

Perbaikan kadar trigliserida dan Hs-CRP pada tikus Wistar Diabetes Mellitus tipe 2 dengan biskuit biji bunga matahari

The Improvement of triglyceride and Hs-CRP levels in Wistar Diabetes Mellitus type 2 rats with sunflower seed biscuits

Efina Amanda¹, Achmad Zulfa Juniarto², Diana Nur Afifah^{3*}, Muflihatul Muniroh⁴, Ahmad Ni'matullah Al-Baarri⁵, Deny Yudi Fitranti⁶

¹ Departemen Ilmu Gizi, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

Email: efina.amanda96@gmail.com

² Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

Email: achmadzulfajuniarto@lecturer.undip.ac.id

³ Departemen Ilmu Gizi, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

Email: diananuraffah@live.undip.ac.id

⁴ Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

Email: muflihatulmuniroh@fk.undip.ac.id

⁵ Program Studi Teknologi Pangan, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

Email: albari@live.undip.ac.id

⁶ Departemen Ilmu Gizi, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

Email: denyyudi@live.undip.ac.id

*Korespondensi:

Departemen Ilmu Gizi, Universitas Diponegoro, Jln. Prof. Sudarto SH, Tembalang, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia. Email: diananuraffah@live.undip.ac.id

Riwayat Artikel:

Diterima tanggal 23 Maret 2021; Direvisi tanggal 22 Juni 2021; Disetujui tanggal 14 Agustus 2021; Dipublikasi tanggal 28 Nopember 2021.

Penerbit:



Politeknik Kesehatan Aceh
Kementerian Kesehatan RI

© The Author(s). 2021 **Open Access**



Artikel ini telah dilakukan distribusi berdasarkan atas ketentuan *Lisensi Internasional Creative Commons Attribution 4.0*

Abstract

Diabetes Mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia due to defects in insulin secretion or insulin action. Increased glucose allows free fatty acids to enter as raw material for forming triglycerides. Hs-CRP can be used to identify the most sensitive inflammatory markers in diabetes. This study aims to analyze the effect of sunflower seed biscuits on triglyceride levels and Hs-CRP in Wistar rats with type 2 diabetes mellitus. The method is a true experiment with a randomized pre-post test with a control group design. The research sample size was 24 male Wistar rats, divided into four control groups K(-), K(+), and treatment P1, P2. The intervention was carried out for 28 days, and triglycerides were measured by spectrophotometer, and Hs-CRP was measured using the ELISA method. Statistical analysis used three tests, namely the Paired T-Test, the Kruskal Wallis test, and the Spearman correlation test. There are differences after the intervention and changes between groups with triglyceride values before intervention 145 mg/dl and after intervention 145 mg/dl and Hs-CRP values before intervention 14.8 mg/l and after intervention 14,8 mg/l. Changes between groups of triglyceride and Hs-CRP levels after statistical tests ($p=0,000$) and ($p=0,000$), respectively. The conclusion is a provision of sunflower seed biscuits showed an effect on triglyceride and Hs-CRP levels of type 2 diabetes mellitus rats. The lowest decrease in triglyceride and Hs-CRP levels was found in the treated rats with a dose of 1440 mg / 200 g of rats. **Keywords:** Hs-CRP, sunflower seed biscuits, type 2 diabetes mellitus, triglyceride

Abstrak

Diabetes Mellitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat defek sekresi insulin ataupun aksi insulin. Glukosa yang meningkat membuat asam lemak bebas masuk sebagai bahan baku pembentuk trigliserida. Hs-CRP dapat digunakan untuk melihat penanda inflamasi paling sensitif pada diabetes. Tujuan penelitian untuk menganalisis pengaruh pemberian biskuit biji bunga matahari terhadap kadar trigliserida dan Hs-CRP pada tikus wistar diabetes mellitus tipe 2. Metode penelitian adalah *true experiment* dengan *randomized prepost test with control group design*. Sampel merupakan tikus Wistar jantan sebanyak 24 ekor, dibagi menjadi 4 kelompok kontrol K(-), K(+), dan perlakuan P1, P2. Intervensi dilakuakn 28 hari, Trigliserida diukur dengan spektrofotometer dan Hs-CRP diukur menggunakan metode *ELISA*. Analisis statistik yang digunakan, yaitu *Paired T-Test*, uji *Kruskal Wallis*, dan uji korelasi *Spearman*. Hasil, terdapat perbedaan setelah pemberian intervensi maupun perubahan antar kelompok dengan nilai Trigliserida sebelum intervensi ≤ 145 mg/dl dan setelah intervensi ≥ 145 mg/dl serta

nilai Hs-CRP sebelum intervensi $\leq 14,8$ mg/l dan setelah intervensi $\geq 14,8$ mg/l. Perubahan antar kelompok kadar trigliserida dan Hs-CRP setelah uji statistik masing-masing ($p=0,000$) dan ($p=0,000$). Simpulan penelitian ini adalah biskuit biji bunga matahari menunjukkan adanya pengaruh pada kadar trigliserida dan Hs-CRP tikus diabetes mellitus tipe 2. Penurunan kadar trigliserida maupun Hs-CRP yang paling rendah terdapat pada kelompok tikus perlakuan pemberian dosis 1440 mg/200 g BB tikus.

Kata Kunci: Biskuit biji bunga matahari, diabetes mellitus tipe 2, trigliserida

Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat defek sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya (Abbas et al., 2020). Hiperglikemia kronis dari DM dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ tubuh terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Zenebe et al., 2019).

Diabetes Mellitus tipe 1 (DMT1) merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas yang mengakibatkan defisiensi insulin, sedangkan Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) berkembang karena penggunaan insulin yang tidak efisien atau produksi insulin yang tidak mencukupi (Christijanti et al., 2019). Kasus DMT2 merupakan kasus diabetes yang paling banyak jika dibanding dengan DMT1 atau DM gestasional. DMT2 merupakan pandemi global, *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama memperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia (Saeedi et al., 2019), dan secara global terdapat 425 juta kasus DMT2 dan diperkirakan akan mencapai 629 juta kasus pada tahun 2045 (Kinasih et al., 2020). Sebagian besar kematian (43%) terjadi di bawah usia 70 tahun, pada tahun 2014 sebanyak 422 juta orang di dunia menderita DM dengan prevalensi 8,5% di antara populasi orang dewasa yang menderita DMT2 (Fauza et al., 2019; WHO, 2018).

Patogenesis DMT2 didasari atas gangguan sekresi insulin dan gangguan kerja insulin akibat ketidakpekaan resistensi insulin yaitu terjadinya penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin oleh stres oksidatif dan penggunaan unsur mineral menciptakan pencegahan stres oksidatif yang memberikan hasil optimal

(Barbagallo, 2015; Umami & Afifah, 2015; Atmadja & Yuniarto, 2019). Pengendalian DM sangat diperlukan dengan cara mengusahakan kadar gula darah mendekati normal. Salah satu pilar utama dalam pengelolaan DM adalah terapi gizi medis. Terapi gizi medis atau dikenal dengan diit atau pengaturan makanan bagi penyandang DM merupakan faktor yang paling penting dalam mengendalikan gula darah (Evert et al., 2013).

DMT2 dapat menyebabkan komplikasi berat seperti pembuluh darah kecil di ginjal, serabut saraf, dan mata. DMT2 dapat meningkatkan stroke dan risiko penyakit jantung (Barbagallo, 2015). DM dapat menyebabkan komplikasi berbagai penyakit jika tidak dikendalikan atau dikontrol perihal asupan makanan. Komplikasi yang terjadi dikarenakan penambahan asupan karbohidrat dan kadar trigliserida yang tidak terkontrol. kadar trigliserida dipengaruhi oleh asupan karbohidrat dan produksi kadar trigliserida di hati. Asupan karbohidrat yang membuat kalori meningkat akan meningkatkan produksi kadar trigliserida (Josten, 2018; Amra, 2018).

C-reactive protein (CRP) merupakan penanda umum peradangan sistemik yang dikaitkan dengan risiko diabetes (Barzilay et al., 2001). Sebuah meta analisis dari 18 penelitian prospektif menemukan bahwa keseluruhan resiko relative (RR) dari DMT2 adalah 1,26 (95% *convident interval*[CI] 1,16-1,37) per 1 log kenaikan mg/l tingkat CRP (Pan et al., 2017). Resistensi insulin dapat meningkatkan kadar CRP pada individu dengan latar belakang genetik maupun metabolik, kadar CRP dalam serum akan meningkat sebagai respon terhadap infeksi akut, tes Hs-CRP akan digunakan untuk melihat penanda inflamasi paling sensitif pada diabetes.

Biji bunga matahari yang memiliki rasa lezat dan renyah secara luas dinilai sebagai makanan yang memiliki dampak kesehatan yang baik (Cheenam & Leena, 2016). Biji bunga matahari mengandung asam linoleat 44% dan

asam oleat 11,7% dalam 100 gramnya. Biji bunga matahari termasuk golongan biji rendah kolesterol sehingga sangat baik untuk Kesehatan (Guo et al., 2017). Asam linoleat dalam biji bunga matahari mampu menurunkan LDL kolesterol darah dan meingkatkan HDL (Akrami et al., 2018). Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa asam lemak tak jenuh dapat menurunkan trigliserida hingga 33% (Miraj, 2016). Biji bunga matahari memiliki aktivitas anti inflamasi yang signifikan, sesuai laporan Universitas *Complutense de Madrid Spanyol* menyatakan bahwa senyawa LPS mengaktifkan RAW 264,5 yang merupakan sel makrofag pada tikus dengan cara bergantung pada konsentrasi produksi NO, PGE2 dan TNF- α serta ekspresi NOS-2 dan COX-2. Selain itu biji bunga matahari memiliki kandungan vitamin E yang berlimpah yang juga mengandung aktifitas anti inflamasi (Jain et al., 2009).

Dunia medis memiliki berbagai pilihan untuk penanggulangan diabetes mellitus baik berupa pengobatan maupun terapi, hingga kini penggunaan pangan fungsional belum banyak dimanfaatkan sebagai pendukung pengobatan diabetes mellitus. Biji bunga matahari memiliki kandungan yang dapat memperbaiki kondisi diabetes mellitus. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melihat bagaimana pengaruh biskuit biji bunga matahari terhadap penanda DMT2 yaitu kadar trigliserida dan Hs-CRP. sehingga perlu dilakukan uji mengenai pengaruh biskuit biji bunga matahari terhadap kadar trigliserida dan Hs-CRP pada tikus wistar diabetes mellitus tipe 2.

Metode

Jenis penelitian yang digunakan adalah true experimental dengan rancangan *pre and post test control group*. Penelitian dan pengumpulan data dilakukan mulai November 2020 – Januari 2021.

Pembuatan biskuit biji bunga matahari dilakukan di Semarang, analisis hasil kadar trigliserida dan Hs-CRP dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta. Subjek yang dijadikan penelitian ialah tikus dengan jenis kelamin jantan wistar berusia 12 minggu, kondisi tikus sehat, berat badan tikus 150-200 gram, kadar gula darah puasa setelah diinduksi *Streptozotocin* (STZ) >200 mg/dl, kriteria eksklusi yaitu tikus mati, tikus diare,

berat badan mengalami penurunan >10% saat penelitian, tikus tidak mau makan atau lemas saat penelitian dilakukan.

Penentuan besar sampel minimal yaitu menggunakan jumlah sampel minimal 5 ekor hewan coba pada tiap kelompok dan ditambahkan 1 ekor hewan coba dari batas minimal, didapatkan jumlah sampel keseluruhan yang dibutuhkan dengan menggunakan rumus *Frederer* sebanyak 24 ekor dengan kriteria inklusi yaitu tikus putih jantan wistar, usia 12 minggu, kondisi sehat, berat tikus 150-200 gram, kadar gula darah puasa setelah diinduksi STZ >200 mg/dl, kadar trigliserida setelah induksi STZ \geq 145 mg/dl, Hs-CRP setelah induksi STZ \geq 14,8 mg/dl, kemudian 6 tikus dalam kondisi DMT2 dikelompokkan menjadi 4 kelompok yang dijelaskan melalui Tabel 1. Variabel bebas penelitian yaitu pemberian biskuit biji bunga matahari, variabel terikat yaitu kadar trigliserida dan Hs-CRP. Variabel terkontrol adalah galur tikus, umur, jenis kelamin, kandang, pakan dan berat badan hewan coba.

Tabel 1. Kelompok tikus perlakuan

Kelompok Tikus	Perlakuan
Kontrol Negatif, K(-)	Tidak diberikan intervensi, (dibiarkan dalam kondisi DMT2)
Kontrol Positif, K(+)	Tikus DMT2 diberikan obat simvastatin 0,18 mg/200 gram BB tikus
Perlakuan 1 (P1)	Tikus DMT2 dengan intervensi dosis 720 mg/200 gram BB tikus
Perlakuan 2 (P2)	Tikus DMT2 dengan intervensi dosis 1440 mg/200 gram BB tikus

Dosis pemberian didasarkan pada perhitungan komposisi biskuit biji bunga matahari yang telah dikonversikan untuk hewan coba dengan cara perkalian kandungan biji bunga matahari per 40 gram biskuit dengan kandungan biji bunga matahari per 100 gram biskuit. Pada dosis pertama yaitu 720 mg (0,72 gram) mengandung biji bunga matahari sebesar 0,504 gram. Sedangkan pada dosis kedua yaitu 1440 mg (1,44 gram) mengandung biji bunga matahari sebesar 1,008 gram, dengan masing-masing kandungan vitamin E 12,68 mg dan 25,36 mg.

Saat perlakuan, tikus kelompok P1 diberikan pakan sebanyak 15 gram pakan standar dan dosis 720 mg, sedangkan P2

diberikan pakan standar yang sama dengan dosis 1440 mg. Pakan standar yang digunakan untuk tikus yaitu COMFEED AD II. COMFEED AD II memiliki kandungan karbohidrat 51%, protein kasar 15%, serat kasar 6%, lemak kasar 7%.

Penelitian dimulai dengan pembuatan biskuit biji bunga matahari terlebih dahulu. Semua bahan pembuatan biskuit yaitu biji bunga matahari (70 gram), oat (10 gram), putih telur (10 gram), margarin (5 gram), dan gula rendah kalori (5 gram).

Tikus 24 ekor dilakukan aklimatisasi selama 7 hari dengan diberi pakan standard dan diberikan minum aquades *ad libitum*. Pasca adaptasi selama 7 hari tikus diberikan pakan *High Fat Diet* selama 14 hari kemudian tikus di injeksi *streptozotocin* (STZ) 45 mg/kgBB dan *nikotiamid* (NA). Penyuntikan NA dilakukan 15 menit sebelum STZ diberikan dengan tujuan mencegah apoptosis sel β pankreas. Tiga hari kemudian tikus dipuaskan 6-8 jam dan diambil darah sebanyak 2 ml melalui proses *plexus retroorbitalis* untuk analisis kadar glukosa darah, kadar trigliserida *pretest* dan Hs-CRP *pretest*. Tikus dinyatakan DMT2 jika kadar gula darah puasa tikus (GDP) >200 mg/dl. Setelah tikus dinyatakan diabetes mellitus tipe 2, kemudian selama 28 hari 12 tikus (kelompok P1 dan P2) tikus diberikan perlakuan sesuai dosis yaitu masing-masing 720 mg dan 1440 mg per tikus per hari.

Data yang dikumpulkan meliputi berat badan tikus yang telah diukur setiap 7 hari sekali dimulai sejak sehari sebelum pemberian intervensi. Setelah 28 masa intervensi akan dilakukan pemeriksaan *posttest* kadar trigliserida dan Hs-CRP masing-masing menggunakan spektrofotometer dan metode *Enzym-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Penelitian ini memperoleh *ethical clearance* dari Komisi Etik Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dr.

Kariadi No. 114/EC/H/FK-UNDIP/XI/2020. Uji statistik dilakukan tiga tahap yaitu dimulai dari uji normalitas data menggunakan uji Saphiro Wilks, kemudian untuk mengetahui perbedaan beda data *pre* dan *posttest* dengan uji *Paired T-Test*, kemudian analisis kedua adalah analisis antar kelompok dengan uji *Kruskal Wallis*, dan analisis yang ketiga adalah analisis korelasi dengan uji korelasi *Spearman*.

Hasil dan Pembahasan

Berat Badan Tikus selama Pemberian HFD

Hasil penelitian (Tabel 2), telah menunjukkan terdapatnya perbedaan yang signifikan antar kelompok sebelum dan setelah pemberian *High Fat Diet* (HFD). Terdapat perbedaan rerata berat badan di antara ke empat kelompok sebelum dan setelah intervensi biskuit biji bunga matahari pada masing-masing kelompok hewan coba. Kelompok K(-) ($p= 0,000$), K(+) ($p= 0,000$), P1 ($p= 0,004$), P2 ($p= 0,000$) mengalami peningkatan berat badan yang signifikan. Hal ini dikarenakan pakan HFD mengandung komposisi dari comfeed II 80% ditambahkan minyak babi 20% dan kolesterol 1,5%.

Hasil uji *kruskal wallis* menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan baik pada kelompok sebelum ($p= 0,445$), sesudah ($p= 0,435$), dan selisih ($p= 0,931$) HFD, hal ini dikarenakan perbedaannya memiliki nilai yang hampir sama, sehingga menjadikan hasil tidak berbeda secara signifikan. Sedangkan pada uji antar kelompok sebelum dan setelah HFD, semua kelompok tikus menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$), hal ini dikarenakan pakan *high fat diet* (HFD) mengandung komposisi dari comfeed II 80%, minyak babi 20% dan kolesterol 1,5%, selain itu pakan HFD juga merupakan makanan yang *palatable* bagi tikus (Fauza et al., 2019).

Tabel 2. Berat badan tikus sebelum dan setelah HFD

Kelompok Perlakuan	Berat Badan Tikus (Rerata \pm SD)				
	Sebelum HFD	Setelah HFD	Nilai p^1	Δ HFD	Δ Persen (%)
K(-)	189,6 \pm 5,00	202,5 \pm 4,76	0,000	12,83 \pm 1,47	6,77 \pm 0,86
K(+)	192,33 \pm 2,25	205,2 \pm 3,06	0,000	12,83 \pm 1,16	6,66 \pm 0,56
P1	186,3 \pm 10,74	203,2 \pm 5,15	0,004	16,83 \pm 8,28	9,25 \pm 5,17
P2	192,8 \pm 2,99	206,2 \pm 3,86	0,000	13,33 \pm 1,50	6,91 \pm 0,74
Nilai p^2	0,445	0,435*		0,931	

Nilai p^1 = probabilitas *T-Dependent*; Nilai p^2 = probabilitas *Kruskal Wallis*

*Nilai p hasil uji Anova

Berat Badan Tikus Selama Pemberian Intervensi Biskuit Biji Bunga Matahari

Studi ini telah melakukan pengujian terhadap kenaikan berat badan tikus yang diberikan intervensi biscuit biji bunga matahari.

Hasil penelitian sebagaimana disajikan pada tabel 3, menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok *pre* dan *posttest*. Terdapat perbedaan rerata berat badan di antara ke empat kelompok sebelum

dan setelah intervensi biskuit biji bunga matahari pada masing-masing kelompok hewan coba. Kelompok K(-) ($p= 0,000$), K(+) ($p= 0,000$), P1 ($p= 0,000$), P2 ($p= 0,000$) mengalami perbedaan berat badan yang signifikan. Untuk kelompok K(+), P1, dan P2 terlihat adanya peningkatan berat badan, namun untuk kelompok K(-) terlihat ada penurunan berat badan dengan persen rerata $-8,96 \pm 0,64$.

Tabel 3. Berat badan tikus sebelum dan setelah pemberian intervensi biskuit biji bunga matahari

Kelompok Perlakuan	Berat Badan Tikus (Rerata \pm SD)				
	Sebelum Intervensi	Setelah Intervensi	Nilai p^1	Δ	Δ Persen (%)
K(-)	202,5 \pm 4,76	184,3 \pm 4,22	0,000	18,17 \pm 1,47	8,96 \pm 0,64
K(+)	205,2 \pm 3,06	231,0 \pm 3,34	0,000	25,83 \pm 1,94	12,59 \pm 0,99
P1	203,2 \pm 5,15	221,33 \pm 4,59	0,000	18,17 \pm 1,16	8,95 \pm 0,73
P2	206,2 \pm 3,86	232,2 \pm 4,53	0,000	26,00 \pm 1,67	12,61 \pm 0,79
Nilai p^2	*0,435	0,000		0,000	

Nilai p^1 = probabilitas *T-Dependent*; Nilai p^2 = probabilitas *Kruskal Wallis*

*Nilai p hasil uji Anova

Hasil uji *kruskal wallis* terlihat tidak ada perbedaan yang signifikan pada kelompok sebelum intervensi ($p= 0,435$), dan ada perbedaan pada kelompok sesudah ($p= 0,000$), dan selisih ($p= 0,000$) intervensi. Uji *kruskal wallis* kemudian dilanjutkan uji *mann whitney*. Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan perbedaan perubahan berat badan lebih tinggi secara signifikan pada kelompok K(+), P1, dan P2 dibandingkan dengan kelompok K(-). Peningkatan rerata pada berat badan tertinggi kelompok P2 (12,61%) yaitu kelompok yang diberikan perlakuan biskuit biji bunga matahari 1440 mg/200 g per hari dan peningkatan berat badan kelompok P2 ini tidak berbeda dari kelompok K(+).

Penurunan berat badan tikus yang terjadi pada kelompok K(-) karena efek dari injeksi STZ dan peningkatan lipolisis. STZ berdampak pada penghambatan sintesis DNA di mamalia dan bakteri, terutama menghambat enzim-enzim yang terlibat dalam sintesis DNA, sehingga dapat menyebabkan kematian pada sel (Fauza et al., 2019; Nagarchi et al., 2015). Efek injeksi STZ terhadap penurunan berat badan sudah diteliti sebelumnya (Fauza et al., 2019). Penurunan berat badan ini bisa terjadi karena kondisi resistensi insulin. Insulin berperan menghambat lipolisis dengan cara menurunkan kadar cAMP sehingga aktivasi PKA dapat menurun. Insulin juga mengikat reseptornya dan mengaktifasi jalur PI3K-Akt.

Selama aktivasi, Akt memfosforilasi PDE3B yang kemudian mengkatalis hidrolisis cAMP, aktivitas PKA dan penurunan lipolisis (Fauza et al., 2019; He et al., 2015).

Pemberian biskuit biji bunga matahari dengan 1440 mg/200 gram per hari dapat meningkatkan berat badan tikus DMT2 yang tidak berbeda dengan kontrol obat simvastatin 0,18 mg/200 gram. STZ digunakan untuk menginduksi DMT2 yang disertai gangguan produksi insulin. Induksi STZ berakibat terhadap penurunan berat badan karena dapat menghambat enzim-enzim yang terlibat dalam sintesis DNA sehingga dapat menyebabkan kematian sel (Nagarchi et al., 2015).

Kadar Trigliserida Tikus

Hasil penelitian (Tabel 4), telah menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar trigliserida yang signifikan pada kelompok kontrol negatif K(-) ($p= 0,004$), dan penurunan yang signifikan pada kelompok kontrol positif K(+) ($p= 0,000$) dan kelompok perlakuan P1 ($p= 0,000$) dan P2 ($p= 0,000$).

Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan penurunan signifikan kadar trigliserida kelompok K(+) ($p= 0,004$), P1 ($p= 0,004$), P2 ($p= 0,004$) jika dibandingkan kelompok K(-). Penurunan kadar trigliserida paling tinggi secara bermakna didapatkan pada kelompok P2, kemudian diikuti kelompok K(+), dan terakhir kelompok P1.

Biskuit biji bunga matahari pada penelitian ini terbukti secara signifikan dapat menurunkan kadar trigliserida tikus, intervensi biskuit biji bunga matahari dengan dosis 1440/200 gram BB tikus pada kelompok P2 secara signifikan dapat

menurunkan kadar trigliserida tikus hingga 68,37%, yang mana hasil tersebut lebih baik jika dibandingkan dengan dilakukan pemberian obat simvastatin pada kelompok K(+) dengan penurunan 44,96%.

Tabel 4. Kadar trigliserida tikus sebelum dan setelah pemberian intervensi biskuit biji bunga matahari

Kelompok Perlakuan	Kadar Trigliserida Tikus (Rerata ± SD) mg/dl				
	Sebelum Intervensi	Setelah Intervensi	Nilai p ¹	Δ	Δ Persen (%)
K(-)	153,7 ± 3,42	157,2 ± 2,28	0,004	3,58 ± 1,78	2,91 ± 1,51
K(+)	152,0 ± 2,91	83,6 ± 2,38	0,000	68,37 ± 2,72	44,96 ± 1,39
P1	151,1 ± 3,06	101,4 ± 2,57	0,000	49,68 ± 2,20	32,86 ± 1,19
P2	153,1 ± 2,84	89,3 ± 1,28	0,000	63,80 ± 2,12	68,37 ± 2,72
Nilai p ²	0,494*	0,000		0,000	

Nilai p¹= probabilitas *T-Dependent*; Nilai p²= probabilitas *Kruskal Wallis*

*Nilai p hasil uji Anova

Pola karakteristik dislipidemia terkait diabetes, yang terdiri dari gangguan dalam produksi dan pembersihan lipoprotein plasma dengan adanya kadar kolesterol HDL yang rendah, peningkatan kadar trigliserida, dan lipemia postprandial, selain itu juga telah didokumentasikan pada orang dengan resistensi insulin dan orang yang normal (Balducci et al., 2014). Resistensi insulin mungkin bertanggung jawab atas sebagian besar komponen sindrom metabolik, atau sangat mungkin yaitu akibat hipertrigliseridemia sebelumnya. Kemungkinan terakhir didukung oleh studi dimana penurunan kadar trigliserida serum pada penderita hipertrigliseridemia menyebabkan penurunan serum kadar insulin dan kejadian DMT2. Dalam penelitian lain juga dikatakan bahwa perubahan kadar trigliserida disertai dengan perubahan kejadian DMT2 (Beshara et al., 2016).

Biji bunga matahari mengandung asam lemak tak jenuh hampir 90 persen. Salah satunya adalah kandungan omega-3 yang ada dengan jenis asam linoleat. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa pengaruh omega-3 terhadap kadar

trigliserida merupakan pengaruh paling konsisten pada subjek normal maupun penderita hiperlipidemia. Asupan omega-3 berguna untuk menurunkan kadar trigliserida serta dapat meningkatkan elastisitas pembuluh darah dan sebagai pencegahan pembentukan lemak berbahaya yang menempel pada arteri (Carr & Descheemaeker, 2008; Nisa et al., 2017).

Hs-CRP Tikus

Penelitian ini telah melaporkan bahwa terdapat peningkatan Hs-CRP yang signifikan pada kelompok kontrol negatif K(-) ($p = 0,000$), dan penurunan yang signifikan pada kelompok kontrol positif K(+) ($p = 0,000$) dan kelompok perlakuan P1 ($p = 0,000$) dan P2 ($p = 0,000$). Hasil *Mann Whitney* menunjukkan penurunan signifikan kadar Hs-CRP kelompok K(+) ($p = 0,004$), P1 ($p = 0,004$), P2 ($p = 0,004$) jika dibandingkan kelompok K(-). Penurunan Hs-CRP paling tinggi secara bermakna didapatkan pada kelompok P2, kemudian diikuti kelompok K(+), dan terakhir kelompok P1. Secara rinci disajikan pada tabel 5.

Tabel 5. Hs-CRP tikus sebelum dan setelah pemberian intervensi biskuit biji bunga matahari

Kelompok Perlakuan	Hs-CRP Tikus (Rerata ± SD) mg/dl				
	Sebelum Intervensi	Setelah Intervensi	Nilai p ¹	Δ	Δ Persen (%)
K(-)	16,3 ± 0,60	17,5 ± 0,56	0,000	1,12 ± 0,10	6,85 ± 0,82
K(+)	16,9 ± 0,75	5,0 ± 0,14	0,000	11,91 ± 0,85	70,26 ± 1,99
P1	16,4 ± 0,66	10,0 ± 0,39	0,000	6,39 ± 0,98	38,80 ± 4,38
P2	16,5 ± 0,49	5,9 ± 0,14	0,000	10,57 ± 0,41	63,89 ± 0,78
Nilai p ²	0,432*	0,000		0,000	

Nilai p¹= probabilitas *T-Dependent*; Nilai p²= probabilitas *Kruskal Wallis*

*Nilai p hasil uji Anova

Pemberian biskuit biji bunga matahari pada kelompok P2 secara signifikan dapat

menurunkan Hs-CRP hingga 63,89% yang hasil tersebut hampir menyerupai penurunan Hs-CRP

akibat pemberian obat simvastatin pada kelompok K(+).

Hs-CRP manusia menginduksi resistensi insulin dengan meningkatkan fosforilasi substrat reseptor insulin 1 di Ser (307) dan Ser (612) masing-masing melalui kinase terminal c-Jin N dan sinyal ekstraseluler yang diatur kinase $\frac{1}{2}$. Hal ini menyebabkan penurunan pengambilan glukosa yang dapat distimulasi insulin, translokasi transporter glukosa tipe 4, dan sintesis glikogen yang dimediasi oleh substrat reseptor insulin 1/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/glycogen synthase kinase 3 (Mazidi et al., 2018).

Tabel 6. Korelasi kadar trigliserida dan Hs-CRP tikus sebelum dan setelah pemberian intervensi biskuit biji bunga matahari

Variabel	Sebelum Intervensi		Setelah Intervensi	
	r	p	r	p
Kadar Trigliserida dan Hs-CRP	0,005	0,983	0,933	0,000*

*Signifikan pada tingkat kemaknaan 99%

Konsumsi biskuit biji bunga matahari pada dosis 720 mg dan 1440 mg per hari pada tikus dapat menurunkan kadar trigliserida maupun Hs-CRP. Asupan omega-3 jenis asam linoleat dalam biskuit biji bunga matahari berguna dalam menurunkan trigliserida pada tikus diabetes mellitus tipe 2. Serupa dengan beberapa penelitian sebelumnya yang mengungkapkan bahwa pengaruh omega-3 dengan konsisten dapat membantu penurunan kadar trigliserida. Biji bunga matahari merupakan makanan yang padat kalori dan asupan kalori terbanyak ada pada bagian kandungan asam lemaknya.

Biji bunga matahari memiliki kandungan lemak tak jenuh ganda khususnya asam linoleat yang mengandung 50% asam lemak, serta asam lemak tak jenuh tunggal salah satunya adalah asam oleat dalam jumlah yang cukup banyak (Cheenam et al., 2019). Asupan omega-3 yang terkandung pada biskuit biji bunga matahari dapat berperan dalam menurunkan kadar trigliserida, juga mampu meningkatkan elastisitas pembuluh darah serta mencegah pembentukan lemak berbahaya yang menempel pada arteri. Menurut suatu penelitian, omega-3 juga dapat meningkatkan sensitivitas pada insulin melalui peningkatan adipokinektin dan mengurangi peradangan, dan juga dijadikan sebagai asupan yang baik untuk penderita DMT2 (Itsiopoulos et al., 2018; Zhu et al., 2020).

Kandungan vitamin E dalam biskuit biji bunga matahari memiliki efek antioksidan dan dapat memutus rantai pembentukan radikal bebas. Beberapa penelitian juga membuktikan adanya gagasan bahwa vitamin E dapat bertindak sebagai agen anti inflamasi dengan menekan pelepasan sitokin inflamasi seperti interleukin-6 [IL-6] (Saboori et al., 2015).

Hasil uji korelasi *Spearman* pada Tabel 6, menunjukkan setelah pemberian intervensi biskuit biji bunga matahari dosis 720 mg/200 g BB per hari dan 1440 mg/200 g BB per hari ditemukan korelasi bermakna antara kadar trigliserida dan Hs-CRP ($p= 0,000$).

C-reaktif protein dapat berpartisipasi dalam patogenesis resistensi insulin. Peradangan tingkat kronis dengan produksi protein tingkat tinggi telah terlibat dalam pengembangan DMT2. C-reaktif protein dianggap sebagai penanda inflamasi utama DM yang diproduksi oleh sel hati dan ekspresinya diatur oleh interleukin 6 (IL-6) dan TNF- α yang diproduksi oleh jaringan adiposit (Kanmani et al., 2019; Mazidi et al., 2018). Jaringan adiposa adalah sumber utama dari sitokin inflamasi dan komunitas diabetes menganggap kemungkinan inflamasi memainkan peran kausal dalam perkembangan dari resistensi insulin menjadi DMT2 yang alami (Donath & Shoelson, 2011).

Biskuit biji bunga matahari dapat dijadikan sebagai selingan/*snack* yang dapat mendampingi pengobatan diabetes mellitus tipe 2. Pemberian biskuit biji bunga matahari dengan dosis 720 dan 1440 mg/200 gram BB tikus yang setara dengan empat dan delapan keping biskuit dengan berat 10 gram per keping pada konsumsi manusia, yang telah terbukti secara signifikan dapat menurunkan kadar trigliserida dan Hs-CRP pada tikus diabetes mellitus tipe 2.

Penelitian ini telah dilakukan melalui prosedur yang baik dan ketat. Namun demikian masih memiliki beberapa keterbatasan yaitu, peneliti tidak melakukan uji imunohistokimia untuk perbaikan sel β pankreas setelah diberikan intervensi biskuit biji bunga matahari, dan tidak

dilakukan uji hispatologi jantung tikus untuk melihat efek biskuit biji bunga matahari terhadap kondisi jantung tikus mengingat tikus memiliki kadar Hs-CRP yang tinggi.

Kesimpulan

Pemberian biskuit biji bunga matahari menunjukkan adanya pengaruh pada kadar trigliserida dan Hs-CRP tikus diabetes mellitus tipe 2. Penurunan kadar trigliserida maupun Hs-CRP yang paling rendah terdapat pada kelompok tikus perlakuan pemberian dosis 1440 mg/200 g BB tikus.

Saran, perlu dilakukan edukasi bahwa biskuit biji bunga matahari dapat dijadikan *snack* untuk penderita diabetes mellitus tipe 2. Serta perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai asupan asam linoleat dan vitamin E pada manusia dari berbagai jenis pangan yang dikonsumsi untuk menekan kejadian hipertrigliseridemia dan inflamasi pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Pemberian delapan keping biskuit biji bunga matahari dengan berat 10 gram per keping pada manusia, dapat digunakan sebagai selingan/*snack* untuk penderita DMT2 untuk tercapainya kadar trigliserida dan Hs-CRP yang baik.

Acknowledgement

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini yaitu tim peneliti, penyedia dana, dan petugas Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta.

References

- Abbas, A. Y., Saidu, Y., Zaharadeen, A., Ladan, M. J., Dalhat, M. H., & Sabir, A. A. (2020). Oxidative Stress and antioxidant vitamins status of diabetic subjects supplemented with antioxidant rich supplement (Alphabetic) attending Usmanu Danfodiyo University Teaching Hospital, Sokoto, Nigeria. *Asian Journal of Applied Sciences (ISSN: 2321-0893)*, 8(02), 1-8.
- Akrami, A., Nikaein, F., Babajafari, S., Faghih, S., & Yarmohammadi, H. (2018). Comparison of the effects of flaxseed oil and sunflower seed oil consumption on serum glucose, lipid profile, blood pressure, and lipid peroxidation in patients with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Lipidology*, 12(1), 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.11.004>
- Amra, N. (2018). Hubungan konsumsi jenis pangan yang mengandung indeks glikemik tinggi dengan glukosa darah pasien DM tipe 2 di UPTD Diabetes Center Kota Ternate. *AcTion: Aceh Nutrition Journal*, 3(2), 110-116. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.30867/action.v3i2.106>
- Atmadja, T. F. A., & Yunianto, A. E. (2019). Formulasi minuman fungsional teh meniran (*Phyllanthus niruri*) tinggi antioksidan. *AcTion: Aceh Nutrition Journal*, 4(2), 142-148. <https://doi.org/10.30867/action.v4i2.185>
- Balducci, S., Sacchetti, M., Haxhi, J., Orlando, G., D'Errico, V., Fallucca, S., Menini, S., & Pugliese, G. (2014). Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 30(1), 13-23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/dmrr.2514>
- Barbagallo, M. (2015). Magnesium and type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 6(10), 1152. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i10.1152>
- Barzilay, J. I., Abraham, L., Heckbert, S. R., Cushman, M., Kuller, L. H., Resnick, H. E., & Tracy, R. P. (2001). The Relation of Markers of Inflammation to the Development of Glucose Disorders in the Elderly. *Diabetes*, 50(10), 2384-2389.
- Beshara, A., Cohen, E., Goldberg, E., Lilos, P., Garty, M., & Krause, I. (2016). Triglyceride levels and risk of type 2 diabetes mellitus: A longitudinal large study. *Journal of Investigative Medicine*, 64(2), 383-387. <https://doi.org/10.1136/jim-2015-000025>
- Carr, T., & Descheemaeker, K. (2008). Nutrition and Health. *Nutrition and Health*, 1-188. <https://doi.org/10.1002/9780470690611>
- Cheenam, B., & Leena, P. (2016). Effects of sunflower seeds on fasting blood glucose in diabetes mellitus type 2 patients. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(4), 1211-1217.

- Cheenam, B., Leena, P., & Vikas, K. (2019). Effects of sunflower seeds on cholesterol and low-density lipoprotein levels in patients with dyslipidemia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(3), 556–559. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i3.31032>
- Christijanti, W., Juniarto, A. Z., & Suromo, L. B. (2019). Aloe vera peel extract administration increased antioxidant enzyme levels of serum and seminal plasma in type 2 diabetic rats. *Pharmacognosy Journal*, 11(5), 962–967. <https://doi.org/10.5530/pj.2019.11.152>
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98–107. <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- Evert, A. B., Boucher, J. L., Cypress, M., Dunbar, S. A., Franz, M. J., Mayer-Davis, E. J., Neumiller, J. J., Nwankwo, R., Verdi, C. L., Urbanski, P., & Yancy, W. S. (2013). Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*, 36(11), 3821–3842. <https://doi.org/10.2337/dc13-2042>
- Fauza, A., Al-Baarri, A. N. matullah, & Djamiatun, K. (2019). Potency of okra flour (*Abelmoschus esculentus*) in improving adiponectin level and total antioxidant capacity of high fat diet Streptozotocin rat model. *Potravinarstvo Slovak Journal of Food Sciences*, 13(1), 644–650. <https://doi.org/10.5219/1136>
- Guo, S., Ge, Y., & Na Jom, K. (2017). A review of phytochemistry, metabolite changes, and medicinal uses of the common sunflower seed and sprouts (*Helianthus annuus* L.). *Chemistry Central Journal*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13065-017-0328-7>
- He, J., Xu, C., Kuang, J., Liu, Q., Jiang, H., Mo, L., Geng, B., & Xu, G. (2015). Thiazolidinediones attenuate lipolysis and ameliorate dexamethasone-induced insulin resistance. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 64(7), 826–836. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.02.005>
- Itsiopoulos, C., Marx, W., Mayr, H. L., Tatucu-Babet, O. A., Dash, S. R., George, E. S., Trakman, G. L., Kelly, J. T., Thomas, C. J., & Brazionis, L. (2018). The role of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in the management of type 2 diabetes mellitus: A narrative review. *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism*, 14, 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2018.02.002>
- Jain, N., Naseem, I., & Ahmad, J. (2009). Evaluation of DNA damage and metabolic syndrome parameters in diabetic rabbits supplemented with antioxidants. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 23(2), 197–205. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00666.x>
- Josten, S. (2018). Profil Lipid Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 P. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 13(1), 20–22.
- Kanmani, S., Kwon, M., Shin, M. K., & Kim, M. K. (2019). Association of C-Reactive Protein with Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus, and Role of Obesity and Hypertension: A Large Population-Based Korean Cohort Study. *Scientific Reports*, 9(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40987-8>
- Kinasih, L. S., Djamiatun, K., & Al-Baarri, A. N. (2020). Golden Berry (*Physalis peruviana*) Juice for Reduction of Blood Glucose and Amelioration of Insulin Resistance in Diabetic Rats. *Jurnal Gizi Dan Pangan*, 15(28), 37–44. <https://doi.org/10.25182/jgp.2020.15.1.37-44>
- Mazidi, M., Toth, P. P., & Banach, M. (2018). C-reactive Protein Is Associated With Prevalence of the Metabolic Syndrome, Hypertension, and Diabetes Mellitus in US Adults. *Angiology*, 69(5), 438–442. <https://doi.org/10.1177/0003319717729288>
- Miraj, S. (2016). *Helianthus annuus*: A systematic review of Pharmacological activity. *Der Pharma Chemica*, 8(14), 73–76.
- Nagarchi, K., Ahmed, S., Sabus, A., & Saheb, S. H. (2015). Effect of Streptozotocin on glucose levels in albino wister rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(2), 67–69.
- Nisa, F. Z., Probosari, E., & Fitranti, D. Y. (2017).

- Hubungan Asupan Omega-3 Dan Omega-6 Dengan Kadar Trigliserida Pada Remaja Usia 15-18 Tahun. *Journal of Nutrition College*, 6(2), 191. <https://doi.org/10.14710/jnc.v6i2.16909>
- Pan, A., Wang, Y., Yuan, J. M., & Koh, W. P. (2017). High-sensitive C-reactive protein and risk of incident type 2 diabetes: A case-control study nested within the Singapore Chinese Health Study. *BMC Endocrine Disorders*, 17(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0159-5>
- Saboori, S., Shab-Bidar, S., Speakman, J. R., Yousefi Rad, E., & Djafarian, K. (2015). Effect of Vitamin E supplementation on serum C-reactive protein level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(8), 867-873. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.296>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Umami, C., & Afifah, D. N. (2015). Pengaruh penambahan ekstrak kayu secang dan ekstrak daun stevia terhadap aktivitas antioksidan dan kadar gula total pada yoghurt sebagai alternatif minuman bagi penderita Diabetes Mellitus tipe 2. *Journal of Nutrition College*, 4(4), 645-661. <https://doi.org/https://doi.org/10.14710/jnc.v4i4.10175>
- WHO. (2018). *More active people for a healthier world: global action plan on physical activity 2018-2030*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272722>
- Zenebe, T., Merga, H., & Habte, E. (2019). A community-based cross-sectional study of magnitude of dysglycemia and associated factors in Southwest Ethiopia. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 39(4), 749-755. <https://doi.org/10.1007/s13410-019-00716-3>
- Zhu, L., Sha, L., Li, K., Wang, Z., Wang, T., Li, Y., Liu, P., Dong, X., Dong, Y., Zhang, X., & Wang, H. (2020). Dietary flaxseed oil rich in omega-3 suppresses severity of type 2 diabetes mellitus via anti-inflammation and modulating gut microbiota in rats. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1167-4>