

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian eksperimental laboratorik untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun kemiri (*Aleurites moluccana*) terhadap kadar LDL pada tikus (*Rattus norvegicus*) wistar model Diabetes Milittus tipe 2. Tikus Wistar dilakukan adaptasi selama 14 hari, kemudian dilakukan randomisasi dengan membagi tikus yang berjumlah 20 menjadi 5 kelompok yaitu N (kontrol negatif) yang diberi diet normal dan STZ tanpa ekstrak daun kemiri, DM (kontrol positif) yang diberi diet tinggi lemak dan STZ tanpa diberi ekstrak daun kemiri, DK.1 (kelompok perlakuan 1) yang diberi diet tinggi lemak dan STZ serta diberi ekstrak daun kemiri dosis 100 mg/kgBB, DK.2 (kelompok perlakuan 2) yang diberi diet tinggi lemak dan STZ serta ekstrak daun kemiri dosis 200 mg/kgBB, DK.3 (kelompok perlakuan 3) yang diberi diet tinggi lemak dan STZ serta ekstrak daun kemiri dosis 400 mg/kgBB. Tikus kemudian diberi diet tinggi lemak dan injeksi STZ selama 28 hari pada kelompok DM, DK.1, DK.2, dan DK.3. Tikus kelompok normal tetap diberi diet normal. Tikus yang sudah dalam kondisi Diabetes Melitus dipertahankan selama 28 hari kemudian di beri ekstrak daun kemiri setiap hari selama 28 hari. Pada akhir penelitian tikus dilakukan pembedahan dan pengambilan darah dari jantung sebanyak 5 cc kemudian disentrifugasi dan diambil serum darah. Serum darah diukur secara kuantitatif dengan metode spektrofotometri.

Hasil pengukuran rata-rata kadar LDL tikus Wistar pada tabel 5.1 dan gambar grafik batang 5.1. Hasil menunjukkan bahwa rata-rata kadar LDL tikus wistar pada kelompok normal adalah  $15.50 \pm 3.42$ . Kadar LDL tikus kelompok

normal termasuk dalam nilai normal untuk kadar LDL tikus wistar yaitu 7-27.2 mg/dL (Herwiyarirasantana, 2010). Adapun tikus kelompok DM mengalami peningkatan rata-rata kadar LDL yakni sebesar  $191.50 \pm 34.69$  sehingga kadar kelompok ini termasuk tinggi. Pada Uji *Post Hoc multiple comparison* didapatkan hasil bahwa ada perbedaan yang signifikan antara tikus kelompok normal dan kelompok DM. Hal ini disebabkan diet yang berbeda antara tikus kelompok normal yang diberikan diet normal, sedangkan diet tinggi lemak diberikan pada tikus kelompok DM. Komposisi diet normal yakni hanya PARS-tepung terigu dan air secukupnya. Berbeda dengan tikus kelompok DM yakni PARS-tepung terigu 75%, asam cholat 2%, kuning telur 5%, minyak kambing 10%, dan minyak babi 8%, sehingga ada perbedaan jumlah lemak yang masuk ke dalam tubuh tikus kelompok normal dan DM. Trigliserida dan kolesterol merupakan komponen utama dalam makanan berlemak. Peningkatan kadar kolesterol total dan LDL darah dapat disebabkan oleh peningkatan konsumsi lemak jenuh dan kolesterol yang tinggi dalam makanan. (Murray, 2003)

Pemberian diet tinggi lemak ini dapat menyebabkan *down-regulated* dari reseptor apo B dan reseptor LDL yang ada di hepar sehingga klirens LDL yang dilakukan liver dimediasi oleh reseptor-reseptor menjadi lebih lambat dan terjadi penumpukan LDL di dalam tubuh (Goldberg, 2013). Injeksi Streptozotocin (STZ) bekerja dengan menghasilkan Nitrit Oxide (NO) dan oksigen reaktif yang dapat merusak pancreas sehingga tidak dapat menghasilkan insulin dengan normal dan menyebabkan glukosa darah tinggi (Szkudelski, 2001). Akibat injeksi STZ ini tikus menjadi lebih cepat dalam kondisi Diabetes Melitus.

Saat dalam keadaan Diabetes Melitus terjadi resistensi insulin yang dapat menyebabkan hormon sensitif lipase akan menjadi lebih aktif sehingga lipolisis

trigliserid jaringan adipose semakin meningkat. Keadaan ini menghasilkan asam bebas yang berlebihan. Asam bebas ini akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan di bawa ke hati sebagai trigliserida. Di hati asam lemak bebas akan menjadi trigliserid kembali dan menjadi bagian dari VLDL. VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya trigliserid. Sehingga kadar LDL pun akan meningkat pula serta bentuk lebih padat yang ini akan menjadi faktor aterosklerosis. Sehingga tikus kelompok DM memiliki kadar LDL yang sangat tinggi.

Hasil pengukuran kadar LDL tikus wistar dari tabel 5.1 pada kelompok perlakuan yakni DK.1, DK.2, dan DK.3 mengalami penurunan kadar LDL. Pada tikus kelompok DK.1 dengan perlakuan diet tinggi lemak, injeksi STZ, dan pemberian ekstrak daun kemiri dengan dosis 100 mg/dL didapatkan rata-rata kadar LDL sebesar  $71.25 \pm 20.02$ . Pada tikus kelompok DK.2 dengan perlakuan diet tinggi lemak, injeksi STZ, dan pemberian ekstrak daun kemiri dengan dosis 200 mg/dL didapatkan rata-rata kadar LDL sebesar  $37.75 \pm 13.30$ . Sedangkan pada tikus kelompok DK.3 dengan perlakuan diet tinggi lemak, injeksi STZ dan pemberian ekstrak daun kemiri dengan dosis 400 mg/dL didapatkan rata-rata kadar LDL sebesar  $14.75 \pm 3.59$ . Pada hasil Uji *One-Way* ANOVA menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kemiri memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kadar LDL. Pada Uji *Pearson Correlation* didapatkan hasil bahwa ada hubungan yang sangat kuat antara pemberian dosis ekstrak daun kemiri dengan kadar LDL yakni 0,829. Penurunan kadar LDL pada ketiga kelompok perlakuan ini akibat pemberian ekstrak daun kemiri (*Aleuritas moluccana*) yang mengandung swertisin.

Kemiri (*Aleurites moluccana*) adalah tanaman yang banyak digunakan sebagai obat alami. Seperti kulit pohon kemiri yang dimanfaatkan orang Jawa untuk antidiare. Warga Malaysia memanfaatkan daun kemiri sebagai obat sakit kepala, demam, bisul, bengkak pada persendian dan kencing nanah (Scott dan Craig, 2000). Banyak kandungan yang ada pada daun kemiri ya yakni senyawa flavanoid, tannin, saponin, sterol, asam amino, karbohidrat dan polifenol (Junaid Niazi, et al.,2010). Pada ekstrak daun kemiri (*Aleurites moluccana*) ditemukan adanya kandungan flavonoid jenis swertisin dan 2"-O-Rhamnosylswertisin (Nara et al, 2011). Pada penelitian yang dilakukan Poliane dkk (2010) didapatkan hasil bahwa swertisin menunjukkan reaksi antihiperqlikemik yang kuat. Sehingga dapat menjadi salah satu alternatif untuk pengobatan Diabetes Mellitus. Swertisin sebagai antidiabetik bekerja pada penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Wu et al (2012) didapatkan hasil bahwa kemungkinan swertisin sebagai komponen aktif utama dalam penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase.

Cara kerja obat antihiperqlikemia oral saat ini dibagi menjadi 5 golongan yakni pemacu sekresi insulin, peningkat sensitivitas terhadap insulin, penghambat absorpsi glukosa (Penghambat Glukosidase Alfa), penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*), penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Co-transporter 2) (PERKENI, 2015). Salah satu strategi dalam menghadapi DM tipe 2 adalah mengontrol kadar glukosa postprandial (Yuhao,2005). Sehingga dapat dilakukan pendekatan pengobatan dengan menunda absorpsi glukosa dengan cara menghambat enzim yang terdapat pad organ pencernaan.  $\alpha$ -glukosidase adalah enzim kunci dalam pencernaan karbohidrat yang memecah polisakarida menjadi monosakarida di dalam lumen usus sehingga akan meningkatkan kadar

glukosa darah setelah makan. Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase akan menghambat aktivitas  $\alpha$ -glukosidase sehingga menunda penyerapan karbohidrat pada usus halus dan akan memperlambat kenaikan tajam dalam kadar gula darah (M. Koyasu et al, 2010). Penghambatan pada enzim ini efektif dalam mengurangi peningkatan kadar glukosa postprandial pada penderita DM tipe 2 (Shinde et al, 2008). Tata laksana yang efektif dari hiperglikemia postprandial tidak hanya mengontrol kadar glukosa darah setelah makan namun juga pencegahan terjadinya komplikasi diabetes (M. Shimabukuro et al, 2006). Perbaikan kadar LDL pada kelompok yang diberi ekstrak daun kemiri ini akibat flavonoid swertisin dalam mengontrol penyakit Diabetes melitus dengan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase sehingga tikus ini tidak sampai mengalami perjalanan penyakit lebih lanjut yang akan mengarah pada komplikasi termasuk dyslipidemia. Sehingga dengan perbaikan kadar LDL ini dapat mencegah komplikasi dislipidemia pada penyakit Diabetes Melitus.

Swertisin selain sebagai antidiabetik juga diduga sebagai antihiperlipidemia. Berdasarkan penelitian Pedrosa dkk (2002) didapatkan hasil bahwa terdapat reaksi penurunan kadar lipid yang disebabkan karena penghambatan biosintesis kolesterol hepar dan reduksi dari absorpsi lipid di usus halus.

Untuk menentukan dosis ekstrak daun kemiri yang efektif untuk menurunkan kadar LDL dilakukan Uji Post Hoc Tukey HSD. Pada tabel 5.2 diketahui bahwa kelompok yang mempunyai perbedaan bermakna dengan kelompok DM adalah DK.1, DK.2, dan DK.3. Kelompok DK.1 mempunyai perbedaan bermakna dengan DK.2 dan DK.3. Sedangkan DK.2 dan DK.3 tidak memiliki perbedaan bermakna. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis yang

efektif dalam menurunkan kadar LDL pada tikus wistar model diabetes mellitus tipe 2 adalah dosis 200 mg/dL. Uji regresi dilakukan untuk memprediksi dosis yang diperlukan sehingga terjadi penurunan kadar LDL. Hasil yang didapatkan pada uji regresi ini adalah setiap kenaikan 1 mg dosis ekstrak daun kemiri akan menurunkan kadar LDL sebesar 0.395 mg/dL.

Penelitian mengenai potensi daun kemiri (*Aleuritas moluccana*) dalam menurunkan kadar LDL tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar model Diabetes Melitus tipe 2 telah diketahui berdasarkan hasil pada penelitian ini. Dari hasil analisa data didapatkan hasil yang signifikan terhadap penurunan kadar LDL pada setiap perlakuannya. Dengan demikian, daun kemiri dapat dipertimbangkan penggunaannya sebagai salah satu terapi Diabetes Melitus tipe 2. Namun masih perlu dilakukan suatu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh daun kemiri dalam menghambat dislipdemia. Kekurangan penelitian ini adalah belum diketahui dosis yang dapat menimbulkan efek toksis sehingga perlu untuk dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas pada penggunaan ekstrak daun kemiri dalam jangka panjang.