

**PENGARUH SUPLEMENTASI β -KAROTEN TERHADAP KADAR
TOTAL KOLESTEROL : STUDI PADA TIKUS WISTAR DIABETES
MELLITUS TIPE II YANG DIBERIKAN PAKAN TINGGI LEMAK DAN
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE**

Nurmalita Sari Dewi, Elida Soviana

Abstrak

Latar Belakang: Total kolesterol darah berkaitan dengan resistensi insulin pada Diabetes mellitus tipe II. β -karoten berperan penting dalam kontrol glukosa darah dan total kolesterol karena β -karoten berfungsi sebagai anti oksidan yang dapat menangkap radiasi bebas seperti *singlet oxygen*, *triplet exitasi karotenoid* dan meningkatkan status antioksidan pada penderita diabetes mellitus tipe II. **Tujuan:** Melihat pengaruh pemberian β -karoten terhadap kadar total kolesterol dalam darah pada tikus jantan galur Wistar diabetes mellitus yang diberi pakan tinggi lemak serta diinduksi *Sterptozotocin* dan *Nicotinamide*. **Metode :** Tikus jantan galur Wistar dibagi menjadi 3 kelompok dengan 6 ekor tikus disetiap kelompoknya dimana X_1 (kontrol negatif), X_2 (Kontrol positif, STZ-Na), X_3 (STZ-Na+ β -karoten 10 mg/KgBB). Hewan coba dikondisikan diabetes mellitus tipe II dengan cara diinduksi STZ 45 mg/KgBB dan Na 110 mg/KgBB secara *intraperitoneal*. Suplementasi β -karoten 2 hari sekali selama 30 hari melalui sonde. Pemeriksaan kadar total kolesterol dalam darah menggunakan metode CHOD-PAP. Uji *paired t-test* dilakukan untuk melihat perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan dan Uji *one way anova* digunakan untuk melihat pengaruh suplementasi β -karoten terhadap kadar total kolesterol dalam darah. **Hasil:** Kadar total kolesterol ($X_{1a} = 85,04$ $X_{1b} = 83,33$ $X_{2a} = 207,67$ $X_{2b} = 205,19$ $X_{3a} = 207,53$ $X_{3b} = 110,22$) , *Paired t-test* ($px_1 = 0,010$ $px_2 = 0,004$ $px_3 = 0,000$), *One Way Anova* ($p = 0,000$) **Kesimpulan:** Terdapat pengaruh yang signifikan ($p = 0,000$) pada kadar total kolesterol setelah diberikan β -karoten 10 mg/kgBB 2 hari sekali selama 30 hari dengan rata-rata penurunan 97,31 mg/dL (53,11%).

Kata kunci : β -karoten, Diabetes melitus tipe 2, *nicotinamide*, streptozotocin, tikus wistar, total kolesterol

Abstract

Introduction: Total blood cholesterol is related to insulin resistance in type II diabetes mellitus. β -carotene plays an important role in controlling blood glucose and fat because β -carotene functions as an anti-oxidant that can capture free radiation such as singlet oxygen, triplet excitation of carotenoids and improve status. antioxidants in patients with type II diabetes mellitus. **Objective:** To examine the effect of β -carotene administration on total blood cholesterol in male rats with the Wistar strain of diabetes mellitus fed a high-fat diet and induced by Streptozotocin and Nicotinamide. **Methods:** Male Wistar rats were divided into 3 groups with 6 rats in each group where X_1 (negative control), X_2 (positive control,

STZ-Na), and X3 (STZ-Na+ β -carotene 10 mg/Kg BW). Experimental animals were conditioned with type II diabetes mellitus by inducing STZ 45 mg/KgBW and Na 110 mg/KgBW intraperitoneally. β -carotene supplementation once every 2 days for 30 days through a sonde. Examination of total cholesterol levels in the blood using the CHOD-PAP method. Paired t-test was performed to see the difference before and after treatment and one way anova test was used to see the effect of β -carotene supplementation on total cholesterol levels in the blood. **Results:** Total cholesterol level ($X_{1a} = 85,04$ $X_{1b} = 83,33$ $X_{2a} = 207,67$ $X_{2b} = 205,19$ $X_{3a} = 207,53$ $X_{3b} = 110,22$), Paired t-test ($px_1 = 0,010$ $px_2 = 0,004$ $px_3 = 0,000$), One Way Anova ($p = 0,000$). **Conclusion:** There was a significant effect ($p=0.000$) on total cholesterol levels after being given 10 mg/kgBW β -carotene every other day for 30 days with an average reduction of 97.31 mg/dL (53.11%).

Keywords: β -carotene, nicotinamide, streptozotocin, total cholesterol, Type II diabetes mellitus, Wistar rats

1. PENDAHULUAN

Penyakit diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit degeneratif yang meningkat dari tahun ke tahun. Hasil *International Diabetes Federation*, 2013 menyatakan bahwa prevalensi diabetes mellitus untuk usia remaja di Indonesia sebesar 5,55% dari total penduduk Indonesia dan angka ini terus meningkat setiap tahunnya dimana pada tahun 2018 angka penderita diabetes mellitus menjadi 6,2%. Hasil *riskesdas*, 2013 menunjukkan bahwa prevalensi national diabetes mellitus di Indonesia untuk usia remaja sebesar 6,9% dan ditahun 2018 meningkat menjadi 10,9%.

Menurut *American Diabetes Association* (2017) diabetes mellitus merupakan kelainan metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah akibat kelainan sekresi pada insulin maupun kinerja insulin. Diabetes mellitus digolongkan menjadi diabetes mellitus tipe I yang disebabkan karena kerusakan sel di pankreas, diabetes mellitus tipe II yang disebabkan karna resistensi insulin dan diabetes mellitus gestasional yang terjadi pada masa kehamilan (Hardinsyah, 2016 dan PERKENI, 2015 dan Sudoyo, 2007).

Peningkatan profil lipid pada penderita diabetes mellitus memicu peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species*. Produksi ROS yang meningkat akan mengganggu keseimbangan sel didalam tubuh, sehingga menjadi suatu mekanisme mengapa penderita diabetes mellitus cenderung

memiliki profil lipid yang tinggi (Takashi dalam Soviana, 2014). Menurut Kolhar (2017) pada penderita diabetes mellitus dan khususnya yang kurang terkontrol, dislipidemia menjadi hal yang umum dijumpai, dengan prevalensi dislipidemia pada pasien diabetes mellitus tipe II sebesar 90%.

Beta karoten dapat membantu memperbaiki respon insulin dan kontrol glikemik karena β -karoten berfungsi sebagai anti oksidan yang dapat menangkap radikal bebas yaitu triplet exitasi karotenoid, *singlet oxygen* dan meningkatkan status antioksidan pada penderita diabetes mellitus tipe II, sehingga dengan pemberian β -karoten sebagai antioksidan eksogen dapat menghambat produksi radikal bebas yang berlebih, dimana dapat meningkatkan status antioksidan dalam tubuh. Peningkatan antioksidan dalam tubuh akan menekan *lipid peroxide* dan menurunkan total kolesterol dalam darah (Ermawati, 2014). Menurut Silva (2010) mengemukakan bahwa antioksidan dapat mengurangi total kolesterol dan LDL, trigliserida dan peningkatan HDL dalam darah.

Penelitian yang dilakukan Salem (2015) menyatakan bahwa pemberian lycopene dan β -karoten mempengaruhi peroksida lipid dan kadar antioksidan, dimana terjadi keseimbangan anti-oksidan dan pro-oksidasi. Penelitian tersebut juga sejalan dengan hasil penelitian Ermawati (2014) yang mengemukakan bahwa pemberian dosis β -karoten 10 mg/kg BB melalui sonde lebih efisien dibandingkan dengan pemberian dosis β -karoten 1 mg/kg BB dan 20 mg/kg BB pada hewan coba.

Menurut Hau (2003) menyatakan bahwa tikus adalah salah satu hewan coba yang dapat digunakan karena secara biologis, tikus memiliki sel dan organ yang sama dengan manusia. Tikus yang sering digunakan untuk penelitian biomedik adalah tikus galur *Wistar* jantan dikarenakan tidak terganggu dengan pengaruh hormonal dibandingkan dengan tikus betina yang mengalami perubahan hormon (Fitria, 2015 dan Burkitt dalam Wahyuni, 2019).

Tikus *Wistar* jantan dikondisikan diabetes mellitus II dengan di Induksi *Streptozotocin* (STZ) dan *nicotinamide* (NA), dikarenakan *Streptozotocin*

merupakan antibiotik yang memiliki efek racun atau toksik terhadap sel β pankreas sehingga menyebabkan *hyperglycemia* dan *nicotinamide* berfungsi sebagai sitotoksik protektif terhadap β sitotoksin yang disebabkan oleh *Streptozotocin* (Sobrevilla, 2011 dan Joost, 2012).

Penelitian ini memiliki tujuan untuk menganalisis pengaruh β -karoten terhadap kadar total kolesterol pada tikus diabetes mellitus, dimana tikus yang digunakan adalah tikus jantan *Wistar* yang dikondisikan dalam keadaan DM dengan cara diinjeksi *sterptozotocin* 45 ml/kg BB dan Na 110 mg/kg serta diberikan β -karoten 10 mg/kg BB melalui sonde 2 hari sekali selama 1 bulan.

2. METODE

Penelitian telah dinyatakan lolos etik dengan nomor surat 2043/A.1/KEPK-FKUMS/III/2009. Penelitian ini bersifat eksperimental *trial laboratories* pada hewan coba tikus jantan galur *Wistar* dengan desain *randomized pre and post test controlled group design*. Tikus jantan *Wistar* dalam penelitian ini dibagi dalam 3 kelompok. Kelompok X_1 = kontrol positif/ non diabetik (kelompok yang tidak diinduksi STZ 45 mg/kg BB dan nicotinamide 110 mg/kg BB), kelompok X_2 = kontrol negatif/ diabetik (kelompok yang diinduksi STZ 45 mg/kg BB dan nicotinamide 110 mg/kg BB), kelompok X_3 = kelompok perlakuan (kelompok yang diinduksi STZ 45 mg/kg BB dan nicotinamide 110 mg/kg BB serta diberi β -karoten 10 mg/kg BB).

Kriteria inklusi penelitian ini adalah usia tikus 10 – 16 minggu, berat badan 180 - 220 gram, belum pernah digunakan dalam penelitian, jenis kelamin jantan, tidak terdapat kelainan anatomis dan gerak aktif, GDP Awal <126 mg/dl dan GDP setelah tikus diinduksi STZ 45 mg/kgBB dan *nicotinamide* ≥ 126 mg/dl. Kriteria eksklusi penelitian ini diantaranya, tikus diare sebelum penelitian, tikus mati ketika penelitian dan tikus mengalami penurunan BB >10% sebelum pemeriksaan GDP awal.

Glukosa darah memiliki peranan terhadap kenaikan kadar lemak darah, dimana peningkatan kadar glukosa darah berbanding lurus dengan peningkatan kadar total kolesterol, LDL, HDL dan trigliserida

(Arifin,2019). Kolesterol merupakan prekursor semua senyawa steroid didalam tubuh yang terdapat pada jaringan dan lipoprotein plasma dimana dapat membentuk kolesterol gabungan antara asam lemak rantai panjang maupun kolesterol bebas serta disintesis dibanyak jaringan dari asetil KoA dan akan dikeluarkan dari tubuh dalam bentuk asam empedu (Gropper,2013). Penderita Diabetes Mellitus mengalami kondisi *hiperglikemia*. Proses autooksidasi pada hiperglikemi memicu pembentukan radikal bebas (Hanachi, 2009). β -karoten sebagai antioksidan dapat melindungi sel β -pankreas dari cytotoxicity akibat stres oksidatif yang terjadi pada diabetes mellitus, dosis efisien β -karoten pada keadaan diabetik yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah dan mengurangi kadar reactive oxygen species serta meningkatkan enzim antioksidan pada suplementasi β -karoten 10 mg/kgBB dibandingkan suplementasi β -karoten 1 mg/kgBB dan 20 mg/kgBB (Ermawati, 2014 dan Soviana, 2014) .

Tikus jantan *Wistar* yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 18 ekor dengan kadar GDP normal (<110 mg/dL). Tikus jantan *Wistar* mengalami masa adaptasi selama 7 hari. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok dengan setiap kelompok berjumlah 6 tikus. Pakan tinggi lemak diberikan pada 2 kelompok tikus, kemudian di Induksi STZ dengan dosis 45 mg/kgBB dan *nicotinamide* selama 3 hari untuk mengondisikan tikus hiperglikemia (kadar glukosa darah >200 mg/dL) dimana satu kelompok akan dijadikan kontrol negatif/ diabetik dan satu kelompok lainnya akan diberikan β -karoten (10 mg/kgBB) 2 hari sekali selama 30 hari. Kelompok yang tersisa digunakan sebagai kontrol positif/ non diabetik dengan diberi pakan standar *comfeed AD II* dan minum *ad libitum*. Pengukuran kadar glukosa darah dan kolesterol total tikus dilakukan pada hari ke-3 yaitu setelah tikus wistar sudah di kelompokkan menjadi 3 kelompok pasca induksi STZ 45 mg/Kg BB dan NA 110 mg/Kg BB, kemudian dilakukan *post-test* pada hari ke 55. Pemeriksaan kadar Gluksa darah dilakukan secara kuantitatif dengan menggunakan metode *Enzymatic Colorimetric Test Glucose Oxidase-Peroxidase Aminoantypirin* (GOD-PAP) dan pemeriksaan total kolesterol

dilakukan secara kuantitatif dengan menggunakan metode *Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantipyrine Phenol* (CHOD-PAP).

Data yang diperoleh yaitu data BB data pengamatan *pre* dan *post-test* (kadar glukosa darah dan total kolesterol) Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan Uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Data berdistribusi normal dan homogen sehingga digunakan Uji *t* berpasangan (*paired t-test*) untuk melihat perbedaan sebelum dan sesudah pemberian suplementasi β -karoten terhadap kadar total kolesterol serta menggunakan uji *one way anova* untuk melihat pengaruh pemberian β -karoten terhadap kadar total kolesterol.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Gambaran Karakteristik Hewan Coba

Usia tikus yang digunakan antara 10 sampai 16 minggu dengan berat badan 165 sampai 182 gram. Berat badan ditimbang setiap seminggu sekali, dimulai dari sejak penentuan kriteria inklusi tikus jantan *Wistar* yang dimulai sejak *pasca* induksi STZ (45 mg/kgBB) dan *nicotinamide* serta pada saat perlakuan pemberian pakan standar *comfeed AD II* dan minum *ad libitum* pada kelompok kontrol positif/ non diabetik. Data Perubahan berat badan tikus dan berat badan tikus dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Rerata berat badan tikus *Wistar* dan perubahannya

Berat Badan (gram)	Kelompok		
	X ₁	X ₂	X ₃
Awal ^a	178,17 ± 3,06	172,83 ± 5,56	176,83 ± 2,64
Sebelum Induksi ^b	193,50 ± 3,08	202,17 ± 5,64	206,83 ± 2,99
Pra perlakuan ^c	198,67 ± 2,81	197,50 ± 4,72	202,17 ± 3,49
Pasca perlakuan ^d	230,00 ± 2,61	179,17 ± 5,42	231,17 ± 3,19
Delta 1 ^e	20,50	24,67	25,34
Delta 2 ^f	5,17	- 4,67	- 4,66
Delta 3 ^g	31,33	-18,33	29,00

Keterangan :

X₁ = Kelompok kontrol positif/ non diabetik

X₂ = Kelompok kontrol negatif/ diabetik

X₃ = Kelompok STZ + *nicotinamide* + β -karoten 10 mg/KgBB

a) BB awal adalah BB tikus pada saat pengambilan sample hewan coba sesuai kriteria inklusi

b) Sebelum induksi adalah BB tikus setelah masa adaptasi yaitu pemberian pakan tinggi lemak selama 14 hari dan sebelum dilakukan induksi STZ + *nicotinamide*

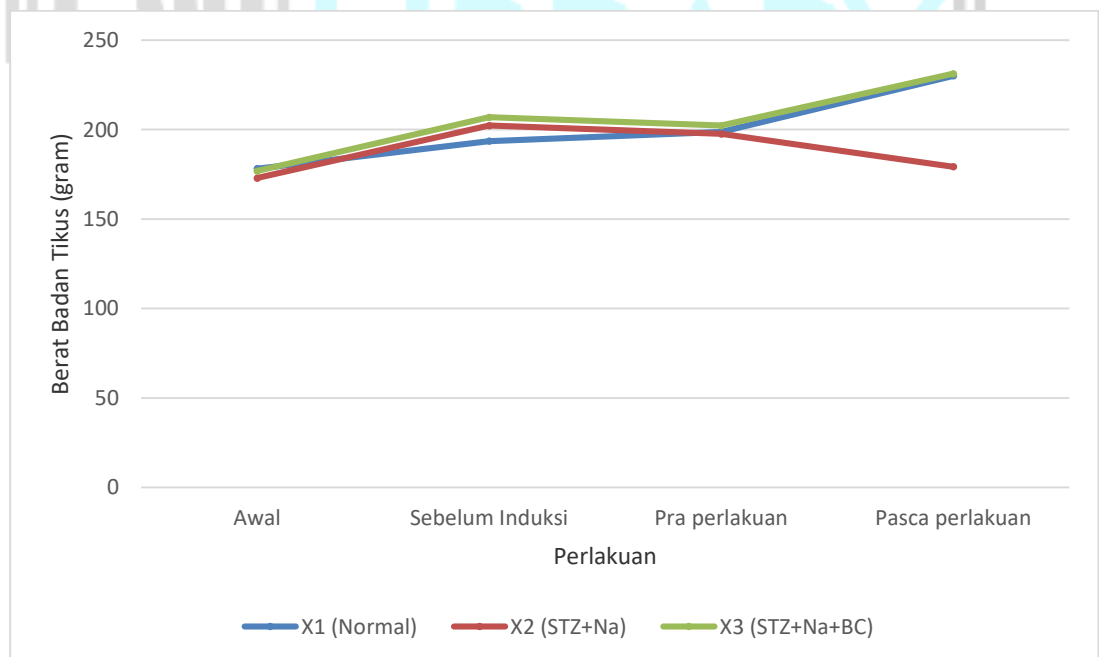
- c) Pra perlakuan adalah BB tikus setelah induksi STZ + *nicotinamide* dan telah terjadi hiperglikemia
- d) Pasca perlakuan adalah berat badan tikus setelah induksi STZ + *nicotinamide* dan hiperglikemia serta telah mendapatkan suplementasi β -karoten 10 mg/KgBB 2 hari sekali selama 30 hari
- e) Delta 1 adalah selisih antara BB tikus awal dan setelah mendapat pakan tinggi lemak selama 14 hari
- f) Delta 2 adalah selisih antara BB tikus sebelum induksi dan setelah induksi STZ + *nicotinamide* atau sebelum dilakukan perlakuan
- g) Delta 3 adalah selisih antara BB tikus yang telah diinduksi STZ + *nicotinamide* dan setelah pemberian β -karoten 10 mg/KgBB 2 hari sekali selama 30 hari

Tabel 1 menunjukkan bahwa berat badan sebelum induksi tikus Wistar yang digunakan sebagai sample penelitian antara 193,50 gram sampai 206,83 gram. Berat badan sebelum induksi tikus Wistar sudah memenuhi kriteria inklusi penelitian. Berat badan tikus jantan Wistar yang di induksi STZ + *nicotinamide* sehingga terjadi hiperglikemia, yaitu pada kelompok X_2 dan X_3 mengalami penurunan sebanyak 4,67 gram pada kelompok X_2 dan menurun 4,66 gram pada kelompok X_3 . Hiperglikemia memiliki ciri-ciri umum, diantaranya peningkatan nafsu makan (polipagia), berat badan menurun, Minum banyak (polidipsia) dan penambahan jumlah urin (poliuria).

Induksi STZ 45 mg/kg BB dan *nicotinamide* pada tikus jantan Wistar dimaksudkan agar tikus mengalami hiperglikemia. Terjadinya hiperglikemia diakibatkan karena adanya kerusakan pada sel beta pankreas (Yuliantika, 2013). Resistensi insulin pada jaringan lemak, otot, dan hati menyebabkan respon reseptor terhadap insulin berkurang sehingga ambilan, penyimpanan, dan penggunaan glukosa pada jaringan tersebut menurun dan kekurangan sekresi insulin oleh pankreas yang menyebabkan turunnya kecepatan transport glukosa ke jaringan, lemak, otot, dan hepar sehingga tidak ada glukosa yang digunakan dalam metabolisme energi dan kebutuhan energi akan dipenuhi melalui oksidasi protein dan asam lemak. Protein jaringan yang hilang menyebabkan penurunan masa otot yang mengakibatkan penurunan berat badan (Guyton dan Hall, 2007).

Kelompok perlakuan X_3 setelah mendapatkan pemberian β -karoten mengalami peningkatan berat badan dan mempunyai kemampuan yang lebih baik dibandingkan tikus kelompok X_2 (kontrol negatif) dalam memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi. Salah satu anti oksidan pemecah rantai adalah

β -karoten yang dapat memperbaiki sel beta pankreas (Chevion, 2003 dan Ji, 1999). Beta karoten bekerja dengan beberapa cara antara lain berinteraksi langsung dengan radikal bebas, oksidan, atau oksigen tunggal, mencegah pembentukan senyawa oksigen reaktif, atau mengubah senyawa reaktif menjadi kurang reaktif atau dengan kata lain, memperbaiki sel beta pankreas sehingga meningkatkan sekresi insulin (Winarsi, 2007). Hormon insulin akan merangsang hati untuk menyimpan glukosa sebagai glikogen sehingga mempermudah penyerapan glukosa ke dalam jaringan dan mencegah terjadinya glikoneogenesis dan glikolisis yang mengakibatkan peningkatan berat badan pada tikus (David dan Petter, 2009).



Gambar 1. Perubahan Berat Badan Tikus *Wistar* (gram)

Kelompok kontrol negatif selalu mengalami penurunan berat badan hingga akhir penelitian, dimana penurunan terjadi sebesar 11,38%. Hal ini terjadi karena sifat STZ + *nicotinamide* yang merusak β -pankreas sehingga terjadi resistensi insulin. Kelompok X₁ (kelompok kontrol positif) mengalami peningkatan berat badan sebesar 18,86%. Peningkatan berat badan tikus kelompok kontrol positif dikarenakan tikus dalam keadaan normal dan pakan sesuai dengan standar yaitu *comfeed* AD II sehingga berat badan tikus naik seiringan dengan bertambahnya umur tikus.

3.2 Kadar glukosa darah

Salah satu parameter kondisi hiperglikemia adalah dengan kadar glukosa darah. Induksi STZ dan *nicotinamide* pada tikus jantan *Wistar* kelompok X_2 dan X_3 menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah. Kadar inklusi glukosa darah puasa (GDP) <100 mg/dL yang diperiksa sebanyak 2 kali selama penelitian. Pemeriksaan GDP awal dilakukan diawal penelitian untuk menentukan tikus yang masuk dalam kriteria inklusi sedangkan pemeriksaan GDP kedua dilakukan pasca induksi STZ dan *nicotinamide* untuk memastikan tikus sudah diabetes (hari ke 25). Kadar glukosa darah tikus jantan *Wistar* dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Kadar Glukosa Darah (mg/dL)

Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dL)	
	Kadar Glukosa darah awal ^a	Kadar Glukosa <i>pasca</i> induksi ^b
X_1	70,28 $\pm$ 2,98	71,57 $\pm$ 2,47
X_2	72,63 $\pm$ 4,06	260,97 $\pm$ 5,16
X_3	72,73 $\pm$ 3,2	259,07 $\pm$ 5,45

Keterangan :

X_1 = Kelompok kontrol positif/ non diabetik

X_2 = Kelompok kontrol negatif/ diabetik

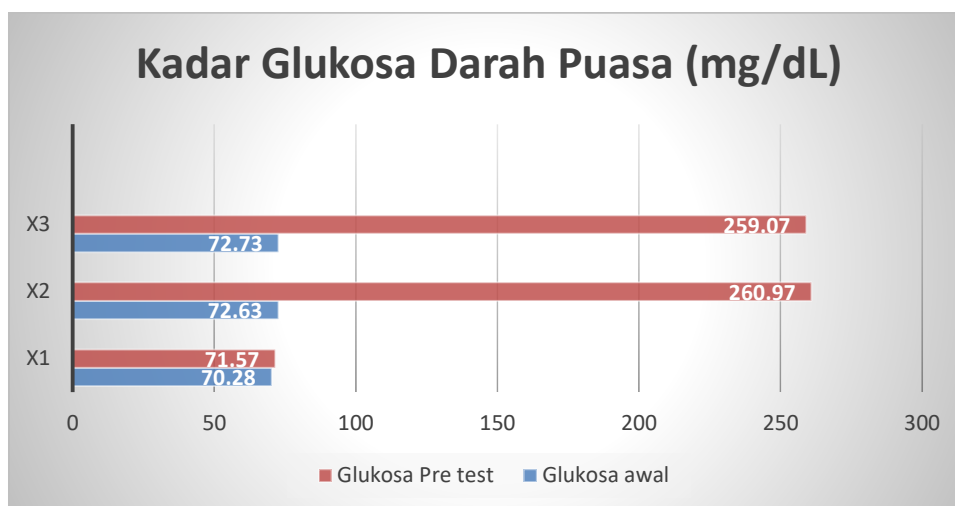
X_3 = Kelompok STZ + *nicotinamide* + β -karoten 10 mg/KgBB

a) Kadar glukosa awal adalah kadar glukosa pada saat menentukan hewan coba sebagai kriteria inklusi

b) Kadar glukosa *pasca* induksi adalah kadar glukosa tikus setelah induksi STZ + *nicotinamide* dan sudah mengalami hiperglikemia

Tabel 2 menunjukkan bahwa Kadar glukosa tikus *Wistar* pada setiap kelompok perlakuan dalam rentang normal dan masuk dalam kriteria inklusi (GDP <110 mg/dL), yaitu antara 70,28 mg/dL hingga 72,73 mg/dL. Kadar glukosa darah *pasca* induksi pada kelompok X_2 sebesar 260,97 mg/dL dan kelompok X_3 sebesar 259,07 mg/dL yang diinduksi STZ dan *nicotinamide* mengalami peningkatan glukosa darah dan dalam rentang yang dikategorikan

diabetes ($GDP > 110 \text{ mg/dL}$) sehingga sudah masuk kriteria inklusi dan dapat dilanjutkan penelitian pada tahap selanjutnya.



Gambar 2. Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)

Pemeriksaan glukosa darah awal pada tikus jantan Wistar dilakukan untuk memeriksa kesesuaian kriteria inklusi yang diajukan dengan hewan coba yang akan digunakan sebagai sampel penelitian. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa *pre-test* dilakukan 3 hari setelah pemeriksaan glukosa darah puasa awal dengan hasil kelompok X₂ dan X₃ mengalami *hiperglikemia* (glukosa darah puasa 126 mg/dL) setelah diinduksi STZ 45 mg/KgBB dan NA 110 mg/KgBB. Penelitian akan dilanjutkan ketahap perlakuan pemberian suplementasi β -karoten 10 mg/KgBB melalui sonde 2 hari sekali selama 30 hari pada kelompok X₃ untuk melihat pengaruhnya terhadap penurunan kadar total kolesterol.

3.3 Kadar Total Kolesterol

Kolesterol adalah lemak yang berwarna kekuningan yang disintesis didalam hati dan jaringan adiposa (Nilawati, 2008). Kolesterol juga merupakan prekursor senyawa steroid didalam tubuh yang terdapat pada jaringan dan lipoprotein plasma (Gropper, 2013). Pada penderita diabetes mellitus tipe II, terjadi resistensi insulin sehingga dapat mengakibatkan gluconeogenesis yang berdampak pada peningkatan glukosa didalam hati dan menyebabkan sekresi asam lemak berlebih oleh otot dan jaringan lemak sehingga kadar total kolesterol meningkat (Baynest, 2015). Pemeriksaan total kolesterol dilakukan

dua kali, pemeriksaan pertama dilakukan setelah tikus diinduksi STZ dan nicotinamide dan pemeriksaan kedua dilakukan setelah tikus selesai diberikan β -karoten (10 mg/kg) 2 hari sekali selama 30 hari. Hasil pemeriksaan kadar total kolesterol dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Rerata Kadar Total Kolesterol Tikus Wistar dan Perubahannya

Kelompok	Kadar Total Kolesterol (mg/dL)			
	<i>Pre test</i> ^a	<i>Post test</i> ^b	Delta 1 ^c	<i>p-value</i> 1 ^d
X ₁	83,33 $\pm$ 1,39	85,04 $\pm$ 1,77	1,71	0,010
X ₂	205,19 $\pm$ 4,64	207,67 $\pm$ 4,23	2,48	0,004
X ₃	207,53 $\pm$ 2,71	110,22 $\pm$ 2,31	-97,31	0,000
p-value 2	-	0,000		

X₁ = Kelompok kontrol positif/ non diabetik

X₂ = Kelompok kontrol negatif/ diabetik

X₃ = Kelompok STZ + *nicotinamide* + β -karoten 10 mg/KgBB

a) Total kolesterol tikus sebelum diinduksi STZ + *nicotinamide*

b) Total kolesterol tikus setelah diberikan perlakuan sesuai peran dalam kelompoknya masing masing

c) Delta merupakan selisih total kolesterol *pre-test* dan *post-test*

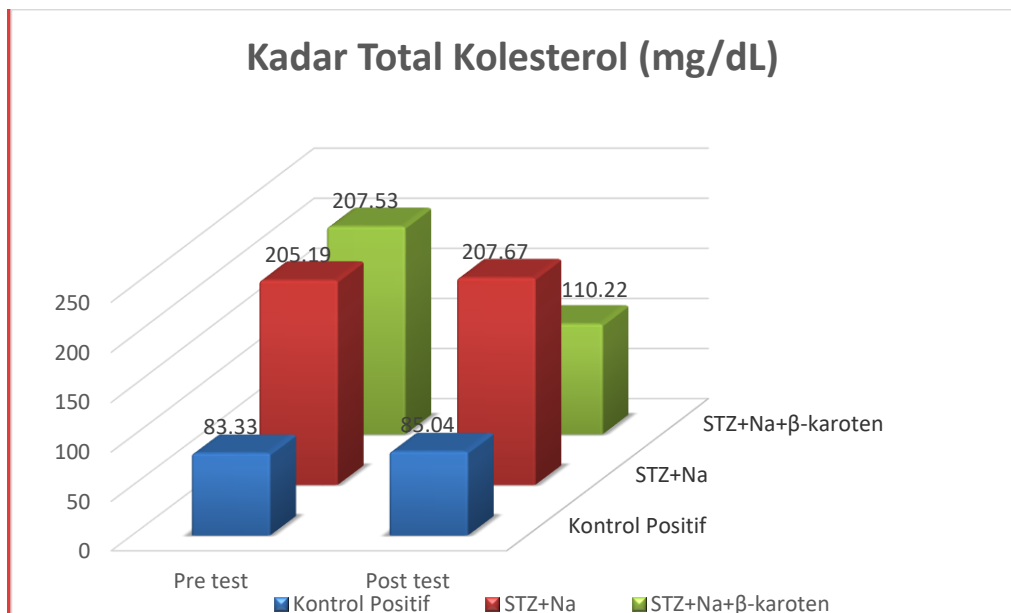
d) *p-value* 1 adalah nilai signifikansi *t-test* total kolesterol tikus

e) *p-value* 2 adalah nilai signifikansi *one way anova* total kolesterol tikus

Berdasarkan Tabel 3 dapat dilihat bahwa total kolesterol kelompok X₂ dan X₃ sudah memenuhi kriteria inklusi (total kolesterol >200 mg/dL) sehingga dapat dilakukan prosedur pengujian lanjutan. Kelompok X₁, X₂ dan X₃ menggunakan uji *paired t-test* karena data berdistribusi normal. Pada tabel diatas menunjukkan bahwa terdapat perbedaan total kolesterol disetiap kelompok pada awal dan akhir penelitian dengan signifikansi (X₁=0,010; X₂=0,004 dan X₃=0,000) dimana kelompok X₁ dan X₂ mengalami peningkatan total kolesterol dengan selisih X₁=1,71 gram/dL dan X₂=2,48 gram/dL dan X₃ mengalami penurunan total kolesterol sebesar 97,31 gram/dL.

Hasil uji *one way anova* tertera pada (*p-value* 2) dengan data total kolesterol tiap kelompok di akhir penelitian mendapatkan nilai signifikansi (0,000). Dapat

dikatakan bahwa pemberian β -karoten 10 mg/kg setiap 2 hari sekali selama 30 hari dapat menurunkan kadar total kolesterol. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa dosis β -karoten 10 mg / kg BB adalah dosis yang paling efisien untuk menurunkan kadar total kolesterol (Ermawati, 2014)



Gambar 3. Kadar Total Kolesterol (mg/dL)

Kolesterol merupakan prekursor semua senyawa steroid didalam tubuh yang terdapat pada jaringan dan lipoprotein plasma dimana dapat membentuk kolesterol gabungan antara asam lemak rantai panjang maupun kolesterol bebas serta disintesis dibanyak jaringan dari asetil KoA dan akan dikeluarkan dari tubuh dalam bentuk asam empedu (Gropper, 2013). Pembentukan kolesterol pada pencernaan dengan cara diserap ke dalam sel mukosa intestine dengan difusi pasif terutama pada separuh bagian atas usus kecil. Kolesterol akan disintesis kembali dengan bantuan protein setelah masuk ke dalam mukosa intestine yang akan membentuk kilomikron (Linder, 2010).

Penyandang diabetes mellitus dapat memiliki kelainan pada kolesterol darah (Guyton, 2006). Berdasarkan penelitian terdahulu, didapatkan bahwa terjadi kelainan profil lipid pada penderita diabetes mellitus yang terjadi akibat resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan *reactive oxygen species* dan mempengaruhi profil lipid (Isezou, 2003). ROS adalah senyawa pengoksidasi

turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif yang terdiri atas kelompok radikal bebas dan kelompok nonradikal. Kelompok radikal bebas antara lain superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$), hydroxyl radicals ($OH^{\cdot}$), dan peroxy radicals ($RO_2^{\cdot}$). Yang nonradikal misalnya hydrogen peroxide (H_2O_2), dan organic peroxides ($ROOH$) (Halliwell and Whiteman, 2004).

Antioksidan dapat mengurangi ROS dan total kolesterol di dalam darah (Silva, 2010). Salah satu anti oksidan ialah β -karoten. β -karoten adalah bentuk provitamin A paling aktif (Harasym, 2018). Menurut penelitian terdahulu, pemberian β -karoten sebagai antioksidan eksogen dapat menghambat produksi radikal bebas yang berlebih, dimana dapat meningkatkan status antioksidan dalam tubuh. Peningkatan antioksidan dalam tubuh akan menekan lipid peroxide (Ermawati, 2014). Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian kali ini bahwa terdapat pengaruh pemberian β -karoten sebagai antioksidan guna menurunkan total kolesterol.

4. PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Pemberian β -karoten dengan dosis 10 mg/kg secara sonde 2 hari sekali selama 30 hari pada tikus wistar yang diberikan pakan tinggi lemak dan diinduksi STZ dan β -karoten (10 mg/kg) 2 hari sekali selama 30 hari memberikan hasil yang signifikan terhadap penurunan kadar total kolesterol. Dosis β -karoten 10 mg/kgBB jika dikonversi ke dosis manusia yaitu 1,6 mg/kgBB. Manusia dengan berat 55 kg memerlukan dosis β -karoten sebesar 88 mg β -karoten, setara dengan 1062,16 gram wortel (URT: 9,66 gelas) untuk kebutuhan 2 hari sekali.

4.2 Ucapan terimakasih

Terima kasih kepada Prof. Dr. dr. EM. Sutrisna, M.Kes sebagai ketua KEPK Fakultas Kedokteran UGM, Prof. Dr. Ir. Endang S Rahayu, MS sebagai kepala PSPG UGM, Dr. Siti Helmyati, DCN., M.Kes sebagai kepala teknisi lab gizi, Wahuning Hartati sebagai sekretaris dan administrasi PSPG UGM, Yuli Yanto sebagai teknisi laboratorium gizi UGM, Purwadi selaku teknisi laboratorium

kimia dan biokimia yang telah membantu dalam kelancaran dan pengawasan dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arifin, Aya Yuriesta., Ernawati, Fitrah., & Prihatini, Mutiara. 2019. *Hubungan Kadar Glukosa Darah Terhadap Peningkatan Kadar Lemak Darah Pada Populasi Studi Kohor Kecamatan Bogor Tengah 2018*. *Jurnal Biotek Medisian Indonesia* Vol 8.2.2019, 87-93.
- Association, A. D. 2017. *Classification and diagnosis of diabetes*. *Diabetes Care*, 40(January), S11–S24.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. *Laporan Nasional 2013*, 1–384.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. *Laporan Nasional 2018*, 125–145.
- Baynest, H.W. 2015. *Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management Diabetes Mellitus*. *Journal of Diabetes & Metabolis*, 6(5).
- Braunwald, E., Fauci, A., Kasper, Hauser, S., Longo, D., dan Jameson, J. L. (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17. New York: McGraw Hill Medical Publishing.
- Chevion S, Moran D. S, Heled Y, Shani Y, Regrev G, Abbou B, Berenshtein E, Stadtman ER, Epstein Y (2003). *Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise*. *Proc.Nati.Acad.Sci.USA*, Vo l 100, Issue9, 5119-5123.
- David, Bender dan Peter, Mayes. 2009. *Glikolisis dan Oksidasi Piruvat. Dalam: Muray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Biokimia Harper*. Edisi 27. Alih Bahasa: Brahm U. Jakarta: EGC. 2009:160 –158.
- Ermawati, D., Rachmawati, B., & Nyoman, S. 2014. *Efek suplementasi β -carotene terhadap kolesterol total, trigliserida dan malondialdehid pada tikus sprague dawley yang diabet*. *Jurnal Gizi Indonesia*, 2, 47–52.
- Fitria, Laksmindra; Mulyati, Tiraya, Cut M dan Budi, Andreas S. 2015. *Profil*

- Reproduksi Jantan Tikus (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) Galur Wistar Stadia Muda, Pradewasa, dan Dewasa. Jurnel Biologi Papua, 7 (1):29-36.*
- Gropper, Sareens s., dan Smith, J. L. 2013. *Advanced Nutrition and Human Metabolism* (Vol. 40).
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. 2006. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Halliwell, B. & Whiteman, M. 2004. *Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?*. Br J Pharmacol, 142, 231-55.
- Hanachi P, Rashid Haidari M., Lattifah A.L. 2009. *Investigation of Lipid Profiles and Lipid Peroxidation in Patients with Type 2 Diabetes. European Journal of Scientific Research 2009; 28 (1): 6-12*
- Harasym, J., & Oledzki, R. 2018. *Effect of fruit and vegetable antioxidants on total antioxidant capacity of blood plasma. Nutrition, 30(5), 511–517.*
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.08.019>
- Hardiansyah, dan Supariasa, I. D. N. 2016. *Ilmu Gizi : Teori dan Aplikasi*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Hau, J., dan Van Hoosier, GL. 2003. *Handbook of Laboratory Animal Science: Animal Models* (2nd Ed). USA: CRC Press.
- IDF. (2013). *Sixth edition 2013. International Diabetes Federation*. Retrieved from www.diabetesatlas.org
- IDF. (2017). *Eighth edition 2017 (Eight Edit). International Diabetes Federation*. Retrieved from www.diabetesatlas.org
- Isezuo, S. A., Badung, S. L. H., dan Omotoso, A. B. O. 2003. *Comparative Analysis of Lipid Profiles Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Hypertension and Concurrent Type 2 Diabetes, and Hypertension: A View of Metabolic Syndrome. Journal of the National Medical Association, 95(5):328–34.*
- Ji, L.L. (1999), *Antioxidants and Oxidative stress in exercise*. Society for Experimental Biology and Medicine, 283: 292.

- Joost, Hans Georg; Al-Hasani, Hadi; Schurmann, Annette. 2012. *Methods in Molecular Biology 933: Diabetes Research*. Human Press
- Kolhar U et al. Int J Adv Med. 2017. *Study of serum lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients and its association with diabetic nephropathy*. International Journal of Advances in Medicine 4(6):1513-1516
- Linder, M. C. 2010. *Biokimia Nutrisi dan Metabolisme dengan Pemakaian secara Klinis*. Jakarta: UI Press.
- Nilawati, Sri, et al. 2008. *Care Yourself Kolesterol*. Jakarta: Penebar Plus.
- PERKENI. 2015. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*.
- Salem, S.A. 2015. *Effect of two Carotenoids (Lycopene and β carotene) Supplementation on Hyperlipidemia and Lipid Peroxidation in Eksperimental Albino Rats*. Journal of High Institute of Public Health, 45(01):1-7.
- Silva, Paolo S; Cavallerano, Jerry D; Sun, Jennifer K; Aiello, Lloyd M dan Aiello, Lloyd Paul. 2011. *Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy*. Nature reviews endocrinology, Vol.6:494-507.
- Soviana, Elida; Rachmawati, Banundari dan Suci, Nyoman. 2014. *Pengaruh Suplementasi β -carotene terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kadar Malondialdehida pada Tikus Sprague Dawley yang diinduksi Streptozotocin*. Vol.2 No.2:41-46.
- Sobrevilla, V et al. 2011. *Effect of Varying Dose and Administration of Streptozotocin on Blood Sugar in Male CDI Mice*. Proceedings of the Western Pharmacology Society. 54:5-9.
- Sudoyo, A. W. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam - Jilid III Ed. IV*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI.
- Wahyuni Sri; Desfariza Chintya; Hamny; Akmal, Muslim; Gholib; Armansyah, T. 2019. *An Immunohistochemical Study of Alpha Estrogen Receptor (ER α) Development in Ovary and Uterus of Rat (Rattus norvegicus)*. Jurnal Medika Veterinaria, 13(1):15-21.
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas: Potensi dan Aplikasinya*

dalam Kesehatan. Kanisius, Yogyakarta, 153.

Yuliantika NMR, Gelgel KTP, Kardenia IM. 2013. *Efek Toksisitas Ekstrak Daun Sirih Merah Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Tikus Putih Diabetik Yang Diinduksi Aloksan*. Bul.Vet. Udayana. 5(2): 114-121.

