

Pengaruh Vitamin A terhadap Sensitivitas Insulin pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2

The Effect of Vitamin A on Insulin Sensitivity in Mice Models of Type 2 Diabetes Mellitus

Novi Khila Firani¹, Prasetyo Adi¹, Peny Nurmaraya Mediyanti²

¹Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

²Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat penurunan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin (resistensi insulin). Keadaan hiperglikemia kronik menyebabkan pembentukan radikal bebas sehingga terjadi stres oksidatif melalui beberapa jalur yang dapat meningkatkan keparahan diabetes. Stres oksidatif menyebabkan penurunan sensitivitas insulin. Vitamin A sebagai antioksidan, diduga dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin A terhadap sensitivitas insulin pada DMT2. Penelitian menggunakan studi eksperimental dengan rancangan *randomized post test only controlled group design* pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan. Sampel dibagi ke dalam 5 kelompok, masing-masing terdiri 4 ekor, yaitu kontrol negatif (KN), kontrol positif model DMT2 (KP), kelompok perlakuan DMT2 yang diberi vitamin A dosis 50 mg/kgBB (VAP1), dosis 100 mg/kgBB (VAP2), dan dosis 150 mg/kgBB (VAP3). Indeks sensitivitas insulin (ISI) diukur menggunakan rumus QUICKI dengan melibatkan kadar insulin dan kadar glukosa darah puasa. Analisa data menggunakan ANOVA dan Post Hoc Test. Hasil penelitian menunjukkan ISI pada kelompok KN lebih tinggi daripada kelompok KP ($p=0,329 > p=0,276$). Ada peningkatan ISI setelah pemberian vitamin A antara kelompok perlakuan vitamin A dan kelompok KP, namun tidak berbeda signifikan ($p=0,087$), serta kelompok KN dan VAP1 ($p=0,043$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah vitamin A mempengaruhi sensitivitas insulin pada DMT2, namun dalam statistik data tersebut tidak signifikan.

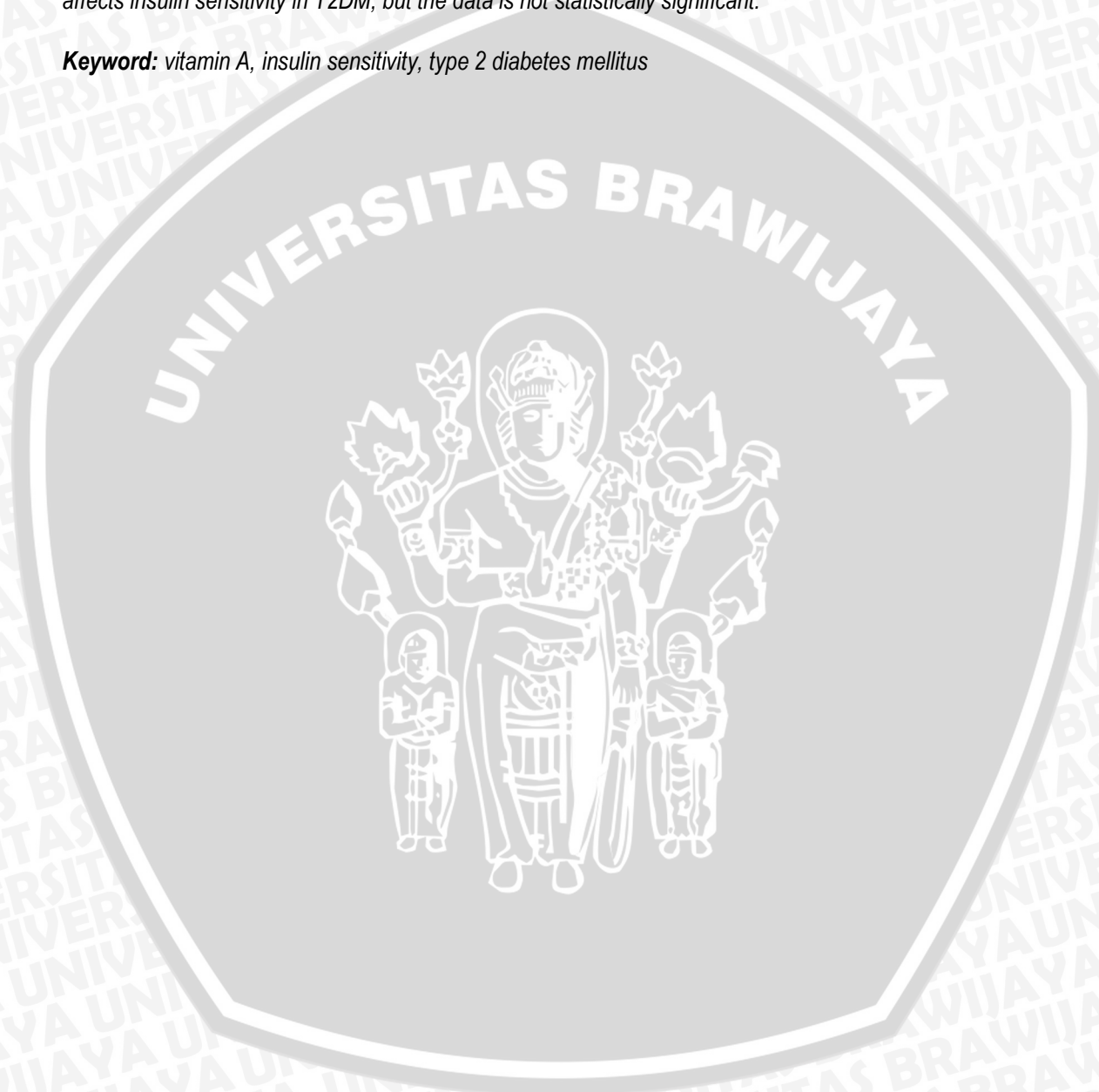
Kata kunci: vitamin A, sensitivitas insulin, diabetes melitus tipe 2

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disease caused by elevated levels of blood glucose (hyperglycemia) due to the degradation of the sensitivity of peripheral tissue to insulin (insulin resistance). The state of chronic hyperglycemia leads to the formation of free radicals causing oxidative stress through multiple pathways that can increase the severity of diabetes. Oxidative stress causes a decrease in insulin sensitivity. Vitamin A as an antioxidant is thought to improve insulin sensitivity. The purpose of this study is to determine the effect of vitamin A supplementation on insulin sensitivity in T2DM. Research using experimental study with post test only randomized controlled group design in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). The samples is divided into 5 groups, each comprises 4 rats, namely negative control (KN), positive control T2DM model (KP), the treatment group of T2DM that were given vitamin A dose of 50 mg/kg (VAP1), a dose of 100 mg/kg (VAP2), and a dose of 150 mg/kg (VAP3). Insulin sensitivity index (ISI) was

measured using the formula of QUICKI by involving insulin levels and fasting blood glucose levels. The data was analyzed by using ANOVA and Post Hoc Test. The results showed ISI group KN higher than KP group ($p=0.329 > p=0.276$). There was an increase in ISI after the administration of vitamin A between treatment group of vitamin A and KP group, but it was not different significantly ($p=0.087$), as well as KN and VAP1 group ($p=0.043$). The conclusion of this study is that vitamin A affects insulin sensitivity in T2DM, but the data is not statistically significant.

Keyword: vitamin A, insulin sensitivity, type 2 diabetes mellitus



PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah atau hiperglikemi disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein.¹ Hormon insulin yang dilepaskan oleh pankreas merupakan zat utama dalam pertahanan kadar gula darah. Penurunan insulin akibat kerusakan pankreas dapat mengakibatkan glukosa dalam darah meningkat.² Secara umum, ada beberapa jenis diabetes melitus (DM), yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus tipe gestasional, dan diabetes mellitus tipe lainnya. Jenis yang paling banyak diderita adalah diabetes mellitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 atau disebut juga dengan *Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) memiliki onset pada usia dewasa.³

Tahun 2010 pada laporan status global NCD *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa sebanyak 60% penyebab kematian semua umur di dunia adalah karena penyakit tidak menular. Sebagai penyebab kematian, DM telah menduduki peringkat ke-6. Sekitar 1,3 juta orang meninggal akibat DM dan 4% meninggal sebelum usia 70 tahun.⁴ WHO memproyeksikan bahwa DM akan menjadi 7 penyebab utama kematian pada tahun 2030. Lebih dari 80% kematian diabetes terjadi pada negara berpenghasilan rendah dan menengah.⁵ WHO memprediksikan kenaikan penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2009 pun memprediksi kenaikan penderita DM dari 7 juta pada tahun 2009 menjadi 12 juta pada tahun 2030.⁶

Beberapa pakar telah mengungkapkan beberapa hubungan antara vitamin A dengan kondisi diabetes. Di dalam plasma, konsentrasi vitamin A (retinol), *retinol-binding protein* (RBP), dan *transthyretin* (TTR) menurun pada subjek manusia dengan diabetes.⁷ Vitamin dan mineral termasuk golongan mikronutrien. Mikronutrien telah diinvestigasi sebagai pencegahan potensial dan agen terapi untuk DM tipe 1, DM tipe 2, dan komplikasi umum pada diabetes.⁸ Vitamin A, C, dan

E berperan sebagai antioksidan. Dan pada subjek diabetes, antioksidan vitamin tersebut menurun oleh karena peningkatan kebutuhan untuk mengontrol kelebihan stres oksidatif yang dihasilkan oleh abnormalitas pada metabolisme glukosa.⁹ Pada diabetes anak terjadi penurunan secara bermakna glutathione eritrosit, glutathione total, α -tokoferol plasma, dan β -karoten plasma. Penurunan antioksidan tersebut terkait dengan pembentukan senyawa penanda adanya stres oksidatif.¹⁰

Menurut Dr. Lorraine Gudas, ketua Departemen Farmakologi di Weill Corner – beserta rekan-rekannya, aktivitas sel β dapat didorong dengan vitamin A, dengan kata lain defisiensi vitamin tersebut dapat meningkatkan perkembangan terjadinya diabetes melitus tipe 2.¹¹ Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Dr. Jean Louis Chiasson, asam retinoat menginduksi normalisasi glukosa darah dan pengurangan obesitas, dengan hasil menunjukkan efek metabolik baru pada retinoid dan memungkinkan sebagai obat antiobesitas dan antidiabetik. Kekurangan diet vitamin A dapat menyebabkan penurunan kadar vitamin A pankreas, hiperglikemia, serta penurunan sekresi insulin.¹²

Dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan tersebut diatas, belum ada penelitian yang menunjukkan bagaimana pengaruh vitamin A terhadap sensitivitas insulin pada penderita DM tipe 2. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin A terhadap sensitivitas insulin pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan model diabetes melitus tipe 2. Pemberian vitamin A ini diharapkan dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada DM tipe 2.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain eksperimen murni (*true experimental design*) secara *in vivo* di laboratorium menggunakan rancangan *Randomized post test only controlled group Design*, yaitu membandingkan hasil yang didapat setelah perlakuan dengan kelompok kontrol.¹³

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang, botol minum, timbangan, gelas ukur, alat pengukur kadar GDP (*Easy Touch*), blender, spuit, ependrof, dan vacutainer. Bahan yang digunakan adalah tablet vitamin A (IPI 6000 IU) dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, diet normal, diet tinggi lemak, air minum, dan sekam.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus novvergicus*) galur Wistar dengan kriteria inklusi sebagai berikut: jantan, usia 6–8 minggu, berat 120-160 gram, dalam kondisi sehat yang ditandai dengan gerakan yang aktif, dan memiliki bulu putih dan bersih, sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah tikus putih yang mati pada saat penelitian berlangsung.

Sampel dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu:

1. Kelompok kontrol negatif (KN): diberi diet normal
2. Kelompok kontrol positif (KP): diberi diet tinggi lemak dan diinjeksi STZ
3. Kelompok perlakuan I (VAP1): diberi diet tinggi lemak, diinjeksi STZ, dan diberi vitamin A 50 mg/kgBB
4. Kelompok perlakuan II (VAP2): diberi diet tinggi lemak, diinjeksi STZ, dan diberi vitamin A 100 mg/kgBB
5. Kelompok perlakuan III (VAP3): diberi diet tinggi lemak, diinjeksi STZ, dan diberi vitamin A 150 mg/kgBB

Tikus dipelihara di dalam kandang yang diberi sekam dan diberi minum. Awalnya dilakukan adaptasi dengan pemberian diet normal sebanyak 25 gram/ekor selama 1 minggu pertama pada semua kelompok. Perlakuan hewan coba sesuai dengan *Ethical Clearance* No. 142 / EC / KEPK / 05 / 2016.

Pemberian Diet Tinggi Lemak

Pada minggu kedua memulai pemberian diet tinggi lemak 25 gram/ekor pada kelompok positif

(KP) dan kelompok perlakuan (VAP1, VAP2, VAP3). Diet tinggi lemak dibuat dengan komposisi BR1 221,75 gram, tepung terigu 123,25 gram, asam kolat 0,098 gram, kolesterol 7,105 gram, dan minyak babi 184,25 gram.¹⁴

Injeksi Streptozotocin (STZ)

Pada minggu ke-7 dilakukan penyuntikkan STZ 30 mg/kgBB secara intraperitoneal. Streptozotocin (Calbiochem, No. Katalog 572201) 100 gram dilarutkan ke dalam 3 ml buffer sitrat pH 4.5, lalu di vortex hingga homogen, sehingga dihasilkan larutan STZ stok. Larutan STZ stok disimpan pada suhu 4°C.^{14,15}

Pengukuran Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)

Setelah diinjeksi STZ, 1 minggu setelahnya (minggu ke-8) dilakukan pengukuran kadar glukosa darah pertama untuk mengkonfirmasi keadaan DM tipe 2.¹⁵ Tikus dianggap sudah DM karena $GDP \geq 126$ mg/dl dan memiliki gejala poliuria, polifagi, polidipsi, dan penurunan berat badan. Pengukuran GDP yang kedua dilakukan pada akhir minggu ke-11 (setelah pemberian vitamin A). Hal tersebut guna mengetahui adanya perbaikan kondisi resistensi insulin.

Kadar glukosa darah diukur melalui darah ujung ekor tikus (vena lateralis). Pengukuran glukosa darah menggunakan alat (*Easy Touch*) dan strip untuk pengukuran glukosa darah.

Pemberian Vitamin A

Vitamin A (IPI 6000 IU) dihaluskan dengan menggunakan blender. Pemberian vitamin A dengan cara disonde (vitamin A dilarutkan dengan aquades 2 ml) sesuai dosis pada tiap kelompok perlakuan. Pemberian vitamin A dilakukan selama 4 minggu setelah pengukuran GDP pertama (minggu ke-8 sampai ke-11).

Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Insulin

Pada awal minggu ke-12 dilakukan pembedahan tikus yang sebelumnya diinjeksi ketamin 0,2 ml (100 mg/ml). Kemudian

pengambilan darah melalui intrakardial dengan spuit dan dimasukkan ke dalam vacutainer untuk disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Serum yang telah terpisah dimasukkan ke dalam tabung endprof.

Selanjutnya dilakukan pengukuran kadar serum insulin dengan metode *immunoassay*, yaitu ELISA (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*, Rat Insulin ELISA Kit (RayBio), No. Katalog ELR-Insulin).

Perhitungan Indeks Sensitivitas Insulin (ISI)

Dengan mengetahui hasil pengukuran serum insulin yang didapat dari laboratorium dapat diperoleh indeks sensitivitas insulin dengan menggunakan rumus QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check*), yaitu indeks yang didasarkan pada rumus matematika serta fungsi logaritmik dari kadar insulin dan kadar gula darah puasa pada individu yang diukur sensitivitas insulinnya.¹⁶

Rumus QUICKI sebagai berikut:

$$\frac{1}{\log\left(\text{insulin puasa} \frac{\mu\text{U}}{\text{mL}}\right) + \log\left(\text{glukosa puasa} \frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}$$

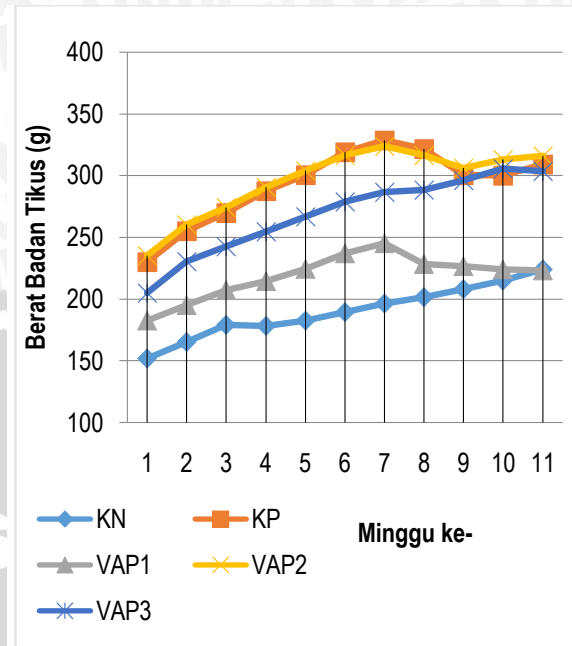
Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisa dengan menggunakan program *SPSS for windows Versi 16.0*. Hasil pengukuran tikus kontrol dan perlakuan dianalisis secara statistik dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Data diuji pertama kali menggunakan uji normalitas dan homogenitas. Apabila data berdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$) maka dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* dan *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan bermakna antar kelompok.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Hewan Coba

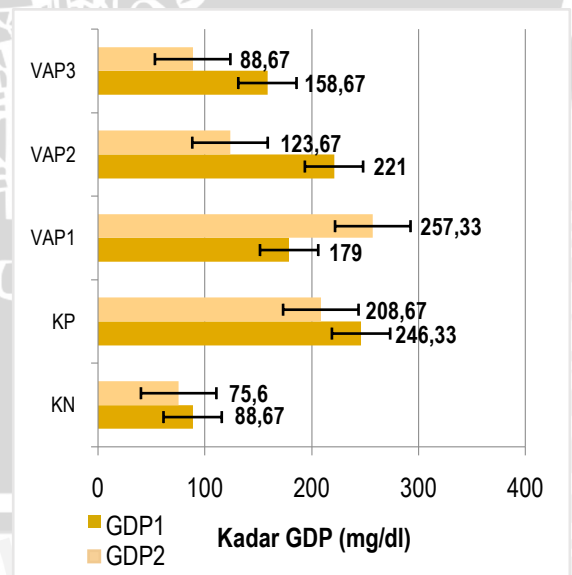
Hasil pengukuran berat badan tikus dilakukan pada 5 kelompok perlakuan yang diambil nilai rerata setiap minggu, selama 11 minggu perlakuan. Berikut adalah rerata pengukuran berat badan masing-masing kelompok:



Gambar 1. Rerata Pengukuran Berat Badan

Glukosa Darah Puasa

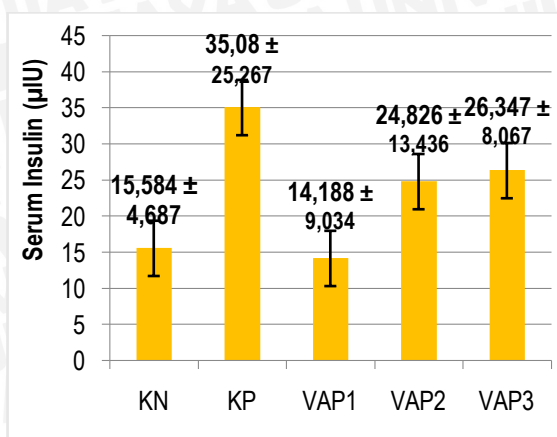
Kadar gula darah puasa normal pada tikus berkisar antara 90-110 mg/dl.¹⁷ Berikut adalah rerata glukosa darah puasa sebelum dan sesudah perlakuan masing-masing kelompok:



Gambar 2. Rerata Glukosa Darah Puasa Tikus Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kadar Serum Insulin

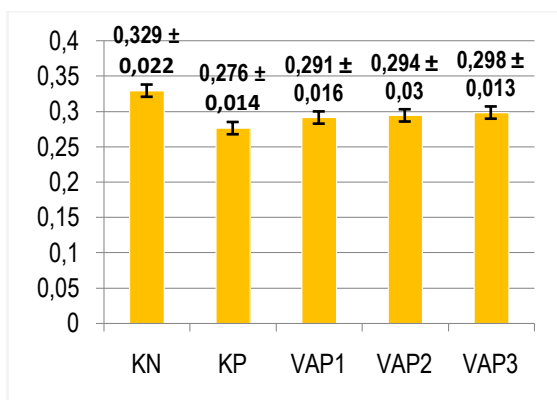
Berikut adalah rerata insulin masing-masing kelompok:



Gambar 3. Rerata Insulin Setelah Perlakuan

Indeks Sensitivitas Insulin

Berikut adalah rerata indeks sensitivitas insulin (ISI) masing-masing kelompok:



Gambar 3. Rerata Indeks Sensitivitas Insulin

Data tersebut kemudian diuji normalitas menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* dan hasil menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dengan KN $p=0,797$; KP $p=0,752$; VAP1 $p=0,891$; VAP2 $p=0,831$; VAP3 $p=0,59$ ($p > 0,05$). Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas dengan *Levene Test* dan hasil menunjukkan bahwa data homogen dengan $p=0,642$ ($p > 0,05$). Oleh karena data yang didapatkan terdistribusi normal dan homogen maka dapat digunakan uji statistik

komparasi dengan metode parametrik, yaitu *One Way ANOVA*. Pada hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa perlakuan tidak memberikan beda yang signifikan terhadap indeks sensitivitas insulin ($0,087 > 0,05$).

Tabel 1. Hasil Analisis Uji *Post Hoc* LSD

	KN	KP	VAP1	VAP2	VAP3
KN		0,009	0,043	0,063	0,094
KP	0,009		0,392	0,290	0,204
VAP1	0,043	0,392		0,828	0,652
VAP2	0,063	0,290	0,828		0,814
VAP3	0,094	0,204	0,652	0,814	

Pada uji *Post Hoc* LSD (*Least Square Differences*), hasil menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada indeks sensitivitas insulin (ISI) kelompok KN dan kelompok KP, serta kelompok KN dan kelompok perlakuan I (VAP1), yaitu 0,009 dan 0,043 ($p < 0,05$).

DISKUSI

Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Lemak dan Injeksi STZ terhadap Berat Badan dan Glukosa Darah

Berdasarkan hasil penelitian, berat badan semua kelompok secara konsisten meningkat pada minggu ke-2 hingga minggu ke-7 dengan pemberian diet tinggi lemak pada kelompok kontrol positif dan perlakuan, sedangkan diet normal pada kelompok kontrol negatif, sehingga berat badan pada kelompok KN lebih rendah dari kelompok lainnya. Pemberian asupan diet tinggi lemak merupakan salah satu metode untuk meningkatkan lemak tubuh. Kelompok yang diberi diet tinggi lemak memiliki rerata kadar kolesterol total, kolesterol LDL, triasiliserida (TG) yang lebih tinggi dibandingkan kelompok yang hanya diberi diet standar.¹⁸ Pemberian diet tinggi lemak dapat digunakan untuk memulai resistensi insulin dimana merupakan fitur penting dari DM tipe 2, atau dapat disimpulkan bahwa diet tinggi lemak dapat dijadikan sebagai agen pradiabetes.¹⁵

Perubahan berat badan dipengaruhi oleh jumlah energi yang dikeluarkan terhadap jumlah energi yang digunakan. Oleh karena itu, jika

pengeluaran energi masih rendah, sedangkan diet yang dikonsumsi berlebihan, maka akan terjadi peningkatan berat badan.¹⁹ Pada minggu ke-8 berdasarkan data berat badan tikus mengalami penurunan. Penurunan berat badan merupakan salah satu tanda mulai terjadinya DM tipe 2, setelah dilakukan pemeriksaan glukosa darah sebelumnya (GDP1). Pada penderita diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan penurunan berat badan. Hal tersebut disebabkan oleh adanya proses lipolisis. Lipolisis adalah dekomposisi atau pemecahan lemak, yang menghasilkan asam lemak bebas (FFA=free fatty acid). Pengeluaran FFA dari jaringan adiposa/lemak dipengaruhi oleh beberapa hormon yang mempengaruhi laju esterifikasi/lipolisis, salah satunya adalah hormon insulin. Insulin menghambat pembebasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa diikuti oleh penurunan asam lemak bebas pada plasma. Peningkatan FFA di dalam plasma memperkuat terjadinya resistensi insulin dan meningkatkan glukoneogenesis di hepar, mempercepat hiperglikemia, serta oksidasi FFA dapat meningkatkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang dapat berakibat pada kerusakan endotel.²⁰

Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Lemak dan Injeksi STZ terhadap Sensitivitas Insulin

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa terdapat penurunan indeks sensitivitas insulin (ISI) yang signifikan dimana rerata terendah ada pada kelompok kontrol positif (KP) yaitu 0,276. ISI merupakan indeks yang menunjukkan bagaimana tubuh merespon terhadap insulin yang berfungsi sebagai hormon yang mengontrol glukosa dalam plasma agar dapat diserap oleh sel-sel tubuh. Rendahnya angka ISI menunjukkan pula sensitivitas tubuh terhadap insulin yang rendah atau resisten terhadap insulin. Hal tersebut merupakan mekanisme terjadinya diabetes melitus tipe 2.²¹

Diet tinggi lemak menyebabkan hiperinsulinemia yang akan menyebabkan peningkatan kerja bagian dari adiposit sehingga terjadi hipertrofi. Kemudian terbentuk adiposit baru secara terus menerus hingga menjadi hiperplasi

adiposit dan FFA semakin meningkat. Peningkatan FFA di dalam plasma akan mempengaruhi kerja insulin, menurunkan pengambilan/uptake glukosa, glikolisis, dan sintesis glikogen. Berdasarkan penelitian sebelumnya, pemberian diet tinggi lemak selama ± 8 minggu dapat menyebabkan resistensi insulin oleh karena penumpukan lemak visceral, menyebabkan peningkatan FFA di hepar, sirkulasi trigliserida, serta produksi glukosa hepatik.²²

STZ merupakan zat yang dapat mengganggu metabolisme insulin sehingga dapat terjadi diabetes melitus dengan merusak sel-sel pankreas. STZ bekerja dengan cara mencegah sintesis DNA. STZ masuk ke dalam sel pankreas melalui GLUT2 (*Glucose transporter 2*) dan menyebabkan alkalisasi pada DNA. Untuk dapat menginduksi terjadinya diabetes, STZ akan menginduksi aktivasi dari ribosilasi *poliadenosine diphosphate* dan pelepasan *nitric oxide* yang menyebabkan rusaknya sel pankreas.^{23,24}

Pengaruh Vitamin A terhadap Sensitivitas Insulin

Berdasarkan hasil penelitian, terapi dengan cara pemberian vitamin A memiliki dampak positif dalam meningkatkan sensitivitas insulin yang telah diinjeksi STZ. Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa target retinol pada diabetes melitus tipe 2 adalah radikal bebas dan gen yang terlibat dalam metabolisme insulin dan obesitas. Vitamin A merupakan antioksidan kuat yang memiliki potensi dalam mengubah ekspresi gen. Disamping itu, vitamin A mengatur pelepasan insulin dan homeostasis energi.²⁵

Pembentukan radikal bebas terjadi pada diabetes mellitus tipe 2 melalui proses hiperglikemi. Hiperglikemi menyebabkan glikasi protein nonenzimatik (*advanced glycation end products=AGEs*), jalur poliol sorbitol (aldose reduktase), jalur protein kinase C (PKC), dan autooksidasi glukosa. Hal tersebut merupakan proses yang dapat mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif yang menyebabkan peningkatan modifikasi pada lipid, DNA, dan protein jaringan. Modifikasi tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal tersebut

merupakan awal dari terbentuknya kerusakan oksidatif (stres oksidatif). Selain itu, stres oksidatif memiliki kontribusi pula dalam perburukan dan perkembangan terjadinya komplikasi DM.²⁶ Vitamin A dalam bentuk *retinoic acid* (RA) dapat menghambat atau menurunkan aktivitas jalur protein kinase C (PKC). Jika aktivitas jalur PKC dihambat menambah sensitivitas insulin.^{26,27}

Berdasarkan hasil analisis dengan menggunakan uji statistik *One Way ANOVA* didapatkan bahwa indeks sensitivitas insulin (ISI) tidak berbeda signifikan terhadap rerata ISI tikus putih tiap kelompok ($0,087 > 0,05$). Hal ini dapat disebabkan salah satunya adalah adanya variasi data yang terlalu besar akibat asupan makanan yang diberikan (diet tinggi lemak) tidak dikonsumsi secara menyeluruh sesuai dengan takarannya. Berdasarkan hasil analisis uji *Post Hoc LSD* menunjukkan bahwa terdapat beda yang signifikan pada kelompok kontrol negatif (KN) dengan kelompok perlakuan vitamin A dosis 50 mg/kgBB (VAP1), yaitu $0,043$ ($p < 0,05$). Dosis vitamin A 50 mg/kgBB merupakan dosis minimal dalam penelitian ini, dimana dalam perhitungannya rata-rata berat badan tikus ± 300 gram ($0,3$ kg), sehingga dosis dalam kelompok VAP1 adalah 15 mg (50.000 IU).

Dalam penelitian sebelumnya, dengan pemberian vitamin A dengan dosis 100.000 IU (30 mg) pada hari alternatif selama lima hari pada tikus menghasilkan penurunan pada *in vitro* peroksidasi lipid pada jaringan, namun pemberiannya yang berlebihan dapat menyebabkan efek toksik.²⁸ Dosis toksik akut vitamin A adalah 25.000 IU/kgBB, sedangkan dosis toksik kronik vitamin A adalah 4.000 IU/kgBB.²⁹ Hal tersebut membuktikan bahwa dengan dosis rendah (15 mg) sudah cukup memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif (KN).

KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah:

1. Indeks sensitivitas insulin pada tikus kelompok kontrol positif (KP) lebih rendah daripada kelompok kontrol negatif (KN), tetapi tidak signifikan. Indeks sensitivitas insulin pada tikus kelompok perlakuan (VAP1, VAP2, dan VAP3) lebih rendah dari kelompok kontrol negatif (KN) dan lebih tinggi dari kelompok kontrol positif (KP), tetapi tidak signifikan.
2. Vitamin A dapat meningkatkan indeks sensitivitas insulin pada tikus model diabetes melitus tipe 2, dimana pada kelompok VAP1 memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif (KN).

SARAN

Saran yang dapat diambil dari penelitian ini adalah:

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan parameter lain, seperti HOMA (*Homeostatic Model Assessment*), yaitu metode untuk menilai fungsi sel β dan resistensi insulin (IR) dengan melibatkan insulin dan glukosa darah.
2. Diperlukan pengukuran sensitivitas insulin sebelum dilakukan perlakuan pada hewan coba.

DAFTAR PUSTAKA

1. Le Roith, D., Taylor, S.I., and Olefsky, J.M. *Diabetes Mellitus A Fundamental and Clinical Text*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004; p. 457.
2. Chairunnisa, Ririn. Pengaruh Jumlah Pasta Tomat terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Mencit Diabetes. *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*. 2011; 1:1-12.
3. Pavri, S.K.R. *Essentials of Diabetes Mellitus and It's Treatment by Homoeopathy*. New Delhi: B. Jain Publishers (P) LTD. 2001; p.1-2.
4. Kemenkes. *Diabetes Melitus Penyebab Kematian Nomor 6 di Dunia: Kemenkes Tawarkan Solusi Cerdik Melalui Posbind*. Online [WWW]. 2013. <http://www.depkes.go.id/article/view/2383/diabetes-melitus-penyebab-kematian-nomor-6-di-dunia-kemenkes-tawarkan-solusi-cerdik-melalui-posbindu.html> [diakses tanggal 25 Januari 2015].
5. WHO. *Diabetes*. Online [WWW]. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [diakses tanggal 29 Mei 2015].
6. PERKENI. *Konsensus: Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*. Jakarta: PB PERKENI. 2015; hal. 1-30.
7. Basu, T.K. and Basualdo C. Vitamin A Homeostasis and Diabetes Mellitus. [Abstract]. *Nutrition*. 1997; 13 (9): 804-6.
8. O'Connell B.S, M.S, R.D, and L.D. Select Vitamins and Minerals In The Management of Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2001; 14 (3).
9. Ramos, R.V., Laura, G.L.A., Elina, M.C.B., and Donaji, B.A.A. Vitamins and Type 2 Diabetes. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*. 2015; 15: 54-63.
10. Haffner, S.M. The importance of hyperglycemia in the non fasting state to the development cardiovascular state. *Endocrine Review*. 1999; 19 (5): 583-92.
11. Whiteman H. *Could Vitamin A Deficiency Be A Cause of Type 2 Diabetes?* Online [WWW]. 2015. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/288199.php> [diakses tanggal 28 Juni 2015].
12. Trasino, S.E., Benoit, Y.D., dan Gudas, L.J. Vitamin A Deficiency Causes Hyperglycemia and Loss of Pancreatic β -Cell Mass. [Abstract]. *J Biol Chem*. 2015; 290 (3): 1456-73.
13. Walsh, Kieran. *Oxford Textbook of Medical Education*. Oxford: Oxford. 2013; p. 635.
14. Handayani W., Rudijanto A., dan Indra M.R. Susu Kedelai Menurunkan Resistensi Insulin pada *Rattus Norvegicus* Model Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2009; 25 (2).
15. Zhang, M., Lv, X.Y., Li, J., Xu, Z.G., and Chen, L. The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Experimental Diabetes Research*. 2008; p.1-9.
16. Katz, A., Nambi, S.S., Mather, K., Baron, A.D., Follmann, D.A., Sullivan, G., and Quon, M.J. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. [Abstract]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (7).
17. Rita R., Yerizel E., Asbiran N., Kadri H. Pengaruh Ekstrak Mengkudu Terhadap Kadar Malondialdehid Darah dan Aktivitas Katalase Tikus DM yang Diinduksi Aloksa. *Majalah Kedokteran Andalas*. 2009; 33 (1): 58.
18. Harsa, I.M.S. Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak terhadap Profil Lemak Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Bagian Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*. 2014; 3 (1).
19. Swift D.L, et al. The Role of Exercise And Physical Activity in Weight Loss And Maintenance. *Progress in Cardiovascular Disease*. 2014; 56 (4): 441-447.
20. Murray, R.K., Daryl, K.G., Rodwell, V.W. *Biokimia Harper*. Edisi 27. Diterjemahkan oleh Brahm U. Jakarta: EGC. 2006; hal. 505.
21. Nugroho, A.E. *Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi Dan Mekanisme Aksi*

- Diabetogenik. *Biodiversitas*. 2006; 7 (4): 378-382.
22. Mawarti, H., Ratnawati, R., dan Lyrawati, D. Epigallocatechin Gallate Menghambat Resistensi Insulin pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2012; 27 (1): 43-50.
23. Tripathi V. and Verma J. 2014. Different Models Used to Induced Diabetes: A Comprehensive Review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014; 6 (6).
24. Eleazu C.O. et al. Review of The Mechanism of Cell Death Resulting from Streptozotocin Challenge In Experimental Animals, Its Practical Use And Potential Risk to Humans. Dalam Eleazu et al. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. Online [WWW]. 2013. <http://www.idmdonline.com> [diakses tanggal 13 Mei 2015].
25. Iqbal, S. dan Naseem, I. Role of Vitamin A in Type 2 Diabetes Melitus Biology: Effects of Intervention Therapy in A Deficient State. *Nutrition*. 2015; 31 (7): 901-907.
26. Setiawan, B. dan Suhartono, E. Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2005; 55 (2): 86-91.
27. Pessin, J.E. dan Saltiel, A.R. Signaling Pathway in Insulin Action: Molecular Targets of Insulin Resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106 (2): 165-169.
28. Kartha, V.N. dan Krishnamurthy, S. Antioxidant Function of Vitamin A. *Int. J. Vitamin Nutrition Res*. 1977; 47(4):394-401.
29. Rosenbloom, M. *Vitamin Toxicity*. Medscape. Online [WWW]. 2015. <http://www.emedicine.medscape.com/article/819426-overview> [diakses tanggal 29 Agustus 2016].