



Research article

Profilaksis Ekstrak Brokoli terhadap Kadar Gula Darah pada Tikus putih yang Diinduksi Deksametason

PUTU AMANDA SILCIE F.S.U¹, MOH. FATHI ILMAWAN², FITRI HANDAJANI³,
FRANSISCUS O. H. PRASETYADI⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah

²Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah

³Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah

⁴Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah

Alamat e mail penulis korespondensi: amandasilcie@gmail.com

Abstract

Chronic hyperglycemia is a hallmark of the metabolic illness diabetes mellitus. Glucocorticoids, including dexamethasone, often cause drug-induced hyperglycemia and drug-induced diabetes. Prophylactic therapy with natural ingredients, such as broccoli, which contains antidiabetic, antihyperglycemic, antioxidant and anti-inflammatory agents from its flavonoid compounds is needed to prevent or reduce hyperglycemia and the risk of T2DM. This investigation attempts to ascertain the impact of preemptive broccoli extract (*Brassica oleracea* var. *italica*) administration as an inhibitor against the rise in rats' fasting blood glucose levels brought on by dexamethasone induction. 24 Wistar male white rats (*Rattus norvegicus*) were divided into 3 different groups; K(-) = no treatment, K(+) = subcutaneous dexamethasone induction 10 mg/KgBB/day for 10 days, KP = prophylaxis of broccoli extract 1000 mg/KgBB/day for 7 days and broccoli extract was continued along with subcutaneous dexamethasone induction 10 mg/KgBB/day for 10 days. The study lasted for 24 days and on the 25th day blood samples were taken for fasting blood glucose measurement. The mean fasting blood glucose of K(-) = 173.62; K(+) = 304.89; KP = 180.50. One Way Anova parametric test results obtained significance $p = 0.001$ ($p < 0.05$). Post Hoc LSD results; K(+) and KP have a significance of $p = 0.001$ ($p < 0.05$). Prophylactic administration of broccoli extract 1000 mg/KgBB can inhibit the increase (decrease) fasting blood glucose levels of Wistar male white rats induced by dexamethasone 10 mg/KgBB/day for 10 days.

Keywords: *Diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, dexamethasone, broccoli extract, Brassica oleracea var. italica, flavonoids*

Abstrak

Hiperglikemia kronis merupakan ciri penyakit metabolik diabetes melitus. Glukokortikoid, termasuk deksametason, sering menyebabkan *drug-induced hyperglycemia* dan *drug-induced diabetes*. Terapi profilaksis dengan bahan alami, seperti brokoli, yang mengandung agen antidiabetes, antihiperglikemik, antioksidan dan antiinflamasi dari senyawa flavonoidnya diperlukan untuk mencegah atau menurunkan hiperglikemia dan risiko terjadi T2DM. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian preemptive ekstrak brokoli (*Brassica oleracea* var. *italica*) sebagai inhibitor terhadap kenaikan kadar glukosa darah puasa tikus yang disebabkan oleh induksi deksametason. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar sebanyak 24 ekor dibagi dalam 3 kelompok berbeda; K(-) = tanpa perlakuan, K(+) = induksi deksametason subkutan 10 mg/KgBB/hari selama 10 hari, KP = profilaksis ekstrak brokoli 1000 mg/KgBB/hari selama 7 hari dan ekstrak brokoli dilanjutkan bersamaan dengan induksi deksametason subkutan 10 mg/KgBB/hari selama 10 hari. Penelitian berlangsung selama 24 hari dan hari ke-25 sampel darah diambil untuk pengukuran glukosa darah puasa. Didapatkan hasil rerata glukosa darah puasa K(-) = 173,62; K(+) = 304,89; KP = 180,50. Hasil uji parametrik *One Way Anova* didapatkan signifikansi $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Hasil *Post Hoc* LSD; K(+) dan KP memiliki signifikansi $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Pemberian profilaksis ekstrak brokoli 1000 mg/KgBB dapat menghambat peningkatan (menurunkan) kadar glukosa darah puasa tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi deksametason 10 mg/KgBB/hari selama 10 hari.

Kata kunci: *Diabetes mellitus*, *insulin resistance*, hiperglikemia, deksametason, ekstrak brokoli, *Brassica oleracea* var. *italica*, flavonoid

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) disebabkan oleh banyak faktor dan berhubungan dengan hiperglikemia kronis. DM disebabkan oleh produksi insulin pankreas yang tidak adekuat, selain itu juga bisa disebabkan oleh tidak sensitifnya tubuh terhadap aktivitas insulin. (Tan et al., 2019; Gunathilaka et al., 2020; WHO, 2023). *Diabetes mellitus* diperkirakan oleh *World Health Organization* (WHO) akan mengalami peningkatan jumlah total pasien seluruh dunia hingga 629 juta pada tahun 2045 (WHO, 2019). Sementara itu, *International Diabetes Federation* (IDF) mengungkapkan data bahwa jumlah pasien DM di seluruh dunia pada tahun 2021 sebesar 537 juta pasien serta memprediksi akan selalu bertambah sampai 783 juta pasien pada tahun 2045. Pada tahun 2021, dari 90 juta pasien DM di Asia Tenggara setiap 1 dari 11 orang dewasa menderita diabetes (IDF, 2021).

Prevalensi diabetes di Asia Tenggara usia 29-79 tahun pada 2019 sebesar 11,3% dengan urutan ke-3 secara global, dan Indonesia berada pada posisi ke-7 dari 10 negara dengan jumlah pasien diabetes terbanyak tahun 2019, yaitu

sejumlah 10,7 juta pasien (Kementerian Kesehatan RI., 2020). Berdasarkan data Laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, Indonesia memiliki prevalensi DM sebesar 8,5% (PERKENI, 2021). Selain itu, negara maju dengan penghasilan yang tinggi mengalami peningkatan prevalensi DM yang lebih rendah dibandingkan dengan negara berkembang. Hal ini mendukung pernyataan adanya peningkatan angka kematian DM sebesar 13% di negara-negara dengan income perkapita rendah sampai menengah (WHO, 2023).

DM dibagi menjadi 2 yaitu *diabetes mellitus* tipe 1 dan *Diabetes melitus* tipe 2. *Type 1 diabetes mellitus* (T1DM) terjadi akibat aktivitas autoimun yang dimediasi sel-T dan menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas yang mengakibatkan produksi insulin yang tidak adekuat atau bahkan tidak sama sekali. *Type 2 diabetes mellitus* (T2DM) terjadi akibat *insulin resistance* disertai dengan tingginya kadar glukosa darah akibat pola makan dan gaya hidup yang kurang sehat, obesitas dan sebagainya (Tan *et al.*, 2019; Gunathilaka *et al.*, 2020; Kementerian Kesehatan RI., 2020). *Type 1 diabetes mellitus* memiliki prevalensi terbanyak pada anak-anak usia baru lahir hingga 14 tahun, tetapi tetap bisa terjadi di segala usia (Tan *et al.*, 2019). T2DM yang lebih sering terjadi pada orang dewasa dan/atau pasien dengan obesitas dan berkontribusi sekitar $\geq 90\%$, dari total populasi pasien DM di seluruh dunia dan mayoritas berasal dari negara berpenghasilan rendah hingga menengah (Magliano dan Boyko, 2021).

Type 2 diabetes mellitus berkembang akibat beberapa faktor. Selain genetik, faktor lain yang memengaruhi bisa oleh kondisi obesitas, kurangnya aktivitas fisik atau olahraga, serta gaya hidup dan pola makan yang kurang baik. Faktor-faktor tersebut akan mendukung kondisi *insulin resistance* dan mengganggu fungsi sel β pankreas yang nantinya mengarah pada kondisi hiperglikemia hingga T2DM (Galicia-Garcia *et al.*, 2020). Tidak hanya faktor-faktor tersebut, T2DM juga dapat disebabkan oleh beberapa obat-obatan atau bahan kimia. Glukokortikoid eksogen merupakan salah satunya (WHO, 2019).

Glukokortikoid eksogen banyak digunakan sebagai terapi karena sifatnya sebagai antiinflamasi dan immunosupresif (Timmermans, Souffriau and Libert, 2019). Deksametason merupakan salah satu obat golongan glukokortikoid sintetis (Katzung, 2018). WHO merekomendasikan obat tersebut sebagai terapi standar untuk mengobati pasien COVID-19, baik yang *severe* maupun *critical* (Yang and Yu, 2021). Selain karena mudah didapat, deksametason memiliki harga yang

terjangkau serta mampu meredam terjadinya badai sitokin pada pasien COVID 19 sehingga deksametason digunakan sebagai terapi pada pasien COVID 19. Meningkatnya penggunaan glukokortikoid harus tetap diikuti dengan meningkatnya kesadaran bahwa ia memiliki efek samping yang serius. Penggunaan glukokortikoid (termasuk deksamethason) jangka panjang akan memengaruhi metabolisme karbohidrat secara signifikan sehingga menyebabkan *insulin resistance*, hiperglikemia dan T2DM. Deksametason meningkatkan terjadinya stres oksidatif pada sel beta pankreas, yang memiliki kapasitas antioksidan yang lebih rendah dibandingkan dengan jaringan lain. (Sidibeh *et al.*, 2018; Alessi *et al.*, 2020a; Handajani F, 2021). Pengobatan dengan glukokortikoid termasuk sering menyebabkan *drug-induced hyperglycemia* dan juga *drug-induced diabetes* (Wu, MacKie and Pujades-Rodriguez, 2020). Penggunaan glukokortikoid yang *long-acting*, seperti deksametason, dapat menyebabkan hiperglikemia yang persisten dan dapat memengaruhi glukosa darah puasa (Alessi *et al.*, 2020). Menurut meta-analisis terbaru, prevalensi kondisi hiperglikemia pada semua pasien dengan terapi glukokortikoid sistemik mencapai angka 32,3%, dan sebesar 18,6% mengalami *diabetes mellitus* (Wu, MacKie and Pujades-Rodriguez, 2020; Shah *et al.*, 2022). Namun, sebenarnya untuk prevalensi kasus diabetes akibat induksi glukokortikoid belum diketahui dengan baik, perkiraan terjadi pada $\pm 20-54\%$ orang dengan glukokortikoid. (Alessi *et al.*, 2020).

Insulin resistance yang disebabkan oleh induksi deksametason jangka panjang terjadi akibat adanya penurunan mediator aksi insulin pada jaringan perifer, dan aktivitas antiinsulin pada hepar, otot skeletal, dan jaringan adiposa, serta gangguan fungsi sel β pankreas secara langsung (Hassan-Danboyi *et al.*, 2021). Deksametason akan menyebabkan peningkatan fungsi serta proliferasi sel β pankreas dan mendukung hiperinsulinemia (Protzek *et al.*, 2016). Pada penggunaan jangka panjang, akan memicu pengurangan jumlah sel β pankreas yang sehat akibat stres oksidatif (Hudish, Reusch and Sussel, 2019). Kondisi ini akan mengarah pada perkembangan hiperglikemia berlebih dan T2DM (Protzek *et al.*, 2016).

Saat ini, konsumsi bahan alami seperti buah ataupun sayuran, baik untuk meningkatkan kesehatan, mencegah maupun menyembuhkan penyakit semakin meningkat. Hal tersebut didukung oleh terjangkaunya harga dan rendahnya efek samping yang dihasilkan oleh konsumsi bahan alami, bahkan dengan konsumsi

jangka panjang, dibandingkan dengan konsumsi obat-obatan kimiawi. Terutama kasus T2DM, banyak penelitian mengenai bahan alami yang mampu memberikan efek hipoglikemik dan antidiabetes, serta mencegah hiperglikemik. *Diabetes mellitus* dapat juga diberi terapi alternatif dan terapi profilaksis untuk membantu menurunkan dan mencegah peningkatan level glukosa darah. Tanaman obat yang dapat digunakan karena memiliki aktivitas antidiabetes dan dapat menurunkan hiperglikemia adalah brokoli (Chairunnisa and Haryoto, 2023).

Brokoli (*Brassica oleracea* var. *italica*), berasal dari genus *Brassica* dan famili *Brassicaceae*, merupakan sayuran yang dikonsumsi di seluruh dunia dan harga murah (Ares, Nozal and Bernal, 2013). Di samping itu, brokoli juga memiliki kadar gula dan kalori yang rendah (Saban, 2018; Lewis, 2020; Nagraj *et al.*, 2020; Sugiritama *et al.*, 2020). Brokoli termasuk sayuran yang memiliki total kandungan *phenolic compound* tertinggi ketiga di antara 12 sayuran *cruciferous* lainnya, dengan sayur kubis sebagai tertinggi ke-1 dan sayur *brussels sprout* tertinggi ke-2. Namun, total tertinggi dari kandungan flavonoid dan derivatifnya di antara ketiga sayuran tersebut dimiliki oleh brokoli. Kelas utama dari *phenolic compound* pada brokoli ialah flavonoid. (Li *et al.*, 2018). Flavonoid mempunyai aktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang mampu menurunkan risiko kanker, bahkan brokoli dijuluki sebagai “*Crown Jewel of Nutrition*” dan oleh *American Cancer Society*, brokoli dianggap sebagai makanan anti-kanker (Suresh *et al.*, 2017). Brokoli mengandung, salah satunya, senyawa antioksidan flavonoid yang memiliki aktivitas pencegahan perkembangan T2DM dengan menurunkan *insulin resistance*, meningkatkan *uptake* glukosa, dan memperbaiki keadaan hiperglikemia (Nagraj *et al.*, 2020; Ullah *et al.*, 2020). Aktivitas antiinflamasi yang dimiliki flavonoid juga ikut andil dalam mendukung penurunan kadar glukosa dalam darah dan pencegahan diabetes (Wang, Li and Bi, 2018; Ayuni, 2020).

Penelitian ini bertujuan menilai efektifitas ekstrak brokoli sebagai menghambat peningkatan kadar peningkatan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi deksametason.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Ruang Riset dan Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah memakai metode penelitian *post-test only control group design* yang telah mendapatkan persetujuan dari komisi Etik

penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran dengan nomor uji laik etik I/145/UHT.KEPK.03/X/2023. Dalam riset ini sebanyak 30 ekor *Rattus norvegicus* dengan kriteria inklusi berjenis kelamin jantan, usia 9-12 minggu, berat 150-250 gram, dan sehat digunakan sebagai hewan coba. Tikus putih diaklimatisasi selama 7 hari. *Rattus norvegicus* diberi makanan standar dan diberikan minum air setiap hari dan dikelompokkan secara acak. *Rattus norvegicus* dibagi menjadi tiga kelompok sama banyak sebesar 10 ekor. Kelompok kontrol negatif (K-) merupakan kelompok tanpa perlakuan, kelompok kontrol positif (K+) adalah kelompok yang diinduksi deksametason secara subkutan 10 mg/kg BB/hari selama 10 hari pada hari ke-15 hingga ke-24 penelitian, dan kelompok perlakuan (KP) merupakan kelompok yang diberi profilaksis ekstrak brokoli (*Brassica oleracea var. italica*) dengan 1000 mg/kgBB/hari selama 7 hari pada hari ke-8 hingga ke-14, kemudian ekstrak brokoli 1000 mg/KgBB/hari dilanjutkan bersamaan dengan induksi deksametason subkutan 10 mg/kgBB/hari selama 10 hari pada hari ke-15 sampai ke-24.

Brokoli pada penelitian ini berasal dari wilayah dataran tinggi Desa Sumber Brantas, Batu, Malang. Ekstra brokoli dibuat dengan metode maserasi dan dilakukan di laboratorium biokimia dengan menggunakan rotavapor. Semua bagian brokoli dengan berat total 10 kg dicuci bersih dengan air mengalir, kemudian ditiriskan, dan dikeringkan mempergunakan oven pada temperatur 40-50°C hingga benar-benar kering. Brokoli yang telah kering diubah menjadi serbuk dengan cara diblender sehingga berat totalnya menjadi 1.204 gram, lalu diayak sampai berbentuk serbuk halus sebesar 1.034 gram. Serbuk brokoli dimasukkan ke dalam wadah. Tambahkan pelarut etanol 96% ke dalam wadah berisi serbuk brokoli sampai ± 2 cm di atas permukaan wadah. Selama 24 jam didiamkan dan sesekali diaduk. Kemudian disaring menggunakan kertas saring untuk memisahkan cairan dan ampas. Tampung cairan hasil penyaringan pada wadah, sedangkan ampas di maserasi kembali sebanyak 2 kali dengan mengikuti Langkah yang sama seperti sebelumnya. Semua cairan hasil 3 kali maserasi dikumpulkan di wadah. Cairan diuapkan memakai alat *rotary evaporator* (rotavapor) sampai ekstrak menjadi kental selama 4-5 jam. Pada penelitian ini didapatkan volume akhir cairan ekstrak brokoli sebesar 518,3 ml (Ares *et al*, 2013).

Ekstrak brokoli dicampurkan dengan CMC-Na 1% yang dibuat dengan menimbang CMC-Na 1% sejumlah 1 gram, selanjutnya campur dengan *aquadest* sampai seluruh volume menjadi 100 ml.

Sediaan deksametason yang dipakai adalah deksametason 5 mg/ml menggunakan dosis 10 mg/KgBB/hari selama 10 hari sesuai penelitian Shalam *et al.* tahun 2006 (Hanim, Darusman and Rahminiwati, 2018). Berat hewan coba yang digunakan sekitar 150-250 g sehingga dosis deksametason yang digunakan adalah 1,5-2 mg/hari.

Pada akhir penelitian tikus diterminasi dengan dekapitasi (pemenggalan kepala tikus), kemudian darah tikus diambil secara intrakardiak sesuai dengan uji laik etik yang telah diperoleh. Pemeriksaan kadar glukosa darah tikus dilakukan dengan menggunakan metode *Glucose Oxidase-Peroxidase Aminoantypirine* (GOD-PAP). Data yang diperoleh dari penelitian dianalisis menggunakan *software* statistik SPSS.

HASIL PENELITIAN

Berikut merupakan data hasil pengukuran leve; glukosa darah hewan coba tikus pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan:

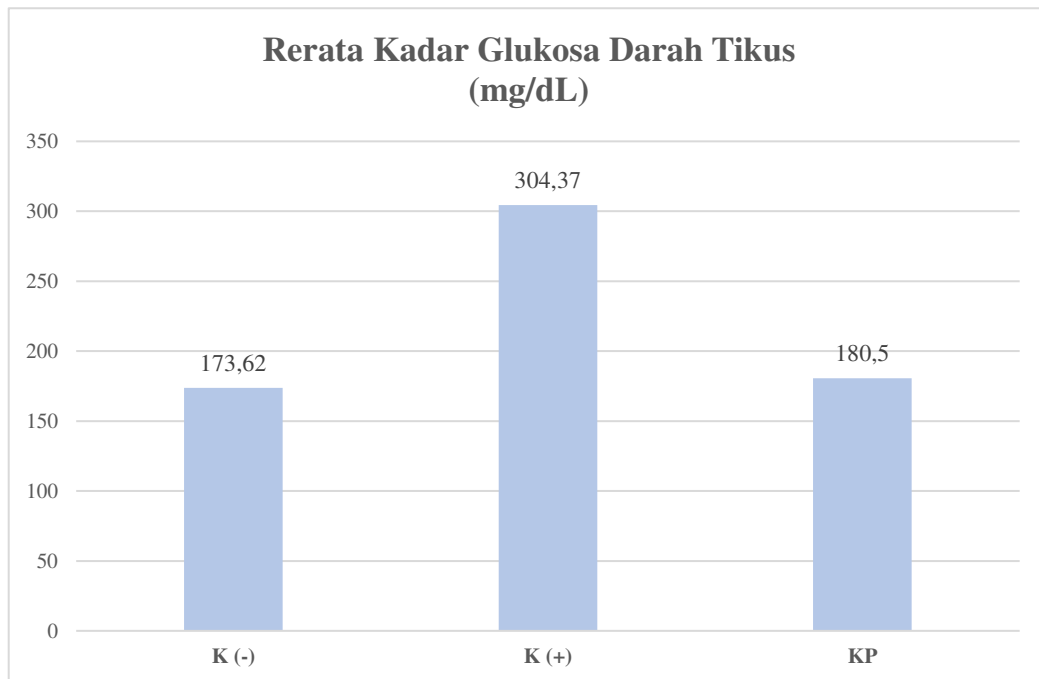
Tabel *Error! No text of specified style in document..*1 Hasil Pengukuran Level Glukosa Darah hewan coba

No. Urut Tikus	Level Glukosa Darah hewan coba (mg/dL)		
	K(-)	K(+)	KP
1	150	334	182
2	215	312	158
3	152	269	202
4	199	296	151
5	141	345	208
6	193	367	227
7	210	282	149
8	129	230	167

Uji Deskriptif

Hasil menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah hewan coba pada kelompok K(-) lebih rendah dibandingkan kelompok K(+). Sementara itu, KP mengalami penurunan rerata kadar glukosa darah dari kelompok K(+), tetapi lebih

tinggi dari kelompok kontrol negatif K(-). Setelah mendapatkan hasil uji deskriptif, dilanjut dengan uji normalitas.



Gambar Error! No text of specified style in document..1 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus

Uji Normalitas dengan *Shapiro-Wilk*

Tabel Error! No text of specified style in document..2 Hasil Uji Normalitas Kadar Glukosa Darah dengan Saphiro-Wilk

Kelompok	<i>Shapiro-Wilk</i>			
	Statistik	df	Sig.	Hasil
K(-)	0,883	8	0,201	Normal
K(+)	0,987	8	0,988	Normal
KP	0,917	8	0,408	Normal

***. signifikansi $p < 0,05$ menunjukkan data signifikan dan distribusi tidak normal**

Besar sampel hewan pada penelitian ini < 50 sampel maka uji normalitas yang digunakan ialah dengan Saphiro-Wilk. **Tabel 5.2** menunjukkan hasil uji normalitas setiap kelompok pada masing-masing data ketiga kelompok tersebut berdistribusi normal selanjuta data diuji homogenitas dengan *Levene's test*.

Uji Homogenitas Varian

Uji yang digunakan adalah *Levene's test*, untuk mengetahui varian suatu data homogen atau tidak, dan membantu menentukan uji selanjutnya.

Tabel Error! No text of specified style in document..3 Hasil Uji Homogenitas Kadar Glukosa Darah dengan Levene's Test

Level Glukosa Darah	Levene's Statistic	
	Sig.	Hasil
	0,439	Homogen
*. signifikansi $p < 0,05$ maka varian signifikan dan tidak homogen		

Berdasarkan **Tabel 5.3** dapat disimpulkan bahwa varian data bersifat homogen. Varian data yang homogen memenuhi syarat parametrik dan bisa dilanjut dengan uji statistika parametrik menggunakan *One Way Anova*.

Uji Parametrik dengan *One Way Anova*

Tabel Error! No text of specified style in document..4 Hasil Uji Parametrik Kadar Glukosa Darah dengan *One Way Anov*

Berdasarkan **Tabel 5.4** didapatkan adanya pengaruh pada pemberian ekstrak

Kadar Glukosa Darah Tikus	One Way Anova	
	Sig.	Hasil
	0,001*	Signifikan

*. signifikansi $p < 0,05$ maenunjukka perbedaan yang signifikan

brokoli karena terdapat perbedaan rerata glukosa darah tikus antara ketiga kelompok tersebut. Hal ini memiliki arti bahwa data bersifat signifikan. Setelah mendapatkan hasil yang signifikan pada *One Way Anova*, bisa dilakukan uji delanjutnya dengan uji analisis *Post-Hoc*.

Uji *Post Hoc*

Uji *Post-Hoc* digunakan untuk menganalisis dan mengetahui ada atau tidak perbedaan yang signifikan atau bermakna antara 2 kelompok, yakni antara K(+) dengan K(-), K(+) dengan KP, dan K(-) dengan kelompok KP. Pada uji *Post-Hoc* lanjutan dari uji parametrik *One Way Anova*, salah satu yang bisa digunakan karena data bersifat homogen ialah uji *Post-Hoc* LSD.

Tabel *Error! No text of specified style in document.* **5** Hasil Uji Post-Hoc LSD Kadar Glukosa Darah Tikus

Kelompok	Post-Hoc LSD		
	K(-)	K(+)	KP
K(-)	-	0,001*	0,710
K(+)	0,001*	-	0,001*
KP	0,710	0,001*	-

*. signifikansi $p < 0,05$ maka terdapat perbedaan yang signifikan

Berdasarkan **Tabel 5.5**, didapatkan hasil uji analisa *Post-Hoc* sebagai berikut:

- Antara K(+) dengan K(-): Terdapat beda yang signifikan kadar glukosa darah antara K(+) dengan K(-)
- Antara K(+) dengan KP: Terdapat beda yang signifikan kadar glukosa darah antara K(+) dengan KP
- Antara K(-) dengan KP: Terdapat beda yang signifikan kadar glukosa darah antara K(-) dengan KP

PEMBAHASAN

Metode penelitian eksperimental yang dipakai dalam riset ini ialah *post test only control group design*. Penelitian ini menganalisis mengenai pengaruh ekstrak brokoli sebagai profilaksis penghambatan peningkatan glukosa darah pada *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang dibagi secara random dalam 3 kelompok berbeda, yakni kelompok K(-), kelompok K(+) dan kelompok KP. Terdapat 8 ekor tikus pada masing-masing kelompok yang akan dianalisis secara statistik. Tikus yang digunakan dalam penelitian ini merupakan tikus jantan, karena tikus jantan memiliki sifat yang lebih stabil, dan tidak terpengaruh baik oleh siklus menstruasi maupun kehamilan (Zahra, Budhiarta and Pangkahila, 2017). Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya selama 24 hari, dan pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-25. Sebelum dilakukan pengambilan sampel darah, seluruh hewan coba dipuasakan semalaman selama 12 jam dengan akses air minum. Sampel diambil sebanyak 1 kali melalui jantung tikus dan dilakukan sebelum terminasi tikus. Setelah

itu, dilakukan pemeriksaan glukosa darah puasa pada seluruh tikus di setiap kelompok. Kadar glukosa darah puasa merupakan salah satu pengukuran glukosa darah yang umum dilakukan. Selain itu, pemeriksaan tersebut termasuk mudah, cepat, membantu mengetahui kondisi basal, dan memiliki sensitivitas $\pm 83-95\%$ dan spesifisitas $\pm 96,6\%$. Pemeriksaan ini dapat dilakukan untuk mendeteksi *diabetes mellitus* dan juga untuk kontrol pemeriksaan rutin pasien dengan *diabetes mellitus* (Widiastini et al., 2018).

1.1 Efek induksi deksametason terhadap kadar glukosa darah

Berdasarkan hasil penelitian dan pemeriksaan glukosa darah tikus, kelompok K(-), tanpa perlakuan selama penelitian, memiliki rerata kadar glukosa darah yang paling rendah dibandingkan dengan K(+) dan KP. Sementara itu, pada kelompok K(+) yang hanya diinduksi oleh deksametason subkutan 10 mg/KgBB/hari selama 10 hari, mengalami peningkatan rata-rata dan bahkan memiliki rerata glukosa darah tertinggi dibandingkan dengan kelompok K(+) dan K(-). Hasil ini menunjukkan bahwa induksi deksametason tersebut berhasil menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah dan menciptakan kondisi diabetes pada tikus putih jantan. Hal ini sejalan dengan penelitian El-Helbawy et al., 2020, Hanim, Darusman and Rahminiwati, 2018, Rachmansyah, Junaidi and Efendi, 2020. Induksi deksametason 10 mg/KgBB/hari selama 10 hari baik secara subkutan maupun intraperitoneal tersebut dapat menyebabkan tikus mengalami kondisi hiperglikemia yang mirip dengan T2DM pada hewan coba (Rachmansyah, Junaidi and Efendi, 2020). Pada penelitian lain, yang memberikan dosis deksametason yang berbeda tiap 3 kelompok tikus selama 10 hari. Kelompok yang mendapatkan dosis terbesar, yakni 5 mg/Kgbb subkutan mengalami beberapa tanda klinis utama T2DM, seperti hiperglikemia (akibat gangguan *insulin resistance* oleh deksametason, bukan karena aktivitas autoimun yang menyebabkan kerusakan sel *islet* pankreas yang terjadi pada T1DM), penurunan berat badan tikus yang signifikan, serta indeks sensitivitas insulin yang menurun, namun tidak ada gejala polidipsi dan poliuria (Hanim, Darusman and Rahminiwati, 2018).

Deksametason merupakan glukokortikoid eksogen dan memiliki durasi aksi yang *long acting* (Hassan-Danboyi et al., 2021; Shah et al., 2022). Penggunaan deksametason selain untuk pengobatan beberapa penyakit seperti asma, alergi, arthritis dan eksaserbasi atau metastasis kanker, juga digunakan untuk terapi

COVID-19. WHO merekomendasikan obat tersebut sebagai terapi standar untuk mengobati pasien COVID-19, baik yang *severe* maupun *critical* (Yang and Yu, 2021). Walaupun memiliki sifat sebagai antiinflamasi dan imunosupresif yang kuat sehingga mampu berperang melawan respons inflamasi berlebih pada pasien COVID-19, glukokortikoid juga memiliki *adverse effects*, terutama disebabkan karena konsumsi jangka panjang atau pendek dengan dosis yang besar. Hiperglikemia, *insulin resistance*, osteoporosis, hipertensi, *Cushing-like syndrome* dan gangguan neuropsikiatrik merupakan beberapa contohnya (Alexaki and Henneicke, 2021; Yang and Yu, 2021). Pengobatan dengan glukokortikoid termasuk sering menyebabkan *drug-induced hyperglycemia* dan juga *drug-induced diabetes* (Wu, MacKie and Pujades-Rodriguez, 2020). Oleh karena itu, pada pasien COVID-19 yang mengalami hiperglikemia akibat deksametason harus selalu dikontrol dan dipantau dengan teliti kadar glukosanya, karena untuk mencegah hasil klinis yang buruk seperti infeksi, kecacatan bahkan kematian. Sementara itu, untuk pasien dengan diabetes yang mendapatkan terapi deksametason, harus secara bersamaan diikuti dengan program diet diabetes (Shah et al., 2022).

Deksametason memiliki harga yang murah dan mudah didapat menyebabkan obat tersebut masih menjadi andalan untuk terapi banyak penyakit. Ia dapat menginduksi hiperglikemia dan kondisi T2DM sehingga dapat menginduksi kondisi T2DM, terutama pada hewan coba, karena menyebabkan kondisi *insulin resistance*. Efek *insulin resistance* dan hiperglikemia yang dimiliki deksametason bisa memicu perkembangan penyakit *diabetes mellitus*, terutama tipe 2 (Hassan-Danboyi et al., 2021). Hal tersebut disebabkan adanya kesamaan antara proses patogenesis pada T2DM maupun pada paparan dosis deksametason berlebih, yakni sama-sama berkaitan dengan resistensi insulin (Sidibeh et al., 2018; Tan et al., 2019; Rahimi, Rajpal and Ismail-Beigi, 2020). *Insulin resistance* merupakan penyebab utama terjadinya T2DM (Gunathilaka et al., 2020). Glukokortikoid, termasuk deksametason, merupakan penginduksi *insulin resistance* yang kuat pada semua jaringan yang sensitif terhadap insulin. Hal ini didukung dengan penelitian sebelumnya, yakni hanya dengan induksi deksametason 1mg/KgBB/hari selama 5 hari, hewan coba tikus sudah mengalami *insulin resistance* (Beaupere et al., 2021). Selain itu, juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang melakukan pemeriksaan sensitivitas insulin menggunakan metode *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI). Hasil dari pemeriksaan tersebut didapatkan adanya penurunan nilai

indeks sensitivitas insulin secara signifikan pada kelompok tikus yang diberi deksametason, antara hari ke-0 dengan hari ke-5 dan 10. Hasil tersebut memiliki arti bahwa semakin rendah nilai indeks maka semakin tinggi daya *insulin resistance* (Hanim, Darusman and Rahminiwati, 2018).

Kondisi *insulin resistance* terjadi akibat adanya gangguan pada translokasi pada *glucose transporter-4* (GLUT4) menuju membran sel, terutama pada hepar, otot skeletal dan jaringan adiposa. Gagalnya translokasi tersebut disebabkan adanya gangguan aktivasi pada jalur *phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B* (PI3K/AKT) akibat dari gangguan pensinyalan dan penurunan ekspresi *insulin receptor substrates-1* (IRS-1). (Russo et al., 2019; Kennelly et al., 2022). Sama halnya pada T2DM, pada induksi deksametason berlebih dapat menyebabkan gangguan pensinyalan IRS-1 dan akhirnya mengganggu aksi insulin pada hepar, otot skeletal dan jaringan adiposa (Galicia-Garcia et al., 2020; Rahimi, Rajpal and Ismail-Beigi, 2020). Selain gagalnya translokasi GLUT4, gangguan pensinyalan pada IRS juga menyebabkan hambatan pada sintesis glikogen (glikogenesis) akibat gangguan ekspresi *glucokinase* (GK) dan *glycogen synthase kinase* (GSK), serta peningkatan gluconeogenesis dan glikogenolisis akibat peningkatan ekspresi *phosphoenol pyruvate carboxykinase* (PEPCK) dan *glucose-6-phosphatase* (G6P) di hepar (Chen et al., 2015; Russo et al., 2019).

Tidak sensitifnya jaringan terhadap insulin, menyebabkan gagalnya aksi *uptake* glukosa ke dalam sel dan jaringan sehingga akan menyebabkan hiperglikemia (Halim and Halim, 2019). Peningkatan kondisi *insulin resistance* di banyak jaringan juga akan mendukung terjadinya peningkatan produksi dan sekresi insulin. Aktivitas hiperinsulinemia ini terjadi akibat meningkatnya fungsi kerja mitokondria dan juga massa sel β pankreas (Rafacho et al., 2014; Protzek et al., 2016). Pada akhirnya, akan terjadi disfungsi mitokondria, dan bersamaan dengan hiperglikemia akan menginduksi peningkatan *reactive oxygen species* (ROS). Tingginya kadar ROS akan memicu sinyal proapoptosis sel dan inflamasi pada sel β pankreas, yang pada akhirnya akan mendukung terjadinya penurunan produksi insulin, bahkan kematian sel (Yan, 2014; Tse et al., 2016; Galicia-Garcia et al., 2020).

1.2 Efek ekstrak brokoli terhadap level glukosa darah

Berbeda dengan kelompok K(-) dan positif K(+), pada penelitian ini, kelompok perlakuan KP yang diberikan ekstrak etanol brokoli 1000 mg/KgBB pada hari ke-8 hingga 14, kemudian pada hari ke-15 hingga 24 secara bersamaan KP diinduksi deksametason subkutan 10 mg/KgBB/hari dan diberikan ekstrak etanol brokoli 1000 mg/KgBB, memiliki hasil rerata kadar glukosa darah sebesar 180,50 mg/dL. Kelompok tikus yang mendapatkan profilaksis berupa ekstrak etanol brokoli tersebut memiliki rerata glukosa darah yang rendah atau menurun dibandingkan dengan kelompok K(+) yang hanya diinduksi deksametason tidak diberikan ekstrak brokoli. Penurunan tersebut signifikan atau bermakna karena hasil signifikansi antara kedua kelompok tersebut $< 0,05$, yakni $p = 0,001$. Sementara itu, rerata glukosa darah kelompok perlakuan KP mendekati rerata kelompok kontrol negatif K(-) yang tidak mendapatkan perlakuan, namun lebih tinggi dari kelompok kontrol negatif K(-). Hal tersebut didukung oleh hasil analisis statistik, yakni tidak ada beda yang bermakna antara kelompok KP dan K(-), yang berarti kadar glukosa darah yang didapatkan tidak jauh berbeda antara kelompok yang tidak mendapat perlakuan dengan kelompok yang diberi profilaksis ekstrak etanol brokoli. Oleh karena itu, pemberian profilaksis 1000 mg/KgBB ekstrak etanol brokoli tersebut memiliki efek antidiabetes karena adanya penurunan atau penghambatan peningkatan glukosa darah yang bermakna. Selain itu, menurut penelitian lain, pemberian ekstrak brokoli 1000 mg/KgBB secara oral kepada tikus memiliki aktivitas antiinflamasi yang optimal (Guadarrama-Enríquez *et al.*, 2023).

Terdapat penelitian sebelumnya yang sejalan dengan penelitian ini. Penelitian yang pertama menggunakan dosis ekstrak etanol brokoli yang berbeda, yakni dengan dosis 800 mg/KgBB/hari melalui sonde peroral selama 28 hari pada tikus dengan kondisi T2DM yang diinduksi oleh *high fat diet* dan *streptozotocin* intraperitoneal 35 mg/KgBB. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, didapatkan hasil signifikan pada penurunan glukosa darah puasa tikus menggunakan 800 mg/KgBB yang disondekan peroral selama 28 hari (Shah, 2016). *Streptozotocin* merupakan antibiotik yang sering digunakan untuk penelitian eksperimental untuk menghasilkan model T1DM karena dapat menyebabkan hambatan sekresi insulin dan destruksi serta nekrosis sel β pankreas. Induksi tersebut menyebabkan tingginya tingkat kematian dan kegagalan mendapat kondisi diabetes. Pada penelitian ini dipilih induksi deksametason karena obat ini sering digunakan oleh

masyarakat tanpa petunjuk dokter sehingga lebih aplikatif sebagai penyebab hiperglikemia (Furman, 2015).

Selain itu, ada juga penelitian lain mengenai ekstrak etanol brokoli dalam menguji aktivitas antidiabetes pada *Rattus norvegicus* jantan dengan kondisi diabetes menggunakan aloksan 40 mg/KgBB sebagai induktor, memberikan dosis ekstrak brokoli berbeda tiap kelompok, yakni 200, 400, dan 600 mg/KgBB yang diberikan secara oral selama 7 hari. Peneliti tersebut menguji glukosa darah puasa seluruh kelompok pada hari ke-3, 5 dan 7 setelah diinduksi aloksan. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, didapatkan bahwa semua dosis memiliki efek antidiabetes karena adanya penurunan glukosa darah yang berarti. Pemberian ekstrak etanol brokoli di hari ke-7 dengan dosis 600 mg/KgBB adalah hari dan dosis yang paling memberikan dampak atau efektif dalam penurunan glukosa darah dibandingkan dengan kedua dosis lainnya (Purba, Tri Handayani and Zebua, 2022). Aloksan sering digunakan sebagai induktor hewan coba mengalami kondisi T1DM. Ia bersifat toksik, khususnya pada sel β pankreas, bahkan lebih toksik dibandingkan dengan induksi dengan *streptozotocin* (Amani et al., 2018).

Penelitian yang sama mengenai aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol brokoli, penelitian lain mendapatkan hasil bahwa pemberian 300 mg/KgBB yang disondekan secara oral selama 14 hari setelah induksi *streptozotocin-nicotinamide*, efektif sebagai antidiabetes dan keefektifan tersebut sebanding dengan efektifitas antidiabetes milik glibenklamid dengan dosis 4,5 mg/KgBB yang merupakan obat antidiabetes oral. Penelitian tersebut dilakukan pada tikus kondisi diabetes akibat induksi *nicotamide* 70 mg/KgBB dan *streptozotocin* 150 mg/KgBB secara intraperitoneal (Lutfiyati et al., 2018).

Brokoli merupakan sayuran yang berasal dari daerah Mediterania dan masuk ke Indonesia pada tahun 1970. Indonesia merupakan negara agraris dengan > 35% penduduk bekerja sebagai petani sehingga selain padi, juga banyak tanaman lain yang dibudidaya (Sugiritama et al., 2020). Brokoli merupakan sayuran udara dingin atau iklim sejuk dengan suhu optimal berkisar antara 13-20°C. Oleh karena itu, di Indonesia, brokoli banyak dibudidaya di daerah beriklim sejuk dataran tinggi, seperti Malang, Bedugul dan Lembang (Lewis, 2020; Sugiritama et al., 2020). Sama halnya dengan brokoli dalam penelitian ini, diambil dari Desa Sumber Brantas, Batu Malang. Selain memiliki harga yang terjangkau dan mudah didapat, brokoli sendiri memiliki rasa ringan yang segar, baik disajikan mentah dalam salad, dimasak,

maupun menjadi menu pelengkap dalam hidangan sop atau sayuran. Di samping itu, brokoli juga memiliki kadar gula dan kalori yang rendah (Saban, 2018; Lewis, 2020; Nagraj *et al.*, 2020; Sugiritama *et al.*, 2020).

Tingkat popularitas dan konsumsi sayuran ini meningkat karena memiliki kandungan yang kaya akan nutrisi dan fotokimia sehingga mampu meningkatkan kesehatan. Brokoli mengandung antioksidan tinggi, seperti *phenolic* flavonoid, sulforaphane yang dapat meredam stres oksidatif pada sel pankreas akibat penggunaan deksametason (Ares, Nozal and Bernal, 2013; Suresh *et al.*, 2017; Lutfiyati *et al.*, 2018; Sugiritama *et al.*, 2020). Brokoli termasuk sayuran yang memiliki total kandungan *phenolic compound* tertinggi ketiga di antara 12 sayuran *cruciferous* lainnya dan kelas utama dari *phenolic compound* pada jenis sayuran tersebut adalah flavonoid (Li *et al.*, 2018). Flavonoid mempunyai aktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang mampu menurunkan risiko kanker, bahkan brokoli dijuluki sebagai “*Crown Jewel of Nutrition*” dan oleh *American Cancer Society*, brokoli dianggap sebagai makanan anti-kanker (Suresh *et al.*, 2017). Salah satu kandungan yang dimiliki brokoli, yakni flavonoid, tidak hanya memiliki sifat dan aktivitas sebagai antioksidan dan antikanker, ia juga bersifat antiinflamasi, antihiperlipidemia dan antidiabetes (Ravikumar, 2015b).

Flavonoid pada brokoli dapat bekerja sebagai antidiabetes dengan menurunkan hiperglikemia dan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin, yakni dengan cara menginduksi jalur PI3K/AKT dan *AMP-activated protein kinase* (AMPK). Terinduksinya jalur tersebut menyebabkan terjadinya fosforilasi pada reseptor insulin dan IRS-1. Hal ini akan menurunkan *insulin resistance* dengan menaikkan *uptake* glukosa masuk sel dan jaringan. *Uptake* glukosa yang meningkat disebabkan oleh meningkatnya translokasi GLUT4 ke membran sel pada otot skeletal dan jaringan adiposa, yang sebelumnya translokasi tersebut terhambat atau terganggu akibat induksi deksametason. Flavonoid juga menurunkan glukoneogenesis dan glikogenolisis karena ekspresi PEPCK dan G6P hepar yang terhambat oleh flavonoid. Pada hepar, flavonoid juga akan meningkatkan glukogenesis dengan meningkatkan ekspresi GK dan GSK. Selain itu, flavonoid juga bisa menghambat absorpsi glukosa pada GLUT2 *small intestine* dan dapat melindungi serta mencegah terjadinya kerusakan pada sel β pankreas. (Chen *et al.*, 2015; Al-Ishaq *et al.*, 2019; Russo *et al.*, 2019).

Aktivitas utama lain dari flavonoid sebagai agen antidiabetes dan hipoglikemik, ialah antioksidan. Antioksidan flavonoid yang dikonsumsi, secara langsung akan mengambil radikal bebas yang dihasilkan oleh kondisi hiperglikemia dan disfungsi mitokondria. Radikal bebas akan mengoksidasi flavonoid sehingga menghasilkan radikal yang kurang reaktif dan lebih stabil. Pada akhirnya, flavonoid akan mengurangi kondisi stres oksidatif dengan menurunkan dan mengubah jumlah agen ROS menjadi agen antioksidan yang efektif (Panche, Diwan and Chandra, 2016; Ullah *et al.*, 2020). Selain sebagai agen antidiabetes, antihiperglikemik dan antioksidan, flavonoid juga berfungsi sebagai agen antiinflamasi. Flavonoid mampu menghambat pelepasan *interleukin-6 (IL-6)* dan *tumor necrosis factor- α (TNF- α)* sehingga dapat menurunkan inflamasi (Gupta *et al.*, 2022). Ia juga dapat melindungi sel β pankreas dari sitokin dengan cara menurunkan translokasi *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-kB)* dan mengaktifasi jalur PI3K/AKT. Menurunnya proses inflamasi tersebut dapat mencegah peningkatan sinyal proapoptosis, peningkatan makrofag dan inflamasi pada sel β pankreas (Russo *et al.*, 2019; Galicia-Garcia *et al.*, 2020). Oleh karena itu, aktivitas antidiabetes, antihiperglikemik atau hipoglikemik, antioksidan dan antiinflamasi milik flavonoid brokoli bisa membantu mencegah kenaikan kadar glukosa darah atau menurunkan kondisi hiperglikemia, meningkatkan *uptake* glukosa ke sel dan jaringan, mengurangi *insulin resistance*, menurunkan ROS dan stres oksidatif serta inflamasi dalam tubuh, dan bisa melindungi sel β pankreas dari kerusakan. Pada akhirnya, brokoli dapat mencegah atau menurunkan risiko terkena T2DM, dan bisa membantu menurunkan keparahan hiperglikemia pada pasien dengan *diabetes mellitus*.

KESIMPULAN

Pemberian deksametason subkutan 10 mg/KgBB/hari selama 10 hari mampu meningkatkan kadar glukosa darah tikus secara bermakna pada kelompok K(+). Pemberian profilaksis ekstrak brokoli 1000 mg/KgBB/hari selama 17 hari masih dapat berpengaruh secara signifikan sebagai profilaksis penghambatan peningkatan kadar glukosa darah atau menyebabkan penurunan kadar glukosa darah secara signifikan pada KP yang induksi deksametason 10 mg/KgBB/hari selama 10 hari dibandingkan dengan kelompok K(+).

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed M.H. And Hassan A., 2020. Dexamethasone For the Treatment Of Coronavirus Disease (COVID-19): A Review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 12. <https://doi.org/10.1007/S42399-020-00610-8>.
- Alessi J., De Oliveira, G.B., Schaan, B.D. And Telo, G.H., 2020a. Dexamethasone In The Era Of COVID-19: Friend Or Foe? An Essay On The Effects Of Dexamethasone And The Potential Risks Of Its Inadvertent Use In Patients With Diabetes. *Diabetology And Metabolic Syndrome*, <https://doi.org/10.1186/S13098-020-00583-7>.
- Alexaki V.I. And Henneicke H., 2021. The Role Of Glucocorticoids In The Management Of COVID-19. *Hormone And Metabolic Research*, <https://doi.org/10.1055/A-1300-2550>.
- Al-Ishaq R.K., Abotaleb M., Kubatka P., Kajo, K. And Büsselberg D., 2019. Flavonoids And Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms And Effects To Improve Blood Sugar Levels. *Biomolecules*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/Biom9090430>.
- Amani Z.A., Mustarichie R., Studi P. And Farmasi S., 2018. Review Artikel : Aktivitas Antihiperглиkemia Beberapa Tanaman Di Indonesia.
- Ares A.M., Nozal M.J. And Bernal J., 2013. Extraction, Chemical Characterization And Biological Activity Determination Of Broccoli Health Promoting Compounds. *Journal Of Chromatography A*, <https://doi.org/10.1016/J.Chroma.2013.07.051>.
- Ayuni N.M.I., 2020. Efek Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrrhizus*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Diabetes Tipe 2. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9, 554–559. <https://doi.org/10.35816/Jiskh.V10i2.350>.
- Babu P.V.A., Liu D. And Gilbert, E.R., 2013. Recent Advances In Understanding The Anti-Diabetic Actions Of Dietary Flavonoids. *Journal Of Nutritional Biochemistry*, <https://doi.org/10.1016/J.Jnutbio.2013.06.003>
- Beaupere C., Liboz, A., Fève, B., Blondeau, B. And Guillemain, G., 2021. Molecular Mechanisms Of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22, 2, 1–30. <https://doi.org/10.3390/Ijms22020623>.
- Chairunnisa A. And Haryoto, 2023. Literature Review: Antidiabetic Activities And Phytochemical Screening Of Broccoli Plants (*Brassica Oleracea* L. Var. *Italica*). In: *Proceedings Of The 4th International Conference Current Breakthrough In Pharmacy (ICB-Pharma 2022)*. Atlantis Press. https://doi.org/10.2991/978-94-6463-050-3_17.

- Chen F., Hao, L., Zhu, S., Yang, X., Shi, W., Zheng, K., Wang, T. And Chen, H., 2021a. Potential Adverse Effects Of Dexamethasone Therapy On COVID-19 Patients: Review And Recommendations. *Infectious Diseases And Therapy*, <https://doi.org/10.1007/S40121-021-00500-Z>.
- Chen J., Mangelinckx, S., Adams, A., Wang, Z.T., Li, W.L. And De Kimpe, N., 2015. Natural Flavonoids As Potential Herbal Medication For The Treatment Of Diabetes Mellitus And Its Complications. *Natural Product Communications*, <https://doi.org/10.1177/1934578x1501000140>.
- El-Helbawy, N.F., Abd Al-Salam, A.A.A.-H., El-Sawaf, M.E.-S. And El-Deeb, S.A.E.-A., 2020. Hyperbaric Oxygen Therapy Ameliorates The Harmful Effects Of Dexamethasone Induced Diabetes On Liver And Pancreas Of Adult Male Albino Rats. *Journal Of Advances In Medicine And Medical Research*, 40–54. <https://doi.org/10.9734/Jammr/2020/V32i530415>.
- Furman B.L., 2015. Streptozotocin-Induced Diabetic Models In Mice And Rats. *Current Protocols In Pharmacology*, 70, 1, 5.47.1-5.47.20. <https://doi.org/10.1002/0471141755.Ph0547s70>.
- Galicia-Garcia U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., Ostolaza, H. And Martín, C., 2020. Pathophysiology Of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal Of Molecular Sciences*, <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
- Guadarrama-Enríquez O., Moreno-Pérez, G.F., González-Trujano, M.E., Ángeles-López, G.E., Ventura-Martínez, R., Díaz-Reval, I., Cano-Martínez, A., Pellicer, F., Baenas, N., Moreno, D.A. And García-Viguera, C., 2023. Antinociceptive And Antiedema Effects Produced In Rats By Brassica Oleracea Var. Italica Sprouts Involving Sulforaphane. *Inflammopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/S10787-023-01326-6>.
- Gunathilaka, T.L., Samarakoon, K., Ranasinghe, P. And Peiris, L.D.C., 2020. Antidiabetic Potential Of Marine Brown Algae - A Mini Review. *Journal Of Diabetes Research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1230218>.
- Gupta, S., Burman, S., Nair, A.B., Chauhan, S., Sircar, D., Roy, P., Dhanwat, M., Lahiri, D., Mehta, D., Das, R. And Khalil, H.E., 2022. Brassica Oleracea Extracts Prevent Hyperglycemia In Type 2 Diabetes Mellitus. *Preventive Nutrition And Food Science*, 27, 1, Pp.50–62. <https://doi.org/10.3746/Pnf.2022.27.1.50>.
- Handajani F., 2021. Metode Pemilihan Dan Pembuatan Hewan Coba.
- Hanim R., Darusman, H.S. And Rahminiwati, M., 2018. Studi Karakteristik Tipe Diabetes Pada Tikus (Rattus Novergicus) Yang Diinduksi Deksametason *Jurnal Veteriner*, 19, 1, 1. <https://doi.org/10.19087/Jveteriner.2018.19.1.1>.
- Hassan-Danboyi E., Jimoh, A., Alhassan, A., Danboyi, T., Mohammed, K., Dubo, A., Haruna, J. And Yakubu, B., 2021. Antioxidant Effects Of L-Citrulline Supplementation In High-Fat Diet- And Dexamethasone-Induced Type-2

- Diabetes Mellitus In Wistar Rats (*Rattus Norvegicus*). *Nigerian Journal Of Experimental And Clinical Biosciences*, 9, 2. https://doi.org/10.4103/Njecp.Njecp_4_21.
- Hudish L.I., Reusch, J.E.B. And Sussel, L., 2019. B Cell Dysfunction During Progression Of Metabolic Syndrome To Type 2 Diabetes. *J Clin Invest*, 129, 10, 4001–4008. <https://doi.org/10.1172/JCI129188>.
- IDF, 2021. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition. [Online] Available At: <<https://Diabetesatlas.Org/>> [Accessed 8 June 2023].
- Katzung, B.G., 2018. Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition. Basic And Clinical Pharmacology.
- Kementerian Kesehatan RI., 2020. Infodatin Tetap Produktif, Cegah, Dan Atasi Diabetes Melitus 2020. Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Kennelly, P.J., Botham, K.M., McGuinness, O.P., Rodwell, V.W. And Weil, P.A., 2022. Harper's Illustrated Biochemistry.
- Lewis, L., 2020. Broccoli Create Better Health Guide To Eating Fresh Fruits And Vegetables. [Online] Available At: <<http://www.Uga.Edu/Nchfp/How/Freeze/Broccoli.Html>>.
- Li, Z., Lee, H.W., Liang, X., Liang, D., Wang, Q., Huang, D. And Ong, C.N., 2018. Profiling Of Phenolic Compounds And Antioxidant Activity Of 12 Cruciferous Vegetables. *Molecules*, 23(5). <https://doi.org/10.3390/Molecules23051139>.
- Lutfiyati, H., Yulastuti, F., Hidayat, I.W., Pribadi, P. And Kamal, S., 2018. Antidiabetic Activities Of Broccoli Extracts (*Brassica Oleracea* L.Var Italica) On Mice Induced Streptozotocin-Nicotinamide. *J. Trop. Pharm. Chem.* 2018, [Online] 4, 4, 2407–6090. <https://doi.org/10.25026/Jtpc.V4i4.203>.
- Magliano, D.J. And Boyko, E.J., 2021. IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Brussels.
- Mittal, M., Siddiqui, M.R., Tran, K., Reddy, S.P. And Malik, A.B., 2014. Reactive Oxygen Species In Inflammation And Tissue Injury. *Antioxidants And Redox Signaling*, <https://doi.org/10.1089/Ars.2012.5149>.
- Nagraj, G.S., Chouksey, A., Jaiswal, S. And Jaiswal, A.K., 2020. Broccoli. In: Nutritional Composition And Antioxidant Properties Of Fruits And Vegetables.
- PERKENI, 2021. Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2021. [Online] Available At: <<https://Pbperkeni.Or.Id/Wp-Content/Uploads/2021/11/22-10-21-Website-Pedoman-Pengelolaan-Dan-Pencegahan-DMT2-Ebook.Pdf>> [Accessed 8 June 2023].
- Protzek, A.O.P., Rezende, L.F., Costa-Junior, J.M., Ferreira, S.M., Cappelli, A.P.G., Paula, F.M.M. De, Souza, J.C. De, Kurauti, M.A., Carneiro, E.M., Rafacho, A.

- And Boschero, A.C., 2016. Hyperinsulinemia Caused By Dexamethasone Treatment Is Associated With Reduced Insulin Clearance And Lower Hepatic Activity Of Insulin-Degrading Enzyme . *The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*, .1–8. <https://doi.org/10.1016/J.Jsbmb.2015.09.020>.
- Purba, N., Tri Handayani, D. And Zebua, K.C., 2022. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Brokoli (Brassica Oleracea Var. Italica) PAda Tikus Putih Jantan Antidiabetic Activity Test Of Ethanol Extract Brocoli (Brassica Oleracea Var. Italica) In White Male Rats. [Online] Available At: <<http://Ejournal.Medistra.Ac.Id/Index.Php/JFM>>
- Rachmansyah, M.S., Junaidi, E. And Efendi, E., 2020. Reduction Of Blood Glucose Levels By Apple Vinegar In Mice Induced By Dexamethasone. *Journal of Agromedicine And Medical Sciences*, [Online] 6,.143–148. Available At: <<https://Jurnal.Unej.Ac.Id/Index.Php/JAMS/Article/View/11481/8239>> [Accessed 5 May 2023].
- Rafacho, A., Gonçalves-Neto, L.M., Santos-Silva, J.C., Alonso-Magdalena, P., Merino, B., Taboga, S.R., Carneiro, E.M., Boschero, A.C., Nadal, A., Quesada, I. And Ló Pez, M., 2014. Pancreatic Alpha-Cell Dysfunction Contributes To The Disruption Of Glucose Homeostasis And Compensatory Insulin Hypersecretion In Glucocorticoid-Treated Rats. *Plos One*, [Online] 9, 4, 1–11. <https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0093531>.
- Rahimi, L., Rajpal, A. And Ismail-Beigi, F., 2020. Glucocorticoid-Induced Fatty Liver Disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity*, <https://doi.org/10.2147/DMSO.S247379>.
- Ravikumar, C., 2015a. Therapeutic Potential Of Brassica Oleracea (Broccoli). *International Journal Of Drug Development And Research*, 7,2.
- Ravikumar, C., 2015b. Therapeutic Potential Of Brassica Oleracea (Broccoli) - A Review. *International Journal Of Drug Development And Research*, 7(2).
- Russo B., Picconi, F., Malandrucchio, I. And Frontoni, S., 2019. Flavonoids And Insulin-Resistance: From Molecular Evidences To Clinical Trials. *International Journal Of Molecular Sciences*, <https://doi.org/10.3390/Ijms20092061>.
- Saban G.M., 2018. The Benefits Of Brassica Vegetables On Human Health. *J Human Health Res* .
- Shah P., Kalra, S., Yadav, Y., Deka, N., Lathia, T., Jacob, J.J., Kota, S.K., Bhattacharya, S., Gadve, S.S., Subramaniam, K.A.V., George, J., Iyer, V., Chandratreya, S., Aggrawal, P.K., Singh, S.K., Joshi, A., Selvan, C., Priya, G., Dhingra, A. And Das, S., 2022. Management Of Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity*, 15, 1577–1588. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S330253>.
- Sidibeh, C.O., Pereira, M.J., Abalo, X.M., J. Boersma, G., Skrtic, S., Lundkvist, P., Katsogiannos, P., Hausch, F., Castillejo-López, C. And Eriksson, J.W., 2018.

- FKBP5 Expression In Human Adipose Tissue: Potential Role In Glucose And Lipid Metabolism, Adipogenesis And Type 2 Diabetes. *Endocrine*, 62, 1. <https://doi.org/10.1007/S12020-018-1674-5>.
- Sugiritama, W., Veronica, E., Ummailya, F., Hardianti, W. And Aryo, D.P., 2020. Potential Of Broccoli (Brassica Oleracea L. Var Italica) Extract Against The Reduction Of Mda Levels In Diabetes Mellitus Type Ii. [Online] *Article In International Journal Of Healthcare And Medical Sciences*, Available At: <Www.Researchpublish.Com>.
- Suresh, S., Ibrahim Waly, M., Shafiur Rahman, M., Guizani, N., Abdullah Badar Al-Kindi, M., Khalfan Ahmed Al-Issaei, H., Nasser Mohd Al-Maskari, S., Rashid Said Al-Ruqaishi, B. And Al-Salami, A., 2017. Broccoli (Brassica Oleracea) Reduces Oxidative Damage To Pancreatic Tissue And Combats Hyperglycaemia In Diabetic Rats. *Oman Prev. Nutr. Food Sci*, [Online] 113, 4, 277–284. <https://doi.org/10.3746/Pnf.2017.22.4.277>.
- Tan, S.Y., Mei Wong, J.L., Sim, Y.J., Wong, S.S., Mohamed Elhassan, S.A., Tan, S.H., Ling Lim, G.P., Rong Tay, N.W., Annan, N.C., Bhattamisra, S.K. And Candasamy, M., 2019. Type 1 And 2 Diabetes Mellitus: A Review On Current Treatment Approach And Gene Therapy As Potential Intervention. *Diabetes And Metabolic Syndrome: Clinical Research And Reviews*, <https://doi.org/10.1016/J.Dsx.2018.10.008>.
- Timmermans, S., Souffriau, J. And Libert, C., 2019. A General Introduction To Glucocorticoid Biology. *Frontiers In Immunology*, <https://doi.org/10.3389/Fimmu.2019.01545>.
- Tse, G., Yan, B.P., Chan, Y.W.F., Tian, X.Y. And Huang, Y., 2016. Reactive Oxygen Species, Endoplasmic Reticulum Stress And Mitochondrial Dysfunction: The Link With Cardiac Arrhythmogenesis. *Frontiers In Physiology*, <https://doi.org/10.3389/Fphys.2016.00313>.
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S.L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B.G., Emwas, A.H. And Jaremko, M., 2020. Important Flavonoids And Their Role As A Therapeutic Agent. *Molecules*, <https://doi.org/10.3390/Molecules25225243>.
- Wang, T. Yang, Li, Q. And Bi, K. Shun, 2018. Bioactive Flavonoids In Medicinal Plants: Structure, Activity And Biological Fate. *Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, <https://doi.org/10.1016/J.Ajps.2017.08.004>.
- WHO, 2019. Classification Of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Isbn 978-92-4-151570-2.
- WHO, 2023. Diabetes. [Online] Available At: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>> [Accessed 5 June 2023].
- Widiastini, A., Sakinah, E.N., Nurdian, Y. And Firdaus, J., 2018. Efek Pati Tahan Cerna Tipe 3 Singkong Kuning (Manihot Esculenta Crantz) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Wistar Model Diabetes Mellitus Type 3 Resistant

Starch Effect Of Cassava (*Manihot Esculenta* Crantz) On Fasting Blood Glucosein Diabetes Mellitus Wistar Rat Models. *Journal Of Agromedicine And Medical Sciences*.

- Wu, J., Mackie, S.L. And Pujades-Rodriguez, M., 2020. Glucocorticoid Dose-Dependent Risk Of Type 2 Diabetes In Six Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Population-Based Cohort Analysis. *BMJ Open Diabetes Research And Care*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/Bmjdr-2020-001220>.
- Yan, L.-J., 2014. Pathogenesis Of Chronic Hyperglycemia: From Reductive Stress To Oxidative Stress. *Journal Of Diabetes Research*, [Online], 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/137919>.
- Yang, R. And Yu, Y., 2021. *Glucocorticoids Are Double-Edged Sword In The Treatment Of Covid-19 And Cancers*. *International Journal Of Biological Sciences*, <https://doi.org/10.7150/Ijbs.58695>.
- Zahra, F., Budhiarta, A.A.G. And Pangkahila, W., 2017. Pemberian Ekstrak Daun Cincau (*Mesona Palustris* BL) Oral Meningkatkan Jumlah Sel B Pankreas Dan Menurunkan Gula Darah Puasa Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar Diabetes. *Jurnal E-Biomedik (Ebm)*.