

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar *Low-Density Lipoprotein* (LDL) pada tikus *Rattus norvegicus* galur wistar model DM 2 yang diberikan ekstrak kulit tomat. Variabel terikat (dependen) dalam penelitian ini adalah kadar LDL dan variabel bebas (independen) adalah ekstrak kulit tomat.

#### 6.1. Karakteristik Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan untuk meminimalkan terjadinya bias pada hasil penelitian. Karakteristik sampel yang digunakan yaitu tikus *Rattus norvegicus* galur wistar jantan dengan bulu berwarna putih, usia 8-12 minggu, berat badan 150-200 gram, dengan kondisi sehat, aktif, dan tidak ada kelainan anatomis. Jumlah tikus yang digunakan adalah 20 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok dengan teknik *simple randomized sampling* sehingga diharapkan sampel memiliki sifat yang homogen sebelum diberi perlakuan.

Hasil penelitian menunjukkan ada peningkatan berat badan tikus pada semua kelompok hingga minggu ke 7. Pada minggu ke 8, berat badan tikus pada kelompok KP, KP1, KP2, dan KP3 mulai menurun. Hal ini disebabkan oleh karena kombinasi reaksi 1 minggu setelah injeksi STZ dan pemberian pakan tinggi lemak selama 7 minggu. Kombinasi STZ dan pakan tinggi lemak menyebabkan terjadinya sedikit kerusakan sekresi insulin sehingga tubuh tidak dapat melakukan lipogenesis. Sebagai kompensasi, tubuh akan melakukan lipolisis di jaringan adiposa dan menyebabkan penurunan berat badan (Botham dan Mayes, 2006). Pada kelompok KP dan KP1 dapat terlihat penurunan berat

badan terus terjadi hingga akhir penelitian, yang berarti ekstrak kulit tomat dengan dosis 50 mg/kgBB belum dapat memperbaiki kondisi lipolisis. Pada kelompok KP2 dan KP3 terjadi peningkatan berat badan di minggu terakhir pemberian terapi yang kemungkinan berarti ekstrak kulit tomat sudah mulai memberikan pengaruh dengan cara memperbaiki sel  $\beta$  pankreas sehingga dapat menghasilkan insulin dan melakukan lipogenesis.

## 6.2. Kadar Glukosa Darah

Berdasarkan hasil penelitian, Tabel 5.2 menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah puasa tikus kelompok KP, KP1, KP2, dan KP3 setelah diinjeksi STZ dengan dosis 30 mg/kgBB dan pemberian pakan tinggi lemak mengalami peningkatan yaitu  $\geq 200$  mg/dL. Pemberian pakan tinggi lemak akan memicu terjadinya resistensi insulin tetapi tidak sampai mencapai tahap hiperglikemia atau DM. Pakan tinggi lemak merupakan salah satu tindakan penting dalam membuat kondisi DM tipe 2. STZ dapat digunakan untuk menginduksi DM *insulin-dependent* dan *noninsulin-dependent* dengan cara menginduksi kematian sel  $\beta$  dengan alkilasi DNA (Zhang, 2008). Pemberian STZ dosis tinggi akan menyebabkan kerusakan DNA akan mengaktifasi *poly ADP-rybosilation* yang merupakan enzim untuk memperbaiki kerusakan DNA. Aktivasi dari *poly ADP-rybosilation* membutuhkan adanya senyawa nikotinamida (NAD). STZ menyebabkan penurunan pembentukan senyawa ATP yang dibutuhkan dalam pembentukan senyawa NAD, sehingga DNA tidak dapat diperbaiki dan berakibat kematian sel  $\beta$  pankreas (Akbarzadeh *et al.*, 2007). Apabila STZ disuntikkan dalam dosis tinggi ( $>40$  mg/kgBB), akan menyebabkan DM tipe 1, tetapi dengan dosis yang lebih sedikit yaitu 30 mg/kgBB maka STZ akan memicu

sedikit kerusakan sekresi insulin dan menyerupai DM tipe 2. Dalam penelitian ini, digunakan STZ dosis rendah. Maka dari itu, tikus yang digunakan diberi kombinasi pakan tinggi lemak dan disuntikkan STZ dosis rendah agar menyerupai DM tipe 2 secara alami (Zhang, 2008).

Berdasarkan kondisi tikus seminggu setelah diinjeksi STZ dan pemberian pakan tinggi lemak, pada minggu ke 8 dapat terlihat beberapa gejala yang mewakili keadaan DM tipe 2 yaitu penurunan berat badan, poliuri, dan polidipsi. Keadaan poliuri dapat terlihat dari sekam di tempat pelihara tikus kelompok KP, KP1, KP2, dan KP3 menjadi sangat basah dan perlu diganti setiap hari. Keadaan polidipsi dapat terlihat dari tikus kelompok KP, KP1, KP2, dan KP3 membutuhkan air minum lebih banyak dari sebelumnya, sebelum diinjeksi STZ hanya diperlukan air minum sebanyak satu botol setiap hari, tetapi setelah diinjeksi STZ dan diberi pakan tinggi lemak, dibutuhkan dua hingga tiga botol air minum.

### 6.3. Kadar LDL Setelah Perlakuan

Berdasarkan hasil penelitian, terdapat perbedaan rerata kadar LDL antara kelompok KN yaitu 10 mg/dL dan kelompok KP yaitu 50.67 mg/dL. Tetapi karena terdapat variasi data yang cukup besar, tidak didapatkan hasil yang signifikan. Menurut Herwiyarirasanta (2010), kadar normal LDL pada tikus adalah 2-27.2 mg/dl, dengan begitu kadar LDL pada kelompok KP sudah di atas batas normal dan dapat mewakili keadaan hiper LDL.

Resistensi insulin dalam keadaan DM Tipe 2 menyebabkan terjadinya hiperglikemia. Pada resistensi insulin, *hormone sensitive lipase* (HSL) pada jaringan adiposa akan aktif sehingga proses lipolisis akan meningkat (Botham dan Mayes, 2006). Asam lemak bebas dan gliserol akan diangkut ke hepar

melalui aliran darah yang kemudian akan dibentuk menjadi TG. TG akan berikatan dengan reseptor VLDL untuk dapat disalurkan menuju jaringan adiposa. Ketika bertemu dengan enzim lipoprotein lipase, TG di dalam VLDL dilepaskan dan VLDL dimetabolisme menjadi IDL yang berisi triasilgliserol dan ester kolesterol. Sebagian besar partikel IDL masuk kembali ke dalam hepar, sementara sisanya berada di dalam sirkulasi dan mengalami hidrolisis lagi yang akhirnya berubah menjadi LDL sehingga kadar LDL meningkat (Botham dan Mayes, 2006).

Kelompok perlakuan KP1 yang diberi terapi ekstrak kulit tomat dengan dosis 50 mg/kgBB didapatkan rerata kadar LDL sebesar 36.67 mg/dL. Rerata kadar LDL pada kelompok ini lebih rendah dibandingkan rerata kadar LDL kelompok KP, tetapi belum berada dalam batas normal. Pada kelompok perlakuan KP2 yang diberi terapi ekstrak kulit tomat dengan dosis 100 mg/kgBB didapatkan rerata kadar LDL sebesar 21 mg/dL, yang berarti sudah berada dalam batas normal. Pada kelompok perlakuan KP3 yang diberi terapi ekstrak kulit tomat dengan dosis 150 mg/kgBB didapatkan kadar rerata kadar LDL sebesar 10.67 mg/dL. Apabila dilihat dari data deskriptif, rerata kadar LDL dalam kelompok ini sudah mendekati kadar normal yang ada pada kelompok KN.

Hal ini memungkinkan adanya pengaruh pemberian ekstrak kulit tomat dalam memperbaiki kerusakan sel  $\beta$  pankreas, menghambat reaksi LDL dan ROS, dan menurunkan produksi ROS oleh mitokondria (Upritchard *et al.*, 2000). Tomat (*Solanum lycopersicum*) merupakan salah satu buah yang memiliki banyak kandungan antioksidan, antara lain likopen,  $\beta$ -karoten, vitamin A, vitamin C, vitamin E, kuersetin (Frusciante *et al.*, 2007).

Likopen mampu menonaktifkan radikal bebas, selain itu, likopen memiliki sifat lipofilik yang menyebabkan likopen dapat terkonsentrasi dalam fraksi LDL sehingga dapat mendegradasi LDL (Shi, 2008). Mengonsumsi suplemen dengan waktu singkat yang berasal dari tomat meningkatkan jumlah plasma likopen 3 kali lipat dan meningkatkan resistensi oksidasi LDL sebesar 42% pada pasien DM (Upritchard *et al.*, 2000).  $\beta$ -karoten merupakan bentuk inaktif dari vitamin A yang dapat digunakan sebagai suplemen antioksidan dalam mencegah penyakit mata sebagai prevensi komplikasi DM (Mathew, 2012). Vitamin C merupakan salah satu antioksidan yang banyak terkandung dalam tomat, tetapi menurut studi, pemberian vitamin C saja tidak ada pengaruh terhadap kadar LDL karena sifat vitamin C yang larut lemak. Apabila vitamin C dikombinasi dengan antioksidan lain seperti yang terkandung dalam tomat, vitamin C dapat ikut ambil peran untuk menurunkan LDL. Vitamin E dengan dosis tinggi dapat menurunkan kadar plasma C-RP yang merupakan faktor risiko miokard infark pada pasien DM tipe 2. Penurunan kadar plasma C-RP pada saat pemberian vitamin E mengindikasikan perkembangan status inflamasi sistemik dengan menurunkan sintesis sitokin proinflamasi (Upritchard *et al.*, 2000). Kuersetin dapat memberikan perlindungan terhadap otak, jantung, mencegah cedera sistemik, dan melindungi dari komponen toksik dan faktor lain yang dapat menginduksi stres oksidatif. Efek ini dapat berpengaruh pada sel  $\beta$ -pankreas sehingga dapat meningkatkan sekresi insulin (Youl E *et al.*, 2010). Peningkatan sekresi insulin akan menurunkan aktivitas HSL sehingga menurunkan kadar asam lemak bebas dan gliserol. Dengan adanya penurunan asam lemak bebas, maka pembentukan LDL akan mengalami penurunan (Adam, 2006).

Analisa data menggunakan uji Anova didapatkan  $p=0.117$  ( $p$  value  $< 0.05$ ) yang berarti data tidak signifikan atau tidak didapatkan perbedaan bermakna. Hal ini terjadi kemungkinan dikarenakan variasi data yang didapat cukup besar. Gambar 5.2 menunjukkan bahwa kadar LDL pada tikus model DM tipe 2 yang diberi ekstrak kulit tomat dengan dosis 100 mg/kgBB adalah 21 mg/dL sudah dalam batas normal, akan tetapi apabila dibandingkan dengan pemberian dosis 150 mg/kgBB, didapatkan kadar LDL yang lebih rendah yaitu 10.67 mg/dL. Sehingga dapat disimpulkan dosis 150 mg/kgBB lebih baik dalam menurunkan kadar LDL pada keadaan DM tipe 2, namun perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat karena diduga pemberian terapi kurang lama sehingga belum terlihat hasil yang optimal.

#### 6.4. Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini antara lain:

1. Kadar LDL sebelum perlakuan tidak diuji, sehingga tidak dapat diketahui terjadi apakah peningkatan LDL sebelum perlakuan, dan tidak dapat membandingkan LDL sebelum dan sesudah perlakuan.
2. Dibutuhkan lebih dari 6 minggu perlakuan pemberian ekstrak tomat agar dapat menurunkan kadar LDL secara signifikan.