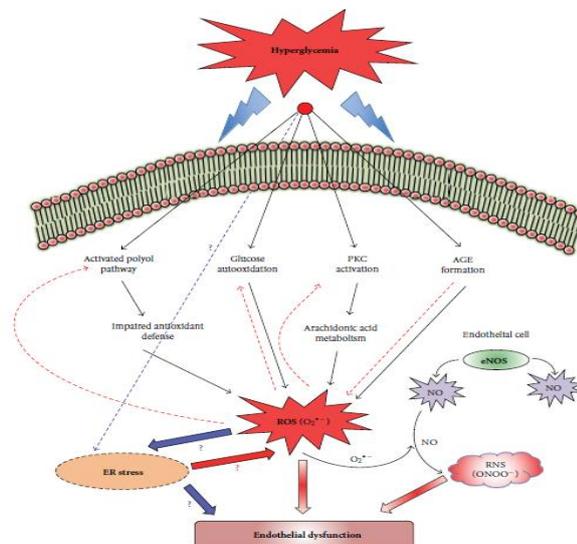
7. Hubungan antara Resistensi Insulin dengan Diabetes Mellitus

Peningkatan risiko diabetes mellitus dan penyakit koroner disebabkan resistensi insulin. Pada saat terjadinya resistensi insulin, mengakibatkan sel-sel otot, lemak dan hati tidak mampu mempergunakan insulin dengan maksimal, sehingga pankreas akan memproduksi insulin lebih banyak yang akan beredar dalam sirkulasi darah. Meningkatnya kadar glukosa darah biasanya berbanding lurus

dengan peningkatan kadar insulin. Faktor genetik, kelebihan berat badan, aktifitas fisik yang kurang, serta penuaan faktor yang mempengaruhi kejadian resistensi insulin (K. G. M. M Alberti, P. Zimet and J. Shaw, 2007).

8. Diabetes dan Reaksi Oksidatif

Perubahan metabolik yang terjadi pada penderita hiperglikemia merupakan penyebab utama patogenesis penyakit yang berkaitan vaskuler dan diabetik. Terdapat beberapa reaktif oksigen (ROS) pada diabetes baik itu berasal dari mitokondria maupun bukan mitokondria. Ada empat mekanisme molekuler yang dapat meningkatkan ROS pada hiperglikemik. Empat jalur tersebut adalah aktivasi dari protein kinase (PKC), meningkatnya heksosamin, jaringan fluks, serta peningkatan *produk advanced glycation* (AGE), dapat dilihat pada gambar 2.3 :



Gambar 2.3. Mekanisme Molekuler

Peningkatan ROS dari non mitokondria dengan terbentuknya ROS berasal dari NAD(P)H oksidase, xanthine oksidase, dan hemaprotein lainnya, kemudian untuk di mitokondria disebabkan adanya radikal bebas di mitokondria yang merupakan penyebab utama stres oksidatif (Basha *et al.*, 2012).

9. Diabetes dan Stress Oksidatif

Stres oksidatif adalah merupakan hasil dari tidak seimbangnya antara radikal bebas dengan antioksidan yaitu terjadinya peningkatan radikal bebas dan menurunnya aktifitas antioksidan, ataupun keduanya. Ketika terjadi stress oksidatif maka terjadi peningkatan selapoptosis baik di dalam sel tubuh maupun berdasarkan hasil laboratorium (Bajaj and Khan, 2014).

10. Diagnosa Diabetes Mellitus

Deteksi Diabetes mellitus memiliki keluhan khas yaitu poliuria (peningkatan frekuensi urin), polidipsia (selalu merasa haus), polifagia (nafus makan meningkat), dan berat badan yang menurun. Masalah lain yang biasa di temukan pada penderit DM adalah merasa lemah, mata kabur.

Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia tahun 2011 (Rudianto, 2015), mengemukakan diagnosa diabetes mellitus dapat ditegakkan jika :

- a. Adanya gejala klinis DM didampingi oleh peningkatan kadar glukosa darah sewaktu $>200\text{mg/dl}$ ($11,1\text{mmol/L}$) dimana

pemeriksaan glukosa darah sesaat tanpa memperhatikan waktu makan

- b. Adanya gejala klinis DM didampingi oleh peningkatan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (7mmol/L) dimana pemeriksaan glukosa darahnya diambil ketika penderita melakukan puasa setidaknya 8 jam.
- c. Pemeriksaan kadar gula darah 2 jam ketika tes toleransi glukosa oral ≥ 200 mg/dl (11,1mmol/L). TTGO yang dapat dilakukan berdasarkan WHO dengan mempergunakan beban glukosa sekitar 75gr anhidrus yang dilakukan dalam air.

Tabel 2.1. Kadar glukosa darah sewaktu dan glukosa darah puasa dijadikan sebagai patokan penyaring

Kadar glukosa darah sewaktu			
	Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Plasma Vena	< 110	110-199	≥ 200
Darah Kapiler	< 90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa			
	Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Plasma Vena	< 110	110-125	≥ 126
Darah Kapiler	<90	90-109	≥ 110

Sumber : Perkeni, 2011

11. Manajemen Terapi Diabetes

Manajemen diet diabetes mellitus berdasarkan Perkeni (2011) (Rudianto, 2015) sebagai berikut :

a. Edukasi

Pada umumnya kejadian diabetes mellitus tipe 2 terjadi karena pola gaya hidup dan perilaku. Pengelolaan diabetes mandiri

keberhasilannya ditunjang oleh partisipasi aktif pasien, keluarga, dan masyarakat. Pendampingan petugas kesehatan bertujuan untuk perubahan perilaku, sehingga dibutuhkan yang komprehensif pengembangan keterampilan, dan motivasi.

Pendekatan melalui edukasi individual adalah inti perubahan perilaku. Perubahan perilaku hampir sama proses edukasi yang memerlukan penilaian, perencanaan, implementasi, dokumentasi, dan evaluasi.

b. Perencanaan Makanan

Pengendalian penderita DM bagi usia lanjut terutama yang bertubuh gemuk dilakukan dengan pengendalian diet dan gerak badan ringan serta teratur. Salah satu pilar pengelolaan diabetes adalah perencanaan makanan, walaupun sekarang tidak ada satupun perencanaan makanan yang sesuai bagi pasien DM. Penyesuaian perencanaan makanan disesuaikan dengan kebiasaan masing-masing individu.

Respon glikemik makanan dipengaruhi oleh cara memasak, proses menyiapkan makanan, bentuk makanan, dan komposisi makanan (karbohidrat, lemak, dan protein), asupan kalori makanan.

Kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes adalah diet yang baik. Anjuran diet yang dapat dilakukan dengan makanan yang seimbang (karbohidrat, protein, dan lemak) sesuai dengan kecukupan sebagai berikut :

- 1) Karbohidrat : 60-70%
- 2) Protein : 10-15%
- 3) Lemak : 20-25%

Komposisi dari makanan sekitar 70-75% tetap memberikan hasil yang baik. Asupan kolesterol disarankan < 300mg/hr, dimana lemak berasal dari asam lemak tidak jenuh MUFA (*Mono Unsaturated Fatty Acid*), serta membatasi PUFA (*Poli unsaturated Fatty Acid*), dan asam lemak jenuh. Disarankan kandungan serat yang dikonsumsi ± 25 g/hr, terutama serat larut.

Kebutuhan kalori disesuaikan dengan status gizi, umur, ada tidaknya stress akut, aktifitas jasmani. Penentuan status gizi dapat menggunakan IMT dan rumus Broca.

Petunjuk umum asupan diet diabetes mellitus sebagai berikut :

- 1) Hindari mengkonsumsi biskuit, cake, produk lain cemilan dalam waktu makan
- 2) Minum air jumlah banyak, susu skim, dan minuman rendah kalori pada waktu makan
- 3) Mengatur waktu yang teratur untuk makan
- 4) Menghindari makanan manis dan gorengan
- 5) Meningkatkan makanan sayuran dua kali tiap makan
- 6) Nasi, roti, dan kentang dapat dijadikan sebagai makanan utama
- 7) Ketika haus minumlah air atau minuman bebas gula
- 8) Makanlah daging atau telur porsi lebih kecil

c. Latihan Jasmani

Melakukan latihan jasmani mampu menurunkan berat badan memperbaiki kendali glukosa darah. Jenis latihan dapat dilakukan dengan bersepeda santai, jogging, berenang. Dimana prinsip latihan jasmani dilakukan dengan :

1) *Continus*

Model latihan jasmani yang berkelanjutan, kemudian dilakukan dengan rutin terus-menerus tiada henti. Misalnya jogging 30 menit, artinya pasien harus melakukannya setiap hari 30 menit tiada henti.

2) *Rytmical*

Pemilihan olahraga baiknya yang berirama seperti otot-otot berkonstraksi dan relaksasi secara teratur, misalnya : lari, renang gerak cepat dan lambat.

3) *Interval*

Latihan jasmani baiknya dilakkan selang-seling antar gerak cepat dan lambat. Contoh : jalan cepat diselingi jalan lambat jogging diselingi jalan.

4) *Progresive*

Latihan jasmani mesti bertahap dan sesuai dengan kemampuan dimulai dari intensitas ringan, sampai sedang selama 30-60 menit.

5) *Endurance*

Peningkatan kardiorespirasi misalnya jogging, dan sebagainya. Latihan prinsip seperti di atas minimal 3 hari selama seminggu, 2 hari dapat digunakan untuk olahraga.

d. Intervensi Farmakologis

Obat hiperglikemik oral (OHO), dibedakan berdasarkan cara kerjanya, lima golongan tersebut adalah

- 1) Sebagai pemicu insulin (*insulin secretagogue*) : sulfonilurea dan glinid.
- 2) Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin : metformin dan tiazolindindion.
- 3) Menghambat glukoneogenesis (metformin).
- 4) Menghambat absorpsi glukosa : pengambat glukosidase alfa
- 5) DPP-IV inhibitor.

B. Tinjauan Pustaka Tentang Kenari (*Canarium indicum*)

1. Klasifikasi Tanaman Kenari (*Canarium Indicum*)

Tanaman kenari adalah tumbuhan asli di Indonesia, dimana sentra penyebaran berada di Pulau Kangean, Pulau Bawean, Nusa Tenggara, Sulawesi, dan Maluku. Tanaman ini mampu tumbuh baik pada tanah yang gembur atau liat dengan drainase yang baik. Di dataran rendah kenari dapat tumbuh dengan ketinggian 1.500m di atas permukaan laut, dengan insentitas curah hujan cukup

(Hadipoetyanti, 2012).

Klasifikasi tanaman kenari adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisio : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Sapindales
Family : Burseraceae
Genus : Canarium
Spesies : Canarium Indicum

2. Kandungan Proximat Kacang Kenari

Tabel 2.2. Komposisi Proximat Kacang Kenari

No	Komponen	%
1	Kadar air	5,16-6,08
2	Protein	13,38-14,20
3	Lemak	65,93 -66,59
4	Karbohidrat	10,98-11,09
5	Abu	3,32-3,41

Komponen terbanyak dari kacang kenari adalah lipid, kemudian protein, dan karbohidrat, asam lemak, asam amino, vitamin E, fenolik, dan antioksidan (Djarkasi *et al.*, 2017). Komponen kacang kenari tersebut diuraikan sebagai berikut :

a. Lipid

Komponen utama pada kacang kenari ialah lipid, kemudian protein, dan karbohidrat. Kandungan lemak dari kacang kenari berkisar antara 65,93% - 66,59%. Komponen ini hampir mirip

dengan kacang almond yang ada di brazil. Kacang kenari sangat cocok dijadikan sebagai sumber lemak yang tinggi karena mengandung lipid tinggi

b. Protein dan Karbohidrat

Komponen penyusun yang kedua adalah protein. Pada Kacang kenari terdapat kandungan protein sekitar 13,38%- 14,20%. Kemudian untuk karbohidratnya sekitar 10,08-11,09%. Berdasarkan kandungan lemak, protein, dan karbohidratnya kacang kenari sangat cocok dijadikan sebagai bahan makan sumber lemak nabati

c. Asam Lemak

Tabel 2.3. Komposisi Asam Lemak Kacang Kenari

No	Komponen	%
1	Lauric	0,06-0,10
2	Mysristic	0,11-0,17
3	Palmitic	25,27-26,34
4	Stearic	13,76-15,70
5	Oleic	44,42-44,96
6	Linoleic	13,75-13,82
7	Linolenic	0,54-0,65

Asam lemak yang banyak terdapat pada kacang kenari adalah asam oleat, kemudian palmitat, stearic, dan linoleat. Komposisi asam lemak dair triagliserol berasal dari esktraksi kacang kenari terdiri dari 0,06-0,1 % lauric, mysristic sekitar 0,11-0,17%, palmitic 25,27-26,34%, strearic 13,76- 15,70%, oleic 44,42-44,96%, linoleic 13,78-13,82%, linolenat 0,54-0,65%. Dari data ini menunjukkan bahwa triagliserol pada kenari di dominasi oleh asam

lemak tak jenuh. Asam lemak ini mudah teroksidasi menjadi peroksida, kemudian produk akhirnya adalah rantai karbon yang lebih pendek dan mengurai bau tengik.

d. Asam amino

Tabel 2.4 Komposisi Asam Amino Kacang Kenari

No	Komponen	%
1	Aspartate	6,18-8,66
2	Glutamate	25,30-30,11
3	Serin	3,07-4,57
4	Glycine	2,16-4,08
5	Histidine	2,67-3,23
6	Arginin	8,54-8,73
7	Threonine	1,30-2,08
8	Alanine	4,14-5,88
9	Tyrosine	2,51-2,77
10	Valine	2,14-3,63
11	Methionine	0,85-1,15
12	Isoleusine	2,64-3,14
13	Leusine	14,04-16,06
14	Phenylalanine	5,22-5,95
15	Lysine	1,01-1,91

Pada kacang kenari (*canarium indicum*) memiliki 15 asam amino yang terdiri dari tujuh asam amino esensial (metionin 0,85-1,42%, lisin 1,01-2,73%, leusin 13,64%-16,06%, isoleusin 2,65-3,14%, treonin 1,30-2,08%, fenilalanin 5,22-5,95%, dan valin 2,23-3,63%), dan delapan asam aminon non esensial (aspartat 6,18-8,66 %, glutamat 25,30 – 30,11%, serin 3,07 – 3,57%, glysin 2,16-4,08%, histidin 2,67-3,31%, arginin 8,54-8,7%, alanin 4,14-5,88%, dan tirosin sekitar 2,51-2,72%). Konsentrasi asam amino yang

tertinggi adalah glutamat, asam amino ini yang memberi rasa umami.

e. Senyawa Antioksidan

Senyawa antioksidan pada kacang kenari terdiri dari fenolik, flavonoid, dan tokoferol. Senyawa fenolik dan flavonoid dari ekstrak kacang kenari sekitar 7,4 – 8,8 mg GAE/g, dan untuk aktifitas antioksidan dari vitamin E (Tokoferol) sekitar 0,72-0,58. Aktifitas antioksidan dari ketiga senyawa tersebut telah diuji dengan koefisien kolerasi (R^2) menunjukkan bahwa semakin tinggi fenolik, flavonoid, dan tokoferolnya maka semakin tinggi aktifitas antioksidannya.

3. Manfaat kacang kenari pada berbagai penyakit

Kacang kenari memiliki kandungan nutrisi yang sangat baik. Kacang ini mengandung lemak tak jenuh dan senyawa bioaktif seperti protein nabati, mineral, serta, fitostreol, tokoferol, dan senyawa fenol, karena kandungan tersebut sehingga kacang kenari memiliki efek terhadap kesehatan sebagai berikut (Masyitah *et al.*, 2007)

a. Kacang kenari sebagai alternatif diet.

Kacang kenari banyak mengandung asam lemak , fenolik, vitamin, tanin, dan flavonoid. Senyawa ini sangat bermanfaat bagi kesehatan jantung, mencegah kanker dan menekan terjadinya diabetes, dan membuat tidur menjadi pulas.

b. Efek kenari terhadap penyakit kardiovaskuler

Efek menguntungkan dari kenari ada pada transportasi kolesterol baik. Dimana dengan mengkonsumsi 42,5 – 85 g/hari mampu menurunkan konsentrasi kolesterol total dan LDL-kolesterol, menurunkan tekanan darah, serta stres oksidatif.

c. Efek kenari sebagai pencegahan diabetes

Mengkonsumsi kacang kenari dengan frekuensi sering maka dapat menurun risiko bahkan mencegah penyakit diabetes tipe 2 pada wanita. Dari sini dapat dibuktikan jika kenari dapat dijadikan pangan untuk mencegah diabetes.

4. Peran senyawa antioksidan terhadap reaksi oksidatif

a. Flavonoid

Derivat radikan oksigen (ROS) adalah radikal bebas dalam sistem biologis dan merupakan produksi sampingan berbahaya yang dihasilkan selama fungsi seluler normal. Peningkatan konsumsi flavonoid sebagai antioksidan alami dapat membantu untuk menjaga toleransi status antioksidan sehingga dapat mencegah terjadinya stres oksidatif yang merupakan penyebab patogenesis diabetes mellitus (Sarian *et al.*, 2017).

b. Asam Fenolik

Seluruh asam fenolik dan turunannya telah menunjukkan hasil yang signifikan secara *in vitro* signifikan mampu dijadikan sebagai antidiabetik. Pengobatan sindrom metabolik serta

pengecahan diabetes, saat ini melibatkan gaya hidup dengan meningkatkan aktifitas fisik, kontrol berat badan, dan mengurangi asupan kalori. Diet yang dianjurkan untuk individu yang berisiko diabetes menekankan mengkonsumsi asupan produk nabati seperti biji-bijian, buah-buahan, dan sayuran yang mengandung serat dan senyawa fenolik yang sangat baik. Mengkonsumsi makanan yang mengandung fenol mampu mempengaruhi metabolisme glukosa seperti menghambat pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa di usus, merangsang sekresi insulin dari pankreas sel β (Vinayagam, Jayachandran and Xu, 2016).

c. Tokoferol

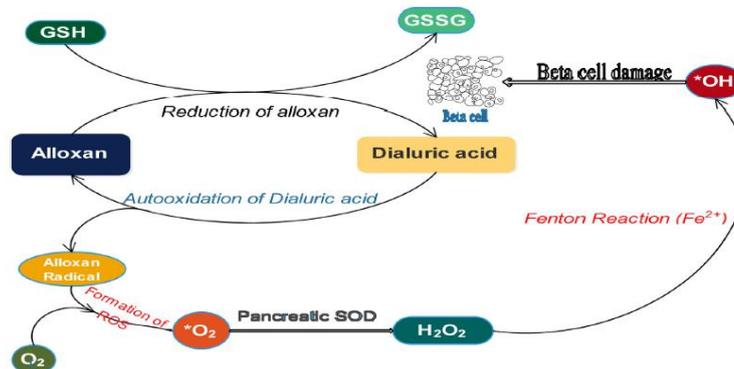
Diabetes terjadi karena induksi stres oksidatif, untuk mengurangi kerusakan akibat stres oksidatif dapat dilakukan dengan pengobatan menggunakan antioksidan. Masing-masing antioksidan memberikan efek dari mekanismenya masing-masing. Vitamin E (Tokoferol) mampu melindungi makromolekuler dari kerusakan akibat peroksidasi lipid dan protein pada diabetes, selain itu vitamin E juga melindungi pankreas, ginjal, mata, dan sistem saraf terhadap perkembangan komplikasi dan diabetes mellitus (Pazdro and Burgess, 2010).

C. Tinjauan Pustaka tentang Aloksan

Aloksan merupakan substrat struktural dari derivat pirimid. Aloksan diketahui sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Aloksan sebagai

bahan kimia yang dipergunakan untuk menginduksi hiperglikemik pada hewan percobaan, selain itu aloksan memiliki harga yang murah ekonomis dan mudah di dapatkan.

Sifat aloksan adalah menjadi toksit selektif dari sel beta pankreas yang merupakan tempat memproduksi insulin. Rusaknya sel beta pankreas terjadi dengan adanya mekanisme siklus redoks yang dapat mereduksi aloksan menjadi asam dialuric. Kemudian terjadi reoksidasi kembali dan menghasilkan 2 molekul yaitu aloksan dan molekul yang satunya menjadi aloksan yang bersifat radikal. Aloksan yang bersifat radikal inilah yang membentuk radikal superoksida. Radikal superoksida ini bereaksi dengan Fe^{2+} sehingga terbentuk radikal hidroksi(*OH) yang merupakan senyawa radikal paling efektif untuk merusak sel beta (F, 2009; Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017). Mekanisme proses kerja insulin terhadap pankreas dapat dilihat pada gambar 2.4 sebagai berikut:



Aloksan diberikan secara intervena, intraperitoneal, atau subkutan. Dosis pemberian aloksan 125-130mg/kg BB. Sebelum proses penyuntikan kondisi hewan harus dalam keadaan puasa selama 16 jam. Waktu pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dua atau tiga hari setelah

penyuntikan. Pengukuran kadar glukosa darah mesti dalam keadaan puasa selama 16 jam.

D. Tinjauan Pustaka tentang Hewan Uji Coba Tikus Putih

Galur Wistar (*Rattus norvegicus L*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus L*) atau biasa dikenal dengan nama *Norway Rat* adalah tikus yang berasal dari Tiongkok dan menyebar luas dari daerah eropa bagian barat (Sirois, 2005). Kemudian menyebar ke daerah Asia Tenggara terutama Indonesia, Filipina, Malaysia, Laos, dan Singapura. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) termasuk jenis hewan omnivora, kuat, jinak, dan kecil. Tikus galur yang digunakan pada penelitian adalah galur Wistar dan Sprague dawley. Ciri galur Wistar dimana bentuk kepalanya lebih kecil jika dibandingkan dengan badan, telinganya agak tebal dan pendek, dan memiliki bulu yang halus, warna mata kemerahan dan ekornya lebih panjang dibandingkan dengan ukuran tubuhnya. Tikus jantan yang berusia 12 minggu memiliki bobot sebesar 240 gram pada usia 12 minggu, dan berat bobot betinanya sekitar 200 gram untuk usia yang sama.

Klasifikasi hewan coba tikus putih (*Rattus Norvegicus L*) galur Wistar (Myers, P, 2004) :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia
Subordo : Sciurognathi
Famili : Muridae
Sub-Famili : Murinae
Genus : Rattus
Spesies : Rattus Norvegicus
Galur/Strain : Wistar



Gambar 2.5 Tikus Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*)

Tikus sebagai hewan uji coba memiliki keunggulan yang tidak dimiliki oleh hewan uji coba lain ialah tikus tidak mampu memuntahkan makanan yang diberikan. Hal ini dikarenakan struktur anatomi pada tikus dimana esofagusnya bermuara dalam lambung dan tidak memiliki kantong empedu (Smith, John B, Soesanto Mangkoewidjojo, 1988). Tikus putih dimanfaatkan sebagai hewan percobaan dikarenakan karakter fungsional

pada tubuhnya. Beberapa sifat yang tikus putih digunakan sebagai hewan eksperimen disebabkan tikus putih lebih cepat berkembang biak, lebih mudah diperlihara dalam jumlah yang banyak, dan berukuran besar dari pada mencit, memiliki tempramen yang baik, dan cukup tahan terhadap perlakuan

Secara hematologi kondisi kadar gula darah normal pada tikus berkisar 50-135mg/dl. Tikus prediabetes berkisar 139-149mg/dl, dan tikus diabetes memiliki kadar gula darah ≥ 200 mg/dl (Suharmiati, 2003; Wolfensohn, S., dan Lloyd, 2013).

E. Tinjauan Pustaka tentang Antidiabetika Oral (Biguanida)

Biguanida tidak menimbulkan sekresi insulin, dan umumnya tidak menimbulkan hipoglikemia. Mekanismenya untuk menurunkan kadar gula darah tidak memiliki kebergantungan pada sel beta pankreas yang masih berfungsi. Efek utama dari obat ini mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), menghambat absorpsi glukosa di saluran cerna, merangsang glikolisis pada jaringan peningkatan bersihan glukosa dari darah serta menurunkan kadar glukagon (Bertram G. Katzung, 2010).

Antidiabetika golongan biguanid yang biasa digunakan adalah metformin. Metformin biguanid (dimetil biguanid) dimanfaatkan secara luas sebagai anti hiperglikemik oral yang banyak dikonsumsi pada pasien terapi DM tipe 2. Metformin memiliki efikasi antihiperglikemik sama dengan sulfonilurea pada pasien DM tipe 2 obese dan non obese, namun kerjanya tidak seperti sulfonilurea, metformin tidak meningkatkan berat

badan (BB). Metformin tidak menyebabkan hipoglikemik. Metformin juga tidak mampu memperbaiki plasma dan fibrinolitik yang terkait dengan DM tipe 2, jadi kemungkinan terdapat efek untuk penyakit kardiovaskular, karena tidak mampu meningkatkan BB, sehingga metformin dijadikan obat first line pada terapi pasien obese dengan DM tipe 2. Obat ini memiliki peran yang berpotensi sebagai pengobatan sindrom resistensi insulin tanpa gangguan toleransi glukosa, termasuk pasien dengan derajat resistensi insulin berat. Obat ini meningkatkan sensitivitas insulin pada level sel perifer, menurunkan hiperinsulinemia, dan menurunkan hiperandrogenemia sehingga mengoreksi efek biokimia dengan melakukan koreksi pada sumbernya (Murfida L, 2001)

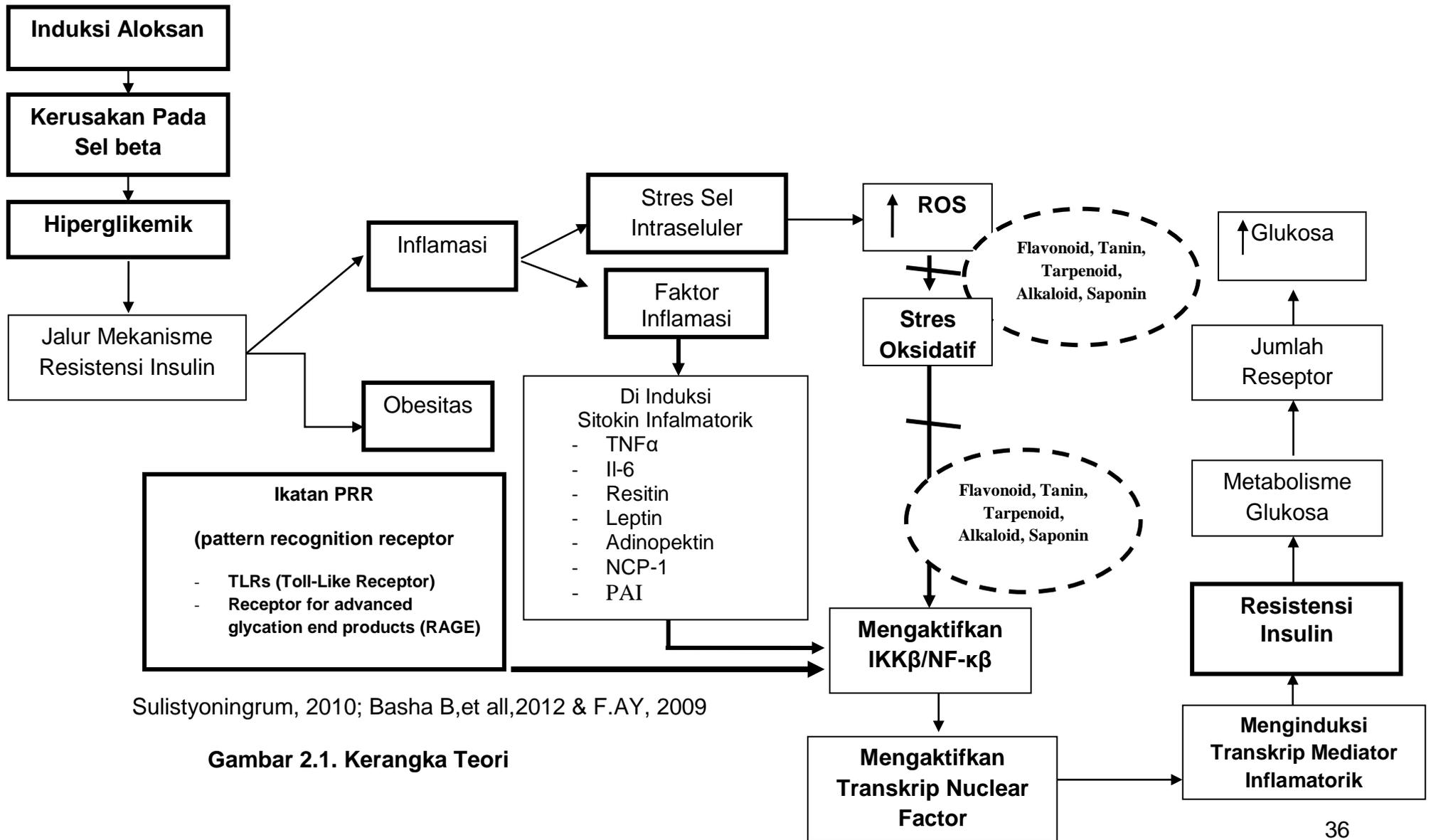
F. Kerangka Pikir

1. Dasar Pemikiran

Aloksan adalah substrat yang berasal dari derivat pirimid mampu merusak sel beta pankreas yang merupakan tempat produksi insulin ketika terjadi kerusakan pada sel beta akan terjadi hiperglikemik akibat resistensi insulin. Resistensi insulin secara metabolik dapat terjadi melalui 2 jalur yaitu inflamasi, dan obesitas. Jalur inflamasi implikasi dari hiperglikemik akan berdampak pada kerusakan sel atau terjadinya reaksi stres oksidatif (ROS) pada intraseluler. Peningkatan reaksi stres oksidatif memicu peningkatan stres yang dapat mengaktifkan jalur JNK dan IKK β /NF- κ β , dan apabila

keadaan ini terjadi terus menerus akan menimbulkan terjadinya resistensi insulin. Jika terjadi resistensi insulin maka akan berdampak pada metabolisme glukosa dimana rangsangan sel β menghasilkan insulin dalam jumlah banyak, namun jika sel β tidak mampu mengimbangi keadaan ini maka akan terjadi gangguan toleransi glukosa yang memicu peningkatan glukosa dalam darah. Alternatif penanggulangan resistensi insulin dapat dilakukan dengan mengkonsumsi makanan yang mengandung antioksidan seperti flavonoid, sama fenolik, serta tokoferol mampu mencegah terjadinya stress oksidatif.

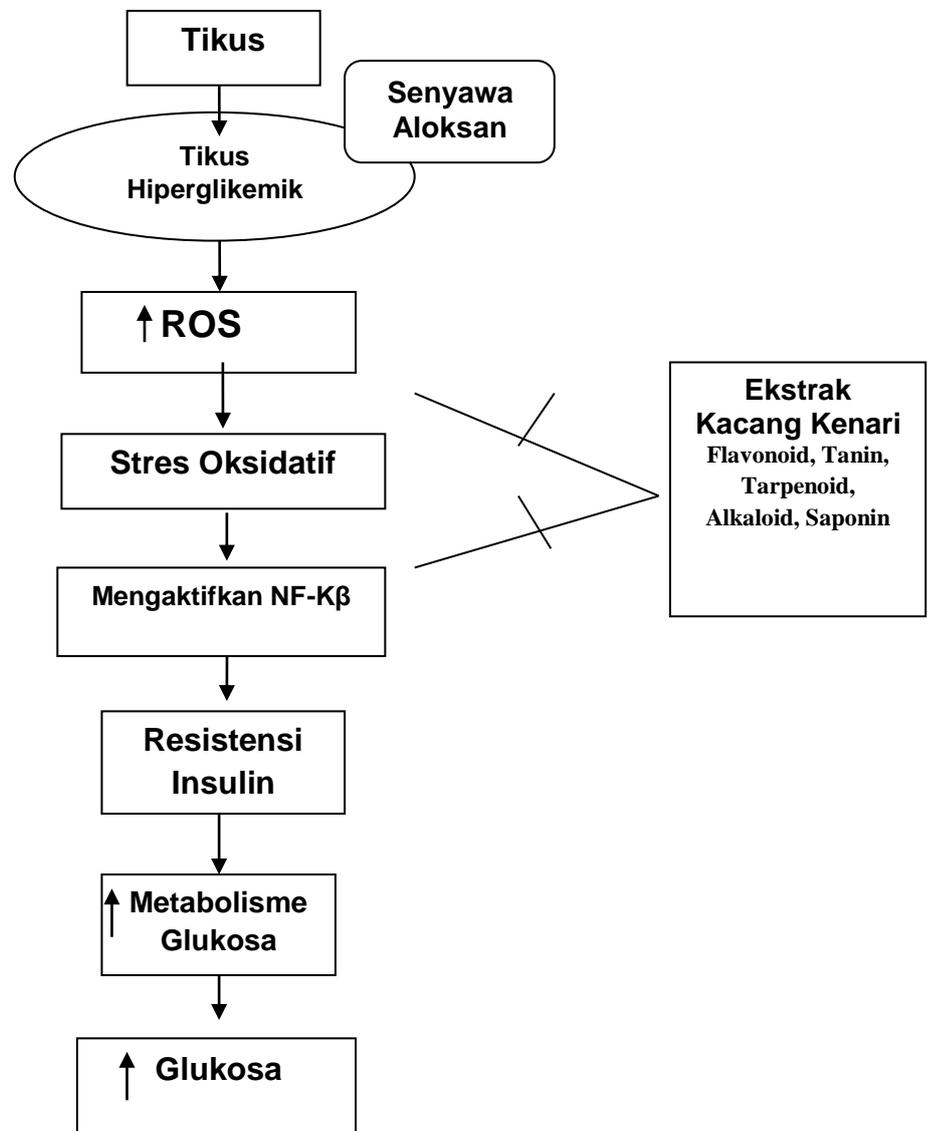
Kerangka Teori



Sulistyoningrum, 2010; Basha B, et al, 2012 & F.AY, 2009

Gambar 2.1. Kerangka Teori

Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

G. Hipotesis Penelitian

1. Ekstrak kacang kenari dosis 300 mg/kg BB dapat menurunkan GDP pada tikus hiperglikemik.
2. Ekstrak kacang kenari dosis 600 mg/Kg BB dapat menurunkan GDP pada tikus hiperglikemik.
3. Ada perubahan penurunan gula darah puasa tikus antara kelompok kacang kenari dosis 300mg/Kg BB dengan kelompok kontrol.
4. Ada perubahan penurunan kadar gula darah puasa tikus antara kelompok kacang kenari dosis 600 mg/kg BB dengan kelompok kontrol.

H. Definisi Operasional

1. Hiperglikemik adalah peningkatan kadar glukosa darah puasa (GDP) dalam darah yang diambil ketika tikus telah dipuasakan selama 8-14 jam yang diambil melalui ekor dengan menggunakan glucometer

Skala : Rasio

Kriteria Objektif

- a. Terjadi peningkatan kadar gula darah ≥ 200 mg/dl setelah induksi aloksan tiga hari dibanding sebelum induksi aloksan.
- b. Terjadi penurunan kadar gula darah setelah intervensi 21 hari dengan nilai < 200 mg/dl.

2. Ekstrak kacang kenari dalam penelitian adalah ekstrak yang didapatkan melalui proses maserasi selama 3 hari dengan 3 kali penyaringan, kemudian di evaporator dengan suhu 55° , lalu di waterbath dengan suhu 50°C sehingga mendapat ekstrak dalam bentuk kental yang ditentukan dengan dua dosis.

Skala : Rasio

- a. Ekstrak kacang kenari dalam bentuk kental sebanyak 300mg/kg BB tikus.
- b. Ekstrak kacang kenari dalam bentuk kental sebanyak 600 mg/ kg BB tikus.