

**EFEK PEMBERIAN
KOMBINASI KURKUMIN DAN PUFA OMEGA-3
TERHADAP ADIPONEKTIN
PADA SUBYEK TOLERANSI GLUKOSA TERGANGGU**

*THE EFFECT OF COMBINATION CURCUMIN AND OMEGA-3 PUFA
ON ADIPONECTIN IN IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE SUBJECTS*

NI MADE DWI ASTI LESTARI



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2013

**EFEK PEMBERIAN
KOMBINASI KURKUMIN DAN PUFA OMEGA-3
TERHADAP ADIPONEKTIN
PADA SUBYEK TOLERANSI GLUKOSA TERGANGGU**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

NI MADE DWI ASTI LESTARI

kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2013

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **NI MADE DWI ASTI LESTARI**
No.Stambuk : C117209102
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik
Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

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

Makassar, Juli 2013

Yang menyatakan

Ni made Dwi Asti Lestari

PRAKATA

Puji dan Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa / Ida Sang Hyang Widhi Wasa yang telah melimpahkan Berkat dan Asung Kerta Wara Nugraha-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis yang berjudul **EFEK PEMBERIAN KOMBINASI KURKUMIN DAN PUFA OMEGA-3 TERHADAP ADIPONEKTIN PADA SUBYEK TOLERANSI GLUKOSA TERGANGGU.**

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Gizi Klinik pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*) Program Studi Biomedik, Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan tesis ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK sebagai Ketua Komisi Penasehat / Pembimbing Utama dan dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK sebagai Anggota Komisi Penasehat / Sekretaris Pembimbing atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan dan pelaksanaan penelitian sampai dengan selesainya penulisan tesis ini, dan juga telah memberikan kesempatan dalam penelitian Risbin Iptekdok kepada penulis.

Pada Kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang tulus kepada:

1. Ketua Bagian Ilmu Gizi Klinik FK-UNHAS, Prof. dr. Nurpudji Astuti, M.P.H., Sp.GK, Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik FK-UNHAS, Prof. Dr. dr. R. Satriono, M.Sc., Sp.A(K), Sp.GK , Pembimbing Akademik Prof. dr. J.S. Lisal, SpA(K), SpGK, beserta seluruh supervisor di Bagian Ilmu Gizi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran dalam menjalankan pendidikan dan penyusunan tesis ini.
2. Dosen- dosen penguji Prof. dr. Nurpudji Astuti, M.P.H., Sp.GK dan Dr.dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD KMED, atas kesediaan waktu dan saran-sarannya dalam melengkapi tesis ini.
3. Prof. Dr. dr. R. Satriono, M.Sc., Sp.A(K), Sp.GK yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
4. Bapak Rektor, Direktur Program Pascasarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
5. Bapak Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.

6. Direktur Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
7. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta jajarannya atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian di laboratorium penelitian Universitas Hasanuddin.
8. Teman sesama tim dalam penelitian Risbin Iptekdok 2012 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan staf Litbangkes Depkes Republik Indonesia.
9. Orang tua ayahanda I Made Pande Sukayasa, SH dan restu ibunda Putu Ariani yang selalu mendampingi disetiap langkah penulis.
10. Adik-adik tersayang dr Nyoman Trisna Yustiani, Mkes, SpPK dan dr Rai Asri Pancani, Mkes, SpRad., atas inspirasi dan dorongannya untuk mengikuti jejak langkah mereka menempuh program pendidikan dokter spesialis terpadu.
11. Suami tercinta Pande Kadek Putra Arimbawa, S.Sn yang senantiasa penuh kesabaran dan pengertian mendoakan, memberikan bantuan dorongan semangat serta mendampingi penulis dalam menjalani pendidikan dan penyelesaian penulisan tesis ini.
12. Kepada mertua, saudara ipar, ponakan dan segenap keluarga yang lain atas dukungan, bantuan, doa dan dorongan semangat selama penulis menjalani pendidikan.

13. Semua teman sejawat peserta Pendidikan Pascasarjana di Bagian Gizi Klinik atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
14. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan secara langsung maupun tidak langsung.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Gizi Klinik di masa yang akan datang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa / Ida Sang Hyang Widhi Wasa senantiasa menyertai dan memberkati setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, Juli 2013

Ni Made Dwi Asti Lestari

ABSTRAK

Ni Made Dwi Asti Lestari. Efek Pemberian Kombinasi Kurkumin Dan Pufa Omega-3 Terhadap Adiponektin Pada Subyek Toleransi Glukosa Terganggu (dibimbing oleh **Suryani As'ad** dan **Agussalim Bukhari**)

Penanganan terhadap toleransi glukosa terganggu dapat mencegah terjadinya diabetes militus tipe 2. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian kombinasi kurkumin dan PUFA Omega-3 terhadap adiponektin pada subyek toleransi glukosa terganggu.

Metode penelitian ini adalah merupakan suatu penelitian uji klinis acak terkontrol tersamar ganda. Subyek Penelitian: Laki-laki dan perempuan, umur 35-55 tahun, IMT ($>25 \text{ kg/m}^2$), TTGO 140-199 mg/dl. Dengan pemberian kapsul kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3 atau plasebo. Kemudian dilakukan pemeriksaan adiponektin sebelum dan sesudah pemberian kapsul. Hasil yang diperoleh diuji secara statistik dengan tingkat kemaknaan < 0.05 .

Hasil penelitian menunjukkan bahwa subyek yang dibandingkan tidak berbeda dalam hal umur, IMT, TTGO. Asupan energi, karbohidrat, protein, lemak dan PUFA tidak berbeda antara kelompok perlakuan dan kontrol. Terjadi peningkatan kadar adiponektin yang lebih tinggi pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok plasebo tetapi tidak bermakna secara statistik ($p=0.42$). Terjadi penurunan berat badan di akhir penelitian. Kurkumin dan PUFA omega 3 dapat memperbaiki toleransi glukosa terganggu dengan meningkatkan adiponektin. Pada penelitian ini tidak terjadi peningkatan secara bermakna untuk Adiponektin yang kemungkinan disebabkan oleh adanya kontrol terhadap asupan pada kedua kelompok.

Kesimpulan penelitian ini adalah hasil penelitian ini mendukung pemberian kurkumin dan PUFA omega 3 untuk perbaikan toleransi glukosa terganggu.

Kata kunci: PUFA omega 3, kurkumin, Toleransi glukosa terganggu, adiponektin

ABSTRACT

Ni Made Dwi Asti Lestari. The Effect of Combination Curcumin And Omega-3 PUFA on Adiponectin In Impaired Glucose Tolerance Subjects (guided by **Suryani As'ad** and **Agussalim Bukhari**)

Impaired glucose tolerance treatment was prevent type 2 diabetes mellitus.. The research aimed to investigate the effect of curcumin and omega-3 PUFA on adiponectin in impaired glucose tolerance subjects.

The Research methods was multiple blinded controlled randomized clinical trial test with crossover design. The Research subjects were Males and females, 35-55 years old, the body mass index (BMI) was $> 25 \text{ kg/m}^2$, the oral glucose tolerance test (OGTT) was 140-199 mg/dl. The administration of capsule of the combination of curcumin and omega-3 PUFA or placebo and the Adiponectin examination were carried out before and after the intervention administration.

The results obtained was examined by statistics test which was suitable with the significance level $p < 0.05$. The research result indicates that the compared to subjects are not different in terms of age, BMI, OGTT. the compared to subjects are not different in terms of energy, carbohydrate, protein, fat and PUFA. There is the higher increase of the adiponectin content on in the intervention group compared with the placebo group but it is statistically insignificant ($p = 0.42$). Body weight decreased at the end of research. The curcumin and omega-3 PUFA can improve the impaired glucose tolerance by improving the adiponectin content. In the res there research. There is no significance improvement for the Adiponectin which possibly caused by the control on intake of both groups.

This study Conclusion suggests that the research results support the administration of the curcumin and omega 3 PUFA for improvement of the impaired glucose tolerance.

Keywords: omega-3 PUFA, curcumin, impaired glucose tolerance, adiponectin

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesis Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	6

	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Toleransi Glukosa Terganggu	7
1. Pandangan Umum	7
2. Patomekanisme Toleransi Glukosa Terganggu	8
3. OGTT	10
B. Adiponektin	11
1. Fungsi dan Struktur Adiponektin	11
2. Mekanisme Adiponektin terhadap Peningkatan Sensitivitas Insulin	15
3. Pengukuran Adiponektin	17
C. Kurkumin	19
D. PUFA Omega 3	25
E. Efek Kurkumin dan PUFA Omega 3 terhadap Adiponektin pada Toleransi Glukosa Terganggu	29
BAB III KERANGKA PENELITIAN	33
1. Kerangka Teori	33
2. Kerangka Konsep	34
BAB IV METODE PENELITIAN	35
A. Desain Penelitian	35
B. Tempat dan Waktu Penelitian	35
C. Populasi Penelitian	35
D. Sampel Penelitian	36

E. Perkiraan Besar Sampel	36
F. Kriteria inklusi dan Eklusi	36
G. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearence</i>	37
H. Cara Kerja	38
Alur Penelitian	44
I. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	45
J. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	46
K. Pengolahan dan Analisis Data	47
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	48
A. Hasil	48
1. Seleksi Subyek Penelitian	48
2. Karakteristik Subyek Penelitian	49
3. Hasil Evaluasi Asupan	51
4. Hasil Adiponektin setelah Pemberian Kapsul Kombinasi Kurkumin dan PUFA Omega 3 dan Kapsul Plasebo	54
B. Pembahasan	57
1. Seleksi Subyek Penelitian	57
2. Karakteristik Subyek Penelitian	58
3. Penilaian Asupan	59
4. Penilaian Adiponektin	60
5. Keterbatasan Penelitian	62
6. Kekuatan Penelitian	63

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	67
A. Kesimpulan	67
B. Saran	68
DAFTAR PUSTAKA.	69
LAMPIRAN	77

DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
1. Karakteristik subyek penelitian	51
2. Distribusi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin	52
3. Perubahan berat badan dan IMT dari subyek penelitian pada akhir penelitian	52
4. Asupan energy, karbohidrat, protein, lemak, dan PUFA omega 3 subyek penelitian	54
5. Asupan dan persentase energi terhadap kebutuhan energi total	55
6. Perbandingan kadar adiponektin pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	57
7. Perbandingan kadar adiponektin sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	57

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1. Stadium dan faktor risiko terjadinya DM tipe 2	10
2. Struktur adiponektin	14
3. Mekanisme kerja adiponektin	17
4. Struktur kurkumin	20
5. Efek kurkumin pada beberapa target yang berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin	22
6. Struktur derivat asam lemak Omega 3	26
7. Berbagai sel inflamasi yang diduga berhubungan dengan obesitas dan merupakan target dari pemberian suplementasi	31
8. Kerangka teori	33
9. Kerangka konsep	34
10. Gambar <i>well</i>	42
11. Alur penelitian	44
12. Perbandingan makronutrien dengan target	54
13. Perbandingan peningkatan kadar adiponektin antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	56

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	halaman
1. Lembar Edukasi Asupan	77
2. Daftar nama-nama ikan yang mengandung cukup PUFA omega 3 dan daftar bumbu golongan jahe-jahean	78
3. Kualitatif <i>food frequency questionnaire</i>	79
4. Etik penelitian	82

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ACO	<i>acyl-CoA oxidase</i>
Acrp30	<i>Adipocyte complement-related protein of 30 kDa</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AdipoR	<i>Adiponectine Reseptor</i>
AMPK	<i>Adenosine Mono Phosphate activated kinase</i>
<i>apm1</i>	<i>Adipose most abundant gene transcript 1</i>
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
cAMP	<i>c Adinosine Monophophate</i>
CCR-2	<i>C-C chemokine receptor type 2</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
COX-2	<i>cyclooxygenase-2</i>
CPT	<i>carnitine palmitoyl transferase</i>
DM	Diabetes Melitus
DHA	docosaheksanoat
dkk	dan kawan-kawan
dl	desiliter
Egr-1	<i>early growth response -1</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>

EPA	eicosapentanoat
FK UNHAS	Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
FSIVGTT	<i>frequently sampled intravenous glucose tolerance test</i>
GBP28	Gelatine binding protein 28
GDPT	gula darah puasa terganggu
GLUT 4	<i>Glucose transporter 4</i>
g	gram
HAP	hiperglikemia akut pascaprandial
HbA1c	<i>glycated Haemoglobin</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assesment-Insuline Resistance</i>
HMW	<i>High Mollecular Weight</i>
HSCs	<i>Hematopoietic Stem Cells</i>
IFN α	Interferon α
IKK	I κ Kinase
IKK-B	I κ -B α Kinase
IL	Interleukin
IMT	Indeks Massa Tubuh
IOTF	<i>International Obesity Task Force</i>
IRS	<i>Insulin Receptor Substrate</i>
JNK	<i>c-Jun N-terminal kinase</i>
kg	kilogram

LD50	<i>lethal dose 50</i>
LMW	<i>Low Molecular Weight</i>
LPL	<i>lipoprotein lipase</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
ml	milliliter
mRNA	<i>messenger Ribonucleotide Acid</i>
MUFA	<i>monounsaturated fatty acid</i>
NF-kB	<i>Nuclear Factor kappa Beta</i>
NGT	normal glukosa test
ng	nanogram
ob-R	<i>The leptin Reseptor</i>
OGTT	<i>Oral glucose tolerance test</i>
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor Factor -1</i>
PGE2	Prostaglandin E2
PI 3-kinase	Phosphatidylinositol-3-kinase
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
PPAR	<i>peroxisome proliferator activated receptor</i>
PRR	<i>pattern recognition receptor</i>
PUFA	<i>Poly Unsaturated Fatty Acid</i>
RIA	<i>Radioimmunoassay</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SOCS 3	<i>Suppressor of Cytokine Signaling 3</i>

TGT	Toleransi Glukosa Terganggu
TNF α	<i>Tumor Necrosis Factor Alfa</i>
TTG	Tes Toleransi Glukosa
TGN	Toleransi glukosa normal
TZD	Thiazolidinedione
WAT	<i>White Adipose Tissue</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Terdapat bukti yang menunjukkan diabetes melitus tipe 2 dapat dicegah dengan perubahan gaya hidup, atau menurunkan glukosa darah dengan obat-obatan. Sejauh ini, program pencegahan ini sering targetnya adalah subyek dengan toleransi glukosa terganggu. Resistensi insulin adalah gangguan metabolik yang diduga menjadi dasar dari toleransi glukosa terganggu dan DM tipe 2, dengan stadium awal terjadinya keadaan hiperinsulinemia dan pada stadium selanjutnya diikuti oleh terjadinya defisiensi insulin, meningkatnya produksi glukosa hepatik, hiperglikemia, dan dislipidemia. Kejadian abnormal dari metabolisme glukosa dan lemak ini sering dihubungkan dengan obesitas (Cefalu, 2001, Mihic dkk, 2010).

Dalam dua dasawarsa terakhir, prevalensi obesitas meningkat dua kali lipat pada populasi orang dewasa dan meningkat empat kali lipat pada populasi remaja. Penilaian derajat obesitas secara umum berdasarkan indeks massa tubuh (IMT). Terdapat hubungan yang erat antara IMT dengan lemak tubuh (Lawrence, 2005).

Menurut data WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita diabetes melitus setelah India, Cina dan Amerika. Pada

tahun 1995 saja sekitar 4,5 juta penduduk Indonesia mengidap DM, pada tahun 2000 sekitar 5,6 juta penduduk Indonesia mengidap DM, dan pada tahun 2025 diperkirakan akan meningkat menjadi 12,4 juta penduduk (WHO, 2000).

Sebenarnya prevalensi diabetes dapat digambarkan sebagai fenomena gunung es. Jauh sebelum seseorang berkembang menjadi DM tipe 2, dalam tubuhnya sudah lama terjadi gangguan kadar gula darah yang dikenal dengan kondisi prediabetik. Prediabetes merupakan suatu kondisi kadar glukosa darah di atas normal, tetapi tidak cukup tinggi untuk diagnosis sebagai diabetes. Ciri-cirinya adalah adanya gangguan kadar gula darah diukur dengan adanya toleransi gula darah terganggu dan gula darah puasa terganggu (Lawrence, 2008).

Berbeda dengan keadaan diabetes yang bersifat ireversibel, keadaan prediabetes merupakan suatu titik yang dapat bergerak ke dua arah, yaitu ke arah normal atau ke arah diabetes. Dari beberapa literatur dikatakan bahwa 20-50% dari seseorang dengan toleransi glukosa terganggu akan berisiko menderita DM tipe 2 dalam sepuluh tahun ke depan, dan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dapat muncul sebelum onset Diabetes Melitus (Lawrance, 2008, Ramachandran, A., 2010).

Saat ini, penelitian menunjukkan bahwa jaringan adiposa bukan hanya sebagai tempat penyimpanan lemak, tetapi juga merupakan organ endokrin yang berperan penting dalam interaksi dengan sinyal endokrin, metabolik dan

inflamasi untuk mengatur homeostasis energi. Adiponektin secara spesifik diproduksi oleh sel adiposa dan memegang peranan penting dalam metabolisme glukosa dan kejadian resistensi insulin. Penurunan kadar adiponektin dilaporkan terjadi pada keadaan obes dan diabetes melitus tipe 2. (Guo dkk, 2009)

Aksi kerja adiponektin pada metabolisme glukosa dimediasi oleh peningkatan *AMP activated* protein kinase, merupakan enzim yang memegang peranan terhadap *insulin sensitizing* dan akan meningkatkan oksidasi asam lemak dan ambilan glukosa. Adiponektin dapat memodulasi sensitivitas insulin dengan menstimulasi peningkatan penggunaan glukosa dan oksidasi asam lemak melalui fosforilasi dan aktivasi AMPK di otot dan hati. Adiponektin juga meningkatkan stimulasi molekul *tyrosine phosphorylation of signaling*, reseptor insulin, *insulin receptor substrate 1* dan aktin otot skelet. Adiponektin dapat meningkatkan aktivitas *peroxisome proliferator activated receptor*, sehingga menurunkan produksi glukosa hati, meningkatkan ambilan glukosa dan oksidasi asam lemak bebas di otot. Pada obesitas *visceral* terjadi peningkatan produksi TNF α , yang menimbulkan hambatan aktivasi adiponektin dan menurunkan kadar adiponektin. Penurunan kadar adiponektin menyebabkan penurunan sensitivitas insulin, meningkatkan produksi glukosa di hepar dan menurunkan ambilan glukosa (Winder and Hardie, 1999).

Kurkumin adalah komponen aktif dari *rhizome* kunyit (tumerik/*Curcuma Longa*), yang merupakan komponen utama sekitar 2-8% dari *Curcuma Longa*. Kurkumin dilaporkan dapat memodulasi target-target yang berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin. Kurkumin menurunkan ekspresi TNF dari berbagai jaringan, menurunkan aktivitas NF-kB, IKK, PAI-1, (Egr)-1, meningkatkan aktivasi PPAR- γ , adiponektin dan AMP protein kinase (Aggarwal, 2003).

Minyak ikan (*fish oil*) mengandung asam eicosapentanoat (EPA) (C20:5n-3) dan asam docosaheksanoat (DHA) (C22:6n-3), yang termasuk dalam kelompok asam lemak omega-3. Fish oil memicu sekresi adiponektin secara tidak langsung, yaitu melalui jalur PPAR- γ dan PPAR- α , menekan mediator inflamasi sitokin dengan menghambat COX-2, PGE-2. Kemampuan fish oil sebagai anti inflamasi juga tampak pengaruhnya terhadap penurunan kadar TNF- α (Calder, 2006, Neschen dkk, 2007).

Jeffrey D Altenburg, dkk menyatakan terdapat efek sinergis antara kurkumin dan fish oil. (Altenburg dkk, 2011). Mardiana, dkk melaporkan terjadi peningkatan kadar adiponektin pada mencit obes yang mendapatkan kombinasi kurkumin dan fish oil selama 12 minggu (Mardiana dkk, 2012)

Penelitian tentang efek kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3 terhadap adiponektin pada subyek dengan Toleransi glukosa terganggu belum pernah dilakukan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah kadar adiponektin pada subyek Toleransi glukosa terganggu yang diberikan kapsul kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3 lebih tinggi dari kadar adiponektin pada subyek toleransi glukosa terganggu yang diberikan plasebo?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui efek pemberian kombinasi kurkumin dan PUFA omega-3 terhadap adiponektin pada subyek toleransi glukosa terganggu.

2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar adiponektin sebelum dan sesudah pemberian perlakuan dan kontrol.
2. Membandingkan kadar adiponektin sebelum dan sesudah pemberian perlakuan dengan kontrol.
3. Membandingkan selisih kadar adiponektin yang mendapatkan perlakuan dengan kontrol

D. Hipotesis Penelitian

Kadar adiponektin pada subyek toleransi glukosa terganggu yang diberikan kapsul kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3 lebih tinggi dari kadar adiponektin pada subyek toleransi glukosa terganggu yang diberikan plasebo.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai manfaat suplementasi kurkumin dan PUFA omega 3 dalam mengatasi toleransi glukosa terganggu melalui perbaikan kadar adiponektin.
2. Memberi informasi kepada masyarakat tentang manfaat suplementasi kurkumin dan PUFA omega 3 dapat memperbaiki toleransi glukosa terganggu
3. Dapat dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya dalam menggali mekanisme molekuler lebih lanjut.
4. Dapat dijadikan sebagai sumber informasi untuk penelitian selanjutnya, antara lain penelitian dengan suplemen gabungan keduanya pada pasien yang menderita penyakit yang berhubungan dengan subyek toleransi glukosa terganggu seperti DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Toleransi Glukosa Terganggu

1. Pandangan Umum

Toleransi glukosa terganggu (TGT) diperkenalkan tahun 1979 oleh The National Diabetes Data Group untuk mengganti istilah *borderline* diabetes, *late* diabetes, atau istilah – istilah lainnya yang berhubungan dengan intoleransi glukosa. (Qiao, dkk, 2003)

TGT berhubungan erat dengan proses obesitas yang menyebabkan hiperglikemia prediabetes, resistensi insulin dan dislipidemia. TGT merupakan petanda terjadinya diabetes mellitus tipe 2. TGT secara signifikan meningkatkan kematian dan morbiditas seperti miokardia infak, strok, dan penyakit vena lainnya. TGT juga berhubungan dengan komplikasi dari diabetes seperti retinopati, penyakit ginjal, dan polineuropati. TGT adalah konsentrasi glukosa antara 140-199 mg/dl, 2 jam setelah pembebanan 75 g glukosa, menandakan glukoneogenesis hepatic dan *uptake* glukosa yang lambat dari darah ke dalam otot atau jaringan adiposa saat makan. Pada obesitas otot skeletal kehilangan sensitivitas terhadap insulin, lebih banyak glukosa yang diambil oleh adiposit yang menstimulasi pengeluaran asam

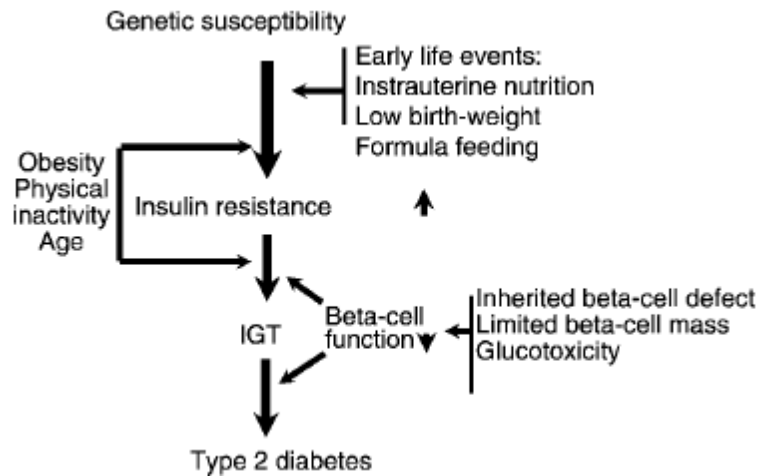
lemak bebas dan trigliserida dan meningkatkan perlemakan. Peningkatan asam lemak bebas di sirkulasi selanjutnya merangsang hiperglikemia oleh stimulasi glukoneogenesis hepatic, yang selanjutnya insulin untuk *uptake* glukosa dan menyimpan glikogen.(Singleton dkk, 2003)

Penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan kadar insulin puasa. Pada kadar glukosa darah puasa 80-140 mg/dl, kadar insulin puasa meningkat tajam, akan tetapi jika kadar glukosa darah puasa melebihi 140 mg/dl maka kadar insulin tidak mampu meningkat lebih tinggi lagi, pada tahap ini mulai terjadi kelelahan sel beta menyebabkan fungsinya menurun. Pada saat kadar insulin puasa dalam darah mulai menurun maka efek penekanan insulin terhadap produksi glukosa hati khususnya glukoneogenesis mulai berkurang sehingga produksi glukosa hati makin meningkat dan mengakibatkan hiperglikemia pada puasa (Groop, 2001, Singleton dkk, 2003).

2. Patomekanisme

Gangguan metabolisme glukosa yang terjadi, diawali oleh kelainan pada dinamika sekresi insulin berupa gangguan pada fase 1 sekresi insulin yang tidak sesuai kebutuhan (tidak adekuat). Defisiensi insulin ini secara langsung menimbulkan dampak buruk terhadap homeostasis glukosa darah. Yang pertama terjadi adalah hiperglikemia akut pascaprandial (HAP) yaitu peningkatan kadar glukosa darah segera (10-30 menit) setelah beban

glukosa (makan atau minum). Kelainan berupa disfungsi sel beta dan resistensi insulin merupakan faktor etiologi yang bersifat bawaan (genetik). Secara klinis, perjalanan penyakit ini bersifat progresif dan cenderung melibatkan pula gangguan metabolisme lemak ataupun protein. Peningkatan kadar glukosa darah oleh karena utilisasi yang tidak berlangsung sempurna pada gilirannya secara klinis sering memunculkan abnormalitas dari kadar lipid darah. Tidak adekuatnya fase 1, yang kemudian diikuti peningkatan kinerja fase 2 sekresi insulin, pada tahap awal belum akan menimbulkan gangguan terhadap kadar glukosa darah. Secara klinis, barulah pada tahap dekompensasi, dapat terdeteksi keadaan yang dinamakan toleransi glukosa terganggu yang disebut juga sebagai *prediabetic state*. Pada tahap ini mekanisme kompensasi sudah mulai tidak adekuat lagi, tubuh mengalami defisiensi yang mungkin secara relatif, terjadi peningkatan kadar glukosa darah postprandial. Keadaan hiperglikemia yang terjadi, baik secara kronis pada tahap diabetes, atau hiperglikemia akut postprandial yang terjadi berulang kali setiap hari sejak tahap TGT, memberi dampak buruk terhadap jaringan yang secara jangka panjang menimbulkan komplikasi kronis dari diabetes. Tingginya kadar glukosa darah (*glucotoxicity*) yang diikuti pula oleh dislipidemia (*lipotoxicity*) bertanggung jawab terhadap kerusakan jaringan baik secara langsung melalui stres oksidatif, dan proses glikosilasi yang meluas (Manaf A, 2003)



Gambar 1. Stadium dan faktor resiko dalam terjadinya DM tipe 2.

(Steyn dkk, 2004)

3. OGTT

OGTT dipakai sebagai pendukung utama dalam diagnosis diabetes untuk dekade ini. OGTT lebih sensitif dan lebih dini dalam mengukur abnormalitas regulasi glukosa dibandingkan glukosa plasma puasa atau HbA1c. OGTT merupakan strategi efektif untuk mendeteksi orang normal yang berisiko mengalami diabetes. Prosedur pelaksanaan OGTT distandarkan dengan pembebanan glukosa 75 gram peroral. ADA menyatakan orang-orang yang telah melakukan OGTT dapat dinyatakan sebagai diabetes atau TGT. Subyek TGT yang selalu dimasukkan dalam penelitian pencegahan DM tipe 2, tidak bisa didiagnosis tanpa OGTT (Bartoli, dkk, 2010).

Sesuai klasifikasi WHO, kadar glukosa plasma puasa disebut normal jika < 110 mg/dl, glukosa plasma terganggu jika kadar glukosa puasa antara 110-125 mg/dl, sedangkan toleransi glukosa terganggu adalah kadar glukosa darah sesudah pembebanan glukosa 75 gram, antara 140-199 mg/dl. Disebut diabetes jika kadar gula darah puasa > 126 mg/dl, atau bila kadar glukosa darah sesudah pembebanan glukosa 75 gram, > 200 mg/dl (Masharani, 2001)

B. Adiponektin

1. Fungsi dan Struktur Adiponektin

Sel lemak (adiposit) telah dibuktikan mensekresi berbagai macam protein ke dalam sirkulasi. Protein ini secara kolektif disebut sebagai adipositokin yang sekarang lebih sering disebut sebagai adipokin, yaitu leptin, tumor nekrosis faktor (TNF)- α , *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), adipsin, resistin, dan adiponektin. Dibandingkan dengan adipositokin lainnya, kadar adiponektin paling tinggi dalam sirkulasi. (Ahima, 2006, Renaldi, 2009)

Adiponektin adalah protein spesifik yang memiliki aktivitas langsung dalam pengaturan jalur metabolik pada jaringan adiposa hepar dan otot skeletal. Adiponektin juga masuk ke dalam otak dan mengatur pengeluaran energi melalui mekanisme sentral (Ajuwon and Spurlock, 2004). Kadar adiponektin menurun pada orang obesitas, resistensi insulin, TGT, diabetes

melitus tipe 2 dan penyakit jantung koroner. Konsentrasinya dalam plasma berbanding terbalik dengan berat badan, terutama adipositas visceral. Banyak penelitian yang mengindikasikan bahwa adiponektin mungkin memiliki efek antiinflamasi, antiaterogenik, dan sebagai bagian dari antidiabetik (Fu *dkk*, 2005, Nakamura *dkk*, 2008).

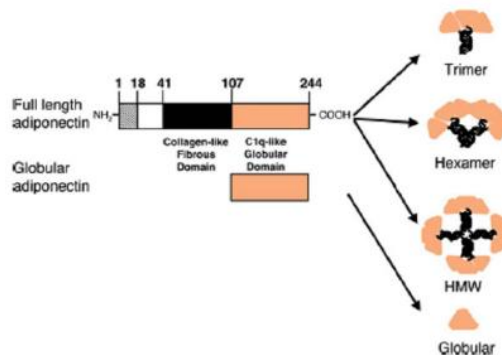
Adiponektin adalah golongan adipokin baru yang mempunyai peranan penting dalam berbagai efek biologis jaringan adiposa. Adiponektin diduga berperan penting dalam modulasi glukosa dan metabolisme lemak pada jaringan yang sensitif terhadap insulin, baik pada manusia maupun binatang. Adiponektin meningkatkan sensitivitas insulin hepatik. (Martin *dkk*, 2005). Telah dibuktikan, adiponektin mengalami penurunan dalam sirkulasi pada model tikus obesitas, baik obesitas akibat genetik maupun model tikus yang diinduksi secara diet, dan juga obesitas manusia yang diinduksi secara diet. Hubungan kadar adiponektin yang rendah dengan obesitas, resistensi insulin, TGT, penyakit jantung koroner dan dislipidemia menunjukkan bahwa protein ini mungkin merupakan petanda baru untuk sindrom metabolik. Walaupun adiponektin disekresi dari jaringan adiposa, tetapi kadarnya mengalami penurunan pada individu obes. Hal ini mungkin dapat diterangkan bahwa pada individu obes terjadi peningkatan produksi adipokin, diantaranya adalah TNF- α dan PAI-1. Sehingga diduga bahwa adipokin tersebut menekan produksi adiponektin pada individu obes (Martin *dkk*, 2005).

Adiponektin diduga memodulasi NF- κ B (*nuclear factor κ B*, suatu faktor transkripsi yang terlibat pada respons inflamasi), melalui jalur *cAMP-dependent*. Adiponektin dibuktikan dapat mencegah aksi TNF- α , sitokin yang berpengaruh langsung terhadap molekul adhesi. Selain itu berbagai penelitian menunjukkan bahwa aktivasi AMP kinase merupakan bagian dari efek sinyaling dari adiponektin. Pada manusia, kadar adiponektin secara bermakna lebih rendah pada keadaan resistensi insulin, termasuk diabetes tipe-2. Kadar adiponektin dapat ditingkatkan dengan pemberian *insulin sensitizing compound* seperti *thiazolidinedione* (TZD) yang merupakan obat agonis dari PPAR- α . (Ahima, 2006, Banga dkk, 2009)

Adiponektin merupakan produk gen adiposa yang sebagian besar merupakan gen transkripsi 1 (ap M1) yang secara khusus dan diekspresikan secara berlebihan oleh jaringan adiposa putih, yang terdiri dari 244 protein asam amino dengan struktur kolagen VIII, X dan komplemen C1q. Protein ini dapat diidentifikasi menjadi tiga kelompok melalui pendekatan yang berbeda, dikenal sebagai *gelatin-binding* protein (GBP28), *adipocyte complement-related protein* 30 kDa (Acrp30) atau *AdipoQ* pada tikus. (Chandra dkk, 2003, Kopp dkk, 2005, Fu dkk, 2005, Banga dkk, 2009)

Sirkulasi adiponektin dalam darah berupa *low molecular weight* (LMW) dan *high molecular weight* (HMW), *full length protein* dan *globular C terminal domain*. Penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa adiponektin HMW berpartisipasi aktif dalam perbaikan sensitivitas insulin dalam metabolisme

lipid dan glukosa, sebagai *globular domain* adiponektin terlibat dalam stimulasi oksidasi asam lemak bebas otot skelet. Mutasi residu glisin yang jarang dalam *collagenous domain gen* adiponektin dan kekurangan sekresi adiponektin HMW berhubungan dengan risiko diabetes melitus tipe 2. (Chandra *dkk*, 2003, Kopp *dkk*, 2005, Banga *dkk*, 2009).



Gambar 2. Struktur adiponektin (Permana, 2006)

Terdapat 2 reseptor adiponektin yaitu *AdipoR1* yang diekspresikan di otot skeletal, memiliki afinitas yang tinggi terhadap adiponektin globular dan afinitas yang rendah terhadap adiponektin *full length*. *AdipoR2* diekspresikan di hati dan memiliki afinitas yang sedang terhadap ke 2 bentuk adiponektin. Kerja adiponektin terhadap metabolisme glukosa dimediasi oleh stimulasi *AMP activated kinase* (AMPK), yang akan meningkatkan oksidasi asam lemak bebas dan ambilan glukosa. Kadar adiponektin yang rendah pada penderita obesitas dan diabetes, mungkin karena kegagalan respon perifer terhadap adiponektin. Penurunan *AdipoR1* dan *AdipoR2* pada otot skelet

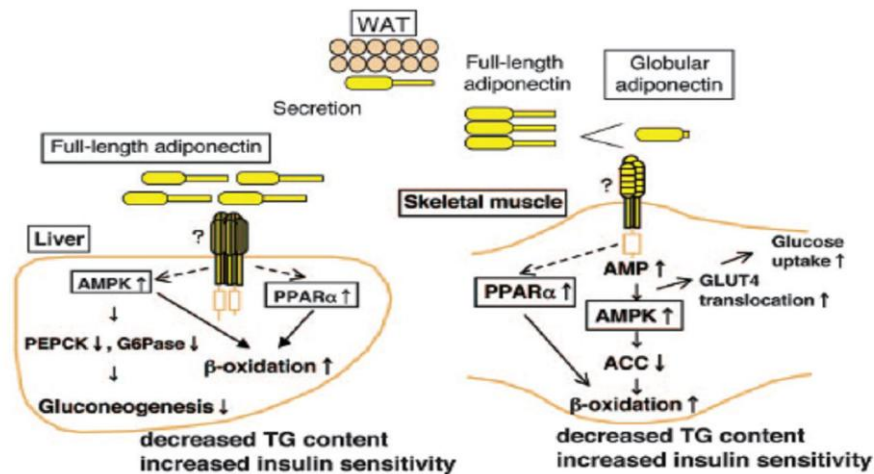
tikus, berhubungan dengan penurunan ikatan adiponektin globular dan penurunan aktivasi AMPK. (Fu *dkk*, 2005, Bastard *dkk*, 2006)

Penurunan berat badan akan meningkatkan kadar adiponektin HMW yang berhubungan dengan penekanan produksi glukosa hati dan memperbaiki sensitivitas insulin. Polimorfisme adiponektin dipengaruhi oleh kadar adiponektin dan respon glikemik pada penderita diabetes melitus tipe 2. *Single nucleotide polymorphism* (SNP) gen adiponektin berhubungan dengan beberapa penderita diabetes melitus tipe 2. Penelitian sebelumnya menunjukkan SNP45 dan SNP276 berhubungan dengan penderita diabetes melitus tipe 2 di Jepang. Profil kadar adiponektin plasma harian tidak terpengaruh oleh asupan makanan, berbeda dengan peningkatan kadar insulin plasma (Chandra *dkk*, 2003, Kopp *dkk*, 2005).

2. Mekanisme Adiponektin Terhadap Peningkatan Sensitivitas Insulin

Mekanisme adiponektin memperbaiki sensitivitas insulin sangat kompleks. Data penelitian menunjukkan, pada binatang penurunan resistensi insulin oleh adiponektin disebabkan asam lemak bebas dan perubahan kandungan trigliserida otot. Tikus yang mendapat injeksi adiponektin menghasilkan penurunan kadar asam lemak bebas melalui peningkatan oksidasi asam lemak bebas dalam sel otot. Adiponektin juga menurunkan kadar trigliserida hati dan otot melalui peningkatan ekspresi gen *peroxisome*

proliferator activated receptor alfa dan gamma (PPAR- α dan γ). Peningkatan kadar trigliserida mempengaruhi aktivasi stimulasi insulin terhadap *phosphatidylinositol* 3 kinase dan translokasi *glucosa transporter protein 4* (GLUT 4) dan ambilan glukosa, yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin, sehingga terjadi penurunan kadar asam lemak bebas dan trigliserida jaringan. Dalam hal ini adiponektin akan memperbaiki sensitivitas insulin. Adiponektin juga meningkatkan stimulasi molekul *tyrosine phosphorylation of signaling*, reseptor insulin, *insulin receptor substrate 1* dan aktin otot skelet. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa adiponektin memegang peranan penting pada subyek obesitas yang mengalami resistensi insulin. Adiponektin meningkatkan fosforilasi *AMP activated* kinase, merupakan enzim yang memegang peranan terhadap *insulin sensitizing* dan penurunan kadar glukosa. Adiponektin dapat meningkatkan aktivitas *peroxisome proliferator activated receptor α* (PPAR- α), sehingga menurunkan produksi glukosa hati, meningkatkan ambilan glukosa dan oksidasi asam lemak bebas di otot. Dari penelitian yang dilakukan oleh Kolapo M. Ajuwon, didapatkan bahwa adiponektin langsung menekan ekspresi adiposit TNF- α mRNA, adiposit yang lainnya, makrofag, dan mediator inflamasi lainnya yang berhubungan dengan obesitas di dalam jaringan adiposa. Selanjutnya, induksi langsung PPAR- γ oleh adiponektin mengindikasikan bahwa faktor transkripsi PPAR- γ menekan aktivitas NK-kB dan produksi IL-6 dan IFN- α (Ajuwon dkk, 2005).



Gambar 3. Mekanisme kerja adiponektin (Permana, 2006, Renaldi, 2009)

3. Pengukuran Adiponektin

Untuk mengukur kadar adiponektin dalam plasma, metode yang ada sekarang diantaranya adalah metode *radioimmunoassay* (RIA) yang dapat mengukur bentuk multimerik dan metode *enzym-linked immunosorbent assay* (ELISA) yang mengenali bentuk monomer yang mengalami denaturasi. Kadar adiponektin dalam sirkulasi yang terdeteksi dengan kedua metode tersebut memberikan hasil yang hampir sama (Chandra dkk , 2005, Sinha dkk, 200).

Penurunan kadar adiponektin dalam plasma (“hipoadiponektinemia”) berkaitan dengan peningkatan indeks massa tubuh, penurunan sensitivitas insulin, profil lemak dalam plasma yang aterogenik, peningkatan kadar penanda inflamasi, dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Hotta , 2000, Sinha dkk, 2007).

Konsentrasi adiponektin plasma berkorelasi negatif dengan kadar insulin puasa dalam plasma. Seperti ditunjukkan Yukihiko Yamamoto pada penelitian yang dilakukan pada orang sehat umur 30-65 tahun di Jepang ditemukan bahwa level serum adiponektin berhubungan negative dengan HOMA-IR dan berhubungan positif dengan konsentrasi HDL, tanpa tergantung umur, jenis kelamin dan IMT. (Yamamoto dkk, 2002)

Level plasma adiponektin pada orang non-obes adalah 2-17 ug/ml. (Karbowska and Kochan, 2006). Pada penelitian manusia oleh Juanda dkk, didapatkan titik potong (*cut-off point*) kadar adiponektin sebesar 5,09 ug/dL dengan derajat kepercayaan 95% (CI: 0,569-0,782), sensitivitas 77,5% dan spesifisitas 55,0%. Sehingga disimpulkan bahwa kadar adiponektin yang rendah (<5,09 ug/dL) merupakan faktor risiko untuk terjadinya penebalan tunika intima media arteri karotis. Konsentrasi serum adiponektin pada wanita ($13,5 \pm 7,9$) ug/mL lebih tinggi dari laki-laki ($7,2 \pm 4,6$ ug/mL) (Juanda dkk, 2009)

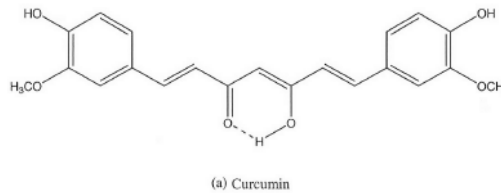
Yasuyuki Nakamura, dkk melaporkan bahwa konsentrasi serum adiponektin orang Jepang secara signifikan lebih tinggi dari pada orang Hawaii yang mungkin disebabkan oleh perbedaan yang sangat nyata dari IMT dan jenis asupan nutrisi, dilaporkan bahwa IMT orang Jepang lebih rendah dan asupan mengandung PUFA, protein sayur-sayuran dan karbohidrat yang lebih tinggi (Nakamura dkk, 2008).

Dari hasil penelitian *cross sectional* yang dilakukan pada orang sehat dengan kadar gula puasa normal memperlihatkan bahwa adiponektin berhubungan dengan sensitivitas insulin pada subyek obes (Kantartzis dkk, 2005).

Luo M dkk melaporkan kadar adiponektin berhubungan negatif dengan TGT dan peningkatan kadar adiponektin menurunkan 7% resiko TGT. Adiponektin juga memiliki efek antiinflamasi (Luo, M. dkk, 2010). Donahue RP, dkk mendapatkan bahwa kadar adiponektin pada perempuan dengan TGT lebih rendah dibandingkan dengan perempuan yang TGN. (Donahue, RP. dkk, 2007)

C. Kurkumin

Kurkumin adalah komponen aktif dari *rhizome* kunyit (tumerik/*Curcuma Longa*), yang merupakan komponen utama sekitar 2-8% dari *Curcuma Longa*. Zat ini adalah [polifenol](#) yang tidak larut dalam air dengan rumus kimia $C_{21}H_{20}O_6$. Kurkumin dapat memiliki dua bentuk [tautomer](#) : [keton](#) dan [enol](#). Struktur keton lebih dominan dalam bentuk [padat](#), sedangkan struktur enol ditemukan dalam bentuk [cairan](#) (Wickenberg dkk, 2011, Joe dkk, 2004).



Gambar 4. Struktur Kurkumin (B. Joe, 2004)

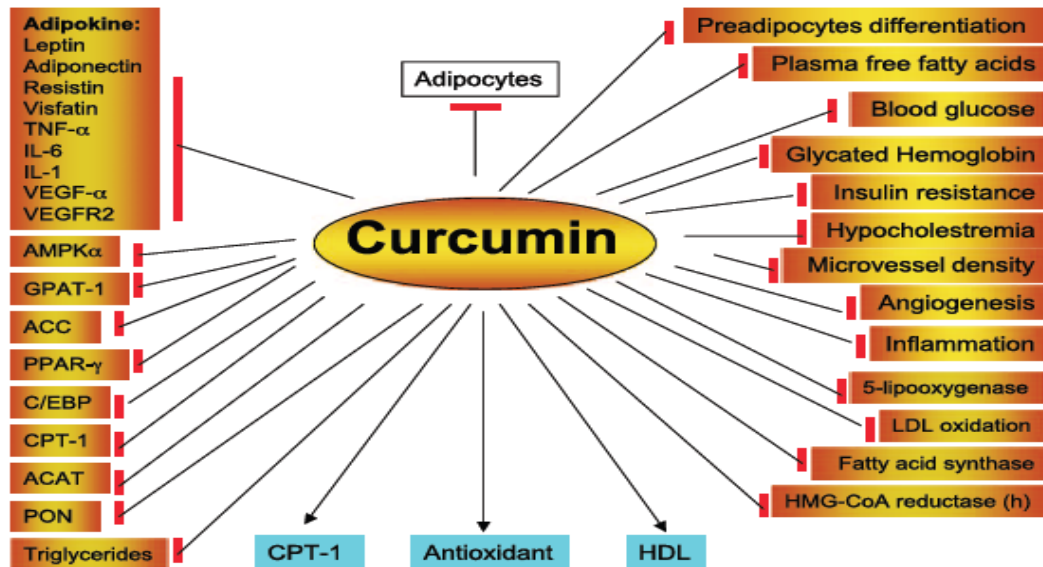
Pertama kali diisolasi tahun 1870, tapi struktur kimianya baru dapat ditemukan sampai tahun 1910. Kurkuminoid atau kurkumin sebagai komponen yang utama dalam jenis kurkuma, yang bertanggung jawab untuk efek farmakologis karena sifat kimia dan biologinya. Kurkumin [*(diferuloylmethane, 1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione)*] adalah bentuk pemberi warna kuning yang diisolasi dari *Curcuma longa* dan jenis *Curcuma* lainnya (Jacob dkk, 2007).

Kurkumin secara luas dipergunakan sebagai obat tradisional di Asia Tenggara. Para praktisi obat-obatan tradisional India percaya kurkumin mencegah berbagai penyakit termasuk kelainan bilirubin, anoreksia, batuk, diabetes, kelainan hepar, rematik, sinusitis, kanker, dan *alzheimer*. Beberapa penelitian mengindikasikan kurkumin memegang peran pada mekanisme antioksidan, anti tumorigenik dan komponen anti inflamasi (Seo dkk, 2008).

Beberapa laporan menyatakan bahwa kurkumin mempunyai potensi untuk mencegah dan mengobati obesitas, diabetes, arterosklerosis, dan sindrom metabolik. Kurkumin dilaporkan dapat memodulasi target-target yang

berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin. Pertama kurkumin menunjukkan dapat menurunkan ekspresi TNF dari berbagai jaringan. Kedua, dari hasil laboratorium menunjukkan kurkumin dapat menekan aktivasi dari NF- κ B yang diinduksi oleh berbagai mediator inflamasi dengan menghambat degradasi dari I κ B α . Ketiga, hasil laboratorium juga menunjukkan bahwa kurkumin menghambat aktivasi dari IKK yang berhubungan dengan aktivasi dari NF- κ B, dan ini mendorong penekanan dari ekspresi biomarker inflamasi termasuk *cyclooxygenase-2* (COX 2) dan faktor pertumbuhan endotel vaskuler (*vascular endothelial growth factor*). Keempat, penekanan NF- κ B meregulasi adipositokin proinflamasi termasuk kemokin (seperti MCP-1, MCP-4 dan eotaxin) dan interleukin (IL-1, IL-6 dan IL-8). Kurkumin juga menekan ekspresi dari *plasminogen activator inhibitor type-1* (PAI-1), juga menghambat faktor transkripsi gen *early growth response* (Egr)-1, yang berhubungan erat dengan resistensi insulin dan obesitas. Kelima, dilaporkan juga kurkumin mirip dengan obat-obat antidiabetik dalam aktivasi PPAR- γ pada sel satelit hepar. Keenam, kurkumin menghambat Wnt/jalur catenin, yang berhubungan erat dengan obesitas. Ketujuh kurkumin menurunkan sekresi dari *insulin-like growth factor-1* tetapi menginduksi ekspresi dari *insulin-like growth factor binding protein-3*. Kedelapan kurkumin menekan ekspresi gen Ob-R (reseptor leptin) di HSCs. Terakhir kurkumin dilaporkan meningkatkan ekspresi dari adiponektin, yang merupakan kontrol negatif dari obesitas. Sebagai tambahan kurkumin juga meningkatkan

aktivasi dari AMP yang diaktivasi oleh protein kinase (AMP-K) pada sel adiposa. Terapi sel dengan kurkumin meningkatkan oksidasi asam lemak pada sel adiposa. (Aggarwal dkk, 2003).



Gambar 5. Efek kurkumin pada beberapa target yang berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin. Keterangan: warna kuning/orange menandakan efek penurunan dan warna biru menandakan efek peningkatan (Aggarwal dkk, 2003)

Beberapa penelitian menunjukkan kurkumin mengobati tikus yang diabetes dengan menurunkan Hb-A1C dalam darah. Kurkumin dilaporkan menghambat signal insulin dan translokasi GLUT 4 pada permukaan sel adiposa 3T3-L1 (Green dkk, 2008)

Saat ini penelitian lebih difokuskan pada mekanisme efek molekulernya. Oleh Leu dkk (2002) melaporkan efek anti inflamasi kurkumin diperlihatkan dengan memicu ekspresi PPAR γ (Leu and Man, 2002,

Aggarwal dkk, 2003). Ejaz dkk melalui penelitian *in vitro* membuktikan kurkumin dapat menurunkan kolesterol serum dan memicu ekspresi PPAR γ , menghambat adipogenesis dan lipogenesis pada jaringan lemak subkutan. Penelitian ini dilakukan pada mencit yang diberi diet tinggi lemak dan intervensi dengan kurkumin 500 mg/kg diet selama 12 minggu (Ejaz dkk, 2009).

Penelitian oleh Nwozo dkk (2009) pada kelinci yang dikondisikan diabetes dan hiperlipidemia, secara signifikan terjadi penurunan glukosa serum dan kolesterol serum setelah pemberian ekstrak kurkuma 250 mg/kgbb selama 12 hari (Nwozo dkk, 2009)

Dalam berbagai studi binatang lainnya, didapatkan suatu dosis kurkumin pada 100-200 mg ekstrak kurkuma setiap kilogram dietnya sebagai anti inflamasi. Dengan dosis yang sama tidak menimbulkan efek kurang baik pada manusia. Dosis letal peroral (LD50) pada tikus, yang lebih tinggi dibanding 2.0 g/kg berat badan, sifat anti inflamasi kurkumin dengan cara menghambat produksi IL-1, IL-6 dan TNF- α dan merangsang sekresi IL-10 (Sharma dkk, 2007).

Kurkumin dapat menurunkan level glukosa darah pada penelitian tikus. Weisberg dkk melaporkan setelah pemberian 3% kurkumin dalam diet pada tikus percobaan, dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara menekan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa putih (WAT), meningkatkan produksi adiponektin, menurunkan aktivitas *nuclear factor-*

kappa Beta (NF- κ B), secara signifikan menurunkan ekspresi gen TNF- α , SOCS-3, MCP-1 dan CCR-2 pada mencit *ob/ob* setelah pemberian 10 minggu. (Weisberg *dkk*, 2008) Dari penelitian tikus yang lain, dapat ditarik kesimpulan kurkumin mempunyai efek anti inflamasi yang dapat menghambat produksi glukosa di sel hepar (Fujiwara *dkk*, 2008).

Pada penelitian *in vitro* dengan pemberian 100 microg/ml kurkumin dapat meningkatkan adiponektin dan menurunkan sekresi IL-6 pada jaringan adipose (Qu *dkk*, 2008). Oleh Ikononov *dkk*, kurkumin dilaporkan mencegah stimulasi efek insulin pada adiposit dengan mencegah penghambatan terhadap reseptor GLUT-4 sebagai transporter glukosa di sel (Ikononov *dkk*, 2002). GLUT-4 adalah reseptor glukosa pada permukaan sel, yang menjelaskan kemampuan ambilan glukosa oleh sel. Green *dkk* melaporkan efek kurkumin dilaporkan jarang mempunyai efek langsung pada insulin tapi menghambat secara langsung transport glukosa ke jaringan adiposa, ini adalah alasan kurkumin sebagai anti diabetes (Green *dkk*, 2006). Fujiwara *dkk* juga melaporkan kurkumin tampak menghambat produksi glukosa di sel hati pada percobaan tikus. (Fujiwara *dkk*, 2008).

Sharma *dkk* melakukan penelitian mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik dari dosis kurkumin yang diberikan pada manusia, dijelaskan bahwa pemberian ekstrak kurkuma dalam bentuk kapsul dengan dosis antara 440 sampai 2200 mg/hari yang mengandung 36-180 mg kurkumin aman pada manusia (Sharma *dkk*, 2007).

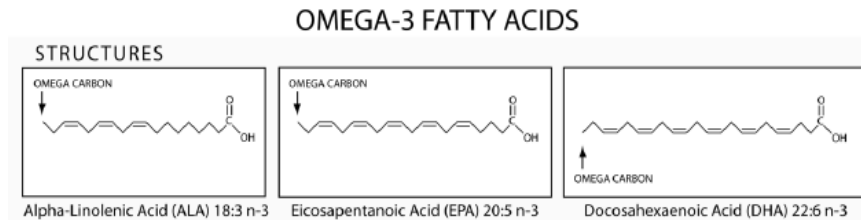
Pada penelitian untuk menentukan dosis maksimum yang dapat ditoleransi dan aman pada *single* dosis dilaporkan pemberian kurkumin sebanyak 12 gram perhari tidak menimbulkan efek yang merugikan pada manusia (Lao dkk, 2006).

Penelitian oleh Wickenberg dkk pada subyek orang sehat menggunakan metode *cross over design* dengan pemberian 6 gram ekstrak kurkuma, kemudian dilakukan OGTT didapatkan peningkatan signifikan kadar insulin setelah 30 menit, 1 jam, dan 2 jam pemberian intervensi tapi tidak terjadi respon kadar glukosa darah (Wickenberg dkk, 2011). Penelitian pada manusia dengan dosis kurkumin 0,9 sampai 3,6 gram perhari selama 4 bulan menunjukkan dapat terjadi efek samping berupa mual dan diare dan juga terjadi peningkatan serum alkali fosfatase dan laktat dehidrogenase, disarankan menggunakan dosis kurkumin < 3,6 gram (Sharma dkk, 2004).

D. PUFA Omega-3

Asam lemak tak jenuh (*unsaturated fatty acid*) terbagi menjadi asam lemak tak jenuh tunggal (*monounsaturated fatty acid/MUFA*) dan asam lemak tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acid/PUFA*). Selanjutnya PUFA diklasifikasikan ke dalam dua grup menjadi asam lemak omega 3 (asam lemak n-3) dan asam lemak omega 6 (asam lemak n-6). Asam lemak omega-3 terdiri dari asam eicosapentanoat (EPA) (C20:5n-3) dan asam docosaheksanoat (DHA) (C22:6n-3). Asam lemak omega 3 merupakan asam lemak

yang memiliki ikatan rangkap pertama pada akhir molekul ketiga dihitung dari gugus metal (rantai alifatik-nya). (Guilliams, 2005, Calder, 2006, Lavie dkk, 2009).



Gambar 6. Struktur derivat asam lemak Omega 3 (Guilliams, 2005)

Minyak ikan yang terkandung dalam diet manusia berasal dari ikan-ikan yang menghasilkan minyak, seperti herring, makarel, salmon, tuna dan sardine atau dengan mengkonsumsi suplementasi minyak ikan atau minyak hati ikan. Bagaimanapun, ikan tidak secara alamiah menghasilkan minyak tetapi memperolehnya dari rantai makanan laut yaitu dari mikroorganisme laut yang merupakan penyedia asam lemak omega 3 yang sesungguhnya pada minyak ikan. (Lavie dkk, 2009, De Caterina, 2011)

Efek asam lemak omega-3 dalam mengatasi keadaan resistensi insulin dalam hubungannya dengan toleransi glukosa terganggu terutama pada orang obes oleh karena mengurangi inflamasi melalui hambatan formasi asam arakhidonat derivat dari eicosanoid, juga dengan menghambat aktivasi NF-kB yang merupakan elemen transkripsi yang menyebabkan ekspresi dari berbagai protein pro-inflamasi termasuk enzim COX-2 dan

sitokin inflamasi. Asam lemak omega-3 juga mengatur sekresi adiponektin dan mengaktifkan elemen transkripsi genetik yang lain yaitu PPAR α dan γ , yang merupakan kontrol penting metabolisme lipid dan sensitivitas insulin. (Calder, 2006, Neschen dkk, 2007, Fedor and Kelly, 2009)

Efek pemberian *fish oil* 3 g/ hari selama 2 bulan (1,8 omega 3 PUFA) sampai pada dosis tinggi sebesar 5 – 18 gr/hari dan pada studi dengan membandingkan beberapa pasien yang diterapi dengan *fish oil*, tidak terdapat keluhan efek samping (Borkman dkk, 1989). Penelitian oleh Todoric J, dkk menunjukkan pemberian fish oil selama 6 minggu mencegah inflamasi jaringan adiposa yang diberi diet tinggi lemak (Todoric dkk, 2006). Omega-3 dalam *fish oil*, meningkatkan transkripsi enzim regulator untuk oksidasi asam lemak, seperti *acyl-CoA oxidase* (ACO), lipoprotein lipase (LPL) dan *carnitine palmitoyl transferase-1* (CPT-1), dengan mengaktifasi PPAR- α (Reddy and Mannaerts, 1994). Neschen dkk, melaporkan *fish oil* 27% dalam diet binatang percobaan dapat memicu sekresi adiponektin secara tidak langsung, yaitu melalui jalur PPAR- γ dan PPAR- α (Neshen dkk, 2006). Dalam suatu penelitian yang menggunakan *fish oil* dalam jangka pendek dan jangka panjang ternyata menunjukkan, terjadi peningkatan kadar adiponektin sekitar 2 kali lipat dalam lemak epididimal, yang selaras dengan peningkatan 2 – 3 kali lipat ekspresi PPAR- γ . (Ahima dkk, 2000). *Fish oil* yang banyak mengandung omega 3 sebagai prekursor EPA dan DHA telah dibuktikan

dalam beberapa penelitian mempunyai efek antiinflamasi, antithrombosis, hipolipidemia, dan meningkatkan kadar adiponektin plasma (Ridker, 1999).

Efek *fish oil* terhadap adiponektin dilaporkan juga oleh Keiko Kondo dkk, terjadi peningkatan konsentrasi serum adiponektin pada anak-anak perempuan jepang yang mengkonsumsi asupan minyak ikan yang mengandung omega 3 sekitar 3 gram/hari selama 8 minggu (Kondo dkk, 2010). Jose´-Manuel Ferna´ndez-Real dkk melaporkan asupan asam lemak jenuh dan omega 3 original berhubungan dengan konsentrasi adiponektin pada orang sehat Kraukasia dan proporsi EPA berhubungan secara positif dengan sirkulasi adiponektin (Jose´ Manuel dkk, 2005). Michiko Itoh, dkk melaporkan EPA meningkatkan sekresi adiponektin pada model tikus yang obes dan pada subyek orang obes yang diberikan terapi EPA 1,8 gram selama 3 bulan. Penelitian ini menunjukkan EPA mampu meningkatkan konsentrasi serum adiponektin pada tikus obes secara genetik ob/ob pada obesitas tahap akhir, dengan makrofag sebagai marker yang menginfiltrasi jaringan adiposa. Efek ini dapat diamati paling cepat dalam 2 minggu dan meningkat secara persisten sampai 4 minggu setelah intervensi. Terapi EPA selama 2 dan 4 minggu menurunkan ekspresi mRNA dari beberapa proinflamasi adipositokin termasuk PAI-1 dan HB-EGF, tetapi tidak merubah MCP-1, IL-6 dan resistin pada penelitian ini. Pengamatan ini menyarankan bahwa EPA menurunkan perubahan inflamasi pada jaringan adipose in vivo dan ini dirangsang oleh interaksi antara adipositas dan makrofag in vivo,

yang kemudian mendorong peningkatan konsentrasi adiponektin. (Itoh dkk, 2007). Banga A, dkk melaporkan agonis PPAR- γ (pioglitazon) dan asam lemak omega-3 menyebabkan peningkatan sintesis dan sekresi adiponektin (Banga dkk, 2009). Diana P Brostow, dkk melaporkan terdapat hubungan terbalik antara peningkatan total asupan omega 3 dan insiden DM tipe 2 (Brostow dkk, 2011). Manas Kaushik, 2009 melaporkan tidak menemukan bukti bahwa mengkonsumsi tinggi *long chain fatty acid* dan ikan menurunkan resiko DM tipe 2, bahkan asupan yang lebih tinggi secara sederhana dapat meningkatkan insiden DM tipe 2 (Kaushik dkk, 2009).

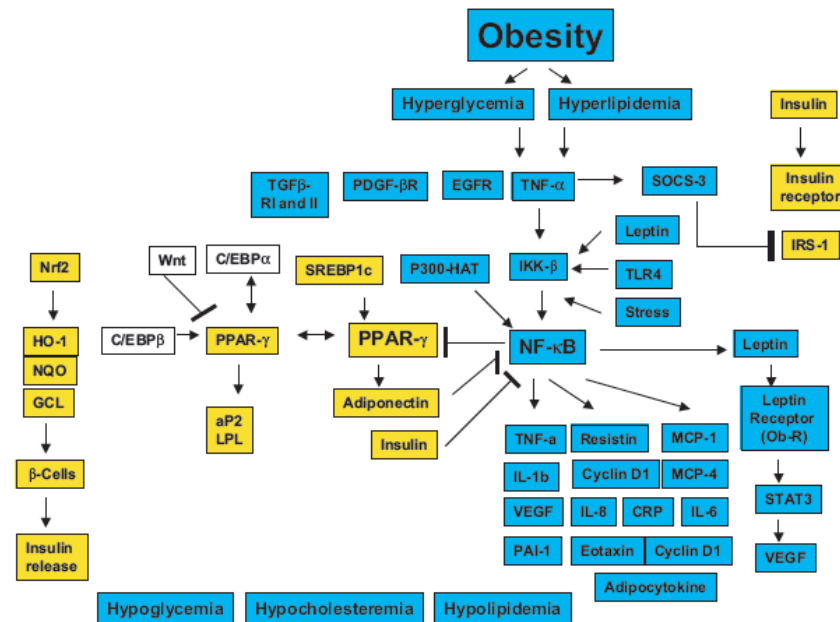
Efek yang menguntungkan dari ikan dan asam lemak omega 3 pada faktor resiko yang berhubungan dengan diabetes, termasuk trigliserida, HDL kolesterol, tekanan darah, dan inflamasi, dan penyakit jantung koroner, skuele mayor dari DM, gejala klinis yang sesuai dan mekanisme yang mungkin, memerlukan penelitian lebih lanjut (Kaushik dkk, 2009).

E. Efek Kurkumin Dan Pufa Omega-3 Terhadap Adiponektin Pada Toleransi Glukosa Terganggu

Resistensi insulin merupakan keadaan yang menjadi dasar terjadinya toleransi glukosa terganggu. Pada keadaan resistensi insulin dan TGT terjadi penurunan kadar adiponektin plasma. Pemberian suplementasi dapat meningkatkan kadar adiponektin. Telah dibuktikan oleh beberapa penelitian

bahwa kurkumin dan fish oil yang mengandung omega 3 dapat meningkatkan kadar adiponektin oleh karena adanya penekanan mediator inflamasi, melalui penurunan aktivasi NF-kB (melalui penurunan fosforilasi I κ B) dan aktivasi *peroxisome proliferator activated receptor* γ , sehingga menurunkan produksi glukosa hati, meningkatkan ambilan glukosa dan oksidasi asam lemak bebas di otot (Aggarwal *dkk*, 2003, Calder, 2006, Neschen *dkk*, 2007).

Dengan terjadinya peningkatan kadar adiponektin maka terjadi juga perbaikan keadaan resistensi insulin dan toleransi glukosa terganggu dengan harapan kejadian DM tipe 2 dan penyakit jantung koroner dapat dicegah (Kantartzis *dkk*, 2005).



Gambar 7. Berbagai sel inflamasi yang diduga berhubungan dengan obesitas dan merupakan target dari pemberian suplementasi. dengan Keterangan: warna biru: kadarnya diturunkan, warna kuning: kadarnya ditingkatkan, warna putih: dapat ditingkatkan atau diturunkan. (untuk memperbaiki keadaan resistensi insulin). (Aggarwal dkk, 2003)

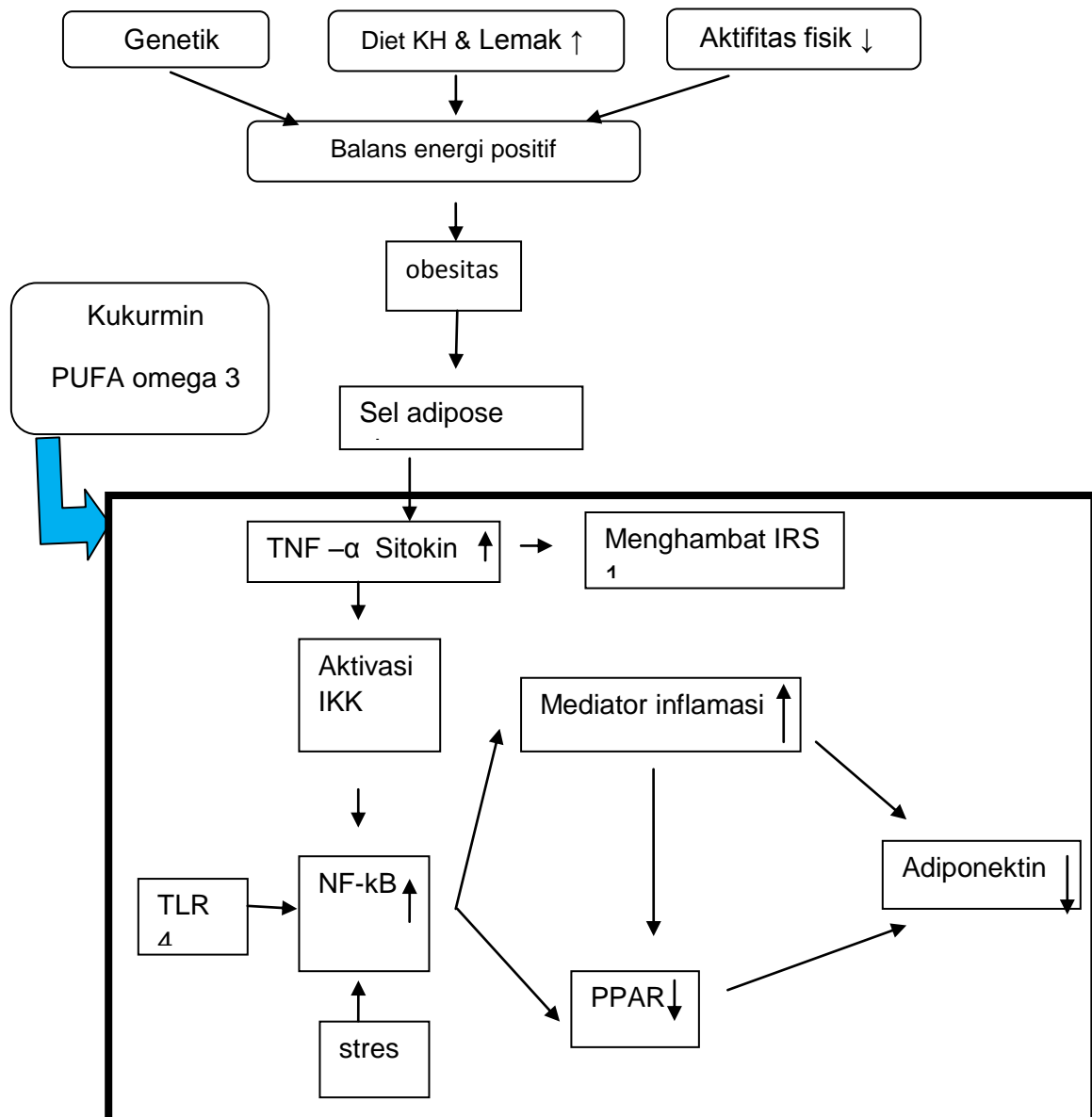
Efek sinergis kurkumin dan fish oil dinyatakan oleh Jeffrey D Altenburg, dkk yang melaporkan kombinasi DHA dan kurkumin merupakan suplemen potensial untuk kanker mamma. DHA meningkatkan ambilan kurkumin pada tingkat sel yang merupakan suatu mekanisme potensial untuk efek sinergis yang diobservasi dalam sel SK-BR 3. Dan data transkriptonik menunjukkan efek sinergis dari kedua komponen sebagai antiproliferasi dengan sinyal yang unik (Altenburg dkk, 2011).

Mardiana, dkk melaporkan terjadi peningkatan kadar adiponektin pada mencit obes yang mendapatkan kombinasi kurkumin dan fish oil selama 12 minggu (Mardiana dkk, 2012).

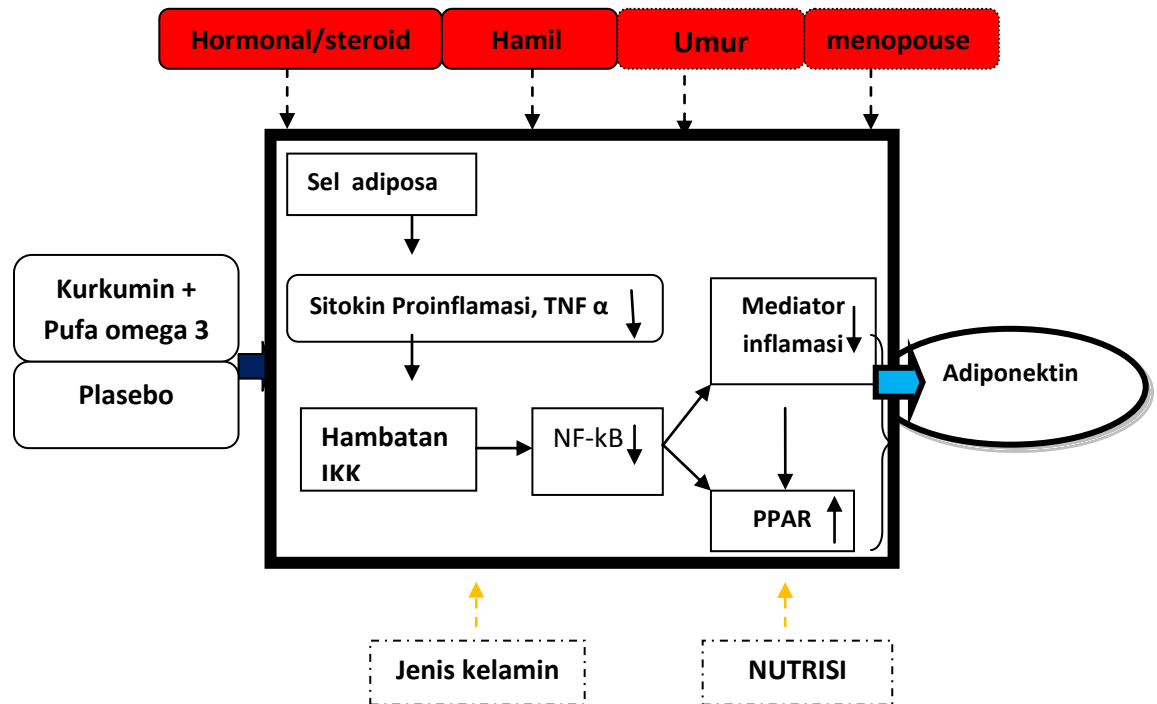
BAB III

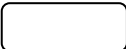
KERANGKA PENELITIAN

1. Kerangka Teori




2. Kerangka Konsep



 : variabel bebas


 : variabel tergantung

 : variabel antara

 : variabel kendali

 : variabel random

 : hubungan variabel bebas

 : hubungan variabel tergantung

 : hubungan variabel kendali

 : hubungan variabel random

BAB IV

METODOLOGI

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian uji klinis acak terkontrol tersamar ganda (*double blind, randomized clinical trial*), dengan rancangan penelitian *crossover design*.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Makassar, selama 6 bulan atau sampai sampel terpenuhi.

C. Populasi penelitian

1. Populasi target

Semua orang obes, laki-laki dan perempuan umur 35-55 tahun.

2. Populasi terjangkau

Semua orang obes, laki-laki dan perempuan umur 35-55 tahun di Universitas Hasanuddin Makassar, Rumah Sakit Wahidin Sudirohusudo, dan yang bertempat tinggal di wilayah Makassar selama penelitian berlangsung.

D. Sampel Penelitian

Bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian.

E. Perkiraan Besar Sampel

Besar sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini tiap kelompok adalah minimal 17 orang dengan rumus besar sampel :

$$n_1=n_2= \left\{ \frac{(Z_\alpha + Z_\beta) SB}{(X_1 - X_2)} \right\}^2$$

n = besar sampel masing-masing kelompok

Z_α = derajat kepercayaan ($\alpha=5\%$) ~ 1,96

Z_β = tingkat kekuatan uji statistik ($\beta = 20\%$) ~ 0,842

SB = perbedaan simpang baku parameter adiponektin (0,52)

$X_1 - X_2$ = perubahan klinis yang bermakna (~10%) dari parameter adiponektin subyek control pada penelitian pendahuluan (0,35)

F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria inklusi

- a. Subyek laki-laki dan perempuan umur 35-55 tahun..
- b. IMT > 25 kg/m²

- c. Kadar glukosa darah dengan pemeriksaan OGTT adalah 140-199 mg/dl.
- d. Bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani surat persetujuan ikut penelitian.

2. Kriteria eksklusi

- a. Subyek yang menderita diabetes militus, penyakit hati, ginjal dan jantung yang dinyatakan oleh klinisi.
- b. Subyek yang sedang minum obat steroid, hormonal
- c. Subyek yang sedang menggunakan insulin atau obat penurun glukosa dan kolesterol.
- d. Tidak menyelesaikan penelitian.

3. Kriteria *drop out*

- a. Tidak menyelesaikan penelitian
- b. Mengalami efek samping dari pemberian kurkumin dan PUFA omega 3
- c. Bagi wanita mengalami kehamilan selama penelitian berlangsung

G. Izin Penelitian dan *Ethical Clearance*

Informasi mengenai penelitian ini disertai permintaan izin (*informed consent*) untuk dijadikan sampel penelitian dilampirkan pula persetujuan

Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

H. Cara Kerja

1. Skrining subyek

Subyek dalam penelitian ini adalah subyek yang memenuhi kriteria penelitian dan menjalani pemeriksaan OGTT, dengan kadar glukosa darah setelah pembebanan 75 gram glukosa adalah 140-199 mg/dl, kemudian dilakukan *informed consent*, subyek yang setuju akan diminta untuk menandatangani persetujuan ikut penelitian. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*.

2. Alokasi subyek

Subyek dirandomisasi dengan blok random.

3. Cara Penelitian

A. Pencatatan dan Pengukuran (Pemeriksaan)

1. Melakukan pencatatan identitas penderita yang memenuhi kriteria penelitian dan memberikan penjelasan lengkap mengenai apa yang akan dilakukan dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani *informed consent*.
2. Dilakukan pemeriksaan OGTT pada subyek
3. Dilakukan pemeriksaan adiponektin sebelum dan setelah pemberian kapsul kombinasi kurkumin dan PUFA Omega 3 atau plasebo pada subyek

4. Hasil pemeriksaan yang didapatkan akan dicatat dalam format penelitian.
5. Data dikumpulkan dan dilakukan analisis data.
6. Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik

B. Prosedur

1. Alat dan Bahan

- a. Lembar registrasi pasien.
- b. *Qualitative* FFQ
- c. Lembar edukasi gizi
- d. Glukometer.
- e. Glukosa 75 gram
- f. Kapsul kombinasi kurkumin dan PUFA Omega 3 dan plasebo.
- g. Kit adiponektin

2. Cara Kerja

a. Pengukuran Berat Badan dan Tinggi Badan.

Berat badan diukur dengan menggunakan timbangan digital dengan ketelitian 0,1 kg, Sampel ditimbang dalam keadaan memakai pakaian tanpa alas kaki. **Tinggi badan** diukur dengan *microtoise* dengan ketelitian 0,1 cm Sampel ditimbang dalam keadaan memakai pakaian tanpa alas kaki (Stándar Operasional Prosedur Gizi Klinis FK UNHAS, 2011).

b. Indeks Massa Tubuh

Nilai Indeks Massa Tubuh dihitung berdasarkan rumus Berat badan dibagi hasil kuadrat tinggi badan. $IMT = BB / TB^2$. Dinyatakan dalam satuan kg/m^2 (Width and Reinhard, 2009)

c. Oral Glucose Toleransi Test (OGTT).

Subyek dipuasakan 8-10 jam pada malam hari, pagi harinya dilakukan pemeriksaan glukosa darah dengan menggunakan glukometer. Sampel darah yang diambil adalah darah kapiler dan pemeriksaan dilakukan 2 jam setelah pembebanan glukosa 75 gram. (Singleton *et al*, 2003, Singh an Saxena, 2010).

d. Asupan Kalori

Sebelum intervensi dilakukan analisis asupan dengan menggunakan *food recall* 24 jam dianalisis dengan program *nutrisurvey* versi Indonesia dan pemberian edukasi asupan sesuai lembar edukasi format penelitian.

e. Cara intervensi

Subyek yang masuk dalam penelitian akan diberikan kapsul kombinasi kurkumin dan PUFA Omega 3 atau plasebo yang diberi label kapsul A dan B, secara random, selama 7 hari berturut-turut.

f. Pemeriksaan adiponektin

Pemeriksaan adiponektin pada setiap kelompok dilakukan sebelum dan sesudah intervensi. Jumlah protein adiponektin serum akan diukur dengan metode ELISA.

g. ELISA

Sampel darah sebanyak 3 mL, disentrifusi dengan kecepatan 14.000 rpm pada suhu 4 derajat, kemudian serum (*supernatant*) diambil sekitar 500 uL – 1 mL.

Human HMW Adiponectin (Acrp30) Immunoassay dengan R & D system

1. Standar HMW adiponektin 1 mL *distilled water* (DW) ditambahkan ke serbuk standar kemudian didiamkan selama 15 menit (membentuk *stock solution* 500 ng/ml)
2. Membuat standar dengan memasukkan 200 uL *calibrator diluents* RD6-61 ke dalam 7 tabung untuk membuat *delution series*, tambahkan *stock solution* 250 ng/mL pada tabung pertama, kemudian dilakukan *vortex*, selanjutnya pindahkan 200 uL campuran tersebut ke tabung kedua, campurkan kemudian pindahkan 200uL ke tabung ketiga, demikian selanjutnya pengenceran yang sama sampai tabung ketujuh.

3. Persiapan sampel :10uL sampel ditambahkan 990uL *calibrator diluents* RD6-61

Cara kerja:

4. Masukkan 100 μ L *assay diluents* di setiap *well*.
5. Tambahkan 50 μ L standar, sampel pada setiap *well*, tutup dengan *adhesive strip*, intubasi selama 3 jam dalam suhu ruangan.

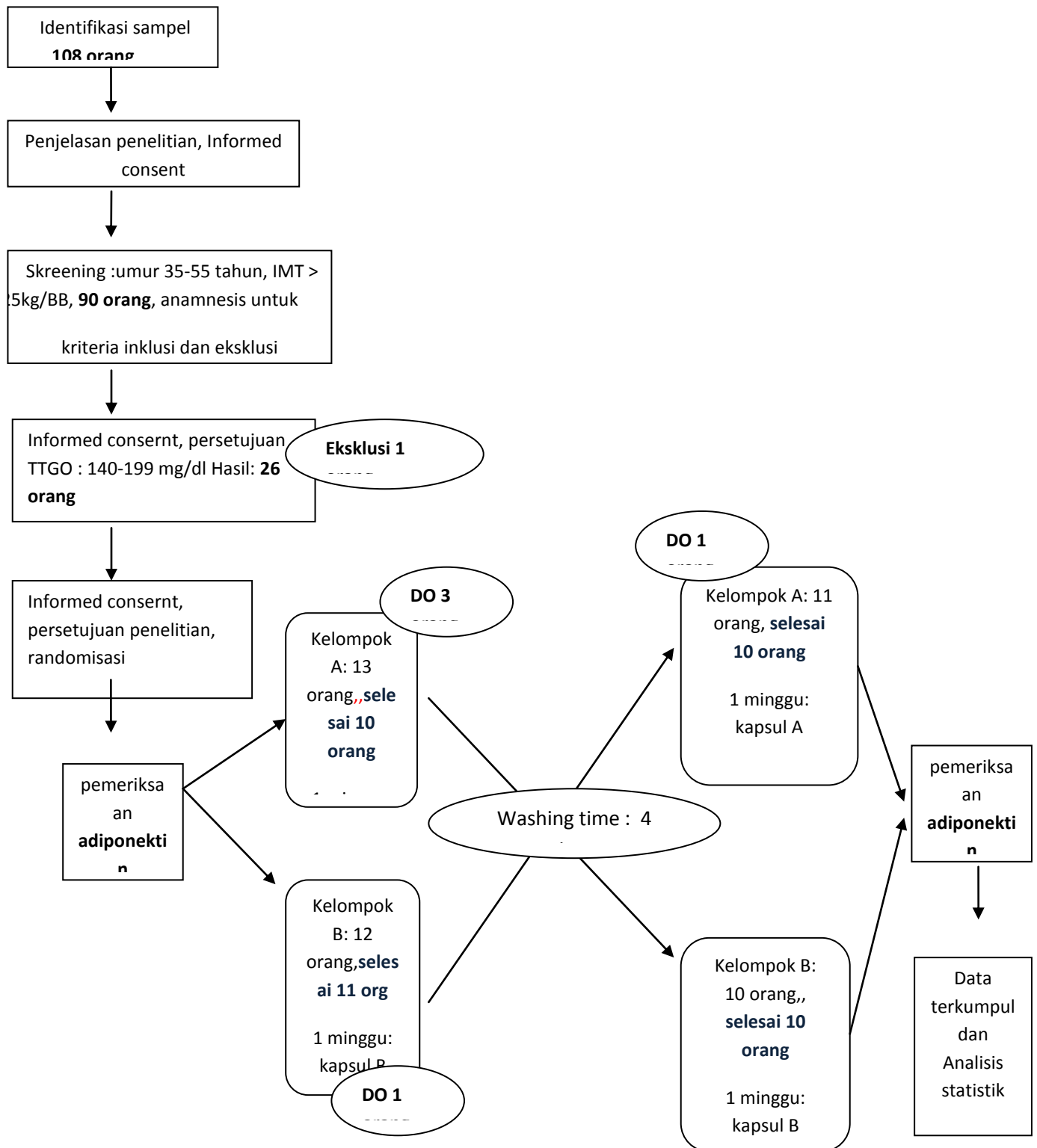
Gambar *well*

a	1	16	17	32	33	48	49	64	65	80	81
b	2	15	18	31	34	47	50	63	66	79	82
c	3	14	19	30	35	46	51	62	67	78	83
d	4	13	20	29	36	45	52	61	68	77	84
e	5	12	21	28	37	44	53	60	69	76	85
f	6	11	22	27	38	43	54	59	70	75	86
g	7	10	23	26	39	42	55	58	71	74	blank
k	8	9	24	25	40	41	56	57	72	73	blank

6. Cuci 4x dengan *wash buffer* (400 μ L/*well*)
7. Tambahkan 200 μ L HMW *conjugate* disetiap *well*, tutup dan Inkubasi selama 1 jam dalam suhu ruangan.
8. Cuci 4x dengan *wash buffer* (400 μ L/*well*).

9. Tambahkan 200 μL larutan substrat ke setiap *well*, Larutan substrat dibuat dengan mencampur *color reagent* A dan B dengan volume yang sama, dibuat 15 menit sebelum digunakan dan hindarkan dari cahaya.
10. Inkubasi dalam suhu ruang, bebas cahaya selama 30 menit.
11. Tambahkan 50 μL *stop solution* disetiap well. Tap selama 1 menit.
12. Baca di ELISA *reader* pada 450 nm ($\lambda=540$ atau 570 untuk koreksi *blank*) dalam 10 menit pertama.

ALUR PENELITIAN



I. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel

1. Identifikasi variabel

Variabel:

Kapsul kurkumin dan PUFA omega 3

Kapsul plasebo

Kadar adiponektin

2. Klasifikasi variabel

a. Berdasarkan jenis data

Variabel Kategorikal

- Kapsul kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3
- Kapsul plasebo

Variabel Numerik

- Kadar adiponektin

b. Berdasarkan perannya (fungsi, kedudukannya)

Variabel Bebas

- Kapsul kombinasi kurkumin dan PUFA Omega
- Kapsul plasebo

Variabel Tergantung

- Kadar adiponektin

J. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

1. Definisi Operasional

- a. **Kapsul kurkumin+PUFA omega 3** adalah kapsul yang berisi 250 mg kurkumin dan 250 mg PUFA omega 3.
- b. **Kapsul plasebo** adalah kapsul yang berisi tepung dengan berat 0,5 gram dengan cangkang kapsul berwarna sama dengan kapsul perlakuan.
- c. **Kadar adiponektin** adalah jumlah protein adiponektin serum yang diperoleh dari pengukuran dengan metode Elisa. Sampel darah disentrifusi dengan kecepatan 14.000 rpm pada suhu 4 derajat, kemudian serum (supernatant) diambil.
- d. **OGTT** adalah pemeriksaan kadar gula darah setelah pembebanan glukosa 75 gram dalam 200 cc air, dan diperiksa dengan glukometer.
- e. **IMT (Indeks Massa Tubuh)** adalah perbandingan berat badan dengan tinggi badan dalam kg/m^2 . Klasifikasi berdasarkan pada penduduk Asia dewasa (IOTF, WHO 2000) yaitu Obes , $\text{IMT} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$

2. Kriteria obyektif

TGT: Glukosa darah 2 jam setelah pembebanan : 140 - 199 mg/dl.

K. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang terkumpul dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data, kemudian diolah dengan menggunakan *SPSS* dan dianalisis dengan menggunakan metode statistik yang sesuai. Hasil yang diperoleh akan disajikan dalam bentuk narasi yang dilengkapi dengan tabel dan grafik.

1. Analisis univariat

Digunakan untuk deskripsi karakteristik data-data dasar penelitian berupa distribusi frekuensi umur, jenis kelamin, IMT, analisis asupan, kadar glukosa OGTT, kadar adiponektin.

2. Analisis bivariat

- a. Untuk menilai perbedaan kadar adiponektin sebelum dan sesudah intervensi antara kelompok perlakuan dengan kontrol dianalisis dengan ***independent t test*** bila distribusinya parametrik atau ***Mann Whitney test*** jika distribusinya nonparametrik.
- b. Untuk menilai perbedaan selisih kadar adiponektin sebelum dan sesudah intervensi antara kelompok perlakuan dengan kontrol dianalisis dengan ***independent t test*** jika distribusinya parametrik atau ***Mann Whitney test*** jika distribusinya nonparametrik.
- c. Batas kemaknaan yang digunakan pada penelitian ini adalah $p < 0,05$.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Seleksi Subyek Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada orang dewasa sehat laki-laki dan perempuan yang tinggal di wilayah Makassar, dari 108 orang didapatkan 90 orang dengan umur 35-55 tahun dan IMT $>25 \text{ kg/m}^2$, kemudian mengikuti tes OGTT sehingga didapatkan sampel sebanyak 26 orang dengan nilai OGTT 140-199 mg/dl. Dari 26 orang tersebut 1 orang *drop out* sebelum dilakukan pemeriksaan lebih lanjut karena mengaku memakai KB pil.

Penentuan alokasi subyek penelitian dilakukan dengan cara randomisasi blok, didapatkan 13 orang subyek masuk ke dalam kelompok perlakuan dan 12 orang subyek sebagai kelompok kontrol. Selanjutnya, dilakukan penilaian asupan energi, karbohidrat, lemak, PUFA serta dilakukan pemeriksaan kadar adiponektin sebelum perlakuan. Subyek juga mendapatkan edukasi gizi dan pengaturan kebutuhan kalori berdasarkan berat badan ideal atau *adjusted body weight*. Periode perlakuan tahap pertama berlangsung selama 7 hari berturut-turut.

Dari 25 orang tersebut 3 orang (12%) dari kelompok perlakuan *drop out* karena 1 orang (4%) tidak datang pada pengambilan darah setelah

dilakukan intervensi, 1 orang (4%) tidak melanjutkan minum obat karena lupa membawa obat saat pergi keluar kota, 1 orang (4%) menggeluh gatal-gatal pada seluruh tubuh dan nyeri ulu hati setelah minum obat selama 2 hari, dan 1 orang (4%) dari kontrol berhenti minum obat setelah hari pertama dengan alasan yang tidak jelas, sehingga hanya 21 orang yang memasuki periode *wash out* yang berlangsung selama 1 bulan. Setelah periode *wash out* saat akan dilakukan pemeriksaan sebelum perlakuan 1 orang (4.8%) kelompok perlakuan tidak datang pada pemeriksaan preintervensi tahap ke 2, sehingga total data yang dianalisis sebanyak 40 karena data tahap 1 dari subyek yang tidak datang pada tahap kedua tidak dianalisis. Dari 6 orang subyek *drop out*, 2 (28.57%) orang adalah laki-laki dan 4(21.05%) orang adalah perempuan.

2. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik subyek penelitian ini tidak berbeda untuk kelompok perlakuan dan kontrol, seperti tampak pada **tabel 1**. 15% subyek penelitian pada kelompok perlakuan adalah laki-laki dan 35 % adalah perempuan, sedangkan pada kelompok control 10% subyek laki-laki dan 40% subyek perempuan. Umur dari 20 orang subyek penelitian adalah $44,10 \pm 4,84$ tahun pada kelompok perlakuan dan $43,20 \pm 5,59$ tahun pada kelompok kontrol, tinggi badan subyek penelitian adalah $158,20 \pm 6,75$ cm pada kelompok perlakuan dan $154,10 \pm 8,97$ cm pada kelompok kontrol, berat badan subyek penelitian adalah $72,62 \pm 8,30$ kg pada kelompok perlakuan dan $71,38 \pm 9,58$

kg pada kelompok kontrol. Rata-rata IMT dari subyek penelitian adalah $30,43 \pm 3,45$ kg/m^2 pada kelompok perlakuan $28,47 \pm 2,51$ kg/m^2 pada kelompok kontrol dan OGTT dari subyek penelitian adalah $158,80 \pm 15,45$ mg/dl pada kelompok perlakuan, $154,80 \pm 10,99$ mg/dl pada kelompok kontrol . Dengan kadar adiponektin adalah 21,70 (1,21-193,58) ng/ml pada kelompok perlakuan dan 24,09(4,03-117,39) ng/ml pada kontrol.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Perlakuan	Kontrol	p
Jenis kelamin(%)			
Laki-laki	3(15)	2(10)	
perempuan	7(35)	8(40)	
Umur (tahun)	$44,10 \pm 4,84$	$43,20 \pm 5,59$	0,37*
Tinggi badan(cm)	$158,20 \pm 6,75$	$154,0 \pm 8,97$	0,31*
Berat badan(kg)	$72,62 \pm 8,30$	$71,38 \pm 9,58$	0,44*
IMT(kg/m^2)	$30,43 \pm 3,06$	$28,47 \pm 2,51$	0,67*
OGTT(mg/dl)	$158,80 \pm 15,45$	$154,80 \pm 10,99$	0,57*
Adiponektin(ng/ml)	21,70 (1,21-193,58)	24,09 (4,03-117,39)	0.85**

*Uji t tidak berpasangan, **uji Mann Whitney, subyek penelitian 20 orang, dan p signifikan < 0.05

Terjadi perubahan Berat badan dan IMT dari subyek seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Perubahan berat badan dan IMT subyek penelitian

Variabel	Perlakuan	Kontrol	p
BB pre(kg)	71,85±8,85	71,21± 9,06	0,95*
BBpost(kg)	71,48±8,95	71,21±9,03	0,10*
BBselisih(kg)	-0,35(-1,7 – 0,5)	-0,29-0,8 – 1,7)	0,12**
IMT pre(kg/m²)	28,60(25,5-35,9)	28,70(24,90-35,60)	0,73**
IMT post(kg/m²)	29,3±2,80	29,11±9,99	0,72*
IMT selisih(kg/m²)	-0,15(-0,8 – 0,9)	-0,1(-0,7 – 0,7)	0,53**

*uji t tidak berpasangan, **uji Mann Whitney, dan p signifikan <0.05

3. Hasil Evaluasi Asupan

Pada penelitian ini, subyek penelitian diberikan edukasi dengan metode wawancara, memberikan lembar informasi dan diberikan kalori sesuai berat badan ideal atau berat badan yang disesuaikan untuk subyek dengan berat badan >125% berat badan ideal. Untuk mengetahui asupan subyek dicari data asupan dengan *food recall* 24 jam dan dianalisis dengan

nutrisurvey versi Indonesia. Asupan Energi, karbohidrat, protein, lemak dan PUFA tidak berbeda pada masing-masing kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Asupan energi pada kelompok perlakuan adalah 1586.20 ± 151.28 kkal, berbeda dengan pada kelompok kontrol yaitu 1633.40 ± 191.68 kkal, tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna dengan $p=0.21$. Asupan karbohidrat untuk kelompok perlakuan adalah 242.23 ± 34.31 gram dan untuk kelompok kontrol adalah 243.27 ± 37.27 gram dengan $p=0.75$, asupan protein untuk kelompok perlakuan adalah 61.72 ± 17.65 gram dan untuk kelompok kontrol adalah 66.48 ± 17.03 gram dengan $p=0.42$, asupan lemak untuk kelompok perlakuan adalah 40.92 ± 12.04 gram dan untuk kelompok kontrol adalah 46.80 ± 12.81 gram dengan $p=0.59$, dan asupan PUFA untuk kelompok perlakuan adalah 12.97 ± 7.15 gram dan untuk kelompok kontrol 13.86 ± 8.92 gram adalah dengan $p=1.48$. Hasil ini dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Asupan Energi, Karbohidrat, Protein, Lemak, dan PUFA omega
3 subyek penelitian**

Variabel	Hari	Perlakuan Mean \pmSD	Kontrol Mean \pmSD	P
Energi(kkal)	1	1586,20 \pm 151,28	1633,40 \pm 191,68	0.21*
	7	1615,70 \pm 203,30	1573,90 \pm 126.99	0.07*
Karbohidrat(g)	1	242,23 \pm 34,31	243,27 \pm 37,27	0.75*
	7	227,85 (188,50-342,90)	220,35 (198,60-254,20)	0.32**
Protein(g)	1	61,72 \pm 17,65	66,48 \pm 17,03	0.42*
	7	70,73 \pm 19,16	68,17 \pm 16,73	0.37*
Lemak(g)	1	40,92 \pm 12,04	46,80 \pm 12,81	0.59*
	7	43,37 \pm 12,67	47,94 \pm 11,18	0.28*
PUFA	1	12,97 \pm 7,15	13,86 \pm 8,92	1.48*
	7	16,31 (8,10-32,50)	12,50 (2,90-27,00)	0.22**

*uji t tidak berpasangan, **uji Mann Whitney, dan p signifikan < 0.05

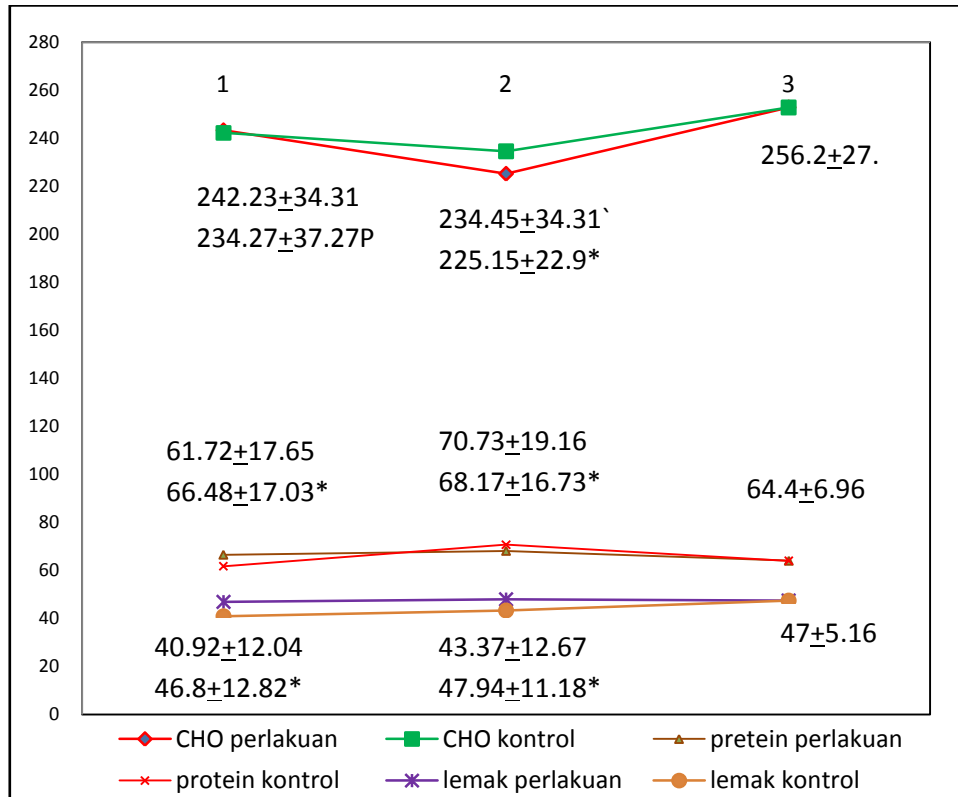
Asupan Energi pada masing-masing kelompok lebih rendah dari kebutuhan total berdasarkan berat badan ideal/ berat badan *adjust*, seperti pada tabel 4.

Tabel 4. Asupan Energi dan Persentase terhadap Kebutuhan Energi Total

Variabel	Hari	Perlakuan Mean \pmSD	Kontrol Mean \pmSD	p
Energi	1	1586.20 \pm 151.28	1633.40 \pm 191.68	0.21*
	7	1615.70 \pm 203.30	1573.90 \pm 126.99	0.07*
KET		1699.40 \pm 186.4	1699.40 \pm 186.4	1.00*

*uji t tidak berpasangan, p signifikan < 0.05

Asupan karbohidrat, protein, lemak pada masing-masing kelompok dibandingkan dengan target tampak pada gambar 2. Secara umum asupan karbohidrat, protein, lemak berada dibawah komposisi target, kecuali asupan protein pada hai ketujuh pada kedua kelompok menunjukkan lebih tinggi dari target tetapi secara statistik tidak bermakna.



Uji t tidak berpasangan, *kontrol, $p=1.00$, bermakna $p<0.05$,
1: hari I, 2: hari VII, 3: target

Gambar 8. Perbandingan makronutrien dengan Target

4. Hasil adiponektin setelah pemberian kapsul kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3 dan kapsul plasebo

Pada penelitian ini kadar adiponektin diukur sebelum dan sesudah diberikan perlakuan. Kadar adiponektin sebelum diberikan perlakuan pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah 21,70(1,21-193,58) ng/ml dan 24,09(4,03-117,39) ng/ml dengan $p=0,72$. Kadar adiponektin setelah

diberikan perlakuan dan kontrol adalah 38,66(6,58-283,01) ng/ml dan 35,61(5,85-117,39) ng/ml dengan $p=0,17$.

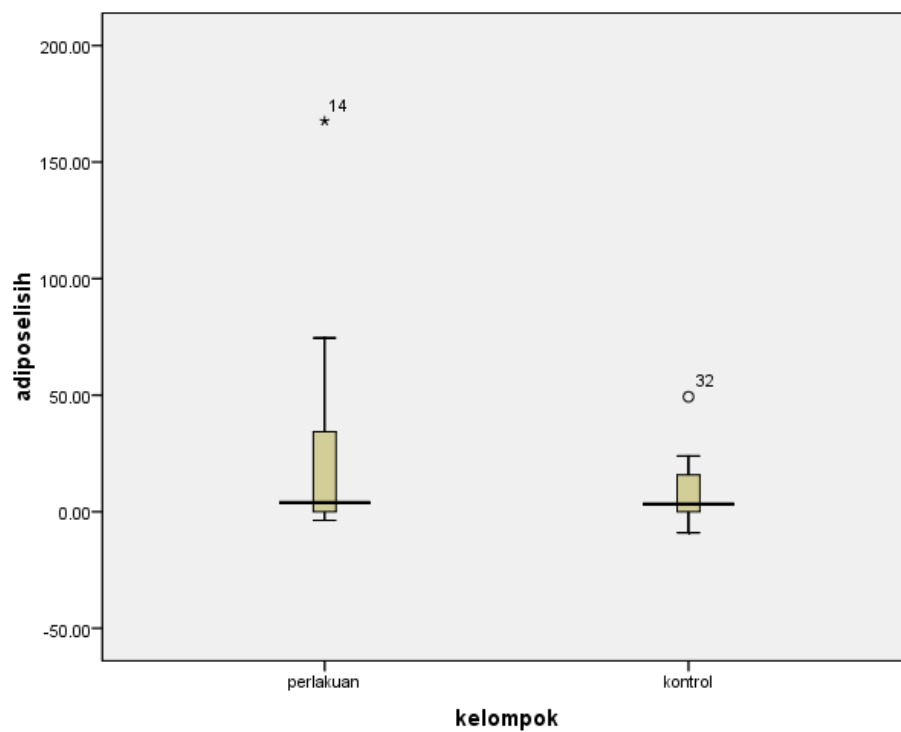
Tabel 5. Perbandingan kadar Adiponektin antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol

Variabel	Perlakuan	Kontrol	P
Adiponektin pre(ng/ml)	21,70 (1,21-193,58)	24,09 (4,03-117,39)	0.85
Adiponektin post(ng/ml)	38,66 (6,58-283,01)	35,61 (5,85-117,39)	0.54
Adiponektin selisih(ng/ml)	3,95 (-3,7-167,65)	3,26 (-9,02-49,30)	0.42

uji Mann Whitney p signifikan < 0.05

Tabel 5. menunjukkan perbandingan kadar adiponektin sebelum dan sesudah diberikan perlakuan pada kelompok perlakuan dengan kontrol. Dari tabel 5. dapat dilihat kadar adiponektin sebelum dan sesudah perlakuan baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol, yang secara statistik tidak bermakna. Dengan peningkatan yang terjadi pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, pengaruh pemberian kapsul kombinasi kurkumin dan omega 3 terhadap adiponektin diketahui dengan menghitung selisih kadar adiponektin antara kelompok perlakuan dan

kelompok kontrol, tetapi secara statistik tidak bermakna yaitu 3,95 (-3,7-167,65) ng/ml pada kelompok perlakuan dan 3,26(-9,02-49,30) ng/ml pada kelompok kontrol dengan nilai $p=0.42$. Perbandingan peningkatan antara dua kelompok juga ditunjukkan pada gambar 9.



Gambar 9. Perbandingan peningkatan kadar adiponektin antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

B. PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian uji klinis acak terkontrol tersamar ganda dengan disain *crossover*, membandingkan kelompok yang mendapat kapsul kombinasi kurkumin dan omega 3 dengan kelompok yang mendapatkan kapsul plasebo selama 7 hari berturut-turut disertai pengaturan asupan nutrisi dan penyuluhan gizi pada laki-laki subyek toleransi glukosa terganggu di Makassar.

1. Seleksi Subyek Penelitian

Sebanyak 108 orang laki-laki dan perempuan di Makassar menyatakan bersedia mengikuti penelitian setelah menandatangani lembar persetujuan penelitian.

Setelah dilakukan penapisan dengan menilai IMT dan usia, didapatkan sejumlah 90 orang (83%) yang memenuhi kriteria inklusi sebagai subyek penelitian, selanjutnya dilakukan OGTT dan didapatkan 26 orang (29%) yang memenuhi kriteria inklusi sebagai subyek penelitian. Kriteria inklusi penelitian meliputi IMT $> 25 \text{ kg/m}^2$, untuk usia 35-55 tahun dan OGTT 140-199 mg/dl.

Berdasarkan kriteria eksklusi, 1 orang (1,11%) subyek yang menggunakan kontrasepsi hormon, 1 orang (1,11%) sedang menyusui, 7 orang (7,78%) ditemukan menderita DM (OGTT $>199\text{mg/dl}$), tidak ada subyek

yang minum obat steroid, obat-obat penurun gula, obat kolesterol, menggunakan insulin, dan hamil.

Pada penelitian ini variabel-variabel yang mempengaruhi kadar adiponektin (*confounding variables*) meliputi usia, IMT, asupan nutrisi, merupakan variabel yang dikontrol, sehingga hasil penelitian tidak menjadi bias, dan adanya perbedaan hasil merupakan akibat perlakuan yang diberikan.

2. Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian dilakukan bulan September 2012 sampai Januari 2013, di Makassar, telah dilakukan pemberian kapsul kombinasi kurkumin dan omega 3 pada 20 subyek dengan umur 35-55 tahun, IMT > 25 kg/m² dan OGTT 140-199 mg/dl, merupakan penelitian uji klinis acak terkontrol tersamar ganda dengan rancangan *crossover* sehingga data yang dianalisis menjadi 20 pasang subjek. Umur dari 20 orang subyek penelitian adalah 44,10±4,84 tahun pada kelompok perlakuan dan 43,20±5,59 tahun pada kelompok kontrol Tinggi badan subyek penelitian adalah 158,20±6,75 cm pada kelompok perlakuan dan 154,10±8,97 cm pada kelompok kontrol, berat badan subyek penelitian adalah 72, 62±8,30 kg pada kelompok perlakuan dan 71,38±9,58 kg pada kelompok kontrol. Rata-rata IMT dari subyek penelitian adalah 30,43±3,45 kg/m² pada kelompok perlakuan 28,47±2,51 kg/m² pada kelompok kontrol dan OGTT dari subyek penelitian adalah

158,80±15.45 mg/dl pada kelompok perlakuan, 154,80±10.99 mg/dl pada kelompok kontrol . 15% subyek penelitian pada kelompok perlakuan adalah laki-laki dan 35 % adalah perempuan, sedangkan pada kelompok kontrol 10% subyek laki-laki dan 40% subyek perempuan. Kadar adiponektin adalah 21,70(1,21-193,58) ng/ml pada kelompok perlakuan dan 24,09(4,03-117,39) ng/ml pada kontrol. Dari data pada tabel 1. tidak didapatkan perbedaan yang bermakna mengenai karakteristik data dasar sebelum penelitian dimulai, hal tersebut menggambarkan kedua kelompok dalam keadaan homogen. Karakteristik kedua kelompok homogen merupakan salah satu syarat dalam uji klinis untuk mendapatkan hasil yang sah. Salah satu cara yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan disain penelitian *crossover* dan melakukan randomisasi blok, dengan demikian perbedaan yang bermakna pada akhir penelitian merupakan akibat perlakuan yang diberikan.

Pada saat penelitian didapatkan perubahan berat badan dan IMT pada subyek penelitian yang secara statistik tidak bermakna, hal ini dapat terjadi karena adanya penurunan jumlah kalori yang dikonsumsi oleh subyek. DeFina dkk melaporkan omega 3 tidak efektif menurunkan berat badan pada populasi sehat yang *overweight* (DeFina dkk, 2011).

3. Penilaian Asupan

Penilaian Berdasarkan *Food Recall* 24 Jam

Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna asupan energi, karbohidrat, protein, lemak dan PUFA pada kedua kelompok sebelum perlakuan, demikian juga setelah perlakuan (hari ke tujuh) tidak memperlihatkan perbedaan yang bermakna. Hal tersebut berkaitan dengan penyuluhan gizi yang dilakukan menunjukkan ketaatan subyek mengikuti diet gizi seimbang.

Asupan karbohidrat, protein dan lemak secara umum menunjukkan sesuai dengan kebutuhan yang ditargetkan, hal ini dilakukan untuk meminimalkan bias, seperti laporan Yeung dkk menunjukkan diet yang tinggi karbohidrat dan diet tinggi protein memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah dibandingkan diet yang tinggi MUFA. (Yeung dkk, 2009)

4. Penilaian Adiponektin

Setelah perlakuan, pada kedua kelompok didapatkan peningkatan kadar adiponektin dengan peningkatan lebih tinggi pada kelompok perlakuan, namun secara statistik tidak berbeda bermakna. Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian Kratz dkk yang melaporkan asupan PUFA omega 3 yang dikonsumsi pada tingkat 3,5% dari asupan energi tidak signifikan meningkatkan konsentrasi HMW adiponektin pada subyek obes yang sehat

(Kratz dkk, 2008), tetapi berbeda dengan hasil penelitian Gammelmark dkk sebelumnya yang menunjukkan pemberian suplementasi dua kapsul fish oil yang mengandung 1,1 gram PUFA omega 3 selama 6 minggu pada subyek *overweight* memperlihatkan peningkatan bermakna kadar adiponektin serum.(Gammelmark dkk, 2012), Qu dkk melakukan penelitian invitro terhadap jaringan adiposa subkutan abdomen dan jaringan adiposa perirenal pada laki-laki dengan batu ginjal didapatkan 100 mikrogram/ml curcumin setelah kultur 6 jam dapat meningkatkan sekresi adiponektin. (Qu dkk, 2008). Weisberg dkk melaporkan terjadi peningkatan adiponektin pada mencit obes yang mendapatkan kurkumin dosis tinggi.(Weisberg dkk, 2008). Sebuah penelitian potong lintang di Filipina melaporkan hasil yang berbeda yaitu peningkatan asupan MUFA dan PUFA khususnya omega 3 dan omega 6 berhubungan dengan penurunan konsentrasi adiponektin (Torne dkk, 2011).

Neschen, dkk, menunjukan bukti bahwa fish oil meningkatkan kadar adiponektin dengan melibatkan faktor transkripsi PPAR γ . (Neschen, dkk, 2006). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian omega 3 tidak signifikan meningkatkan level serum adiponektin mungkin berhubungan dengan status metabolisme subyek. Pada manusia kemungkinan PUFA omega 3 tidak memegang peranan utama dalam mengaktivasi PPAR γ atau jalur tersebut merubah perjalanan intraseluler pada manusia atau proses PUFA omega 3 dalam mempengaruhi PPAR γ berbeda pada manusia dibandingkan pada mencit. (Kratz dkk, 2008)

Kurkumin dapat meningkatkan adiponektin dengan menekan NFkB dan meningkatkan aktivitas PPAR γ . (Aggarwal, dkk, 2003). Weisberg SP dkk, menunjukkan kurkumin signifikan menurunkan infiltrasi makrofag pada WAT, meningkatkan produksi adiponektin jaringan adipose dan menurunkan aktivasi NF-kB hepatic, hepatomegali dan penanda inflamasi hepatic. (Weisberg SP, dkk, 2008)

Peningkatan kadar adiponektin pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol tetapi secara statistik tidak berbeda signifikan, hal ini dapat dikaitkan dengan edukasi gizi yang dilakukan pada kedua kelompok, juga karena terjadi penurunan berat badan dan IMT pada kedua kelompok, sesuai dengan hasil yang dilaporkan Neschen dkk, terjadi peningkatan 2-3 kali kadar adiponektin dalam 14 hari pada tikus yang diberikan diet standar dengan omega 3, tetapi peningkatan 2-3 kali kadar adiponektin dalam 7 hari ketika diganti dengan diet isokalori. (Neschen dkk, 2006). Kratz dkk melaporkan terjadi peningkatan kadar HMW adiponektin subyek obes yang mendapatkan diet yang lebih rendah dari isokalori dan penambahan omega 3 dibandingkan yang mendapatkan diet dibawah isokalori saja, tetapi tidak terjadi perbedaan yang signifikan. (Kratz dkk, 2008). Yamamoto dkk melaporkan Kadar adiponektin berhubungan negatif dengan IMT (Yamamoto dkk, 2002). Engl dkk menyatakan penurunan IMT dan berat badan berhubungan dengan peningkatan kadar adiponektin (Engl dkk, 2007).

5. Keterbatasan Penelitian

a. Penilaian Asupan Zat Gizi

Penilaian asupan dengan metode *food recall* 24 jam, walaupun mudah dan murah serta tidak terlalu membebani subyek penelitian, metoda ini memiliki keterbatasan meliputi (1) *recall bias*, subyek lupa atau tidak melaporkan hal yang sebenarnya. Subyek cenderung lupa dengan makanan yang dimakan, sehingga subyek terlihat tidak yakin melaporkan jenis dan jumlah makanan yang dimakan. Kemungkinan bias ini dapat diperkecil dengan pencatatan asupan zat gizi subyek dalam lembar catatan asupan makanan. (2) *interviewer bias*, karena terjadi perbedaan persepsi antara subyek dengan pewawancara, namun kemungkinan bias ini dapat diperkecil dengan menyamakan persepsi antara keduanya, misalnya mengenai porsi makanan yaitu dengan menunjukkan contoh porsi makanan (*food models*).

Analisis asupan energi, karbohidrat, protein, lemak, dan PUFA menggunakan program *nutrisurvey* versi Indonesia. Dalam pelaksanaannya ditemukan kesulitan untuk beberapa makanan lokal yang tidak tercantum pada program tersebut (biasanya jenis makanan olahan), namun tercantum komposisinya. Analisis dilakukan dengan memperkirakan jumlah dari masing-masing komposisi makanan, sehingga hal ini dapat mempengaruhi hasil perhitungan jumlah asupan makanan subyek menjadi *underestimate* atau

bahkan *overestimate*. Contoh makanan yang termasuk golongan ini, yaitu gado-gado dan coto (makanan khas Sulawesi selatan).

b. Jumlah kapsul yang harus diminum

Jumlah kapsul yang harus diminum adalah 12 kapsul setiap hari dibagi 3 kali waktu makan, 84 kapsul selama periode perlakuan (7 hari), banyaknya jumlah kapsul yang harus diminum dapat membuat rendahnya tingkat kepatuhan pasien. Hal ini dapat diperkecil dengan melibatkan anggota keluarga atau tenaga khusus sebagai pengawas minum obat.

6. Kekuatan Penelitian

Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian uji klinis acak terkontrol tersamar ganda (*Double blind Randomised Clinical Trial*) dengan disain *crossover*, pada penelitian ini baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol mendapatkan kapsul yang sama persis tetapi kandungannya berbeda yang diberikan secara acak dengan sistem randomisasi blok. Randomisasi merupakan aspek yang penting dalam uji klinis, merupakan proses menentukan subyek penelitian mana yang mendapatkan perlakuan dan subyek mana yang merupakan kontrol, berdasarkan peluang. Untuk menghindari ketidakseimbangan dalam alokasi subyek, dapat dilakukan dengan randomisasi blok. Ketersamaran yang dilakukan pada penelitian ini adalah untuk menghindari bias, baik yang berasal dari peneliti, subyek atau

evaluator. Subyek juga merupakan kontrol dirinya sendiri karena rancangan penelitian dilakukan secara *crossover*, sehingga metabolisme yang dilalui oleh zat gizi dalam hal ini kurkumin dan omega 3 tidak mengalami perbedaan yang bermakna. (Harun, dkk, 2008)

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Pada penelitian pengaruh pemberian kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3 terhadap kadar adiponektin pada subyek toleransi glukosa terganggu, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap kadar adiponektin sebelum perlakuan antara kelompok perlakuan dengan kontrol.
2. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap kadar adiponektin sesudah perlakuan antara kelompok perlakuan dengan kontrol.
3. Pada kedua kelompok didapatkan peningkatan kadar adiponektin sebesar 3,95(-3,7-167,65) ng/ml pada kelompok perlakuan dan 3,26(-9,02-49,30) ng/ml pada kelompok kontrol, lebih tinggi pada kelompok perlakuan, namun secara statistik tidak bermakna.

Berdasarkan hal tersebut di atas, hipotesis yang diajukan pada penelitian ini belum dapat dibuktikan.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian dengan rancangan serupa menggunakan dosis yang sama tetapi jumlah kapsul yang lebih sedikit
2. Perlu dilakukan penelitian dengan rancangan serupa dengan waktu yang lebih panjang.
3. Perlu dilakukan penelitian dengan rancangan serupa dengan dosis yang bervariasi untuk mendapatkan dosis kombinasi yang paling tepat.
4. Perlu dilakukan penelitian yang membanding efek kurkumin, PUFA omega 3 dan kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3 dengan waktu dan dosis yang bervariasi, sehingga dapat diketahui efektifitas pemberian kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Pada penelitian pengaruh pemberian kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3 terhadap kadar adiponektin pada subyek toleransi glukosa terganggu, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

4. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap kadar adiponektin sebelum perlakuan antara kelompok perlakuan dengan kontrol.
5. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap kadar adiponektin sesudah perlakuan antara kelompok perlakuan dengan kontrol.
6. Pada kedua kelompok didapatkan peningkatan kadar adiponektin sebesar 3,95(-3,7-167,65) ng/ml pada kelompok perlakuan dan 3,26(-9,02-49,30) ng/ml pada kelompok kontrol, lebih tinggi pada kelompok perlakuan, namun secara statistik tidak bermakna.

Berdasarkan hal tersebut di atas, hipotesis yang diajukan pada penelitian ini belum dapat dibuktikan.

B. SARAN

5. Perlu dilakukan penelitian dengan rancangan serupa menggunakan dosis yang sama tetapi jumlah kapsul yang lebih sedikit
6. Perlu dilakukan penelitian dengan rancangan serupa dengan waktu yang lebih panjang.
7. Perlu dilakukan penelitian dengan rancangan serupa dengan dosis yang bervariasi untuk mendapatkan dosis kombinasi yang paling tepat.
8. Perlu dilakukan penelitian yang membanding efek kurkumin, PUFA omega 3 dan kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3 dengan waktu dan dosis yang bervariasi, sehingga dapat diketahui efektifitas pemberian kombinasi kurkumin dan PUFA omega 3.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, B.B., Kumar, A., Burr, A.C. 2003. Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies. *Anticancer Res.* 23:363-398
- Ahima, R.S. 2006. Metabolic Actions of Adipocyte Hormones: Focus on Adiponectin. *Obesity.* 4(Suppl 1):9S–15S
- Ajuwon, K.M, and Spurlock, M.E. 2005. Adiponectin Inhibits LPS-induced NF- κ B Activation and IL-6 Production and Increases PPAR γ 2 Expression in Adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R1220–R1225,
- Altenburg, J.D., Bieberich, A.A., Terry, C. 2011. A Synergistic Antiproliferation Effect of Curcumin and Docosahexaenoic Acid in SK-BR-3 Breast Cancer Cells: Unique Signaling Not Explained by the Effects of Either Compound Alone. *BMC Cancer*, (Online) 11:149 <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/149>
- Bagian Gizi Klinis FK UNHAS. 2011. Standar Operasional Prosedur Gizi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar
- Banga, A., Unal. R., Tripathi, P., Pokrovskaya, I., Owens, R.J., Kern, P.A., Ranganathan, G. 2009. Adiponectin translation is increased by the PPAR γ agonists pioglitazone and α -3 fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E480–E489.
- Bartoli, E., Fra, G.P., Carnevale Schianca, G.P. 2011. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *European Journal of Internal Medicine.* 22 8–12
- Bastard, J.P, Maachi, M., Lagathual, C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., Feve B. March 2006. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.* Vol. 17. 4-12
- Borkman, M., Chisholm, D., Furler, S. 1989. Effects of Fish Oil Supplementation on Glucose and Lipid Metabolism in NIDDM. *Diabetes.* 38:1314 –9.

- Bradford. Curcumin and Obesity Department of Pharmacology and Toxicology. *School of Medicine and Biomedical Sciences*. State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY
- Brostow, D.P., Odegaard, A.O., Koh, Woon-Puay, dkk. 2011. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Clin Nutr*. 94:520–6.
- Calder, P.C. 2006. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation, and Inflammatory Diseases. *Am J Clin Nutr*. 83(suppl):1505S–19S
- Cefalu, W.T. 2001. Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts. *E.B.M.* Vol 226:13–26
- Chandran, M., Phillips, S.A., Ciaraldi, T. 2003. Adiponectin: More Than Just Another Fat Cel Hormone?. *Diabetes Care*. 26:2442-2450
- Caterina D.R., Madonna R., Bertolotto A., Schmidt E.B. 4 April 2007. N-3 Fatty Acids In The Treatment of Diabetic Patients Biological Rationale and Clinical Data. *Diabetes Care*, Volume 30
- DeFina L.F, Marcoux L.G, Devers S.M, Cleaver J.P, and Willis B.L, 2011, Effects of omega-3 supplementation in combination with diet and exercise on weight loss and body composition, *Am J Clin Nutr*;93:455–62
- Donahue R.P., Rejman K., Rafalson L.B, 2007, Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care*;30(2):354-9.
- Ejaz, A., Wu, D., Kwan, P. 2009. Curcumin Inhibits Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes and Angiogenesis and Obesity in C57/BL Mice. *Journal of Nutrition*. 139:919-925.
- Engl J, Bobbert T, Ciardi C, Laimer M, Tatarczyk T, Kaser S, 5 May 2007, Effects of Pronounced Weight Loss on Adiponectin Oligomer Composition and Metabolic Parameters, *Obesity* Vol. 15
- Fedor, D., Kelly, D.S. 2009. Prevention of Insulin Resistance by n-3 Polyunsaturated Fatty Acid. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 12:138–146.

- Fernańdez J.M., Vendrell J., and Ricart W. 2005. Circulating Adiponectin and Plasma Fatty Acid Profile. *Clinical Chemistry* 51:3 603–609
- Fu, Y., Luo, N., Klein R.L., and Garvey W.T. 2005. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J. Lipid Res.* 46: 1369–1379.
- Fujiwara, H., Hosokawa, M., Zhou X. 2008. Curcumin Inhibits Glucose Production in Isolated Mice Hepatocytes. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 80:185-191.
- Gammelmark M, Varming B, Christensena L, Schmidta A. 2012. Low-dose fish oil supplementation increases serum adiponectin without affecting inflammatory markers in overweight subjects. *Nutrition Research.* 32. 15–23
- Green, A., Talhapak, S., Basile, R., Holowachuk E.W, Krause J. and Rumberger J.M, dkk. 2008. Curcumin is a Direct Inhibitor of Glucose Transport in Adipocytes. *From the Bassett Research Institute, Cooperstown, NY.*
- Guilliams, T.G. 2005. The Use of Fish Oil Supplements in Clinical Practice: A Review. *The Journal of the American Nutraceutical Association.* www.ana-jana.org. Vol. 8, No. 1.
- Guo L.L., Pan Y., Jin H.M. 2009. Adiponectin is positively associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetic nephropathy and effects of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan, *Nephrol Dial Transplant* 24: 1876–1883
- Harun S.R., Putra S.T., Chair I., Satroasmoro S. 2008. Uji Klini, *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi 3.* CV. Sagung Seto. Jakarta
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y. 2000. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20. 1595-1599.
- Ikonomov O.C., Sbrissa D., Mlak K. 2002. Requirement For Pkfyve Enzymatic Activity in Acute and Long-Term Insulin Cellular Effects. *Endocrinology.* 143:4742-4754.

- Itoh M, Suganami T, Satoh N, Tanimoto-Koyama K, Yuan X, Tanaka M, dkk. 2007. Increased Adiponectin Secretion by Highly Purified Eicosapentaenoic Acid in Rodent Models of Obesity and Human Obese Subjects, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27:1918-1925.
- Jacob A, Wu R, Zhou M, and Wang P. 2007. Mechanism of the Anti-inflammatory Effect of Curcumin: PPAR- γ Activation. *Hindawi Publishing Corporation PPAR Research Volume 2007*, Article ID 89369, 5 pages doi:10.1155/2007/89369
- Joe B, Vijaykumar M, Lokesh R.R. 2004. Biology Properties of Cucumin-Cellular and Molecular Mekanisms of Action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 44, 2; ProQuest pg. 97
- Juanda H, Toni M.A, Ruhimat U. 2009. Kadar Adiponektin Sebagai Faktor Risiko Penebalan Tunika Intima Media Arteri Karotis. *Majalah Kedokteran Bandung*, 41.
- Kantartzis K, Fritsche A, Tschritter O, Thamer C, Haap M, Scha"fer S, dkk. 10 October 2005. The Association between Plasma Adiponectin and Insulin Sensitivity in Humans Depends on Obesity. *Obesity Research* Vol. 13
- Karbowska J, Kochan Z. 2006. Role of Adiponectin in the Regulation of Carbohydrate and Lipid Metabolism, *Journal of Physiology and Pharmacology* 57, Supp
- Kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelman D, Manson J.E, Willett W.C, and Hu F.B, dkk. 2009. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus, *Am J Clin Nutr.* 90:613–20. Printed in USA, American Society for Nutrition
- Kondo K, Morino K, Nishio Y. 2010. Effects of a fish-based Diet on the serum Adiponectin Concentration in Young, Non-Obese, Healthy Japanese Subjects, *J. Artherosclerosis Thromb.*, 17:628-637
- Kopp H.P, Krzyzanowska K, Mohlig M. 2005. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes.* 29:766-771.

- Kratz M, Swarbrick M.M, Callahan HS, Matthys C.C, Havel P.J, Weigle D.S. 2008. Effect of dietary n–3 polyunsaturated fatty acids on plasma total and high-molecular-weight adiponectin concentrations in overweight to moderately obese men and women. *Am J Clin Nutr.*;87:347-53.
- Lao C.D, Ruffin M.T, Normolle D. 2006. Dose Escalation of a Curcuminoid Formulation. *MC Complementary and Alternative Medicine* 6:10.
- Lavie C.J, Milani R.V, Mehra M.R, 2009. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid and Cardiovascular Diseases. *Journal of the American College of cardiology, JACC* vol. 54, No. 7
- Lawrence G.S, Yusuf I, Wijaya A, Wahid S. 2008. Kadar Adiponektin Rendah pada Toleransi Glukosa Terganggu, Implikasi Vaskuler Awal, *J Med Nus.* 25: 125-132
- Lawrence G.S. 2005. Sindrom Metabolik Merupakan Manifestasi dari Keadaan Inflamasi, *J Med Nus.* 26:48-57
- Leu T.H, Man M.C. 2002.The Molecular Mechanisms for The Antitumorogenic Effect of Curcumin. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2:357-370.
- Luo M, Oza-Frank R, Narayan V, Gokulakrishnan K, and Mohan V. 2010. Serum Total Adiponectin Is Associated with Impaired Glucose Tolerance in Asian Indian Females but Not in Males. *J Diabetes Sci Technol*, 4(3):645-651
- Manaf A. 2003. Targeting Postprandial Hyperglycaemia : Evidence for Cardiovascular Benefits with Acarbose Intervention, Subbagian Metabolik Endokrin, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas./ RSUP Dr. M Jamil Padang
- Mardiana. 2012. Pengaruh Pemberian *Fish Oil* dan Kurkumin terhadap Resistensi Insulin dan Ekspresi Gen Adiponektin Mencit Obes Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combined Degree) Bidang Ilmu Gizi Klinik Program Pascasarjana Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar
- Martin L.J, Woo J.G, Daniels S.R, Goodman E, and Dolan L.M. 2005. The Relationships of Adiponectin with Insulin and Lipids are Strengthened with Increasing Adiposity, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(7):4255–4259 Printed in U.S.A. Copyright by The Endocrine Society, doi. 10.1210/jc.2005-0019

- Masharani U, Karam J. 2001. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In F. Greenspan, D. Gardner. Basic & Clinical Endocrinology. New York, Mc Graw Hill. 623-48.
- Mihic M, Alaupovic P, Vulksan V, Jenkins D.J.A, Vidgen E, Metelko Z. 2010. Lipid and Apolipoprotein predictors of Progression from Asimtomatic State or Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes Mellitus, *Diabetologia Croatica* 39-2
- Nakamura Y, Ueshima, Okuda N. 2008. Relation of dietary and other lifestyle traits to difference in serum adiponectin concentration of Japanese in Japan and Hawaii: the INTERLIPID Study, *Am J Clin Nutr* 88:424 –30.
- Neschen S, Morino K, Dong J, Wang-Fischer Y, Cline GW, Romanelli AJ, Rossbacher JC, Moore IK, Regittnig W, Munoz DS, Kim JH, and Shulman GI. 2007. N-3 fatty acids preserve insulin sensitivity in vivo in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner. *Diabetes* 56:1034-1041
- Neschen S, Morino K, Rossbacheret JC, Wang-Fischer Y, Cline G.W., Romanelli A.J.,dkk. 2006. Fish Oil Regulates Adiponectin Secretion by a Peroxisome Proliferator–Activated Receptor-alfa Dependent Mechanism in Mice, *Diabetes* 56:1034–104
- Nwozo S, Adaramoye O, Ajaiyeobe E. 2009. Oral Administration of Extract from *Curcuma longa* Lowers Blood Glucose and Attenuates Alloxan-Induced Hyperlipidemia in Diabetic Rabbits. *Pakistan Journal of Nutrition*.8 (5):625-628.
- Okamoto, Kihara, Funahashi, Matsuzawa, Libby. 2006. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic Syndrome. *Clinical Science* 110, 267–278 (Printed In Great Britain) Doi:10.1042/Cs20050182
- Paniagua, Sacristana, Romero, Vidal P, Latre, Sanchez, Martinez P, Miranda L, Perez J. 2007. MUFA-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care In Press*
- Permana H. Sel Adiposit sebagai Organ Endokrin, Sub Bagian Endokrinologi dan Metabolisme FK Universitas Padjadjaran, RS Dr Hasan Sadikin, Bandung

- Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. 2003. Predictive Properties of Impaired Glucose Tolerance for Cardiovascular Risk are Not Explained by the Development of Overt Diabetes during Follow-up. *Diabetes Care* 26:2910–2914
- Qu X.B, Zhao S.P, Xu J. 2008. Effects of Curcumin on Secretion of Adiponectin and Interleukin-6 in Human Adipose Tissues: an in Vitro Study. *Journal of Chinese Integrative Medicine*. 6:711-715.
- Ramachandran, A., Arun, N., Samith Shetty, A., Snehalatha, C. 2010. Efficacy of Primary Prevention Interventions When Fasting and Postglucose Dysglycemia Coexist Analysis of the Indian Diabetes Prevention Programmes (IDPP-1 and IDPP-2), *Diabetes Care* 33:2164–2168
- Reddy J. and Mannaerts GP. 1994. Peroxisomal lipid metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 14:343-370.
- Reis C..EG, Bressan J dan Alfenas R.C.G. 2010. Effect of the Diet components on Adiponectin Levels, *Nutr Hosp*,25(6):881-888 ISSN 0212-1611, CODEN NUHOEQ S.V.R. 318.
- Renaldi O. 2009. Peranan Adiponektin terhadap Kejadian Resistensi Insulin pada Sindrome Metabolik. *Medicinus* Vol. 22, No.2, Edisi Juni - Agustus
- Ridker PM, 1999. Evaluating Novel Cardiovascular Risk Factors: Can We Better Predict Heart Attack ? *Ann Intern Med*. 130: 933- 937
- Seo K, Choi M, Jung U, Kim H, Yeo J, Jeon S. and Lee M, dkk. 2008. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice *Mol. Nutr. Food Res*. 52, 000 – 0006, 103.113
- Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. 2007. Resveratrol and Curcumin Suppress Immune Response Through CD28/CTLA-4 and CD80 Co-Stimulatory Pathway, *Clin Exp Immunol*. 147(1):155-163.
- Singleton J.R, Smith A.G, Russell J.W, and Feldman E.L. 2003. Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance; *Diabetes*, 52:2867–2873

- Sinha M.K, Songer T, Xiao Q,dkk. 2007. Analytical Validation and Biological Evaluation of a High–Molecular-Weight Adiponectin ELISA, *Clinical Chemistry* 53:12, 2144–2151
- Steyn, N.P., Mann, J., Bennett, P.H., Temple, N., Zimmet, P., Tuomilehto, J., Lindström, J., and Louheranta, A. 2004. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutrition / Volume 7 / Issue 1a / February* pp 147 165
- Todoric J, Loffler M, Huber J. 2006. Adipose Tissue Inflammation Induced by High-Fat Diet in Obese Diabetic Mice is Prevented by N-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Diabetologia* , 49:2109 –19.
- Tonjes, A., Fasshauer, M., Kratzsch, J., Stumvoll, M., Bluher, M. November 2010. Adipokine Pattern in Subjects with Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Comparison to Normal Glucose Tolerance and Diabetes. *PLoS ONE* 5(11): e13911. doi:10.1371/journal.pone.0013911
- Torne M.S., Araneta M.R.G, Macera C.A., Kern M, JiM, 2011, Dietary Factors Associated with Adiponectin in Filipino-American Women, *Ethnicity & Disease*, Volume 21
- Weisberg S.P, Leibel R, Tortoriello D.V. 2008. Dietary Curcumin Significantly Improves Obesity-Associated Inflammation and Diabetes in Mouse Models of Diabetes. *Endocrinology* 3549-3558
- White M.F and Kahn R.C. 1994. Molecular Aspect of Insulin Action. in Joslin's Diabetes Mellitus, 139-62.
- WHO. 2000. Obesity: Preventing and Managing The Global Epidemic. WHO Technical Report Series. Geneva: 894.
- Wickenberg J, Ingemansson S.L, Hlebowicz J. 2011. Effects of Curcuma longa (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutrition Journal* 9:43
- Width and Reinhard. 2009. Nutrition Assessment, The Clinical Dietitian's Essential Pocket Guide, hal 13, Lippincott Williams & Wilkins Baltimore, Maryland, USA.

- Winder W.W. and Hardie D.G. 1999. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in Type 2 diabetes. *Am. J. Physiol.* 277 (*Endocrinol. Metab.* 40): E1–E10
- Yamamoto Y., Hirose H., Saito .I, Tomita M., Taniyama M., Matsubara K., dkk. 2002. Correlation of the Adipocyte-Derived Protein Adiponectin with Insulin Resistance Index and Serum High-Density Lipoprotein-Cholesterol, Independent of Body Mass Index, in The Japanese Population. *Clinical Science.* 103:137-142.
- Yeung A., Miller and Kao. 2009. The Effects of Macronutrient Intake on Total and High Molecular Weight Adiponectin: Results from the OMNI-Heart Trial. *Obesity Silver Spring.* 18(8): 1632–1637. doi:10.1038/oby..402.

LEMBAR EDUKASI ASUPAN

Nama Subyek ;

Umur :

Jenis kelamin :

Berat badan;

Tinggi badan:

Kebutuhan kalori :.....kkal (BBI/ABW x 30 kkal)

Komposisi : Protei: 10-15%=.....gram

 lemak : 20-25%=.....gram

Informasi dan anjuran:

Bumbu-bumbu kelompok jahe-jahean sebagai sumber kurkumin

Ikan tinggi PUFA omega 3

Olah raga 2-3 X seminggu 30-60 menit

Liflet bahan penukar RSWS

Lembar daftar ikan yang tinggi PUFA Omega 3 dan daftar sumber kurkumin

Daftar Nama-nama ikan yang mengandung cukup PUFA Omega 3

Ikan Tuna	Ikan Tongkol
Ikan Selar Kuning	Ikan Kembung
Ikan Layang	Ikan ari
Ikan Lemuru	Ikan Kakap Merah
Ikan Bawal Putih	Ikan tenggiri,
Ikan salmon	Ikan sarden
Udang	Kepiting,
Ikan patin	

Daftar Bumbu golongan jahe-jahean

Jahe	Kunyit
Kunyit putih	Temulawak
Laos	

Lampiran: *Qualitative Food Frequency Questionnaire*

No	Jenis Makanan	Frequency				
		Daily	Weekly	Monthly	Yearly	Never
I.	<i>Makanan Pokok</i>					
1	Nasi Putih					
2	Nasi kuning					
3	Nasi Goreng					
4	Nasi Merah					
5	Gado-gado					
6	Bubur					
7	Barobbo					
8	Kapurung					
9	Ongol-ongol					
10	Bassang					
11	Buras					
12	Ketupat					
13	Mie Titi					
14	Mie Goreng					
15	Mie kuah					
16	Tape singkong					
17	Ubi Kayu Goreng					
18	Bakara/sukun					

19	Perkedel Jagung					
20	Perkedel kentang					
21	Roti Isi					
22	Roti Tawar					
23	Gogos					
24	Lemper					
25	songkolo					
26	Mpe-mpe					
II	<i>Protein Hewani</i>					
1	Coto					
2	Konro					
3	Sop saudara					
4	Pallubasa					
5	Kari kambing					
6	Sate daging sapi					
7	Rendang					
8	Ikan bakar					
9	Pallumara (ikan masak)					
10	Ikan goreng					
11	Ikan asin					
12	Udang					

13	Cumi					
14	Telur rebus					
15	Telur mata sapi					
16	Telur dadar					
17	Telur asin					
18	Bakso					
19	Ayam goreng					
20	Ayam kentucky					
21	Ayam kecap					
22	Susu					
23	Kari ayam					
24	Dangke					
III	<i>Protein Nabati</i>					
1	Bubur kacang ijo					
2	Langkoseng					
3	Kacang rempah					
4	Kacang disko					
5	Kacang telur					
6	Kacang asin					
7	Kacang mete					
8	Perkedel tahu					
9	Tahu goreng					
10	Kering tempe					

11	Tempe bacem					
12	Tempe goreng					
13	Sup kacang merah					
IV	Sayuran					
1	Sup Wortel					
2	Tumis kangkung					
3	Sayur bening					
4	Gulai nangka (gudeg)					
5	Sayur asam					
6	Terong Bakar					
V	Snack					
1	Pisang epe					
2	Pisang ijo					
3	Pallubutung					
4	Barongko					
5	Kue bugis					
6	Biskuit					
7	Puding					
VI	Golongan Buah					
1	Anggur					
2	Apel					
3	Belimbing					

4	Blewah					
5	Durian					
6	Jambu air					
7	Jambu biji					
8	Jeruk manis					
9	Kedondong					
10	Kolang-kaling					
11	Kurma					
12	Pear					
13	Langsat					
14	Mangga					
15	Melon					
16	Nangka masak					
17	Nenas					
18	Pepaya					
19	Pisang					
20	Rambutan					
21	Salak					
22	Sawo					
23	Sirsak					