

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BELIMBING WULUH DAN
EKSTRAK KUNYIT TERHADAP KADAR GULA DARAH PUASA**
Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi
Streptozotocin

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Wahyu Wilda Safitri

30101900201

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2023

SKRIPSI
PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BELIMBING WULUH DAN
EKSTRAK KUNYIT TERHADAP KADAR GULA DARAH PUASA
Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi
Streptozotocin

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Wahyu Wilda Safitri

30101900201

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 24 Januari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

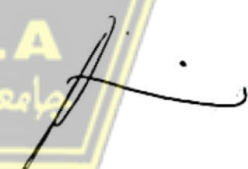
Anggota Tim Penguji


dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed


dr. Mohamad Riza, M.Si

Pembimbing II


dr. Kamilia Dwi Utami, M.Biomed


Dr. Dra. Atina Husaana, Apt. M.Si

Semarang, 24 Januari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.K

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama Mahasiswa : Wahyu Wilda Safitri

NIM : 30101900201

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul :

**“PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BELIMBING WULUH DAN
EKSTRAK KUNYIT TERHADAP KADAR GULA DARAH PUASA
Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi
Streptozotocin”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 7 Februari 2023



Wahyu Wilda Safitri

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Wahyu Wilda Safitri

NIM : 30101900201

Program Studi : Kedokteran Umum

Fakultas : Kedokteran

Alamat Asal : Desa Brantaksekarjati, RT 09/ RW 02, Kecamatan Welahan,
Kabupaten Jepara, Provinsi Jawa Tengah

No. Hp/Email : wahyuwildasafitri17@std.unissula.ac.id

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**“PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BELIMBING WULUH DAN EKSTRAK
KUNYIT TERHADAP KADAR GULA DARAH PUASA**

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi *Streptozotocin*”

dan menyetujuinya menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif untuk disimpan, dialihmediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikan di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama masih tetap mencantumkan nama penulis sebagai Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/ Plagiarisme dalam karya ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang. 7 Februari 2023


METERAN
TEMPEL
19BAKX297403583
Wahyu Wilda Safitri

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Alhamdulillah rabbilalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua anugerah dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul **“PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BELIMBING WULUH DAN EKSTRAK KUNYIT TERHADAP KADAR GULA DARAH PUASA** Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi Streptozotocin” ini dapat terselesaikan.

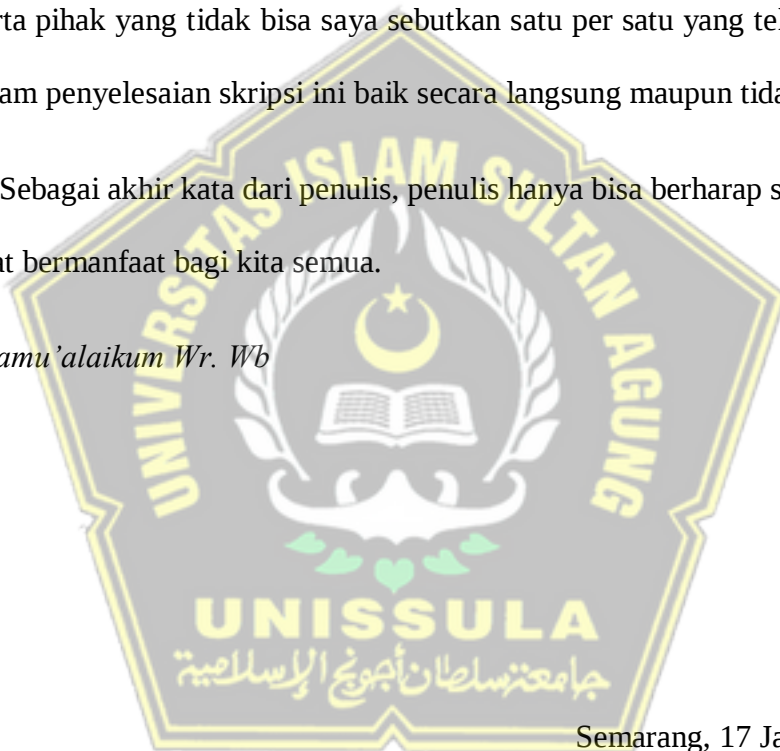
Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. KFa., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed dan dr. Kamilia Dwi Utami, M.Biomed, selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr. Mohamad Riza, M.Si dan Dr. Dra. Atina Husaana, Apt. M.Si, selaku dosen penguji I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.

4. Kepala dan staf Laboratorium Kimia, laboratorium pengembangan hewan coba, dan Laboratorium Patologi Klinik yang telah membantu dan menyediakan tempat untuk penelitian ini dari awal hingga akhir.
5. Kedua orang tua saya yang saya sayangi dan cintai, kakak, dan adik, keluarga besar, serta teman-teman yang telah memberikan kasih sayang, dukungan, fasilitas, dan doa yang tiada henti selama penyusunan skripsi ini.
6. Serta pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik secara langsung maupun tidak langsung.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb



Semarang, 17 Januari 2023

Wahyu Wilda Safitri

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH.....	iv
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
INTISARI.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Glukosa Darah	6
2.1.1. Definisi Kadar Glukosa Darah	6
2.1.2. Homeostasis Pengaturan Kadar Glukosa Darah.....	6

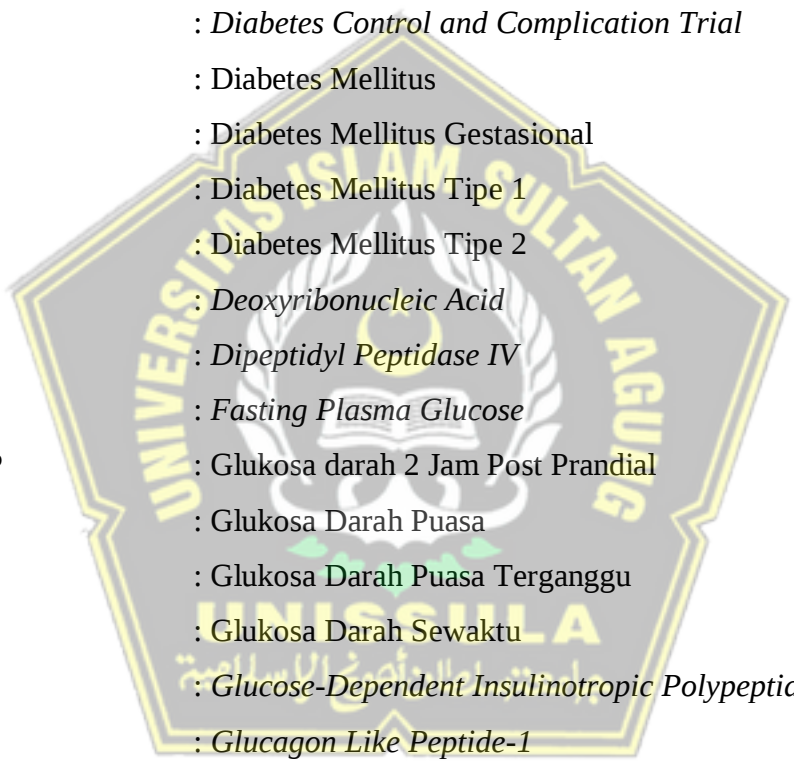
2.1.3. Macam Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah	8
2.2 Diabetes Mellitus	10
2.2.1. Definisi.....	10
2.2.2. Prevalensi Diabetes Mellitus.....	11
2.2.3..Etiologi dan Faktor Risiko.....	12
2.2.4. Patofisiologi Diabetes Mellitus.....	15
2.2.5. Klasifikasi Diabetes Mellitus.....	17
2.2.6.Diagnosis Diabetes Mellitus.....	20
2.2.7. Terapi Diabetes Mellitus.....	22
2.3 Belimbing Wuluh (<i>Averrhoa bilimbi</i> L.).....	28
2.3.1. Definisi.....	28
2.3.2. Taksonomi.....	29
2.3.3. Morfologi	29
2.3.4. Kandungan Belimbing Wuluh.....	31
2.4 Kunyit (<i>Curcuma longa</i> L.).....	33
2.4.1. Definisi.....	33
2.4.2. Taksonomi.....	34
2.4.3. Morfologi	34
2.4.4. Kandungan Kunyit.....	36
2.5 <i>Streptozotocin</i> (STZ) dan Pengaruhnya terhadap Kerusakan Sel β -Pankreas	37
2.6 Hubungan Belimbing Wuluh (<i>Averrhoa bilimbi</i> L.) dan Kunyit (<i>Curcuma longa</i> L.) terhadap Kadar Gula Darah	38
2.7 Kerangka T eori	41
2.8 Kerangka Konsep	42

2.9	Hipotesis	42
BAB III METODE PENELITIAN		43
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	43
3.2	Variabel dan Definisi Operasional	43
3.2.1.	Variabel.....	43
3.2.2.	Definisi Operasional	43
3.3	Populasi dan Sampel	45
3.3.1.	Populasi.....	45
3.3.2.	Sampel	45
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian	47
3.4.1.	Instrumen Penelitian	47
3.4.2.	Bahan Penelitian.....	48
3.5	Cara Penelitian	48
3.5.1.	Adaptasi Hewan Uji.....	48
3.5.2.	Prosedur Induksi <i>Streptozotocin</i> untuk Memicu Diabetes Mellitus	49
3.5.3.	Persiapan dan Pemberian Perlakuan.....	49
3.5.4.	Cara Pengambilan Sampel Darah dan Pemeriksaan Kadar Gula Darah Puasa	54
3.6	Alur Penelitian	56
3.7	Tempat dan Waktu	57
3.7.1.	Tempat Penelitian	57
3.7.2.	Waktu Penelitian	57
3.8	Analisis Hasil	57
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		58
4.1	Hasil	58

4.2 Pembahasan	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	70
5.1 Kesimpulan	70
5.2 Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA	72
LAMPIRAN	77



DAFTAR SINGKATAN



ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AMP	: <i>Adenosine Monophosphate</i>
AMPK	: <i>Adenosine 5' Monophosphate-Activated Protein Kinase</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CMC	: <i>Carboxymethyl Cellulose</i>
DCCT	: <i>Diabetes Control and Complication Trial</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DMG	: <i>Diabetes Mellitus Gestasional</i>
DMT1	: <i>Diabetes Mellitus Tipe 1</i>
DMT2	: <i>Diabetes Mellitus Tipe 2</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPP-4	: <i>Dipeptidyl Peptidase IV</i>
FGP	: <i>Fasting Plasma Glucose</i>
GD2PP	: <i>Glukosa darah 2 Jam Post Prandial</i>
GDP	: <i>Glukosa Darah Puasa</i>
GDPT	: <i>Glukosa Darah Puasa Terganggu</i>
GDS	: <i>Glukosa Darah Sewaktu</i>
GIP	: <i>Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide</i>
GLP-1	: <i>Glucagon Like Peptide-1</i>
GLP-1 RA	: <i>Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist</i>
GLUT-2	: <i>Glucose Transporter 2</i>
HbA1c	: <i>Glycated Hemoglobin</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IBS	: <i>Irritable Bowel Syndrome</i>
IDDM	: <i>Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
KEMENKES	: <i>Kementerian Kesehatan</i>

LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MODY	: <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
NGSP	: <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NYHA	: <i>New York Heart Association</i>
OAD	: Obat Anti Diabetik
OHO	: Obat Hipoglikemik Oral
PEPCK	: <i>Phosphoenolpyruvate Carboxykinase</i>
PERKENI	: Perhimpunan Endokrinologi Indonesia
PERMENKES	: Peraturan Menteri Kesehatan
PPAR	: <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor</i>
PPAR- γ	: <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma</i>
PPBS 2-h	: <i>Two Hour Postprandial Blood Sugar Test</i>
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronis
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
TZD	: Tiazolidinedion
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Belimbing wuluh (<i>Averrhoa bilimbi L.</i>).....	30
Gambar 2. 2 Kunyit (<i>Curcuma longa L.</i>)	36
Gambar 4. 1 Rerata Kadar GPD.....	59



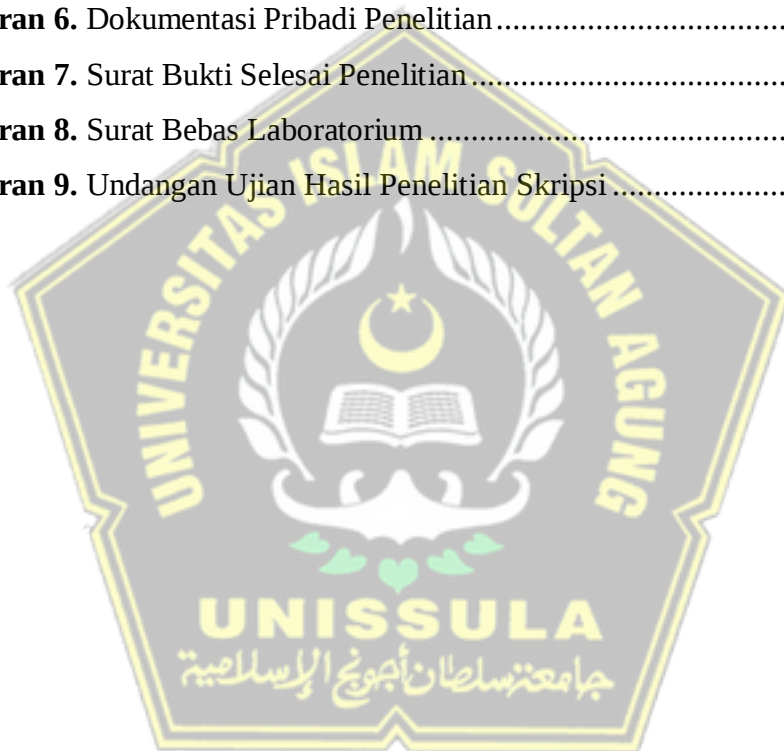
DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Tes Laboratorium Diagnosis Diabetes dan Prediabetes.....	22
Tabel 2. 2. Kandungan Gizi dalam 100 gram Belimbing Wuluh	31
Tabel 2. 3. Kandungan Gizi dalam 100 gram Kunyit	35
Tabel 4. 1 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas	59
Tabel 4. 2 Tabel Uji Post Hoc LSD	61



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Deskripsi Data Pengukuran Rerata Kadar GDP Antar Kelompok..	77
Lampiran 2. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Data Antar Kelompok Dengan Uji <i>Shapiro Wilk</i> dan <i>Levene Test</i>	78
Lampiran 3. Hasil Analisis Deskriptif dan Signifikansi Perbedaan Rerata Kadar GDP Antar Kelompok dengan Uji <i>One Way Anova</i> dan Uji <i>Post Hoc LSD</i>	79
Lampiran 4. Surat Izin dan Persetujuan Penelitian	81
Lampiran 5. <i>Ethical Clearance</i>	83
Lampiran 6. Dokumentasi Pribadi Penelitian	84
Lampiran 7. Surat Bukti Selesai Penelitian	94
Lampiran 8. Surat Bebas Laboratorium	95
Lampiran 9. Undangan Ujian Hasil Penelitian Skripsi	96



INTISARI

Diabetes mellitus termasuk gangguan metabolik dengan tanda khas hiperglikemia. Pengobatannya dilakukan sepanjang hidup guna mengendalikan kadar gula darah. Belimbing wuluh dan kunyit memiliki kandungan metabolit sekunder yang diduga berpotensi dalam menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan kunyit terhadap kadar GDP pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.

Penelitian eksperimental menggunakan rancangan *posttest with control group design* dengan sampel 30 tikus jantan galur wistar. Tikus dirandomisasi jadi 6 kelompok, yaitu KN, K-, K+, P1, P2, dan P3. Seluruh kelompok diinduksi *Streptozotocin*, kecuali kelompok KN. Kelompok K+ diterapi metformin 9 mg/200gBB, sementara kelompok perlakuan diberikan kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan kunyit dengan dosis P1 (75 mg : 25 mg/200gBB), P2 (112,5 mg : 12,5 mg/200 gBB), dan P3 (37,5 mg : 37,5 mg/200 gBB) selama 14 hari. Pembacaan kadar GDP dengan alat Spektrofotometer.

Hasil rerata kadar GDP yaitu KN (139,47±28,43), K- (290,55±110,14), K+ (163,50±87,52), P1 (174,01±38,61), P2 (149,71±40,50), P3 (168,78±102,86). Data dianalisis dengan uji *One Way Anova* didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p = 0,047$). Analisis uji *Post Hoc LSD* menunjukkan perbedaan bermakna yang signifikan antara kelompok K- dengan KN, K+, P1, P2, dan P3.

Kesimpulan, kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan kunyit berpengaruh terhadap kadar GDP serta memiliki efek sinergis dalam menurunkan kadar GDP tikus jantan galur Wistar yang diinduksi *Streptozotocin*. Dosis kelompok P2 (112,5 mg : 12,5 mg/200 gBB) merupakan dosis paling efektif karena menghasilkan nilai rerata paling baik di antara semua kelompok perlakuan.

Kata kunci : belimbing wuluh, kunyit, kadar GDP.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus termasuk salah satu masalah kesehatan yang dijuluki *silent killer* sebab pengidapnya tidak sadar dengan kemunculannya dan ketika didapati telah menjadikan komplikasi bahkan kematian (Hestiana, 2017). Diabetes mellitus menyebabkan gangguan metabolik dengan tanda khas hiperglikemia (Kurniawaty dan Lestari, 2016). Hiperglikemia yang telah berlangsung lama dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi seperti retinopati diabetik, ulkus kaki, penyakit jantung koroner, dan lainnya (Saputri, 2020). Pengobatan diabetes mellitus harus dilakukan sepanjang hidup karena termasuk penyakit degeneratif yang dapat mempengaruhi fungsi organ tubuh secara menyeluruh. Tujuan pengobatan dilakukan dalam rangka untuk mengendalikan kadar gula darah dan menangkak hadirnya komplikasi (Putra, Aulia dan Wahyuni, 2017). Kadar gula yang meningkat, diprediksi dapat dikendalikan oleh senyawa flavonoid yang diasumsikan sebagai antidiabetes serta antioksidan (Wahyuni, 2021). Flavonoid banyak terkandung dalam bahan alami seperti belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yang mengandung senyawa flavonoid jenis apigenin dan luteolin serta kunyit (*Curcuma longa L.*) yang mengandung flavonoid jenis kurkumin (Susanti, 2017; Simorangkir, 2020). Penelitian terhadap kombinasi belimbing wuluh dan kunyit belum

pernah dilakukan, sementara keduanya berpotensi dalam menurunkan kadar gula darah.

American Diabetes Association (2013-2016) menyebutkan bahwa terdapat sekitar 64% dari total orang dewasa di dunia yang menderita diabetes mellitus (ADA, 2022). Jumlah penderita diabetes mellitus di Asia Tenggara mencapai 90 juta orang dan diramalkan akan melonjak hingga 113 juta pada tahun 2030 dan 152 juta pada tahun 2045 (IDF, 2021). Prevalensi diabetes mellitus di Indonesia (2019) mencapai 11,3% dari total populasi. Indonesia menduduki peringkat ketujuh dari sepuluh negara di Asia dengan prevalensi diabetes mellitus mencapai 10,7 juta (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Berdasarkan profil kesehatan Provinsi Jawa Tengah tahun 2019, perkiraan pasien diabetes mellitus di Jawa Tengah mencapai 652.288 jiwa. Kota Semarang menduduki urutan ketiga dari 35 kota dengan penderita diabetes mellitus terbanyak di Jawa Tengah dengan persentase mencapai 121,2% (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2019). Prevalensi diabetes mellitus yang meningkat secara terus menerus apabila tidak diterapi dengan baik akan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas.

Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) lazimnya mempunyai senyawa aktif tanin, saponin, dan flavonoid yang diduga berfungsi untuk menurunkan kadar gula darah. Flavonoid memiliki mekanisme kerja yang menyerupai metformin yakni dengan melindungi sel β -pankreas dari kerusakan serta meningkatkan sensitivitas insulin (Susanti, 2017). Pernyataan tersebut diperkuat oleh penelitian terdahulu yang membuktikan bahwa pemberian

ekstrak belimbing wuluh dosis 0,75 gram/kgBB mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus wistar yang hiperglikemik (Widodo, 2018). Kunyit (*Curcuma longa L.*) memiliki zat aktif kurkumin sebagai antihiperglikemik. Mekanisme kerja kurkumin hampir sama dengan metformin yaitu dengan mempercepat reaksi insulin dengan glukosa serta meminimalkan produksi glukosa di hepar sehingga kadar gula darah akan menurun (Istriningsih dan Solikhati, 2021). Pernyataan tersebut diperkuat dengan penelitian terdahulu yang membuktikan bahwa pemberian ekstrak kunyit dengan dosis 250 mg/kgBB pada tikus wistar yang hiperglikemik, mampu menurunkan kadar gula darah sebesar 56,11% (Aryzki dan Wahyuni, 2020). Penelitian mengenai kombinasi keduanya diharapkan dapat menurunkan kadar gula darah yang lebih baik daripada diberikan tunggal, hal itu dikarenakan keduanya memiliki senyawa metabolit yaitu flavonoid pada belimbing wuluh dan kurkumin pada kunyit yang saling memberikan efek sinergis dalam meningkatkan sensitivitas insulin (Susanti, 2017; Simorangkir, 2020).

Berdasarkan latar belakang di atas, perlu diteliti pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar gula darah puasa pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin* yang diharapkan dapat memiliki efek sinergis sehingga dapat digunakan sebagai terapi komplementer pada pasien diabetes mellitus.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dosis 75 mg/200 gram BB dan kunyit (*Curcuma longa L.*) dosis 25 mg/200 gram BB terhadap kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.

1.3.2.2 Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dosis 112,5 mg/200 gram BB dan kunyit (*Curcuma longa L.*) dosis 12,5 mg/200 gram BB terhadap kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.

1.3.2.3 Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dosis 37,5 mg/200 gram BB dan kunyit

(*Curcuma longa L.*) dosis 37,5 mg/200 gram BB terhadap kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.

1.3.2.4 Mengetahui dosis perlakuan yang paling efektif dari pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek antihiperglikemik dari pemberian ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) yang dilihat dari kadar gula darah puasa.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi di bidang kesehatan mengenai terapi komplementer untuk menurunkan kadar gula darah dengan bahan alami dari ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Glukosa Darah

2.1.1 Definisi Kadar Glukosa Darah

Glukosa merupakan basis energi pokok bagi sel somatik. Glukosa termasuk produk akhir metabolisme karbohidrat yang akan diserap dalam aliran darah (Lande, Mewo dan Paruntu, 2015). Glukosa darah berperan sebagai penyuplai utama metabolisme serta sebagai sumber energi pokok pada otak, sebaliknya jaringan lain yang tidak memerlukan glukosa sebagai bahan bakar utamanya akan menggunakan bahan bakar alternatif lain (Subiyono, Martsiningsih dan Gabrela, 2016).

Glukosa darah merupakan sejumlah konsentrasi glukosa yang terdapat dalam serum. Tubuh yang tidak mendapat suplai makanan dalam rentang tiga sampai empat jam akan didapatkan kadar glukosa dengan nilai batas normal sekitar 90 mg/dL dan seseorang yang mengonsumsi makanan maka kadarnya akan meningkat namun tidak lebih dari 140 mg/dL, kecuali pada orang yang mengalami hiperglikemia serta terdiagnosis diabetes mellitus (Fahmi, Firdaus dan Putri, 2020).

2.1.2 Homeostasis Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Homeostasis kadar gula darah tidak terlepas dari peran insulin dan glukagon. Insulin disintesis dari sel β -langerhans pankreas tepatnya di retikulum endoplasma kasar kemudian dikemas menjadi granula

sekretorik di aparatus golgi dan akan *release* melalui eksositosis (Asha *et al.*, 2017). Stimulus utama pengeluaran insulin adalah pelonjakan kadar gula darah di atas titik kritis senilai 3,9 mmol/L. Insulin akan terstimulasi untuk mengambil glukosa dari sirkulasi sistemik dan menekan glukoneogenesis hepatic sehingga akan melorotkan tingkat glukosa darah (Subramoniam, 2016).

Glukagon merupakan hormon polipeptida yang disekresikan oleh sel α -pankreas, memiliki mekanisme kerja yang bertentangan dengan insulin. Glukagon akan disekresikan ketika kadar glukosa darah cenderung rendah. Glukagon memiliki efek hiperglikemik dengan merangsang pemecahan glikogen menjadi glukosa (glikogenolisis), glukoneogenesis, serta menghambat sintesis glikogen (glikogenesis) sehingga akan meningkatkan kadar gula darah (Subramoniam, 2016).

Nutrien akan diserap dan diedarkan ke darah saat periode absorptif atau kenyang. Glukosa akan diubah menjadi sumber energi utama pada periode tersebut. Lemak serta asam amino akan sedikit yang terserap dikarenakan kebanyakan sel akan memfungsikan glukosa yang tersedia untuk pemasok energi. Nutrien tambahan yang tidak diperlukan sebagai pemasok energi dan pembaruan struktural dalam waktu singkat akan dijadikan simpanan dalam bentuk glikogen atau trigliserida (Sherwood, 2014).

Simpanan energi endogen akan dikerahkan untuk menghasilkan energi pada periode puasa atau kondisi *pasca*-absorptif, sementara

glukoneogenesis dan penghematan glukosa akan dipertahankan untuk memberi nutrisi pada otak. Sintesis protein dan lemak akan dihambat serta pasokan molekul organik akan dikatabolisme untuk memproduksi glukosa. Sintesis karbohidrat masih konstan ada dengan jalur glukoneogenesis, walaupun penggunaan glukosa sebagai sumber energi akan diminimalisir (Sherwood, 2014).

2.1.3 Macam Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Serum atau plasma merupakan bagian dari *whole blood* yang dapat digunakan untuk pemeriksaan kadar glukosa darah. Serum cenderung memiliki lebih banyak kandungan air sehingga serum berisi glukosa lebih unggul dibandingkan *whole blood* (Subiyono, Martsiningsih dan Gabrela, 2016). Tingkat gula darah yang melonjak dapat mengindikasikan penyakit diabetes mellitus. Penegakan diabetes mellitus, disarankan untuk melakukan pengecekan secara enzimatik dengan darah plasma vena sebagai bahan utamanya (PERKENI, 2021). Pemeriksaan yang dapat dilakukan terdapat beberapa jenis, meliputi GDP, GDS, GD2PP, serta HbA1c (ADA, 2022).

1) Gula Darah Puasa (GDP) atau *Fasting Blood Sugar* (FBS)

GDP termasuk pengamatan tingkat gula darah yang dilangsungkan selepas penderita puasa paling tidak 8 jam (Andreani, Belladonna and Hendrianingtyas, 2018). Puasa dalam kondisi ini berarti tanpa asupan makanan minimal selama 8 jam, tetapi masih diperkenankan minum air putih. Kadar GDP yang normal ada di

rentang 70 - 99 mg/dL. Kondisi hipoglikemia terjadi dengan hasil GDP < 70 mg/dL, sedangkan kondisi hiperglikemia didapatkan hasil GDP dalam rentang 100 - 125 mg/dL. Individu terdiagnosis diabetes mellitus bilamana kadar GDP mencapai nilai ≥ 126 mg/dL (PERKENI, 2021).

2) Glukosa Darah Sewaktu (GDS) atau Acak

Pengamatan tingkat gula darah yang dikerjakan sewaktu-waktu, tanpa memperhitungkan periode akhir pasien makan disebut GDS (Andreani, Belladonna and Hendrianingtyas, 2018). Nilai normal kadar GDS adalah < 180 mg/dL. Diagnosis diabetes mellitus dapat ditegakkan bila kadarnya sudah mencapai ≥ 200 mg/dL (PERKENI, 2021).

3) Glukosa Darah 2 Jam – PP (GD2PP) atau *Two Hour Postprandial Blood Sugar Test* (PPBS 2-h)

GD2PP termasuk pengamatan tingkat gula darah yang dikerjakan 2 jam selepas pembebasan glukosa yang sebanding dengan 75 gram glukosa. Tingkat gula darah akan kembali dalam rentang wajar selepas individu mengonsumsi makanan setelah 2 jam, sebaliknya individu yang mengidap diabetes mellitus maka tingkat gula darah tidak bisa kembali normal setelah 2 jam mengonsumsi makanan. Nilai normal GD2PP yaitu 140 mg/dL atau < 180 mg per cc darah. Diagnosis diabetes mellitus ditegakkan dengan hasil GD2PP $\geq$

200 mg/dL selama TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) menggunakan bobot glukosa 75 gram yang larut air (PERKENI, 2021).

4) HbA1c

Senyawa HbA1c diartikan sebagai hemoglobin terglisosilasi yang irreversible pada *N-terminal valines* rantai beta (Thomas *et al.*, 2016). Pemeriksaan HbA1c bermanfaat pada pasien diabetes karena dapat digunakan sebagai indikator kontrol glukosa darah jangka panjang dan dapat memantau efek serta memonitor kadar glukosa darah per harinya. HbA1c dapat mengilustrasikan kadar glukosa darah selama satu sampai tiga bulan karena berkaitan dengan umur eritrosit yaitu 120 hari (Haryati, 2022). Pemeriksaan HbA1c juga tidak berpengaruh terhadap konsumsi makanan, aktivitas harian, dan gangguan selama stress dan sakit sehingga dapat dikerjakan sewaktu-waktu tanpa membutuhkan persiapan khusus (Amran and Rahman, 2018). Rentang nilai HbA1c pada orang normal yaitu $< 5,7\%$. Resiko hipoglikemia terjadi pada seseorang dengan nilai HbA1c $< 4,5\%$. Seseorang yang prediabetes diperoleh nilai HbA1c $5,7\%$ hingga $6,4\%$, sedangkan terdiagnosis diabetes dengan nilai HbA1c $\geq 6,5\%$ (PERKENI, 2021).

2.2 Diabetes Mellitus

2.2.1 Definisi

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang masuk dalam kategori penyakit degeneratif atau penyakit yang tidak menular. Penyakit

degeneratif adalah penyakit yang terjadi karena terdapat peralihan fungsi dan struktur yang menyebabkan perubahan jaringan serta organ dalam masa tertentu. Pertambahan umur serta *life style* yang buruk merupakan salah satu penyulut penyakit degeneratif tersebut (Amila, Sembiring dan Aryani, 2021).

Diabetes mellitus atau yang biasanya disingkat DM ialah grup kelainan metabolit dengan tingkat gula darah yang melonjak sebab abnormalnya sekresi insulin, kinerja insulin, atau bisa karena abnormalitas keduanya (PERKENI, 2021). Insulin termasuk suatu hormon yang dicetuskan sel β -langerhans di pankreas serta berperan dalam mengelola kadar glukosa dalam darah (Warisman, Suryana dan Olivia, 2019). Penderita diabetes mellitus biasanya akan mengalami kegagalan regulasi normal metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein (Subramoniam, 2016). Hiperglikemia yang telah berjalan lama dapat dikaitkan dengan rusaknya mikrovaskular ataupun makrovaskular sehingga akan mengakibatkan kerusakan jangka panjang, disfungsi, serta kegagalan organ utamanya ginjal, mata, saraf, pembuluh darah, serta jantung (Agriani, Ksirini dan Dharmawan, 2017).

2.2.2 Prevalensi Diabetes Mellitus

American Diabetes Association (2013-2016) menyebutkan bahwa terdapat sekitar 64% dari total orang dewasa di dunia yang menderita diabetes mellitus (ADA, 2020). Jumlah penderita diabetes mellitus di Asia Tenggara terdapat sekitar 90 juta orang dan diramalkan akan melonjak

mencapai 113 (2030) dan 152 (2045) (IDF, 2021). Prevalensi diabetes mellitus di negara Indonesia tahun 2019 menembus 11,3% dari total populasi. Indonesia meraih posisi ketujuh dari sepuluh negara di Asia dengan prevalensi diabetes mellitus mencapai 10,7 juta (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) menuturkan bahwa rasio pengidap diabetes mellitus pada populasi umur ≥ 15 tahun yaitu 5,7% (2007), lalu melonjak jadi 6,9% (2013) serta melonjak lagi menjadi 8,5% (2018) (PERKENI, 2021). Prevalensi teratas diabetes mellitus yang telah ditelaah dokter berada di Yogyakarta (2,3%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%), dan Kalimantan Timur (2,3%) (Amir, Wungouw dan Pangemanan, 2015).

Berlandaskan riwayat kesehatan di Jawa Tengah (2019), perkiraan pasien diabetes mellitus mencapai 652.288 jiwa. Kota Semarang menduduki urutan ketiga dari 35 kota dengan penderita diabetes mellitus terbanyak di Jawa Tengah dengan persentase mencapai 121,2% (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2019). Prevalensi yang paling meningkat adalah DMT2 daripada DMT1. DMT2 akan melonjak dua kali lebih cepat seiring dengan melonjaknya obesitas serta minimnya aktivitas fisik (Sovia *et al.*, 2011).

2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi diabetes mellitus biasanya karena defek dari faktor genetik dan lingkungan. Etiologi lainnya yang turut mendukung terjadinya

diabetes mellitus yaitu terjadi kegagalan sekresi insulin karena abnormalitas mitokondria serta kerusakan sel islet pankreas sebab adanya penyakit eksokrin pankreas (Lestari, Zulkarnain dan Sijid, 2021). Faktor risiko terjadinya diabetes dapat dijelaskan sebagai berikut :

1) Usia

Diabetes mellitus paling banyak terjadi pada usia ≥ 45 tahun.

Usia yang lebih tua akan berisiko lebih besar terkena diabetes mellitus karena dengan bertambahnya usia yang disertai minimnya aktivitas fisik akan mengurangi proses metabolisme tubuh yang mengakibatkan kerja organ tubuh jadi berkurang (Nasution, Andilala dan Siregar, 2021).

2) Jenis kelamin

Penderita diabetes mellitus di Amerika Serikat paling banyak ditemukan pada jenis kelamin perempuan (Nasution, Andilala dan Siregar, 2021).

3) Keturunan

Diabetes mellitus bukan termasuk kategori penyakit menular, tetapi penyakit tersebut dapat diwariskan pada generasi selanjutnya. Seseorang yang terlahir dari keluarga diabetes mellitus akan berisiko 4 sampai 6 kali lipat lebih besar terkena diabetes mellitus dibandingkan seseorang dari keluarga tanpa diagnosis diabetes mellitus. Seseorang berisiko 15% lebih besar terkena diabetes mellitus jika salah satu orang tuanya mengalami diabetes mellitus, sedangkan jika kedua orang

tuanya terdiagnosis diabetes mellitus, maka risikonya akan meningkat menjadi 75% (Nasution, Andilala dan Siregar, 2021).

4) Pola makan

Perkembangan zaman mengakibatkan perombakan acuan makan penduduk dari pola makan alamiah beralih jadi kekinian. Pola makan masa kini penuh dengan hidangan yang muluk kolesterol, manis-manis, dan asin. Hidangan siap saji seperti mie instan, makanan dan minuman kaleng semakin melimpah ruah karena tingginya minat penduduk. Pola makan yang seperti itu sangat berisiko dalam terjadinya kondisi hiperglikemia (Nasution, Andilala dan Siregar, 2021).

5) Obesitas

Hubungan antara obesitas dengan kadar glukosa darah terjadi jika seseorang yang memiliki BMI $> 23 \text{ kg/mm}^2$ akan berisiko mengalami peningkatan kadar glukosa darah. Obesitas merupakan faktor predisposisi yang mana mengakibatkan munculnya resistensi insulin sampai dapat melonjakkan risiko diabetes mellitus (Nasution, Andilala dan Siregar, 2021).

6) Aktivitas fisik

Aktivitas fisik termasuk metode untuk meminimalkan tingkat glukosa darah. Seseorang yang melangsungkan aktivitas fisik, misalnya olahraga, menyebabkan otot mempergunakan glukosa yang tersimpan sebagai sumber energi, jika simpanan glukosa kosong, maka

otot akan mengambil glukosa yang berasal dari darah yang berefek kadar gula darah melorot. Seseorang dengan aktivitas fisik yang sangat minim, terancam mengalami pelonjakan berat badan > 5 kg serta terancam untuk terkena diabetes mellitus (Nasution, Andilala dan Siregar, 2021).

2.2.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Insulin sangat berhubungan dengan patofisiologi diabetes mellitus. Insulin bekerja melimpahkan glukosa menuju sel untuk menjadi sumber bahan bakar dan energi. Kondisi diabetes mellitus menyebabkan total insulin tidak memadai atau terjadi kemerosotan mutu insulin (resistensi insulin) yang berdampak pada penumpukan kadar glukosa dalam darah (Warisman, Suryana dan Olivia, 2019). *American Diabetes Association* (ADA) menyebutkan defisiensi insulin dapat terjadi melewati tiga jalur, yang pertama yakni terjadi destruksi sel β -pankreas. Destruksi tersebut dapat disebabkan karena genetik, imunologis dari lingkungan misalnya virus. Keunikan ini umumnya terdapat pada diabetes mellitus tipe 1. Kedua, terjadi kemerosotan reseptor glukosa yang ada di kelenjar pancreas. Ketiga, berlangsungnya kehancuran reseptor insulin pada *periferal tissue* (ADA, 2022).

Resistensi insulin merupakan keadaan sensitivitas insulin yang merosot. Sensitivitas insulin merupakan kesanggupan hormon insulin demi meminimalkan tingkat glukosa darah via penghambatan perakitan glukosa hepatik serta melonjakkan penggunaan glukosa pada otot skelet

dan jaringan adiposa. Resistensi insulin pada mulanya tidak mengakibatkan diabetes mellitus karena sel β -pankreas tetap berusaha menjalani kompensasi sampai-sampai overkompensasi. Insulin akan dikeluarkan besar-besaran sampai pada kondisi hiperinsulinemia sehingga kadar glukosa normal akan tetap dipertahankan. Mekanisme kompensasi yang berlebihan tersebut dapat mengakibatkan kelelahan sel β -pankreas (*exhaustion*) yang dikenal dengan dekompensasi sehingga menimbulkan produksi insulin sangat menurun. Keadaan resistensi insulin ditambah dengan perakitan insulin yang sangat merosot akan mengakibatkan tingkat glukosa darah melonjak, akhirnya pasien dapat terdiagnosa diabetes mellitus (Subramoniam, 2016).

Resistensi insulin akan mendahului defek pada sekresi insulin, selanjutnya akan terjadi kecacatan dalam sekresi insulin sehingga insulin yang dikeluarkan tidak akan memadai untuk proses replikasi sel dan apoptosis pada pasien diabetes mellitus. Tahap awal patogenesis diabetes mellitus di jaringan perifer yaitu tidak terjadi responsivitas insulin seperti di otot dan adiposa sehingga memperlihatkan penurunan level pembuangan kelebihan glukosa dan asam lemak dari sistem sirkulasi. Sensitivitas insulin yang menurun akan menyebabkan hepar juga berespon untuk memproduksi glukosa. Peningkatan output glukosa hepatik menyebabkan peningkatan kadar *Fasting Plasma Glucose* (FGP), sementara penurunan utilisasi glukosa perifer mengakibatkan

hiperglikemia postprandial dan terjadi gangguan toleransi glukosa (Subramoniam, 2016).

2.2.5 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus wajarnya terbagi jadi dua klasifikasi, yaitu diabetes mellitus tipe satu (DMT1) dan tipe dua (DMT2). Diabetes mellitus tipe 1 menunjukkan adanya defisiensi insulin atau tidak adanya insulin. Semua pasien diabetes mellitus, diantaranya terdapat sekitar 10% pasien terdiagnosis diabetes mellitus pada tipe 1, sedangkan sisanya yaitu 90% masuk ke diabetes mellitus tipe 2. Diabetes mellitus tipe 2 termasuk sekelompok kelainan dengan kekhasan adanya resistensi insulin, sekresi insulin terhalang, serta melonjaknya perakitan glukosa dari hati (Subramoniam, 2016). Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi 4 jenis yakni :

1) Diabetes Mellitus Tipe 1

DMT1 alias *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* umumnya didapatkan pada kaum anak-anak dan kaum dewasa muda, tetapi bisa didapatkan juga pada tiap-tiap umur. Pada diabetes mellitus tipe 1 terjadi defisiensi insulin dipicu oleh hancurnya sel autoimun (Thomas *et al.*, 2016). Ada kerentanan faktor genetik di tipe ini. Gen kerentanan utama pada diabetes mellitus tipe 1 terletak pada *Human Leukocyte Antigens* (HLA) kelas II yang terletak pada kromosom 6 (Subramoniam, 2016). DMT1 berhubungan dengan kemusnahan sel β -pankreas yang umumnya terjadi karena defisiensi insulin absolut

(PERKENI, 2021). Pasien DMT1 biasanya dijumpai keluhan tanda-tanda akut diabetes serta tingkat gula darah yang sangat melonjak. Beberapa diantaranya terkadang sudah terdiagnosis ketoasidosis yang mengancam jiwa. DMT1 sangat bertopang pada injeksi insulin guna memperpanjang usia dan untuk mencegah risiko ketoasidosis (ADA, 2022).

2) Diabetes Mellitus Tipe 2

DMT2 alias *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* ialah diabetes yang dicirikan dengan pengeluaran insulin yang buruk serta meningkatnya glukosa darah yang terjadi pada orang dewasa, tapi ada kalanya dapat timbul pada anak-anak. Diabetes mellitus tipe 2 menyumbang 90% kasus dari semua diabetes lain (Thomas *et al.*, 2016). Diabetes mellitus tipe 2 terjadi karena resistensi insulin atau tidak pekaanya jaringan terhadap insulin (PERKENI, 2021). Obesitas termasuk faktor risiko utama pada diabetes mellitus tipe 2. Orang obesitas akan terjadi resistensi insulin disebabkan karena efek toksik dari peningkatan akumulasi lipid yang mengganggu pensinyalan insulin. Orang yang obesitas juga memiliki jumlah reseptor insulin yang lebih sedikit dalam otot, jaringan adiposa, dan hepar (Thomas *et al.*, 2016). Diabetes mellitus tipe 2 biasanya terjadi pada usia > 40 tahun, namun bisa juga terjadi pada remaja yang obesitas. Komponen genetik juga berkaitan dengan resistensi insulin serta dipengaruhi oleh

faktor gaya hidup yang kurang aktif, diet yang kurang sehat, dan stress mental (Subramoniam, 2016).

3) Diabetes Mellitus Gestasional (DMG)

Diabetes mellitus gestasional merupakan intoleransi glukosa yang melanda ibu hamil. Diabetes mellitus gestasional biasanya terdiagnosis ketika trimester II ataupun trimester III gestasi yang mana sebelumnya tidak dijumpai diabetes. Patofisiologi terkait DMG belum diketahui secara pasti, namun adanya kerusakan sel beta disertai resistensi insulin yang meningkat secara fisiologis dianggap sebagai kontributor utama. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa resiko terjadinya DMG telah nampak sebelum kehamilan, yaitu berupa disfungsi sel beta yang terlihat dari penyusutan sekresi insulin fase awal. Pada akhir usia gestasi fase awal, ditemukan insulin yang memiliki kadar rendah pada ibu DMG dibandingkan pada kehamilan normal. Gangguan kerja sel beta jadi nyata ketika resistensi insulin melonjak secara fisiologis pada kehamilan akhir, selanjutnya akan terjadi peningkatan kadar gula darah (PERKENI, 2021).

4) Diabetes Tipe Spesifik

Diabetes mellitus tipe spesifik termasuk diabetes yang berkoneksi dengan pemicu lainnya seperti sindroma diabetes monogenik yang meliputi diabetes neonatal dan *maturity onset diabetes of the young* (MODY), kelainan eksokrin pankreas misalnya pankreatitis dan fibrosis kistik, serta dapat dicetuskan karena

penggunaan obat-obatan ataupun bahan kimia lain contohnya pemakaian terapi glukokortikoid pada pasien HIV AIDS atau pasien *pasca* transplantasi organ (PERKENI, 2021).

2.2.6 Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis diabetes mellitus diluruskan berdasarkan pemeriksaan tingkat gula darah dan tidak didasarkan dengan wujudnya glukosuria. Pengecekan glukosa dengan cara enzimatik via darah plasma vena sangat direkomendasikan guna menentukan diagnosis diabetes mellitus, sebaliknya untuk memantau output terapi dapat dikerjakan via pengecekan glukosa darah kapiler menggunakan glukometer (PERKENI, 2021).

Gejala klasik dapat dijumpai pada pasien diabetes mellitus, seperti poliuria yang dicirikan dengan lonjakan urin *output* karena aktivitas osmotik glukosa di tubulus, polidipsia dicirikan dengan rasa haus yang meningkat karena banyaknya volume urin yang terbuang, polifagia yang dicirikan dengan rasa lapar yang meningkat sebab terjadi katabolisme protein dan lemak, serta berat badan menurun yang tak dapat diidentifikasi pemicunya. Gejala lain yang memperkuat diagnosis diabetes mellitus diantaranya badan lemas, kebas, penglihatan blur, gatal, serta disfungsi ereksi bagi pria dan pruritus vulvae bagi wanita (PERKENI, 2021).
Diagnosis diabetes mellitus dilihat dengan kondisi :

- 1) Terdapat gejala klasik atau krisis hiperglikemia, maka pemeriksaan GDS lebih dari 200 mg/dL (11,1 mmol/L) cukup guna menegakkan diagnosa diabetes mellitus (PERKENI, 2021).

- 2) Terdapat keluhan klasik disertai pemeriksaan glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) (PERKENI, 2021).
- 3) Kadar glukosa plasma puasa dalam tes toleransi glukosa oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Pemeriksaan ini cukup spesifik dan sensitif dengan 75 g glukosa daripada pemeriksaan glukosa plasma puasa, tetapi pemeriksaan ini juga mempunyai kekurangan yakni sukar dikerjakan bertubi-tubi serta memerlukan agenda yang spesifik sehingga sangat langka dikerjakan dalam praktek (PERKENI, 2021).
- 4) Pemeriksaan kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan metode yang terstandarisasi NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) dan DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial assay*) (PERKENI, 2021).

Hasil pemeriksaan kadar gula tersebut apabila belum mencapai parameter wajar dan parameter diabetes mellitus maka dapat dikategorikan ke grup prediabetes, mencakup TGT (Toleransi Glukosa Terganggu) dan GDPT (Glukosa Darah Puasa Terganggu). Kategori GDPT didapatkan nilai GDP puasa dalam rentang 100 sampai 125 mg/dL serta pengecekan TTGO glukosa plasma 2-jam < 140 mg/dL dan kategori TGT didapatkan *output* pengecekan glukosa plasma puasa 2-jam selepas TTGO dalam rentang 140 sampai 199 mg/dL disertai GDP < 100 mg/dL. Diagnosis prediabetes dapat diluruskan dari pengecekan HbA1c antara 5,7 sampai

6,4%. Bisa juga ditegakkan dengan GDPT dan TGT yang didapatkan secara bersama (PERKENI, 2021).

Tabel 2. 1. Tes Laboratorium Diagnosis Diabetes (PERKENI, 2021)

	HbA1c (%)	GDP (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Normal	<5,7	70 – 99	70 – 139
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200

2.2.7 Terapi Diabetes Mellitus

Tatalaksana diabetes mellitus secara umum bertujuan untuk memajukan kualitas hidup pada pasien. Tujuan jangka singkat yaitu untuk menekan keluhan diabetes, memulihkan kualitas hidup, serta meminimalkan terjadinya komplikasi akut, sedangkan untuk tujuan jangka jauh guna menghalangi serta menangkal kemajuan komplikasi makroangiopati dan mikroangiopati. Tujuan final dari penanganan diabetes yaitu untuk meminimalkan terjadinya morbiditas dan mortalitas (PERKENI, 2021).

1) Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis mencakup bentuk oral dan bentuk injeksi. Pemberiannya dapat dilakukan bersama dengan kontrol pola makan dan latihan fisik gaya hidup sehat (PERKENI, 2021).

A. Obat Anti Hiperglikemia Oral

a. *Insulin Secretagogue* (Pendorong Sekresi Insulin)

Obat ini bekerja dengan cara memacu sekresi insulin dari sel β pankreas. Dua macam obat yang termuat dalam golongan ini ialah sulfonylurea dan glinid. Sulfonylurea memiliki efek samping pokok yaitu hipoglikemia dan penambahan berat badan sehingga dalam penggunaannya perlu diperhatikan terutama bagi penderita yang menyandang risiko hipoglikemia misalnya pada geriatri, penderita dengan penyakit faal renal dan hepar. Glibenclamide, glimepiride, glipizide, gliclazide, dan gliquidone merupakan contoh obat dari golongan sulfonilurea (PERKENI, 2021).

Glinid memiliki lokasi reseptor yang berbeda dengan sulfonylurea. Efek samping yang dicetuskan akibat konsumsi glinid adalah hipoglikemia. Contoh obat dari golongan ini yaitu Repaglinid dan Nateglinid (PERKENI, 2021).

b. *Insulin Sensitizers* (Pemacu Sensitivitas Insulin)

Obat yang termuat golongan ini, ialah metformin dan tiazolidinedion (TZD). Metformin termasuk opsi terapi utama bagi persoalan diabetes mellitus tipe 2. Metformin mengantongi prosedur kerja dengan menghambat pengosongan gaster sampai usus halus dan menghambat rasa lapar sehingga membuat kenyang lebih lama. Metformin juga bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin dalam ambilan glukosa perifer serta menghambat glukoneogenesis

di hati sehingga kadar glukosa darah dapat berkurang (Pertiwi, Indahyani dan Praharini, 2021).

Metformin dikontraindikasikan bagi penyandang penyakit faal renal yang memiliki LFG < 30 ml/menit/ $1,73 m^2$; pasien dengan penyakit hepar hebat; dan pada penyandang yang beresiko terkena hipoksemia seperti pada sepsis, kelainan serebrovaskular, PPOK, gagal jantung NYHA fungsional kelas III-IV. Metformin memiliki efek samping pada sistem pencernaan misalnya diare, dispepsia, dan lainnya (PERKENI, 2021).

Tiazolidinedion (TZD) termasuk agonis PPAR- γ yang mana ini termasuk reseptor inti pada sel otot, hepar, dan lemak. TZD berefek untuk meminimalkan resistensi insulin via jalur perbanyak kuantitas protein pengantar glukosa sampai capaian glukosa pada jaringan perifer akan meningkat. TZD tidak direkomendasikan bagi individu yang gagal jantung dengan NYHA kelas III-IV alasannya mampu menyebabkan retensi cairan atau edema. Contoh obat grup ini yakni pioglitazone (PERKENI, 2021).

c. *Alfa* Glukosidase Inhibitor

Obat tersebut berfungsi untuk menahan tugas enzim α -glukosidase pada saluran GIT sampai-sampai menghambat penyerapan glukosa di usus halus. Alfa glukosidase inhibitor

dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal hati berat, IBS (*Irritable Bowel Syndrome*), serta pasien dengan gangguan fungsi ginjal dengan $LFG \leq 30/\text{ml}/\text{min}/17,3 \text{ m}^2$. Efek samping dari obat golongan ini adalah penumpukan gas di usus (*bloating*) sehingga memicu flatus. Acarbose merupakan contoh obat golongan alfa glukosidase (PERKENI, 2021).

d. Enzim Dipeptidil Peptidase-4 Inhibitor

DPP-4 (Dipeptidil peptidase-4) termasuk serin protease yang disalurkan merata pada badan. Enzim tersebut memisahkan 2 asam amino peptide, berisi prolin ataupun alanine di kedua peptide N-terminal. Enzim DPP-4 berada pada organ badan seperti hepatosit, usus beserta selaput *brush border* ginjal, endotel vaskular di kapiler villi, dan berada di plasma dalam bentuk larut. DPP-4 inhibitor akan menghalangi lokasi penempelan DPP-4 sehingga akan menghalangi aktivasi dari GLP-1. Prosedur penghambatan tersebut demi menjaga kadar GLP-1 dan GIP tetap ada di pola aktif peredaran darah, sampai-sampai akan membenahi toleransi glukosa, respon insulin jadi meningkat, beserta *release* glukagon akan berkurang. Contoh obat yang masuk grup sini ialah linagliptin, vildagliptin, saxagliptin, sitagliptin, beserta alogliptin (PERKENI, 2021).

e. Sodium *Glucose co-Transporter 2* Inhibitor

Prosedur kegiatan grup tersebut yakni menghalangi penyerapan glukosa dalam tubulus proksimal dan memperbanyak pembuangan glukosa lewat urin. Obat tersebut memiliki keuntungan sebagai penurun bobot tubuh beserta tekanan darah. Efek samping yang biasanya muncul kausa penggunaan obat tersebut yakni infeksi saluran urogenital. Pasien diabetes mellitus yang disertai gangguan faal ginjal diperlukan penyesuaian dosis, dan dikontraindikasikan pada pasien dengan LFG < 45 ml/menit. Obat ini dapat menimbulkan ketoasidosis sehingga perlu waspada dalam penggunaannya (PERKENI, 2021).

B. Obat Antihiperglikemia Suntik

a. Insulin

Insulin diindikasikan pada pasien dengan kadar HbA1c $\geq 7,5\%$ dan telah mengonsumsi satu ataupun lebih OAD, kadar HbA1c > 9%, bobot tubuh menurun drastis, hiperglikemia hebat diiringi ketosis, krisis hiperglikemia, gagal konsumsi OAD gabungan dosis optimal, stress hebat misalnya karena infeksi sistemik dan operasi mayor, gestasi disertai diabetes atau diabetes mellitus gestasional yang tak teratasi dengan pemrograman makan, kegagalan faal renal atau

hepar hebat, kontraindikasi atau alergi OHO, serta pada situasi perioperative berdasarkan indikasi (PERKENI, 2021).

Salah satu dasar terapi insulin yaitu untuk mengupayakan agar insulin mampu menyerupai pola keluaran insulin yang wajar asal sekresi basal beserta sekresi prandial. Defisiensi insulin basal akan mengakibatkan terjadinya hiperglikemia ketika puasa, sebaliknya defisiensi insulin prandial mengakibatkan hiperglikemia postprandial, sehingga terapi insulin ditujukan untuk mengoreksi defisiensi yang terjadi (PERKENI, 2021).

b. GLP-1 RA (*Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist*)

Inkretin termasuk suatu hormon peptide, dikeluarkan oleh GIT setelah pencernaan hidangan, memiliki kemampuan guna memperbanyak sekresi insulin via perangsangan glukosa. Yang termasuk inkretin adalah GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) dan GLP-1. GLP-1 RA yang diinjeksikan via subkutan akan meminimkan tingkat gula darah via mekanisme peningkatan total GLP-1 pada darah. GLP-1 RA dibagi menjadi dua golongan berdasarkan cara kerjanya yaitu kerja pendek dan panjang. GLP-1 RA kerja pendek mempunyai waktu paruh < 24 jam dan disuntikkan dua kali sehari, misalnya exenatide, sementara GLP-1 RA kerja panjang disuntikkan satu kali sehari,

misalnya liraglutide dan lixisenatide, serta dapat disuntikkan satu kali seminggu misalnya exenatide LAR, semaglutide, dan dulaglutide. Efek samping yang ditimbulkan dari GLP-1 RA yaitu munculnya rasa sebah dan muntah (PERKENI, 2021).

2) Terapi Non Farmakologis

Kegiatan fisik termasuk contoh manajemen DMT2. Pelaksanaan kegiatan fisik dianjurkan terstruktur 3-5 hari tiap minggu dengan rentang 30-45 menit sehari, totalnya 150 menit tiap minggu, dengan interval tidak boleh melebihi dua hari beruntut. Kegiatan fisik digunakan guna memelihara kesegaran dan menurunkan bobot tubuh serta memulihkan sensitivitas insulin sampai dapat mengendalikan glukosa darah. Kegiatan fisik yang disarankan berbentuk aerobik dengan intensitas menengah misalnya jalan cepat, jogging, sepeda santai, dan berenang dengan 50-70% denyut jantung maksimal (PERKENI, 2021).

2.3 Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.)

2.3.1 Definisi

Averrhoa bilimbi L. atau yang biasa dikenal dengan belimbing wuluh merupakan buah yang cukup populer di Indonesia. Biasanya orang mengonsumsi belimbing wuluh dengan cara dimakan langsung atau bisa juga dijadikan bahan masakan karena rasanya asam segar. Belimbing wuluh juga dapat dijadikan ramuan untuk menyembuhkan penyakit sebab

mengantongi senyawa kimia yang sangat berkhasiat bagi jasmani (Kurniawaty dan Lestari, 2016).

2.3.2 Taksonomi

Taksonomi belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) ialah (Kurniawaty and Lestari, 2016) :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi	: <i>Angiospermae</i>
Classis	: <i>Dicotyledonae</i>
Ordo	: <i>Geraniales</i>
Familia	: <i>Oxalidaceae</i>
Genus	: <i>Averrhoa</i>
Species	: <i>Averrhoa bilimbi</i> L.

2.3.3 Morfologi

Morfologi belimbing wuluh yaitu berbatang tegak, arah menghilir ke atas, percabangan sedikit, bagian luar kasar, berbenjol-benjol, serta berwarna hijau kecoklatan. Habitus berbentuk pohon setinggi 5-10 m. Cabang batang muda memiliki permukaan mirip beludru dan berbulu, serta berwarna muda kecoklatan. Daun berbentuk majemuk, menyirip ganjil, banyaknya anak daun dalam setangkai yaitu 25 - 45 helai yang tersusun saling berseling, pucuk lancip, dasarnya bulat, panjang 7 cm - 10 cm, lebar 1 cm - 3 cm, tangkainya cepak, serta bercorak kuning kehijauan sampai hijau tua berbulu halus di muka depan dan hijau muda sampai pucat

pada muka belakang. Bunga bertipe majemuk, malai (bintang), bercorak ungu, terdapat pada benjolan batang serta cabang menjuntai, ukuran 5 mm - 20 mm, kelopak sekitar 6 mm, dan mahkota bunga bertipe lanset. Akar pohonnya tunggang serta bercorak coklat kehitaman (Kurniawaty dan Lestari, 2016).



Gambar 2. 1 Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)
(Dokumentasi Pribadi, 2022)

Buah berwujud elips, buni, bulat, lonjong, ukuran 4 cm - 6 cm, serta diselimuti kelopak tipis bentuk bintang di bagian atasnya (Kurniawaty dan Lestari, 2016). Buah yang masih muda bertekstur renyah dan berwarna hijau cerah. Buah yang sudah masak, akan berubah warna jadi kekuningan sampai hijau gading bahkan hampir putih serta dapat jatuh ke bawah. Kulit buahnya tipis dan halus. Tekstur dagingnya lembut mirip agar-agar, kaya air, serta memiliki rasa masam. Setiap buah terdapat biji sebanyak 6-7 bulir, bentuk pipih, ukuran kira-kira 6 mm, tekstur lembut, serta berwarna coklat (Agriani, Ksirini dan Dharmawan, 2017).

Tabel 2. 2. Kandungan Gizi dalam 100 gram Belimbing Wuluh (Insan et al., 2019) (Nurbaiti, Satriansyah dan Gustine, 2017)

Kandungan Gizi	Total
Energi	36 kalori
Protein	0,4 mg
Lemak	0,4 gram
Karbohidrat	8,8 gram
Serat	0,6 gram
Kalsium	4 mg
Fosfor	12 mg
Zat besi	1,1 mg
Vitamin A	170 sl
Vitamin B1	0,03 mg
Vitamin C	35 mg
Kalium	39 gram
Thiamin	0,01 mg
Riboflavin	0,026 mg
Karoten	0,035 mg
Asam askorbat	15,5 mg
Niasin	0,302 mg

2.3.4 Kandungan Belimbing Wuluh

Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) normalnya mengandung zat berkhasiat seperti fenol, saponin, kumarin, flavonoid, minyak atsiri, alkaloid, tannin, asam oksalat, serta pektin. Saponin berperan sebagai antihiperglikemik dengan teknik menghalangi *intake* glukosa pada *brush border small intestine*. Flavonoid termasuk α -glukosidase yang berperan guna menunda penyerapan glukosa sampai kadar glukosa darah merosot (Kurniawaty dan Lestari, 2016). Sementara alkaloid dan tanin termasuk suatu polifenol tanaman yang polar (larut air) serta dapat mengurai protein (Agriani, Ksirini dan Dharmawan, 2017).

Flavonoid termasuk senyawa metabolit sekunder yang kerap kali dijumpai di tumbuh-tumbuhan. Flavonoid masuk ke grup senyawa fenolik

yang memegang struktur kimia C6-C3-C6. Flavonoid berkerangka cincin aromatik B tunggal dan cincin sentral berwujud heterosiklik yang memuat O₂. Flavonoid akan mendenaturasi protein yang mengakibatkan pembentukan sel terganggu sehingga akan merombak komposisi protein. Flavonoid juga berperan untuk memelihara pertumbuhan wajar dan membentengi dampak peradangan serta degradasi (Kurniawaty dan Lestari, 2016). Flavonoid yang berada pada belimbing wuluh merupakan jenis luteolin serta apigenin (Susanti, 2017). Flavonoid berperan sebagai antidiabetes karena bersifat *insulinomimetic* serta antihiperglikemik untuk memulihkan pasien diabetes mellitus. Flavonoid termasuk senyawa mirip fenol sebagai *α -glukosidase inhibitor* yang dapat digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus karena dapat menghalangi penyerapan karbohidrat sehingga berefek pada penurunan kadar gula darah. Enzim *α -glukosidase* terletak pada *brush border* usus halus serta diperlukan dalam merombak karbohidrat sebelum diabsorpsi sebagai monosakarida. *Inhibitor α -glukosidase* akan memperlambat penyerapan karbohidrat yang akan meminimalkan tingkat glukosa dalam darah selepas makan (Widodo, 2018). Flavonoid juga bertindak sebagai antioksidan karena dapat melindungi sel β -pankreas dari kerusakan sehingga produksi insulin tetap terjaga dan sensitivitas insulin dapat meningkat (Susanti, 2017).

Saponin termasuk senyawa kimia pada tumbuhan. Strukturnya meliputi *aglycone* (steroid atau triterpene) serta gugus glukosa. Tubuh memetabolisme saponin dengan bantuan mikroflora yang ada dalam *small*

intestine serta metabolitnya akan diserap melalui gastrointestinal lalu berproses secara sistemik (Widodo, 2018). Saponin berperan sebagai antihiperglikemik melalui mekanisme pencegahan ambilan glukosa dalam *brush border* pada *small intestine*. Saponin yang bergabung dengan membran sel dapat menciptakan struktur yang lebih permeabel daripada membran aslinya dimana hal tersebut dapat menghalangi penyerapan molekul zat gizi mikro yang harusnya cepat diabsorpsi, seperti glukosa. Struktur membran sel yang telah berubah juga menyebabkan sistem transpor glukosa ke *brush border* pada *small intestine* juga terganggu, akibatnya akan menyebabkan penghambatan absorpsi glukosa. Saponin juga dapat memperbaiki kerja pankreas untuk meningkatkan jumlah sel β sehingga sekresi insulin dapat meningkat. Hal tersebut dapat menyumbang terjadinya penurunan kadar gula darah (Susanti, 2017).

2.4 Kunyit (*Curcuma longa* L.)

2.4.1 Definisi

Curcuma longa L. (*C. domestica*) atau yang biasanya disebut dengan kunyit merupakan salah satu tanaman golongan rempah dari famili *Zingiberaceae* yang cukup populer di Indonesia. Kunyit mendapat julukan “bumbu emas” dan “bumbu kehidupan”, sebab memiliki beragam kegunaan tanpa memunculkan *side effect* yang merugikan. Kunyit memiliki ciri khas berwarna kuning dan memiliki aroma khas sehingga banyak digunakan sebagai pewarna serta perasa pada makanan. Jenis

rempah ini juga sering diaplikasikan oleh penduduk guna memulihkan bermacam-macam kelainan (Kusbiantoro dan Purwaningrum, 2018).

2.4.2 Taksonomi

Tingkatan taksonomi kunyit (*Curcuma longa L.*) yaitu (Kusbiantoro dan Purwaningrum, 2018) :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Division	: <i>Spermatophyta</i>
Sub Divisi	: <i>Angiospermae</i>
Classis	: <i>Monocotyledonae</i>
Ordo	: <i>Zingiberales</i>
Familia	: <i>Zingiberaceae</i>
Genus	: <i>Curcuma</i>
Species	: <i>Curcuma longa L.</i>

2.4.3 Morfologi

Tanaman kunyit terus bersemi mencapai 40 cm -100 cm dan bercabang. Batangnya semu, berbentuk lingkaran, lurus, membentuk rimpang, bercorak kuning, serta terdapat tangkai daun yang cenderung empuk. Daunnya berwujud lanset (bulat telur), tunggal, dapat tumbuh sampai 10 cm - 40 cm, lebar 8 cm -12,5 cm, dan memiliki tulang daun menyirip serta berwarna hijau pucat. Bunganya memiliki panjang 10 cm - 15 cm, timbul dari batang semu, berwarna putih atau putih bergaris hijau,

kadang-kadang bagian ujungnya berwarna merah muda (Kusbiantoro dan Purwaningrum, 2018).

Bagian paling pokok dari kunyit yakni rimpangnya yang terkubur di bumi. Rimpang dapat bersemi merebak serta memiliki rimpang pokok yang wujudnya elips. Rimpang kunyit berbau aromatik khas serta berasa lumayan pedas dan agak pahit. Tekstur rimpang ringan dan rapuh, serta berwarna kuning jingga, kemerahan, hingga kecoklatan (Kusbiantoro dan Purwaningrum, 2018).

Tabel 2. 3. Kandungan Gizi dalam 100 gram Kunyit (Rosyidi dan Cahyati, 2019)

Kandungan Gizi	Total
Protein	8 gram
Gula	3 gram
Mineral	3,5 gram
Karbohidrat	69,9%
Serat	21 gram
Air	13,1%
Curcuminoids	
• Kurkumin	94%
• Demethoxycurcumin	6%
• Bisdemethoxycurcumin	0,3%
Sesquiterpenoid	
• Arturmerone	
• Curlone	
• Bisacumol	
• Zingiberene	
• Curcumene	
• Germacrone	
• Curcuminol	
Minyak atsiri	5-6%



Gambar 2. 2 Kunyit (*Curcuma longa L.*)
(Dokumentasi Pribadi, 2022)

2.4.4 Kandungan Kunyit

Kunyit mengandung glukosa sekitar 28%, protein 8%, minyak atsiri 52%, fruktosa 12%, keton seskuiterpen 25%, zingiberene 25%, serta kurkumin sebanyak 50% (Ardhani *et al.*, 2017). Kurkumin termasuk dalam senyawa polifenol golongan flavonoid serta mengandung senyawa fenolik yang mempunyai banyak manfaat sebagai antiinflamasi, antiangiogenik, antiproliferatif, serta antioksidan. Antioksidan yaitu aset yang diinginkan bagi jasmani guna menghalangi rusaknya sel serta menghalangi proses reaksi berderet dari produksi radikal bebas yang bisa mencetuskan *stress* oksidatif. Senyawa fenolik kurkumin berguna untuk menangkap (*scavenger*) anion superoksida serta radikal hidroksi sehingga berpotensi guna membendung terjadinya diabetes mellitus dengan proses menetralkan radikal bebas pada *stress* oksidatif (Simorangkir, 2020).

Prosedur kerja kunyit yang mengandung kurkumin sebagai antidiabetes yaitu dengan merangsang diferensiasi adiposit serta mengaktifkan PPAR- γ (*Proliferator-Activated Receptor Gamma*) (Sovia

et al., 2011). PPAR merupakan suatu faktor transkripsi yang berguna untuk diferensiasi sel dan proses metabolisme terutama metabolisme lemak dan homeostasis glukosa. PPAR- γ yang aktif dapat menghalangi inflamasi dan meminimalkan risiko kematian sel dengan menguraikan ROS. Aktivasi PPAR- γ akan mengakibatkan kadar gula darah dapat terkontrol karena terjadi lonjakan sensitivitas insulin terhadap kadar gula darah di tubuh (Malik *et al.*, 2021). Kurkumin juga akan meminimalkan produksi glukosa dalam hati dengan cara aktivasi AMP (Adenosine Monophosphate) kinase dan menghambat aktivitas PEPCK (Phosphoenolpyruvate Carboxykinase) (Sovia *et al.*, 2011).

2.5 ***Streptozotocin* (STZ) dan Pengaruhnya terhadap Kerusakan Sel β -Pankreas**

Streptozotocin atau yang biasa disingkat STZ merupakan derivat sintetik dari nitrosourea turunan 2-*deoxy glucose* dari karsinogen *N-methyl-N-nitrosourea* hasil fermentasi *Streptomyces achromogenes* (Subramoniam, 2016). STZ termasuk salah satu *antibiotic broad spectrum* sebagai antitumor serta secara kimiawi berkoneksi bersama nitrosourea lainnya untuk kemoterapi kanker karena dapat menghambat sintesis DNA, serta mematikan sel sekaligus menghambat restorasi sel. STZ dapat mencegah *release*-nya insulin sehingga mengakibatkan *insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM) (Harijanto dan Dewajanti, 2017).

Streptozotocin dimanfaatkan untuk memacu terjadinya diabetes mellitus pada hewan coba berupa mencit dan tikus. STZ mempunyai efek

toksik terhadap sel β -pankreas serta punya struktur setengah glukosa sehingga mempermudah bergabung dengan GLUT-2 lalu dapat masuk ke sel β -pankreas. Sesudah masuk ke sel β -pankreas, STZ akan mencegah pembuatan insulin lewat prosedur alkilasi pada DNA sel β -pankreas, setelah itu, membebaskan N-methylnitrosa sebagai *output* metabolisme sel β -pankreas sehingga menimbulkan dampak sitotoksik sel β -pankreas. STZ secara tidak langsung akan menghancurkan sel pankreas dengan cara nekrosis (Harijanto dan Dewajanti, 2017).

Pemberian STZ dapat melalui injeksi intravena maupun intraperitoneal. Efeknya dapat dilihat 72 jam pasca injeksi. Untuk memicu timbulnya DM tipe 1 pada tikus dewasa menggunakan dosis sekitar 40 mg/kg BB intravena selama 5 hari, sedangkan dosis yang digunakan untuk memicu timbulnya DM tipe 2 yaitu 100 mg/kg BB pada hari pertama atau 120 mg/kg pada hari kedua, ketiga, atau kelima yang diberikan secara intravena ataupun intraperitoneal (Subramoniam, 2016).

2.6 Hubungan Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan Kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap Kadar Gula Darah

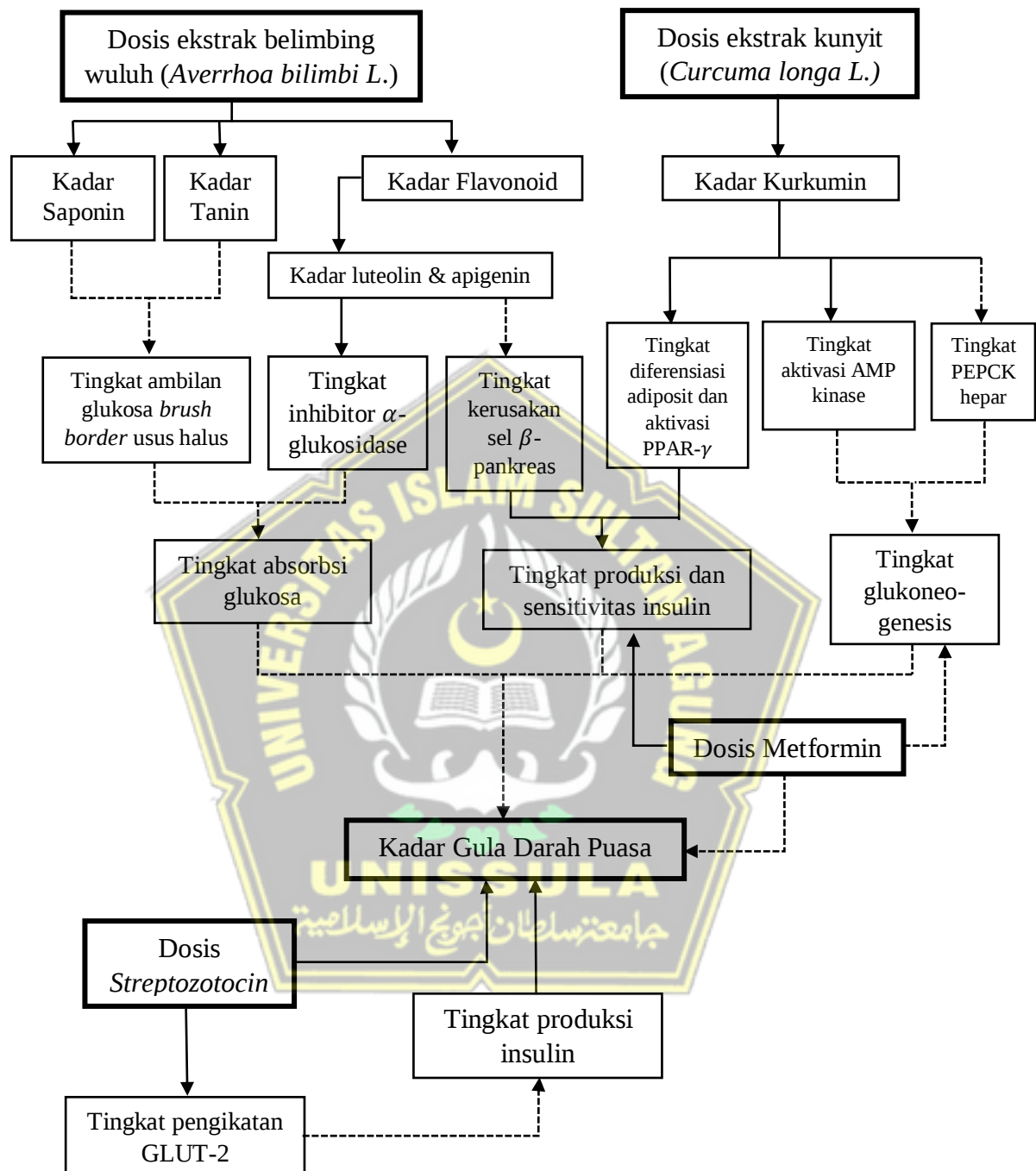
Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) termasuk tumbuhan yang umum dijumpai di Indonesia. Keduanya memiliki banyak manfaat untuk mengobati penyakit karena memiliki kandungan yang berkhasiat bagi kesehatan tubuh. Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) memuat bermacam-macam senyawa kimia layaknya tanin, saponin, dan flavonoid serta memiliki beragam vitamin dan mineral.

Tanin dan saponin berperan dalam menghambat absorpsi glukosa dengan teknik menghalangi pemindahan glukosa mendatangi *brush border intestinal* di usus halus (Widodo, 2018). Saponin yang menyatu dengan membrane sel akan menciptakan struktur yang lebih permeabel sehingga sel dapat menghalangi penyerapan molekul zat gizi seperti glukosa. Struktur membran sel yang berubah juga dapat menghambat sistem transporter glukosa ke *brush border* di *small intestine* sehingga dapat menginhibisi absorpsi glukosa. Flavonoid dalam belimbing wuluh merupakan jenis apigenin dan luteolin (Susanti, 2017). Flavonoid berperan untuk memblokir enzim α -glukosidase sehingga membatalkan absorpsi glukosa. Terhambatnya kinerja enzim α -glukosidase dapat menurunkan jumlah monosakarida yang diabsorpsi oleh usus sehingga mampu untuk mengatasi kondisi hiperglikemia. Flavonoid juga berfungsi sebagai antioksidan dengan melindungi sel β -pankreas dari kerusakan sehingga produksi insulin tetap terjaga dan dapat menaikkan sensitivitas insulin. Flavonoid mengantongi mekanisme tugas yang mendekati metformin yakni dengan melindungi sel β -pankreas dari kerusakan serta meningkatkan sensitivitas insulin (Susanti, 2017). Berdasarkan peran zat tersebut yang berhubungan dengan kemerosotan tingkat glukosa darah, maka dapat diperkirakan bahwa belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dapat menghalau hiperglikemia (Widodo, 2018).

Kunyit (*Curcuma longa L.*) mengantongi kandungan pokok yakni kurkumin yang termasuk dalam senyawa polifenol golongan flavonoid serta mengandung senyawa fenolik yang mempunyai banyak manfaat. Senyawa

fenolik kurkumin berguna untuk menangkap (*scavenger*) anion superoksida serta radikal hidroksi. Prosedur kerja kunyit yang mengandung kurkumin sebagai antidiabetes yaitu dengan merangsang diferensiasi adiposit serta menampakkan aktivitas terhadap PPAR- γ (*Proliferator-Activated Receptor Gamma*) (Sovia *et al.*, 2011). PPAR- γ yang telah aktif akan menghalangi proses inflamasi dan meminimalkan risiko kematian sel dengan cara menguraikan ROS. Aktivasi PPAR- γ juga dapat melonjakkan sensitivitas insulin sampai-sampai kadar gula darah sanggup terkendali dengan baik (Malik *et al.*, 2021). Kurkumin juga akan meminimalkan produksi glukosa dalam hati dengan cara aktivasi AMP (*Adenosine Monophosphate*) kinase dan menghambat aktivitas PEPCK (*Phosphoenolpyruvate Carboxykinase*) (Sovia *et al.*, 2011). Mekanisme kerja kurkumin hampir sama dengan metformin yaitu dengan mempercepat reaksi insulin dengan glukosa serta meminimalkan produksi glukosa di hepar sehingga kadar gula darah akan menurun (Istriningsih dan Solikhati, 2021). Berdasarkan peran zat tersebut, maka dapat diperkirakan bahwa kunyit (*Curcuma longa L.*) dapat menurunkan kadar gula darah.

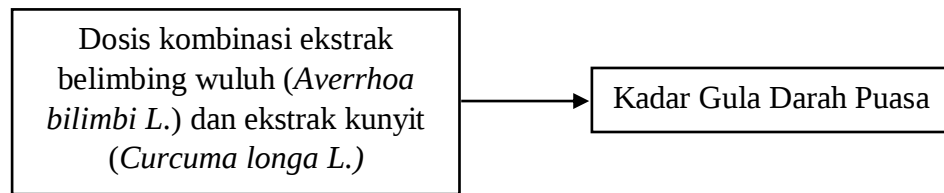
2.7 Kerangka Teori



Keterangan :

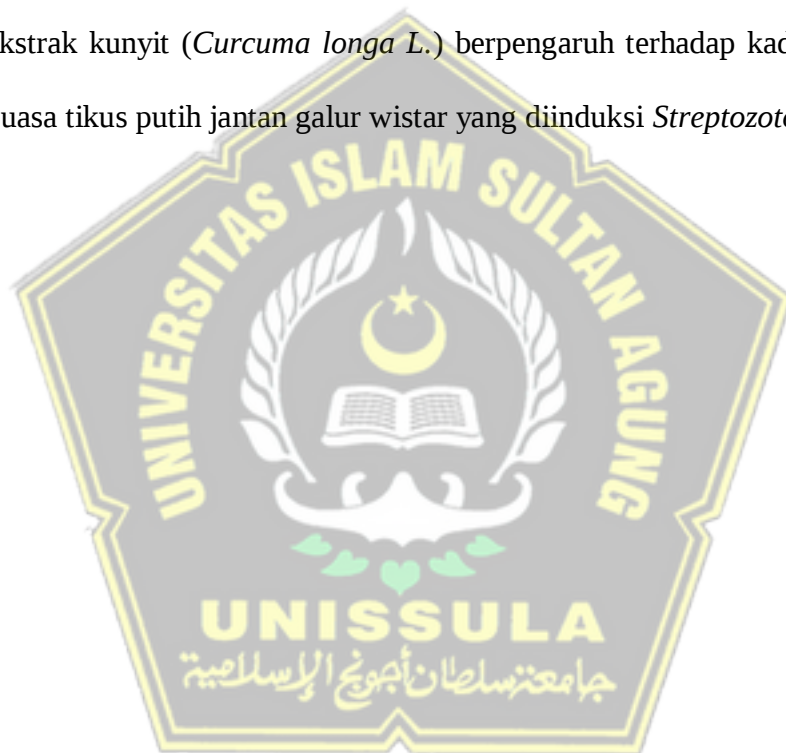
Mendukung	————→
Menghambat	- - - - -→
Diteliti	
Tidak diteliti	

2.8 Kerangka Konsep



2.9 Hipotesis

Kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa* L.) berpengaruh terhadap kadar gula darah puasa tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk jenis penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *posttest with control group design*. Subjek uji mengenakan 30 ekor tikus yang dipisahkan secara acak jadi 6 kelompok perlakuan.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini ialah kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*).

3.2.1.2. Variabel Tergantung (*Dependent Variable*)

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Kombinasi Ekstrak Belimbing Wuluh dan Kunyit

Ekstrak kombinasi belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) diperoleh melalui prosedur maserasi menggunakan pengeksrak etanol 70%.

Dosis ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yang digunakan adalah 75 mg/200 gram BB; 112,5 mg/200 gram BB; dan 37,5 mg/200 gram BB. Dosis ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) yang digunakan adalah 25 mg/200 gram BB; 12,5 mg/200 gram BB; dan 37,5 mg/200 gram BB. Kombinasi dosis dilakukan dengan cara menimbang masing-masing ekstrak sesuai kelompok perlakuan lalu dibuat larutan induk dengan cara menambahkan suspensi CMC 1% sampai volume 100 mL. Sediaan uji diberikan pada tikus jantan galur wistar secara peroral dengan volume 1 ml tiap kali pemberian, diberikan sehari satu kali selama 14 hari.

Skala data : Nominal.

3.2.2.2. Kadar Gula Darah Puasa

Pengukuran kadar gula darah puasa pada tikus jantan galur wistar mengenakan alat spektrofotometer metode *glucose* GOD-PAP dengan mengaplikasikan sampel darah tikus yang diperleh via sinus orbitalis. Kadar gula darah puasa tikus normal berada dalam rentang 75-150 mg/dL (Saputra, Suartha dan Dharmayudha, 2018). Satuan yang digunakan adalah mg/dL.

Skala data : Rasio.

3.2.2.3. Streptozotocin

Streptozotocin diberikan melalui injeksi intraperitoneal dan diberikan sekali saja pada semua kelompok, kecuali kelompok normal untuk menginduksi terjadinya hiperglikemia. Dosis yang digunakan adalah 9 mg/200 gram BB.

3.2.2.4. Metformin

Metformin diberikan secara peroral dengan sonde pada tikus wistar kelompok kontrol positif (K+) dengan dosis 9 mg/200 gram BB/ hari selama 14 hari. Volume tiap kali pemberian sebanyak 1 mL.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar.

3.3.2. Sampel

Sampel penelitian ini meliputi tikus jantan galur Wistar yang diinduksi *Streptozotocin* dengan kriteria:

a) Kriteria inklusi

- Tikus putih (*Rattus norvegicus L.*).
- Jenis kelamin jantan.
- Bobot tubuh 125 gram - 200 gram.
- Berumur 2 – 3 bulan.

- Sehat dan bergerak aktif.

b) Kriteria Eksklusi

- Tikus mati setelah diinduksi *Streptozotocin* dan semasa perlakuan.
- Tikus dengan kadar gula darah <150 mg/dL setelah diinduksi *Streptozotocin*.

Besar sampel dihitung menggunakan rumus *Federer*, dengan perhitungan (Nurhaedah, 2017) :

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

Keterangan :

p = total perlakuan/ total kelompok

n = besar sampel (n) per kelompok

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

$$(6-1)(n-1) \geq 15$$

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

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan taksiran di atas, setiap kelompok perlakuan terdapat sedikitnya 4 ekor. Menurut ketentuan WHO, maka pengambilan sampel hewan uji ditentukan berdasarkan jumlah minimal yaitu sejumlah 5 ekor sehingga total keseluruhan tikus yang digunakan ialah 30 ekor.

3. 4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Alat untuk membuat simplisia

- Pisau
- Oven
- Blender

2. Alat untuk proses ekstraksi metode maserasi

- Toples kaca
- Batang pengaduk
- Kain saring
- Gelas ukur
- Corong gelas
- Timbangan analitik
- *Vacuum rotary evaporator*

3. Alat untuk perlakuan dan pemeriksaan kadar gula darah

- Kandang tikus
- S spuit injeksi oral dan intravena
- Lancet
- *Glucometer easy touch*
- Kertas strip
- Mikropipet
- Mikrohematokrit
- Tabung reaksi

- Rak tabung reaksi
- Tabung eppendorf
- *Sentrifuge*
- Inkubator laboratorium
- Spektrofotometer

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*)
2. Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.)
3. Kunyit (*Curcuma longa* L.)
4. Etanol 70%
5. *Streptozotocin*
6. Buffer sitrat 0,01 M
7. Metformin
8. *Suspending agent* CMC 1%
9. Aquades dan aquabides
10. Sampel darah/ whole blood
11. Reagen *glucose* GOD-PAP

3.5 Cara Penelitian

3.5.1. Adaptasi Hewan Uji

Tikus jantan galur wistar diadaptasi dahulu selama 7 hari supaya tikus terbiasa bersama lingkungan barunya dan menghalau kejadian stress. Ruangan dikondisikan dengan suasana 12 jam terang dan 12 jam gelap, disugahi pakan pelet dan minum air *ad libitum*.

3.5.2. Prosedur Induksi Streptozotocin untuk Memicu Diabetes Mellitus

Penetapan dosis *Streptozotocin* untuk menginduksi diabetes mellitus pada tikus jantan galur wistar yaitu 45 mg/kgBB. Berat tikus yang digunakan adalah 200 gram sehingga didapatkan dosis 45 mg/1000 gram menjadi 9 mg/200 gram BB. Injeksi STZ dilakukan secara intraperitoneal dan diberikan sekali saja untuk menginduksi diabetes mellitus (Saputra, Suartha dan Dharmayudha, 2018). Pemeriksaan kadar gula darah tikus dilaksanakan pada hari ke-3 selepas induksi dengan glukometer. Darah tikus diambil via memangkas vena ekor tikus (Harijanto dan Dewajanti, 2017). Kadar gula darah tikus diabetes normal adalah 75-150 mg/dL, diabetes ringan 150-200 mg/dL, diabetes sedang 200-400 mg/dL, dan diabetes berat > 400 mg/dL (Saputra, Suartha dan Dharmayudha, 2018).

3.5.3. Persiapan dan Pemberian Perlakuan

3.5.3.1. Pembuatan Ekstrak Belimbing Wuluh dan Kunyit

- 1) Disiapkan 1 kg kunyit dan 3 kg belimbing wuluh.
- 2) Kulit kunyit dikupas lalu dicuci dengan air mengalir, sementara itu belimbing wuluh langsung dicuci tanpa mengupas kulitnya.
- 3) Belimbing wuluh dibelah jadi 2 bagian, sementara kunyit diiris tipis.

- 4) Belimbing wuluh dan kunyit dikeringkan di lemari pengering selama 3 hari pada kunyit dan 5 hari pada belimbing wuluh.
- 5) Belimbing wuluh dan kunyit yang telah kering kemudian di blender sampai jadi serbuk.
- 6) Serbuk simplisia belimbing wuluh dan kunyit masing-masing direndam dalam etanol 70% selama 24 jam-72 jam sembari kadang kala dihomogenkan.
- 7) Hasilnya disaring mengenakan kain saring untuk memperoleh maserat pertama. Filtrat diambil dan residu kembali dimaserasi.
- 8) Setelah itu dilakukan proses remaserasi, lalu disaring untuk mendapatkan maserat kedua.
- 9) Hasil maserat pertama dan kedua dievaporasi dengan *rotary evaporator* 60°C untuk memperoleh ekstrak kental belimbing wuluh dan kunyit.
- 10) Ekstrak kental yang diperoleh kemudian dibuat sediaan larutan dengan menambahkan CMC-Na 1% dan dihomogenkan dengan *homogenizer*.

3.5.3.2. Perhitungan Metformin

Dosis metformin untuk orang dewasa adalah 500 mg/kgBB (Rakanita *et al.*, 2019). Perhitungan dosis memanfaatkan tabel konversi dosis manusia dengan bobot

70 kg ke tikus bobot 200 gram diperoleh hasil 0,018 (Nangoy, De Queljoe dan Yudistira, 2019). Konversi dosis metformin pada tikus dengan bobot standar 200 gram didapatkan hasil sebagai berikut :

$$\text{Dosis tikus} = \text{dosis manusia} \times \text{faktor konversi tikus}$$

$$\text{Dosis tikus} = 500 \text{ mg} \times 0,018$$

$$\text{Dosis tikus} = 9 \text{ mg}/200 \text{ gram BB}$$

3.5.3.3. Cara Perhitungan Dosis

1) Dosis Ekstrak Belimbing Wuluh

Belimbing yang diaplikasikan adalah jenis belimbing asam (*Averrhoa bilimbi L.*) atau umumnya disebut belimbing wuluh. Dosis belimbing wuluh dicapai dari konversi bobot manusia dewasa (70 kg) ke bobot tikus (200 gram) yaitu 0,018. Penelitian sebelumnya diperoleh dosis optimal untuk menurunkan kadar gula darah yakni 0,75 gram/kgBB/hari, sehingga peneliti mencoba untuk mengaplikasikan dosis acuan 0,75 gram/kgBB/hari (Widodo, 2018). Perhitungan dosis didapatkan sebagai berikut :

- Dosis untuk tikus dengan berat 200 gram :

$$\text{Dosis tikus} = \text{dosis referensi} \times \text{BB tikus}$$

$$\text{Dosis tikus} = 0,75 \text{ gram/kgBB} \times 200 \text{ gram}$$

$$\text{Dosis tikus} = \frac{750 \text{ mg}}{1000 \text{ gram BB}} \times 200 \text{ gram}$$

Dosis tikus = 150 mg/200 gBB/hari (A)

- Dosis kelompok perlakuan 1 (P1)

$$P1 = \frac{1}{2} A (50\%)$$

$$P1 = \frac{1}{2} \times 150 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

$$P1 = 75 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

- Dosis kelompok perlakuan 2 (P2)

$$P2 = \frac{3}{4} A (75\%)$$

$$P2 = \frac{3}{4} \times 150 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

$$P2 = 112,5 \text{ mg/200 gram BB/hari}$$

- Dosis kelompok perlakuan 3 (P3)

$$P3 = \frac{1}{4} A (25\%)$$

$$P3 = \frac{1}{4} \times 150 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

$$P3 = 37,5 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

2) Dosis Ekstrak Kunyit

Penelitian sebelumnya menggunakan dosis kombinasi dari ekstrak buah mengkudu dan ekstrak kunyit sebanyak 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB yang diberikan sepanjang 15 hari (Aryzki dan Wahyuni, 2020). Dosis efektif guna memerosotkan kadar gula darah diperoleh pada 250 mg/kgBB, sehingga peneliti mencoba untuk menggunakan dosis acuan 250 mg/kgBB/hari. Perhitungan dosis didapatkan sebagai berikut :

- Dosis untuk tikus dengan berat 200 gram

Dosis tikus = dosis referensi x BB tikus

Dosis tikus = 250 mg/kgBB x 200 gram

$$\text{Dosis tikus} = \frac{250 \text{ mg}}{1000 \text{ gram BB}} \times 200 \text{ gram}$$

Dosis tikus = 50 mg/200 gBB/hari (B)

- Dosis kelompok perlakuan 1 (P1)

$$P1 = \frac{1}{2} B (50\%)$$

$$P1 = \frac{1}{2} \times 50 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

$$P1 = 25 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

- Dosis kelompok perlakuan 2 (P2)

$$P2 = \frac{1}{4} B (25\%)$$

$$P2 = \frac{1}{4} \times 50 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

$$P2 = 12,5 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

- Dosis kelompok perlakuan 3 (P3)

$$P3 = \frac{3}{4} B (75\%)$$

$$P3 = \frac{3}{4} \times 50 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

$$P3 = 37,5 \text{ mg/200 gBB/hari}$$

3.5.3.4. Volume Pemberian Peroral

Volume maksimum lambung tikus pada pemberian jalur peroral adalah 5 ml (Santi, 2013). Penelitian ini memberi volume sediaan ekstrak sebanyak 1 ml tiap penyondean.

3.5.3.5. Pembuatan Suspensi CMC 1%

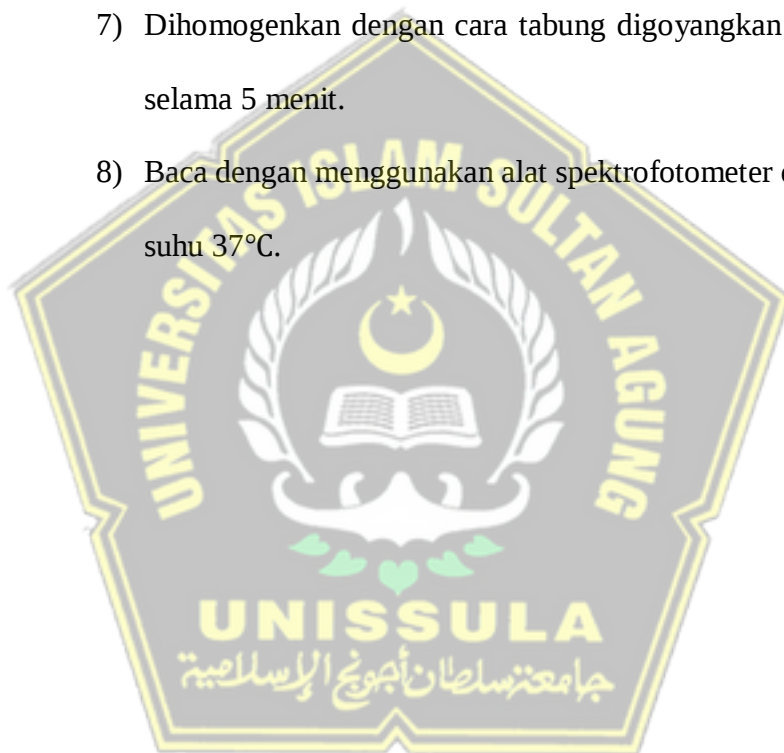
1. CMC Na ditimbang sebanyak 1 gram.
2. Mortir hangat disiapkan lalu ditambah air panas sebanyak 20 kali dari bobot CMC Na.
3. Didiamkan 15 menit untuk memperoleh hasil disperse CMC Na dalam air lalu diaduk cepat sampai terbentuk mucilage.
4. Air ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam mortir, lalu diaduk sampai tercampur rata.
5. Ditambahkan air ad 100 mL (Santi, 2013).

3.5.4. Cara Pengambilan Sampel Darah dan Pemeriksaan Kadar Gula Darah Puasa

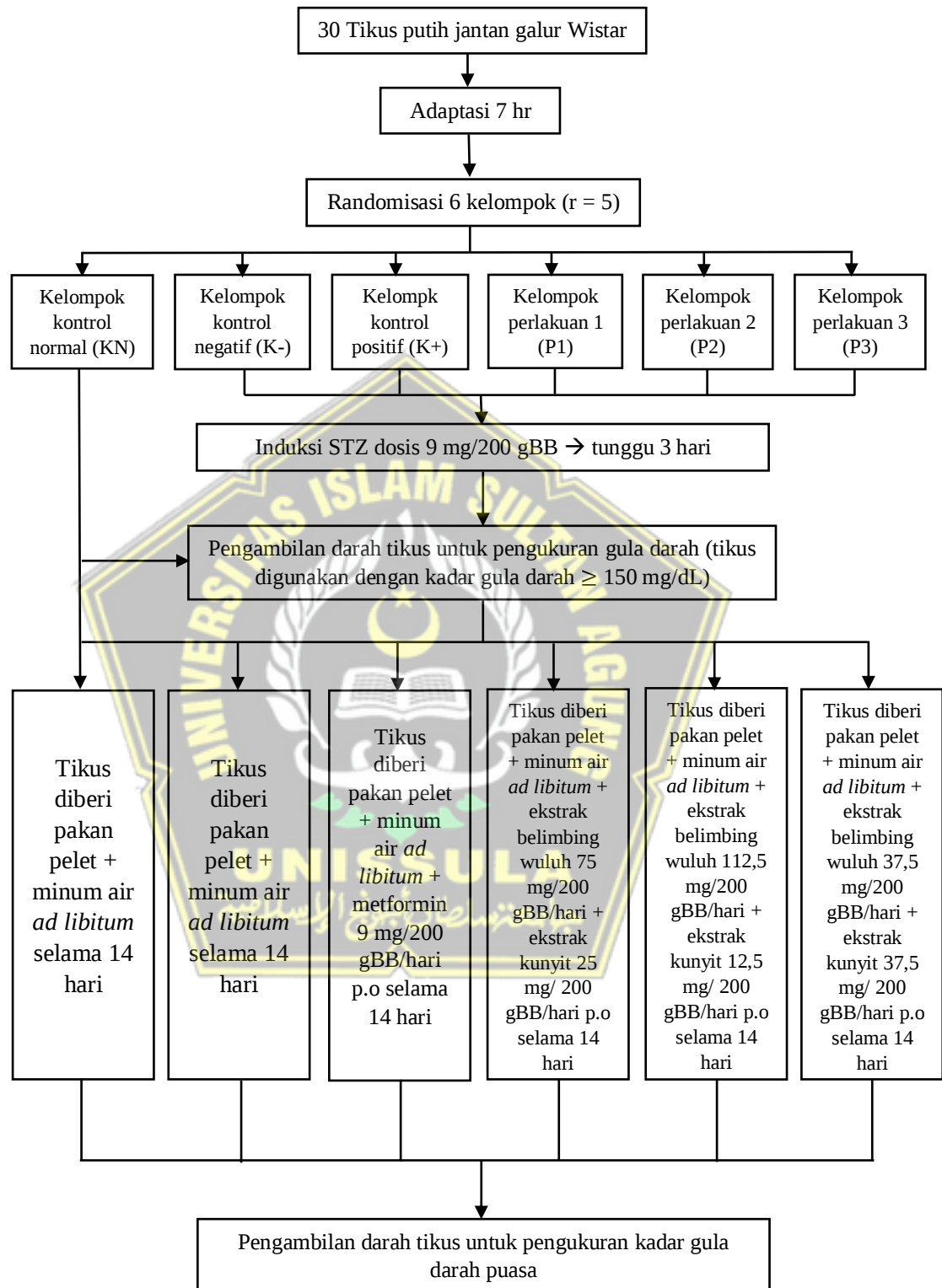
Tikus dipuasakan dahulu sepanjang 8 jam dan konsisten diberi minum. Sampel darah diambil dengan menggunakan mikrohematokrit dengan menusuk daerah sinus orbitalis mata tikus sebanyak 3 mL. Pengukuran kadar gula darah menggunakan alat spektrofotometer metode *glucose* GOD-PAP. Adapun prosedurnya sebagai berikut :

- 1) Darah diambil dengan menggunakan mikrohematokrit dengan menusuk daerah sinus orbitalis mata sebanyak 3 mL.
- 2) Darah yang menetes dimasukkan ke vaculab plain agar diperoleh serum.
- 3) Tabung didiamkan selama 30 menit.

- 4) Tabung diletakkan satu persatu pada alat sentrifugasi, diputar dengan $v = 1000$ rpm selama 15 menit.
- 5) Serum darah yang berada di lapisan atas diambil dengan mikropipet, lalu dimasukkan ke tabung eppendorf.
- 6) Reagen *glucose* GOD-PAP $1000 \mu l$ dicampur dengan serum darah $20 \mu l$ pada tabung yang baru
- 7) Dihomogenkan dengan cara tabung digoyangkan lalu ditunggu selama 5 menit.
- 8) Baca dengan menggunakan alat spektrofotometer dengan *setting* suhu 37°C .



3. 6 Alur Penelitian



3. 7 Tempat dan Waktu

3.7.1. Tempat Penelitian

Adaptasi sekaligus perlakuan hewan coba dilakukan di instalasi laboratorium hewan coba IBL FK UNISSULA. Pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Kimia IBL FK UNISSULA, sedangkan untuk pemeriksaan kadar gula darah puasa dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik IBL FK UNISSULA.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan sejak bulan Oktober hingga bulan November 2022.

3. 8 Analisis Hasil

Data diolah menggunakan program SPSS 26.0. Uji normalitas mempergunakan *Shapiro-Wilk* sebab jumlah sampel < 50 , sedangkan uji *Levene's Test* digunakan untuk mengamati homogenitas data. Data yang normal dan homogen menggunakan uji parametrik *One Way Anova* dilanjutkan uji *Post Hoc Equal Variances Assumed*. Uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p < 0,05$ dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan kunyit terhadap kadar gula darah puasa dan terdapat perbedaan bermakna minimal paling tidak 2 kelompok perlakuan.

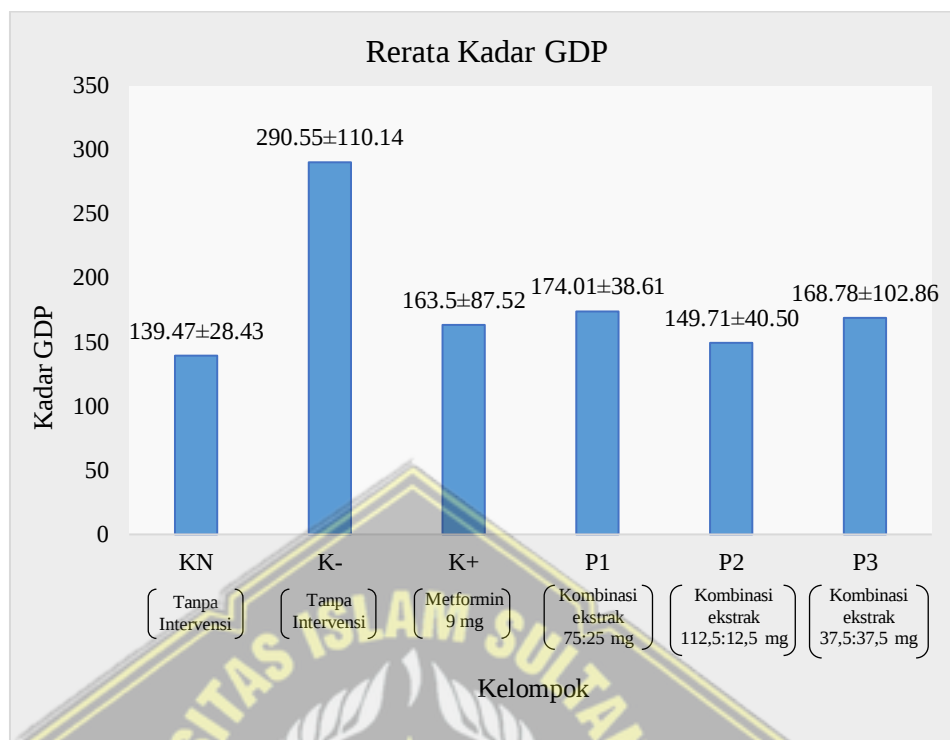
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 HASIL

Penelitian dilangsungkan di IBL FK UNISSULA mulai bulan Oktober hingga November 2022. Subjek uji menggunakan tikus putih galur wistar total 30 ekor, yang dipisahkan secara acak jadi enam grup dengan masing-masing grup terdapat lima ekor. Grup terdiri atas kelompok KN, K-, K+, P1, P2, dan P3. Tikus diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari, dilanjutkan dengan induksi *Streptozotocin* 45 mg/kgBB injeksi secara intraperitoneal (kecuali kelompok KN), ditunggu tiga hari, kemudian dilanjutkan dengan pemberian metformin 9 mg/200gBB bagi kelompok K+ dan kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan kunyit bagi kelompok P1 (dosis 75 : 25 mg/200gBB); P2 (dosis 112,5 : 25 mg/200gBB); dan P3 (dosis 37,5 : 37,5 mg/200gBB) selama 14 hari.

Tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 8 jam lalu diambil sampel darahnya dari sinus orbita, dilanjutkan pembacaan kadar gula darah puasa dengan spektrofotometer pada hari ke-15 yaitu pada tanggal 29 November 2022. Selama dilangsungkan penelitian, tidak ada tikus yang mengalami *drop out*. Hasil rerata kadar gula darah puasa pada setiap kelompok ditampilkan pada gambar 4.1.



Gambar 4. 1 Rerata Kadar GDP Tiap Kelompok

Rerata kadar GDP pada setiap kelompok dideritkan mulai terendah sampai tertinggi adalah: kelompok KN (139,47±28,43), P2 (149,71±40,50), K+ (163,50±87,52), P3 (168,78±102,86), P1 (174,01±38,61), K- (290,55±110,14). Gambar 4.1 memperlihatkan terdapat perbedaan rerata kadar GDP pada setiap kelompok. Uji normalitas dan homogenitas data ditampilkan pada tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas

Kelompok	Variabel		
	Kadar GDP (mg/dl)	Shapiro Wilk**	Levene Test**
KN	139,47±28,43	0,283	0,271
K-	290,55±110,14	0,880	
K+	163,50±87,52	0,899	
P1	174,01±38,61	0,768	
P2	149,71±40,50	0,812	
P3	168,78±102,86	0,056	

Keterangan : **p > 0,05 dinyatakan normal dan homogen

Uji normalitas data mengaplikasikan *Shapiro Wilk Test* dan uji homogenitas data mengaplikasikan *Levene Test*. Data dikatakan normal dan homogen apabila dihasilkan nilai signifikansi $p > 0,05$. Hasil analisis uji *Shapiro Wilk* dihasilkan nilai $p > 0,05$ (angka tertera pada tabel 4.1) dan uji *Levene Test* dihasilkan nilai $p = 0,271$ ($p > 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi data normal dan homogen.

Data yang terdistribusi normal dan homogen dapat dilakukan uji *One Way Anova*. Kriteria uji *One Way Anova* yaitu nilai $p < 0,05$ dapat dikatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna di antara variasi dalam perlakuan. Hasil analisis *One Way Anova* menunjukkan nilai $p = 0,047$ yang menandakan bahwa nilai tersebut ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan rerata kadar GDP yang bermakna paling tidak dua kelompok antara perlakuan dengan kelompok kontrol.

Uji *Post Hoc Test* dilakukan setelah uji *One Way Anova* untuk menunjukkan kelompok yang memiliki perbedaan bermakna yaitu untuk mengetahui kelompok perlakuan yang memiliki selisih nilai kadar GDP paling baik. Uji *Post Hoc Test* pada penelitian yaitu dengan uji *Post Hoc Test Equal Variances Asummed LSD* karena data terdistribusi normal dan homogen. Apabila didapatkan nilai $p < 0,05$ artinya terdapat perbedaan nilai selisih kadar GDP yang bermakna. Hasil analisis ditampilkan pada Tabel 4.2 berikut ini.

Tabel 4. 2 Tabel Uji Post Hoc LSD

Kelompok	Rerata Kadar GDP	KN	K-	K+	P1	P2	P3
KN	139,47±28,43	-	*0,004	0,620	0,477	0,832	0,546
K-	290,55±110,14		-	*0,014	*0,023	*0,007	*0,018
K+	163,50±87,52			-	0,828	0,776	0,913
P1	174,01±38,61				-	0,616	0,914
P2	149,71±40,50					-	0,694
P3	168,78±102,86						-

Keterangan : *p < 0,05 dikatakan berbeda bermakna

Berdasarkan tabel 4.2 di atas, memperlihatkan bahwa perbandingan selisih rerata kadar GDP kelompok K- dengan kelompok KN (0,004), K+ (0,014), P1 (0,023), P2 (0,007), dan P3 (0,018) berbeda bermakna ($p < 0,05$) yang artinya pemberian metformin pada kelompok kontrol positif dan pemberian ekstrak belimbing wuluh dan kunyit pada kelompok perlakuan secara bermakna memiliki efek yang signifikan dalam menurunkan kadar GDP pada tikus wistar yang diinduksi *Streptozotocin*. Kelompok KN dibandingkan dengan kelompok K+ (0,620), P1 (0,477), P2 (0,832), dan P3 (0,546) tidak berbeda bermakna. Kelompok K+ dibandingkan dengan kelompok P1 (0,828), P2 (0,776), P3 (0,913) tidak berbeda bermakna, begitu juga dengan kelompok P1, dibandingkan dengan kelompok P2 (0,616) dan P3 (0,914) memiliki hasil tidak berbeda bermakna. Hal tersebut menandakan bahwa pemberian metformin serta ekstrak belimbing wuluh dan kunyit, sama-sama memiliki efek menurunkan kadar GDP pada tikus wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.

4.2 PEMBAHASAN

Penelitian ini termasuk penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *posttest with control group design* yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan kunyit terhadap kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*. Kelompok K- pada penelitian ini mempunyai rerata kadar GDP paling tinggi ($290,55 \pm 110,14$) dan terdapat perbedaan bermakna pada kelompok KN ($p = 0,004$) yang berarti induksi *Streptozotocin* dapat meningkatkan kadar gula darah. Berdasarkan penelitian yang dikerjakan oleh Saputra (2018), juga membuktikan bahwa pemberian *Streptozotocin* dosis 45 mg/kgBB mampu menjadikan kondisi hiperglikemia tingkat ringan, sedang, dan berat pada tikus (Saputra, Suartha dan Dharmayudha, 2018).

Induksi *Streptozotocin* mempunyai efek toksik terhadap sel β -pankreas serta punya struktur setengah glukosa sehingga mempermudah bergabung dengan GLUT-2 lalu dapat masuk ke sel β -pankreas. Setelah masuk ke sel β -pankreas, STZ akan mencegah pembuatan insulin melalui prosedur alkilasi pada DNA sel β -pankreas, selepas itu, membebaskan N-methylnitrosa sebagai *output* metabolisme sel β -pankreas sehingga menimbulkan dampak sitotoksik pada sel β -pankreas. STZ secara tidak langsung akan menghancurkan sel pankreas dengan cara nekrosis (Harijanto dan Dewajanti, 2017).

Hasil rerata kadar GDP pada kelompok K+ ($163,50 \pm 87,52$) lebih tinggi dibandingkan dengan KN ($139,47 \pm 28,43$), akan tetapi pada uji *Post Hoc* diperoleh nilai $p = 0,620$ yang berarti keduanya tidak berbeda bermakna. Kelompok K+ ($163,50 \pm 87,52$) memiliki nilai rerata lebih rendah apabila dibandingkan dengan kelompok K- ($290,55 \pm 110,14$). Uji *Post Hoc* juga memperlihatkan keduanya memiliki perbedaan bermakna dengan $p = 0,014$ ($p < 0,05$). Hal tersebut membuktikan bahwa dengan pemberian metformin dosis 9 mg/200 g BB pada kelompok K+ yang telah diinduksi STZ, mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus wistar daripada kelompok K- yang tidak mendapat pengobatan. Metformin termasuk obat antidiabetes golongan biguanid. Metformin ditunjuk sebagai terapi awal dengan alasan tidak memicu hipoglikemia karena tidak membangkitkan produksi sel β -pankreas (Salomo, 2020). Cara kerja metformin dalam menurunkan kadar gula darah yaitu dengan cara menurunkan glukoneogenesis di hepar dan sebagai *insulin sensitizers* atau pemicu sensitivitas insulin di jaringan adiposa dan otot (Widodo, 2018). Penelitian yang dikerjakan Salomo (2020), menjelaskan bahwa metformin mengantongi kerja utama dalam aktivasi enzim AMPK (*Adenosine 5' Monophosphate-Activated Protein Kinase*) serta meminimalkan pembuatan glukosa. AMPK tersebut akan membangkitkan oksidasi asam lemak, pemasukan glukosa, serta meminimalkan glukoneogenesis dan lipogenesis yang bermanfaat dalam menaikkan glikogen otot, mensupresi

pembuatan glukosa hepar, serta meningkatkan sensitivitas insulin yang akhirnya dapat menurunkan kadar gula darah (Salomo, 2020).

Rerata kadar GDP pada kelompok perlakuan ($P1 = 174,01 \pm 38,61$; $P2 = 149,71 \pm 40,51$; $P3 = 168,78 \pm 102,86$) didapatkan hasil yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K- ($290,55 \pm 110,14$), sementara itu dari uji *Post Hoc* juga diperoleh perbedaan kadar GDP yang bermakna antara kelompok K- dengan kelompok P1, P2, dan P3 ($p < 0,05$). Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan ekstrak kunyit mempunyai efek menurunkan kadar gula darah puasa pada tikus yang telah diinduksi *Streptozotocin*. Penelitian ini selaras dengan penelitian terdahulu yang menjabarkan bahwa ekstrak belimbing wuluh dosis 0,75 gram/kgBB mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus wistar yang hiperglikemik (Widodo, 2018). Penelitian lain juga membuktikan bahwa ekstrak belimbing wuluh dosis 25 mg/kgBB mampu mengurangi tingkat hiperglikemia dan stress oksidatif secara signifikan pada tikus yang diinduksi STZ (Kurup dan Mini, 2017). Penelitian sebelumnya tentang ekstrak kunyit, juga membuktikan bahwa pemberian ekstrak kunyit dosis 250 mg/kgBB pada tikus wistar yang hiperglikemik, mampu menurunkan kadar gula darah (Aryzki dan Wahyuni, 2020). Penelitian lain yang dikerjakan oleh Ovaditya (2023), juga membuktikan bahwa pemberian ekstrak kunyit dosis 200 mg/kgBB/hari serta kombinasi ekstrak kunyit dosis 100 mg/kgBB/hari dan metformin dosis 22,5 mg/kg/hari mampu memperbaiki tingkat GDP pada tikus wistar yang

diinduksi STZ (Ovaditya *et al.*, 2023). Penelitian ini, juga didapatkan hasil yang sejalan dengan penelitian terdahulu. Ekstrak belimbing wuluh dan kunyit yang dikombinasi ternyata juga dapat menyebabkan penurunan kadar gula darah puasa pada tikus wistar yang diinduksi STZ. Mekanisme yang menjadi dasar penurunan kadar gula darah diduga berkaitan dengan kandungan zat aktif yang terdapat pada belimbing wuluh berupa flavonoid, tannin, dan saponin serta kunyit yang mengandung kurkumin (Susanti, 2017; Simorangkir, 2020).

Kelompok P1, P2, dan P3 yang diberikan ekstrak belimbing wuluh dengan perbandingan dosis berturut-turut 50%, 75%, 25%, ketiganya memiliki hasil rerata kadar GDP yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K-. Hal tersebut diduga berkaitan dengan kandungan zat aktif yang terdapat dalam belimbing wuluh. Flavonoid yang terkandung dalam belimbing wuluh adalah jenis apigenin dan luteolin. Flavonoid pada belimbing wuluh mampu menghambat destruksi sel β -pankreas sehingga dapat meningkatkan produksi dan sensitivitas insulin (Susanti, 2017). Flavonoid juga dapat menghambat absorpsi glukosa dengan cara menginhibisi enzim α -glukosidase sehingga dapat menyebabkan penurunan kadar gula darah (Widodo, 2018). Sementara itu, tannin dan saponin yang terkandung dalam belimbing wuluh akan menghalangi tingkat ambilan glukosa pada *brush border* usus halus, akibatnya penyerapan glukosa jadi terhambat sehingga kadar gula darah akan menurun (Widodo, 2018).

Kelompok P1, P2, dan P3 yang diberikan ekstrak kunyit dengan perbandingan dosis berturut-turut 50%, 25%, 75%, ketiganya memiliki hasil rerata kadar GDP yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K-. Hal tersebut diduga berkaitan dengan kandungan zat aktif yang terdapat dalam kunyit. Kurkumin yang terkandung dalam kunyit merupakan senyawa polifenol golongan flavonoid. Penelitian yang dikerjakan oleh Ovaditya *et al.* (2023), disebutkan bahwa kurkumin dalam ekstrak kunyit merupakan suatu agen antioksidan dan antiinflamasi yang akan mengurangi destruksi sel β -pankreas (Ovaditya *et al.*, 2023). Kurkumin dapat bertindak sebagai antidiabetes dengan cara meningkatkan diferensiasi adiposit dan mengaktivasi PPAR- γ (*Proliferator-Activated Receptor Gamma*). PPAR- γ merupakan protein yang berperan untuk meningkatkan produksi dan sensitivitas insulin dalam jaringan adiposa (Ovaditya *et al.*, 2023). Selain itu, kurkumin juga dapat bereaksi dalam meningkatkan aktivasi AMP kinase dan menghambat aktivitas PEPCK (*Phosphoenolpyruvate Carboxykinase*) di hepar sehingga akan menghambat proses glukoneogenesis yang berakhir pada penurunan kadar gula darah (Sovia *et al.*, 2011).

Kelompok P1 dengan perbandingan dosis 50% ekstrak belimbing wuluh dan 50% ekstrak kunyit (75 : 25 mg/200 gBB) memiliki rerata kadar GDP (174,01 $\pm$ 38,61) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K- (290,55 $\pm$ 110,14), tetapi masih lebih tinggi dibandingkan dengan K+ (163,50 $\pm$ 87,52). Uji *Post Hoc* juga memperlihatkan perbedaan bermakna antara kelompok P1 dengan K- ($p = 0,023$), namun tidak berbeda bermakna

dengan kelompok K+ ($p = 0,828$). Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian ekstrak belimbing wuluh dan kunyit dengan perbandingan dosis 50% : 50% mampu menurunkan kadar GDP pada tikus wistar yang diinduksi STZ, tetapi belum mencapai tingkat yang sama dengan kelompok K+ atau kelompok yang diberi terapi metformin.

Kelompok P2 dengan perbandingan dosis 75% ekstrak belimbing wuluh dan 25% ekstrak kunyit (112,5 : 12,5 mg/200gBB) memiliki rerata kadar GDP ($149,71 \pm 40,51$) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K- ($290,55 \pm 110,14$) dan K+ ($163,50 \pm 87,52$). Uji *Post Hoc* juga memperlihatkan perbedaan bermakna antara kelompok P2 dengan K- ($p = 0,007$), namun tidak berbeda bermakna dengan kelompok K+ ($p = 0,776$). Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian ekstrak belimbing wuluh dan kunyit dengan perbandingan dosis 75% : 25% mampu menurunkan kadar GDP pada tikus wistar yang diinduksi STZ serta menghasilkan penurunan rerata yang lebih baik dibandingkan dengan metformin yang hanya diberikan setengah dosis atau satu kali sehari secara per oral. Hal tersebut diduga karena pada belimbing wuluh memiliki kandungan zat aktif yang berupa saponin dan tannin yang bekerja dengan cara menghambat ambilan glukosa pada *brush border* usus halus sehingga dapat menghambat penyerapan glukosa dan akan menurunkan kadar glukosa darah (Widodo, 2018). Mekanisme kerja tersebut tidak dimiliki oleh metformin, sebab pada metformin bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin dalam ambilan glukosa perifer yang mana mekanisme tersebut diduga sama

dengan flavonoid yang terdapat dalam belimbing wuluh serta menghambat glukoneogenesis di hati yang sama dengan mekanisme kerja kurkumin sehingga kadar glukosa darah dapat berkurang (Pertiwi, Indahyani dan Praharini, 2021).

Kelompok P3 dengan perbandingan dosis 25% ekstrak belimbing wuluh dan 75% ekstrak kunyit (37,5 : 37,5 mg/200 gBB) memiliki rerata kadar GDP ($168,74 \pm 102,86$) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K- ($290,55 \pm 110,14$), tetapi masih lebih tinggi dibandingkan dengan K+ ($163,50 \pm 87,52$). Uji *Post Hoc* juga memperlihatkan perbedaan bermakna antara kelompok P3 dengan K- ($p = 0,018$), namun tidak berbeda bermakna dengan kelompok K+ ($p = 0,913$). Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian ekstrak belimbing wuluh dan kunyit dengan perbandingan dosis 25% : 75% mampu menurunkan kadar GDP pada tikus wistar yang diinduksi STZ, serta hampir setara dalam menurunkan tingkat glukosa darah dengan kelompok K+ atau kelompok yang diberi terapi metformin.

Dosis ekstrak belimbing wuluh dan kunyit dari ketiga kelompok perlakuan dalam penelitian ini, maka dapat dilihat bahwa dosis pada kelompok P2 (112,5 : 12,5 mg/200gBB) adalah dosis yang paling efektif karena pada kelompok P2 dengan perbandingan dosis ekstrak belimbing wuluh 75% dan ekstrak kunyit 25% mampu menurunkan rerata kadar GDP yang paling baik. Dosis ekstrak belimbing wuluh dengan perbandingan yang lebih banyak dari pada ekstrak kunyit menyebabkan efek yang lebih baik dalam menurunkan kadar gula darah. Hal itu dikarenakan belimbing

wuluh memiliki kandungan senyawa metabolit yang lebih beragam yaitu flavonoid, tannin, dan saponin, sedangkan pada kunyit hanya mengandung senyawa metabolit kurkumin (Susanti, 2017; Simorangkir, 2020). Perbandingan dosis yang demikian, menyebabkan efek yang sinergis dari keduanya sehingga dengan perbandingan dosis belimbing wuluh yang lebih banyak, mampu menurunkan kadar gula darah yang paling baik diantara ketiga kelompok perlakuan.

Penelitian ini dijumpai beberapa keterbatasan antara lain tidak dilaksanakan uji kualitatif dan uji kuantitatif untuk mendeteksi adanya zat aktif flavonoid, saponin, dan tannin dalam belimbing wuluh serta kurkumin pada kunyit. Pemberian metformin pada penelitian ini hanya diberikan setengah dosis, artinya pemberian metformin hanya diberikan satu kali sehari menyesuaikan dengan keseragaman pemberian ekstrak belimbing wuluh dan kunyit. Akibat dari pemberian metformin yang tidak sesuai dengan pemberian dosis yang seharusnya dapat menimbulkan bias dikarenakan kemungkinan metformin yang diberikan sesuai dosis, akan menghasilkan rerata kadar gula darah dengan tingkat yang sama dengan kelompok KN.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

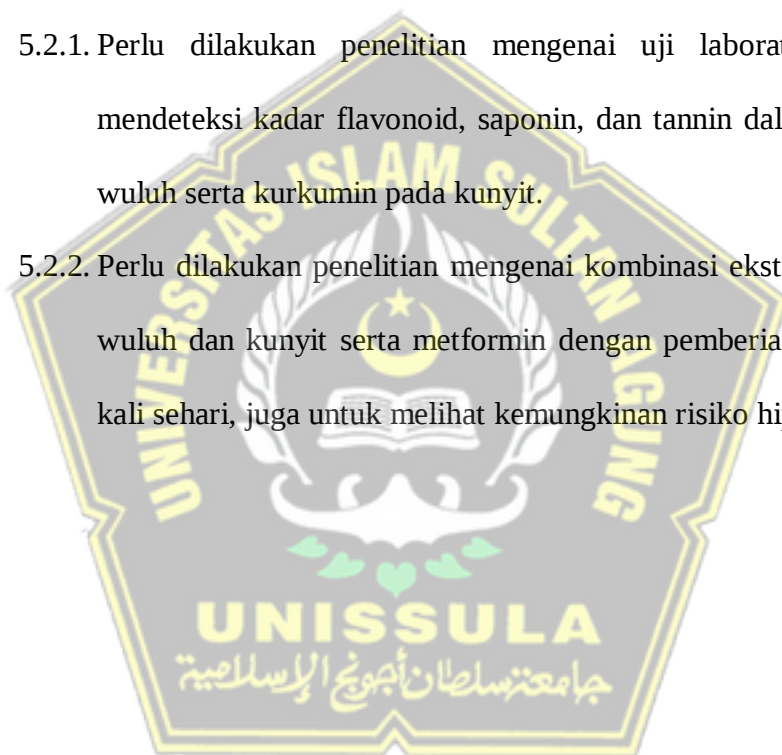
5.1 KESIMPULAN

- 5.1.1. Pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan kunyit (*Curcuma longa* L.) mampu menurunkan kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.
- 5.1.2. Pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dosis 75 mg/200 gram BB dan kunyit (*Curcuma longa* L.) dosis 25 mg/200 gram BB pada kelompok P1 berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin* dengan rerata kadar GDP $174,01 \pm 38,61$.
- 5.1.3. Pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dosis 112,5 mg/200 gram BB dan kunyit (*Curcuma longa* L.) dosis 12,5 mg/200 gram BB pada kelompok P2 berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin* dengan rerata kadar GDP $149,71 \pm 40,51$.
- 5.1.4. Pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dosis 37,5 mg/200 gram BB dan kunyit (*Curcuma longa* L.) dosis 37,5 mg/200 gram BB pada kelompok P3 berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah puasa tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin* dengan rerata kadar GDP $168,78 \pm 102,86$.

5.1.5. Pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh dengan dosis 112,5 mg/200 gram BB dan kunyit dengan dosis 12,5 mg/200 gram BB pada kelompok P2 paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah puasa pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.

5.2 SARAN

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian mengenai uji laboratorium untuk mendeteksi kadar flavonoid, saponin, dan tannin dalam belimbing wuluh serta kurkumin pada kunyit.
- 5.2.2. Perlu dilakukan penelitian mengenai kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan kunyit serta metformin dengan pemberian sediaan dua kali sehari, juga untuk melihat kemungkinan risiko hipoglikemia.



DAFTAR PUSTAKA

- ADA (2020) *Standards of Medical Care in Diabetes: Response to Position Statement of the American Diabetes Association [20], Diabetes Care.*
- ADA (2022) *Standards of Medical Care in Diabetes, The Journal of Clinical and Applied Research and Education.*
- Agriani, C. G., Ksirini, K. and Dharmawan, R. (2017) 'The Effect of Averrhoa bilimbi Stem Extract on the Blood Glucose Level of White Rats Induced by Alloxan', *Biofarmasi Journal of Natural Product Biochemistry*, 14(2), pp. 56–62.
- Amila, A., Sembiring, E. and Aryani, N. (2021) 'Deteksi Dini dan Pencegahan Penyakit Degeneratif pada Masyarakat Wilayah Mutiara Home Care', *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (Pkm)*, 4(1), pp. 102–112.
- Amir, S. M. J., Wungouw, H. and Pangemanan, D. (2015) 'Kadar Glukosa Darah Sewaktu Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Bahu Kota Manado', *Jurnal e-Biomedik*, 3(1).
- Amran, P. and Rahman, R. (2018) 'Gambaran Hasil Pemeriksaan HbA1c pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II di RSUD Labuang Baji Makassar', *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, 9(2), pp. 149–155.
- Andreani, F. V., Belladonna, M. and Hendrianingtyas, M. (2018) 'Hubungan Antara Gula Darah Sewaktu dan Puasa dengan Perubahan Skor NIHSS pada Stroke Iskemik', 7(1), pp. 185–198.
- Ardhani, S. et al. (2017) 'The Effectivity of Curcuma (*Curcuma domestica*) Extract as Non Pharmacology Therapy of Dyslipidemia and Antiatherosclerosis', *Medula*, 7(5), pp. 194–198.
- Aryzki, S. and Wahyuni, A. (2020) 'Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan Kunyit (*Curcuma longa*) Terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Wistar yang diinduksi Aloxan', *jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 5(1), pp. 335–344.
- Asha, H. et al. (2017) *A Practical Guide to Diabetes Mellitus, Gynäkologie und Geburtshilfe compact*. Ebook.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah (2019) 'Profil Kesehatan Provinsi Jateng Tahun 2019', 3511351(24).
- Fahmi, N. F., Firdaus, N. and Putri, N. (2020) 'Pengaruh Waktu Penundaan

- Terhadap Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dengan Metode POCT pada Mahasiswa', *Jurnal Nursing Update*, 11(2), pp. 1–11.
- Harijanto, E. A. and Dewajanti, A. M. (2017) 'Optimalisasi Pemberian Streptozotocin Beberapa Dosis terhadap Peningkatan Kadar Gula Darah Tikus Sprague dawley', *Jurnal Kedokteran Meditek*, 23(63), pp. 12–18.
- Haryati, A. I. (2022) 'Perbandingan Kadar HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang Disertai Hipertensi dan Tanpa Hipertensi di Rumah Sakit', *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 18, p. 8.
- Hestiana, D. W. (2017) 'Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Dalam Pengelolaan Diet pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Kota Semarang', *Jurnal of Health Education*, 2(1), pp. 80–85.
- Insan, R. R. *et al.* (2019) 'Using Belimbing Wuluh (*Averhoa blimbi L.*) as a Functional Food Processing Product', *Jurnal Pendidikan Tata Boga dan Teknologi*, 1(1), pp. 47–55.
- Istriningsih, E. and Solikhati, D. I. K. (2021) 'Aktivitas Antidiabetik Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) Pada Zebrafish (*Danio Rerio*)', *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 10(1), pp. 60–65.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) 'Tetap Produktif, Cegah dan Atasi Diabetes Mellitus', *pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI*.
- Kurniawaty, E. and Lestari, E. E. (2016) 'The Effectiveness Test for Extract Wuluh Starfruite Leaf (*Averrhoa bilimbi L.*) as Diabetes Mellitus Treatment', *Jurnal Majority*, 5(2), pp. 32–36.
- Kurup, S. B. and Mini, S. (2017) 'Averrhoa bilimbi fruits attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats', *Journal of Food and Drug Analysis*, 25(2), pp. 360–368.
- Kusbianoro, D. and Purwaningrum, Y. (2018) 'Utilization of Secondary Metabolite in the Turmeric Plant to Increase Community Income', *Jurnal Kultivasi*, 17(1), pp. 544–549.
- Lande, N. P. G. A., Mewo, Y. and Paruntu, M. (2015) 'Perbandingan Kadar Glukosa Sebelum Dan Sesudah Aktivitas Fisik Intensitas Berat', *Jurnal e-Biomedik*, 3(1), pp. 1–5.
- Lestari, L., Zulkarnain, Z. and Sijid, S. A. (2021) 'Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan', *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 7(1), pp. 237–241.

- Malik, M. *et al.* (2021) 'Curcumin Function as Antidiabetic in Molecular Level', *Acta Pharm Indo*, 9(1), pp. 70–77.
- Nangoy, B. N., De Queljoe, E. and Yudistira, A. (2019) 'Uji Aktivitas Antidiabetes dari Ekstrak Daun Sesewanua (*Clerodendron squamatum* Vahl.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.)', *Pharmacon*, 8(4), p. 774.
- Nasution, F., Andilala and Siregar, A. A. (2021) 'Risk Factor for The Event of Diabetes Mellitus', *Ilmu Kesehatan*.
- Nurbaiti, Satriansyah, M. F. and Gustine, R. (2017) 'Efektivitas Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa Belimbi* L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total, High-Density Lipoprotein (HDL), dan Low-Density Lipoprotein (LDL) Pada Tikus Putih Hiperkolesterolemia', *Kedokteran dan Kesehatan*, 3(1), pp. 28–38.
- Nurhaedah, I. (2017) 'Metodologi Penelitian', *Ebook*. p. 113.
- Ovaditya, S. Z. *et al.* (2023) 'The effect of *Curcuma longa* on fasting blood glucose, MMP-9 and IFN- γ in diabetes mellitus : an experimental study', (January 2022).
- PERKENI (2021a) 'Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Hiperglikemia dalam Kehamilan', pp. 1–38.
- PERKENI (2021b) *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*, *Global Initiative for Asthma*.
- PERKENI (2021c) *Pemantauan Glukosa Darah Mandiri*.
- Pertiwi, M. B. B., Indahyani, D. E. and Praharini, D. (2021) 'Blood Glucose Levels in Diabetic Mice After Giving Brown Seaweed (Phaeophyta) Extract', *e-Journal Pustaka Kesehatan*, 9(2), p. 84.
- Putra, A. M. P., Aulia, D. and Wahyuni, A. (2017) 'Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Aloksan', *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2(2), pp. 263–269.
- Rakanita, Y. *et al.* (2019) 'Uji Potensi Nefroterapi Diabetes Melitus Fraksi n-Heksan, Etil Asetat, dan Etanol Air Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)', *Prosiding Pokjnas Toi Ke-57*, pp. 79–86.
- Rosyidi, N. W. and Cahyati, S. (2019) 'Manfaat Kunyit (*Curcuma longa*) dalam Farmasi', *Universitas Sebelas Maret*.

- Salomo, H. (2020) 'Potensi Penggunaan Metformin Sebagai Suplementasi Diet pada Obesitas'. Lampung.
- Santi, A. D. (2013) 'Efek Jus Buah Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) Terhadap Gangguan Toleransi Glukosa pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Akibat Efek Samping Deksametason', *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2(1), p. 1.
- Saputra, N. T., Suartha, I. N. and Dharmayudha, A. A. G. O. (2018) 'Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus', *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), p. 116.
- Saputri, R. D. (2020) 'Komplikasi Sistemik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2', *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), pp. 230–236.
- Sherwood, L. (2014) *Intoduction to Human Physiology, Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents*. Ebook.
- Simorangkir, H. A. H. (2020) 'Mikroenkapsulasi Kombinasi Curcumin pada Kunyit (*Curcuma Longa*) dan Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) pada Daun Teh Hijau (*Camellia Sinensis*): Inovasi Terapi Pencegahan Diabetik Retinopati pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2', *Scripta Score Scientific Medical Journal*, 1(2), p. 11.
- Sovia, E. *et al.* (2011) 'Efek Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Bawang Putih (*Allium sativum* L.) terhadap Sensitivitas Insulin pada Tikus Galur Wistar', *Majalah Kedokteran Bandung*, 43(4), pp. 153–159.
- Subiyono, Martsiningsih, M. A. and Gabrela, D. (2016) 'Gambaran Kadar Glukosa Darah Metode GOD-PAP (Glucose Oksidase – Peroxidase Aminoantypirin) Sampel Serum dan Plasma EDTA (Ethylen Diamin Terta Acetat)', *Jurnal Teknologi Laboratorium*, 5(1), pp. 45–48.
- Subramoniam, A. (2016) *Anti-Diabetes Mellitus Plants, Plants with Anti-Diabetes Mellitus Properties*. Ebook.
- Susanti, E. Y. (2017) 'Pengaruh Pemberian Sari Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi*. L) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Wanita Dewasa', *JNH (Journal of Nutrition and Health)*, 5(2), pp. 102–115.
- Thomas, N. *et al.* (2016) *A Practical Guide to Diabetes Mellitus to Diabetes Mellitus*. Ebook.
- Wahyuni, T. (2021) 'Potensi Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan Pengaruhnya Terhadap Kadar Gula Darah pada Tikus Wistar Jantan yang diinduksi Streptozotocin (STZ)', *Inpharmmed Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, 5(1), p. 9.

- 9) 'The Effect of Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) and Red Guava (*Psidium Guajava L.*) Extract on Fasting Blood Glucose Levels of Diabetic Wistar Rats Model', *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 5(2), p. 57.

Widodo, A. (2018) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar yang diinduksi Aloksan', *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 7(4), pp. 1744–1754.

