

**AKTIVITAS WATER KEFIR SEBAGAI ANTIDIABETES
PADA MODEL HEWAN DEFISIENSI INSULIN**

LAPORAN TUGAS AKHIR

**DESI WULANSARI
11151002**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI BANDUNG
PROGRAM STUDI STRATA I FARMASI
BANDUNG
2019**

**AKTIVITAS WATER KEFIR SEBAGAI ANTIDIABETES
PADA MODEL HEWAN DEFISIENSI INSULIN**

LAPORAN TUGAS AKHIR

Dijukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan
Program Strata Satu Farmasi

DESI WULANSARI
11151002

Bandung, Juli 2019
Menyempai,

Pembimbing Utama,



(Widhya Alagita, M.Si., Apt)

Pembimbing Serta,



(Nita Selifiana, M.Si., Apt)

*Dipersembahkan kepada kedua orang tua, keluarga, sahabat, dan
teman-teman ...*

ABSTRAK

AKTIVITAS WATER KEFIR SEBAGAI ANTI DIABETES PADA MODEL HEWAN DEFISIENSI INSULIN

Oleh
Desi Wulansari

11151002

Water kefir merupakan salah satu produk fermentasi probiotik yang melibatkan dua jenis mikroba yaitu bakteri dan ragi yang diduga memiliki potensi sebagai antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas water kefir sebagai antidiabetes dilakukan secara *invivo* menggunakan Metode permodelan hewan defisiensi insulin dengan aloksan 55mg/kgBB secara intravena. Mencit dibagi menjadi enam kelompok perlakuan, yaitu kelompok negatif, kelompok positif, kelompok pembanding, kelompok uji dosis 2,6 ml/kgBB, kelompok uji dosis 5,2ml/kgBB dan kelompok uji dosis 7,8 ml/kgBB. Pengobatan dilakukan selama 14 hari dan kadar gula darah puasa sebagai parameter pengujian diukur pada hari ke 0,3,7,11,dan 14. Data dianalisis menggunakan statistik one way anova. Pada akhir pengujian terdapat penurunan gula darah pada kelompok glibenklamid dan water kefir sebesar -62%,-35%,-66%,-77% sedangkan kelompok kontrol positif tidak mengalami penurunan yang signifikan. Dapat disimpulkan bahwa water kefir memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah pada model hewan defisiensi insulin.

Kata Kunci: **defisiensi insulin, diabetes melitus, water kefir**

ABSTRACT

ANTIDIABETIC ACTIVITY OF WATER KEFIR IN INSULIN DEFICIENCY ANIMAL MODEL

By:
Desi Wulansari

11151002

Diabetes is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia and abnormal metabolism of carbohydrates, fats and proteins. This study aimed to determine the activity of water kefir as an antidiabetic using an insulin deficiency animal modeling method with alloxan 55 mg / kgBB intravenously. Mice were divided into six treatment groups, namely the negative group, the positive group, the comparison group, the water kefir dose 2.6 ml /kgBB, the water kefir dose 5.2 ml / kgBB and the water kefir dose 7.8 ml/ kgBB. Treatment was carried out for 14 days and blood sugar level as test parameter were measured on days 3,7,11 and 14. Data were analyzed using one way ANOVA statistics. Result showed there was a decrease in blood sugar in the glibenclamide and water kefir group of -62%, - 35%, - 66%, - 77% while the positive control group did not experience a significant decrease. It could be concluded that water kefir had the activity in reducing blood glucose level in animal model of insulin deficiency.

Keywords: *diabetes mellitus, insulin deficiency, water kefir*

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, dan terbuka untuk umum.

Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi haruslah seizin Ketua Program Studi di lingkungan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.

KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena dengan rahmat, karunia serta taufik dan hidayah-Nya lah penulis dapat menyelesaikan laporan Penelitian yang berjudul “**Aktivitas Water Kefir Sebagai Antidiabetes pada Model Hewan Defisiensi Insulin**”. Penulisan Laporan tugas akhir ini dimaksudkan untuk salah satu syarat dalam menempuh sidang sarjana di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.

Pada kesempatan ini, penulis juga ingin mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah mendukung penulis selama penyusunan Laporan Tugas akhir ini. Ucapan terima kasih ini penulis tujukan kepada :

1. Ibu Widhya Aligita, M.Si., Apt, selaku pembimbing utama yang telah memberikan pengarahan dan masukan dengan tulus dan penuh kesabaran kepada penulis selama penulisan laporan tugas akhir ini
2. Ibu Nita Selifiana, M.Si.,Apt, selaku pembimbing serta yang telah memberikan saran dan arahan kepada penulis serta telah meluangkan waktunya selama penulisan penulisan laporan tugas akhir ini.
3. Kedua orang tua dan adikku tercinta atas doa, semangat, dukungan, kasih sayang, perhatian baik moril ataupun materil yang tidak ternilai bagi penulis
4. Rekan satu bimbingan penelitian yang telah melaksanakan bimbingan serta berjuang bersama penulis dalam menyelesaikan laporan tugas akhir ini.

5. Kepada sahabat yang sangat kucintai seta teman-teman yang selama proses penelitian telah membantu dan menemani serta memberikan dukungan bagi penulis.
6. Dan semua pihak yang telah membantu dan mendukung yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Besar harapan penulis, agar laporan tugas akhir ini dapat bermanfaat bagi semua pihak terutama di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung maupun pihak luar. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan proposal usulan penelitian ini masih banyak kekurangan, baik dalam isi maupun cara penulisan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak untuk perbaikan laporan tugas akhir ini.

Bandung, Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	vi
KATA PENGANTAR	vii
Bab I Pendahuluan	1
I.1 Latar belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
I.4 Waktu dan Tempat Penelitian	4
Bab II Tinjauan Pustaka	5
II.1 Definisi Diabetes	5
II.2 Etiologi Diabetes	6
II.3 Klasifikasi Diabetes Melitus	6
II.4 Batasan Diabetes Melitus	10
II.5 Terapi Diabetes Melitus	12
II.6 Water Kefir	17
II.7 Kandungan Water Kefir	18
II.8 Manfaat Water Kefir	20
II.9 Uji Aktivitas Antidiabetes	20
Bab III Metodologi Penelitian	23
Bab IV Alat dan Bahan	24
IV.1 Alat	24
IV.2 Bahan	24
IV.3 Hewan Uji	24
Bab V Prosedur Penelitian	25

V.1. Pengumpulan Bahan	25
V.2. Pembuatan sediaan	25
V.3 Standarisasi	25
V.3.1 Penetapan kadar alkohol	26
V.3.2 Penetapan pH	26
V.3.3 Penetapan kadar asam laktat	26
V.4 Pembuatan Penginduksi	26
V.5 Persiapan Hewan Uji	26
V.6 Pengujian Aktivitas Antidiabetes	27
V.7 Pengolahan Data	28
Bab VI Hasil dan Pembahasan	29
Bab VII Kesimpulan dan Saran	42
VII.1 Kesimpulan.....	42
VII.2 Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	43
LAMPIRAN	50

DAFTAR TABEL

Tabel VI.1 Rata rata kadar glukosa.....	31
Tabel VI.2. Penurunan kadar glukosa darah.....	33
Tabel V.3. Persen penurunan kadar glukosa darah.....	37
Tabel VIII.1. Standarisasi water kefir.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.I water kefir.....	18
Gambar VI.2 Perubahan relatif rata-rata kadar glukosa darah untuk setiap kelompok perlakuan dengan metode induksi aloksan.	34
Gambar VI.3 Histologi pankreas menggunakan pewarnaan HE.....	38

DAFTAR LAMPIRAN

Gambar II.1 Water Kefir.....	51
Gambar B Perhitungan standarisasi water kefir	52
Gambar C Kode Etik Hewan.....	53

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	NAMA
BB	Berat Badan
C	Celsius
DM	Diabetes Mellitus
HE	Hematoxylen-Eosin
KGD	Kadar Glukosa Darah
Kg	Kilogram
ml	Mililiter
NaCl	Natrium klorida
NaOH	Natrium hidroksida
T	Waktu (hari)
WK	Water Kefir
β	Beta

Bab 1Pendahuluan

1.1 Latar belakang

Diabetes mellitus (DM) atau penyakit gula adalah sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia (peningkatan kadar glukosa dalam darah) dan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein.(dipiro,2016). Berdasarkan data internasional Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2013 lebih dari 382 juta orang di dunia menderita diabetes melitus. Indonesia merupakan salah satu negara dengan penderita diabetes yang berumur 20-79 tahun terbanyak yaitu menempati urutan ke tujuh di dunia dengan penderita 8,5 juta jiwa (IDF,2013). Indonesia menduduki peringkat ke empat terbesar setelah india, cina, dan amerika serikat dengan pertumbuhan sebesar 152% atau dari 8.426.000 orang pada tahun 2000 menjadi 21.257.000 orang di tahun 2030.(*The global diabetes community*,2014).

Berdasarkan angka prevelensi penderita Diabetes Mellitus (DM) di Indonesia, penggunaan obat anti diabetes mengalami peningkatan yang dapat berpengaruh pada prevalensi terjadinya efek samping. Berdasarkan sebuah penelitian terhadap penggunaan obat anti diabetes, diketahui bahwa efek samping dari obat anti diabetes merupakan masalah serius yang seharusnya dapat ditanggulangi. Saat ini, penelitian terkait penatalaksanaan pasien DM terfokus pada pengobatan dan perubahan gaya hidup pada pasien, 4-6 namun sedikit sekali penelitian yang melakukan pengkajian terkait efek samping terkait regimen obat anti diabetes yang diberikan pada pasien. Efek samping yang timbul dari suatu pengobatan dapat menurunkan kualitas hidup pasien, baik dari segi fisik ataupun

ekonomi. Prevalensi munculnya efek samping terkait pemberian terapi obat anti diabetes pada pasien diabetes melitus rawat jalan tidak diketahui secara pasti karena masih minimalnya penelitian tentang hal tersebut. Perlu dilakukan pengkajian terhadap potensi efek samping dengan menggunakan metode tertentu. (sutama,2017).

Terapi farmakologi dengan obat pada penyakit diabetes melitus terdiri atas hipoglikemik oral, injeksi insulin dan injeksi antidiabetes lainnya. Obat antidiabetes oral terdiri dari golongan sulfonilurea, biguanid dan tiazolidinedion. Obat antidiabetes yang penggunaannya dengan injeksi adalah insulin. (katzung,2019). Efek samping obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea mempunyai efek reaksi alergi pada kulit, hipoglikemi, anemia hemolitik. (Dipiro et al,2015). Saat ini pemerintah Indonesia menganjurkan masyarakat untuk mengkonsumsi obat berbahan tradisional karena mengingat efek sampingnya yang rendah. (Ernawati,2013), ada beberapa faktor yang mempengaruhi masyarakat dalam memilih pengobatan yaitu tingkat pendidikan, motivasi diri dan sosial ekonomi. Tingkat pendidikan yang rendah berdampak pada pengetahuan seseorang dalam masalah kesehatan khususnya pengobatan Diabetes Mellitus (DM). Umumnya orang yang berpendidikan tinggi akan lebih memilih menggunakan obat medis dan tradisional dibandingkan dengan obat medis saja. (Sari,2013).

Water kefir adalah minuman air fermentasi probiotik yang dibuat dengan menyuntikkan air dengan butir air kefir. Air kefir biji-bijian juga dikenal sebagai biji kefir manis, tanaman Gingerbeer, lebah California, tibicos, biji tibi, kompleks tibi, kristal air Jepang (Pidoux

1989; Zoe 2010; Boeitus 2011). Mikroorganisme yang ditemukan dalam butir air kefir adalah lactobacilli, lactococci, dan Yeasts (Bottazzi,dkk 1994).

Water kefir memiliki beberapa keunggulan diantaranya kadar alkohol yang dihasilkan lebih rendah dan kandungan lemak yang ada sangat sedikit jumlahnya, dibandingkan kefir berbahan baku susu (Supriono, 2008 dalam Mubin, 2016). Selain itu, dikarenakan rasanya yang sedikit asam (berasa asam ringan), maka prospek water kefir sebagai minuman kesehatan akan lebih disukai oleh masyarakat dari pada milk kefir yang rasanya asam kuat (Sampurno, 2012). Di Indonesia, kefir mulai digemari oleh masyarakat sebagai makanan fungsional, karena khasiatnya yang dipercaya secara empiris mampu mencegah dan mengobati berbagai penyakit seperti jantung, ginjal, paru-paru, hati, menurunkan kolestrol, diabetes, meningkatkan nafsu makan serta membuat tubuh menjadi segar dan berenergi (Firdausi dkk, 2010). Meskipun demikian penelitian terkait water kefir sebagai antidiabetes belum ada. Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin menguji aktivitas antidiabetes dari water kefir pada model hewan defisiensi insulin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti merumuskan suatu permasalahan,yaitu: Apakah water kefir memiliki aktivitas sebagai antidiabetes pada model hewan defisiensi insulin?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui aktivitas antidiabetes dari water kefir pada model hewan defisiensi insulin.

1.4 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Uuniversitas Bgakti Kencana. Jl. Soekarno Hatta No. 754. Pada bulan Febuari-Mei 2019.

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Definisi Diabetes

Aktivitas antidiabetes suatu bahan dapat diukur dengan *in vivo* dan atau *in vitro*. Pengukuran secara *in vivo* dapat menggunakan manusia (Bajorek and Morello, 2010; Setiawan *et al.* 2011) atau hewan coba (Lee *et al.* 2010; Lee and Jeon, 2013; Roy *et al.*, 2011; Ortiz-Andrade *et al.* 2008), sedangkan secara *in vitro* dapat menggunakan enzim pencerna karbohidrat seperti α -amilase dan atau α -glukosidase (Andrade-Cetto *et al.* 2008; Nagarani dan Kumaraguru, 2013; Kim *et al.* 2014; Lakshmanasenthil *et al.* 2014).

Jumlah penderita penyakit diabetes melitus meningkat drastis di Indonesia. Berdasarkan data *World Diabetes Foundation*, Indonesia menduduki peringkat ketujuh dunia sebagai negara penderita diabetes melitus (DM). Proporsi penduduk Indonesia tahun 2013 yang berusia diatas 15 tahun penderita DM adalah 6,9 persen. Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%), dan Kalimantan Timur (2,3%). Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter atau berdasarkan gejala, tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah (3,7%), Sulawesi Utara (3,6%), Sulawesi Selatan (3,4%) dan Nusa Tenggara Timur (3,3%) (Kemenkes, 2013).

Diabetes mellitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan pada karbohidrat, lemak, dan metabolisme protein.(Dipiro,2014). Diabetes Mellitus merupakan penyakit menahun yang ditandai kadar gula darah yang

tinggi dan gangguan metabolisme pada umumnya, yang pada perjalanannya bila tidak dikendalikan dengan baik akan menimbulkan berbagai komplikasi baik akut maupun menahun. Kelainan dasar dari penyakit ini ialah kekurangan hormon insulin yang dihasilkan oleh pankreas yaitu kekurangan jumlah dan atau dalam kerjanya. (isniati,2003).

II.2 Etiologi Diabetes

Diabetes mempunyai etiologi yang heterogen, dimana dapat mengakibatkan insufisiensi insulin. Etiologi diabetes diantaranya kelainan fungsi atau jumlah sel-sel beta yang bersifat genetik, faktor lingkungan yang mengubah fungsi dan integritas sel beta. Sistem imunitas, autoimunitas disertai pembentukan sel-sel antibodi, antipankreas dan akan menyebabkan kerusakan sel-sel pankreas insulin. Peningkatan kepekaan terhadap kerusakan sel beta oleh virus. Kemudian kelainan aktivitas insulin, Pengurangan insulin endogen juga dapat menyebabkan Diabetes Melitus (DM). (Grant,dkk.,2014).

II.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

1. DM Tipe 1

DM tipe 1 (5% -10% dari kasus) biasanya berkembang di masa kanak-kanak atau dewasa awal dan hasil dari kerusakan autoimun yang dimediasi pankreas β -sel, yang mengakibatkan defisiensi absolut insulin. Proses autoimun dimediasi oleh makrofag dan limfosit T dengan autoantibodi untuk beta-sel antigen (misalnya, antibodi sel islet, antibodi insulin). Pada DM tipe 1, gejala klasik yang umum dikeluhkan adalah poliurea, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, cepat merasa lelah, iritabilitas, dan pruritis.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) tahun 2014 menyatakan bahwa autoimun menyebabkan infiltrasi limfositik dan kehancuran islet pankreas. Kehancuran memakan waktu tetapi timbulnya penyakit ini cepat dan dapat terjadi selama beberapa hari sampai beberapa minggu. Akhirnya insulin yang dibutuhkan tubuh tidak dapat terpenuhi karena adanya kekurangan sel beta pankreas yang berfungsi memproduksi insulin. Oleh karena itu Diabetes tipe 1 membutuhkan terapi insulin, dan tidak akan merespon insulin yang menggunakan obat oral.

2. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2 (90% kasus) ditandai dengan kombinasi beberapa tingkat resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. resistensi insulin dimanifestasikan dengan peningkatan lipolisis dan produksi asam lemak bebas, peningkatan produksi glukosa hepatic, dan penurunan serapan otot rangka glukosa. Kadar insulin sedikit menurun atau masih dalam rentang normal karena insulin masih dihasilkan di sel beta pankreas, maka diabetes tipe 2 dianggap sebagai noninsulin dependent diabetes melitus (NIDDM). (Dipiro,2008)

Diabetes tipe 2 merupakan penyakit yang heterogen, di mana banyak faktor yang berpengaruh. Penyakit ini ditandai dengan adanya gangguan metabolik yaitu gangguan fungsi sel dan resistensi insulin di jaringan perifer seperti jaringan otot dan jaringan lemak, dan juga resistensi insulin di hati. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperglikemia kronik dan dalam jangka panjangnya, dapat terjadi komplikasi yang serius. Secara keseluruhan gangguan ini bersifat

merusak terhadap diri sendiri dan memburuk secara progresif dengan berjalannya waktu. Resistensi insulin dianggap sebagai salah satu mekanisme yang mendasari terjadinya diabetes tipe 2. Resistensi insulin secara dramatis mengganggu ambilan glukosa di jaringan perifer dan mengakibatkan produksi glukosa yang berlebihan oleh hati. Hal ini berpengaruh pada terjadinya hiperglikemia pada penderita diabetes tipe 2. Keadaan awal dari diabetes tipe 2 yaitu terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia, tetapi tidak terjadi hiperglikemia. Namun dengan berjalannya waktu, mekanisme kompensasi ini tidak lagi dapat menahan progresifitas penyakit ini, sehingga terjadi diabetes tipe 2.

Terjadinya resistensi pada rangsangan insulin pada pemanfaatan glukosa merupakan pencetus terjadinya obesitas dengan sindroma X (yang dikenal sebagai Sindroma Resistensi Insulin, atau Sindroma Reaven, dan ditandai dengan adanya resistensi insulin, dislipidemia, hipertensi, dan peningkatan resiko penyakit jantung) dan diabetes tipe 2. "*Glucose transporter type 4*" (GLUT-4) adalah transporter glukosa yang utama dan berperan utama pada jaringan otot dan jaringan lemak. Di jaringan otot dan lemak yang normal, GLUT-4 didaur ulang di antara membran plasma sel dan simpanan intrasellular. Bila ada insulin, kesetimbangan ini akan berubah, yang mengakibatkan terjadinya translokasi reseptor dari intraselluler ke membran plasma. Efek yang terjadi adalah meningkatnya kecepatan transportasi glukosa yang maksimal ke dalam sel. Translokasi "*Glukosa transporter type 4*" (GLUT-4) intrasellular yang dirangsang oleh insulin, sebenarnya dimulai dari ikatan insulin kepada reseptor dibagian ekstrasellular.

Defisiensi insulin mengakibatkan penurunan tingkat utilitas glukosa oleh sel jaringan tubuh sehingga kadar glukosa darah meningkat. Peningkatan mobilitas lemak dari tempat penyimpanan (jaringan adiposa) ke dalam sirkulasi yang menyebabkan kadar lemak dalam darah meningkat, kolesterol tinggi, aterosklerosis, hipertensi, jantung koroner, dan komplikasi lain peningkatan penguraian protein menjadi asam amino sehingga protein dalam jaringan menurun. (Guyton,1997).

Dalam metabolisme insulin memegang peranan penting yaitu memasukan glukosa ke dalam sel yang digunakan sebagai bahan bakar, insulin adalah suatu zat atau hormon yang di hasilkan oleh sel beta pankreas. Bila insulin tidak ada maka glukosa tidak dapat masuk ke sel dengan akibat glukosa tetap berada di pembuluh darah yang artinya kadar glukosa di dalam darah meningkat. Pada Diabetes Melitus tipe 2, jumlah insulin normal tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel yang kurang sehingga glukosa yang masuk ke sel sedikit dan glukosa dalam darah menjadi meningkat.(Misnadiarly,2006:54).

Diabetes tipe 2 ini biasanya timbul pada orang yang berumur lebih dari 30 tahun. Penyebab terjadinya diabetes tipe 2 ini adalah obesitas pada perut, dislipidemia hipertensi, kadar trigliserida tinggi, dan HDL rendah. Kadar kolesterol dapat menyebabkan resistensi insulin.(Dipiro,et al.,2015). Selain itu, dapat pula dikarenakan faktor genetik yang menyebabkan sel-sel pada beta pankreas menghasilkan insulin yang berbeda atau respon terhadap insulin yang berkurang.(Corwin,2001).

Penyebab Jarang diabetes (1% -2% dari kasus) termasuk gangguan endokrin (misalnya, acromegaly, sindrom Cushing), diabetes gestasional mellitus (GDM), penyakit pankreas eksokrin (misalnya, pankreatitis), dan obat-obatan (misalnya, glukokortikoid, pentamidin, niasin, α -interferon). komplikasi mikrovaskular termasuk retinopati, neuropati, dan nefropati. Komplikasi makrovaskular termasuk penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer.(Dipiro,2014)

II.4 Batasan Diabetes Melitus

Seseorang akan didiagnosa diabetes melitus apabila masuk dalam kriteria berikut :

1. Glukosa darah acak lebih dari 200mg/dL disertai dengan gejala diabetes yang sering muncul yaitu poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas. Tes ini dilakukan karena kadar glukosa pada orang sehat menunjukkan angka yang tidak jauh berbeda sepanjang hari. Jika hasil GDS pada orang sehat menunjukkan hasil yang sangat bervariasi tiap waktu (bisa lebih dari 200 mg/hari) dapat diartikan bahwa orang tersebut sedang bermasalah dengan gula darahnya. Berikut merupakan kriteria kadar gula normal dari hasil tes GDS, Normal (tidak menderita diabetes) di bawah 200 mg/dl, Diabetes diatas 200 mg/dl.
2. Glukosa darah puasa lebih dari 126mg/dL. Puasa diartikan sebagai tidak adanya asupan kalori selama minimal 8 jam. Tes ini dilakukan untuk mengetahui kadar gula normal atau tidak, serta memeriksa apakah mengalami prediabetes dan diabetes. Kadar gula normal dari hasil tes glukosa darah puasa yaitu normal(tidak

menderita diabetes) di bawah 108mg/dl, prediabetes 108-125 mg/dl, diabetes diatas 125 mg/dl.

3. Glukosa darah 2 jam lebih dari 200mg/dL selama Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Asupan glukosa yang direkomendasikan pada tes ini adalah 75 gram atau yang sebanding. Tes ini dilakukan untuk melihat apakah orang dengan diabetes mengkonsumsi makanan yang tepat sehingga tidak berdampak buruk pada insulin dalam tubuh. Kadar insulin yang terlalu tinggi dalam tubuh pada orang diabetes dapat menyebabkan peradangan pada pembuluh darah dan syaraf. Berikut merupakan kriteria kadar gula normal dari hasil tes glukosa darah 2 jam. Normal (tidak menderita diabetes) di bawah 140 mg/dl, prediabetes 140-199 mg/dl, diabetes 200 mg/dl atau lebih.

4. HbA1c lebih dari 6,5%. Tes tersebut harus dilakukan di laboratorium yang menggunakan metode yang disertifikasi oleh NGSP (National Glycohemoglobin Standarization Program). (Triplitt et al., ADA, 2012) HbA1c dilakukan untuk mengukur seberapa banyak glukosa yang menempel dalam sel darah merah. Tes ini juga digunakan untuk mendiagnosis diabetes dan juga dapat menunjukkan sudah seberapa baik orang dengan diabetes dapat mengontrol penyakit diabetesnya selama 2-3 bulan terakhir. Hasil tes HbA1c ini digunakan untuk memperkirakan kadar gula darah rata-rata dengan hasil rata rata normal tidak menderita diabetes) di bawah 42 mmol/mol (6%), prediabetes 42-47 mmol/mol (6-6,64%), diabetes 88 mmol/mol (6,55%).

Pemeriksaan HbA1c lebih akurat di bandingkan dengan pemeriksaan lainnya karena sel darah merah begitupula haemoglobin A1c hidup

selama 8-12 minggu di dalam tubuh. Hal ini menandakan pemeriksaan HbA1c dapat menggambarkan rata-rata gula darah selama 2-3 bulan terakhir. Sehingga pemeriksaan HbA1c merupakan indikator jangka panjang gula darah pada pasien yang baik dalam mengevaluasi kadar gula darah dibandingkan pemeriksaan gula darah sewaktu, gula darah puasa maupun gula darah 2 jam setelah makan. (Lestari desy,2018).

II.5 Terapi Diabetes Melitus

Terapi Diabetes Melitus terdiri dari terapi non farmakologi dan farmakologi. Terapi non farmakologi diantaranya olahraga, pengaturan diet, kontrol kesehatan. Untuk DM tipe 1, adalah secara fisiologis mengatur administrasi insulin dengan diet seimbang untuk mencapainya dan menjaga berat badan yang sehat. Rencana makan harus moderat dalam karbohidrat dan rendah lemak jenuh. Pasien dengan tipe 2 DM sering membutuhkan pembatasan kalori untuk meningkatkan penurunan berat badan. Latihan aerobik dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik dan dapat berkurang faktor risiko kardiovaskular, berkontribusi terhadap penurunan berat badan atau pemeliharaan, dan meningkatkan kesejahteraan. (Dipiro,2014).

➤ Terapi non farmakologi

1. Pengaturan Diet

Untuk mencapai keberhasilan dalam pelaksanaan diabetes, penderita harus melakukan pengaturan diet yang baik. Diet yang di anjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam

karbohidrat, protein dan lemak sesuai dengan kecukupan gizi baik, (Karbohidrat 60-70%, Protein 10-15%, Lemak 20-25%).

2. Olahraga

Gerak badan secara teratur dapat mengurangi resistensi insulin, sehingga insulin dapat di pergunakan dengan baik oleh tubuh. (Tjay dan Rahardja,2002). Olahraga yang disarankan diantaranya jalan atau lari pagi, berenang, dan sebagainya. (Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan,2005).

3. Kontrol Kesehatan

Seseorang harus rutin mengontrol kadar gula darah agar diketahui nilai kadar gula darah untuk mencegah terjadinya diabetes melitus supaya ada penangana yang cepat dan tepat saat terdiagnosa diabetes melitus. (Sugiarto & Suprihatin,2012).

➤ Sedangkan terapi farmakologi didasarkan pada cara pemberiannya obat hipoglikemik terdiri dari obat hipoglikemik oral dan suntik yang mengandung insulin. Saat ini ada beberapa golongan obat antidiabetes diantaranya :

1. Golongan sulfonilurea

Mekanisme utamanya adalah peningkatan sekresi insulin. Sulfonilurea mengikat reseptor sulfonilurea spesifik pada sel beta pankreas. Ikatan tersebut menutup saluran K yang tergantung pada ATP, akibatnya menurunkan keluaran kalium dan kemudian terjadi depolarisasi membrane, saluran kalsium terbuka dan kalsium masuk. Peningkatan jumlah kalsium intraseluler menyebabkan pengeluaran insulin. Efek samping sulfonilurea yang paling sering adalah hipoglikemik dan peningkatan berat badan. (Triplitt,et al.,2008)

2. Golongan biguanid

Contoh obat ini yaitu metformin, bekerja dengan cara meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin yang diproduksi oleh pankreas, tidak merangsang peningkatan produksi insulin sehingga pemakaian tunggal tidak berakibat hipoglikemia. (Kroom dan wiliams, 2013). Metformin tidak mempunyai efek langsung pada sel beta pankreas, meskipun kadar insulin menurun. Diketahui bahwa efek utama obat ini adalah menurunkan produksi glukosa melalui aktivasi enzim AMP-activated protein kinase dan meningkatkan stimulasi ambilan glukosa oleh otot-skelet dan jaringan lemak. (Katzung, 2011). Efek samping dari obat ini adalah rasa tidak nyaman pada perut atau diare pada 30% pasien. Anoreksia, mual, rasa logam dan rasa penuh pada perut juga dilaporkan terjadi. Obat diberikan pada saat atau sesudah makan. (Triplitt, et al., 2008).

3. Golongan Thiazolidinedion

Golongan ini bekerja dengan cara berikatan pada peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR Gamma), yaitu suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Obat ini juga mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Contohnya pioglitazon, rosiglitazon. Obat ini mempunyai efek samping retensi cairan. (Triplitt et al., 2008; Kroom dan wiliams, 2013).

4. Golongan α -glukosidase inhibitor

Senyawa-senyawa inhibitor α -glukosidase bekerja menghambat enzim alfa glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Enzim-enzim α -glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding

usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa post prandial pada penderita diabetes. Senyawa inhibitor α -glukosidase juga menghambat enzim α -amilase pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida di dalam lumen usus halus. Contoh obat golongan α -glukosidase inhibitor yaitu Acarbose. Obat ini merupakan obat oral yang biasanya diberikan dengan dosis 150-600 mg/hari. Obat ini efektif bagi penderita dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dl. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu. Obat-obat inhibitor α -glukosidase dapat diberikan sebagai obat tunggal atau dalam bentuk kombinasi dengan obat hipoglikemik lainnya.

Obat ini umumnya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara bertahap sampai 150-600 mg/hari. Dianjurkan untuk memberikannya bersama suap pertama setiap kali makan. Efek Samping (Soegondo, 1995b) Efek samping obat ini adalah perut kurang enak, lebih banyak flatus dan kadang-kadang diare, yang akan berkurang setelah pengobatan berlangsung lebih lama. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu. Bila diminum bersama-sama obat golongan sulfonilurea (atau dengan insulin) dapat terjadi hipoglikemia yang hanya dapat diatasi dengan glukosa murni, jadi tidak dapat diatasi dengan pemberian gula pasir. Obat ini umumnya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara

bertahap, serta dianjurkan untuk memberikannya bersama suap pertama setiap kali makan.

5. Golongan Meglitinida dan Turunan Fenilalanin

Obat-obat hipoglikemik oral golongan ini merupakan obat hipoglikemik generasi baru yang cara kerjanya mirip dengan golongan sulfonilurea. Kedua golongan senyawa hipoglikemik oral ini bekerja meningkatkan sintesis dan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. Umumnya senyawa obat hipoglikemik golongan meglitinida dan turunan fenilalanin ini dipakai dalam bentuk kombinasi dengan obat-obat antidiabetik oral lainnya. Contoh obat golongan ini yaitu Repaglinida yang merupakan turunan asam benzoat. Mempunyai efek hipoglikemik ringan sampai sedang. Diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian per oral, dan diekskresi secara cepat melalui ginjal. Efek samping yang mungkin terjadi adalah keluhan saluran cerna (Soegondo, 1995).

6. Golongan DPP-IV Inhibitor

Golongan ini menghambat degradasi glucagon like peptide I (GLP-I) dan GIP, dengan demikian meningkatkan efek kedua incretin pada fase awal sekresi insulin dan penghambatan glukagon. Efek samping obat ini yaitu resiko infeksi saluran pernafasan atas, sakit kepala dan hipersensitivitas.

Terapi nutrisi medis direkomendasikan untuk semua pasien. Untuk DM tipe 1, adalah secara fisiologis mengatur administrasi insulin dengan diet seimbang untuk mencapainya dan menjaga berat badan yang sehat. Rencana makan harus moderat dalam karbohidrat dan rendah lemak jenuh, dengan fokus pada makanan seimbang. Pasien dengan tipe 2 DM sering membutuhkan pembatasan kalori untuk

meningkatkan penurunan berat badan. Latihan aerobik dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik dan dapat berkurang faktor risiko kardiovaskular, berkontribusi terhadap penurunan berat badan atau pemeliharaan, dan meningkatkan kesejahteraan. (Dipiro,2014)

II.6 Water Kefir

Bibit kefir terdiri dari dua macam, yang lebih umum dan mudah dikenali adalah bibit kefir susu sementara yang lain adalah bibit kefir air. Bibit kefir air adalah penemuan yang relatif baru sementara sejarah bibit kefir susu berusia lebih dari 2.000 tahun, keduanya memfermentasi kefir menjadi dua macam,yaitu kefir susu dan kefir air. Secara umum keduanya bermanfaat mencegah dan mengobati tuberkulosis, maag, diare, radang usus, infeksi saluran kemih, kanker prostat dan HIV. Mereka juga membantu mengontrol hipertensi dan diabetes. (sandra,2012).

Kristal alga jepang atau water kefir ini hidup dan berasal dari Pegunungan Kaukasus Georgia, kristal alga jepang juga sebagai penghasil Oksigen, besar sekali manfaat yang bisa kita peroleh dari kristal alga jepang ini. Penduduk di Kaukasus mengetahui kemampuan dari kristal alga jepang ini dan sudah meminum air rendaman dari kristal alga jepang dari masa kanak-kanak, maka dari itu di tempat kristal alga jepang ini tumbuh penduduknya dapat berumur panjang, bisa mencapai umur 110 tahun.

Adapun yang membedakan kefir susu dengan kefir air yaitu Susu kefir diperoleh dari hasil fermentasi susu dengan adanya penambahan inokulum buji kefir. Susu kefir digunakan sebagai

prabiotik dapat menekan pertumbuhan bakteri penyebab penyakit saluran pencernaan (Yusriyah,2014). Susu kefir diperoleh dari susu kambing, susu sapi, dan susu kedelai dengan menggunakan inokulum biji kefir. Dibandingkan dengan kefir susu, air dan kelapa kefir memiliki konsistensi yang jauh lebih tipis. Susu kefir, di sisi lain, lebih tebal dan mirip dengan yogurt. Sedangkan Air kefir, di sisi lain, mengandung probiotik yang tinggi tetapi lebih rendah vitamin dan mineral utama ini karena dibuat menggunakan basis air gula.



Gambar II.I water kefir

II.7 Kandungan Water Kefir

Kefir merupakan produk fermentasi yang mengandung alkohol 0,5-1,0% dan asam laktat 0,9-1,11% (Rahman dkk., 1992). sedangkan kefir air dibuat dari campuran air, buah-buahan kering seperti kismis, potongan kecil dari lemon, dan gula pasir (Gulitz dkk., 2011). *Water*

kefir dengan bahan baku 4 jenis gula yaitu gula pasir, gula batu, *raw sugar*, dan nira tebu memiliki kisaran pH 5,91 – 5,98. Sedangkan nilai total asam berkisar 0,612-1,950%. Water kefir memiliki keunggulan di antaranya kadar alkohol yang dihasilkan lebih rendah dan kandungan lemak yang ada sangat sedikit jumlahnya dibandingkan kefir berbahan baku susu. (Sampurno,2012).

Antimikroba yang dapat di jumpai pada kefir seperti asam laktat, asam asetat, asam format, hidrogen peroksida, diasetil asetaldehid, karbondioksida, alkohol dan bakteriosin akan manfaat apabila dikonsumsi. Hal ini dikarenakan kandungan antimikroba tersebut akan meningkatkan sistem pertahanan tubuh. (Maheswari,2009 dalam Michael,2014).

Water kefir merupakan simbiosis kompleks antara bakteri dan ragi (yeast) dari *Lactobacilli* (*Lactobacilli Galactose*, *Lactobacilli brevis*, *Lactobacilli casei* subsp. *Casei*, *Lactobacilli paracasei* subsp. *Paracasei*, *Lactobacilli cesai* subsp. *Ramos*, *Lactobacilli cesai* subsp. *Tolerant*, *Lactobacilli coraciiform* subsp. *Torque ns*, *Lactobacilli fructose*, *Lactobacilli hilarities*, *Lactobacilli homophobia*, *Lactobacilli planta-rum*, *Lactobacilli pseudo plantarum*, *Lactobacilli admonishes*) dan *Streptococci/lactococci* (*Streptocococcus cremoris*, *streptocococcus faecalis*, *Streptocococcus Lactis*, *leuconostoc mesenteroides*, *Pediococcus damnosus*) serta *Yeasts* (*Saccharomyces Candida valida*, *Candida lambica*, *Kloeckera apiculenta*, *Hansenula yalbensis*). (herouder,2010).

II.8 Manfaat Water Kefir

Di Indonesia kefir mulai digemari oleh masyarakat sebagai makanan fungsional, karena khasiatnya dipercaya yang secara empiris mampu mencegah dan mengobati berbagai penyakit seperti jantung, ginjal, paru-paru, hati, menurunkan kolesterol, meningkatkan nafsu makan serta membuat tubuh menjadi segar dan berenergi. (Firdausi dkk,2010). Berdasarkan pengalaman masyarakat kefir juga bisa digunakan sebagai obat sakit tenggorokan, pilek, masuk angin, badan mudah berkeringat dingin, tidak mudah cape, sakit perut. (Hermanto,2009).

Kefir juga mempunyai manfaat untuk mengobati penyakit syaraf, benjolan di dalam tubuh, bronchitis, saemtlichen sideroblasten, serangan jantung, empedu, liver, infeksi ginjal, sakit kuning, penyakit usus, susah BAB, kurang darah, DM tipe2, serta penyakit luar dan eksim. (Merile,2010 ; Kasriadi,2011).

II.9 Uji Aktivitas Antidiabetes

Pada uji aktivitas water kefir sebagai antidiabetes diawali dengan menginduksi hewan percobaan dengan induksi aloksan dan streptozotocin. streptozotocin merupakan jenis antibiotik yang mempunyai efek toksik, pertama kali diisolasi dari jamur *Streptomyces achromogenes*. Streptozotocin merupakan derivat nitrosourea yang diisolasi dari *Streptomyces achromogenes*, mempunyai aktivitas anti-neoplasma dan antibiotik spektrum luas. Streptozotocin dapat secara langsung merusak masa kritis sel β Langerhans atau menimbulkan proses autoimun terhadap sel β (Rowland dan Bellush;1989 ; Rees dan Alcolado, 2005 dalam

Nugroho,2006). Streptozotosin (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(48yste-3-nitrosoureido)-Dglukopiranoze] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji.

Streptozotocin termasuk dalam golongan nitrourea yang artinya kelompok senyawa larut lemak yang memiliki fungsi sebagai agen pengalkilasi. Injeksi streptozotocin secara intramuskular dan subcutan tidak dianjurkan karena obat dianggap mengalami degradasi di dalam tubuh sebelum mencapai target organ yaitu pankreas. Streptozotocin sejak lama digunakan sebagai agen diabetogonik pada hewan coba karena bersifat sitotoksik spesifik bagi sel beta pankreas.

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada hewan percobaan (Szkudelski, 2008). Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada hewan tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan *Diabetes Melitus* tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pancreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa. Tingginya konsentrasi aloksan tidak mempunyai pengaruh pada jaringan percobaan lainnya. Aloksan secara selektif merusak sel dari pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin (Suharmiati,2003).

Dalam penelitian telah menunjukkan bahwa induksi dengan streptozotocain lebih baik dari pada induksi aloksan. Streptozotocain memiliki batas keamanan yang lebih baik dari pada aloksan karena rentang dosisnya yang lebar yang jarang terjadi keadaan ketosis di bandingkan aloksan. (LenzenS,2008). Induksi Streptozotocain lebih baik digunakan dalam membuat hewan model diabetes, karena mampu mempertahankan hiperglikemia dalam waktu yang lama sehingga memudahkan pengamatan terhadap patofisiologi dan komplikasi diabetes. (Szkudelski,2001).