



Pengaruh Pemberian Minyak Ikan Lemuru Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus *Wistar* Hiperglikemia

Dea Amanda Caressa^{1*}, Annis Catur Adi¹, Sri Adiningsih¹, Septyaningrum Putri Purwoto², dan Adi Pranoto³

¹Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya ²Program Studi Pendidikan Olahraga, STKIP PGRI Bangkalan, Bangkalan

³Program Studi Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

Diterima: Oktober 2021

Direview: November 2021

Dimuat: Juli 2022

ABSTRACT

This study aimed to analyze the effect of giving lemuru fish oil on reducing fasting blood glucose levels in rats with hyperglycemia. This research is an experimental laboratory with The Randomized Post Test Only Control Group Design. The sample of this study was 25 male Rattus Norvegicus Strain Wistar rats, aged 2-3 months which were divided into five groups. The data analysis technique used one-way ANOVA and Tukey HSD tests. In the one-way ANOVA test, the P value (0.001) < 0.05. The results of Tukey HSD showed that the average GDP level was between K0 and K1 (P < 0.005), P1 and K1 (P < 0.005), P2 and K1 (P < 0.005), P3 and K1 (P < 0.005), while K0 and P1, K0 with P2, K0 with P3, P1 with P2, P1 with P3, and P2 with P3 showed no significant difference (P > 0.05). Based on the results of the study, it was concluded that there was a significant difference in the effect of giving lemuru fish oil (sardinella lemuru) on fasting blood glucose levels. There was a significant difference between K0 and K1, P1 and K1, P2 and K1, P3 and K1, while K0 and P1, K0 and P2, K0 and P3, P1 and P2, P1 and P3, and P2 and P3 did not show significant differences.

Keywords: Lemuru fish oil, omega-3, hyperglycemia, fasting blood glucose levels

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan menganalisis efek pemberian minyak ikan lemuru terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus dengan hiperglikemia. Penelitian ini merupakan *experimental laboratories* dengan rancangan *The Randomized Post Test Only Control Group Design*. Sampel penelitian ini adalah 25 ekor tikus jenis *Rattus Norvegicus Strain Wistar* jantan, usia 2-3 bulan yang dibagi menjadi lima kelompok. Teknik analisis data menggunakan uji *one-way ANOVA* dan *Tukey HSD*. Pada uji *one-way ANOVA* didapatkan nilai P (0,001) < 0,05. Hasil *Tukey HSD* didapatkan rata-rata kadar GDP antara K₀ dengan K₁ (P < 0,005), P₁ dengan K₁ (P < 0,005), P₂ dengan K₁ (P < 0,005), P₃ dengan K₁ (P < 0,005), sedangkan K₀ dengan P₁, K₀ dengan P₂, K₀ dengan P₃, P₁ dengan P₂, P₁ dengan P₃, dan P₂ dengan P₃ tidak menunjukkan perbedaan signifikan (P > 0,05). Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa terdapat perbedaan pengaruh yang

signifikan pemberian minyak ikan lemuru (*sardinella lemuru*) terhadap kadar glukosa darah puasa. Terdapat perbedaan yang signifikan antara K₀ dengan K₁, P₁ dengan K₁, P₂ dengan K₁, P₃ dengan K₁, sedangkan K₀ dengan P₁, K₀ dengan P₂, K₀ dengan P₃, P₁ dengan P₂, P₁ dengan P₃, dan P₂ dengan P₃ tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Kata Kunci: Minyak ikan lemuru, omega-3, hiperglikemia, kadar glukosa darah puasa

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu kasus yang menjadi masalah kesehatan dunia yang dinyatakan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai masalah epidemi secara global, sehingga memerlukan penanganan yang cepat dan tepat (WHO, 2019). DM termasuk golongan penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia, sehingga dapat berdampak terhadap gangguan sekresi insulin, aktivitas insulin, gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (*American Diabetes Association* (ADA), 2018). Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan tingkat prevalensi DM di dunia usia 20-79 tahun mencapai 463 juta orang atau setara dengan 9,3% dari total penduduk pada usia 20-79 tahun. Tingkat prevalensi DM diperkirakan meningkat seiring penambahan usia menjadi 111,2 juta orang pada usia 65-79 tahun atau setara dengan 19,9% (IDF, 2017). Indonesia merupakan salah satu negara dengan penderita DM terbanyak keempat di dunia setelah India, China, dan Amerika Serikat, dengan tingkat prevalensi penderita DM mencapai 21,3 juta orang pada tahun 2030 (WHO, 2015). Hal ini merupakan proyeksi di masa mendatang. Sehingga diperlukan perhatian yang khusus akan prevalensi penderita DM tidak semakin meningkat.

Berbagai faktor yang mempengaruhi peningkatan jumlah penderita DM disebabkan oleh perubahan gaya hidup akibat transisi gizi terdiri dari 2 hal yaitu perubahan pola makan dan pola aktifitas

(Akrom et al., 2014). Perubahan gaya hidup seperti konsumsi makanan tinggi karbohidrat, lemak, dan gula, serta kurangnya aktivitas fisik dapat memicu terjadinya penyakit DM (Yao et al., 2016). Selain itu, perkembangan teknologi pangan juga dapat berkontribusi dalam perubahan pola konsumsi masyarakat dari makanan rebusan menjadi makanan gorengan. Sebagian besar makanan gorengan ditemukan di rumah tangga dengan menggunakan minyak jelantah (minyak goreng yang digunakan berulang kali) (Thadeus, 2015). Minyak jelantah diperkirakan sudah mengalami kerusakan akibat pemutusan rantai C karbon, karena suhu panas dengan peningkatan angka peroksida minyak goreng tersebut (Ghidurus et al., 2015).

Margarin adalah salah satu sumber lemak nabati yang mengandung 36-64% dari total asupan lemak trans. Ghafoorunisa (2018) dalam penelitiannya melaporkan bahwa individu dengan DM tipe 2 yang mengkonsumsi tinggi asam lemak trans (TFA) secara signifikan meningkatkan kadar glukosa darah postprandial (Ghafoorunissa, 2018). Pemberian margarin selama 3 minggu pada tikus putih wistar dengan kadar 2% atau sekitar 180,60±3,050 mg/dL secara signifikan meningkatkan kadar glukosa darah, hal ini disebabkan tingginya konsentrasi TFA dan kemungkinan pengaruh dari isomer TFA (Larasati et al., 2016). Peningkatan asupan TFA juga dapat mempengaruhi peningkatan konsentrasi *diacylglycerol*, yang dapat mengakibatkan aktifitas protein kinase θ

semakin tinggi yang akan berdampak pada fosforilasi *Insulin Receptor Substrate* (IRS) pada asam amino serina dan tidak memerlukan *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K)/Akt. Hal ini akan menghalangi translokasi *Glucose Transporter Type 4* (GLUT4) yang mengakibatkan glukosa tetap berada di ekstrasel (Bernal, 2006).

Penderita DM yang mengonsumsi obat anti DM yang memiliki berbagai efek samping. Efek samping yang ditimbulkan, seperti mual (*definite*) pada pemakaian *metformin* sebesar 18,53% dan *glimpiride* 13,33% (Sutama et al., 2017). Pemakaian *metformin* menyebabkan adanya abnormalitas pada sistem saraf dan menyebabkan tremor (Drugs.com, 2015; Ting et al., 2006). Selain *metformin* dan *glimpiride* juga ada *glibenklamid*. *Glibenklamid* memiliki potensi menimbulkan efek samping hipoglikemia sebesar 15,79%, hal ini disebabkan karena *glibenklamid* dapat menstimulasi sel beta pankreas untuk meningkatkan produksi insulin, sehingga menyebabkan penurunan glukosa darah (Ogbru et al., 2015; Sutama et al., 2017). Hingga saat ini pengobatan DM masih ditujukan dengan prinsip farmakologi, sedangkan obat anti diabetes oral memiliki berbagai efek samping yang tidak diinginkan, maka beberapa ahli memiliki ide untuk mengubah sistem pengobatan tradisional untuk DM yang relatif lebih aman dibandingkan dengan sistem farmakologi (Lodhe, 2011).

Obat untuk penderita DM juga ada yang berupa obat-obatan tradisional meliputi sumber hayati dan hewani. Indonesia merupakan negara maritim yang mempunyai kekayaan akan hasil laut salah satunya adalah berbagai jenis ikan.

Pemanfaatan minyak ikan digunakan luas sebagai suplemen makanan. Di Indonesia terdapat beberapa jenis ikan

yang mengandung kadar asam lemak omega 3 tinggi, seperti ikan lemuru (*Sardinella lemuru*). Namun, sebagian besar dimasyarakat minyak ikan lemuru masih digunakan sebagai bahan pakan ternak. Padahal beberapa kandungan yang terdapat dalam minyak ikan, seperti vitamin E, omega 3, vitamin A, omega 6, vitamin D, squalen, dan vitamin K (Ulven et al., 2011). Kandungan kadar omega-3 pada minyak ikan lemuru dari hasil pengalengan sebesar 29,68%. Selain itu, minyak ikan dengan asam lemak omega-3 memiliki sifat antioksidan (Engström et al., 2019). Secara normal, asam lemak ini diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan (Raghu & Venkatesan, 2018). Minyak ikan lemuru memiliki kandungan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) sebesar 75% dari total asam lemak (Winarno, 2004). Omega-3 PUFA, *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) memiliki fungsi penting terhadap penyakit kardiovaskular, kardiometabolik, dan peningkatan sistem imun dalam tubuh (Mahmood Freije & Nedham Awadh, 2011). Penelitian ini juga didukung oleh Webel et al. (2012) bahwa diet minyak ikan yang mengandung omega-3, mempunyai efek menguntungkan terhadap penyakit degeneratif kronik, antara lain penyakit kardiovaskuler (Webel & Higgins, 2012), rheumatoid arthritis (Calder, 2012), diabetes dan penyakit autoimun (Chapkin et al., 2011), serta kanker (Cockbain et al., 2012; Vaughan et al., 2012). Kandungan omega-3 yang terdapat di dalam minyak ikan dapat mengendalikan kandungan glukosa darah dan meningkatkan produksi insulin pada sel beta langerhans (Minarul, 2014).

Atas dasar hal tersebut maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis efek pemberian minyak ikan lemuru (*sardinella lemuru*) terhadap

penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus dengan hiperglikemia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan *experimental laboratories*. Teknik pengambilan sampel dan pengelompokan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan cara teknik acak sederhana (*simple random sampling*). Teknik acak Sampel pada penelitian ini menggunakan *Rattus Norvegicus Strain Wistar* yang didapatkan dari tempat pembiakan melalui UPT Hewan Coba Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Besar sampel penelitian yang digunakan ditentukan dengan menggunakan rumus Federer 1995 didapatkan setiap kelompok berjumlah 6 sampel, sehingga total sample berjumlah 30 ekor. Kriteria inklusi dalam penelitian ini, yaitu tikus jantan galur (*Rattus Norvegicus Strain Wistar*), usia 2 – 3 bulan dengan berat 150-200 gram, tikus tidak memiliki kelainan anatomis yang dapat dilihat dari ciri-ciri, seperti bermata jernih, bulu mengkilap, aktif, memiliki feces baik dan tidak lembek, belum digunakan sebagai sampel penelitian. Kriteria eksklusi, yaitu tikus terlihat sakit atau mati selama masa adaptasi dan penelitian.

Penelitian ini dilakukan di Lab. Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga selama 6 minggu dengan rincian 1 minggu adaptasi, 2 minggu induksi dan 3 minggu intervensi. Sampel secara random dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (K_0) diberikan diet normal, kelompok kontrol positif (K_1) diberikan induksi margarin (2,3g/hari/ekor) selama 2 minggu kemudian diberikan diet normal selama 2 minggu, kelompok perlakuan 1 (P_1) diberikan induksi margarin selama 2 minggu (2,3g/hari/ekor) kemudian diberikan intervensi minyak ikan lemuru selama 3 minggu dengan dosis 0,34 ml/kgBB, kelompok perlakuan 2 (P_2) diberikan induksi margarin (2,3g/hari/ekor) selama 2 minggu kemudian diberikan intervensi minyak ikan lemuru selama 3 minggu dengan dosis 0,67 ml/kgBB dan kelompok perlakuan 3 (P_3) diberikan induksi margarin (2,3g/hari/ekor) selama 2 minggu kemudian diberikan intervensi minyak ikan lemuru selama 3 minggu dengan dosis 1,34 ml/kgBB. Penentuan dosis ekstrak minyak ikan lemuru pada penelitian didasarkan pada perhitungan tabel konversi dosis dan penelitian-penelitian sebelumnya sebagai berikut

Tabel 1 Konversi Perhitungan Dosis Pada Tikus

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 Kg	Kucing 2 Kg	Kera 4 Kg	Anjing 12 Kg	Manusia 70 Kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,2	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 Kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 Kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 Kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 Kg	0,008	0,06	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 Kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Hewan coba ditempatkan pada suhu ruangan $26\pm 2^{\circ}\text{C}$ dengan kelembapan 50-60% dan pencahayaan diatur dengan siklus gelap terang dengan regulasi 12 jam terang dan 12 jam gelap. Kandang tikus berukuran 30 x 45 x 20 cm, terbuat dari plastik tertutup kawat kasa yang dilengkapi tempat makan dan botol minum, setiap kandang di isi 3 ekor tikus. Pemberian minyak ikan lemuru dilakukan pada pukul 07.00 WIB dengan cara disonde, sedangkan pemberian makan dilakukan pada pukul 10.00 WIB dengan takaran 40 gram/tikus/24 jam. Penelitian ini mengikuti prinsip-prinsip kesejahteraan hewan coba dalam ilmu eksperimental yang diterbitkan dalam Konvensi Eropa untuk Perlindungan Hewan Vertebrata. Seluruh prosedur penelitian ini telah mendapatkan *Ethical Approval* dari Komisi Etik Penelitian FKG Universitas Airlangga nomor 410/HRECC.FODM/VII/2021.

Pemberian pakan menggunakan merk BRAVO 512, dengan komposisi air maks 12%, protein kasar 20,67%, lemak kasar 7,6%, serat kasar maks 5%, abu maks 7%, kalsium 0,9-1,1%, dan fosfor 0,6-0,9%. Kandungan bahan induksi TFA pada bahan makanan terlebih dahulu di uji dengan metode *Gas Chromatography*, sehingga diperoleh hasil dari hasil margarin yang dicairkan dengan suhu $>250^{\circ}\text{C}$ dengan 6 kali pengulangan yang memiliki kandungan TFA 3,8% per 100 gram bahan makanan. Pada penelitian ini juga menganalisis kandungan minyak ikan lemuru yang dilakukan sebelum dan setelah pemurnian yaitu hasil analisis menunjukkan bahwa total asam lemak sebelum pemurnian atau kasar sebesar 83,29%. Jadi minyak lemuru juga dianalisis sebelum dan setelah pemurnian. Hasil uji profil asam lemak minyak ikan lemuru kasar SFA (35,05%) yang didominasi oleh asam palmitat

(16,89%), MUFA (14,15%), yang didominasi oleh asam Palmitoleat (7,89%), PUFA (34,10%) yang didominasi oleh EPA sebesar 19,10% dan DHA sebesar 10,50%. Sedangkan pada minyak ikan lemuru setelah dilakukan pemurnian menunjukkan penurunan nilai asam lemak bebas yaitu terdiri dari SFA (32,71%) yang didominasi oleh asam palmitat (16,89%), MUFA (13,15%), yang didominasi oleh asam Palmitoleat (7,27%), PUFA (31,16%) yang didominasi oleh EPA sebesar 18,05% dan DHA sebesar 9,37%. Dan untuk analisis nilai peroksida yaitu 4,15 mEq/kg. Penelitian ini melakukan pemurnian dengan menggunakan metode mekanik dengan bahan bentonit dan arang aktif.

Pengambilan sampel darah dilakukan pada ventrikel kiri jantung tikus sebanyak 1-2 mL. Pengambilan darah dilakukan 24 jam pasca pemberian minyak ikan lemuru hari terakhir. Darah dicentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Pengukuran glukosa darah puasa dilakukan setelah intervensi menggunakan metode spektrofotometri dengan alat spektrofotometer satuan konsentrasi mg/dL.

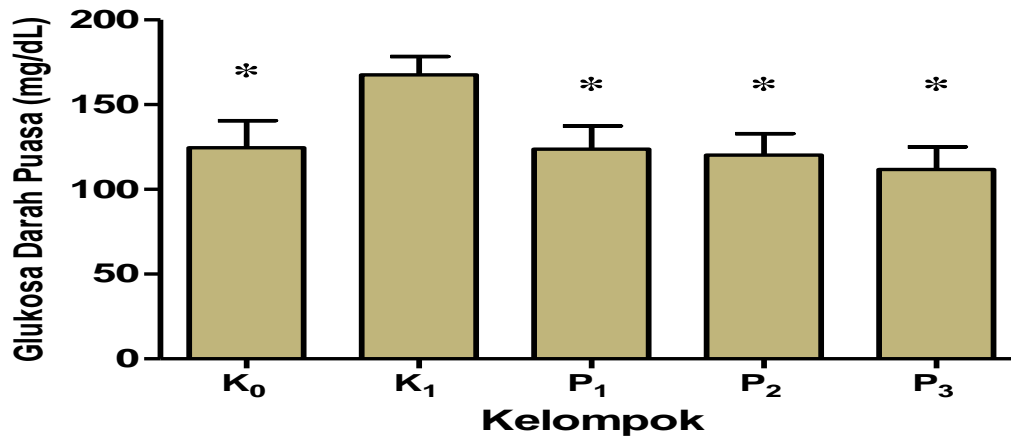
Analisis statistika menggunakan software SPSS versi 21. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, sedangkan uji homogenitas menggunakan uji *Levene test*. Uji beda menggunakan *one-way ANOVA* dan dilanjutkan uji *Tukey HSD post-hoc test*. Seluruh data ditampilkan dengan $\text{mean}\pm\text{SD}$. Semua analisis statistika menggunakan taraf signifikan ($P < 0.05$).

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar glukosa darah puasa setelah intervensi minyak ikan lemuru pada K_0 ($124,60 \pm 15,92$ mg/dL), K_1 ($167,60 \pm 10,81$ mg/dL), P_1 ($123,80 \pm 13,65$

mg/dL), P₂ (120,20 ± 12,76 mg/dL), P₃ (111,80 ± 13,31 mg/dL). Untuk lebih

jelas lihat Gambar 1 berikut.



Keterangan: K₀ (Kelompok kontrol negatif (diet normal tanpa induksi ALT)); K₁ (Kelompok kontrol positif (diet normal+induksi ALT dan tanpa Perlakuan MIL)); P₁ (Induksi ALT dan Perlakuan MIL 0,34 ml/kgBB); P₂ (Induksi ALT dan Perlakuan MIL 0,67 ml/kgBB); P₃ (Induksi ALT dan Perlakuan MIL 1,34 ml/kgBB). Data ditampilkan dengan *mean ± Standard Deviation (SD)*. *p*-Value diperoleh menggunakan uji beda *one-way ANOVA* dan dilanjutkan uji *Tukey Honestly Significant Difference (HSD) post-hoc test*. (*) Signifikan vs. K₁ (*P* < 0,05).

Gambar 1. Rata-rata Kadar Glukosa Darah Puasa Hewan Coba

Berdasarkan Gambar 1 terlihat bahwa kadar GDP pada P₃ lebih rendah dibandingkan dengan K₀, K₁, P₁, dan P₂. Selanjutnya dilakukan Uji normalitas, menunjukkan distribusi kadar glukosa darah puasa (GDP) setelah induksi adalah normal (*p*>0,05), maka analisis selanjutnya dengan uji homogenitas dengan menggunakan uji *Levene Test*, menunjukkan distribusi data kadar glukosa darah puasa (GDP) adalah homogen (*p*>0,5). Setelah memenuhi prasyarat tersebut maka dilakukan analisis uji Anova.

Hasil analisis *one-way ANOVA* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata kadar GDP (*P* < 0,001). Hasil analisis *Tukey HSD post-hoc test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara K₀ dengan K₁ (*P* < 0,001), P₁ dengan K₁ (*P* < 0,001), P₂ dengan K₁ (*P* < 0,001), P₃ dengan K₁ (*P* < 0,001), sedangkan K₀ dengan P₁, K₀ dengan P₂, K₀ dengan P₃, P₁ dengan P₂, P₁ dengan P₃, dan P₂ dengan P₃ tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (*P* > 0,05). Yang diperjelas pada tabel dibawah ini.

Tabel 2 Tukey HSD post-hoc test

Kelompok	Keterangan
K ₀ dengan K ₁	Berbeda signifikan
P ₁ dengan K ₁	Berbeda Signifikan
P ₃ dengan K ₁	Berbeda Signifikan
P ₃ dengan K ₁	Berbeda Signifikan
K ₀ dengan P ₁	Tidak berbeda signifikan
K ₀ dengan P ₂	Tidak berbeda signifikan
K ₀ dengan P ₃	Tidak berbeda signifikan
P ₁ dengan P ₂	Tidak berbeda signifikan
P ₁ dengan P ₃	Tidak berbeda signifikan
P ₂ dengan P ₃	Tidak berbeda signifikan

PEMBAHASAN

Trans Fatty Acid (TFA) yang diperoleh dari bahan makanan dapat mengakibatkan terjadinya akumulasi dalam bentuk Triacylglycerol dan Phospholipid di dalam liver dan otot yang dapat menciptakan metabolit, yaitu *Diacylglycerol* (DAG), ceramide, sehingga menyebabkan aktivasi protein kinase (PKC θ). Aktivasi PKC θ menyebabkan peningkatan serin/treonine kinase serta serine phosphorylation pada insulin receptor substrat (IRS)-1, dan mengakibatkan penurunan aktivitas *phosphoinositol 3 kinase* (PI3K). Penurunan aktivasi PI3K oleh IRS menyebabkan penurunan translokasi GLUT4 pada permukaan membran, sehingga mengakibatkan transport gula dari darah ke jaringan terhambat (Weickert, 2012). Reaksi dari mekanisme tersebut cukup cepat dan dapat menginduksi resistensi insulin dalam beberapa hari bahkan jam dalam merespon terhadap influx lemak dalam jumlah yang besar (Kumar & Satish, 2014). Kadar glukosa darah yang terjadi peningkatan juga dapat mengakibatkan penambahan terbentuknya ROS, melalui reaksi oksidasi yang mendorong lebih banyak elektron NADH dan FADH₂

masuk ke dalam rantai transport elektron (Suarsana et al., 2011).

TFA yang meningkat dalam darah akan berpengaruh pada sensitivitas insulin dan berdampak pada kemampuan sel-sel beta pankreas dalam mensekresi insulin untuk melepaskan insulin yang berdampak terhadap terjadinya hiperinsulinemia sehingga menyebabkan resistensi insulin (American Diabetes Association, 2017; Karpe et al., 2011). Latar belakang dari peningkatan kadar gula darah puasa yaitu keluaran glukosa hati yang mengalami penambahan namun juga mengakibatkan lipolisis jaringan adiposa berkurang yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia dan mengarah pada terjadinya DMT2 (Ley et al., 2014). Menurut Wulandari (2010), tikus dalam kondisi hiperglikemia saat puasa mempunyai jumlah kadar gula darah puasa >135 mg/dL.

Beberapa studi dalam suatu populasi in vivo telah menyarankan bahwa konsumsi minyak ikan secara teratur bisa mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (Kris-Etherton et al., 2002). Kandungan omega 3 pada minyak ikan lebih tinggi dibandingkan dengan minyak nabati (Rubio-Rodríguez et al., 2010). Ikan lemuru merupakan salah satu

jenis ikan tropis yang memiliki kandungan asam lemak omega-3 yang tinggi. Hal tersebut disebabkan habitat ikan lemuru banyak memakan plankton maupun alga-alga kecil yang banyak menghasilkan elemen asam lemak omega-3. Ikan terbagi kedalam tiga golongan berdasarkan kandungan lemak, yaitu ikan dengan kandungan lemak rendah ($\leq 2\%$), kandungan lemak sedang (2-3%), dan kandungan lemak tinggi ($\geq 4\%$) (Winarno, 2004). Asam lemak pada minyak ikan memiliki perbedaan kandungan tergantung dari wilayah penangkapan, waktu penangkapan,

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa kadar glukosa darah puasa pada tikus galur wistar jantan yang diberi minyak ikan lemuru dengan dosis 1,34 ml/KgBB selama 3 minggu menunjukkan penurunan kadar glukosa darah puasa lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Hasil uji *one-way ANOVA* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan secara signifikan rerata kadar glukosa darah puasa antar kelompok kontrol vs. kelompok perlakuan. Hasil uji *Tukey HSD post-hoc test* menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan (P1, P2, P3) menunjukkan perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol positif (K_1) ($P < 0,05$), hal tersebut menunjukkan bahwa semua dosis mempunyai efek yang sama pada penurunan kadar glukosa darah puasa. Hal ini kemungkinan disebabkan kondisi biologis yang berbeda pada setiap tikus dalam menerima perlakuan yang diberikan. Kemungkinan lain karena adanya kandungan omega 3 terutama EPA dan DHA yang terdapat pada minyak ikan lemuru. Minyak ikan lemuru memiliki kandungan omega 3 yang tinggi yaitu EPA dan DHA. Kandungan EPA minyak ikan lemuru setelah pemurnian menggunakan metode mekanik sebesar 18,05% w/w dan DHA sebesar 9,37% w/w.

ukuran ikan, jenis, makanan, tempat hidup, dan lain-lain (Ibrahim et al., 2015). Minyak ikan yang berkualitas dapat dinilai berdasarkan parameter oksidasi yang meliputi nilai peroksida (PV) ≤ 5 meq/kg, nilai anisidin ≤ 20 meq/kg, total oksidasi (totox) $\leq 26,00$ meq/kg dan bilangan asam lemak bebas $\leq 1,50\%$ (IFOS, 2014). Pada penelitian ini dilakukan uji peroksida minyak ikan lemuru dengan nilai 4,15 meq/kg yang berarti tidak melebihi ambang nilai batas peroksida sehingga minyak tersebut aman untuk dikonsumsi.

Asam lemak omega 3 memiliki efek sebagai kontrol glikemik dan profil lipid. Padahal kontrol glikemik, asam lemak omega 3 dapat menyebabkan terjadinya penurunan glukosa darah serta peningkatan sensitivitas insulin melalui stimulasi sekresi GLP-1, penurunan stres retikulum endoplasma, dan perbaikan fungsi dari mitokondria (Iwase et al., 2015). Penelitian yang dilakukan Wang et al. (2018) membuktikan bahwa diet LCHP yang dikombinasikan dengan suplementasi omega-3 PUFA secara efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa dan meminimalkan fluktuasi glukosa darah postprandial, dimana omega-3 PUFA dapat menurunkan glukoneogenesis asam amino dengan menghambat aktivitas enzim ALT hati (Wang et al., 2017). Penelitian di Italia didapatkan bahwa dengan memberikan suplemen Omega-3 selama 12 minggu dapat menurunkan kadar glukosa puasa 12% (De Caterina et al., 2007). Girón et al. (1999) dalam penelitiannya melaporkan bahwa konsumsi Omega-3 dapat menurunkan kadar gula darah dengan meningkatkan transporter GLUT-4 yang akan menginduksi transport glukosa ke otot. Penelitian lain juga melaporkan hasil yang sama bahwa terdapat penurunan kadar glukosa puasa setelah pemberian Omega-3 pada tikus dengan kondisi DM (Hussein et al.,

2011). Studi selanjutnya juga melaporkan bahwa suplementasi omega-3 dengan dosis 4g/hari selama sepuluh minggu menyebabkan terjadinya peningkatan sensitivitas insulin pada sampel manusia (Farsi et al., 2014).

Asam lemak omega-3 pada minyak ikan yang lebih dominan adalah EPA dan DHA (Manduapessy, 2017). Ikan lemuru mengandung 13,7% EPA, 8,9 DHA, dan 26,8 % total omega-3 dari total minyak (Estiasih & Ahmadi, 2012; Sarker, 2020). Berbagai penelitian menyebutkan bahwa omega-3 dapat menekan kadar trigliserida, meningkatkan HDL, menghambat agregasi platelet, menekan stres oksidatif dan inflamasi (Raghu & Venkatesan, 2018). Penelitian ini juga didukung oleh Webel & Higgins (2012) bahwa diet minyak ikan yang memiliki kandungan omega-3, mempunyai efek menguntungkan terhadap penyakit, rheumatoid arthritis (Calder, 2012), diabetes dan penyakit autoimun (Chapkin et al., 2011), serta kanker (Cockbain et al., 2012; Vaughan et al., 2012). DHA juga telah dibuktikan memiliki sifat antioksidan pada berbagai sel (Sharma et al., 2012). DHA dapat menekan aktivasi faktor transkripsi sensitif oksidan (Martorell et al., 2014). Pemberian omega-3 dapat memperbaiki fungsi endotel pada sindroma metabolik (Fuentes et al., 2018). Pemberian omega-3 dosis 2 gr/hari selama 12 minggu pada penderita sindrom metabolik menunjukkan hasil penurunan IL-6, kadar trigliserida, total kolesterol, glukosa darah puasa dan disfungsi endotel yang diukur menggunakan *Flow Mediated Dilatation* (FMD) (Jiang et al., 2012).

Suplementasi dengan n-3 LC-PUFAs dapat meningkatkan beberapa fitur sindrom metabolik terkait obesitas seperti resistensi insulin, hiperglikemik, hipertensi, dan dislipidemia dengan menurunkan trigliserida plasma (Kromhout et al., 2011; Lorente et al.,

2013). Penelitian tersebut didukung oleh beberapa penelitian lain bahwa Omega-3 PUFA, DHA dan EPA pada minyak ikan efektif dalam mengurangi trigliserida pada DMT2, menghambat terjadinya inflamasi, meningkatkan sensitivitas insulin sistemik, menurunkan kadar sCD163 dan memperbaiki homeostatis sel beta pankreas yang kemungkinan dikarenakan adanya penurunan konsentrasi NEFA (Farsi, 2016; Flachs et al., 2014; Gao et al., 2017; Itsiopoulos et al., 2018; Keapai et al., 2016; Oh et al., 2010; Pingali et al., 2020; Rossi et al., 2015; Toupchian et al., 2016; Xin et al., 2012). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Da Oh Young et al (2011) memperlihatkan bahwa G protein-coupled reseptor 120 (GPR120) berfungsi sebagai reseptor/sensor u-3 FA, stimulasi GPR120 dengan u-3 FAs atau agonis kimia yang berdampak pada antiinflamasi yang luas pada sel RAW 264,7 monositik dan makrofag intraperitoneal primer dan peradangan pada jaringan yang diatasi oleh makrofag kronis yang merupakan proses dari resistensi insulin yang mengarah pada terjadinya gangguan pada sel beta pankreas pada pasien obesitas (Oh et al., 2010).

Pada penelitian yang dilakukan Blesky et al (2007) bahwa dosis minyak ikan lemuru sebesar 0,55ml/100gr pada tikus yang dikonversikan dengan dosis menggunakan berat 200gr menjadi $0,55\text{ml} \times 2 = 1,1\text{ml}/200\text{gr}$ dalam 21 hari efektif dalam menurunkan jumlah kadar glukosa darah dan TNF Alfa pada tikus yang diinduksi diabetes mellitus. Dan menurut Patterson et al (2012), bahwa dosis efektif omega 3 yang diberikan kepada manusia yaitu diantara 3 hingga 5 gram/hari.

Peneliti memiliki keterbatasan pada uji toksisitas dikarenakan tidak bisa mengontrol secara langsung terkait analisis arthemia salina. Akurasi hasil tidak memenuhi target yang diinginkan

dikarenakan keterbatasan pada laboran. Analisis toksisitas menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) yang harus tersedia bahan yang cukup seperti salinitas air yang sudah disesuaikan dengan kondisi organisme yang menjadi parameter saat dilakukan analisis. Penelitian ini tidak memakai variasi lama waktu pemberian minyak ikan lemuru (*Sardinella lemuru*), hanya menggunakan variasi dosis sehingga belum dapat membandingkan efek pada lamanya pemberian minyak ikan lemuru (*Sardinella lemuru*) pada waktu yang berbeda.

SIMPULAN

Pemanfaatan minyak ikan lemuru bisa mulai diaplikasikan di Indonesia mengingat potensinya yang cukup besar untuk penyakit prediabetes. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menambah jumlah variabel yang diteliti yaitu perbedaan minyak ikan lemuru dengan jenis minyak ikan lainnya yang dikaitkan dengan penurunan kadar glukosa darah dan resistensi insulin. Sebelum minyak ikan lemuru dikomersialkan maka perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait pemberian minyak ikan lemuru terhadap sampel manusia yaitu disesuaikan dengan kelompok usia dan kondisi fisiologis yang berbeda-beda, sasaran diutamakan pada orang sehat terlebih dahulu serta mencermati dosis terkecil. Hal tersebut dilakukan agar minyak sesuai standar SNI dan layak untuk dikonsumsi manusia. Konsumsi minyak ikan lemuru pada orang dewasa yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah dan resistensi insulin direkomendasikan dengan menggunakan dosis 19 mL atau setara dengan 1-2 sendok makan per hari yaitu dapat dilihat dari efek dan daya terima.

Terdapat perbedaan pengaruh yang signifikan pemberian minyak ikan lemuru (*Sardinella lemuru*) terhadap kadar

glukosa darah puasa (GDP) pada tikus galur wistar jantan yang diinduksi asam lemak trans (margarin) atau diet tinggi lemak. Rerata kadar glukosa darah puasa terendah terjadi pada kelompok perlakuan 3 (P₃) sebesar 111,8±11,91, yaitu kelompok dengan pemberian dosis minyak ikan lemuru sebesar 1,34 ml/KgBB, hal tersebut disebabkan karena tingginya kandungan Omega 3 terutama EPA dan DHA pada minyak ikan lemuru yang telah dimurnikan yaitu sebesar 18,05% dan 9,37%.

Terbatasnya bukti penelitian yang menjelaskan terkait pengaruh pemberian minyak ikan lemuru (*Sardinella lemuru*) terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa, sehingga diperlukan penelitian lanjutan yang dapat menegakkan teori lanjutan terkait pengaruh pemberian minyak ikan lemuru dengan kadar glukosa darah puasa.

DAFTAR RUJUKAN

1. Akrom, Harjanti, & Armansyah. (2014). Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Umbi Ketela Rambat (*Ipomoea batatas* P) (EEUKR) pada Mencit Swiss yang Diinduksi Aloksan. *Pharmaciana*, 4(1), 65–76.
2. American Diabetes Association. (2017). *Standards of Medical Care in Diabetes*. *Diabetes Care*. 38(1), S1–S93.
3. American Diabetes Association (ADA). (2018). *Standards of medical care in diabetes*. *Diabetes Care*. 37(suppl 1): S1.
4. Calder, P. C. (2012). Long-chain fatty acids and inflammation. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(2), 284–289. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000067>
5. Chapkin, R. S., McMurray, D. N., Davidson, L. A., Patil, B. S., Fan, Y.-Y., & Lupton, J. R. (2011). Bioactive dietary long-chain fatty

- acids: Emerging mechanisms of action. *British Journal of Nutrition*, 100(6), 1152–1157. <https://doi.org/10.1017/S0007114508992576>
6. Cockbain, A. J., Toogood, G. J., & Hull, M. A. (2012). Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Gut*, 61(1), 135–149. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.233718>
 7. De Caterina, R., Madonna, R., Bertolotto, A., & Schmidt, E. B. (2007). n-3 Fatty Acids in the Treatment of Diabetic Patients: Biological rationale and clinical data. *Diabetes Care*, 30(4), 1012–1026. <https://doi.org/10.2337/dc06-1332>
 8. Drugs.com. (2015). *Glimepiride Side Effects*. 2015. ([Http://www.drugs.com/sfx/glimepirideside—Effects.html](http://www.drugs.com/sfx/glimepirideside—Effects.html). Diakses 5 februari 2021).
 9. Engström, K., Saldeen, A.-S., Yang, B., Mehta, J. L., & Saldeen, T. (2019). Effect of fish oils containing different amounts of EPA, DHA, and antioxidants on plasma and brain fatty acids and brain nitric oxide synthase activity in rats. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 114(4), 206–213. <https://doi.org/10.3109/03009730903268958>
 10. Estiasih, & Ahmadi. (2012). 2012. Pembuatan trigliserida kaya asam lemak ω-3 dari minyak hasil samping pengalengan ikan lemuru (*Sardinella longiceps*). *Jurnal Teknologi Pertanian*, 5(3), 116–128.
 11. Farsi, D. (2016). *Prevalence of obesity in elementary school children and its association with dental caries*. *Saudi Med J*, 12, 37.
 12. Farsi, P. F., Djazayery, A., Eshraghian, M. R., Koohdani, F., Saboor-Yaraghi, A. A., Derakhshanian, H., Zarei, M., Javanbakht, M. H., & Djalali, M. (2014). Effects of supplementation with omega-3 on insulin sensitivity and non-esterified free fatty acid (NEFA) in type 2 diabetic patients. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(4), 335–340. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002861>
 13. Flachs, P., Rossmeisl, M., & Kopecky, J. (2014). The Effect of n-3 Fatty Acids on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity. *Physiological Research*, S93–S118. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932715>
 14. Fuentes, N. R., Kim, E., Fan, Y.-Y., & Chapkin, R. S. (2018). Omega-3 fatty acids, membrane remodeling and cancer prevention. *Molecular Aspects of Medicine*, 64, 79–91. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.04.001>
 15. Gao, H., Geng, T., Huang, T., & Zhao, Q. (2017). Fish oil supplementation and insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0528-0>
 16. Ghafoorunissa. (2018). Role of trans fatty acids in health and challenges to their reduction in Indian foods. *Asia Pac J Clin Nutr*, 17(1), 212–215.
 17. Ghidurus, Turtoi, Boskou, & Niculita. (2015). Nutritional and

- Health Aspects Related to Frying (I). *Romanian Biotechnological Letters*, 15(5), 121–123.
18. Girón, M. D., Salto, R., Hortelano, P., Periago, J. L., Vargas, A. M., & Suárez, M. D. (1999). Increased diaphragm expression of GLUT4 in control and streptozotocin-diabetic rats by fish oil-supplemented diets. *Lipids*, 34(8), 801–807. <https://doi.org/10.1007/s11745-999-0426-0>
 19. Hussein, J., Mostafa, E., El-Waseef, M., El-Khayat, Z., Badawy, E., & Medhat, D. (2011). Effect of Omega-3 Fatty Acids on Erythrocyte Membrane in Diabetic Rats. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4(3), 234–239. <https://doi.org/10.3889/MJMS.1857-5773.2011.0180>
 20. Ibrahim, Suptijah, & Yogaswara. (2015). Karakterisasi Minyak Ikan Dari Hasil Samping Industri Penepungan Ikan Lemuru (*Sardinella Lemuru*) Dengan Metode Pemurnian Alkali. *Dinamika Maritim*, 1, 1–7.
 21. IDF. (2017). *International Diabetes Federation Diabetes Atlas 8th ed2017*.
 22. Itsiopoulos, C., Marx, W., Mayr, H. L., Tatuco-Babet, O. A., Dash, S. R., George, E. S., Trakman, G. L., Kelly, J. T., Thomas, C. J., & Brazionis, L. (2018). The role of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in the management of type 2 diabetes mellitus: A narrative review. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 14, 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2018.02.002>
 23. Iwase, Y., Kamei, N., & Takeda-Morishita, M. (2015). Antidiabetic Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: From Mechanism to Therapeutic Possibilities. *Pharmacology & Pharmacy*, 06(03), 190–200. <https://doi.org/10.4236/pp.2015.63020>
 24. Jiang, Zhu, & Meginley. (2012). Identification of a molecular signature underlying inhibition of mammary carcinoma growth by dietary n-3 fatty acids. *Cancer Res*, 72, fatty acids. *Cancer Res*. 2012, 72, 3795–3806.
 25. Karpe, F., Dickmann, J. R., & Frayn, K. N. (2011). Fatty Acids, Obesity, and Insulin Resistance: Time for a Reevaluation. *Diabetes*, 60(10), 2441–2449. <https://doi.org/10.2337/db11-0425>
 26. Keapai, W., Apichai, S., Amornlerdpison, D., & Lailerd, N. (2016). Evaluation of fish oil-rich in MUFAs for anti-diabetic and anti-inflammation potential in experimental type 2 diabetic rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 20(6), 581. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2016.20.6.581>
 27. Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., & Appel, L. J. (2002). Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 106(21), 2747–2757. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000038493.65177.94>
 28. Kromhout, D., Geleijnse, J. M., de Goede, J., Oude Griep, L. M., Mulder, B. J. M., de Boer, M.-J., Deckers, J. W., Boersma, E., Zock, P. L., & Giltay, E. J. (2011). N-3 Fatty Acids, Ventricular Arrhythmia-Related Events, and Fatal Myocardial Infarction in Postmyocardial

- Infarction Patients With Diabetes. *Diabetes Care*, 34(12), 2515–2520.
<https://doi.org/10.2337/dc11-0896>
29. Kumar, S., & Satish, C. (2014). Insulin Resistance. *Asian Pacific Journal of Health Sciences*, 1(4s), 71–78.
30. Larasati, R., Wirjatmadi, B., & Merryana, A. (2016). Pengaruh Pemberian Trans Fatty Acid (Tfa) Dari Margarin Dan Minyak Kelapa Sawit Yang Dipanaskan Berulang Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Wistar. *The Indonesian Journal of Public Health*, II(1), 69–77.
31. Ley, S. H., Hamdy, O., Mohan, V., & Hu, F. B. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: Dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*, 383(9933), 1999–2007.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60613-9)
32. Lorente, C., Costa, A., Carretero, S., Zabala, M., & Martinez, A. (2013). Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: A review of the evidence. *Journal of Physiology and Biochemistry volume*, 69, 633–651.
33. Mahmood Freije, A., & Nedham Awadh, M. (2011). Fatty acid compositions of *Turbo coronatus* Gmelin 1791. *British Food Journal*, 112(10), 1049–1062.
<https://doi.org/10.1108/00070701011080195>
34. Manduapessy. (2017). *Profil Asam Lemak Ikan Layang Segar (Decapterus macrosama)*. *Majalah Biam Vol 13 (1): 42-46* Winarno, F.G. (2002). *Kimia Pangan dan Gizi*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
35. Martorell, M., Capó, X., Sureda, A., Batle, J. M., Llompарт, I., Argelich, E., Tur, J. A., & Pons, A. (2014). Effect of DHA on plasma fatty acid availability and oxidative stress during training season and football exercise. *Food & Function*, 5(8), 1920.
<https://doi.org/10.1039/C4FO00229F>
36. Minarul, I. (2014). Effects of Conjugated Linoleic Acid and Hilsha Fish Oil (Tenulosa Ilisha) on Alloxan Induced Diabetes Mellitus in Sprague Dawley Rats. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 05(08).
<https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000412>
37. Ogburu, Williams, & Marks. (2015). *Insulin: Drug Facts, Side Effects and Dosing*. ([Http://www.medicinenet.com/insulin/article.htm](http://www.medicinenet.com/insulin/article.htm). Diakses 5 februari 2021).
38. Oh, D. Y., Talukdar, S., Bae, E. J., Imamura, T., Morinaga, H., Fan, W., Li, P., Lu, W. J., Watkins, S. M., & Olefsky, J. M. (2010). GPR120 Is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects. *Cell*, 142(5), 687–698.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.041>
39. Pingali, U., Nutalapati, C., & Illendulla, V. S. (2020). Evaluation of the Effect of Fish Oil Alone and in Combination with a Proprietary Chromium Complex on Endothelial Dysfunction, Systemic Inflammation and Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus – A Randomized, Double-Blind,

- Placebo-Controlled Clinical Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, Volume 13*, 31–42. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S220046>
40. Raghu, B., & Venkatesan, P. (2018). Effect of n-3 fatty acid supplementation on blood glucose, lipid profile and cytokines in humans: A pilot study. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 23(1), 85–88. <https://doi.org/10.1007/s12291-008-0020-8>
41. Rossi, A. S., Lombardo, Y. B., Lacorte, J.-M., Chicco, A. G., Rouault, C., Slama, G., & Rizkalla, S. W. (2015). Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(2), R486–R494. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00846.2004>
42. Rubio-Rodríguez, N., Beltrán, S., Jaime, I., de Diego, S. M., Sanz, M. T., & Carballido, J. R. (2010). Production of omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrates: A review. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2009.10.006>
43. Sarker, S. (2020). By-products of fish-oil refinery as potential substrates for biogas production in Norway: A preliminary study. *Results in Engineering*, 6, 100137. <https://doi.org/10.1016/j.rineng.2020.100137>
44. Sharma, Katyal, Grewal, Behera, & Budhiraja. (2012). Effect of Antioxidants Such as β Carotene, Vitamin C and Vitamin E on Oxidative Stress, Thermal Hyperalgesia and Cold Allodynia in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *The International Journal of Pharmacology*, 1531–2976.
45. Suarsana, I. N., Utama, I. H., Agung, I. G., & Suartini, A. (2011). Pengaruh Hiperglikemia dan Vitamin E pada Kadar Malonaldehida dan Enzim Antioksidan Intrasel Jaringan Pankreas Tikus. *Majalah Kedokteran Bandung*, 43(2), 72–76. <https://doi.org/10.15395/mkb.v43n2.46>
46. Sutama, Achmad, & Rachma. (2017). Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*, 2(2), 45–50.
47. Thadeus, M. (2015). *Dampak Konsumsi Minyak Jelantah Terhadap Kerusakan Oksidatif DNA (Kajian Aspek: Biologi Molekuler dan Imunologi)*, Yogyakarta.
48. Ting, Szeto, Chan, Ma, & Chow. (2006). Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*, 166(18), 1975–1979.
49. Toupchian, O., Sotoudeh, G., Mansoori, A., Nasli-Esfahani, E., Djalali, M., Keshavarz, S. A., & Koohdani, F. (2016). Effects of DHA-enriched fish oil on monocyte/macrophage activation marker sCD163, asymmetric dimethyl arginine, and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(4), 798–807.

- <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.02.013>
50. Ulven, S. M., Kirkhus, B., Lamglait, A., Basu, S., Elind, E., Haider, T., Berge, K., Vik, H., & Pedersen, J. I. (2011). Metabolic Effects of Krill Oil are Essentially Similar to Those of Fish Oil but at Lower Dose of EPA and DHA, in Healthy Volunteers. *Lipids*, 46(1), 37–46.
<https://doi.org/10.1007/s11745-010-3490-4>
51. Vaughan, R. A., Garcia-Smith, R., Bisoffi, M., Conn, C. A., & Trujillo, K. A. (2012). Conjugated linoleic acid or omega 3 fatty acids increase mitochondrial biosynthesis and metabolism in skeletal muscle cells. *Lipids in Health and Disease*, 11(1), 142.
<https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-142>
52. Wang, L. Z., Cheung, C. Y., Tapp, R. J., Hamzah, H., Tan, G., Ting, D., Lamoureux, E., & Wong, T. Y. (2017). Availability and variability in guidelines on diabetic retinopathy screening in Asian countries. *British Journal of Ophthalmology*, 101(10), 1352–1360.
<https://doi.org/10.1136/bjophthal-mol-2016-310002>
53. Webel, A. R., & Higgins, P. A. (2012). The Relationship Between Social Roles and Self-Management Behavior in Women Living with HIV/AIDS. *Women's Health Issues*, 22(1), e27–e33.
<https://doi.org/10.1016/j.whi.2011.05.010>
54. WHO. (2015). *Diabetes Programme about World Diabetes Day 2015*.
55. WHO. (2019). *Classification of Diabetes Mellitus 2019*.
56. Winarno. (2004). *Kimia Pangan dan Gizi. Jakarta (ID): Gramedia Pustaka Utama*.
57. Xin, W., Wei, W., & Li, X. (2012). Effect of Fish Oil Supplementation on Fasting Vascular Endothelial Function in Humans: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, 7(9), e46028.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046028>.
58. Yao, F., Zhang, M., & Chen, L. (2016). 5'-Monophosphate-activated protein kinase (AMPK) improves autophagic activity in diabetes and diabetic complications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(1), 20–25.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.009>.