

PENGARUH PEMBERIAN TEPUNG TOMAT (*Solanum lycopersicum* l) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH, TRIGLISERIDA, DAN INTERLEUKIN-6 PADA TIKUS WISTAR DENGAN MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2

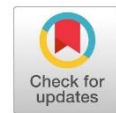
Arista Desi Ambarwati^{1*}, Kusmiyati Tjahjono¹, Ahmad Syauqy¹, Ahmad N. Al-Baarri², Endang Mahati³

¹Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

²Departemen Pertanian, Fakultas Peternakan dan Pertanian, Universitas Diponegoro, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

³Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

*Korespondensi : ambar.aristadesi@gmail.com



ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus is a condition characterized by elevated blood glucose levels. Pro-inflammatory cytokines are damaging and cause insulin resistance. This condition results in abnormalities in lipid metabolism characterized by increased triglycerides. Tomato flour (*Solanum lycopersicum*) can reduce blood glucose, triglyceride and Interleukin-6 levels caused by lycopene content in tomato flour.

Objectives : The purpose of this study was to determine the effect of tomato flour on blood glucose levels, triglycerides and interleukin-6 in diabetes mellitus rats.

Methods: Post control group true experimental study. The intervention was given for 28 days to 24 Wistar rats, divided into four groups with each group totaling six rats. The dose of tomato flour 200 mg/200 g body weight of rats/day (P1), and a dose of 444 mg/200 g body weight of rats/day (P2) to rats with diabetes mellitus. The treatment groups were compared with a group of rats fed a high-fat diet (K+) and a group of healthy rats (K-). Statistical data analysis using Paired T-Test and One Way ANOVA

Results: Tomato flour showed significant differences ($p < 0.05$) in random blood glucose, triglyceride, and IL-6 levels. The greatest reduction in blood glucose, triglyceride, and IL-6 levels occurred in the group given tomato flour at a dose of 444 mg/200 g.

Conclusion : Tomato flour dose of 222 mg/200 g body weight of rats/day and dose of 444 mg/200 g body weight of rats/day can affect blood glucose, triglyceride, and interleukin-6 levels.

Key words: Diabetes mellitus; blood glucose; interleukin-6; lycopene; tomato flour; triglycerides

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes mellitus adalah kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Sitokin pro inflamasi bersifat merusak dan menyebabkan terjadi resistensi insulin. Kondisi ini mengakibatkan abnormalitas pada metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan trigliserida. Tepung tomat (*Solanum lycopersicum*) dapat menurunkan kadar glukosa darah sewaktu, trigliserida dan Interleukin-6 yang disebabkan oleh kandungan likopen pada tepung tomat.

Tujuan: Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh tepung tomat terhadap kadar glukosa darah sewaktu, trigliserida dan IL-6 pada tikus Wistar dengan diet tinggi lemak dan mengalami diabetes mellitus.

Metode: Penelitian true eksperimental post control group. Intervensi diberikan selama 28 hari pada 24 tikus Wistar, dibagi menjadi empat kelompok dengan masing-masing kelompok berjumlah enam ekor tikus. Dosis tepung tomat 200 mg/200 g berat badan tikus/hari (P1), dan dosis 444 mg/200 g berat badan tikus/hari (P2) terhadap tikus diabetes mellitus. Kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi diet tinggi lemak (K+) dan kelompok tikus sehat (K-). Analisis data statistik menggunakan Uji Paired T-Test dan One Way ANOVA

Hasil: Tepung tomat menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada kadar glukosa darah sewaktu, trigliserida dan IL-6. Penurunan kadar glukosa darah, trigliserida dan IL-6 paling banyak terjadi pada kelompok pemberian tepung tomat dengan dosis 444 mg/200 g

Simpulan: Tepung tomat dosis 222 mg/200 g berat badan tikus/hari dan dosis 444 mg/200 g berat badan tikus/hari dapat berpengaruh terhadap kadar glukosa darah sewaktu, trigliserida, dan IL-6

Kata kunci: Diabetes mellitus; glukosa darah sewaktu; interleukin-6; likopen; tepung tomat; trigliserida

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah kondisi penyakit yang berhubungan dengan kelainan metabolisme karbohidrat, dimana glukosa darah tidak dapat digunakan dengan baik, sehingga menyebabkan keadaan hiperglikemia.¹ *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa pada tahun 2017 penderita diabetes di seluruh dunia mencapai 451 juta dan diperkirakan akan meningkat menjadi 693 juta penderita pada tahun 2045². Hasil Riset Kesehatan dasar (RISKESDAS) tahun 2018 melaporkan bahwa prevalensi penderita diabetes mellitus berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk semua umur yaitu sebesar 20,88%³.

Diabetes mellitus sangat terkait dengan obesitas. Obesitas merupakan keadaan peningkatan berat badan akibat akumulasi lemak yang berlebih karena adanya ketidakseimbangan antara energi yang masuk dan keluar. Adiposit yang merupakan penyusun jaringan lemak atau adiposa mengalami pembesaran ukuran adiposit (hipertrofi) akan menyebabkan hipoksia. Hipoksia mengaktivasi jalur *Nuclear Factor Kappa β* (NF- κ B) yang kemudian meningkatkan sekresi sitokin pro inflamasi salah satunya interleukin-6 (IL-6)⁴. Sitokin proinflamasi yang bersifat merusak dapat mempengaruhi sensitivitas insulin dan fungsi dari sel β hingga menyebabkan resistensi insulin yang merupakan karakteristik diabetes mellitus tipe 2⁵. Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 lebih tinggi pada individu dengan diabetes mellitus tipe 2 dibandingkan dengan individu yang sehat⁶.

Resistensi insulin merupakan gangguan penyerapan glukosa pada otot dan peningkatan produksi glukosa oleh hati yang akhirnya menyebabkan kondisi hiperglikemia. Resistensi insulin menunjukkan menurunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer. Resistensi insulin menjadi penyebab diabetes mellitus tipe 2 yang terjadi pada 90% lebih dari seluruh populasi diabetes. Sel β tidak mampu mengimbangi resistensi insulin sepenuhnya hingga terjadi defisiensi relatif insulin. Ketidakmampuan ini terlihat dari berkurangnya sekresi insulin oleh sel β pankreas pada rangsangan glukosa, maupun pada rangsangan glukosa bersama bahan perangsang sekresi insulin lain⁶.

Diabetes mellitus merupakan salah satu faktor yang menimbulkan gangguan profil lipid yakni berperan dalam peningkatan kadar trigliserida⁷. Hal ini terjadi karena glukosa dalam darah yang berlebih akan diubah menjadi komponen lemak dalam bentuk trigliserida atau

yang disebut lemak kolesterol. Enzim lipoprotein lipase yang berfungsi menghidrolisis trigliserida di jaringan hepatik dapat bekerja dengan optimal dengan keberadaan insulin yang cukup. Kondisi resistensi insulin yang meningkatkan kadar glukosa darah mengakibatkan abnormalitas pada metabolisme makronutrien termasuk lipid ditandai oleh hati yang akan mengubah kelebihan glukosa menjadi trigliserida sehingga kadar trigliserida meningkat. Kemampuan lipoprotein dalam mengangkut trigliserida terbatas sehingga sebagian tidak terlarut akibatnya menimbulkan endapan kolesterol pada dinding pembuluh darah dan mengakibatkan rongga pembuluh darah menyempit dan pasokan darah ke sel jaringan organ berkurang⁸.

Salah satu upaya yang dapat dilakukan dalam penanganan diabetes mellitus adalah dengan pemanfaatan pangan lokal. Tomat memiliki kandungan likopen yang diketahui memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Aktivitas likopen sebagai antioksidan diketahui dua kali lebih kuat daripada β -karoten dan sepuluh kali lipat dibandingkan dengan vitamin E. Kandungan likopen berkisar antara 0,85-13,6 mg/100 g tomat. Likopen menunjukkan efek memperbaiki kondisi resistensi insulin, menurunkan kadar lemak dan glukosa darah^{9,10}.

Tomat memiliki sifat mudah rusak dalam keadaan segar sebab tomat memiliki kandungan air yang tinggi. Hal ini menyebabkan tomat mudah busuk dan menimbulkan kerugian selama masa panen dan penyimpanan. Kerugian dalam produksi tomat juga dapat diakibatkan oleh praktik penanganan pascapanen yang tidak optimal. Oleh karena itu pencegahan kerugian sangat penting dilakukan terutama di negara seperti Indonesia yang populasinya merupakan konsumen tomat sepanjang tahun¹¹.

Tepung tomat merupakan salah satu olahan tomat yang melewati proses pengeringan dan penghalusan sebelumnya hingga menjadi bubuk tepung. Pengeringan tomat menggunakan metode *oven dried* pada suhu 60°C selama 6 jam yang kemudian dihaluskan dan diayak untuk mendapatkan tepung yang lebih halus¹². Tepung tomat berpengaruh pada penghematan berat, meminimalkan biaya pengemasan dan memungkinkan penyimpanan produk pada suhu kamar. Pengolahan tepung tomat merupakan alternatif untuk memperpanjang umur simpan tomat dan menjaga karakteristik kandungan likopen. Kandungan likopen pada tomat meningkat sebanyak 4 kali lebih banyak jika tomat diproses menjadi produk olahan

dibandingkan dengan tomat segar. Penelitian pada *in vitro* menunjukkan tomat yang dikeringkan memberikan bioavailabilitas likopen lebih tinggi dibandingkan dengan tomat segar dan tomat kalengan^{13,14,15}

Intervensi tepung tomat pada penelitian ini menggunakan dosis 222 mg/200 g berat badan/hari dan dosis 444 mg/200 g berat badan/hari. Dosis ini digunakan berdasarkan asupan harian likopen pada manusia sebesar 7,4 mg/hari¹⁶. Angka tersebut kemudian dikonversikan ke tikus sebesar 0,018 sehingga perhitungan dosis untuk tikus dengan berat badan 200 g sebesar 0,1332 mg/hari. Kandungan likopen pada tepung tomat yang dilakukan pada penelitian sebelumnya yaitu 30 mg/100 g sehingga diperoleh perhitungan dosis pada penelitian ini 444 mg¹⁷. Tikus Wistar berusia 8 minggu digunakan pada penelitian ini. Penelitian tentang tepung tomat terhadap kadar glukosa darah, trigliserida dan interleukin-6 belum pernah diuji secara *in vitro* pada hewan coba dan manusia sehingga mendorong peneliti untuk mengetahui pengaruh pemberian tepung tomat (*Solanum lycopersicum* L) terhadap kadar glukosa darah, trigliserida, dan interleukin-6 (IL-6) pada tikus yang mengalami diabetes mellitus.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian *true experimental* dengan *post control group design*. Pembuatan tepung tomat, pemeliharaan hewan coba, dan pemeriksaan biokimia sampel dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Seluruh pelaksanaan penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan sertifikat No. 91/EC/H/FK- UNDIP/VIII/2021

Sampel penelitian adalah tikus putih jantan Wistar dari Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian, yaitu tikus jantan Wistar, umur 8-12 minggu, berat badan 150 g-200 g dan kondisi sehat. *Drop-out* jika selama penelitian berlangsung sampel tidak mau makan, luka atau cacat, sakit dan mati. Besar sampel minimal untuk tiap kelompok ditentukan berdasarkan WHO terkait penggunaan sampel hewan coba untuk pemberian *herbal medicine*, yaitu 5 ekor/kelompok¹⁸. Antisipasi *drop-out* ditambah satu ekor tikus sehingga total keseluruhan 24 ekor tikus. Tiap kelompok terdapat 6 ekor tikus.

Bahan penelitian yaitu tepung tomat,

pakan standar, *streptozotocin*, *sodium citrate buffer*, nikotinamida, *natrium clorida*, reagen untuk pemeriksaan glukosa darah sewaktu, reagen untuk pemeriksaan kadar trigliserida, dan kit untuk pemeriksaan Interleukin-6. Alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa *cabinet drayer*, *grinder*, *homogenizer mixer*, kandang hewan, wadah pakan standar dan minum, masker, sarung tangan, sonde lambung, timbangan digital, mikropipet, spuit injeksi, mikrokapiler, rak tabung reaksi, pipet mikro, sentrifuge, alat pemeriksaan kadar glukosa darah, alat pemeriksaan kadar trigliserida, dan alat pemeriksaan interleukin-6 (IL-6).

Masa adaptasi 24 ekor tikus dilakukan selama 7 hari dengan suhu ruang dan pencahayaan selama 12 jam, menggunakan kandang untuk setiap kelompok, kemudian diberi pakan standar sebanyak 20 g/hari dan air minum secara *ad libitum*. Penimbangan berat badan tikus dilakukan disaat awal adaptasi, sebelum dan sesudah pemberian *high fat diet* (HFD), setelah pemberian *Nicotinamida* dan *Streptozotocin* (NA+STZ) dan seminggu sekali saat proses pemberian intervensi hingga penelitian berakhir.

Setelah masa adaptasi 24 tikus dibagi menjadi 4 kelompok untuk dikondisikan diet tinggi lemak selama 14 hari yaitu kelompok tikus K+, P1 dan P2 diberi HFD dan STZ+NA, sedangkan kelompok tikus K- diberi pakan standar. Pemberian HFD dimaksudkan untuk mengkondisikan agar tikus mengalami obesitas. HFD yang diberikan pada penelitian ini terdiri dari 10% minyak babi dan 2 ml kuning telur yang dicampurkan ke pakan standar AD II. Setelah pemberian diet tinggi lemak selama 2 minggu, tikus diinduksi *nicotinamida* sebanyak 110 mg/kg BB yang dilarutkan dengan larutan NaCl sebanyak 1,5 ml/100 gram BB tikus dan diinduksi secara intraperitoneal dan 15 menit kemudian diinduksi dengan *streptozotocin* sebanyak 45 mg/kgBB yang dilarutkan dengan *buffer citrate* secara intraperitoneal. *Streptozotocin* merupakan antibiotik yang bersifat merusak sel β pankreas sehingga mengalami penurunan produksi insulin. Kondisi diabetes akan terlihat 72 jam setelah induksi. Tikus kemudian diambil darahnya sebanyak 2 ml untuk dianalisis kadar glukosa darah sewaktu.

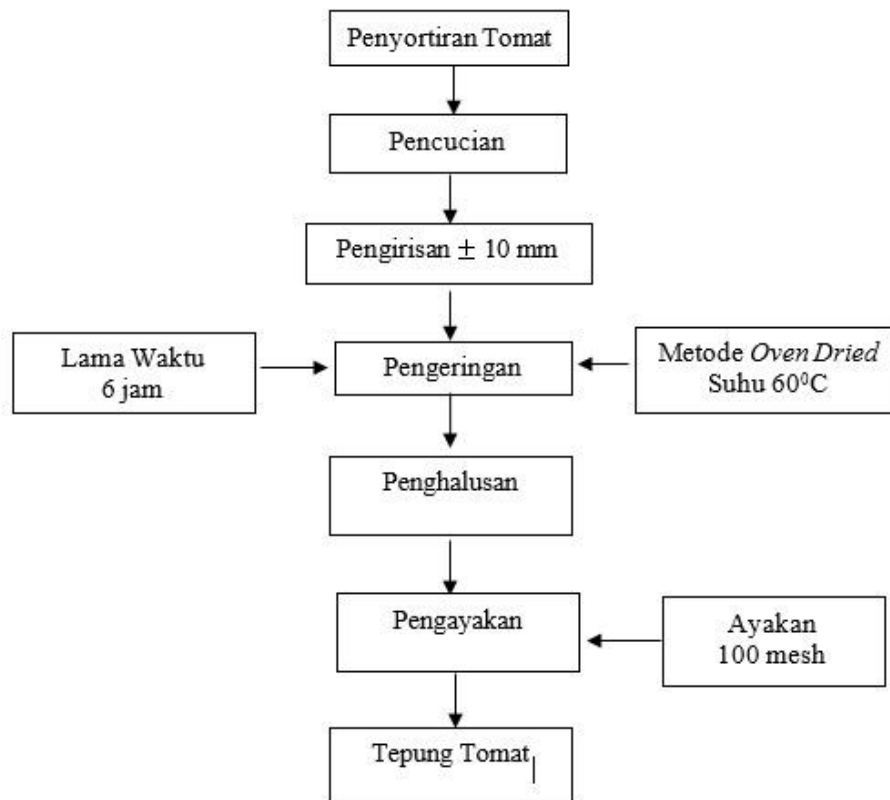
Masa intervensi selama 28 hari, kelompok perlakuan P1 dan P2 masing-masing diberi tepung tomat dosis 222 mg/200 g BB tikus /hari dan dosis 444 mg/200 g BB tikus/hari melalui sonde, pakan standar sebanyak 20 g dan air minum secara *ad libitum*. Kelompok K- dan K+ hanya

diberikan pakan standar sebanyak 20 g dan air minum *ad libitum*. Setelah intervensi tepung tomat selesai dilakukan selama 28 hari, diambil darah tikus sebanyak 2 ml melalui *plexusretroorbitalis* untuk dianalisis kadar glukosa darah, trigliserida dan interleukin-6 setelah intervensi. Data penunjang yaitu berat badan tikus masa pengkondisian dan intervensi pada semua kelompok. Pengambilan data berat badan dilakukan setiap minggu, data berdistribusi normal dianalisis menggunakan uji statistik

Paired T-Test. Data kadar glukosa darah, trigliserida dan IL-6 diukur dengan uji parametrik *One Way Anova* dilanjut *Pos Hoc Bonferroni*

Proses Pembuatan Tepung Tomat

Pembuatan tepung tomat pada penelitian ini dilakukan satu kali untuk dapat digunakan selama masa intervensi penelitian. Tepung tomat kemudian disimpan di lemari pendingin suhu 8°C selama 7 hari sebelum diberikan pada tikus yang menjadi hewancoba pada penelitian ini.



Gambar 1. Proses Pembuatan tepung Tomat

HASIL

Aktivitas antioksidan yang terdapat pada tepung tomat dalam penelitian ini sebesar 11,54%. Dari 24 tikus yang digunakan dalam penelitian ini, seluruhnya tidak ada yang mengalami *drop out* hingga akhir penelitian. Karakteristik tikus pada masa adaptasi memiliki rata-rata berat badan 186 – 189 g. Pada penelitian ini dilakukan penimbangan berat badan sebelum dan sesudah diberi HFD. Penimbangan juga dilakukan setiap minggu selama masa intervensi selesai selama 28 hari. Penimbangan berat badan pada masa pemberian HFD dilakukan setiap minggu. Penimbangan berat badan selama pemberian HFD dilakukan untuk mengetahui apakah HFD yang diberikan dapat meningkatkan berat badan pada tikus.

Berdasarkan hasil uji *Paired T Test* dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan yang bermakna sebelum dan setelah diberikan HFD ($p=0,000$). Berdasarkan uji *One Way ANOVA* terdapat perbedaan bermakna terhadap perubahan berat badan tikus antar kelompok dengan nilai $p = 0,000$. Secara keseluruhan dapat diketahui persentase penambahan berat badan yang paling banyak yaitu terjadi pada kelompok yang diberi HFD dengan penambahan berat badan sekitar 22 % dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan pakan standar penambahan berat badan yang terjadi hanya sekitar 7%.

Tabel 1. Perubahan Rerata Berat Badan (g) Sebelum dan Setelah Pemberian HFD

Kelompok Perlakuan	Berat Badan Tikus (gram)		Persen (%)	p	Δ (Mean $\pm$ SD)
	Sebelum (Mean $\pm$ SD)	Setelah (Mean $\pm$ SD)			
K (-)	186,17 $\pm$ 2,31	200,17 $\pm$ 3,01	7,52 $\pm$ 0,36	0,000	14,00 $\pm$ 0,63
K (+)	188,00 $\pm$ 2,36	230,83 $\pm$ 2,31	22,78 $\pm$ 0,39	0,000	42,83 $\pm$ 0,40
P1	186,67 $\pm$ 3,14	229,17 $\pm$ 3,18	22,77 $\pm$ 0,48	0,000	42,50 $\pm$ 0,54
P2	189,33 $\pm$ 3,72	231,83 $\pm$ 3,86	22,45 $\pm$ 0,59	0,000	42,50 $\pm$ 0,83
<i>p</i> ¹	0,000				

p=paired *t*-test*p*¹=One way ANOVA**Tabel 2. Uji Post Hoc Bonferroni Perubahan Rerata BB Sebelum dan Setelah HFD**

Kelompok perlakuan	Δ Berat badan	K (-)	K (+)	Nilai <i>p</i>	
				P1	P2
K (-)	14,00 $\pm$ 0,63	-	0,006	0,000	0,000
K (+)	42,83 $\pm$ 0,40	-	-	0,000	0,000
P1	42,50 $\pm$ 0,54	-	-	-	1,000
P2	42,50 $\pm$ 0,83	-	-	-	-

p= Post Hoc Bonferroni

Tabel 2 menunjukkan Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* ditemukan bahwa terdapat perbedaan berat badan yang signifikan (*p*<0,05) antara kelompok K- jika dibandingkan dengan kelompok

P1 dan P2. Terdapat perbedaan berat badan yang signifikan pada kelompok K+ jika dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2.

Tabel 3. Perubahan Rerata Berat Badan (g) Sebelum dan Setelah Pemberian Tepung Tomat

Kelompok Perlakuan	Berat Badan Tikus (gram)		Persen (%)	<i>p</i>	Δ (Mean $\pm$ SD)
	Sebelum (Mean $\pm$ SD)	Setelah (Mean $\pm$ SD)			
K (-)	205,50 $\pm$ 2,58	234,33 $\pm$ 3,01	14,03 $\pm$ 0,32	0,000	28,83 $\pm$ 0,75
K (+)	222,00 $\pm$ 2,60	248,67 $\pm$ 3,07	12,01 $\pm$ 0,53	0,000	26,66 $\pm$ 1,21
P1	220,83 $\pm$ 3,54	244,17 $\pm$ 3,76	10,56 $\pm$ 0,48	0,000	23,33 $\pm$ 1,03
P2	223,50 $\pm$ 4,76	247,17 $\pm$ 4,44	10,59 $\pm$ 0,50	0,000	23,66 $\pm$ 0,81
<i>p</i> ¹	0,000				

p=Paired *t*-test*p*¹=One way ANOVA

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan berat badan yang bermakna pada masing-masing kelompok sebelum dan setelah intervensi tepung tomat (*p*=0.000). Hasil

uji *One Way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna terhadap perubahan BB tikus antar kelompok dengan nilai *p*=0,000.

Tabel 4. Uji Post Hoc Bonferroni Perubahan Rerata BB Sebelum dan Setelah Pemberian Tepung Tomat

Kelompok perlakuan	Δ Berat Badan	Nilai <i>p</i>			
		K (-)	K (+)	P1	P2
K (-)	28,83 $\pm$ 0,75	-	0,006	0,000	0,000
K (+)	26,66 $\pm$ 1,21	-	-	0,000	0,000
P1	23,33 $\pm$ 1,03	-	-	-	1,000
P2	23,66 $\pm$ 0,81	-	-	-	-

Post Hoc Bonferroni

Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok K- yaitu kelompok yang hanya diberi pakan standar dibandingkan dengan P1 dan P2 yaitu kelompok yang diberi tepung tomat dengan

dosis 222 mg/200 g BB dan 444 mg/200 g BB. Terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok K+ dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2 yang diberi tepung tomat dengan dosis 222 mg/200 g BB dan 444 mg/200 g BB.

Tabel 5. Kadar Glukosa Darah Sewaktu (GDS) Pada Tikus

Kelompok Perlakuan	Kadar GDS	Nilai p^1			
		K (-)	K (+)	P1	P2
K (-)	68,67 ± 2,73	-	1,000	0,000*	0,000*
K (+)	268,00 ± 1,67	-	-	0,000*	0,000*
P1	106,17 ± 213	-	-	-	0,007
P2	99,00 ± 1,41	-	-	-	-
p	0,000				

* = nilai $p < 0,05$ bermakna p = One Way ANOVA p^1 = Post Hoc Bonferroni

Uji *One Way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar glukosa darah sewaktu antar kelompok yang dibuktikan dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Hasil uji kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Bonferroni*. Uji *Post Hoc Bonferroni* dilakukan untuk mengetahui antar kelompok mana yang memiliki perbedaan pada kadar glukosa darah sewaktu setelah pemberian tepung tomat. Berdasarkan hasil

uji diketahui bahwa kelompok K- dengan K+ tidak terdapat perbedaan pada kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah sewaktu pada kelompok K- berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2. Kadar glukosa darah sewaktu pada kelompok K+ berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2.

Tabel 6. Kadar Triglisierida Pada Tikus

Kelompok Perlakuan	Kadar Triglisierida	Nilai p^1			
		K (-)	K (+)	P1	P2
K (-)	75,83 ± 3,48	-	0,000*	0,000*	0,770
K (+)	130,50 ± 4,41	-	-	0,000*	0,000*
P1	85,50 ± 2,73	-	-	-	0,013*
P2	78,83 ± 1,94	-	-	-	-
p	0,000				

Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA* terdapat perbedaan yang bermakna antar ke empat kelompok perlakuan ($p < 0,000$). Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* menunjukkan bahwa kadar triglisierida pada kelompok K- berbeda signifikan dengan kadar triglisierida kelompok K+ dan P1 ($p < 0,05$). Kadar triglisierida pada kelompok K+ berbeda signifikan jika dibandingkan dengan

kadar triglisierida kelompok P1 dan P2. Hal yang sama juga terjadi pada kelompok P1 (dosis 222 mg/200 g BB) memiliki kadar triglisierida yang berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok P2. Kadar triglisierida pada kelompok K- tidak berbeda signifikan dengan kadar triglisierida kelompok P2.

Tabel 7. Kadar Interleukin-6 Pada Tikus

Kelompok Perlakuan	Kadar Interleukin 6	Nilai p^1			
		K (-)	K (+)	P1	P2
K (-)	26,67 ± 0,516	-	0,000*	0,000*	0,000*
K (+)	82,83 ± 0,983	-	-	0,000*	0,000*
P1	47,33 ± 1,366	-	-	-	0,000*
P2	31,83 ± 1,472	-	-	-	-
p	0,000				

* = nilai $p < 0,05$ bermakna p = One Way ANOVA p^1 = Post Hoc Bonferroni

Tabel diatas menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kadar interleukin-6 pada seluruh kelompok ($p = 0,000$). Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* ditemukan bahwa kadar interleukin-6 pada kelompok K- berbeda signifikan dengan kadar Interleukin-6 kelompok K+, P1 dan P2 ($p < 0,05$). Kadar Interleukin-6 pada kelompok K+ berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2. Hal

yang sama juga terjadi pada kelompok P1 (dosis tepung tomat 222 mg/200 g BB) berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kadar Interleukin-6 kelompok P2.

PEMBAHASAN

Hewan coba pada penelitian ini diberikan *high fat diet* (HFD) selama dua minggu. Hasilnya menunjukkan terdapat peningkatan berat badan.

Pemberian HFD dimaksudkan untuk mengkondisikan agar tikus mengalami obesitas. Adiposit yang merupakan penyusun jaringan adiposa akan mengalami hipertrofi yang menyebabkan hipoksia dan mengaktivasi jalur *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B). NF- κ B selanjutnya akan mensekresikan sitokin proinflamasi salah satunya yaitu Interleukin-6. Sitokin yang dikeluarkan dapat merangsang inflamasi pada pankreas sehingga menyebabkan resistensi insulin^{19,20}.

Rata-rata peningkatan berat badan tikus setelah diberi HFD pada penelitian ini yaitu sebesar $\pm 22\%$. Hal ini sejalan dengan penelitian Kubant (2018) yang menunjukkan pemberian HFD dapat meningkatkan berat badan hewan coba berkisar antara 9% - 23%²¹. Peningkatan berat badan setelah pemberian HFD dapat disebabkan oleh komposisi makronutrien. Komposisi HFD pada pakan hewan coba berpengaruh terhadap besarnya asupan energi yang kemudian akan meningkatkan berat badan hewan coba. Pemberian HFD sebagai sumber utama energi menyebabkan penyimpanan massa lemak yang lebih besar sehingga berat badan hewan coba menjadi meningkat^{22,23,24}.

Hewan coba yang telah diberi HFD kemudian diinduksi dengan *streptozotocin* (STZ) dan *nicotinamida* (NA). Pemberian induksi *streptozotocin* menyebabkan sel beta pankreas mengalami kematian sehingga terjadi gangguan sekresi insulin. Hal ini yang menyebabkan terjadinya kondisi diabetes mellitus pada hewan coba. Kondisi diabetes mellitus ditunjukkan dengan adanya gangguan metabolik yang disebabkan ketidakmampuan pankreas dalam menghasilkan insulin yang berperan penting terhadap keseimbangan glukosa darah²⁵.

Intervensi pada penelitian ini dilakukan dengan memberikan tepung tomat dengan dosis 222 mg/200 g dan 444 mg/200 g BB hewan coba. Hasilnya seluruh kelompok menunjukkan peningkatan berat badan setelah diberi tepung tomat. Pada kelompok P1 dan P2 yang diberi tepung tomat menunjukkan terjadi penurunan glukosa darah sewaktu. Penurunan kadar glukosa darah berkaitan dengan likopen pada tepung tomat yang berperan sebagai salah satu antioksidan yang sangat kuat. Likopen adalah bagian dari karotenoid yang tersusun dari karbon dan hidrogen. Likopen adalah penyusun terbanyak senyawa karotenoid yang menyusun tomat yang berkisar lebih dari 50%. Likopen berbentuk *all trans* dengan molekul panjang dan lurus serta terikat dengan ikatan konjugasi dan memiliki warna merah. Struktur likopen ini mendukung

besarnya potensi sebagai antioksidan, yang mana aktivitasnya lebih besar dibandingkan dengan beta karoten dan vitamin E. Likopen merupakan pigmen karoten terang yang banyak terdapat pada buah yang berwarna terang, salah satunya yaitu tomat. Likopen berperan penting dalam biosintesa karotenoid seperti beta karoten, pigmentasi, fotosintesis dan fotoproteksi^{26,27,28,29}.

Produk olahan tomat memiliki kandungan likopen lebih banyak dibandingkan dengan tomat segar³⁰. Variasi jumlah likopen dalam tomat segar dan produk olahan tomat bergantung pada kematangan, lokasi geografis budidaya, dan jenis pengolahan tomat. Jumlah likopen pada tomat segar berkisar antara 1,9 – 6,5 mg/100 g, dan akan lebih tinggi pada produk olahan tomat^{31,32}. Penelitian yang dilakukan Kujawska (2020) menunjukkan kandungan likopen pada olahan saos tomat yaitu 9,56 mg/100 g³³. Suhu memiliki peran penting dalam pembentukan likopen. Peningkatan suhu hingga kurang dari 100°C menyebabkan pembentukan likopen yang semakin banyak. Hal ini dikarenakan likopen pada tomat yang terikat dengan membrane selama proses pemasakan mengalami kelemahan dan akhirnya terlepas. Peningkatan suhu likopen perlu diperhatikan karena likopen pada suhu diatas 100°C dapat mengalami kerusakan³⁴. Likopen yang terdapat pada tomat akan lebih mudah diserap oleh tubuh setelah diproses menjadi produk olahan³⁵. Kandungan likopen tertinggi berada pada tomat dengan kematangan *red-ripe* yaitu sebesar 48,3 μ g/g³⁶. Penelitian Novita (2015) membuktikan tingkat kematangan pada tomat signifikan terhadap pembentukan kadar likopen. Semakin tinggi tingkat kematangan tomat > 70% kulit merah mempunyai kadar likopen yang lebih tinggi³⁷.

Likopen berperan dalam pengaturan peningkatan insulin sehingga dikatakan sebagai antidiabetik. Tepung tomat yang digunakan pada penelitian ini memiliki aktivitas antioksidan sebesar 11,54%. Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu tidak dapat menguji kandungan likopen pada tomat segar dan tepung tomat. Pemeriksaan kadar likopen dilakukan oleh NHANES atau *National Health and Nutrition Examination Survey* (Survei Pemeriksaan Gizi dan Kesehatan nasional Amerika Serikat) pada 1.010 subjek dengan 277 subjek diantaranya mengalami prediabetes dan 148 subjek penderita diabetes mellitus. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa kadar likopen subjek prediabetes lebih rendah 7% dibandingkan dengan subjek yang tidak mengalami prediabetes, sementara pada subjek penderita diabetes mellitus

kadar likopen lebih rendah 17% dibandingkan dengan subjek yang memiliki kadar glukosa normal. Likopen dapat meningkatkan toleransi sel terhadap glukosa karena pankreas mampu menghasilkan insulin dan menurunkan resistensi hormon insulin sehingga kelebihan gula darah dapat teratasi. Likopen melindungi biomolekul lipid, protein dan DNA dari sel β dari radikal bebas sehingga pankreas dapat menghasilkan hormon insulin yang berguna untuk menghambat resistensi insulin^{38,39}.

Dalam hal ini likopen menghambat resistensi hormon insulin sehingga toleransi glukosa menjadi meningkat dan peningkatan glukosa darah dapat teratasi³⁵. Tomat memiliki serat sebanyak 1,2 g/100 g tomat merah. Tepung tomat juga diketahui memiliki serat pangan tidak larut yaitu hemiselulosa. Serat ini yang kemudian mengurangi peningkatan kadar glukosa darah dengan mengurangi proses glukoneogenesis, yang kemudian meningkatkan sekresi insulin sehingga glukosa darah dapat terkontrol. Serat menurunkan kadar glukosa darah juga dengan menurunkan efisiensi penyerapan karbohidrat yang mengakibatkan respon insulin mengalami penurunan. Respon insulin yang menurun menyebabkan pankreas bekerja lebih ringan sehingga dapat membantu pankreas dalam memproduksi insulin⁴⁰.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan kadar trigliserida tikus pada keempat kelompok. Peran likopen dalam menurunkan kadar trigliserida yaitu berkaitan dengan peningkatan enzim lipoprotein lipase yang menghidrolisis kilomikron atau VLDL. Kadar trigliserida dapat dipengaruhi oleh aktivitas fisik serta makanan yang dikonsumsi individu baik dari jenis dan jumlah. Likopen diketahui dapat menurunkan VLDL. Penurunan VLDL ini yang kemudian berpengaruh dalam penurunan kadar trigliserida. Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa likopen pada tomat menurunkan kadar trigliserida sekitar 8%⁴¹.

Tomat diketahui memiliki kandungan 9-oxo-oda yang dapat berubah bentuk menjadi 13-octadecadienoic acid (13-oxo-oda). Perubahan ini menyebabkan potensi yang lebih baik, sebab 13-oxo-oda adalah agonist *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR α) yang mana PPAR α adalah reseptor yang berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mengatur homeostasis energi termasuk metabolisme glukosa dan lipid. PPAR α berperan sebagai pengatur oksidasi lemak dengan mengontrol transkripsi gen target, sehingga PPAR α diekspresikan terutama dalam jaringan

dengan kapasitas katabolik tinggi lipid seperti hati, otot dan jaringan adiposa. Aktivasi PPAR α meningkatkan oksidasi asam lemak di hati dan menurunkan tingkat sirkulasi lipid pada tikus obesitas dan diabetes. Pengaturan aktivasi PPAR α merupakan hal terpenting dalam penanganan penyakit terkait dengan gangguan metabolisme lipid. Tikus dengan obesitas dan diabetes mellitus melalui asam 9-okso 10, 12 oktadekadienoat (9-oxo-ODA) yang diperoleh dari tomat dapat menghambat peningkatan kadar trigliserida yang dihasilkan dari diet tinggi lemak dan berfungsi sebagai agonis PPAR α . Penghambatan peningkatan trigliserida terjadi melalui aktivasi PPAR α di jaringan perifer seperti hati dan otot. 9-oxo-ODA meningkatkan oksidasi asam lemak melalui aktivasi PPAR α dan mengakibatkan penghambatan akumulasi trigliserida^{42,43,44}.

Penurunan trigliserida dapat terjadi disebabkan adanya ikatan antara ligan dengan PPAR α yang mengaktifkan PPAR α . Aktivasi dari PPAR menyebabkan terjadinya oksidasi asam lemak di jaringan sehingga membantu menurunkan kadar trigliserida dalam darah. Penelitian pada tikus yang dikondisikan obesitas dan diabetes mellitus diberikan diet tinggi lemak dan 0,02% dan 0,05% 13-oxo-ODA yang merupakan bentuk isomer dari 9-oxo menunjukkan terdapat penurunan yang signifikan pada konsentrasi trigliserida tikus yang diberi 0,05% 13-oxo-ODA selama 4 minggu. Penelitian ini menyimpulkan bahwa 13-oxo-ODA sebagai aktivator PPAR α yang menurunkan kadar trigliserida. Pada penelitian sebelumnya, pemberian likopen terbukti menurunkan kadar trigliserida 41,4 g/dl pada individu yang mengalami dislipidemia⁴⁴.

Hasil penelitian pemberian tepung tomat selama 28 hari berpengaruh menurunkan kadar IL-6 pada tikus. Kadar IL-6 lebih rendah pada kelompok tepung tomat dengan dosis 444 mg/200 g tikus dibandingkan dengan kelompok tepung tomat dosis 222 mg/200 g BB tikus. Berdasarkan hal ini maka dapat disebutkan bahwa semakin tinggi dosis tepung tomat semakin rendah kadar IL-6. Terjadinya peningkatan sitokin proinflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6) disebabkan salah satunya karena terjadi peningkatan penyimpanan energi berlebih yang disimpan dalam bentuk lemak. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Kalaivani (2019) yang menyebutkan terjadi peningkatan IL-6 pada hewan coba yang diberi HFD⁴⁵.

Likopen pada tepung tomat diketahui mampu menghambat aktivasi NF-kB dan ekspresi

IL-6. NF- κ B adalah faktor transkripsi yang mengatur aktivasi berbagai macam gen yang merespon sinyal imun atau inflamasi, termasuk mendorong sitokin proinflamasi. NF- κ B mengaktifkan banyak gen inflamasi, salah satunya yaitu IL-6. Efek antiinflamasi dari likopen pada tepung tomat yaitu dengan menghambat aktivasi NF- κ B sehingga menghasilkan penurunan atau penghambatan ekspresi sitokin inflamasi IL-6. Penghambatan ekspresi IL-6 mengakibatkan penurunan fosforilasi Ser/Thr yang menghambat reseptor insulin substrat 1 dalam menangkap insulin dan memberi sinyal GLUT 4. Akibat penghambatan IL-6, GLUT 4 dapat mentransport glukosa ke sel sehingga tidak terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Suplementasi likopen selama 4 minggu dengan dosis 4 g/BB tikus menunjukkan terjadinya penurunan kadar IL-6^{46,47}

Senyawa bioaktif lain yang terdapat pada tepung tomat, quercetin yang merupakan flavonoid diketahui terlibat dalam homeostasis glukosa, sekresi insulin dan pemanfaatan glukosa di jaringan perifer. Quercetin merangsang pengambilan glukosa dalam sel otot melalui stimulasi translokasi GLUT 4. Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa pemberian quercetin pada tikus yang mengalami diabetes mellitus menunjukkan potensi sekresi insulin, melindungi sel β dari kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh H₂O₂ dalam sel. Penelitian lain juga menunjukkan tikus yang diberi Streptozotocin dan diberi quercetin mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan dosis 10,25 dan 50 mg/kg BB tikus. Melalui mekanisme ini, efektivitas seluruh senyawa, termasuk likopen dan quercetin yang terdapat pada tepung tomat semakin besar berperan secara sinergis menurunkan kadar glukosa darah⁴⁸.

SIMPULAN

Kesimpulan pada penelitian ini yaitu pemberian tepung tomat dengan dosis 222 mg/200 g dan 444 mg/200 g berat badan/hari berpengaruh menurunkan kadar glukosa darah sewaktu, trigliserida, dan Interleukin-6 pada tikus yang mengalami diabetes mellitus.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterima kasih kepada Bapak Yuli Yanto selaku Teknisi Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Antar Universitas (PSPG PAU) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta atas bantuannya selama penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Parveen N, Roy A, Prasad P. Diabetes Mellitus – Pathophysiology & Herbal Management. UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences. 2017; 5(5) : 34- 42.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice. 2018 : 271 – 281.
3. Badan Litbang Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nasional. Jakarta. 2018.
4. Paleva R. Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas. Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada. 2019; 10(2) : 354- 358.
5. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression. 2017; 27 (3) :229 – 236. Available from : <https://doi.org/10.1615/critreveukaryotgenee.xpr.2017019712>
6. Bashir H, Bhat SA, Majid S, Hamid R, Koul RK, Rehman MU, et al. Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP) biochemical hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran (MIJRI). 2020; 34(5) : 1 – 6.
7. Ullah A, Khan A, Khan I. Diabetes mellitus and oxidative stress - A concisereview. Saudi Pharmaceutical Journal. 2016; 24 : 547 – 553. Available from : <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
8. Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism : More than Diabetic Dyslipidemia. Diabetes & Metabolism Journal. 2015; 39 : 353– 362. Available from : <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.5.353>
9. Kong KW, Khoo HE, Prasad KN, Ismail A, Tan CP, Rajab NF. Revealing the Power of the Natural Red Pigment Lycopene. Molecules. 2015; 15 (2): 959 – 987. Available from : <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811518-3.00013-2>
10. Yin Y, Zheng Z, Jiang Z. Effect of lycopene on metabolism of glycolipid in type 2 diabetic rats. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020; 109 : 2070 – 2077. Available from : <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.100>

11. Durigon A, Souza PG, Carciofi BAM, Laurindo JB. Cast-Tape Drying of Tomato Juice for the Production of Powdered Tomato. Food and Bioproducts Processing. 2016; 2(6): 1 – 16. Available from : <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2016.06.019>
12. Shah, S, Singh R, Praskash H. Nutritional Evaluation of Tomato Powder. Journal Food Science Nutrition. 2022; 5(3) : 112
13. Bhowmik D, Kumar S, Paswan S, Srivasta S. Tomat-A Natural Medicine and Its Health Benefits. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.2012; 1(1) : 24 – 36.
14. Farooq S, Rather SA, Gull A, Ganai SA, Masoodi FA, Wani SM. Physicochemical and nutraceutical properties of tomato powder as affected by pretreatments, drying methods, and storage period. International Journal of Food Properties. 2020; 23(1) : 797 – 808. Available from : <https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1758716>
15. Porrini M, Riso P. Promises and Perils of Lycopene/ Tomato Supplementation and Cnacer Prevention. American Society for Nutritional Sciences. J. Nutr. 2022; 135 : 2042S – 2045S.
16. Vandevijvere S, Cucu T, Vinkx C. Dietary intake of lycopene by the Belgian adult population. Public Health Nutririon. 2022. 17(2): 248- 255.
17. Srivasta S, Kulshreshtha K. Nutritional Content and Significance of Tomato Powder. Annals of Arid Zone. 2022. 52(2) : 121-124.
18. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine World Health Organization. 2000.
19. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked?. Journal of Biomedical Science. 2016; 23(87) : 1 – 18. Available from : <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0303-y>
20. Cha JH, Kim WK, Ha AW, Kim MH, Chang MJ. Anti-inflammatory effect of lycopene in SW480 in human colorectal cancer cells. Nutrition Research and Practice. 2017; 11(2): 90 – 96.
21. Kubant R, Poon a. N, Sánchez-Hernández D, Domenichiello a. F, Huot PSP, Pannia E, et al. A comparison of effects of lard and hydrogenated vegetable shortening on the development of high- fat diet-induced obesity in rats. Nutr Diabetes. 2015;5(November):1– 6. Available from : <https://doi.org/10.1038/nutd.2015.40>
22. Viggiano E, Mollica M, Lionetti L, Cavaliere G, Trinchese G, Filippo C, et al. Effects of An High Fat Diet Enriched in Lard or Fish Oil on The Hypothalamic Amp-Activated Protein Kinase and Inflammatory Mediators. Front Cell Neurosci. 2016;10(JUN):1–8.
23. Son HK, Shin HW, Jang ES, Moon BS, Lee CH, Lee JJ. Comparison of Antiobesity Effects between Gochujangs Produced Using Different Koji Products and Tabasco Hot Sauce in Rats Fed a High-Fat Diet. J Med Food. 2018;21(3):233–43. 93.
24. Bogoriani NW, Putra AAB, Heltiyani WE. The Effect of Intake Duck Egg Yolk on Body Weight, Lipids Profile and Atherosclerosis Diseases in Male Wistar Rats. Int J Pharm Sci Res. 2019;10(2):926–32.
25. Soleyanejad M, Joursaraei SG, Feizi F, Anarkooli IJ. The Effects of Lycopene and Insulin on Histological Changes and the Expression Level of Bcl-2 Family in the Hippocampus of Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Journal of Diabetes research.2017:1-9.
26. Kumar, P. Venkata Naveen, P. Elango, S. Asmathulla, and S. Kavimani. “A Systematic Review on Lycopene and Its Beneficial Effects.”Journal Biomedical and Pharmacology.2017;10 (4): 2113–20
27. Kristina, Alhoi Hendry, Djohan Djohan, I Nyoman Ehrich, Ermi Girsang, and Edy Fachrial. 2019. “Antioxidant and Anticollagenase Activity of Tomato (Solanum Lycopersicum L.) and Lycopene.” Journal American Scientific Research for Engineering, Technology, and Sciences 52 (1): 57–66
28. Ferrer-Dubois, Albys, Yilan FungBoix, Elizabeth Isaac-Alemán, Natalie Beenaerts, and Ann Cuypers. 2018. “Phytochemical Determination of Solanum Lycopersicum L. Fruits Irrigated with Water Treated with Static Magnetic Field.” Revista Cubana de Química 30 (2): 232–42
29. Raiola, Assunta, Maria Manuela Rigano, Roberta Calafiore, Luigi Frusciante, and Amalia Barone. 2014. “Enhancing the HealthPromoting Effects of Tomato Fruit for Biofortified Food.” Mediators of Inflammation 2014.
30. Gioia, Francesco Di, Nikolaos Tzortzakis, Youssef Roupheal, Marios C. Kyriacou, Shirley L. Sampaio, Isabel C.F.R. Ferreira, and Spyridon A. Petropoulos. 2020. “Grown to Be Blue— Antioxidant Properties and Health Effects of Colored Vegetables. Part Ii:

- Leafy, Fruit, and Other Vegetables.” Antioxidants 9 (2): 1–42. Available from : <https://doi.org/10.3390/antiox9020097>
31. Mehta N, Patani P, Singhvi I. A Review on Tomato Lycopene. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2018; 9(3): 916 – 923.
32. Dominguez R, Gullon P, Pateiro M, Munekata PES, Zhang W, Lorenzom. Tomato as Potential Source of Natural Additives for Meat Industry. A Review. 2020; 9(73): 1 – 22. Available from : <https://doi.org/10.3390/antiox9010073>
33. Kujawska M, Ewertowska. Antioxidant effect lycopene-enriched tomato paste on N-nitrosodiethylamine-induced oxidative stress in rats. J Physiol Biochem. 2020; 70: 981 – 990.
34. Shi K, Hu T, Zhang P. Thermal conditions and active substance stability affect the isomerization and degradation of lycopene. Food Research International. 2022; 162
35. Astuti, D., Murwani, H. Pengaruh Pemberian Jus Tomat terhadap Kadar Gula Glukosa Darah Pada Prediabetes. Journal of Nutrition Collage, 2(1).
36. Zebua, Mercy Julinda, Tatiek Kartika Suharsi, and Muhamad Syukur. 2019. “Studi Karakter Fisik Dan Fisiologi Buah Dan Benih Tomat (Solanum Lycopersicum L.) Tora IPB.” Buletin Agrohorti 7 (1): 69.
37. Novita, M., Satriana, Hasmarita, E. 2015. Kandungan Likopen dan karoteniod Buah Tomat pada Berbagai Tingkat Kematangan : Pengaruh Pelapisan Dengan Kitosan dan Penyimpanan. Jurnal Teknologi dan Industri Pertanian. 2015; 7(1) : 35 – 39.
38. Febiola DP, Huzaifah Z. Eze ED, Afodun AM, Sulaiman SO, Ponsiano N, Ezekiel I, Adams MD, et al. Lycopene attenuates diabetes-induced oxidative stress in Wistar rats. Journal of Diabetes and Endocrinology. 2018; 9(2) : 11 – 19.
39. Eze ED, Afodun AM, Sulaiman SO, Ponsiano N, Ezekiel I, Adams MD, et al. Lycopene attenuates diabetes-induced oxidative stress in Wistar rats. Journal of Diabetes and Endocrinology. 2018; 9(2) : 11 – 19.
40. Hossain MK, Dayem AA, Han J, Yin Y, Kim K, Saha SK, et al. Molecular Mechanisms of the Anti- Obesity and Anti-Diabetic Properties of Flavonoids. International Journal of Molecular Sciences. 2016; 17 (569): 1 – 32.
41. Collin JK et al. Lycopene From Two Food Sources Does not Affect Antioxidant or Cholesterol Status of Middle-Aged Adult. Nutrition Journal. 2014; 3(88) 100.
42. Kim Y, Hirai S, Goto T, Ohyan C, Takahashi H, Tsugane T et al. Potent PPAR α Activator Derived from Tomato Juice, 13-oxo-9, 11-Octadecadienoic Acid, Decreases Plasma and Hepatic Triglyceride in Obese Diabetic Mice. Plos One. 2016; 7(2) : 1 – 8.
43. Keliat, S., Nasution, Huwainan. Efektivitas Pemberian Jus Tomat Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Darah Pada Tikus Putih Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. Jurnal Ilmiah Kohesi. 2023; 7(4) : 290 – 296.
44. Sugini. Effect of Tomato Juice on Lipid Profile in Dyslipidemia Patients. Jurnal Gizi dan Kesehatan; 11(26) : 87 – 96.
45. Kalaivani a., Uddand Rao VVS, Parim B, Ganapathy S, Nivedha PR, Kancharla SC, et al. Reversal of High Fat Diet Induced Obesity Through Modulating Lipid Metabolic Enzymes & Inflammatory Marker Expression in Rats. Arch Physiol Biochem. 2019; 125(3): 228–34.
46. Cha JH, Kim WK, Ha AW, Kim MH, Chang MJ. Anti-inflammatory effect of lycopene in SW480 in human colorectal cancer cells. Nutrition Research and Practice. 2017; 11(2): 90 – 96.
47. Lee, J., Lim. Lycopene Inhibits IL-6 Expression by Upregulating NQO1 and HO-1 via Activation of Nrf2 in Ethanol/Lipopolysaccharide-Stimulated Pancreatic Acinar Cells. Journal Antioxidants. 2022; 11(519) : 1 – 20. Available from : <https://doi.org/10.3390/antiox11030519>
48. Al-Ishaq RK, Aotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Busselberg D. Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effect: Cellular Mechanisms and Effect to Improve Blood Sugar levels. Biomolecules. 2019; 9(430): 1 – 35.