

## BAB 6 PEMBAHASAN

### 6.1 Karakteristik Sampel

Penelitian ini menggunakan sample tikus DM tipe 2 dengan pemberian diet tinggi lemak dan injeksi STZ dosis 30 mg/kgBB. Kenaikan berat badan dapat dihitung dari selisih berat badan pada awal dan akhir penelitian. Dari Gambar 5.1 diketahui terjadi peningkatan dan penurunan berat badan. Pada kelompok kontrol negatif (dalam kondisi normal) terus mengalami peningkatan berat badan dari minggu ke minggu sehingga mengalami kenaikan berat badan dalam batas normal, pada kondisi normal setiap makanan yang kita konsumsi akan dimetabolisme di dalam tubuh untuk menghasilkan energi. Besarnya asupan makan berpengaruh terhadap besarnya asupan energi yang kemudian disimpan sebagai lemak dan akhirnya berimplikasi terhadap penambahan berat badan dari hewan coba.

Kelompok kontrol positif dan kelompok KP1, KP2, KP3 mengalami peningkatan berat badan hingga minggu ke-7 disebabkan karena konsumsi diet tinggi lemak akan menyebabkan peningkatan jumlah lemak yang terdeposit pada jaringan adiposa terutama yang berada dibawah kulit dan di rongga perut inilah yang menyebabkan peningkatan berat badan (Baraas, 2003)

Setelah Injeksi STZ pada minggu ke 8, berat badan tikus pada kelompok kontrol positif dan kelompok KP1, KP2, dan KP3 mulai menurun. Hal ini disebabkan oleh karena injeksi STZ menyebabkan terjadinya gangguan sekresi insulin sehingga tubuh tidak dapat melakukan lipogenesis. Sebaliknya, tubuh

akan melakukan lipolisis di jaringan adiposa dan menyebabkan penurunan berat badan (Josten, 2004).

Kelompok Kontrol positif dan KP1 dapat terlihat penurunan berat badan terus-menerus hingga akhir penelitian, yang berarti ekstrak kulit tomat dengan dosis 50 mg/kgBB belum dapat memperbaiki kondisi lipolisis. Pada kelompok KP2 dan KP3 dengan dosis 100 mg/kgBB dan 150 mg/kgBB terjadi peningkatan berat badan di minggu terakhir pemberian terapi yang kemungkinan berarti ekstrak kulit tomat sudah mulai memberikan pengaruh.

Hal ini sesuai teori yang menyebutkan bahwa pada keadaan diabetes melitus yang tidak terkontrol terjadi penurunan berat badan yang signifikan karena ketidakmampuan sel untuk menggunakan glukosa sebagai sumber energi, selain itu terjadi pula aktivasi jalur glukoneogenesis yang berlebihan. Penggunaan protein otot dan mobilisasi lemak yang berlebihan dari jaringan adiposa sebagai sumber energi melalui jalur glukoneogenesis merupakan penyebab terjadinya penurunan berat badan pada penderita diabetes melitus. Selain itu, tingginya frekuensi kencing (poliuria) yang disebabkan oleh hiperglikemia menyebabkan dehidrasi yang dapat pula menjadi penyebab penurunan berat badan (Okon, 2012).

## 6.2 Glukosa Darah Tikus Percobaan

Gambar 5.2 menunjukkan rerata kadar glukosa darah tikus setelah diinjeksi STZ dan diketahui bahwa tikus telah mengalami diabetes melitus karena kadar glukosa darah puasa  $\geq 140$  mg/dl (Zhang *et al.*, 2008). Kadar glukosa darah Kelompok KP, KP1, KP2, dan KP3 mengalami peningkatan yaitu  $\geq 200$  mg/dL.

Menurut teori glukostatik, sinyal yang ditimbulkan oleh peningkatan penggunaan glukosa mengaktifkan rasa kenyang pada pusat kenyang, dan menghambat aktifitas pada pusat lapar. Pada keadaan diabetes melitus tipe 2 glukosa tidak dapat digunakan oleh sel-sel pada pusat kenyang, sehingga mengaktifkan pusat lapar dan menyebabkan terjadinya polifagia (Okon, 2012).

Keadaan diabetes melitus tipe 2 pada penelitian ini terjadi setelah tikus diberi pakan tinggi lemak dan injeksi STZ. Diet tinggi lemak terutama lemak jenuh dan lemak trans mendorong terjadinya resistensi insulin yang merupakan salah satu gambaran dari diabetes melitus tipe 2 (Zhang *et al.*, 2008). Tujuan tikus diberi pakan tinggi lemak adalah untuk menyebabkan pra-diabetes, sehingga membatasi aktivitas agen yang mengontrol homeostasis glukosa darah. Kondisi pra-diabetes yang disebabkan oleh pemberian pakan tinggi lemak agar tikus mengalami hiperinsulinemia dan resistensi insulin serta perubahan fungsi sel  $\beta$  pankreas yang kemudian berefek pada otot, hepar, dan sinyal insulin (Eleazu 2013; Buettner, 2006). Injeksi STZ dosis rendah dapat digunakan untuk menginduksi DM *insulin-dependent* dan *noninsulin-dependent* dengan cara menginduksi kematian sel  $\beta$  dengan alkilasi DNA (Zhang *et al.*, 2008). STZ menembus sel  $\beta$  Langerhans melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler menghasikan perubahan DNA sel  $\beta$ pankreas. Alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosoarea mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$ pankreas. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Pembentukan anion superoksida karena aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen

mitokondria. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel  $\beta$  pankreas (Nugroho, 2006).

Rusaknya sel  $\beta$  pankreas menyebabkan tubuh mengalami defisiensi insulin atau insulin yang ada tidak dapat bekerja secara efektif, sehingga glukosa dalam darah tidak dapat dimanfaatkan oleh sel untuk memenuhi kebutuhan energi. Insulin merupakan hormon protein yang berinteraksi dengan reseptor sel targetnya untuk meningkatkan permeabilitas sel terhadap glukosa sehingga glukosa dapat masuk ke dalam sel, apabila insulin kurang maka akan dapat menyebabkan kadar glukosa didalam darah meningkat (Lehninger, 2007).

### 6.3 Serum Kolesterol Total Tikus Percobaan

Berdasarkan hasil penelitian, kadar serum kolesterol total kelompok KP lebih tinggi dari kelompok KN. Namun, tidak didapatkan hasil yang signifikan. Menurut Smith (1998), kadar normal kolesterol darah pada tikus (*Rattus norvegicus*) strain Wistar adalah 10 - 54 mg/dl, Rerata kadar serum kolesterol total tikus pada kelompok kontrol negatif (KN) dapat dijadikan sebagai nilai acuan kadar kolesterol total pada tikus sebelum diberikan perlakuan. Dengan begitu kadar serum kolesterol total pada kelompok KP sudah di atas batas normal dan dapat mewakili keadaan hiperkolesterolemia.

Pemberian diet tinggi lemak bertujuan untuk menginduksi resistensi insulin dan kenaikan kadar kolesterol yang berpengaruh terhadap kenaikan konsentrasi kolesterol hati. Diet tinggi lemak dapat mempengaruhi peningkatan kadar kolesterol total darah (Harsa, 2014). Semakin banyak lemak yang dikonsumsi maka konsentrasi kolesterol darah total akan semakin meningkat (Wahyudi, 2009). Diet tinggi lemak terutama lemak jenuh dan lemak trans

mendorong terjadinya resistensi insulin yang merupakan salah satu gambaran dari diabetes melitus tipe 2 (Zhang *et al.*, 2008; Joseph, 2011)

Rerata kadar serum kolesterol total tikus pada kelompok kontrol positif (KP) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (KN). Hal ini sesuai dengan teori bahwa resistensi insulin pada penderita DM tipe 2 menyebabkan peningkatan asam lemak bebas sehingga asam lemak bebas yang dimobilisasi ke hati meningkat. Peningkatan asam lemak bebas menyebabkan peningkatan produksi trigliserida dan VLDL di hati. VLDL yang dihidrolisis oleh Lipoprotein Lipase (LPL) akan berubah menjadi LDL yang merupakan lipoprotein dengan kandungan kolesterol paling banyak (Siregar, 2011). Kelebihan LDL dibawa kembali oleh HDL ke hepar untuk disekresikan menjadi asam empedu. Banyaknya LDL yang tidak terkompensasi oleh HDL untuk dibawa kembali menuju hepar menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dan kadar LDL (Murray, 2003).

Kelompok KP1 yang diberi terapi ekstrak kulit tomat dengan dosis 50 mg/kgBB didapatkan rerata kadar kolesterol total sebesar 101.5 mg/dL. Rerata kadar kolesterol total pada kelompok ini lebih tinggi dibandingkan rerata kadar kolesterol total kelompok KP. Kelompok perlakuan (KP2) yang diberi terapi ekstrak kulit tomat dengan dosis 100 mg/kgBB didapatkan rerata kadar kolesterol total sebesar 114.25 mg/dL. Rerata kadar kolesterol total pada kelompok ini lebih tinggi dibandingkan rerata kadar kolesterol total kelompok KP. Kelompok KP1 dan KP2 terdapat kadar kolesterol yang ekstrim sehingga mempengaruhi peningkatan kadar serum kolesterol total. Hal ini disebabkan asupan pakan diet tinggi lemak pada kelompok KP1 dan KP2 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok KP yang dapat dilihat pada lampiran 1. Hasil ini sejalan dengan

penelitian Harsa (2014) yang menyebutkan bahwa pemberian diet tinggi lemak bertujuan untuk menginduksi resistensi insulin dan kenaikan kadar kolesterol yang berpengaruh terhadap kenaikan konsentrasi kolesterol hati. Diet tinggi lemak dapat mempengaruhi peningkatan kadar kolesterol total darah. Dari hasil penelitian Wahyudi (2009) juga diketahui semakin banyak lemak yang dikonsumsi maka konsentrasi kolesterol darah total akan semakin meningkat.

Hasil Pemberian ekstrak kulit tomat pada dosis 50 dan 100 mg/kg BB tidak menunjukkan penurunan kadar kolesterol total. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh dosis yang terlalu rendah yang digunakan dalam penelitian ini belum dapat menunjukkan aktivitas penurunan kadar kolesterol total. Dari hasil penelitian Zheng (2013) diketahui bahwa perlakuan yang efektif untuk menurunkan kadar kolesterol total pada tikus yang diberi diet tinggi lemak adalah suplementasi dalam jangka panjang selama 49 hari (7 minggu) dengan dosis tinggi sebesar 1 gram/kg BB dalam bentuk serbuk kulit tomat yang sangat halus (*Tomato Peel Ultrafine Powder/TPUP*).

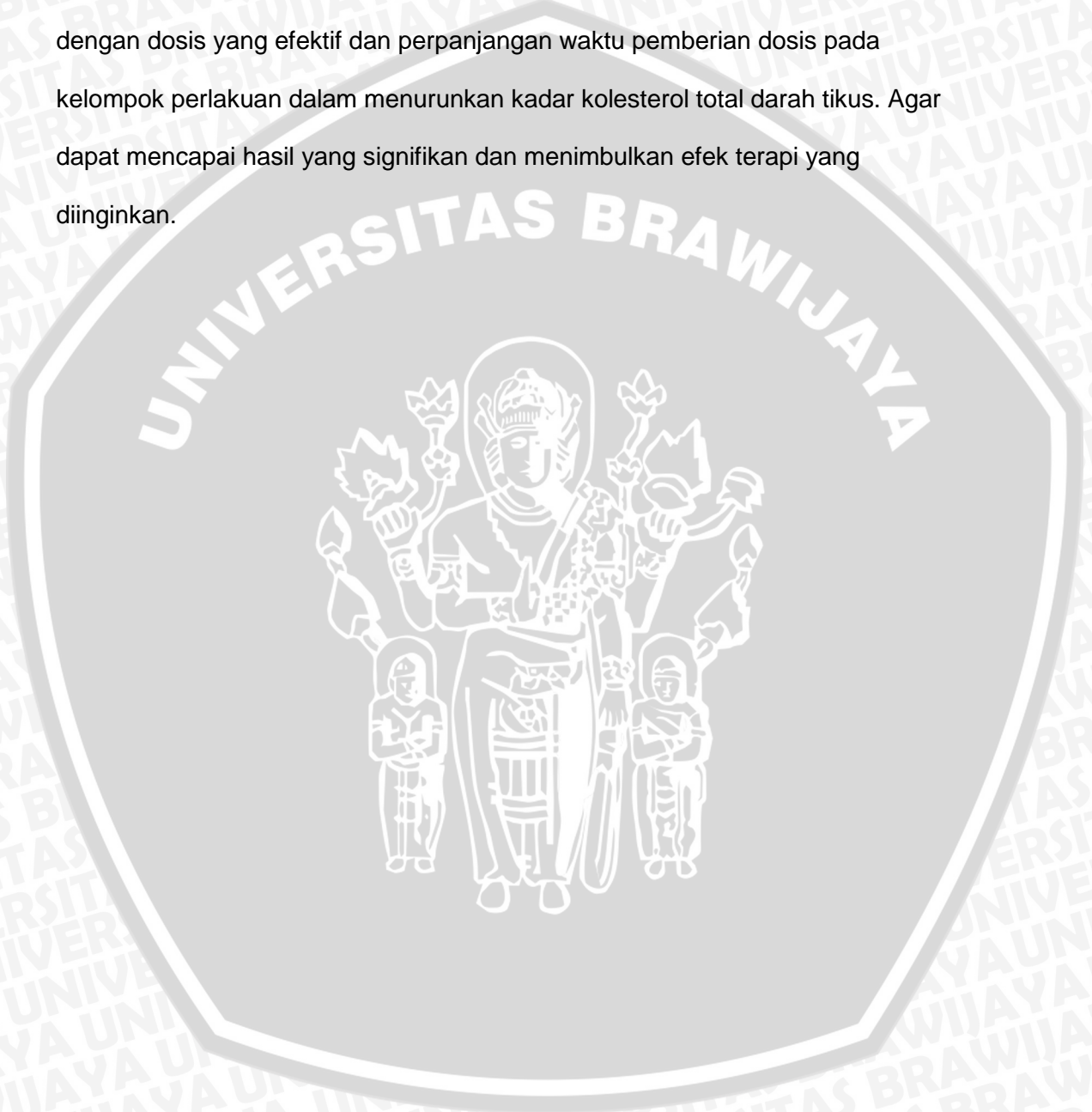
Kelompok perlakuan KP3 yang diberi terapi ekstrak kulit tomat dengan dosis 150 mg/kgBB didapatkan rerata kadar kolesterol total sebesar 78 mg/dL. Rerata kadar kolesterol total pada kelompok ini lebih rendah dibandingkan rerata kadar kolesterol total kelompok KP. Namun, belum terjadi penurunan kadar kolesterol total yang signifikan dan belum berada dalam batas normal.

Pemberian ekstrak kulit tomat pada kelompok KP3 menunjukkan penurunan kadar kolesterol total dibandingkan kelompok KP (kontrol positif) yang tidak signifikan. Seperti pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Iswari (2009) menunjukkan bahwa jus tomat menurunkan kadar lemak serum pada tikus yang diinduksi STZ. Hasil tersebut ditunjukkan pada kelompok KP3 yang kadar

kolesterolnya lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol positif (KP). Korelasi terjadinya hiperglikemia dan hiperkolesterolemia terjadi secara bersamaan hal ini disebabkan karena terjadinya penurunan produksi insulin yang mengakibatkan kerja enzim lipoprotein lipase dan sensitive insulin hormone terganggu yang akan mengakibatkan kadar lemak dalam sirkulasi darah meningkat.

Mekanisme yang memungkinkan turunnya kadar kolesterol oleh tomat yaitu kandungan likopenya dapat mencegah aktifitas dari enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCoA reductase)* yang merupakan enzim kunci pada sintesis kolesterol sehingga sintesis kolesterol terhambat (Latifah, 2013). Niasin (Vitamin B3) yang juga terkandung dalam tomat berpengaruh secara tidak langsung terhadap kadar kolesterol total. Selain itu, antioksidan dalam kulit tomat seperti vitamin A dan E bermanfaat mengurangi kerusakan oksidatif pada penderita diabetes. Penelitian CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) menyatakan kadar vitamin A dan Vitamin E pada penderita diabetes lebih rendah. Kandungan antioksidan pada ekstrak kulit tomat di duga dapat meredam *Reactive Oxygen Species (ROS)*, menurunkan  $H_2O_2$  memperbaiki kerusakan sel  $\beta$  pankreas, sehingga meningkatkan konsentrasi insulin. Peningkatan sekresi insulin akan menurunkan aktivitas HSL (*Hormon Sensitive Lipase*) dan peningkatan kerja enzim LPL (*Lipo Protein Lipase*). Apabila aktivitas HSL menurun maka hidrolisis trigliserida menjadi FFA (*Free Fatty Acid*) dan gliserol pada jaringan adiposa mengalami penurunan sehingga FFA dalam darah akan menurun yang akan berdampak penurunan esterifikasi FFA sehingga kadar kolesterol total dalam darah akan menurun (Handoyo, 2014).

Hasil penelitian ekstrak kulit tomat ini menunjukkan bahwa belum dapat menurunkan kadar kolesterol total darah tikus secara signifikan. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian ekstrak kulit tomat dengan dosis yang efektif dan perpanjangan waktu pemberian dosis pada kelompok perlakuan dalam menurunkan kadar kolesterol total darah tikus. Agar dapat mencapai hasil yang signifikan dan menimbulkan efek terapi yang diinginkan.





#### 6.4 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Kadar serum kolesterol total sebelum perlakuan tidak diuji, sehingga tidak dapat diketahui apakah terjadi peningkatan kadar kolesterol total sebelum perlakuan, dan tidak dapat membandingkan kadar kolesterol total sebelum dan sesudah perlakuan.
2. Jangka waktu perlakuan ekstrak kulit tomat kurang panjang sehingga belum dapat menurunkan kadar kolesterol.

