



Pengaruh Pemberian Tomat (*Solanum lycopersicum* L) dan Insulin terhadap Kadar Glukosa, Kadar LDL, Kadar Kolesterol dan Berat Badan Lahir Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Bunting dengan Model *Diabetes Mellitus* Tipe 2

Faradea Ubaidurrohmah Savitri^{1*}, Risma Andani Ayu Safitri², Wening Pangesthi Maharani², Lela Dwi Andriani², Umi Kalsum³, Astri Proborini², Subandi Reksohusodo², Rahma Dian Hanifarizani²

^{1*)} Sarjana Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Email:faradeaus@gmail.com
Hp: +6282332420851

²⁾Program Studi Sarjana Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

³⁾Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

ABSTRACT

*Diabetes Mellitus is a chronic disease caused by abnormal working insulin, insulin secretion or both so that the body tends to have high glucose levels. Type 2 diabetes mellitus can cause elevated levels of LDL and cholesterol. Risks obtained by fetuses with type 2 diabetes can be in the form of macrosomia due to hyperglycemia and hyperinsulin in the body of the fetus. Insulin is the first choice pharmacological therapy for type 2 DM that can be given during pregnancy. Non-pharmacological therapy as recommended by the World Health Organization (WHO) on a healthy diet by increasing consumption of fruits and vegetables. Good fruit consumed for pregnant women with diabetes mellitus (DM) type 2 is tomatoes (*Solanum lycopersicum* L). The purpose of this study was to determine the administration of tomato extract (*Solanum lycopersicum* L) and insulin can affect glucose levels, LDL levels, cholesterol levels and birth weight of white wistar galur (*Rattus norvegicus*) pregnant women with type 2 diabetes mellitus models. experimental design using the pre post test only control group design and post test only control group design. Termination was done on the 17th day of pregnancy and then followed by measurements of LDL levels, cholesterol and birth weight. Data analysis using the One Way Anova test and Kruskal Wallis then continued with the Post Hoc test using. The results showed that there were significant differences between glucose levels, LDL levels, cholesterol levels and BW born in the insulin treatment group and the tomato juice treatment (p value = $0.00 < \alpha = 0.05$). The conclusion of giving insulin and tomato juice affects a decrease in glucose levels, LDL levels, cholesterol levels and birth weight.*

Keywords: DM type 2, insulin, tomatoes, birth weight, glukosa, LDL, cholesterol

ABSTRAK

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit kronis akibat kelainan kerja insulin, sekresi insulin atau keduanya sehingga tubuh cenderung memiliki kadar glukosa tinggi. tipe 2 dapat menyebabkan peningkatan kadar LDL dan kolesterol. Risiko yang didapat janin penderita DM tipe 2 dapat berupa makrosomia akibat hiperglikemia dan hiperinsulin pada tubuh janin. Insulin merupakan terapi farmakologi pilihan pertama untuk DM tipe 2 yang dapat diberikan selama masa kehamilan. Terapi non farmakologi sesuai anjuran *World Health Organization* (WHO) melakukan diet sehat dengan memperbanyak konsumsi buah dan sayur. Buah yang baik dikonsumsi bagi ibu hamil dengan diabetes mellitus (DM) tipe 2 ialah tomat (*Solanum lycopersicum* L). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan efek antara sari tomat (*Solanum lycopersicum* L) dan insulin dalam mempengaruhi kadar glukosa, kadar LDL, kadar kolesterol dan berat badan lahir anak tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*) bunting model *diabetes mellitus* tipe 2. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan *pre post test only control group design* dan *post test only control group design*. Terminasi dilakukan pada hari ke – 17 kebuntingan kemudian dilanjutkan dengan pengukuran kadar LDL, kolesterol dan BB lahir. Analisis data menggunakan uji *One Way Anova* dan *Kruskal Wallis* untuk variabel berat badan tikus kemudian dilanjut dengan uji *post hoc* menggunakan. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar glukosa, kadar LDL, kadar kolesterol dan BB lahir pada kelompok perlakuan insulin dan perlakuan sari tomat (*p value* = 0,00). Kesimpulan pemberian insulin dan sari tomat mempengaruhi penurunan kadar glukosa, kadar LDL, kadar kolesterol dan berat badan lahir, namun tidak lebih baik daripada pemberian insulin.

Kata Kunci : DM tipe 2, insulin, tomat, BB lahir, glukosa, LDL, kolesterol

*Korespondensi: Faradea Ubaidurrohmah Savitri. Surel: faradeaus@gmail.com

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia disertai dengan adanya gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, protein akibat ketidakmampuan sel beta pancreas dalam menghasilkan insulin. *Diabetes mellitus* tipe 2 disebut sebagai diabetes tidak tergantung insulin atau NIDDM (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*)²⁰. *Internasional Diabetes Federation* (IDF) memaparkan bahwa jumlah penderita *diabetes mellitus* di dunia mencapai 362

juta jiwa pada tahun 2013 dan pada tahun 2035 jumlahnya meningkat menjadi 592 juta jiwa¹⁸. Kejadian *diabetes mellitus* di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,5% dari 300 sampel rumah tangga. Kejadian tersebut meningkat menjadi 2,0% pada tahun 2018 dengan jumlah sampel yang sama. Jawa Timur berada dalam urutan ke-5 dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di Indonesia²². Penderita diabetes tipe 2 di Kota Malang sebanyak 2,3% dari seluruh penduduk di Kota Malang¹⁸. Kejadian *diabetes mellitus* tipe 2 lebih tinggi daripada

diabetes mellitus tipe 1¹². Kejadian *diabetes mellitus* tipe 2 mencapai 90% dari seluruh penderita *diabetes mellitus* di dunia dan lebih banyak terjadi pada wanita¹⁸. Pada ibu hamil yang menderita *diabetes mellitus* 90% merupakan *diabetes mellitus* tipe 2¹⁹. *Diabetes mellitus* tipe 2 yang berlanjut hingga kehamilan dapat menyebabkan komplikasi bagi janin, salah satunya ialah berat badan lahir berlebih atau makrosomia dengan angka kejadian sekitar 15 – 45% dari total kelahiran.

Selama masa kehamilan akan terjadi perubahan fisiologis pada sistem endokrin ditandai dengan peningkatan hormon yang terkait dengan kehamilan seperti *Human Placenta Lactogen*, progesteron, estrogen, prolaktin dan *Placenta Growth Factor* yang akan mencapai puncaknya ketika memasuki trimester ketiga kehamilan. Kadar hormon plasenta yang cukup tinggi akan mempengaruhi kinerja dalam mengatur kadar glukosa darah hingga memicu terjadinya suatu kondisi yang dinamakan sebagai resistensi insulin yang dapat menyebabkan peningkatan glukosa darah serta peningkatan lipolisis dan asam lemak bebas atau FFA^{7,1}. Selama masa kehamilan kadar kolesterol maternal juga mengalami peningkatan 30–50% akibat dari peningkatan sintesis kolesterol dalam hati²³.

Pada *diabetes mellitus* tipe 2 terjadi resistensi insulin, meskipun insulin ada namun tidak bisa mengatur kadar glukosa darah secara optimal, sehingga dapat meningkatkan kadar glukosa

darah. Dalam keadaan hiperglikemia *Reactive Oxygen Species* (ROS) akan terbentuk, yang akan menyebabkan ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas. Keadaan tersebut menyebabkan kerusakan jaringan atau stress oksidatif serta meningkatkan *Tumour Necrosis Factor- α* (TNF- α). TNF- α dapat mengakibatkan resistensi insulin^{31,30,4}.

Resistensi insulin pada penderita *diabetes mellitus* tipe 2 memiliki karakteristik yaitu terjadinya dyslipidemia dan hiperglikemia. Terdapat trias lipid yang dihubungkan dengan dyslipidemia yaitu tingginya kadar kolesterol total, dan triglisrida. Hiperglikemia pada ibu dengan *diabetes mellitus* tipe 2 memicu peningkatan transfer glukosa ke dalam sirkulasi janin melalui plasenta¹⁷. Hal tersebut akan menyebabkan keadaan hiperglikemia pada lingkungan uterus, menginjak trimester kedua pankreas janin akan beradaptasi dengan cara meningkatkan produksi insulin (*hyperinsulinemia*)³. Hiperglikemia dan *hyperinsulinemia* menyebabkan peningkatan simpanan lemak dan protein pada tubuh sehingga bayi terlahir dengan berat badan berlebih atau *macrosomia*¹⁷.

Pengobatan *diabetes mellitus* tipe 2 selama kehamilan dilakukan untuk mencegah terjadinya berbagai komplikasi dengan pemberian obat pilihan utama yaitu insulin. Insulin wajib diberikan mulai trimester pertama hingga trimester ketiga kehamilan untuk mencapai euglikemia dan diikuti dengan perbaikan profil lipid^{21,2}.

Sesuai anjuran WHO, untuk mengatasi *diabetes mellitus* tipe 2 pada ibu hamil diperlukan antioksidan dari luar tubuh dengan mengkonsumsi sayur dan buah segar^{18,21}. Tomat (*Solanum lycopersicum* L) merupakan salah satu buah yang baik dikonsumsi bagi penderita *diabetes mellitus* tipe 2 karena kandungan antioksidan di dalamnya seperti, likopen, flavonoid, tocopherol, β -karoten yang mampu mengurangi *Reactive Oxygen Species* (ROS) serta mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan menurunkan produksi *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α)⁶. Kandungan antioksidan dalam tomat mampu memecah proses oksidasi lipid sehingga kadar kolesterol dan LDL pada ibu hamil dengan DM tipe 2 dapat menurun^{5,6}. Tomat yang sudah diproses menjadi olahan sari mempunyai bioavailabilitas yang tinggi karena lebih mudah diserap oleh tubuh daripada dikonsumsi secara langsung¹⁶.

Berdasarkan uraian di atas terdapat kemungkinan pemberian insulin yang dikombinasikan dengan sari tomat berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah ibu hamil dengan *diabetes mellitus* tipe 2. Maka, penulis ingin membuktikan pengaruh pemberian sari tomat (*Solanum lycopersium* L) dan insulin terhadap glukosa darah tikus, kadar LDL, kadar kolesterol, dan berat badan lahir tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) bunting model *diabetes mellitus* tipe 2”

METODE PENELITIAN

Rancangan / Desain Penelitian

Penelitian dilakukan menggunakan rancangan *Post Test Only Control Group Design* untuk sampel kadar LDL, kadar kolesterol dan berat badan bayi. Sedangkan, untuk kadar glukosa darah menggunakan rancangan *Pre-Post Control Group Design*.

Sumber Data

Penelitian ini bertempat di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Waktu yang diperlukan untuk melakukan penelitian yaitu mulai November 2019–Februari 2020.

Sampel dan Variabel Penelitian

Penelitian menggunakan tikus putih galur wistar (*Rattus Norvegicus*) betina. Sampel penelitian didasarkan pada kriteria inklusi yaitu tikus sehat, BB 150–200 gram dan mempunyai glukosa darah sewaktu \leq 200 mg/dL dan tikus hamil sedangkan untuk kriteria eksklusi berupa tikus mati, tikus abortus, tikus gagal hamil dan mengalami penurunan BB \geq 10%. Jumlah sampel sebanyak 35 ekor tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) bunting.

Sampel terbagi dalam 5 kelompok perlakuan, dengan pembagian kelompok perlakuan sebagai berikut:

Kelompok kontrol negatif (K-): Kelompok tikus galur wistar (*Rattus Norvegicus*) bunting yang diberi pakan standar serta minum *ad libitum* bunting selama 16 hari.

Kelompok kontrol positif (K+): Kelompok tikus galur wistar (*Rattus Norvegicus*) model *Diabetes Mellitus* (DM) tipe 2 bunting yang diberi pakan standar serta minum *ad libitum* tanpa pemberian terapi insulin dan sari tomat selama 16 hari.

Kelompok Perlakuan 1 (P1): Kelompok tikus galur wistar (*Rattus Norvegicus*) model *Diabetes Mellitus* (DM) tipe 2 bunting yang diberi pakan standar serta minum *ad libitum* dan terapi insulin sehari sekali dimulai pada hari pertama bunting selama 16 hari dengan dosis 0,84 unit/hari/200gram BB.

Kelompok Perlakuan 2 (P2): Kelompok tikus galur wistar (*Rattus Norvegicus*) model *Diabetes Mellitus* (DM) tipe 2 bunting yang diberi pakan standar serta minum *ad libitum* dan terapi sari tomat dimulai pada hari pertama bunting selama 16 hari dengan dosis 2,94 ml.

Kelompok Perlakuan 3 (P3): Kelompok tikus galur wistar (*Rattus Norvegicus*) model *Diabetes Mellitus* (DM) tipe 2 bunting yang diberi pakan standar serta minum *ad libitum* dan diberi terapi insulin sehari sekali dengan dosis 0,84 Unit/hari/200gramBB 12 jam setelahnya diberi terapi sari tomat dengan dosis 2,94 ml dimulai pada hari pertama bunting selama 16 hari.

Pengukuran kadar LDL dan kolesterol dilakukan di Laboratorium Kawi. Pengukuran kadar LDL menggunakan metode *Direct* "CHOD-

PAP Photometric Enzimatic Test". Pengukuran kadar glukosa darah menggunakan *glucose stick* untuk penimbangan berat badan menggunakan timbangan digital berskala gram.

Teknik Analisis Data

Analisis data menggunakan uji *Shapiro–Wilk* karena jumlah sampel ≤ 50 untuk sampel gula darah, LDL dan kolesterol. Sedangkan, untuk sampel berat badan menggunakan uji *Kolmogrov Smirnov* karena sampel ≥ 50 untuk sampel berat badan anak tikus. Apabila data terdistribusi normal maka uji *One Way ANOVA* dan apabila tidak terdistribusi normal maka uji diganti menggunakan uji *Kruskal Wallis*, kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian terhadap kadar glukosa darah setelah diberikan terapi dan BB lahir anak menunjukkan rerata kadar glukosa darah dan BB lahir anak paling tinggi pada kelompok kontrol negatif (K+) dan paling rendah pada kelompok perlakuan insulin (P1). Pada kelompok dengan terapi insulin dan sari tomat, terlihat kadar glukosa darah dan BB lahir lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan positif (K+) tetapi tidak lebih baik dari kelompok perlakuan insulin (P1).

Tabel 1. Hasil rata – rata glukosa darah K -, K+, P1, P2 dan P3 (mg/dL)

Kelompok	Sebelum Diberikan STZ		Setelah Diberikan STZ		Sebelum Didedah	
	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD
K (-)	87,2	16,37681	92	16,83746	89,4	9,01665
K (+)	118,6	20.61068	416	103,14068	441,6	93,14934
P 1	114,2	31.23620	312	94.04254	159,8	51.64010
P 2	118,4	7,46994	441,2	70,88512	376,8	75,66175
P 3	98,2	21.49884	344,2	88.64931	256,8	64.11084

Tabel 2. Hasil Rata-Rata Kadar Kolesterol K -, K+, P1, P2 dan P3 (mg/dL)

Kelompok Perlakuan	Rata-rata	SD
K (-)	21.36	1.26610
K (+)	62.88	1.83630
P (1)	22.76	1.15672
P (2)	47.66	1.55660
P (3)	31.56	1.93856

Tabel 3. Hasil Rata-Rata Kadar LDL K -, K+, P1, P2 dan P3 (mg/dL)

Kelompok	Rata –rata	SD
K (-)	3.09	0.44564
K (+)	5.66	0.52427
P1	3.03	0.51021
P2	4.79	0.55456
P3	4.58	0.46979

Tabel 4. Hasil rata – rata berat badan lahir K -, K+, P1, P2 dan P3 (gram)

Kelompok Perlakuan	Rata-rata	SD
K (-)	73	9.03
K (+)	119.8	3.27
P (1)	73.8	7.79
P (2)	103.2	4.44
P (3)	87.8	5.26

PEMBAHASAN

Hasil pengukuran berat badan lahir tikus didapatkan rata – rata berat badan lahir tikus kelompok kontrol (-) sebesar 3.09 gram \pm SD 0.44564 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol

(+) yaitu sebesar 5.66 gram \pm SD 0.52427. Hasil uji statistik antara kelompok kontrol (-) dengan kelompok kontrol (+) menunjukkan hasil yang signifikan yaitu sig=0.00 ($p < 0.05$), hal tersebut berarti bahwa berat badan lahir pada kelompok kontrol (-) dan kontrol

positif (+) memiliki perbedaan yang signifikan, sehingga dapat dikatakan pembuatan tikus model diabetes mellitus tipe 2 berhasil dilakukan dan berdampak pada peningkatan BB lahir tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*).

Berat badan lahir yang tinggi pada kelompok kontrol positif (K+) disebabkan karena diabetes mellitus tipe 2 yang dialami ibu. Diabetes tipe 2 ditandai dengan adanya gangguan pada sel beta pankreas dalam sekresi insulin, insulin berguna membantu transport glukosa masuk ke dalam sel. Gangguan sel beta pankreas dalam mensekresikan insulin menyebabkan glukosa tidak mampu masuk ke dalam sel sepenuhnya, sehingga kadar glukosa darah akan meningkat (hiperglikemia)¹⁸. Hiperglikemia akan menyebabkan peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang mampu menyebabkan peningkatan stress oksidatif^{31,9}. Stres oksidatif memicu peningkatan *Tumour Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin maternal³¹.

Penderita diabetes mellitus tipe 2 selama masa kehamilan kadar glukosa darah ternilai cukup tinggi, hal tersebut menyebabkan peningkatan transfer glukosa ke janin sehingga terjadi perubahan pada lingkungan uterus menjadi kondisi hiperglikemik. Memasuki usia 8–10 minggu kehamilan pankreas janin mulai mampu memproduksi insulin sesuai dengan asupan glukosa yang diterima dari ibu selama masa kehamilan⁴. Perubahan

lingkungan uterus menjadi hiperglikemik menyebabkan terjadinya hipertrofi dan hyperplasia sel beta pankreas, sehingga janin akan cenderung memproduksi insulin dalam jumlah berlebih (hiperinsulinemia)⁴. Hiperglikemia dan hiperinsulinemia menyebabkan peningkatan penimbunan lemak dan protein yang berlebih dalam perut¹⁷.

Pada pengukuran glukosa darah kedua terdapat peningkatan rata-rata glukosa darah yang signifikan pada kelompok yang diinduksi STZ. Hal tersebut dibuktikan dengan uji statistik *Paired T-Test* mendapat hasil yang bermakna $p < 0,05$. Rata-rata glukosa darah setelah diinjeksi STZ pada kelompok K+ yaitu 416 mg/dL, P1 yaitu 312 mg/dL, P2 yaitu 441,2 mg/dL dan P3 yaitu 344,2 mg/dL. Pada hewan coba induksi STZ (*Streptozotocin*) akan menyebabkan peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang mampu menyebabkan peningkatan stress oksidatif^{30,9}. Stres oksidatif memicu peningkatan *Tumour Necrosis Factor - alpha* (TNF- α) yang menyebabkan kerusakan pada sebagian sel β pankreas sehingga menyebabkan terjadinya resistensi insulin maternal, sehingga kadar glukosa maternal tinggi³⁰. Hiperglikemia selama masa kehamilan menyebabkan peningkatan transfer glukosa ke janin sehingga terjadi perubahan pada lingkungan uterus menjadi kondisi hiperglikemik. Memasuki usia 8 – 10 minggu kehamilan pankreas janin mulai mampu memproduksi insulin sesuai dengan asupan glukosa yang diterima

dari ibu selama masa kehamilan⁴. Perubahan lingkungan uterus menjadi hiperglikemik menyebabkan terjadinya hipertrofi dan hyperplasia sel beta pankreas, sehingga janin akan cenderung memproduksi insulin dalam jumlah berlebih (hiperinsulinemia)⁴. Hiperglikemia dan hiperinsulinemia menyebabkan peningkatan penimbunan lemak dan protein yang berlebih dalam perut¹⁷.

Hasil analisa statistik menunjukkan ada penurunan yang signifikan $p=0,003$ pada kelompok P1 yang diberi terapi insulin kerja panjang *Levemir* dengan dosis 0,84 unit/hari/200gram BB Tikus. Rata-rata glukosa darah sesudah diberikan terapi pada kelompok P1 yaitu 159,8mg/dL. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan berat badan lahir pada kelompok terapi insulin (P1) (3.03 gram \pm 0.5102) apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K+) 5.66 gram \pm 0.52427 dan berdasarkan uji statistik terdapat nilai yang signifikan. Apabila kelompok terapi insulin (P1) dibandingkan dengan kelompok perlakuan negatif (K-) menunjukkan nilai tidak signifikan ($p>0,05$) yang berarti hasil pemberian terapi insulin berpengaruh terhadap kadar glukosa darah dan BB lahir tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) hampir mendekati kelompok kontrol negatif. Sehingga, dapat disimpulkan kelompok perlakuan insulin (P1) merupakan kelompok perlakuan yang paling baik dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain dan mempunyai nilai yang bermakna

terhadap perbedaan kadar glukosa darah dan berat badan lahir tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) model *diabetes mellitus* tipe 2.

Insulin merupakan terapi farmakologi pilihan utama bagi penderita diabetes mellitus tipe 2 selama masa kehamilan². Pemberian insulin akan berpengaruh baik terhadap pengendalian metabolisme karbohidrat dengan menyeimbangkan kadar glukosa darah, sehingga transfer glukosa darah ke janin akan mengalami penurunan yang berakibat pada penurunan berat badan lahir⁴. Pada penelitian ini, insulin yang digunakan adalah insulin *long acting* jenis insulin detemir. Penggunaan insulin jenis ini dinilai aman untuk kehamilan, selain itu *peak* insulin jenis *long acting* mencapai 20 jam, sehingga dapat memelihara kadar glukosa darah dalam waktu yang cukup lama⁸. Selain itu, penurunan glukosa darah pada kelompok insulin juga ternilai baik yaitu 159,8mg/dL sehingga berpengaruh baik terhadap berat badan lahir.

Hasil menunjukkan bahwa ada penurunan yang signifikan pada pengukuran kadar glukosa darah sebelum dan sesudah diberikan terapi pada kelompok dengan terapi sari tomat dengan $p=0,00$. Hasil penelitian pada berat badan lahir menunjukkan adanya perbedaan berat badan lahir pada kelompok terapi sari tomat (P2) (4.79 gram \pm 0.55456) apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K+) (5.66 gram \pm 0.52427) dan berdasarkan uji statistik terdapat nilai yang signifikan.

Apabila kelompok terapi sari tomat (P2) dibandingkan dengan kelompok perlakuan negatif (K-) menunjukkan nilai signifikan ($p < 0,05$) yang berarti hasil pemberian terapi sari tomat berpengaruh terhadap BB lahir tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) bunting model *diabetes mellitus* tipe 2.

Kandungan antioksidan seperti vitamin A, vitamin C, vitamin E, *carotenoid*, *lycopene*, γ -*carotene*, *phytoene*, *neurosprene*, *phytofluene*, β -*carotene* dan lutein yang mampu menurunkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS), sehingga sitokin proinflamatori (TNF- α) penyebab terjadinya kerusakan pada sel beta pankreas dapat berkurang yang berakibat pada penurunan gula darah maternal sehingga transfer glukosa darah ke janin juga akan mengalami penurunan⁶. Alasan lain yang membuat tomat mampu menurunkan berat badan lahir tikus model *diabetes mellitus* tipe 2 ialah pengolahan tomat menjadi sari tomat mampu meningkatkan bioavailabilitas sehingga semakin tinggi nilai gizi tomat¹⁵. Pengolahan makan juga akan mengubah ikatan *trans* menjadi *cis* sehingga akan meningkatkan efek antioksidan tomat dan lebih mudah diserap oleh tubuh¹⁵. Berat badan lahir pada kelompok sari tomat terbilang masih cukup tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain, hal tersebut mungkin disebabkan karena kadar glukosa induk pada kelompok perlakuan sari tomat masih cukup tinggi mendekati kelompok kontrol positif yaitu 376,8

mg/dL, sehingga berat badan lahir pada kelompok sari tomat juga masih cukup tinggi. Selain itu, kadar glukosa darah dan berat badan lahir yang masih terbilang besar pada kelompok sari tomat mungkin disebabkan karena belum mengetahui dosis yang optimal dari sari tomat sehingga dapat berpengaruh baik terhadap berat badan lahir.

Hasil penelitian terhadap kadar glukosa darah sebelum dan sesudah diberikan terapi pada kelompok P3 dengan terapi insulin dan sari tomat mendapatkan hasil yang signifikan yaitu $p = 0,035$. Rata-rata sesudah pemberian terapi pada kelompok P3 berada pada rentang tengah yaitu 256,8 mg/dL. Hasil penelitian pada berat badan lahir menunjukkan adanya perbedaan berat badan lahir pada kelompok terapi insulin dan sari tomat (P3) (4.58 gram \pm 0.46979) apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K+) (5.66 gram \pm 0.52427) dan berdasarkan uji statistik terdapat nilai yang signifikan. Apabila kelompok terapi insulin dan sari tomat (P3) dibandingkan dengan kelompok perlakuan negatif (K-) menunjukkan nilai signifikan ($p < 0,05$) yang berarti hasil pemberian terapi insulin sari tomat berpengaruh terhadap kadar glukosa darah dan BB lahir tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) bunting model *diabetes mellitus* tipe 2, namun hasil yang didapat tidak sebaik kelompok perlakuan insulin (P1).

Hal ini bisa disebabkan karena interaksi sari tomat dan insulin tidak bekerja secara sinergis. Kombinasi

insulin dan sari tomat dapat menurunkan kadar glukosa darah, namun efek kombinasi yang dihasilkan lebih rendah daripada insulin saja¹⁴. Hal tersebut mungkin disebabkan kombinasi insulin dan sari tomat yang kurang baik karena belum diketahui dosis pasti dari sari tomat apabila dikombinasikan dengan insulin, pemberian sari tomat tidak sesuai dengan *peak* insulin *long acting* sehingga kurang bekerja maksimal. Penurunan berat badan lahir yang masih cukup pada kelompok perlakuan insulin dan sari tomat (P3) juga dapat disebabkan karena glukosa darah pada kelompok ini juga masih tinggi yaitu 256,8 mg/dL, sehingga berat badan janin juga masih tinggi.

Pada pengukuran kadar kolesterol dan LDL, kelompok kontrol negatif (K-) rata-rata kadar kolesterol dan LDL berada dalam batas normal. Rata-rata kadar kolesterol dan LDL pada kelompok kontrol positif (K+) terjadi peningkatan lebih dari dua kali lipat dari kelompok kontrol negatif karena adanya induksi STZ. Setelah induksi STZ, tikus akan mengalami defisiensi insulin yang berujung pada resistensi insulin dan sel beta pankreas gagal dalam melakukan kompensasi. Defisiensi insulin menyebabkan kerja enzim dalam melakukan metabolisme lemak (enzim lipoprotein lipase dan lipase sensitive hormone) akan terganggu. Keadaan tersebut akan mengakibatkan peningkatan profil lipid di hati dan ginjal, diantaranya peningkatan kolesterol, TG, FFA, LDL, fosfolipid, LDL, VLDL dan terjadi penurunan HDL^{25,24}.

Penurunan rata-rata kadar kolesterol dan LDL paling banyak terjadi pada kelompok P1 dengan terapi insulin 0,84 Unit/hari/200gram BB yaitu 73.8 dan 22.76 mg/dL. Rata-rata kadar kolesterol dan LDL kelompok P1 hampir mendekati kelompok kontrol negatif dan berada dalam batas normal. Kerja insulin dalam menurunkan kadar Kolesterol dan LDL tersebut disebabkan terapi insulin dapat membantu memperbaiki abnormalitas lipid darah²⁷, adanya pengurangan kadar TG dalam partikel LDL dan penurunan glikasi. Penurunan TG dalam partikel LDL merupakan hal yang penting dalam menurunkan LDL oksidasi. Mekanisme yang lain yang dijelaskan dalam penelitian tersebut, terapi insulin merupakan anti-inflamatori¹³. Pada penelitian Duvillard tahun 2003, menyebutkan bahwa insulin lebih efektif dalam menurunkan kadar LDL dengan meningkatkan reseptor LDL.

Penurunan kedua terjadi pada kelompok P3 yang diberikan terapi insulin 0,84 Unit/hari/200gram BB dan sari tomat 2,94 ml, yaitu 87.8 dan 31.56 mg/dL. Hal pertama diduga dosis sari tomat yang diberikan berpengaruh dalam hasil penelitian ini. Pada penelitian ini tidak menggunakan perlakuan dosis yang bertingkat, sehingga tidak diketahui dosis sari tomat yang tepat untuk dapat menurunkan kadar Kolesterol dan LDL yang optimal. Alasan lain diduga adanya ketidaksesuaian waktu pemberian sari tomat berdasarkan *peak* dari kerja insulin. Interaksi antar kandungan aktif

dari insulin dan sari tomat juga dapat dijadikan pertimbangan alasan. Interaksi yang terjadi dapat saling menguatkan (sinergis) atau justru saling melemahkan (antagonis) satu sama lain sehingga kerja dalam terapi kombinasi insulin dan sari tomat tidak optimal dalam menurunkan kadar kolesterol dan LDL tikus¹⁴. Selain itu bisa juga disebabkan karena kondisi stress pada tikus. Hal ini sebanding dengan penelitian yang dilakukan Dharmayanti tahun 2013 bahwa kondisi stress dapat menyebabkan perubahan kadar lipid dalam darah. Kadar lipid yang meliputi kadar kolesterol darah, Trigliserida, *high density lipoprotein* (HDL), dan *low density lipoprotein*.

Penurunan kadar kolesterol dan LDL paling sedikit terjadi pada kelompok P2 yang diberikan terapi sari tomat 2,94 ml dengan rata-rata 103.2 dan 47.66 mg/dL. Sari tomat sendiri memiliki banyak kandungan antioksidan yang dapat menurunkan kadar Kolesterol dan LDL, salah satu yang paling utama adalah likopen. Kandungan likopen akan meningkat apabila pemberian tomat dengan cara diolah terlebih dahulu, seperti pada penelitian ini sari tomat dibuat dengan cara perebusan tomat kemudian dihaluskan lalu disaring. Peningkatan kandungan likopen pada tomat yang sudah diolah disebabkan oleh perubahan yang awalnya berbentuk *all trans isomers* menjadi *cis-lycopene isomer*²⁶. Likopen memiliki peran sebagai HMG-KoA reduktase inhibitor yang dapat menghambat kerja enzim HMG-KoA

eduktase yang mengubah HMG-KoA menjadi mevalonat, sehingga produksi kolesterol dalam tubuh menurun^{29,15}. Pada penelitian yang dilakukan Husna 2019 pemberian jus tomat dapat menurunkan kadar kolesterol darah pada tikus putih jantan. Penurunan kadar kolesterol dan LDL tersebut karena kandungan antioksidan didalam buah tomat.

Hasil analisis statistik pada kadar Kolesterol dan LDL menunjukkan pada kelompok kontrol positif (K+) memiliki perbedaan yang signifikan dengan semua perlakuan diantaranya kelompok kontrol negatif (K-), kelompok perlakuan terapi insulin (P1), kelompok terapi sari tomat (P2), dan kelompok terapi kombinasi insulin dan sari tomat (P3) yaitu $p=0,000$ ($p<0,05$). Perbandingan kelompok perlakuan terapi insulin (P1) dengan kelompok K- tidak terdapat perbedaan yang signifikan $p=0,844$ dan $p=0,177$ ($p>0,05$). Kelompok P2 jika dibandingkan dengan kelompok K-, K+, P1, dan P3 terdapat perbedaan yang signifikan yaitu $p=0,000$ ($p<0,05$), begitupun kelompok P3 juga terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok yang lainnya. Berdasarkan hasil ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan terapi insulin pada tikus wistar betina DM tipe 2 bunting secara statistik mempunyai kemampuan menurunkan kadar kolesterol dan LDL hingga mendekati kadar normal Kolesterol dan LDL tikus wistar betina bunting tanpa perlakuan DM. Hasil yang didapatkan pada kelompok perlakuan sari tomat, dan kombinasi insulin sari

tomat menunjukkan bahwa dapat menurunkan kadar kolesterol dan LDL.

KESIMPULAN

1. Terapi kombinasi insulin dan sari tomat dapat mempengaruhi kadar glukosa darah, kadar LDL, kadar kolesterol dan berat badan lahir pada tikus wistar model *diabetes mellitus* tipe 2 bunting, dengan hasil berat badan lahir lebih tinggi dibandingkan kelompok terapi insulin dan lebih rendah dibandingkan kelompok terapi sari tomat.
2. Terapi kombinasi insulin dan sari tomat dapat mempengaruhi kadar glukosa darah, kadar LDL, kadar kolesterol dan berat badan lahir pada tikus wistar model *diabetes mellitus* tipe 2 bunting, dengan hasil kadar LDL lebih tinggi dibandingkan kelompok terapi insulin dan lebih rendah dibandingkan kelompok terapi sari tomat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aaron, Caughey, et al. Pregestasional Diabetes Mellitus. *ACOG Practice Bulletin*, 2018, Vol.132, No.6
2. America Diabetes Association. *Screening for Type 2 Diabetes*, 2003, Volume 26, Supplement 1.
3. Anita, D. C. Kadar Glukosa Darah dan Malondialdehid Ginjal Tikus Diabetes yang Diberi Latihan Fisik. *IJNP (Indonesian*

- Journal of Nursing Practices*), 2014, 1(2): 109-116.
4. Anita, Rahayu. Rodiani. Efek Diabetes Melitus Gestasional terhadap Kelahiran Bayi Makrosomia, *Majority FK Lampung*, 2016, Vol 5, No 4 Arshad, Rahid et al. *Effect of Insulin on Placental, Fetal and Maternal Outcomes in Gestation Diabetes Mellitus*. Pak J Med, 2014, Vol 30(2)
5. Asmariani, W. G., dan Probosari, E. 2012. *Pengaruh pemberian buah pepaya (Carica papaya L.) terhadap kadar kolesterol LDL dan kolesterol HDL pada tikus Sprague Dawley dengan hiperkolesterolemia* (Doctoral dissertation, Diponegoro University).
6. Banihani, A Saleem. Tomato (*Solanum lycopersicum* L) and type 2 diabetes. *International Journal of Food Properties*, 2018, Vol 21, No 1
7. Barbour, L.A., McCurdy, C.E., Hernandez, T.L., Kirwan, J.P., Catalano, P.M., dan Friedman, J.E. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes care*, 2007, 30(Supplement 2): S112-S119.
8. Blum, Alyson K. Insulin Use In Pregnancy: An Update. *Spectrum. Diabetic Journal*, 2016, Vol 29, No 2
9. Decroli, Eva. 2019. Diabetes Mellitus Tipe 2. Padang: Pusat

- Penerbitan Bagaian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
10. Dharmayanti, A.W.S., Hadyan, F.Z. and Budirahardjo, R., 2013. Pengaruh Stressor Renjatan Listrik (*Electrical Foot Shock*) Terhadap Kadar Serum Alkalin Fosfatase Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Jantan. *Insisiva Dental Journal: Majalah Kedokteran Gigi Insisiva*, 2(1).
 11. Duvillard, L., Florentin, E., Lizard, G., Petit, J.M., Galland, F., Monier, S., Gambert, P. and Vergès, B., 2003. Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy. *Diabetes Care*, 26(5), pp.1540-1544.
 12. Fatimah, R.N., 2015. Diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Majority*, 4(5).
 13. Galland, F., Duvillard, L., Petit, J.M., Lagrost, L., Vaillant, G., Brun, J.M., Gambert, P. and Verges, B., 2006. Effect of insulin treatment on plasma oxidized LDL/LDL-cholesterol ratio in type 2 diabetic patients. *Diabetes & metabolism*, 32(6), pp.625-631.
 14. Hermawan, K.K., 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Kombinasi Daun Jati Belanda, Kemuning, Murbei, Dan Rimpang Bangle Terhadap Kadar SOD dan MDA Hepar Tikus Dengan Diet Tinggi Lemak *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 6(3).
 15. Husna, Leny Almiatul et al. Pengaruh Pemberian Jus Tomat (*Solanum lycopersicum* L) Terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 2016, Vol 8(1)
 16. Kailaku, S.I. and Dewandari, K.T. 2007. Potensi Likopen Dalam Tomat Untuk Kesehatan. *Buletin Teknologi Pascapanen Pertanian*, 3(7), pp.51-52
 17. Kamana KC. Gestasional Diabetes Mellitus and Macrosomia: A literature Review. *Ann Nutri Metab*, 2015, 2., 14-20
 18. Kemenkes RI, 2014. Infodantin Situasi dan Analisis Diabetes. Jakarta Selatan. (www.depkes.go.id. Diakses pada 07 Juli 2019).
 19. Moore, L. E., dan Catalano, P. 2018. Diabetes in pregnancy. Springer International Publishing AG.
 20. Nugroho, A.E. 2006. Hewan percobaan diabetes mellitus: patologi dan mekanisme aksi diabetogenik. *Biodiversitas*, 7(4), pp.378-382.
 21. Nuriska, A. S. I. and Saraswati, M. R. (2011) 'Hubungan Kadar Kolesterol Total Dengan Hipertensi Sistolik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Poliklinik Endokrin Rumah Sakit Umum Sanglah Periode Januari-Desember 2011'.

22. RISKESDAS. 2018. Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI
23. Sabrida, O., Yantri, E. and Hariadi (2014) 'Hubungan Kadar LDL dan HDL Serum Ibu Hamil Aterm dengan Berat Lahir Bayi Sabrida, O., Yantri, E., & Hariadi. (2014). Hubungan Kadar LDL dan HDL Serum Ibu Hamil Aterm dengan Berat Lahir Bayi. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(3), 289–296.', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(3), pp. 289–296
24. Sarie, V.P., Budirahardjo, R. and Yuwono, B., 2015. Efektivitas Seduhan Daun Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) terhadap Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) dan High Density Lipoprotein (HDL) pada Tikus Diabetik yang Diinduksi Streptozotocin (The Efectivity of Yacon Leaves (*Smallanthus sonchifolius*) Infusion to Low Density Lipoprotein (LDL) and High Density Lipoprotein (HDL) Level in Diabetic Rats Induced by Streptozotocin). *Pustaka Kesehatan*, 3(3), pp.542-546.
25. Setyoadi, S., Utami, Y.W. and Yuliatun, L., 2014. Jus brokoli menurunkan kadar low density lipoprotein darah pada tikus model diabetes melitus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28(1), pp.26-29.
26. Tanumihardjo, S.A. ed., 2012. *Carotenoids and human health*. Springer Science & Business Media.
27. Valsaraj, S. et al. (2009) 'Effects Of Insulin, Glimepiride and Combination Therapy of Insulin And Metformin On Blood Sugar And Lipid Profile Of Niddm Patients', 24(2), pp. 175–178
28. Vambergue, Anne. Isabelle Fajardy. Consequences of gestasional and pregestasional diabetes on placental function and bith weight. *Word Journal of Diabetes*, 2011, 2(11), 196-203
29. Wang, Fei-Fei., Qian Wang, Yong Chen. 2012. Chronic stress induces ageing associated degeneration in rat Leydig cells. *China. Asian Journal of Andrology* (2012) 14, 643–648; doi:10.1038/aja.2011.183; published online 21 May 2012.
30. Widayati, E. Oksidasi biologi, radikal bebas, dan antioxidant. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*, 2019, 50(128):26-32.
31. Widowati, W. Potensi antioksidan sebagai antidiabetes. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 2008, 7(2).