

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar dengan Diet Standard

Kelompok perlakuan dengan diet standard merupakan kelompok yang dijadikan sebagai acuan normal. Hewan coba dalam kelompok ini, yaitu tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) hanya diberi diet standard selama 12 minggu (dari awal hingga akhir penelitian) tanpa mendapatkan induksi STZ maupun terapi PsP. Kelompok dengan diet standard merupakan kelompok control negatif yang digunakan untuk membandingkan kadar profil lipid antara tikus dengan diet standard dengan tikus DM (yang diberi HFD + injeksi STZ) dan tikus diabetes yang diterapi PsP dari *Ganoderma lucidum* dengan beberapa dosis yang berbeda.

Jika dilihat dari grafik rata-rata berat badan tikus Gambar 5.1 dapat dilihat bahwa terdapat peningkatan berat badan tikus dalam kelompok perlakuan normal. Dari data rata-rata berat badan yang diambil setiap dua minggu, rata-rata berat badan tikus dengan diet standard selalu meningkat sepanjang masa penelitian. Laju peningkatan berat badan tikus dalam kelompok ini rata-rata 20-30 gram tiap dua minggunya.

Jika dilihat dari grafik rata-rata intake pakan per bulan Gambar 5.2 dapat dilihat bahwa intake pakan tikus dengan diet standard cenderung tetap. Dari awal penelitian (bulan pertama) hingga akhir penelitian (bulan ketiga) intake pakan tikus pada kelompok ini berkisar sekitar angka 26 gram. Peningkatan intake pakan per bulannya hanya berkisar antara 0.2-0.3 gram per bulannya.

Kenaikan berat badan dan intake pakan ini kemudian dibandingkan dengan kadar profil lipid tikus dari kelompok ini dan dari kelompok lainnya. Profil

lipid tikus pada kelompok diet standard hendaknya mendapat pengaruh dari perlakuan yang diterima oleh hewan coba. Pada table rata-rata kadar kolesterol total pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.3), didapatkan bahwa kadar kolesterol total pada kelompok dengan diet standard atau kelompok kontrol negatif memiliki kadar terendah jika dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Kolesterol selain yang didapat dari absorpsi makanan di saluran pencernaan (kolesterol eksogen), juga dapat dibentuk sendiri oleh sel tubuh (kolesterol endogen). Tubuh menghasilkan kolesterol sendiri karena ada beberapa fungsi kolesterol yang normalnya diperlukan oleh tubuh. Fungsi kolesterol dalam tubuh tersebut antara lain adalah untuk membentuk membran di semua sel tubuh, membentuk asam kolat di hati, dan membentuk beberapa hormon-hormon tertentu dalam tubuh (Guyton & Hall, 2008).

Hasil kadar kolesterol pada kelompok dengan diet standard ini mendukung bahwa dalam kondisi normal kolesterol tetap dihasilkan oleh tubuh. Dapat diketahui pula bahwa kadar kolesterol total yang ada pada kelompok dengan diet standard kebanyakan didapat dari kolesterol endogen sebab diet standard yang diberikan tidak banyak mengandung kolesterol.

Pada tabel rata-rata kadar trigliserida pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.4), didapatkan bahwa kadar trigliserida pada kelompok dengan diet standard atau kelompok kontrol negatif memiliki kadar terendah jika dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Kegunaan trigliserida di dalam tubuh terutama sebagai penyedia energi bagi proses-proses metabolik. Trigliserida di dalam tubuh juga menjadi penyusun komposisi dari semua lipoprotein yang ada di dalam tubuh bersama dengan kolesterol, fosfolipid, dan protein (Guyton & Hall, 2008). Lebih dari 95% dari lemak yang terkandung dalam diet adalah trigliserida, sisanya terdiri dari fosfolipid, asam lemak bebas, kolesterol, dan vitamin yang larut dalam lemak

(Merck Manual, 2014). Selain didapat dari makanan yang mengandung lemak, trigliserida juga dapat disintesis di hati, utamanya dari karbohidrat tetapi juga bisa disintesis dari protein walau dalam jumlah yang lebih sedikit Guyton & Hall, 2008).

Dari data kadar trigliserida pada kelompok tikus normal, dapat disimpulkan bahwa kadar trigliserida yang ada pada tikus dengan diet standard sebagian besar didapat melalui hasil sintesis di hati dari bahan dasar karbohidrat dan protein. Karena sedikitnya trigliserida yang diperoleh langsung dari makanan, maka kadar trigliserida pada kelompok normal ini lebih rendah dibanding yang lainnya. Berbeda bila dibandingkan dengan kelompok yang diberi diet tinggi lemak yang mendapatkan trigliserida tambahan secara langsung dari makanan selain yang didapat melalui sintesis di hati dari karbohidrat dan protein, sehingga kadar trigliserida pada kelompok-kelompok ini lebih tinggi.

Pada tabel rata-rata kadar LDL pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.5), didapatkan bahwa kadar LDL pada kelompok dengan diet standard atau kelompok kontrol negatif memiliki kadar terendah jika dibandingkan dengan kelompok lainnya.

LDL merupakan salah satu jenis lipoprotein yang memiliki kandungan kolesterol paling tinggi jika dibandingkan dengan lipoprotein lainnya (Merck Manual, 2014). Kadar LDL yang rendah pada kelompok tikus normal dapat diakibatkan oleh karena penyusun utama dari LDL yaitu kolesterol juga memiliki kadar yang terendah pada kelompok ini jika dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Pada tabel rata-rata kadar HDL pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.6), didapatkan bahwa kadar HDL pada kelompok dengan diet standard atau kelompok kontrol negatif memiliki kadar tertinggi jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. HDL disintesis di enterosit dan liver, dan pada awalnya

merupakan lipoprotein yang tidak mengandung kolesterol. Salah satu fungsi HDL adalah mengangkut kolesterol dari jaringan perifer dan lipoprotein lain dan mentransportasikannya ke tempat dimana kolesterol itu paling dibutuhkan, seperti ke sel lainnya atau ke lipoprotein lainnya. Secara keseluruhan, HDL memiliki efek anti-aterogenik (Merck Manual, 2014). VLDL yang banyak mengandung trigliserida berbanding terbalik kadarnya dengan HDL. Banyaknya VLDL akan membuat kadar HDL turun akibat adanya pertukaran antara kolesterol ester pada HDL dengan trigliserida pada VLDL yang diperantarai oleh enzim CETP. Kadar HDL yang tinggi pada kelompok ini diakibatkan karena rendahnya kadar trigliserida sehingga tidak banyak VLDL yang dapat terbentuk di dalam tubuh dan pertukaran antara kolesterol ester dan trigliserida antara VLDL dan HDL pun tidak terjadi (Miccoli *et al.*, 2008).

Dari data hasil pengukuran kadar profil lipid pada tikus kelompok kontrol negatif menunjukkan bahwa walaupun berat badan tikus selama masa penelitian terus meningkat dan intake pakannya tergolong besar, jenis pakan yang diberikan berpengaruh terhadap terjadinya dislipidemia di dalam tubuh. Dislipidemia di dalam tubuh dapat timbul disertai dengan resistensi insulin sebagai komponen dari sindroma metabolik. Sindroma metabolik ini lama kelamaan dapat menyebabkan timbulnya penyakit seperti diabetes mellitus yang akan semakin memperparah hasil profil lipid dalam tubuh akibat adanya gangguan metabolisme lipid. Dislipidemia yang berlangsung lama dalam tubuh dapat merusak pembuluh darah di dalam tubuh dan menjadi awal dari komplikasi kardiovaskular pada pasien dengan diabetes mellitus.

6.2 Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Model Diabetes Melitus Tipe 2

Kelompok perlakuan dengan diet tinggi lemak dan induksi STZ merupakan kelompok yang dijadikan sebagai acuan penyakit diabetes mellitus yang tidak diobati. Hewan coba dalam kelompok ini, yaitu tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) diberi diet tinggi lemak selama 12 minggu (dari awal hingga akhir penelitian) dan diinduksi oleh STZ tanpa diberi terapi PsP. Kelompok dengan diet tinggi lemak dan induksi STZ merupakan kelompok control positif yang digunakan untuk membandingkan kadar profil lipid antara tikus dengan diet standard dengan tikus DM (yang diberi HFD + injeksi STZ) dan tikus diabetes yang diterapi PsP dari *Ganoderma lucidum* dengan beberapa dosis yang berbeda.

Jika dilihat dari grafik rata-rata berat badan tikus Gambar 5.1 dapat dilihat bahwa terdapat peningkatan berat badan tikus dalam kelompok kontrol positif. Dari data rata-rata berat badan yang diambil setiap dua minggu, rata-rata berat badan tikus kelompok ini selalu meningkat sepanjang masa penelitian. Penambahan berat badan tikus pada kelompok ini berkisar antara 15-50 gram setiap dua minggunya. Pada awal dan akhir penelitian, kelompok ini mempunyai rata-rata berat badan paling tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. Jika dilihat dari grafik rata-rata intake pakan per bulan Gambar 5.2 dapat dilihat bahwa intake pakan tikus kelompok kontrol positif selalu meningkat setiap bulannya. Pada awal penelitian intake pakan tikus pada kelompok ini berkisar pada 21-22 gram dan meningkat terus pada bulan-bulan berikutnya hingga pada akhir penelitian (bulan ketiga) rata-rata intake pakan kelompok ini berada pada kisaran 29 gram.

Pada tabel rata-rata kadar kolesterol total pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.3), didapatkan bahwa kadar kolesterol total pada

kelompok kontrol positif memiliki kadar tertinggi jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini dapat dikarenakan pada kelompok ini tikus diberi diet tinggi lemak sepanjang penelitian (12 minggu) tanpa diberi terapi apapun yang mungkin bisa menurunkan kadar kolesterolnya. Kadar kolesterol total akan meningkat akibat banyaknya penumpukan kolesterol terutama yang didapat dari diet sehari-hari. Kadar kolesterol eksogen ini juga akan ditambah dengan kolesterol endogen yang memang normalnya disintesis oleh tubuh sehingga kadar kolesterol total pada kelompok ini memiliki rata-rata paling tinggi diantara kelompok-kelompok lainnya.

Kekurangan insulin meningkatkan konsentrasi kolesterol darah. Efek ini kemungkinan disebabkan terutama oleh perubahan derajat aktivitas enzim-enzim khusus yang bertanggung jawab terhadap metabolisme zat lipid (Guyton & Hall, 2008). Pada keadaan diabetes mellitus tipe 2, tubuh mengalami defisiensi insulin, sehingga tingginya kadar kolesterol total pada tikus di kelompok kontrol positif ini tidak hanya akibat diet tinggi lemak saja tetapi juga karena penyakit diabetes mellitus.

Pada tabel rata-rata kadar trigliserida pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.4), didapatkan bahwa kadar trigliserida pada kelompok kontrol positif memiliki kadar tertinggi jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. Perubahan metabolisme lipoprotein yang mengandung banyak trigliserida merupakan patofisiologi krusial dari dislipidemia yang berhubungan dengan resistensi insulin. Perubahan tersebut antara lain adalah meningkatkan sekresi dari liver, dan juga terganggunya klirens dari VLDL dan kilomikron yang berasal dari intestinal. Hal ini mengakibatkan banyaknya kadar trigliserida di dalam tubuh, terutama pada kondisi diabetes mellitus dimana terjadi resistensi insulin. Dalam keadaan resistensi insulin, peningkatan lipolisis dan peningkatan fluks asam lemak dari jaringan adiposa; hipersekresi dan hipokatabolisme dari

kilomikron dan VLDL *remnant*, dan *de novo* lipogenesis hepatic merupakan tiga sumber utama TG (Miccoli *et al.*, 2008).

Tingginya kadar trigliserida pada kelompok kontrol positif ini juga diakibatkan diet tinggi lemak yang diberikan setiap hari selama 12 minggu. Lebih dari 95% dari lemak yang terkandung dalam diet adalah trigliserida, sisanya terdiri dari fosfolipid, asam lemak bebas, kolesterol, dan vitamin yang larut dalam lemak (Merck Manual, 2014). Lemak yang terdapat dalam diet yang utamanya berupa trigliserida dapat sangat meningkatkan kadar trigliserida di dalam tubuh.

Pada tabel rata-rata kadar LDL pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.5), didapatkan bahwa kadar LDL pada kelompok kontrol positif memiliki kadar tertinggi jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. Klirens LDL sebanyak 40-60% dilakukan oleh liver dengan mediasi reseptor apo B dan reseptor LDL yang berada di hepar. Reseptor LDL di hepar ini dapat di down-regulated oleh pengiriman kolesterol ke hepar oleh kilomikron dan meningkatnya diet lemak jenuh (Merck Manual, 2014).

Pemberian diet tinggi lemak pada kelompok tikus ini dapat menyebabkan down-regulated dari reseptor-reseptor tersebut sehingga klirens LDL menjadi lebih lambat dan terjadi penumpukan LDL di dalam tubuh. Pemberian diet tinggi lemak ini juga akan meningkatkan trigliserida di dalam tubuh yang akan menyusun terbentuknya VLDL, sedangkan VLDL merupakan salah satu bahan baku dari LDL, sehingga peningkatan trigliserida secara tidak langsung juga akan meningkatkan kadar LDL.

Penyebab utama dari kadar HDL yang rendah adalah abnormal remodeling partikel-partikel ini dalam aliran darah oleh enzim CETP dan HTGL. Pertama, karena VLDL lebih berlimpah, partikel LDL lebih dihasilkan melalui kaskade VLDL *remnant*. Kedua, karena partikel VLDL tinggal lebih lama dalam sirkulasi, CETP memiliki lebih banyak waktu untuk memediasi pertukaran antara

lipid dan lipoprotein: lebih banyak trigliserida ditransfer ke LDL dan HDL yang kaya kolesterol, dan sebaliknya lebih banyak kolesterol untuk lipoprotein yang kaya trigliserida. Meskipun LDL dan HDL normal tidak banyak berinteraksi dengan HTGL, LDL dan HDL yang diperkaya trigliserida menjadi substrat yang baik untuk HTGL, yang menghidrolisis beban berlebih trigliserida ini untuk menghasilkan partikel LDL dan HDL yang lebih kecil. Partikel LDL kecil mengikat kurang efisien untuk reseptor LDL, rute normal klirens mereka, yang meningkatkan waktu tinggal mereka dan jumlah mereka dalam sirkulasi. Resistensi insulin memperburuk klirens LDL dengan menghapus kemampuan insulin untuk merangsang ekspresi reseptor LDL (Myhealthywaist, 2014).

Pada tabel rata-rata kadar HDL pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.6), didapatkan bahwa kadar HDL pada kelompok kontrol positif memiliki kadar terendah jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. Adanya hubungan perbandingan terbalik antara kadar trigliserida VLDL dan HDL turut berperan dalam rendahnya kadar HDL di kelompok ini. Karena trigliserida pada kelompok tikus ini tinggi, maka sebagai akibatnya kadar HDL dalam tubuh akan berkurang.

Terlebih lagi pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2, aktivitas plasma dari pospholipid-transfer protein (PLTP) dan lipase hepar meningkat sehingga dapat menurunkan kadar HDL di dalam tubuh. Resistensi insulin di hepar juga dapat menurunkan kadar HDL dengan cara menurunkan produksi HDL atau mempromosikan pergeseran dari HDL kolesterol ke non-HDL kolesterol (Miccoli *et al.*, 2008).

Dari hasil ini dapat dilihat bahwa ada peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL pada tikus dengan diabetes mellitus bila dibandingkan dengan tikus normal. Kadar HDL pada tikus diabetes pun mengalami penurunan dibanding dengan tikus normal. Hal ini sesuai dengan teori adanya perubahan

kadar lipid plasma yang terkait dengan diabetes sehingga memudahkan terjadinya dislipidemia yang akan meningkatkan resiko terjadinya aterosklerosis.

6.3 Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Model Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Terapi PsP

Kelompok perlakuan dengan diet tinggi lemak, induksi STZ, dan terapi PsP merupakan kelompok yang menerima PsP dengan dosis yang berbeda-beda. Hewan coba dalam kelompok ini, yaitu tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) diberi diet tinggi lemak selama 12 minggu (dari awal hingga akhir penelitian) dan diinduksi oleh STZ serta diberi terapi PsP dengan dosis yang berbeda sesuai dengan kelompoknya. Ada tiga dosis PsP berbeda yang diberikan pada tiga kelompok yaitu 50, 150, dan 300 mg/kgBB. Kelompok dengan diet tinggi lemak, induksi STZ, dan terapi PsP dengan dosis 50mg/kgBB disebut sebagai kelompok DM50. Kelompok dengan diet tinggi lemak, induksi STZ, dan terapi PSP dengan dosis 150 mg/kgBB disebut sebagai kelompok DM150, sedangkan kelompok dengan dosis terapi PsP 300 mg/kgBB disebut sebagai kelompok DM300. Ketiga kelompok ini merupakan kelompok perlakuan untuk dapat membandingkan efek terapi PsP jika dibandingkan dengan diabetes mellitus yang tidak diterapi (kontrol positif) atau tikus normal (kontrol negatif). Ketiga kelompok ini juga akan saling dibandingkan untuk mengetahui dosis terapi PsP yang paling optimal.

Jika dilihat dari grafik rata-rata berat badan tikus Gambar 5.1 dapat dilihat bahwa terdapat peningkatan berat badan tikus dalam 3 kelompok perlakuan. Pada kelompok DM50 rata-rata kenaikan berat badan bekisar antara 10-70 gram tiap dua minggunya. Kelompok DM 150 dan Kelompok DM 300 juga mempunyai rata-rata kenaikan berat badan yang kurang lebih sama jika dibandingkan dengan kelompok DM50. Pada selang waktu antara minggu ke 10 dan minggu

ke 12, berat badan kelompok DM300 hanya sedikit mengalami peningkatan dan cenderung terlihat mempunyai berat badan yang sama pada grafik jika dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Jika dilihat dari grafik rata-rata intake pakan per bulan Gambar 5.2 dapat dilihat bahwa intake pakan tikus dalam tiga kelompok ini selalu meningkat setiap bulannya. Pada awal penelitian intake pakan ketiga kelompok ini berkisar antara 19-21 gram per harinya, sedangkan pada bulang terakhir penelitian intake pakan tikus dalam 3 kelompok ini berkisar antara 28-30 gram. Penambahan intake pakan dari bulan yang satu ke bulan berikutnya berkisar antara 3-8 gram.

Pada tabel rata-rata kadar kolesterol total pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.3), didapatkan bahwa kadar total kolesterol pada tiga kelompok ini memiliki nilai yang bervariasi. Seiring dengan penambahan dosis PsP, maka kadar kolesterol totalnya pun akan semakin menurun. Pada kelompok DM50 rata-rata kadar kolesterol total berkisar antara 130.65 mg/dl, lalu pada dosis yang lebih besar yaitu kelompok DM150 kadar kolesterolnya turun menjadi 115.75 mg/dl. Pada dosis PsP yang paling besar, yaitu kelompok DM300, terjadi penurunan kadar kolesterol total yang paling banyak jika dibandingkan dosis yang lainnya. Hasil analisis One-Way Anova menunjukkan bahwa pemberian PsP memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kadar kolesterol total. Artinya PsP memang memiliki efek dalam menurunkan kadar kolesterol total di dalam tubuh. Semakin besar dosis PsP kadar kolesterolnya pun menjadi semakin rendah dan mendekati kadar kolesterol pada tikus normal (kontrol negatif).

Pada tabel rata-rata kadar trigliserida pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.4), didapatkan bahwa kadar trigliserida pada tiga kelompok ini memiliki nilai yang bervariasi. Kadar trigliserida menurun seiring dengan penambahan dosis PsP. Walaupun pada ketiga kelompok yang menerima PsP

ini kadar trigliseridanya sudah lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, tetapi kadarnya masih tetap lebih tinggi dari kelompok kontrol negatif. Pada kelompok DM50, kadar trigliserida berkisar antara 537.60 mg/dl. Pada dosis yang lebih besar yaitu pada kelompok DM150, kadar trigliserida menjadi lebih rendah lagi pada kisaran 347.80 mg/dl. Pada dosis yang paling besar di kelompok DM300, kadar trigliserida mencapai angka terendah jika dibandingkan dengan dosis lainnya yaitu sekitar 274.80 mg/dl. Hasil analisis One-Way Anova menunjukkan bahwa pemberian PsP memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kadar trigliserida. Artinya PsP memang memiliki efek dalam menurunkan kadar trigliserida di dalam tubuh. Semakin besar dosis PsP kadar trigliseridanya pun menjadi semakin rendah dan mendekati kadar trigliserida pada tikus normal (kontrol negatif).

Pada tabel rata-rata kadar LDL pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.5), didapatkan bahwa kadar LDL pada tiga kelompok ini memiliki nilai yang bervariasi. Pada kelompok penerima PsP, kadar LDL lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif tetapi lebih tinggi daripada kelompok kontrol negatif. Hasil analisis One-Way Anova menunjukkan bahwa pemberian PsP memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kadar LDL. Artinya PsP memang memiliki efek dalam menurunkan kadar LDL di dalam tubuh.

Pada kelompok DM150, kadar LDL lebih rendah daripada kelompok kontrol positif, kelompok DM50, dan DM300 tetapi tetap lebih tinggi daripada kelompok kontrol negatif. Dari tiga kelompok yang diberi terapi PsP DM150 memiliki kadar LDL yang terendah. Pada kelompok DM300, kadar LDLnya lebih rendah daripada kelompok kontrol positif dan kelompok DM50, namun tetap lebih tinggi daripada kelompok kontrol negatif dan kelompok DM150. Oleh karena itu dalam hal kadar LDL ini, tidak bisa disimpulkan bahwa dengan semakin besarnya

dosis PsP maka penurunan LDL juga semakin besar mengingat bahwa PsP dengan dosis 150mg/kgBB justru dapat membuat kadar LDL berkurang paling rendah bila dibandingkan dengan dosis yang lebih besar yaitu dosis 300mg/kgBB.

Pada tabel rata-rata kadar HDL pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 (Tabel 5.6), didapatkan bahwa kadar HDL pada tiga kelompok ini memiliki nilai yang bervariasi. Pada kelompok DM50, kadar HDL lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif tetapi lebih rendah daripada kelompok kontrol negatif. Hasil analisis One-Way Anova menunjukkan bahwa pemberian PsP memberikan perbedaan yang tidak signifikan terhadap kadar HDL. Pada kelompok DM150, kadar HDL tinggi daripada kelompok kontrol positif dan kelompok DM50, tetapi tetap lebih rendah daripada kelompok kontrol negatif. Pada kelompok DM300, kadar HDLnya lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif, kelompok DM50, dan kelompok DM150, namun tetap lebih rendah daripada kelompok kontrol negatif. Dari tiga kelompok yang diberi terapi PsP DM300 memiliki kadar HDL yang tertinggi. Oleh karena itu dalam hal kadar HDL ini, bisa disimpulkan bahwa dengan semakin besarnya dosis PsP maka peningkatan HDL juga semakin besar meskipun belum bisa disimpulkan apakah ada pengaruh dari PsP ke kadar HDL mengingat hasil One-Way Anova tidak memberi beda yang signifikan. Tidak signifikannya hasil analisis pada kadar HDL ini dapat dikarenakan belum tercapainya dosis PsP yang optimal bagi tubuh untuk dapat meningkatkan kadar HDL secara signifikan. Hasil yang tidak signifikan ini juga bisa dikarenakan jangka waktu pemberian PsP yang kurang lama.

Kelompok tikus diabetes mellitus yang diberikan terapi PsP mengalami perbaikan kadar profil lipid. Kadar kolesterol menurun pada tikus yang diterapi dengan PsP jika dibanding dengan tikus diabetes mellitus yang tidak diberi

terapi. Jika diamati penurunan kadar kolesterol juga semakin besar seiring dengan penambahan dosis PsP yang diberikan. Pada kadar trigliserida tikus yang diterapi dengan PsP juga ditemui penurunan jika dibanding dengan tikus yang tidak diterapi. Penurunan itu juga semakin besar seiring dengan penambahan dosis PsP.

Kadar LDL tikus yang diterapi juga mengalami penurunan dibanding dengan yang tidak diterapi. Penurunan kadar LDL terjadi pada PsP dosis 50mg/kgBB dan 150mg/kgBB, sedangkan pada dosis 300mg/kgBB kadar PsP sedikit meningkat jika dibandingkan dengan dosis 150mg/kgBB, walaupun kadar tersebut tetap lebih rendah jika dibandingkan kadar pada dosis 50mg/kgBB. Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa dosis 150mg/kgBB paling optimal dalam menurunkan kadar LDL pada darah tikus.

Perbaikan profil lipid tikus juga dapat dilihat dari peningkatan kadar HDL. Kadar HDL tikus yang diterapi dengan PsP mengalami peningkatan jika dibandingkan dengan tikus diabetes yang tidak diterapi. Kadar HDL pada tikus yang diterapi pun semakin meningkat seiring dengan penambahan dosis PsP yang diberikan.

Seto et al. melaporkan bahwa ekstrak air *Ganoderma lucidum* dapat memberikan efek yang menguntungkan dalam mengobati diabetes tipe 2 dengan menurunkan kadar glukosa serum melalui supresi ekspresi gen PEPCK hati. Jung et al. melaporkan bahwa *Ganoderma lucidum* dapat merangsang penyerapan glukosa, baik melalui PI 3-kinase dan AMPK dalam sel otot rangka L6 sehingga berkontribusi untuk homeostasis glukosa (Li et al., 2011).

Salah satu mekanisme dari aksi antihiperlikemia *Ganoderma lucidum* Polisakarida (GLP) adalah melalui kemampuan *scavenging*nya untuk melindungi pulau pankreas dari kerusakan akibat radikal bebas yang diinduksi oleh streptozotocin in vivo dan in vitro. Administrasi GLP dapat meningkatkan aktivitas

GPx dan GR dalam kondisi diabetes. Tikus yang diterapi GLP menunjukkan penurunan peroksida lipid yang berkaitan dengan peningkatan aktivitas SOD dan CAT secara *dose-dependent*. Hasil dari peningkatan aktivitas SOD dan CAT menunjukkan bahwa GLP memiliki aktivitas *scavenging* radikal bebas, yang memiliki efek yang menguntungkan terhadap perubahan patologis yang disebabkan oleh memiliki O_2^- dan OH^- (Jia *et al.*, 2009).

Pada penelitian yang telah ada, efek hipoglikemik pada pemberian PsP *Ganoderma lucidum* pada tikus yang dipuaskan (normal) adalah melalui masuknya ion Ca^{2+} ke dalam sel beta pankreas, yang akan menyebabkan sekresi insulin meningkat (Seto, 2009).

Pemberian GI-PS dosis sedang sampai tinggi secara signifikan meningkatkan aktivitas SOD, GSH Px, CAT yang merupakan enzim antioksidan (Meng *et al.*, 2011). Salah satu mekanisme anti hiperglikemia dari GI-PS adalah melalui peningkatan kemampuan proteksi sel beta pankreas dari kerusakan akibat radikal bebas. Sehingga hal ini akan menyebabkan sekresi insulin meningkat dan kadar glukosa darah menurun (Jia, 2009).

Perbaikan profil lipid pada kelompok yang menerima terapi PsP ini dikarenakan kerja dari PsP dalam mengontrol penyakit diabetes mellitus sehingga tikus dengan DM ini tidak sampai mengalami perjalanan lebih lanjut dari penyakitnya yang akan mengarah ke komplikasi. Komplikasi DM yang ditekankan pada penelitian ini adalah penyakit kardiovaskular yang sering diakibatkan oleh adanya aterosklerosis. Tanda awal dari akan timbulnya komplikasi aterosklerosis pada DM adalah adanya dislipidemia. Perbaikan profil lipid berarti adanya perbaikan dari kondisi dislipidemia, sehingga dapat dikatakan bahwa PsP dapat mencegah komplikasi kardiovaskular dari diabetes mellitus.

6.4 Analisis Perbedaan Kadar Profil Lipid pada Tiap Kelompok

Pada uji lanjutan dari ANOVA yaitu Post Hoc Tukey HSD, dapat ditentukan dosis mana yang paling efektif dalam memperbaiki tiap-tiap komponen dari profil lipid. Dengan uji Post Hoc Tukey ini dapat dilihat *p-value* dari masing-masing kelompok sehingga dapat ditentukan dosis mana yang secara signifikan dapat memperbaiki profil lipid.

Pada komponen pertama dari profil lipid yaitu kadar total kolesterol kelompok yang berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif hanya ada satu kelompok yaitu kelompok DM300 dengan nilai $p = 0.023$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis yang paling efektif dalam memperbaiki kadar kolesterol total adalah dosis 300 mg/kgBB. Pada hasil kadar trigliserida dapat diketahui bahwa kelompok yang memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol positif juga hanya satu kelompok yaitu DM300 dengan nilai $p = 0.043$. Sehingga dapat diketahui bahwa dosis yang efektif dalam menurunkan kadar trigliserida adalah 300 mg/kgBB.

Pada hasil kadar LDL dapat diketahui bahwa kelompok yang memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol positif hanya ada satu kelompok yaitu DM150 dengan nilai $p = 0.038$. Sehingga dapat diketahui bahwa dosis yang efektif dalam menurunkan kadar LDL adalah 150 mg/kgBB. Pada hasil kadar HDL, tidak didapatkan kelompok yang berbeda signifikan dari kelompok kontrol positif. Namun apabila ingin menentukan dari ketiga dosis yang ada yang mana yang paling efektif, maka dapat dilihat dari nilai *r* antar kelompoknya.

6.5 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan yang ada pada penelitian ini adalah dalam hal jenis hewan coba. Tikus yang paling sesuai sebagai hewan coba model diabetes mellitus adalah tikus galur Sprague Dawley (*Rattus norvegicus Sprague Dawley strain*).

Sedangkan tikus yang digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian ini yaitu tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus Wistar strain*). Perbedaan jenis hewan coba yang dipakai ini salah satunya adalah karena masalah *feasibilitas* yang ditemui.

