

**PENGARUH EKSTRAK KULIT TOMAT TERHADAP DEGENERASI  
HEPATOSIT PADA TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh:**

**Dinar Ardi**

**NIM 145070100111030**

**Program Studi Kedokteran**

**Fakultas Kedokteran**

**Universitas Brawijaya**

**Malang**

**2017**

## DAFTAR ISI

Judul.....	i
Halaman Persetujuan.....	ii
Halaman Pengesahan .....	iii
Halaman Peruntukan.....	iv
Halaman Pernyataan Keaslian Tulisan.....	v
Kata Pengantar.....	vi
Abstrak .....	ix
Abstract .....	x
Daftar isi .....	xi
Daftar Gambar.....	xvi
Daftar Tabel.....	xvii
Daftar Singkatan.....	xviii
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat .....	4
1.4.1 Manfaat Akademik .....	4
1.4.2 Manfaat Praktis .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Diabetes Melitus .....	5

2.1.1	Definisi Diabetes Melitus .....	5
2.1.2	Klasifikasi Diabetes Mellitus .....	5
2.1.3	Etiologi dan Faktor Resiko Diabetes Mellitus.....	6
2.1.4	Patofisiologi Diabetes Mellitus.....	8
2.1.5	Diagnosis Diabetes Mellitus .....	9
2.1.6	Penatalaksanaan Diabetes Mellitus .....	10
2.1.7	Hubungan Hiperglikemia dengan Stress Oksidatif.....	12
2.2	Ekstrak Kulit Tomat .....	13
2.3	Liver .....	15
2.3.1	Fungsi Liver .....	15
2.3.2	Histologi Liver .....	15
2.3.3	Patologi Liver .....	17
2.3.4	Hubungan Diabetes dengan Degenerasi Hepatosit.....	18
2.3.5	Peran Liver dan Metabolisme Karbohidrat .....	21
2.4	Hewan Coba Model Diabetes Mellitus Tipe 2 .....	22
<b>BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS .....</b>		<b>24</b>
3.1	Kerangka Konsep .....	24
3.2	Hipotesis.....	26
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>		<b>27</b>
4.1	Rancangan Penelitian.....	27
4.2	Subjek Penelitian.....	27
4.2.1	Jumlah Sampel .....	28
4.3	Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
4.3.1	Tempat Penelitian .....	29
4.3.2	Waktu Penelitian .....	29

4.4	Variabel Penelitian.....	29
4.4.1	Variabel Bebas.....	29
4.4.2	Variabel Terikat.....	30
4.4.3	Variabel Terkendali .....	30
4.5	Definisi Operasional.....	30
4.5.1	Tikus Model Diabetes Mellitus Tpe 2.....	30
4.5.2	Ekstrak Kulit Tomat .....	30
4.6	Bahan dan Instrumen Penelitian.....	31
4.6.1	Bahan dan Instrumen Pemeliharaan Hewan Coba.....	31
4.6.2	Bahan dan Instrumen Diet Normal .....	31
4.6.3	Bahan dan Alat Diet Tinggi Lemak .....	32
4.6.4	Bahan dan Instrumen Pembuatan Sediaan Ekstrak Kulit Tomat .....	32
4.6.5	Bahan dan Instrumen Pembuatan larutan dan Injeksi Streptozotocin (STZ) .....	32
4.6.6	Bahan dan Instrumen Pembedahan Tikus .....	32
4.6.7	Alat untuk Pemeriksaan Hepatosit dan Penghitungan Sel.....	32
4.7	Metode Pengumpulan Data .....	33
4.7.1	Prosedur Penelitian.....	33
4.7.1.1	Pemeliharaan Hewan Coba .....	33
4.7.1.2	Pembuatan dan Pemberian Diet Normal .....	33
4.7.1.3	Pembuatan dan Pemberian Pakan Tinggi Lemak .....	33
4.7.2	Injeksi Larutan STZ pada Tikus Putih.....	34
4.7.3	Proses Pembuatan Jaringan .....	34
4.7.3.1	Proses Pemotongan Jaringan Berupa Makros .....	34
4.7.3.2	Proses Pengeblokan dan Pemotongan Jaringan.....	35

4.7.3.3	Proses Deparafinisasi .....	35
4.7.3.4	Proses Pewarnaan HE .....	35
4.7.3.5	Alkohol Bertingkat .....	35
4.7.3.6	Penjernihan ( <i>Clearring</i> ) .....	36
4.7.3.7	<i>Mounting</i> dengan entelan dan <i>deckglass</i> .....	36
4.7.4	Pembuatan dan Pemberian Ekstrak Kulit Tomat .....	36
4.8	Analisis Data .....	37
4.9	Bagan Alur Penelitian .....	38
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA .....</b>		<b>39</b>
5.1	Kadar Glukosa Darah Puasa .....	39
5.1.1	Persentase Degenerasi Hepatosit .....	40
5.2	Analisis Data .....	43
5.2.1	Uji Normalitas Data .....	43
5.2.2	Uji Homogenitas .....	43
5.2.3	One Way Anova .....	44
5.2.4	Uji Post Hoc .....	44
5.2.5	Uji Korelasi .....	46
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>		<b>47</b>
6.1	Keterbatasan Penelitian .....	50
<b>BAB VII PENUTUP .....</b>		<b>51</b>
7.1	Kesimpulan .....	51
7.2	Saran .....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>52</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>55</b>
	Lampiran 1. Hasil Perhitungan Sel Hepatosit Ekstrak Kulit Tomat .....	55

Lampiran 2. Hasil Uji Statistik.....	59
Lampiran 3. Keterangan Kelaikan Etik .....	63
Lampiran 4. Dokumentasi kegiatan .....	65

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Sinusoid hati (Mescher, 2011).....	16
Gambar 3.1 Kerangka Konsep.....	24
Gambar 4. 1 Bagan Alur Penelitian.....	38
Gambar 5. 1 Menunjukkan Rata-Rata Persentase Degenerasi Hepatosit.....	40
Gambar 5. 2 Menunjukkan Gambaran Histologi Hepatosit pada Kontrol Negatif (KN) dengan Pengecatan <i>Hematoxyllin Eosin</i> dan Diamati dengan Perbesaran 400x.....	41
Gambar 5. 3 Menunjukkan Gambaran Histologi pada Kontrol Positif (KP) dengan Pengecatan <i>Hematoxyllin Eosin</i> dan Diamati dengan Perbesaran 400x.....	41
Gambar 5. 4 Menunjukkan Gambaran Histologi pada Kelompok Perlakuan 1 (KP1) dengan Pengecatan <i>Hematoxyllin Eosin</i> dan Diamati dengan Perbesaran 400x.....	42
Gambar 5. 5 Menunjukkan Gambaran Histologi pada Kelompok Perlakuan 2 (KP2) dengan Pengecatan <i>Hematoxyllin Eosin</i> dan Diamati dengan Perbesaran 400x.....	42
Gambar 5. 6 Menunjukkan Gambaran Histologi pada Kelompok Perlakuan 3 (KP3) dengan Pengecatan <i>Hematoxyllin Eosin</i> dan Diamati dengan Perbesaran 400x.....	43

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kriteria Diagnosis DM (PERKENI, 2015).....	10
Tabel 5. 1 Hasil Perhitungan Kadar Glukosa Darah Tikus Sampel .....	39
Tabel 5. 2 Menunjukkan Hasil Post-Hoc .....	44



## DAFTAR SINGKATAN

DM	: Diabetes Mellitus
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
KN	: Kontrol Normal
KP	: Kontrol Positif
KP1	: Kelompok Perlakuan 1
KP2	: Kelompok Perlakuan 2
KP3	: Kelompok Perlakuan 3
ADA	: <i>Americal Diabetes Association</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
PCOS	: <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
GDPT	: Glukosa Darah Puasa Terganggu
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PAD	: <i>Peripheral Arterial Disease</i>
NGSP	: <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
HSL	: <i>Hormone-sensitive triglyceride lipase</i>
HE	: Hematoksin Eosin
RE	: <i>Reticulum Endoplasma</i>
ATP	: <i>Adenosin Triphosphate</i>
GDP	: Gula Darah Puasa
STZ	: <i>Streptozotocin</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (hiperglikemi) Terdapat dua kategori utama diabetes melitus yaitu diabetes tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1, dulu disebut *insulin-dependent* atau *juvenile/childhood-onset* diabetes, disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh. Diabetes tipe 2 merupakan 90% dari seluruh diabetes. Sedangkan diabetes gestasional adalah hiperglikemia yang didapatkan saat kehamilan (Kemenkes, 2014)

Pada tahun 2000 menurut WHO diperkirakan sedikitnya 171 juta orang di seluruh dunia menderita Diabetes Melitus, atau sekitar 2.8% dari total populasi. Insidennya terus meningkat dengan cepat dan diperkirakan tahun 2030 angka ini menjadi 366 juta jiwa atau sekitar 4.4% dari populasi dunia. DM terdapat di seluruh dunia, 90% adalah jenis Diabetes Melitus tipe 2 terjadi di negara berkembang. Peningkatan prevalensi terbesar adalah di Asia dan di Afrika, ini akibat tren urbanisasi dan perubahan gaya hidup seperti pola makan yang tidak sehat. Di Indonesia sendiri, berdasarkan hasil Riskesdas (2007) dari 24417 responden berusia > 15 tahun, 10,2% mengalami toleransi glukosa terganggu (kadar glukosa 140-200 mg/dl setelah puasa selama 4 jam diberikan beban glukosa sebanyak 75 gram). DM lebih banyak

ditemukan pada wanita dibanding dengan pria, lebih sering pada golongan tingkat pendidikan dan status sosial yang rendah. Daerah dengan angka penderita DM yang tertinggi adalah Kalimantan Barat dan Maluku Utara, yaitu 11.1%. Sedangkan kelompok usia terbanyak DM adalah 55-64 tahun yaitu 13.5% (Manik, 2012).

Diabetes Mellitus dapat menyebabkan komplikasi-komplikasi, antara lain, hipertensi, infark miokard, *diabetic retinopathy*, katarak, neuropati diabetika, TBC (*tuberculosis*), pielonefritis, Glomerulosklerosis (Pengerasan pada glomerulus), dan Sirosis Hepatis (Pengerasan pada hati), Gangren , dan ulkus (Manik, 2012). Pada pasien dengan diabetes dengan resistensi insulin rentan mengalami hiperglikemia dan hiperlipidemia. Hal ini mengakibatkan penurunan dari aktivitas antioksidan dan mengakibatkan peningkatan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara pembentukan dari *reactive oxygen species (ROS)* dengan kemampuan sel untuk mendetoksifikasi ROS tersebut yang lalu mengakibatkan kerusakan sel. Peningkatan stress oksidatif mengakibatkan peroksidasi lemak dan rusaknya membran sel dan organella. Pada diabetes ROS terbentuk dari macam-macam sumber termasuk enzimatik, non-enzimatik, dan reaksi rantai respirasi mitokondria. Antioksidan mempunyai peran penting untuk menghilangkan ROS dan mencegah stress oksidatif (Wan *et al*, 2015).

Tomat mengandung banyak senyawa antioksidan, diantaranya karotenoid, vitamin E, vitamin C, dan likopen. Likopen merupakan karotenoid yang sangat dibutuhkan oleh tubuh dan merupakan salah satu antioksidan yang sangat kuat. Kemampuannya mengendalikan radikal bebas 100 kali lebih efisien daripada vitamin E atau 12.500 kali dari pada glutathion (Selamet *et al*, 2013).

Telah dilaporkan bahwa kulit tomat mengandung kandungan yang tinggi akan likopen jika dibandingkan dengan daging serta bijinya (Toor, 2004). Beberapa studi sebelumnya menunjukkan bahwa konsumsi tomat dan produk-produk tomat menguatkan sistem antioksidan dan menghambat peroksidasi lipid pada manusia (Bahcecioglu, 2010).

Dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan, belum ada penelitian yang menunjukkan bagaimana pengaruh ekstrak kulit tomat terhadap degenerasi hepatosit pada DM tipe 2, sehingga peneliti merasa perlu melakukan penelitian lebih lanjut terkait pengaruh pemberian ekstrak kulit tomat terhadap degenerasi hepatosit pada penderita DM tipe II dengan menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan model Diabetes Mellitus tipe 2.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Masalah yang dapat dirumuskan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak kulit tomat terhadap degenerasi sel hepatosit pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan model Diabetes Mellitus tipe 2?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit tomat terhadap degenerasi hepatosit pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan model Diabetes Mellitus tipe 2.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- Menghitung persentase degenerasi hepatosit pada kontrol negatif dibandingkan dengan kontrol positif
- Mengetahui perbedaan persentase degenerasi hepatosit antara kontrol positif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 3
- Mengetahui dosis optimal ekstrak kulit tomat yang dapat memperbaiki persentase degenerasi hepatosit pada kelompok perlakuan.
- Mengetahui hubungan dosis dan efek ekstrak kulit tomat terhadap perbaikan persentase degenerasi hepatosit pada kelompok perlakuan.

### **1.4 Manfaat**

Pada hasil penelitian ini diharapkan:

#### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Meningkatkan pengetahuan dan pemahaman mengenai efek ekstrak kulit tomat terhadap degenerasi hepatosit pada penderita Diabetes Mellitus Tipe 2.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Memberikan informasi bahwa ekstrak kulit tomat dapat mencegah keparahan Diabetes Mellitus dengan mencegah degenerasi hepatosit.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus

##### 2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (hiperglikemi) (Kemenkes, 2014).

##### 2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi Diabetes Mellitus menurut *American Diabetes Association* 2010, dibagi dalam 4 jenis berdasarkan penyebabnya, yaitu:

1. Diabetes tipe 1

Terjadi penghancuran sel  $\beta$ -Pankreas biasanya mengarah pada defisiensi insulin yang absolut. Dulunya Diabetes Mellitus tipe ini disebut dengan Insulin Dependan Diabetes Mellitus atau *Juvenile-onset diabetes*. Diabetes Mellitus tipe I ini disebabkan oleh penghancuran sel  $\beta$ -Pankreas secara autoimun yang dimediasi oleh proses selular. Penghancuran autoimun dari sel-sel  $\beta$  ini mempunyai predisposisi genetik multiple dan juga faktor-faktor lingkungan yang masih kurang dapat didefinisikan. Beberapa bentuk dari Diabetes Mellitus tipe 1 tidak mempunyai etiologi yang diketahui dan disebut dengan Diabetes Idiopatik.

## 2. Diabetes tipe 2

Diabetes tipe ini mencakup dari resistansi insulin secara predominan dengan defisiensi insulin yang relatif sampai defek sekresi insulin secara predominan dengan resisten insulin. Diabetes tipe ini adalah tipe yang terbanyak. Dulunya diabetes tipe ini disebut dengan *Non Insulin Dependent diabetes, adult onset diabetes*. Etiologinya masih belum diketahui dengan jelas, namun destruksi autoimun sel  $\beta$ -Pankreas tidak terjadi. Biasanya pasien dengan diabetes tipe ini mengalami obesitas dan obesitas itu sendiri menyebabkan resistensi insulin. Dan pasien yang tidak obesitas biasanya mempunyai presentasi yang meningkat pada distribusi lemak di perut.

## 3. Diabetes tipe lain

Diabetes tipe ini mencakup defek genetik dalam aksi dari insulin, penyakit dari eksokrin pankreas, diabetes yang diinduksi obat atau bahan kimia, diabetes karena infeksi, bentuk yang tidak biasa dari diabetes yang dimediasi imunitas, dan sindrom-sindrom genetik lain yang berhubungan dengan diabetes.

## 4. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes Mellitus Gestasional didefinisikan sebagai diabetes dengan berbagai derajat dari intoleransi glukosa dengan onset atau pertama ditemukan saat kehamilan (ADA, 2010).

### 2.1.3 Etiologi dan Faktor Resiko Diabetes Mellitus

Faktor risiko dari Diabetes Mellitus tipe 2 menurut *American Diabetes Association (ADA)* dibagi menjadi beberapa yang tidak dapat diubah, faktor risiko yang dapat diubah, dan faktor lain. Faktor yang tidak dapat diubah meliputi:

1. Riwayat keluarga dengan Diabetes Mellitus (*first degree relative*)

Seorang yang menderita DM tipe 2 diduga mempunyai gen diabetes. Diduga bahwa bakat diabetes diturunkan melalui gen resesif. Hanya orang yang bersifat homozigot dengan gen resesif tersebut yang menderita DM. Risiko empiris dalam hal terjadinya DM tipe 2 akan meningkat dua sampai enam kali lipat jika orangtua atau saudara kandung mengalami penyakit ini.

2. Umur  $\geq$  45 tahun

Berdasarkan penelitian, usia yang terbanyak terkena DM tipe 2 adalah lebih dari sama dengan 45 tahun.

3. Etnik

4. Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi  $>4000$ gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional. Selain itu riwayat abortus berulang dan melahirkan bayi cacat juga menjadi faktor risiko.

5. Riwayat lahir dengan berat badan rendah ( $<2500$ gram)

Sedangkan, faktor risiko yang dapat diubah meliputi :

1. Obesitas (Kegemukan)

Berdasarkan  $IMT \geq 25\text{kg/m}^2$  atau lingkar perut  $\geq 80\text{cm}$  pada wanita dan  $\geq 90\text{cm}$  pada pria. Terdapat korelasi bermakna antara obesitas dengan kadar glukosa darah pada derajat kegemukan dengan  $IMT >23$  dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah menjadi  $200\text{mg/dl}$ .

2. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah berhubungan erat dengan tidak tepatnya penyimpanan garam dan air, atau meningkatnya tekanan dari dalam tubuh pada sirkulasi darah perifer.



### 3. Dislipidemia

Ditandai dengan kenaikan kadar lemak darah (Trigliserida >250mg/dl).

Pasien DM sering ditemukan mempunyai kadar HDL yang rendah yaitu kurang dari 35mg/dl.

### 4. Alkohol dan Rokok

Gaya hidup juga mempunyai peran sebagai faktor risiko pada Diabetes Mellitus tipe 2. Kebanyakan hal ini dapat dikaitkan dengan penurunan aktivitas fisik dan obesitas, namun gaya hidup yang lain seperti konsumsi alkohol dan rokok juga berperan dalam peningkatan risiko DM tipe2. Alkohol akan mengganggu metabolisme gula darah terutama pada penderita DM sehingga akan mempersulit regulasi darah dan meningkatkan tekanan darah. Seseorang yang mengonsumsi etil alkohol lebih dari 60ml/hari setara dengan 100ml *proof wiski ml wine* atau 720ml akan meningkat tekanan darahnya.

Faktor lain yang terkait dengan risiko diabetes adalah penderita *polycystic ovarysindrome (PCOS)*, penderita sindrom metabolik memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya, memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler seperti stroke, PJK, atau *peripheral arterial Diseases (PAD)*, konsumsi alkohol, faktor stres, kebiasaan merokok, jenis kelamin, konsumsi kopi, dan kafein (Fatimah, 2015).

#### 2.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Diabetes melitus tipe 2 mempunyai beberapa keadaan yang berperan dalam patofisiologinya, yaitu

1. Resistensi insulin
2. Disfungsi sel  $\beta$  pankreas

Diabetes Mellitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya insulin yang disekresi sel  $\beta$  pankreas, namun karena sel target insulin tidak dapat merespon insulin dengan baik atau gagal merespon insulin secara normal. Keadaan ini dikatakan dengan resistensi insulin. Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 bisa terdapat juga produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi perusakan sel-sel beta langerhans secara autoimun seperti pada diabetes melitus tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut.

Pada perkembangan awal diabetes melitus tipe 2 sel  $\beta$  pankreas menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas. Kerusakan sel  $\beta$  pankreas akan menyebabkan defisiensi insulin sehingga akhirnya pasien memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 memang umumnya terdapat kedua faktor tersebut yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Fatimah,2015).

#### **2.1.5 Diagnosis Diabetes Mellitus**

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria.

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. (PERKENI, 2015).

**Tabel 2. 1 Kriteria Diagnosis DM (PERKENI, 2015)**

1	Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam atau
2	Pemeriksaan glukosa plasma $\geq 200$ mg/dl 2-jam atau
3	Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dl dengan keluhan klasik atau
4	Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP)</i> .

### 2.1.6 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Karena banyaknya komplikasi kronik yang dapat terjadi pada DM tipe-2, dan sebagian besar mengenai organ vital yang dapat fatal, maka tatalaksana DM tipe-2 memerlukan terapi agresif untuk mencapai kendali glikemik dan kendali faktor risiko kardiovaskular. Dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia 2011, penatalaksanaan dan pengelolaan DM dititikberatkan pada 4 pilar penatalaksanaan DM, yaitu: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis.

#### A. Edukasi

Tim kesehatan mendampingi pasien dalam perubahan perilaku sehat yang memerlukan partisipasi aktif dari pasien dan keluarga pasien. Upaya edukasi dilakukan secara komprehensif dan berupaya meningkatkan motivasi pasien untuk memiliki perilaku sehat. Tujuan dari edukasi diabetes adalah mendukung usaha pasien penyandang diabetes untuk mengerti perjalanan alami penyakitnya dan pengelolaannya, mengenali masalah kesehatan/komplikasi yang mungkin timbul secara dini/saat masih reversibel, ketaatan perilaku pemantauan dan pengelolaan penyakit secara mandiri, dan perubahan perilaku/kebiasaan kesehatan yang diperlukan. Edukasi pada penyandang diabetes meliputi pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan, berhenti merokok, meningkatkan aktivitas fisik, dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak.

#### B. Terapi Gizi Medis

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes yaitu makanan yang seimbang sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu, dengan memperhatikan keteraturan jadwal makan, jenis, dan jumlah makanan. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari karbohidrat 45%-65%, lemak 20%-25%, protein 10%-20%, natrium kurang dari 3g, dan diet cukup serat sekitar 25g/hari.

#### C. Latihan Jasmani

Latihan jasmani secara teratur 3-4 kali seminggu, masing-masing selama kurang lebih 30 menit. Latihan jasmani dianjurkan yang bersifat aerobik seperti berjalan santai, *jogging*, bersepeda dan berenang. Latihan jasmani selain untuk

menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan meningkatkan sensitivitas insulin.

#### D. Intervensi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan peningkatan pengetahuan pasien, pengaturan makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (Ndraha, 2014).

### **2.1.7 Hubungan Hiperglikemia pada Diabetes dengan Stress Oksidatif**

Pada pasien dengan diabetes dengan resistensi insulin rentan mengalami hiperglikemia dan hiperlipidemia. Hal ini mengakibatkan penurunan dari aktivitas antioksidan dan mengakibatkan peningkatan terjadinya stress oksidatif. Kadar glukosa darah yang tinggi akan meningkatkan aktivitas fosforilasi oksidatif dan glikasi protein intraseluler serta memicu disfungsi mitokondria yang mengakibatkan terbentuknya *reactive oxygen species (ROS)* sehingga terjadi stress oksidatif (Feillet-Coudray C, et al,1999).

Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara pembentukan dari *reactive oxygen species (ROS)* dengan kemampuan sel untuk mendetoksifikasi ROS tersebut yang lalu mengakibatkan kerusakan sel. Peningkatan stress oksidatif mengakibatkan peroksidasi lemak dan rusaknya membran sel dan organella. Pada diabetes ROS terbentuk dari macam-macam sumber termasuk enzimatik, non-enzimatik, dan reaksi rantai respirasi mitokondria. Antioksidan mempunyai peran penting untuk menghilangkan ROS dan mencegah stress oksidatif (Wan *et al*, 2015).

## 2.2 Ekstrak Kulit Tomat

Tomat adalah buah atau sayur berwarna merah yang banyak dimanfaatkan untuk bahan pangan. Tomat mempunyai klasifikasi ilmiah sebagai berikut :

Kerajaan	: <i>Plantae</i>
Ordo	: <i>Solanaceales</i>
Famili	: <i>Solanaceae</i>
Genus	: <i>Solanum</i>
Spesies	: <i>S. Lycopersicum</i>
Nama Binomial	: <i>Solanum lycopersicum</i>

Tomat mengandung banyak senyawa antioksidan, diantaranya karotinoid, vitamin E, vitamin C, dan likopen. Likopen merupakan karotenoid yang sangat dibutuhkan oleh tubuh dan merupakan salah satu antioksidan yang sangat kuat. Kemampuannya mengendalikan radikal bebas 100 kali lebih efisien daripada vitamin E atau 12.500 kali dari pada glutathione (Selamet *et al*, 2013). Telah dilaporkan bahwa kulit tomat mengandung kandungan yang tinggi akan likopen jika dibandingkan dengan daging serta bijinya (Toor, 2004).

Likopen adalah pigmen karoten terang yang ditemukan di tomat dan buah yang berwarna merah lainnya. Namanya diambil dari klasifikasi spesies tomat, *Solanum lycopersicum*. Di tanaman, alga, dan organisme yang berfotosintesis lainnya, likopen adalah intermediat penting dalam biosintesis dari banyak karotenoid, termasuk beta karoten, yang bertanggung jawab dalam pigmentasi, fotosintesis, dan fotoproteksi. Likopen adalah tetraterpen yang simetris tersusun dari delapan unit-unit isopren. Ini adalah bagian dari keluarga karotenoid, karena terdiri sepenuhnya dari karbon dan hidrogen. Bentuknya All trans, molekulnya

panjang dan lurus, terikat oleh sistem dari tujuh ikatan konjugasi gandanya. Likopen bukan nutrisi yang esensial untuk manusia, tapi likopen sering ditemukan di makanan manusia. Saat masuk ke perut, likopen ditransportasikan di darah dengan macam-macam lipoprotein dan terakumulasi di liver, kelenjar adrenal, prostat, dan testis. Dari semua karotenoid, likopen adalah salah satu antioksidan yang poten, secara khusus dapat menghilangkan oksigen tunggal dan radikal-radikal peroksil, keduanya dapat merusak DNA (Reddy *et al.*, 2011).

Likopen banyak ditemukan di tomat dan mempunyai karakteristik antioksidan yang kuat. Beberapa studi sebelumnya menunjukkan bahwa konsumsi tomat dan produk-produk tomat menguatkan sistem antioksidan dan menghambat peroksidasi lemak pada manusia. Likopen juga mempunyai efek *oxygen scavenging* untuk memproteksi jaringan dari radikal bebas. Organ utama dimana likopen terakumulasi adalah di liver. Peroksidasi lemak terjadi melalui mekanisme yang berhubungan dengan radikal bebas.

Proses ini mengarah pada destruksi oksidatif dari asam lemak di membran sel. Pemberian dari likopen menurunkan peroksidasi lemak dan meningkatkan kadar glutathion liver. Sebagai selular antioksidan glutathion mengkonjugasikan bermacam-macam produk-produk elektrofilik yang dapat menginisiasi peroksidasi lemak dan mempunyai efek membersihkan radikal bebas. Glutathion dapat menguatkan sistem kekebalan antioksidan dengan proses ini. Likopen juga dapat menurunkan protein CYP21 yang meningkat pada diet tinggi lemak. Namun mekanisme pastinya masih belum diketahui (Bahcecioglu *et al.*, 2010).

## **2.3 Liver**

### **2.3.1 Fungsi Liver**

Liver adalah salah satu organ yang cukup besar dan penting pada tubuh kita. Bagian yang penting pada liver ini terdiri dari hepatosit yang adalah sel epitel dengan konfigurasi yang unik. Pada dasarnya liver ini adalah kelenjar eksokrin karena mensekresi cairan empedu yang dialirkan ke dalam duodenum. Selain itu merupakan kelenjar endokrin dan penyaring darah. Organ ini mempunyai fungsi antara lain sebagai :

1. Pembentukan dan sekresi empedu
2. Tempat penyimpanan glikogen yang merupakan bufer bagi glukosa darah
3. Sintesa urea
5. Metabolisme kolesterol dan lemak
6. Sintesa dan sekresi endokrin untuk plasma protein termasuk faktor pembekuan darah
7. Detoksifikasi berbagai macam obat dan racun
8. Membersihkan bakteri dari darah
9. Proses beberapa hormon steroid dan reservoar vitamin D (Lumongga, 2008)

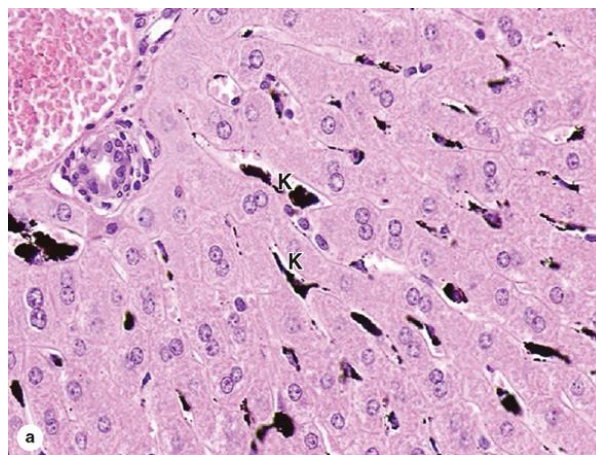
### **2.3.2 Histologi Liver**

Sel-sel hati atau hepatosit adalah sel-sel yang berkelompok membentuk lempeng-lempeng yang saling berhubungan. Hepatosit tersusun berupa ribuan lobulus hati kecil (~07 x 2mm) polihedral yang merupakan unit fungsional dan struktural hati yang klasik. Setiap lobulus memiliki tiga sampai enam area portal di bagian periferinya dan suatu vena yang disebut vena sentral di bagian



pusatnya. Zona portal di sudut lobulus terdiri atas jaringan ikat dengan suatu venula (cabang vena portal), arteriol (cabang A. hepatica), dan duktus epitel kuboid (cabang sistem duktus biliaris), ketiga struktur yang disebut trias porta.

Hepatosit membentuk suatu lempeng yang berhubungan seperti susunan batu bata di tembok, dan lempeng sel ini tersusun radial di kelilingi vena sentral. Dari bagian perifer perifer lobulus ke pusatnya lempeng hepatosit bercabang dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur yang menyerupai spons. Celah di antara lempeng ini mengandung komponen mikrovaskular penting yaitu sinusoid hati. Sinusoid lebar yang tidak teratur ini hanya terdiri atas lapisan diskontinu sel endotel bertingkap. Selain sel endotel terdapat dua sel penting yang berhubungan dengan sinusoid tersebut yaitu sel Kupffer dan sel Ito.



**Gambar 2. 1 Sinusoid hati (Mescher, 2011)**

Hepatosit merupakan sel polihedral besar dengan enam atau lebih permukaan dan berdiameter 20-30 mikrometer seperti pada gambar 2.1. Pada sediaan yang dipulas dengan hematoxilin dan eosin (H&E), sitoplasma hepatosit biasanya bersifat eosinofilik karena banyaknya mitokondria yang berjumlah hingga 2000 per sel. Hepatosit memiliki inti sfesir besar dengan nukleolus. Sel-sel tersebut memiliki dua atau lebih nukleolus dan sekitar 50%

darinya bersifat poliploid dengan dua empat delapan atau melebihi jumlah kromosom diploid normal. Inti poliploid ditandai dengan ukuran yang lebih besar yang proporsional dengan sifat ploidnya.

Hepatosit sering mengandung tumpukan glikogen yang tampak secara ultrastruktural sebagai granul padat elektron yang kasar dan sering berkumpul dalam sitosol dekat dengan RE halus. Glikogen hati merupakan timbunan glukosa dan dimobilisasi jika kadar glukosa darah menurun di bawah normal. Dengan cara ini hepatosit mempertahankan kestabilan kadar glukosa darah, yakni salah satu sumber energi utama tubuh. Hepatosit bertanggung jawab atas konversi lipid dan asam amino menjadi glukosa melalui suatu proses enzimatik kompleks yang disebut glukoneogenesis (Mescher, 2011).

### **2.3.3 Patologi Liver**

Ada empat macam proses patologis pada liver yaitu radang, fibrosis, nekrosis, dan degenerasi (Nurzali, 2013).

Degenerasi dibagi menjadi dua macam yaitu degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik. Degenerasi parenkimatososa adalah degenerasi yang paling ringan derajatnya dan bersifat reversibel. Memiliki tanda yaitu pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma akibat protein yang mengendap. Kerusakan hanya terjadi pada sebagian kecil struktur sel. Kerusakan ini menyebabkan oksidasi sel terganggu sehingga proses eliminasi air pun terganggu. Sehingga terjadi penimbunan air dalam sel. Degenerasi hidropik adalah degenerasi yang terjadi pada hepar dengan ciri-ciri sel hepar membengkak sampai dua kali normal. Bersifat reversibel dan sering disebut juga *balooning degeneration*. Derajat keparahannya lebih tinggi bila dibandingkan

dengan degenerasi parenkimatososa. Memiliki gambaran vakuola dari kecil sampai besar yang berisi air dan tidak mengandung lemak (Nurzali, 2013).

Nekrosis sendiri salah satu pola dasar kematian sel. Nekrosis ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein, dan, kerusakan organel. Pada nekrosis, perubahan terutama terletak pada inti, memiliki tiga pola, yaitu:

1. Piknosis

Yaitu pengerutan inti, merupakan homogenisasi sitoplasma dan peningkatan eosinofil, DNA berkondensasi menjadi massa yang melisut padat.

2. Karioreksi

Inti terfragmentasi (terbagi atas fragmen-fragmen) yang piknotik

3. Kariolisis

Pemudaran kromatin basofil akibat aktifitas DNase (Lestari, 2011).

#### **2.3.4 Hubungan Diabetes dengan Degenerasi Hepatosit**

Resistensi insulin dapat memiliki peran yang besar pada penyakit hati yang dapat disebabkan Diabetes Mellitus tipe 2. Liver adalah target organ untuk insulin dan mempunyai peran vital dalam regulasi metabolisme lemak dengan menjaga keseimbangan antara lemak di sirkulasi dan yang disimpan. Insulin diketahui menginisiasi produksi dari asam lemak di liver. Ini adalah hal yang penting karena asam lemak adalah sumber energi penting untuk metabolisme dan asam lemak dilepaskan dari liver sebagai lipoprotein yang mengandung asam lemak bebas untuk jaringan-jaringan lain. *Hormone-sensitive triglyceride lipase (HSL)* adalah enzim penting untuk mobilisasi lemak yang tersimpan. HSL dapat dinaikkan oleh katekolamin atau hormon adrenokortikotropik dan diturunkan oleh insulin. Saat asam lemak dibutuhkan insulin tertekan dan

aktivitas HSL meningkat. Hal ini mengakibatkan pelepasan asam lemak bebas yang dapat digunakan untuk energi selular lewat produksi *Adenosine Triphosphate (ATP)*. Pada resistensi insulin aktivitas HSL tidak terhambat dan mengakibatkan naiknya mobilisasi lemak. Hal ini mengakibatkan meningkatnya asam lemak bebas yang disirkulasi di serum maupun asam lemak bebas yang masuk ke liver. Di dalam liver asam lemak bebas ini membentuk deposisi trigliserida yang banyak. Deposisi trigliserida ini berkontribusi terhadap degenerasi hepatosit dan *fatty liver disease*.

Pada onset awal diabetes, stress oksidatif terjadi dan meningkat secara progresif. Meningkatnya stress oksidatif ini dipercaya mempunyai peran yang krusial dalam etiologi dan patogenesis dari komplikasi kronis dari diabetes pada jaringan-jaringan (Wan *et al.*, 2015). Kadar glukosa darah yang tinggi akan meningkatkan aktivitas fosforilasi oksidatif dan glikasi protein intraseluler serta memicu disfungsi mitokondria yang mengakibatkan terbentuknya *reactive oxygen species (ROS)* sehingga terjadi stress oksidatif (Feillet-Coudray C *et al.*, 1999).

Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara pembentukan dari *reactive oxygen species (ROS)* dengan kemampuan sel untuk mendetoks ROS tersebut yang lalu mengakibatkan kerusakan sel. Antioksidan mempunyai peran penting untuk menghilangkan ROS dan mencegah stress oksidatif. Pada pasien dengan diabetes dengan resistensi insulin rentan mengalami hiperglikemia dan hiperlipidemia. Hal ini mengakibatkan penurunan dari aktivitas antioksidan dan hal ini mengakibatkan peningkatan terjadinya stress oksidatif. Peningkatan dari stress oksidatif mengakibatkan peroksidasi lemak dan rusaknya membran sel dan organella (Wan *et al.*, 2015). Selanjutnya produksi ATP menurun. Akibat berkurangnya energi menyebabkan ion sodium dan air masuk ke dalam sel dan

ion potasium keluar sel, kemudian diikuti dengan peningkatan tekanan osmosis yang menyebabkan banyak air mengalir ke dalam sel. Hal ini berlanjut hingga menyebabkan disfungsi retikulum endoplasma dalam mensintesis protein membran sehingga sel mengalami degenerasi hidropik. Organela-organela sel juga turut menyerap air dan membengkak sehingga mengakibatkan sitoplasma tampak bergranula dan sel mengalami degenerasi parenkimatosia (Istikhomah, 2016).

Diet tinggi lemak juga berhubungan dengan stress oksidatif dan induksi dari enzim sitokrom P4502E1 (CYP2E1). CYP2E1 meningkatkan NADPH aktivitas oksidase yang mengakibatkan peningkatan produksi dari ROS superoksida dan hidrogen peroksida dengan siklus redoks dari substrat endogen dan eksogen. Ketidakhadanya antioksidan juga terlihat pada stress oksidatif yang diinduksi diet tinggi lemak yang dapat mengarah pada keadaan inflamasi (Bahcecioglu *et al.*, 2010).

Retikulum endoplasma adalah tempat utama dimana protein disintesis, mengalami *fold*ing. Retikulum endoplasma ini sangat rentan terhadap stimuli. Liver adalah organ untuk metabolisme lemak dan glukosa jadi banyak sekali retikulum endoplasma dalam liver. Beberapa faktor termasuk kelainan glukosa dan lemak dapat mengganggu homeostasis retikulum endoplasma dan dapat menyebabkan *misfolded proteins*. Saat sel-sel terpapar kelainan metabolisme glukosa dan lipid, radikal bebas, stress oksidatif, dan *misfolded proteins* terinduksi. Terdapat respon adaptif untuk mempertahankan homeostasis pada retikulum endoplasma sel, meliputi degradasi dari *misfolded proteins*. Jika respon ini gagal maka sel akan apoptosis. Bahkan sebenarnya, stress kronik pada

retikulum endoplasma berhubungan dengan inflamasi, steatosis, dan cedera hepatosit.

Hiperlipidemia dan hiperglikemia pada diabetes menginduksi transkripsi dari sitokin-sitokin proinflamasi, *tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )* dan *monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)*. Hiperlipidemia dan hiperglikemia juga dapat menginduksi transkripsi dari *adipokine, fatty acid binding protein 4 (FAB4)* dengan translokasi nuklear dari NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells*). Transkripsi dari adipokin dan sitokin ini mengakibatkan cedera hepar dan resistensi insulin. Pada diabetes terdapat pula infiltrasi berlebihan dari *bone marrow derived cells (BMDCs)* pada liver yang mengakibatkan sel-sel parenkim memproduksi pro-insulin dan sitotoksik TNF- $\alpha$  yang menyebabkan degenerasi atau apoptosis dari hepatosit.

Terlebih, disfungsi sirkulasi mikro dari menebalnya membran basal kapiler darah mengakibatkan terganggunya difusi oksigen dan hipoksia. Hal ini mengakibatkan degenerasi dan nekrosis dari hepatosit yang akhirnya menyebabkan disfungsi liver (Wan *et al*, 2015).

### **2.3.5 Peran Liver dan Metabolisme Karbohidrat**

Liver adalah organ metabolik yang esensial. Aktivitas metaboliknya secara ketat dikontrol oleh insulin dan hormon metabolik lain. Glukosa dimetabolisme menjadi piruvat lewat jalur glikolisis di sitoplasma, dan piruvat teroksidasi secara utuh untuk membuat TP lewat siklus TCA dan fosforilasi oksidatif di mitokondria. Dalam keadaan setelah makan, produk glikolisis digunakan untuk sintesis asam lemak lewat lipogenesis *de novo*. Asam lemak berantai panjang menjadi triasilgliserol, fosfolipid, dan kolesterol ester di hepatosit, dan lipid-lipid yang kompleks ini disimpan dalam tetesan lipid dan

struktur membran, atau disekresi ke sirkulasi sebagai VLDL. Dalam fase puasa, liver menyekresi glukosa lewat pemecahan dari glikogen (glikogenolisis) dan glukosa de novo sintesis (glukoneogenesis). Insulin menstimulasi glikolisis dan lipogenesis, namun menyupresi glukoneogenesis (Rui, 2014).

#### 2.4 Hewan Coba Model Diabetes Mellitus Tipe 2

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus putih atau dengan nama latin *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar. Tikus yang kami gunakan mempunyai rentang berat badan 150-200g. Tikus Wistar adalah salah satu galur tikus yang terpopuler untuk digunakan pada penelitian laboratorium. Tikus ini mempunyai ciri-ciri berkepala lebar, bertelinga panjang, dan berekor yang panjangnya selalu kurang dari panjang tubuhnya. Tikus Wistar dikembangkan dari tikus-tikus albino yang masuk pada spesies *Rttus norvegicus* (Alexandru, 2011).

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Kordata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Subfamili	: <i>Murinae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> .

Model hewan digunakan untuk mempelajari lebih dalam penyakit, diagnosis, dan penanganannya. Meski manusia dan hewan secara teknis menunjukkan proses fisiologis yang berbeda dan level anatomi yang mirip, manusia mempunyai DNA 99% mirip dengan tikus (Alexandru, 2011).

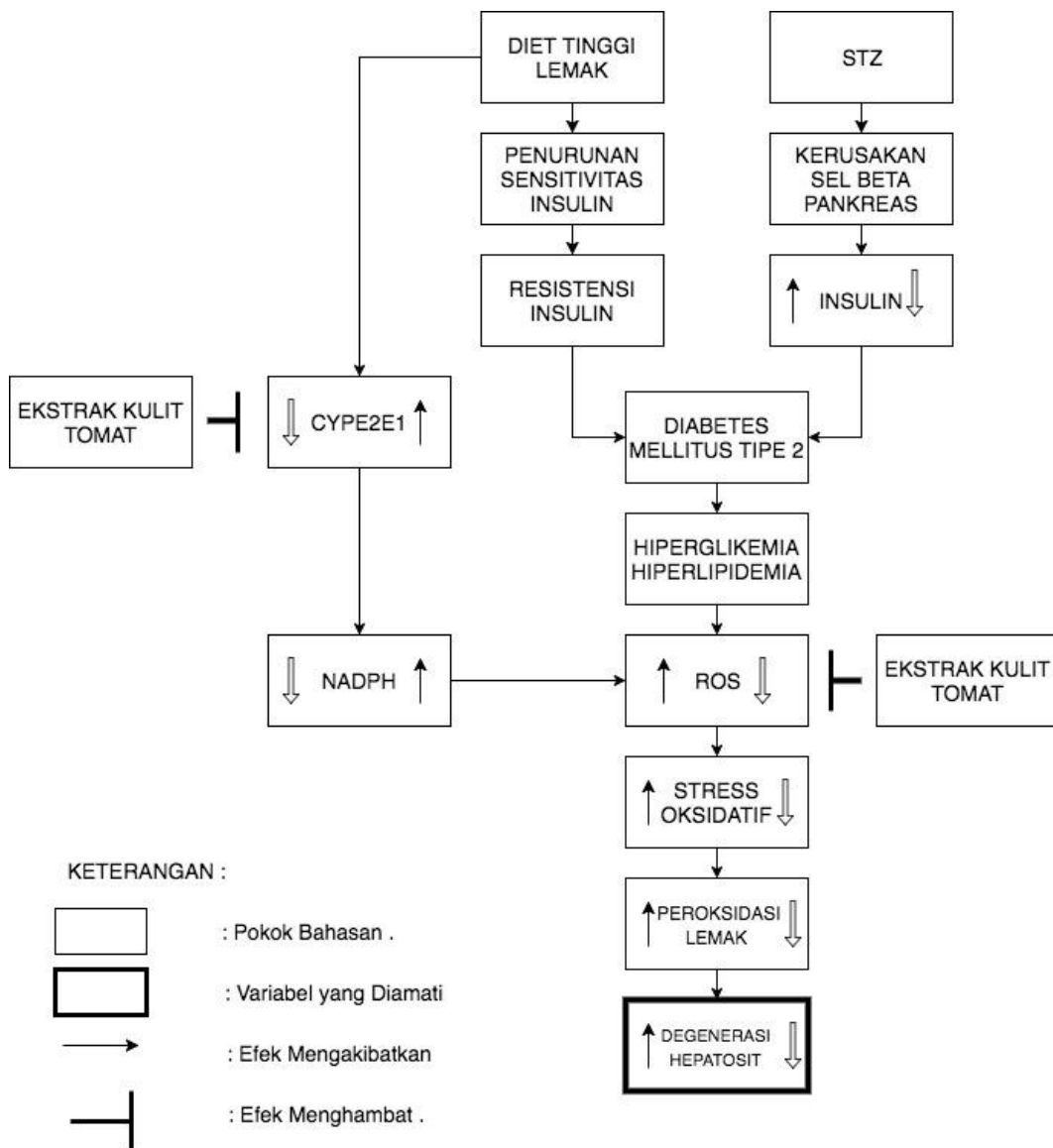
Diabetes diinduksi dari *Streptozotocin* (STZ), sebuah senyawa glukosamin nitrourea yang didapat dari *Streptomyces achromogenes* yang digunakan secara klinis sebagai agen kemoterapi pada penanganan karsinoma sel  $\beta$  pankreas, menyebabkan hipoinsulinemia dan hiperglikemi. Selektivitas untuk sel  $\beta$  pankreas berhubungan dengan akumulasi preferensial dari zat kimia di sel  $\beta$  setelah masuk lewat transporter glukosa GLUT 2. Struktur kimia yang mirip dengan reseptor glukosa menyebabkan *streptozotocin* menempel di reseptor ini (Graham *et al*, 2011).



## BAB III

### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep

Diet tinggi lemak menyebabkan resistensi insulin. Pada saat yang bersamaan, STZ akan menginduksi kematian dari sel beta pankreas melalui alkilasi DNA sehingga menimbulkan gangguan sekresi insulin. Diet tinggi lemak dengan pemberian STZ dosis rendah akan sangat menyerupai patofisiologi penyakit (dari resistensi insulin ke disfungsi sel beta) serta karakteristik metabolik dari Diabetes Mellitus tipe 2 pada manusia (Zhang, 2008).

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (hiperglikemi) (Kemenkes, 2014).

Pada onset awal diabetes, stress oksidatif terjadi dan meningkat secara progresif. Meningkatnya stress oksidatif ini dipercaya mempunyai peran yang krusial dalam etiologi dan patogenesis dari komplikasi kronis dari diabetes pada jaringan-jaringan (Wan *et al.*, 2015). Kadar glukosa darah yang tinggi akan meningkatkan aktivitas fosforilasi oksidatif dan glikasi protein intraseluler serta memicu disfungsi mitokondria yang mengakibatkan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) sehingga terjadi stress oksidatif (Feillet-Coudray C *et al.*, 1999).

Liver adalah organ utama untuk detoksifikasi dan proses oksidatif. Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara pembentukan dari *reactive oxygen species* (ROS) dengan kemampuan sel untuk mendetoksifikasi ROS tersebut yang lalu mengakibatkan kerusakan sel. Terdapat pula penurunan antioksidan yang terjadi pada diabetes. Antioksidan mempunyai peran penting untuk menghilangkan ROS dan mencegah stress oksidatif. Pada pasien dengan diabetes dengan resistensi insulin rentan mengalami hiperglikemia dan

hiperlipidemia. Hal ini mengakibatkan penurunan dari aktivitas antioksidan dan hal ini mengakibatkan peningkatan terjadinya stress oksidatif. Peningkatan dari stress oksidatif mengakibatkan peroksidasi lemak dan rusaknya membran sel dan organella (Wan *et al*, 2015).

Likopen dalam tomat mempunyai efek *oxygen scavenging* untuk memproteksi jaringan dari radikal bebas. Organ utama dimana likopen terakumulasi adalah di liver. Peroksidasi lemak terjadi melalui mekanisme yang berhubungan dengan radikal bebas. Proses ini mengarah pada destruksi oksidatif dari *polyunsaturated fatty acids* di membran sel. Administrasi dari likopen menurunkan peroksidasi lemak dan meningkatkan kadar glutathion liver. Sebagai selular antioksidan glutathion mengkonjugasikan bermacam-macam produk-produk elektrofilik yang dapat menginisiasi peroksidasi lemak dan mempunyai efek membersihkan radikal bebas. Glutathion dapat menguatkan sistem kekebalan antioksidan dengan proses ini (Bahcecioglu *et al.*, 2010).

Dengan efek membersihkan radikal bebas dan mencegah peroksidasi lemak yang dapat mengakibatkan degenerasi hepatosit. Maka likopen yang merupakan kandungan dari ekstrak kulit tomat memungkinkan untuk mencegah proses degenerasi hepatosit.

### **3.2 Hipotesis**

Pemberian ekstrak kulit tomat berpengaruh terhadap degenerasi hepatosit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar model Diabetes Melitus tipe 2.

## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan menggunakan desain penelitian eksperimen murni (*true experimental design*) yang dilakukan di laboratorium secara *in vivo* menggunakan rancangan *Randomized Post Test Only Controlled Group Design*. Pada penelitian ini, data diambil hanya pada akhir penelitian setelah perlakuan dibandingkan hasilnya pada kelompok kontrol positif, kontrol negatif, serta kelompok perlakuan.

#### 4.2 Subjek Penelitian

Subjek penelitian yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan yang dipelihara di Laboratorium Biokimia Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. manusia dan hewan secara teknis menunjukkan proses fisiologis yang berbeda dan level anatomi yang mirip, manusia mempunyai DNA 99% mirip dengan tikus (Alexandru, 2011).

Kriteria inklusinya adalah:

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar
- b. Jantan, karena tikus betina memiliki hormon estrogen yang dapat mempengaruhi metabolisme lemak maupun kolesterol
- c. Berat badan 150-200 gram
- d. Usia 6-8 minggu
- e. Kondisi sehat (aktif bergerak, tidak ada kelainan anatomis)
- f. Memiliki bulu putih dan bersih

Kriteria eksklusinya adalah:

- a. Tikus putih yang mati selama penelitian berlangsung
- b. Tikus dengan perubahan kondisi seperti sakit yang ditunjukkan dengan kurang aktif, perubahan nafsu makan dan minum
- c. Tikus dengan cacat fisik

Pada penelitian ini subjek dibagi menjadi 5 (lima) kelompok perlakuan yaitu sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol negatif : Pemberian diet normal dan tidak diberi *Streptozotocin* (STZ)
2. Kelompok kontrol positif : Pemberian diet tinggi lemak, diinduksi STZ (model DM tipe 2), tetapi tidak diberikan terapi
3. Kelompok perlakuan I : Pemberian diet tinggi lemak, diinduksi STZ, kemudian diberikan ekstrak kulit tomat dengan dosis 50 mg/kg BB
4. Kelompok perlakuan II : Pemberian diet tinggi lemak, diinduksi STZ, kemudian diberikan ekstrak kulit tomat dengan dosis 100 mg/kg BB
5. Kelompok perlakuan III : Pemberian diet tinggi lemak, diinduksi STZ, kemudian diberikan ekstrak kulit tomat dengan dosis 150 mg/kg BB

#### 4.2.1 Jumlah Sampel

Untuk penelitian eksperimental dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$n = \frac{15 + p}{p}$$

Keterangan:

$p$  = jumlah kelompok perlakuan

$n$  = jumlah replikasi

Dalam penelitian ini jumlah kelompok perlakuan adalah 5 (lima) kelompok, maka jumlah sampel yang dibutuhkan untuk masing-masing kelompok perlakuan adalah:

$$n = \frac{15 + 5}{5}$$

$$n = \frac{20}{5}$$

$$n = 4$$

Jumlah sampel yang digunakan untuk sebelas kelompok perlakuan dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$5 (\text{jumlah kelompok perlakuan}) \times 4 (\text{jumlah perlakuan}) = 20$$

Dari hasil tersebut, didapatkan jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 20 (dua puluh) ekor tikus, dimana angka tersebut adalah jumlah minimal sampel.

### **4.3 Tempat dan Waktu Penelitian**

#### **4.3.1 Tempat Penelitian**

Pemeliharaan tikus serta pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Biokimia Biomolekuler dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran.

#### **4.3.2 Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan pada tahun 2016 di mulai di bulan Agustus sampai dengan bulan Desember.

### **4.4 Variabel Penelitian**

#### **4.4.1 Variabel Bebas**

1. Dosis ekstrak kulit buah tomat

#### **4.4.2 Variabel Terikat**

1. Persentase hepatosit yang degenerasi

#### **4.4.3 Variabel Terkendali**

1. Berat badan
2. Usia
3. Jenis kelamin
4. Pakan hewan
5. Kondisi lingkungan tempat tinggal hewan

#### **4.5 Definisi Operasional**

##### **4.5.1 Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2**

Tikus model Diabetes Mellitus tipe 2 adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan dengan berat badan dengan kisaran 150-200 gram yang diinjeksi *Streptozotocin* (STZ) dengan dosis 30 mg/kgBB STZ dan diberi diet tinggi lemak. Didapatkan gula darah puasa > 126 mg/dl setelah injeksi.

##### **4.5.2 Ekstrak Kulit Tomat**

Ekstrak kulit tomat dengan pelarut aceton. Dosis ekstrak kulit tomat yang digunakan pada penelitian ini adalah 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari, 150 mg/kgBB/hari.

### **4.5.3 Persentase Degenerasi Hepatosit**

Hepatosit yang diamati adalah yang mengalami degenerasi. Hepatosit yang degenerasi mempunyai ciri-ciri tampak vakuola pada sel, pembengkakan pada sel, dan atau kekeruhan pada sitoplasma. Hepatosit degenerasi dihitung jumlahnya dibandingkan dengan jumlah sel keseluruhan dan dikalikan 100% untuk mendapatkan persentase degenerasi hepatosit.

## **4.6 Bahan dan Instrumen Penelitian**

### **4.6.1 Bahan dan Instrumen Pemeliharaan Hewan Coba**

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan yang digunakan sebanyak 30 ekor. Hewan tersebut dipelihara di Laboratorium Biokimia Biomolekuler FKUB, di dalam kandang berupa bak plastik 45 cm x 35,5 cm x 14,5 cm dengan tutup kandang yang terbuat dari kawat., dimana dalam satu bak digunakan untuk satu ekor tikus. Alat dan bahan lain yang dibutuhkan adalah botol air untuk minum beserta air minumnya, bahan pakan, timbangan “*Sartorius melter*”, baskom serba guna (untuk alat bantu penimbangan berat badan, dll), *handscoon* dan *masker*, serta sekam untuk kandang tikus.

### **4.6.2 Bahan dan Instrumen Diet Normal**

Bahan untuk membuat diet normal adalah tepung terigu 750 gram, crumble BR1 dan air secukupnya. Rasio antara tepung dan crumble yang digunakan adalah sekitar 1:2. Sedangkan alat yang digunakan adalah baskom, penggiling pakan, dan loyang.



#### **4.6.3 Bahan dan Alat Diet Tinggi Lemak**

Bahan yang digunakan untuk membuat pakan diet tinggi lemak adalah BR1 221,75 gram, tepung terigu 123,25 gram, asam kolat 0,098 gram, kolesterol 7,105 gram, dan minyak babi 184,24 gram. Alat yang digunakan timbangan, mangkok plastik, gelas ukur, loyang, dan sarung tangan.

#### **4.6.4 Bahan dan Instrumen Pembuatan Sediaan Ekstrak Kulit Tomat**

Bahan yang digunakan adalah tomat segar, Aquades, Aseton, *Rotary evaporator*, blender, kompor, timbangan, baskom, loyang, gelas ukur, kertas saring, aluminium foil, dan dandang.

#### **4.6.5 Bahan dan Instrumen Pembuatan larutan dan Injeksi Streptozotocin (STZ)**

Bahan yang digunakan untuk pembuatan STZ adalah streptozotocin (STZ) 100 gram, aquades, dan buffer sitrat 3 ml. Sedangkan untuk alat yang digunakan adalah *disposable spuit* 1ml, *disposable spuit* 3ml, labu ukur 50 ml, vortex, neraca analitik, pipet tetes, pipet ukur, pipet volume, beaker glass, aluminium foil, tabung ependorf, alat inhalasi pH meter, vial kosong steril.

#### **4.6.6 Bahan dan Instrumen Pembedahan Tikus**

Alat yang digunakan untuk pembedahan tikus adalah gunting bedah, alcohol 70%, sterofom, dan jarum pentul.

#### **4.6.7 Alat untuk Pemeriksaan Hepatosit dan Penghitungan Sel**

Alat untuk pemeriksaan hepatosit tikus yaitu mikroskop, kamera, dan *dotslide Olympus*. Sedangkan, alat untuk menghitung sel adalah program *Cell Count*.

#### **4.7 Metode Pengumpulan Data**

- Sisa pakan tikus yang dihitung setiap hari selama penelitian berlangsung
- Berat badan tikus yang diukur setiap hari
- Menghitung sel hepatosit yang degenerasi dengan melihat persentase sel degenerasi per lima lapang pandang dengan pembesaran 400x (Muhartono, et al, 2015)

##### **4.7.1 Prosedur Penelitian**

###### **4.7.1.1 Pemeliharaan Hewan Coba**

Pada penelitian ini, tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar jantan dipelihara di dalam kandang di Laboratorium Biokimia Biomolekuler FKUB. Tikus diberi pakan normal masing-masing sebanyak 25 gram dan minum yang diganti satu kali setiap harinya. Penggantian sekam dilakukan setiap dua kali dalam seminggu.

###### **4.7.1.2 Pembuatan dan Pemberian Diet Normal**

Diet normal sebagai pakan standar yang digunakan dalam penelitian adalah *crumble* yang dibuat dengan mencampurkan tepung terigu. Setiap harinya satu ekor diberikan sekitar 25 gram diet normal, 1 kali dalam sehari dengan meletakkan pakan di atas tutup kandang tikus.

###### **4.7.1.3 Pembuatan dan Pemberian Pakan Tinggi Lemak**

Pakan tinggi lemak pada penelitian ini terbuat dari campuran BR1, tepung terigu, air, dan minyak babi. Setelah semua bahan dicampur menjadi satu, selanjutnya campuran tersebut dicetak. Pemberian pakan tinggi lemak ini diberikan sebanyak 25 gram pada setiap tikus yang diisi ulang setiap harinya.

Pakan tinggi lemak diberikan pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan mulai dari minggu ke dua hingga akhir penelitian.

#### **4.7.2 Injeksi Larutan STZ pada Tikus Putih**

Cara injeksi larutan STZ adalah sebagai berikut:

- a. Tikus diposisikan dengan abdomen menghadap ke arah penyuntik.
- b. Pada bagian abdomen didesinfeksi dengan menggunakan alkohol 70%.
- c. Kulit tikus dicubit hingga ke bagian otot.
- d. S spuit ditusukkan pada bagian abdomen dan akan terasa agak keras bila sudah di bagian intraperitoneal.
- e. STZ diinjeksikan pada daerah intraperitoneal.
- f. Bila telah selesai, bagian yang disuntik disemprotkan kembali dengan alkohol 70%.

#### **4.7.3 Proses Pembuatan Jaringan**

##### **4.7.3.1 Proses Pematangan Jaringan Berupa Makros**

1. Spesimen penelitian harus telah difiksasi dengan formalin 10% atau dengan bafer formalin 10% minimal selama 7 jam
2. Pada lokasi yang akan diteliti dipilih jaringan yang terbaik
3. Jaringan dipotong dengan ketebalan kurang lebih 2-3mm.
4. Potongan dimasukkan ke kaset lalu diberi kode sesuai dengan kode gross peneliti
5. Jaringan diproses melalui alat *Automatic Tissue Tex Processor* atau dengan cara manual selama 90 menit sesuai dengan standar di Laboratorium Patologi Anatomi FKUB

6. Proses selesai ditandai dengan alarm yang berbunyi

#### **4.7.3.2 Proses Pengeblokan dan Pematangan Jaringan**

1. Dari mesin *Tissue Tex Prosesor* jaringan diangkat
2. Sesuai dengan kode jaringan, jaringan diblok dengan paraffin
3. Jaringan dipotong dengan ketebalan 3-5 mikron dengan *microtome*

#### **4.7.3.3 Proses Deparafinisasi**

Setelah dipotong dengan *microtome*, jaringan diletakkan ke dalam oven selama 30 menit dengan suhu 70-80 derajat . Lalu jaringan dimasukkan ke dua tabung larutan *xylo* masing-masing 20 menit. Kemudian jaringan dimasukkan ke dalam empat tabung *alcohol* masing-masing selama 3 menit (hidrasi). Dan terakhir jaringan dimasukkan ke air mengalir selama 15 menit.

#### **4.7.3.4 Proses Pewarnaan HE**

Dilakukan pengecatan utama Harris Hematoksilin selama 10-15 menit. Dicuci dengan air mengalir selama 15 menit. Dichelupkan pada alkohol asam 1% sebanyak 2-5 celup. Dichelupkan pada amonia lithium karbonat sebanyak 3-5 kali. Dichelupkan dalam eosin dan dibiarkan selama 10-15 menit.

#### **4.7.3.5Alkohol Bertingkat**

- Alkohol 70% 3 menit
- Alkohol 80% 3 menit
- Alkohol 96% 3 menit
- Alkohol Absolut 3 menit

#### 4.7.3.6 Penjernihan (*Clearring*)

- Xylol 15 menit
- Xylol 15 menit

#### 4.7.3.7 *Mounting* dengan entelan dan *deckglass*

*Slide/objectglass* ditutup dengan *cover glass* dan biarkan *slide* kering pada suhu ruangan. Setelah *slide* kering siap untuk diamati.

#### 4.7.4 Pembuatan dan Pemberian Ekstrak Kulit Tomat

Cara ekstraksi kulit tomat adalah sebagai berikut:

- a. Tomat ditimbang dan dicuci
- b. Tomat yang sudah dicuci, dimasukkan ke dalam dandang yang sudah berisi air kemudian dikukus hingga kulit dan dagingnya terpisah.
- c. Kulit tomat dikupas dan ditata di loyang, kemudian dijemur hingga kering.
- d. Setelah kering, kulit tomat dihaluskan menggunakan blender hingga berbentuk seperti serbuk.
- e. Ekstrak kulit tomat yang sudah menjadi serbuk dicampurkan dengan aseton kemudian disimpan dalam botol kaca yang dibungkus dengan aluminium foil.
- f. Filtrasi dilakukan untuk mengambil cairan kuning (aseton dan likopen) dari ekstrak tomat.
- g. Evaporasi dilakukan untuk memisahkan likopen dan aseton menggunakan alat *rotary evaporator*.

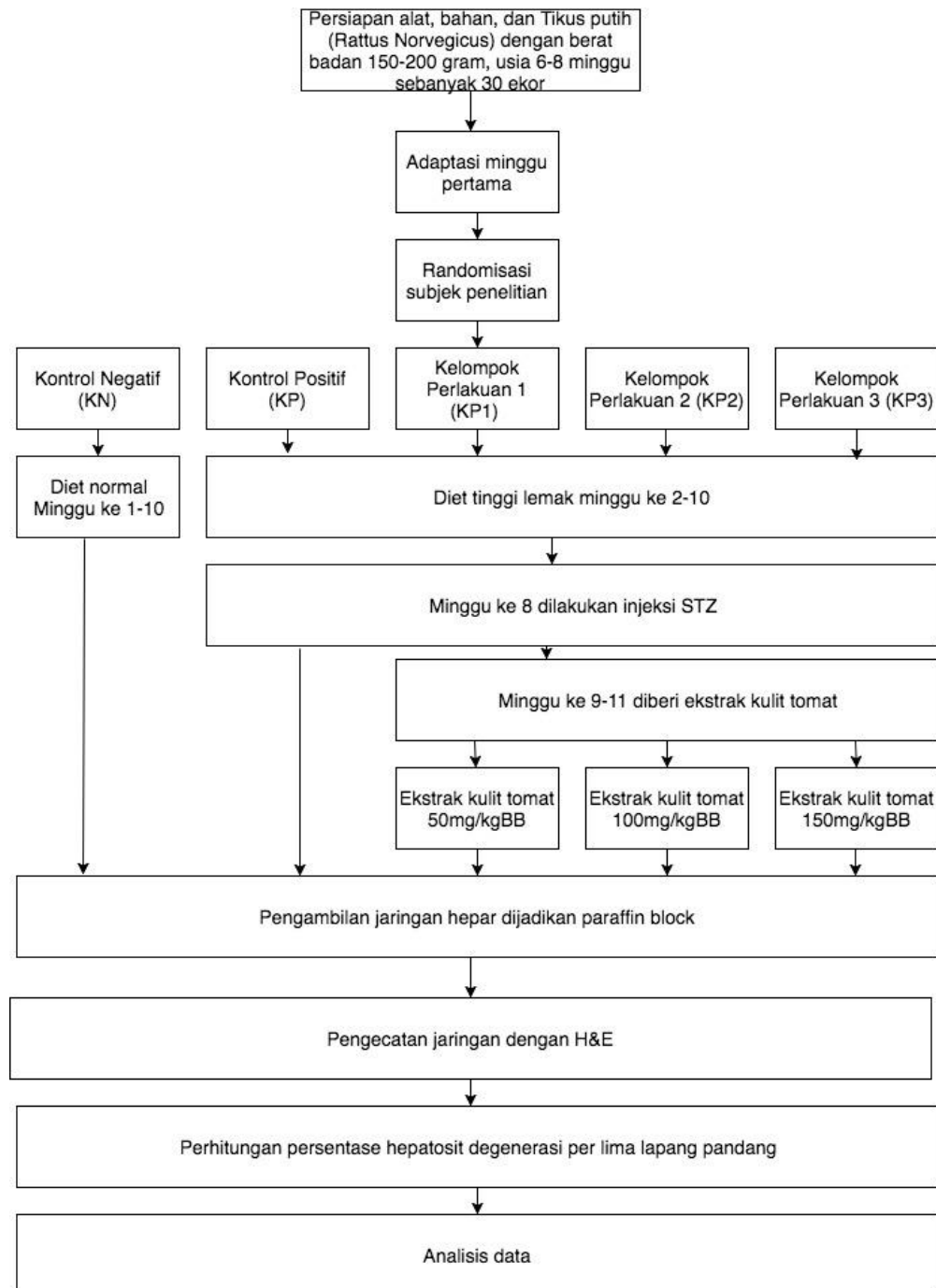
- h. Ekstrak kulit tomat yang sudah jadi, lalu dicampur dengan *cortina* agar lebih mudah larut dengan lemak.
- i. Ekstrak kulit tomat yang sudah dicampurkan dengan *cortina*, dimasukkan ke dalam kapsul yang masing-masing berisi 0,5 gram. Setiap tikus mendapat dua kapsul yang diberikan secara per oral sesuai dengan dosisnya masing-masing setiap hari.

#### **4.8 Analisis Data**

Seluruh data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan Program *SPSS for windows Versi 16.0*. Analisis data dalam penelitian ini meliputi:

1. Uji normalitas dengan uji *saphiro-wilk* untuk mengetahui normalitas distribusi data.
2. Uji Homogenitas dengan uji *Levene's test* untuk mengetahui homogenitas data antar kelompok.
3. Analisis komparasi dengan *One Way Anova* jika data berdistribusi normal dan homogen dan menggunakan uji *Kruskal Wallis* jika data tidak berdistribusi normal atau data tidak homogen.
4. Uji *Post-hoc* dilakukan untuk mengetahui kelompok-kelompok yang mempunyai perbedaan.
5. Uji korelasi regresi untuk mengetahui hubungan terapi ekstrak kulit tomat terhadap degenerasi hepatosit.

#### 4.9 Bagan Alur Penelitian



**Gambar 4. 1 Bagan Alur Penelitian**

## BAB V

### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

#### 5.1 Kadar Glukosa Darah Puasa

Setelah tikus diberikan induksi STZ, kadar gula darah puasa (GDP) tikus diukur. Tikus dikategorikan mengalami Diabetes Mellitus tipe 2 apabila GDP  $\geq$  140mg/dl. Rata-rata kadar glukosa darah tikus dapat dilihat pada tabel 5.1.

**Tabel 5. 1 Hasil Perhitungan Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Sampel Setelah Diinduksi STZ**

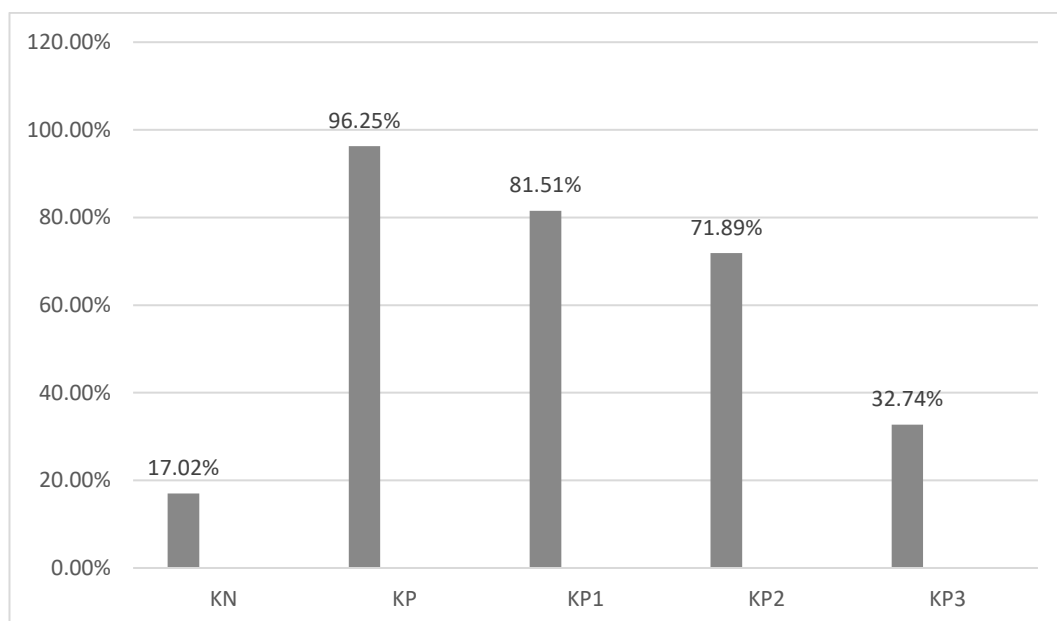
Kelompok	Mean $\pm$ SD
Kontrol negatif	99 $\pm$ 24.48
Kontrol positif	224.25 $\pm$ 128.497
Kp1 50gr	277.75 $\pm$ 118.480
Kp2 100gr	232.00 $\pm$ 176.716
Kp3 150gr	250.25 $\pm$ 126.784

Pada tabel 5.1 terlihat pada kelompok kontrol negatif yang tidak diinjeksi STZ dan tidak diberikan pakan tinggi lemak, rata-rata kadar GDP ada pada batas normal yaitu, 99mg/dl (<126mg/dl). Sementara kelompok lain yang diinjeksi STZ dan diberi pakan tinggi lemak yaitu kontrol positif, KP1, KP2, dan KP3 menunjukkan rata-rata kadar GDP > 126mg/dl. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tikus-tikus dalam kelompok tersebut dalam keadaan DM.

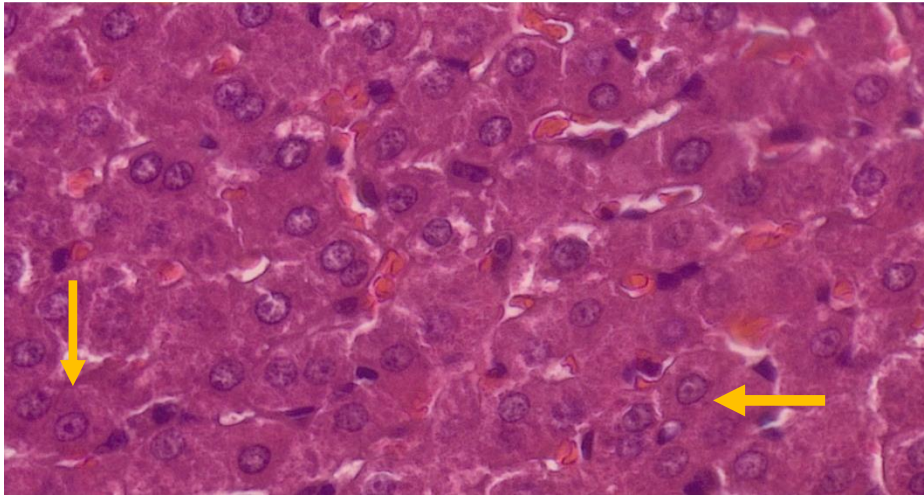


### 5.1.1 Persentase Degenerasi Hepatosit

Setelah menghitung banyaknya sel degenerasi hepatosit, maka didapatkan rata-rata persentase degenerasi hepatosit pada masing-masing nilai 17.02% untuk rata-rata persentase degenerasi hepatosit pada kontrol negatif (KN) Didapatkan nilai 96.25% untuk rata-rata persentase degenerasi hepatosit pada kontrol positif (KP). Didapatkan rata-rata 81.51% untuk rata-rata persentase degenerasi hepatosit pada KP1. Didapatkan rata-rata 71.89% untuk rata-rata persentase degenerasi hepatosit pada KP2. Dan didapatkan rata-rata 32.74% untuk rata-rata persentase degenerasi hepatosit pada KP3. Maka bisa terlihat bahwa Kontrol negatif mempunyai persentase degenerasi hepatosit yang paling rendah, sedangkan kontrol positif mempunyai persentase degenerasi hepatosit yang paling tinggi. Terlihat bahwa semakin tinggi dosis pada kelompok-kelompok perlakuan maka semakin menurun persentase degenerasi hepatosit.

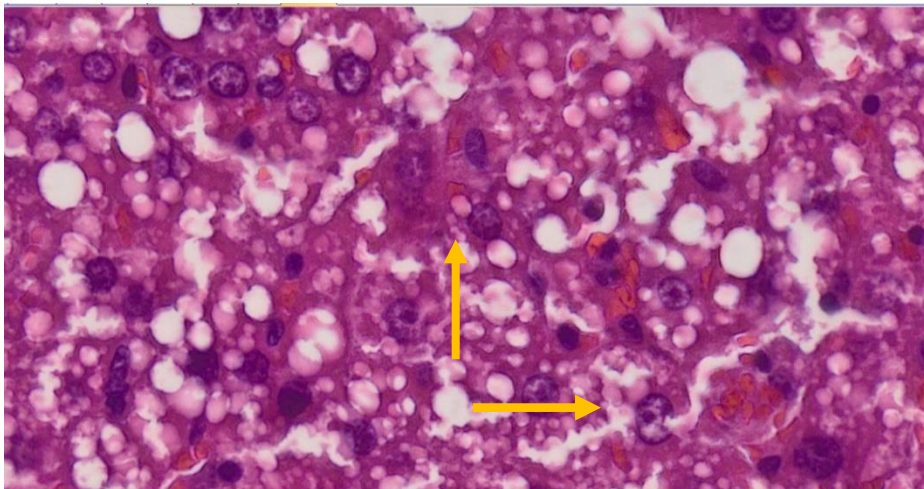


**Gambar 5. 1 Menunjukkan Rata-Rata Persentase Degenerasi Hepatosit**



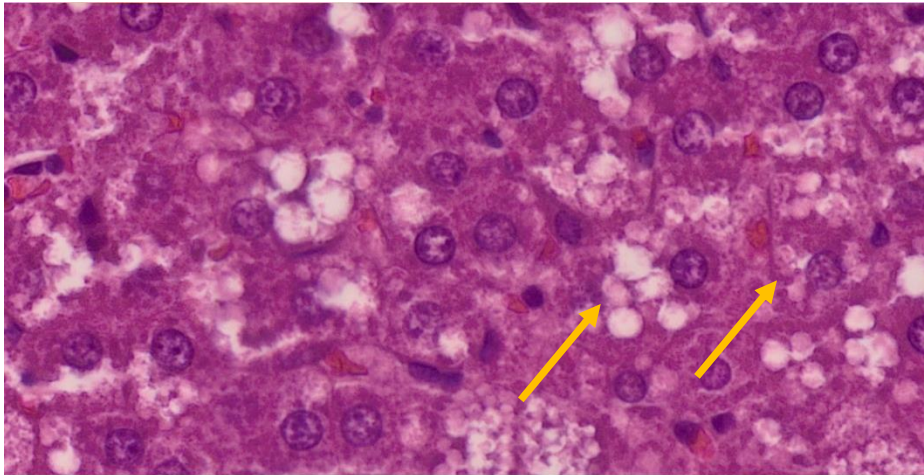
**Gambar 5. 2 Menunjukkan Gambaran Histologi Hepatosit pada Kontrol Negatif (KN) dengan Pengecatan *Hematoxyllin Eosin* dan Diamati dengan Perbesaran 400x**

Keterangan : Tanda panah menunjukkan hepatosit normal yang mempunyai struktur polihedral dan terdapat inti sfesir dengan nukleolus.



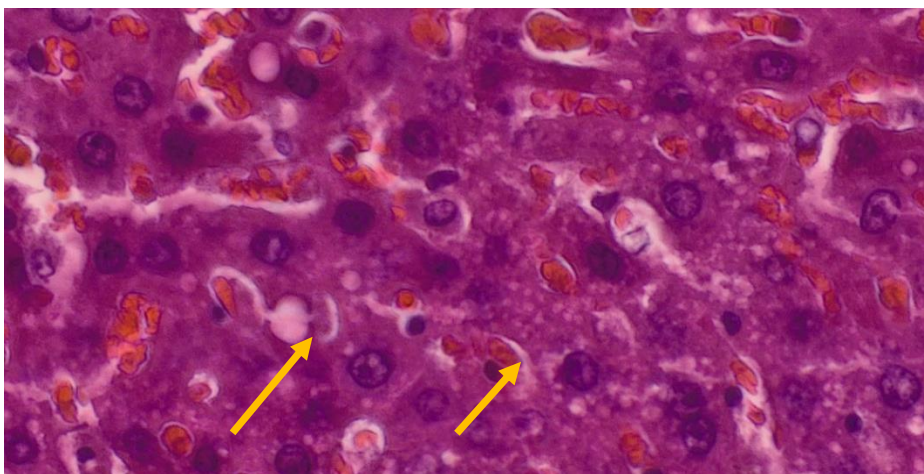
**Gambar 5. 3 Menunjukkan Gambaran Histologi pada Kontrol Positif (KP) dengan Pengecatan *Hematoxyllin Eosin* dan Diamati dengan Perbesaran 400x**

Keterangan : Tanda panah menunjukkan hepatosit degenerasi dengan tanda adanya vakuola.



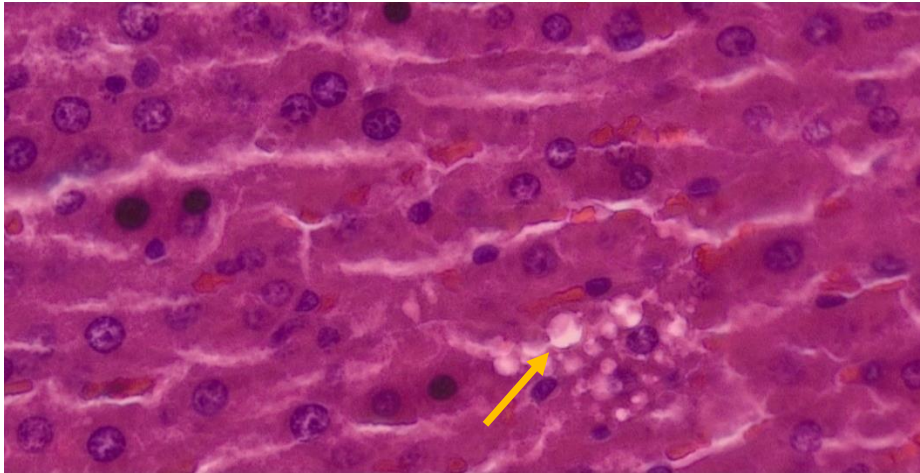
**Gambar 5. 4 Menunjukkan Gambaran Histologi pada Kelompok Perlakuan 1 (KP1) dengan Pengecatan *Hematoxyllin Eosin* dan Diamati dengan Perbesaran 400x**

Keterangan : Tanda panah menunjukkan hepatosit degenerasi dengan tanda adanya vakuola dan sitoplasma keruh. Dapat dilihat bahwa degenerasi hepatosit berkurang dibandingkan dengan Kontrol Positif.



**Gambar 5. 5 Menunjukkan Gambaran Histologi pada Kelompok Perlakuan 2 (KP2) dengan Pengecatan *Hematoxyllin Eosin* dan Diamati dengan Perbesaran 400x**

Keterangan : Tanda panah menunjukkan hepatosit degenerasi dengan tanda adanya vakuola dan sitoplasma keruh. Dapat dilihat bahwa degenerasi hepatosit berkurang dibandingkan dengan Kontrol Positif.



**Gambar 5. 6 Menunjukkan Gambaran Histologi pada Kelompok Perlakuan 3 (KP3) dengan Pengecatan *Hematoxyllin Eosin* dan Diamati dengan Perbesaran 400x**

Keterangan: Tanda panah menunjukkan hepatosit degenerasi dengan tanda adanya vakuola dan sitoplasma keruh. Dapat dilihat bahwa degenerasi hepatosit berkurang dibandingkan dengan Kontrol Positif dan pada kelompok ini terdapat perbedaan yang signifikan.

## 5.2 Analisis Data

### 5.2.1 Uji Normalitas Data

Untuk melihat apakah data berdistribusi normal atau tidak, dipergunakan uji *Saphiro Wilk* ( $\text{sig} > 0.05$ ) karena jumlah sampel penelitian ini berjumlah kurang dari 50. Pada Uji *Saphiro Wilk* didapatkan hasil  $p = 0.970$ . Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa data berdistribusi normal karena nilai  $p > 0.05$ .

### 5.2.2 Uji Homogenitas

Untuk melihat apakah data sampel homogen atau tidak, maka dilakukanlah uji homogenitas. Pada uji homogenitas varian ( $\text{sig} > 0,05$ ) diperoleh hasil  $p = 0.915$ . Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa semua variansi populasi homogen karena nilai  $p > 0,05$ .

### 5.2.3 One Way Anova

Untuk melihat apakah ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan perlakuan, maka dilakukanlah uji One Way Anova dengan hipotesis berikut ini:

H0: Tidak ada perbedaan yang signifikan antara pengaruh dosis ekstrak kulit tomat terhadap persentase degenerasi hepatosit.

H1: Minimal ada satu pasang pengaruh dosis ekstrak kulit tomat yang menghasilkan persentase degenerasi hepatosit yang berbeda signifikan.

Kriteria pengujian menyebutkan apabila probabilitas  $\leq$  *level of significance* (alpha = 0.05) maka H0 ditolak. Pada uji *One Way Anova*, diperoleh hasil 0.000. Dari hasil ini, maka dapat disimpulkan bahwa minimal ada satu pasang pengaruh dosis ekstrak kulit tomat yang menghasilkan persentase degenerasi hepatosit yang berbeda signifikan.

### 5.2.4 Uji Post Hoc

**Tabel 5. 2 Menunjukkan Hasil Post-Hoc**

Kelompok A	Kelompok B	Perbedaan rerata (A-B)	Sig.
KP	KN	79.22333	.001
KP	KP1	14.73333	.759
KP	KP2	24.35000	.349
KP	KP3	63.51000	.003

Kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata persentase sel degenerasi sebesar 17.02%. Sedangkan kelompok kontrol positif memiliki rata-rata persentase sel degenerasi sebesar 96.25%. Jika dibandingkan, rata-rata

kelompok kontrol positif terdapat peningkatan persentase degenerasi hepatosit dibandingkan dengan kontrol negatif. Hasil uji antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif diperoleh hasil signifikansi 0.001. Maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan yang signifikan dari persentase degenerasi hepatosit kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif. Hal ini disebabkan nilai  $p < 0.05$ .

Kelompok perlakuan 1 memiliki rata-rata persentase degenerasi hepatosit sebesar 81.51%. Sedangkan kelompok kontrol positif memiliki rata-rata persentase degenerasi hepatosit sebesar 96.25%. Pada uji *post hoc* antara kelompok perlakuan 1 dengan kelompok kontrol positif didapatkan hasil signifikansi sebesar 0.759. Maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dari persentase degenerasi hepatosit kelompok Diabetes Mellitus tipe 2 dengan kelompok perlakuan 1 karena nilai  $p > 0.05$ .

Kelompok perlakuan 2 memiliki rata-rata persentase degenerasi hepatosit sebesar 71.89%. Sedangkan kelompok kontrol positif memiliki rata-rata persentase degenerasi hepatosit sebesar 96.25%. Pada uji *post hoc* antara kelompok perlakuan 2 dengan kelompok kontrol positif didapatkan hasil signifikansi sebesar 0.349. Maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dari persentase degenerasi hepatosit kelompok Diabetes Mellitus tipe 2 dengan kelompok perlakuan 2 karena nilai  $p > 0.05$ .

Kelompok perlakuan 3 memiliki rata-rata persentase degenerasi hepatosit sebesar 32.74%. Sedangkan kelompok kontrol positif memiliki rata-rata persentase degenerasi hepatosit sebesar 96.25%. Pada uji *post hoc* antara kelompok perlakuan 3 dengan kelompok kontrol positif didapatkan hasil signifikansi sebesar 0.003. Maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan

signifikan dari persentase degenasi hepatosit kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan 3 karena nilai  $p < 0.05$

#### **5.2.5 Uji Korelasi**

Didapat nilai signifikansi sebesar 0.001 berdasarkan uji Korelasi *Pearson*. Jadi, dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara perbedaan dosis ekstrak kulit tomat dengan persentase degenerasi hepatosit. Hal ini disebabkan nilai  $p < 0.05$ . Diperoleh nilai korelasi sebesar -0.821. Hal ini berarti bahwa terdapat hubungan yang berbanding terbalik antara penambahan jumlah dosis dengan penurunan persentase degenerasi hepatosit. Semakin tinggi penambahan jumlah dosis ekstrak kulit tomat maka semakin menurun persentase degenerasi.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya pengaruh pemberian ekstrak kulit tomat terhadap degenerasi hepatosit pada tikus model Diabetes Mellitus tipe 2 yang telah diinduksi STZ. Pada penelitian ini terbukti bahwa tikus yang telah diinduksi dengan STZ dosis 30mg/kgBB menunjukkan glukosa darah puasa yang mengindikasikan dalam keadaan DM, yaitu glukosa darah puasa  $\geq$  126 mg/dl. Setelah itu tikus DM diberikan konsumsi diet yang tinggi akan lemak. Diberikannya diet tinggi lemak ini agar dapat mewakili keadaan resistensi insulin serta hiperlipidemia kronis pada pasien DM. Setelah itu tikus dibagi-dibagi menjadi beberapa kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak kulit tomat dosis 50 mg/kgBB/hari (KP1), 100 mg/kgBB/hari (KP2), dan 150 mg/kgBB/hari selama 28 hari.

Pada penelitian ini digunakan degenerasi hepatosit sebagai parameter karena degenerasi hepatosit adalah gambaran patologis yang sering ditemukan pada hewan coba model DM. Degenerasi hepatosit dilihat secara histologis dengan menggunakan pengecatan *hematoxylin eosin* yang dilihat dengan perbesaran 400x. Didapatkan nilai 17.02% untuk rata-rata persentase degenerasi hepatosit pada kontrol negatif dan didapatkan nilai 96.25% untuk rata-rata persentase degenerasi hepatosit pada kontrol positif. Jika dibandingkan, rata-rata kelompok kontrol positif terdapat peningkatan persentase degenerasi hepatosit dibandingkan dengan kontrol negatif. Hasil uji antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif diperoleh hasil



signifikansi 0.001. Dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan yang signifikan. Hal tersebut dapat disebabkan oleh stress oksidatif yang meningkat secara progresif pada Diabetes Mellitus. Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara pembentukan dari *reactive oxygen species (ROS)* dengan kemampuan sel untuk mendetoksifikasi ROS tersebut yang lalu mengakibatkan kerusakan sel. Pada diabetes ROS terbentuk dari macam-macam sumber termasuk enzimatik, non-enzimatik, dan reaksi rantai respirasi mitokondria. Terdapat pula penurunan antioksidan yang terjadi pada diabetes. Antioksidan mempunyai peran penting untuk menghilangkan ROS dan mencegah stress oksidatif. Pada pasien dengan diabetes dengan resistensi insulin rentan mengalami hiperglikemia dan hiperlipidemia. Hal ini mengakibatkan penurunan dari aktivitas antioksidan dan hal ini mengakibatkan peningkatan terjadinya stress oksidatif. Peningkatan dari stress oksidatif mengakibatkan peroksidasi lemak dan rusaknya membran sel dan organela (Wan *et al.*, 2015).

Rusaknya membran sel ini mengawali degenerasi dari hepatosit karena selanjutnya produksi ATP menurun. Akibat berkurangnya energi menyebabkan ion sodium dan air masuk ke dalam sel dan ion potasium keluar sel, kemudian diikuti dengan peningkatan tekanan osmosis yang menyebabkan banyak air mengalir kedalam sel. Hal ini berlanjut hingga menyebabkan disfungsi retikulum endoplasma dalam mensintesis protein membran sehingga sel mengalami degenerasi hidropik. Organela-organela sel juga turut menyerap air dan membengkak sehingga mengakibatkan sitoplasma nampak bergranula dan sel mengalami degenerasi parenkimatosia (Istikhomah, 2016). Hal ini menyebabkan persentase degenerasi hepatosit kontrol positif lebih tinggi dan berbeda signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif.

Kelompok perlakuan 1 memiliki rata-rata persentase degenerasi hepatosit sebesar 81.51%. Kelompok perlakuan 2 memiliki rata-rata persentase degenerasi hepatosit sebesar 71.89%. Kelompok perlakuan 3 memiliki rata-rata persentase degenerasi hepatosit sebesar 32.74%. Kelompok kontrol positif memiliki rata-rata persentase degenerasi hepatosit sebesar 96.25%. Terdapat penurunan persentase degenerasi hepatosit pada kelompok-kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kontrol positif. Pada kelompok-kelompok perlakuan, tikus diberikan ekstrak kulit tomat dengan kelompok 1 diberikan 50mg/kgBB, kelompok 2 diberikan 100mg/kgBB, dan kelompok 3 diberikan 150mg/kgBB. Ekstrak kulit tomat mengandung likopen dengan kadar yang tinggi. Likopen juga mempunyai efek membersihkan radikal bebas untuk memproteksi jaringan. Organ utama di mana likopen terakumulasi adalah di liver. Peroksidasi lemak terjadi melalui mekanisme yang berhubungan dengan radikal bebas. Proses ini mengarah pada destruksi oksidatif dari asam lemak yang tidak larut di membran sel. Pemberian likopen menurunkan peroksidasi lemak dan meningkatkan kadar glutathion liver. Sebagai selular antioksidan glutathion mengkonjugasikan bermacam-macam produk-produk elektrofilik yang dapat menginisiasi peroksidasi lemak dan membersihkan radikal bebas. Glutathion dapat menguatkan sistem kekebalan antioksidan dengan proses ini (*Bahcecioglu et al.*, 2010). Pada ekstrak kulit tomat terdapat pula senyawa antioksidan lain seperti karotenoid, vitamin E, dan vitamin C (Toor, 2004). Maka ekstrak kulit tomat dapat mencegah degenerasi hepatosit yang disebabkan oleh Diabetes Mellitus tipe 2 karena kandungan antioksidannya.

Pada uji *post hoc* antara kelompok perlakuan 1 dengan kelompok kontrol positif didapatkan hasil signifikansi sebesar 0.759. Begitu pula pada uji *post hoc*

antara kelompok Perlakuan 2 dengan kontrol positif didapatkan hasil signifikansi sebesar 0.349. Dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dari persentase degenasi hepatosit kontrol positif dengan kelompok perlakuan 1 maupun 2 karena nilai  $p > 0.05$ . Dapat dikatakan bahwa dengan dosis yang telah diberikan pada kedua kelompok tersebut, yaitu dosis 50mg/kgBB dan 100 mg/kgBB belum dapat menurunkan dengan signifikan degenerasi hepatosit. Pada uji *post hoc* antara kelompok perlakuan 3 dengan kontrol positif didapatkan hasil signifikansi sebesar 0.003. Dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan signifikan dari persentase degenerasi hepatosit kontrol positif dengan kelompok perlakuan 2 karena nilai  $p < 0.05$ . Dari pernyataan ini bahwa dapat disimpulkan bahwa baru didapatkan penurunan yang signifikan pada dosis 150mg/kgBB. Dosis ini dapat menjadi dosis yang optimal untuk menurunkan adanya degenerasi hepatosit.

### **6.1 Keterbatasan Penelitian**

Keterbatasan dari penelitian ini adalah tidak dilakukan pengecatan imunohistokimia Keratin 8/18 yang lebih spesifik untuk membedakan hepatosit degenerasi.

## **BAB VII**

### **PENUTUP**

#### **7.1 Kesimpulan**

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

- Terdapat peningkatan persentase degenerasi hepatosit pada kontrol positif dibandingkan dengan kontrol negatif secara signifikan.
- Terdapat penurunan persentase degenerasi hepatosit yang signifikan pada kelompok perlakuan 3 (ekstrak kulit tomat dosis 150mg/kgBB) jika dibandingkan dengan kelompok Kontrol Positif.

#### **7.2 Saran**

Saran penelliti untuk meningkatkan manfaat pada penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut :

- Dilakukannya pengecatan immunohistokimia Keratin 8/18 untuk lebih memastikan perbedaan antara hepatosit degenerasi, hepatosit normal, hepatosit apoptosis, maupun hepatosit nekrosis.
- Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek samping dari ekstrak kulit tomat

## DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. 2012. *Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care.* (Online), January 2012 35 (Supplement 1): S11-S63, (<https://doi.org/10.2337/dc12-s011>)
- Bahcecioglu, I.H, Kuzu, N, Kerem, M, Ozercan, I.H, Ustündag, B, Sahin, K, & Kucum, O, 2010. *Likopen Prevents Development of Steatohepatitis in Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis Model Induced by High-Fat Diet*
- Fatimah, Elina, 2015. *Penatalaksanaan DM Sesuai Konsensus Perkeni 2015.* (Online), (<http://www.pdui-pusat.com/wp-content/uploads/2015/12/SATELIT-SIMPOSIUM-6.1-DM-UPDATE-DAN-Hb1C-OLEH-DR.-Dr.-Fatimah-Eliana-SpPD-KEMD.pdf>, diakses 23 Agustus 2017)
- Feillet-Coudray, C, Rock ,E, Grzelkowska , K, Azais-Braesco, V, Dardevet, D, & Mazur, A, 1999. *Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Experimental Diabetes.*
- Graham, M. L., Janecek, J. L., Kittredge, J. A., Hering, B. J., & Schuurman, H. J, 2011. *The streptozotocin-induced diabetic nude mouse model: differences between animals from different sources. Comparative medicine*, 61(4), 356-360.
- Istikhomah, Lisdiana, 2016. *EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK BUAH PEDADA (*Sonneratia caseolaris*) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)* (online) (<https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/UnnesJLifeSci/article/view/12205> ,diakses 23 Agustus 2017)
- Kemenkes, 2014. *Situasi dan Analisis Diabetes.* (online) (<http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-diabetes.pdf>, diakses 29 Agustus 2017)
- Lestari, A. S.P. & Mulyono, A, 2011. *Analisis Citra Ginjal untuk Identifikasi Sel Piknosis dan Sel Nekrosis.* Jurnal Neutrino Vol.4, No.1, p:48-66. (Online ) ([http://ejournal.uin\\_malang.ac.id/index.php/NEUTRINO/article/download/1658/pdf](http://ejournal.uin_malang.ac.id/index.php/NEUTRINO/article/download/1658/pdf)., diakses pada 6 Agustus 2017)

- Manik, H.R., 2012. *Pengaruh Faktor Risiko yang Bisa Dimodifikasi terhadap Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Hadrianus Sinaga Pangururan Kabupaten Samosir* ( Master's thesis).
- Mescher, Anthony, 2011. *Histologi Dasar Junqueira*, EGC, Jakarta, hal 281-289.
- Ndraha, Suzanna, 2014. Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Krida Wacana Jakarta. (Online) ([http://cme.medicinus.co/file.php/1/LEADING\\_ARTICLE Diabetes Mellitus Tipe 2 dan tata laksana terkini.pdf](http://cme.medicinus.co/file.php/1/LEADING_ARTICLE_Diabetes_Mellitus_Tipe_2_dan_tata_laksana_terkini.pdf), diakses pada 28 Desember 2016)
- Nurzali, E & Intarniati, I, 2013. *Pengaruh Pemberian Boraks Dosis Bertingkat terhadap Perubahan Makroskopis dan Mikroskopis Hepar Tikus Wistar Selama 4 Minggu dan 2 Minggu Tanpa Boraks*, (Online) (<https://ejournal3.undip.ac.id/index.php/medico/article/view/4915>, diakses pada 17 Juli 2017)
- PERKENI, 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia 2015*, PB PERKENI, Jakarta .
- Reddy, M, Banji, D, Banji, O, Kumar, K, & Ragini, M, 2011. *Likopen and Its Importance in Treating Various Human Diseaseaes. International Journal of Pharmacy*.
- Rui, Liangyou, 2014. *Energy Metabolism in Liver. Department of Molecular and Integrative Physiology*, University of Michigan Medical School.
- Selamet, R.N., Sugito, S, & Dasrul, D, 2013. *The Effect Of Tomato Extract (Lycopersicon Esculentum) On The Formation Of Athero-Sclerosis In White Rats (Rattus Norvegicus) Male. Jurnal Natural* Vol. 13, No. 2
- Setiawan, B & Suhartono, E. 2005. *Stress Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus*. Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. (Online), ([http://mki.idionline.org/index.php?uPage=mki.mki\\_dl&smod=mki&sp=public&key=MTItMTQ](http://mki.idionline.org/index.php?uPage=mki.mki_dl&smod=mki&sp=public&key=MTItMTQ), diakses 23 Agustus 2017)
- Toor, Ramandeep K. 2004. *Antioxidant activity in different fractions of tomatoes. Food Research Internasional*, (Online), ([www.elsevier.com/locate/foodres](http://www.elsevier.com/locate/foodres), diakses 23 Agustus 2017)

Wan, Y, Wu, N, Phillip, L, Han, Y, McDaniel, K, Annable, T, Zhou,T,. Francis, H, Glasser, S,. Huang, Q, Alpini, G, & Meng, F, 2015. *Role of Stem Cells during Diabetic Liver Injury*. Research, Central Texas Veterans Health Care System.

Zheng, G, Ming, J, Long, D, Wu, H & Zhao, G, 2012. *The Effects Of Dietary Supplementation Of Tomato Peel Ultrafine Powder On Glycemic Response In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats And Blood Lipids In High-Fat Diet Rats*. *African Journal of Biotechnology*.

## LAMPIRAN

**Lampiran 1. Hasil Perhitungan Sel Hepatosit Ekstrak Kulit Tomat**

Kelompok	No Tikus	Degenerasi	Normal	Total	DEG/TO T%	TIKUS%	AVERAG E%
KN2 (Kontrol Normal)	53	3	18	21	14,29	19,06	17,02
		18	26	44	40,91		
		10	24	34	29,41		
		3	25	28	10,71		
		0	23	23	0,00		
	54	1	21	22	4,55	20,29	
		6	18	24	25,00		
		4	22	26	15,38		
		5	28	33	15,15		
		12	17	29	41,38		
	55	2	12	14	14,29	11,72	
		0	22	22	0,00		
		2	23	25	8,00		
		1	18	19	5,26		
		9	20	29	31,03		
K1 (Kontrol DM 2)	38	22	1	23	95,65	94,32	96,25
		18	0	18	100,00		
		23	1	24	95,83		
		25	2	27	92,59		



		21	3	24	87,50		
	45	23	0	23	100,00	96,47	
		16	0	16	100,00		
		18	0	18	100,00		
		14	3	17	82,35		
		12	0	12	100,00		
	11	24	1	25	96,00	97,95	
		19	0	19	100,00		
		15	0	15	100,00		
		30	2	32	93,75		
		30	0	30	100,00		
K2	24	19	8	27	70,37	79,38	58,75
		22	2	24	91,67		
		18	1	19	94,74		
		21	5	26	80,77		
		19	13	32	59,38		
	4	13	9	22	59,09	76,58	
		13	8	21	61,90		
		30	0	30	100,00		
		23	0	23	100,00		
		13	8	21	61,90		
	49	6	21	27	22,22	20,30	
		5	16	21	23,81		
		7	17	24	29,17		

		3	22	25	12,00		
		4	24	28	14,29		
KP1(DM+Ekstrak Tomat dosis 1)	41	25	2	27	92,59	98,52	81,51
		29	0	29	100,00		
		25	0	25	100,00		
		18	0	18	100,00		
		26	0	26	100,00		
	37	24	24	48	50,00	49,02	
		9	22	31	29,03		
		18	13	31	58,06		
		13	11	24	54,17		
		14	12	26	53,85		
	39	27	0	27	100,00	97,00	
		21	1	22	95,45		
		19	0	19	100,00		
		37	3	40	92,50		
		33	1	34	97,06		
KP2(DM+Ekstrak Tomat dosis 2)	42	13	20	33	39,39	58,81	71,89
		21	7	28	75,00		
		12	8	20	60,00		
		14	11	25	56,00		
		14	8	22	63,64		
	20	20	4	24	83,33	79,56	

		12	5	17	70,59		
		20	5	25	80,00		
		13	6	19	68,42		
		21	1	22	95,45		
	14	12	7	19	63,16	77,32	
		14	4	18	77,78		
		15	3	18	83,33		
		14	6	20	70,00		
		12	1	13	92,31		
KP3(DM+Ekstrak Tomat dosis 3)	48	8	22	30	26,67	47,56	32,74
		14	16	30	46,67		
		18	12	30	60,00		
		8	18	26	30,77		
		14	5	19	73,68		
	25	7	32	39	17,95	18,52	
		6	25	31	19,35		
		8	27	35	22,86		
		3	25	28	10,71		
		5	18	23	21,74		
	22	10	40	50	20,00	32,13	
		15	28	43	34,88		
		15	15	30	50,00		
		18	27	45	40,00		
		9	48	57	15,79		

## Lampiran 2. Hasil Uji Statistik

### Uji Normalitas

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hepatosit	.095	15	.200*	.980	15	.970

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

### Oneway

#### Descriptives

Hepatosit

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
K Normal	3	17.02333	4.633814	2.675334	5.51230	28.53437	11.720	20.290
K1 DM	3	96.24667	1.825276	1.053824	91.71243	100.78090	94.320	97.950
D1	3	81.51333	28.150313	16.252591	11.58408	151.44259	49.020	98.520
D2	3	71.89667	11.388592	6.575207	43.60584	100.18750	58.810	79.560
D3	3	32.73667	14.529502	8.388612	-3.35662	68.82995	18.520	47.560
Total	15	59.88333	33.638065	8.685311	41.25519	78.51147	11.720	98.520

#### Test of Homogeneity of Variances

Hepatosit

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.231	4	10	.915

### ANOVA

Hepatosit

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13525.171	4	3381.293	14.599	.000
Within Groups	2316.101	10	231.610		
Total	15841.272	14			

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Hepatosit  
Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K Normal	K1 DM	-79.22333*	12.426050	.001	-120.11849	-38.32818
	D1	-64.49000*	12.426050	.003	-105.38515	-23.59485
	D2	-54.87333*	12.426050	.009	-95.76849	-13.97818
	D3	-15.71333	12.426050	.717	-56.60849	25.18182
K1 DM	K Normal	79.22333*	12.426050	.001	38.32818	120.11849
	D1	14.73333	12.426050	.759	-26.16182	55.62849
	D2	24.35000	12.426050	.349	-16.54515	65.24515
	D3	63.51000*	12.426050	.003	22.61485	104.40515
D1	K Normal	64.49000*	12.426050	.003	23.59485	105.38515
	K1 DM	-14.73333	12.426050	.759	-55.62849	26.16182
	D2	9.61667	12.426050	.933	-31.27849	50.51182
	D3	48.77667*	12.426050	.019	7.88151	89.67182
D2	K Normal	54.87333*	12.426050	.009	13.97818	95.76849
	K1 DM	-24.35000	12.426050	.349	-65.24515	16.54515
	D1	-9.61667	12.426050	.933	-50.51182	31.27849
	D3	39.16000	12.426050	.062	-1.73515	80.05515
D3	K Normal	15.71333	12.426050	.717	-25.18182	56.60849
	K1 DM	-63.51000*	12.426050	.003	-104.40515	-22.61485
	D1	-48.77667*	12.426050	.019	-89.67182	-7.88151
	D2	-39.16000	12.426050	.062	-80.05515	1.73515

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

## Homogeneous Subsets

### Hepatosit

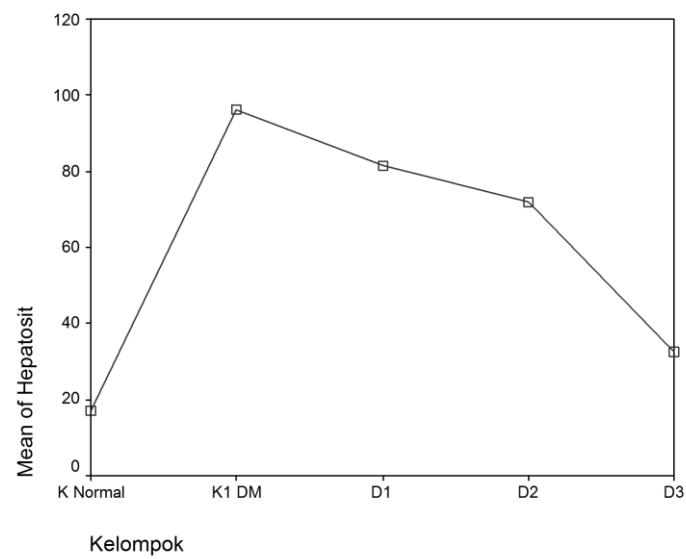
Tukey HSD<sup>a</sup>

Kelompok	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
K Normal	3	17.02333		
D3	3	32.73667	32.73667	
D2	3		71.89667	71.89667
D1	3			81.51333
K1 DM	3			96.24667
Sig.		.717	.062	.349

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

### Means Plots



## Correlations

### Correlations

		Dosis	Hepatosit
Dosis	Pearson Correlation	1	-.821**
	Sig. (2-tailed)	.	.001
	N	12	12
Hepatosit	Pearson Correlation	-.821**	1
	Sig. (2-tailed)	.001	.
	N	12	12

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

## Regression

### Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.821 <sup>a</sup>	.674	.642	17.031883

a. Predictors: (Constant), Dosis

### ANOVA<sup>a</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	6008.803	1	6008.803	20.714	.001 <sup>a</sup>
	Residual	2900.850	10	290.085		
	Total	8909.654	11			

a. Predictors: (Constant), Dosis

b. Dependent Variable: Hepatosit

### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	100.620	8.227		12.230	.000
	Dosis	-.400	.088	-.821	-4.551	.001

a. Dependent Variable: Hepatosit

## Lampiran 3. Keterangan Kelaikan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia  
Telp. (0341) 8314111 Fax. (0341) 8314111 E-mail: info@ub.ac.id  
http://www.ub.ac.id/ub.ac.id/ub.ac.id

KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
(“ETHICAL CLEARANCE”)

No. 142 / EC / KEPK / 05 / 2016

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

**JUDUL** : Pengaruh Ekstrak Kulit Tomat dan Vitamin A sebagai Nutriterapi Pada Model Diabetes Mellitus Tipe 2

**PENELITI UTAMA** : drg. Prasetyo Adi, MS  
dr. Novi Khila Firani, M.Kes. Sp.PK

**ANGGOTA** : Clarabella Sabrina Harsono  
Jessica  
Nova Anita  
Fathimatuzzahra  
Revianti Anriz  
Levrita Nindya Poetri  
Nadia Dessi Quartantri  
Dinar Ardi  
Prahita Atyan Hapsari  
Hastin Nurul Hidayati  
EdvinPrawira Negara  
Maudita Permata Nuringtyas  
Sukmawati Agris Adhitya  
Rafika Asalami  
Peny Nurmaraya M.  
Christin Natalia Wahyu Budiono  
Kiki Merry Ramadhani Maladi  
Lia Dia Farida  
Made Dinda Pratiwi





KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Jl. Veteran Malang 65135, Jawa Timur - Indonesia  
Telp. (0341) 841111 atau (0341) 841112, Fax (0341) 841113  
http://www.brawijaya.ac.id

Vivi Laras Anggraini  
Dhanang Puruhita Taufika R.  
Yussika Fernanda  
UNIT / LEMBAGA : Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya  
TEMPAT PENELITIAN : Laboratorium Biokimia-Biomolekuler Fakultas Kedokteran  
Universitas Brawijaya

DINYATAKAN LAIK ETIK.



Prof. Dr. Moch. Ishak ES, SpS, SpES (K), M.Hum.  
NIP. 19460516 197111 1 001

Catatan:

Keterangan Laik Etik ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan.  
Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN Dalam Bentuk Soft Copy. Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik Penelitian (Amendemen protokol).

#### Lampiran 4. Dokumentasi kegiatan



(a)



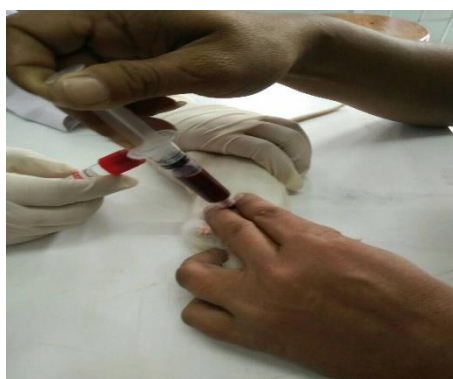
(b)



(c)



(d)



(e)



(f)

Gambar 1. (a) tikus *Rattus norvegicus* galur wistar jantan; (b) Tempat pemeliharaan tikus percobaan; (c) injeksi Sreptozotocin 30 mg/kgBB intraperitoneal; (d) skreening gula darah puasa pada tikus model DM

Tipe 2; (e) pengambilan serum darah intrakardial; (f) pembedahan tikus



(a)



(b)



(c)



(d)



(e)



(f)

Gambar 2. (a) Tomat (*Solanum lycopersicum*); (b) Pengelupasan kulit tomat; (c) Penghalusan kulit tomat; (d) penyaringan menggunakan alat filtrasi; (e) Evaporasi dengan menggunakan alat *rotatory evaporator*; (f) penambahan cortina pada ekstrak kulit tomat.