

**EFEK PEMBERIAN JUS TOMAT (*Solanum lycopersicum*) DALAM
MENCEGAH PENINGKATAN KADAR KOLESTEROL TOTAL
DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
STRAIN WISTAR BUNTING**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kebidanan**



Oleh:

Ester Febe

NIM. 125070600111013

**PROGRAM STUDI S1 KEBIDANAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2016**

**EFEK PEMBERIAN JUS TOMAT (*Solanum lycopersicum*) DALAM
MENCEGAH PENINGKATAN KADAR KOLESTEROL TOTAL
DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
STRAIN WISTAR BUNTING**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kebidanan**



Oleh:

Ester Febe

NIM. 125070600111013

**PROGRAM STUDI S1 KEBIDANAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2016**

HALAMAN PERSETUJUAN

TUGAS AKHIR

EFEK PEMBERIAN JUS TOMAT (*Solanum lycopersicum*) DALAM
MENCEGAH PENINGKATAN KADAR KOLESTEROL TOTAL
DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
STRAIN WISTAR BUNTING

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kebidanan

Oleh :

Ester Febe

NIM : 125070600111013

Menyetujui untuk diuji :

Pembimbing I

Dr. dr. Tatit Nurseta, Sp.OG(K)

NIP. 196709091997031001

Pembimbing II

Dr. dr. Nurdiana, M.Kes.

NIP. 195510151986032001



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

EFEK PEMBERIAN JUS TOMAT (*Solanum lycopersicum*) DALAM
MENCEGAH PENINGKATAN KADAR KOLESTEROL TOTAL
DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*)
STRAIN WISTAR BUNTING

Oleh :

Ester Febe

NIM : 125070600111013

Telah diuji pada

Hari : Rabu

Tanggal : 20 Januari 2016

dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I

dr. Nur Samsu, Sp.PD-KGH

NIP.196808132003121001

Penguji II/ Pembimbing I

Dr. dr. Tatit Nurseta, Sp.OG(K)

NIP. 196709091997031001

Penguji III/ Pembimbing II

Dr. dr. Nurdiana, M.Kes.

NIP. 195510151986032001

Mengetahui.

Ketua Program Studi S1 Kebidanan

dr. Hermawan Wibisono, Sp.OG(K)

NIP. 197704222008121002

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kepada Tuhan YME, atas limpahan rahmat serta karuniaNya penulis dapat menyelesaikan Proposal Tugas Akhir yang berjudul “Efek Pemberian Jus Tomat (*Solanum lycopersicum*) Dalam Mencegah Peningkatan Kadar Kolesterol Total Darah Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar Bunting”.

Ketertarikan peneliti pada topik pembahasan terletak pada buah tomat yang kaya akan nutrisi, manfaat, memiliki harga terjangkau, serta mudah ditemukan sehingga cukup praktis apabila akan diolah untuk konsumsi sehari-hari. Selain itu, tomat juga memiliki kandungan likopen yang tinggi sebagai antioksidan untuk menangkal radikal bebas, rendah lemak, sehingga aman dikonsumsi ibu hamil sebagai pencegah peningkatan kadar kolesterol yang berlebih pada kehamilan.

Dengan terselesaikannya Proposal Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
2. dr. Hermawan Wibisono, Sp.OG(K), selaku Ketua Program Studi S1 Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
3. Dr. dr.Tatit Nurseta Sp.OG(K), selaku Dosen Pembimbing I yang membantu dalam memberi arahan dan koreksi yang sistematis.
4. Dr. dr. Nurdiana, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing II yang memberikan masukan dan koreksi yang sistematis.
5. dr. Nur Samsu, Sp.PD-KGH selaku Dosen Penguji yang memberikan saran dan koreksi yang sistematis serta membangun.
6. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, terutama Dr. Dra. Sri Winarsih, M.Si., Apt., selaku penanggung jawab Tugas Akhir yang telah memberikan masukan dan solusi dari masalah yang dihadapi peneliti dalam menyelesaikan proposal Tugas Akhir.



7. Orang tua penulis, Alm. Ibu Yuliyanti dan Bapak Ir. Toto Basuki yang dengan penuh kasih senantiasa memberikan doa, dukungan, dan semangat luar biasa.
8. Teman, Sahabat juga kekasih penulis, Amanda Iza R, Intan H, Taqwi ES, dan Hans Mahagi yang telah dengan sabar memberi bantuan, dukungan, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir tepat waktu.
9. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian proposal Tugas Akhir ini yang tak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa proposal Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis terbuka atas kritik dan saran yang membangun. Akhir kata, semoga proposal Tugas Akhir ini bermanfaat bagi pembaca, khususnya profesi bidang kesehatan.

Malang, 13 Januari 2016

Penulis



ABSTRAK

Febe, Ester. 2016. **Efek Pemberian Jus Tomat (*Solanum lycopersicum*) Dalam Mencegah Peningkatan Kadar Kolesterol Total Darah Pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Strain Wistar Bunting.** Tugas Akhir, Program Studi Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Tatit Nurseta, Sp.OG(K) (2) Dr. dr. Nurdiana M.Kes.

Selama kehamilan, kadar kolesterol total darah meningkat sebesar 58% terutama pada akhir trimester kedua. Keadaan ini menyebabkan Ibu hamil beresiko mengalami kondisi aterogenik yang dapat menyebabkan serangan jantung dan terdepositnya kolesterol pada aorta fetal. Pilihan sumber makanan dengan efek hipolipidemik namun aman dikonsumsi selama hamil diperlukan agar kadar kolesterol total darah terkontrol. Tomat mengandung likopen yang dapat menghambat aktivitas enzim HMG-KoA reduktase (enzim yang berperan dalam sintesa kolesterol). Penelitian eksperimental laboratoris ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian jus tomat terhadap kadar kolesterol total darah tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar bunting. Hewan coba yang digunakan berupa tikus bunting sebanyak 24 ekor, dikelompokkan secara *random* menjadi 4 kelompok yaitu kontrol dan 3 kelompok perlakuan dengan dosis jus tomat sebesar : 1.3ml (1.92gr), 2.7ml (3.85gr) dan 5.4ml (7.71gr) per ekor per hari. Kadar kolesterol total darah diukur sebelum tikus bunting dan pada hari ke-19 kebuntingan. Data yang diperoleh kemudian diolah secara statistik. Hasil Uji t berpasangan menunjukkan $p=0.335$, $p=0.014$, $p=0.097$ untuk kelompok perlakuan 1.3ml, 2.7ml, 5.4 ml berpasangan pre dan post test secara urut. Hasil uji ANOVA menunjukkan nilai yang signifikan ($p=0.000$; $p<0.05$). Kesimpulan penelitian ialah pemberian jus tomat mampu mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah tikus putih strain wistar bunting.

Kata kunci: Jus Tomat, Kolesterol Total Darah, Tikus Bunting



ABSTRACT

Febe, Ester. 2016. **Effect of Tomato Juice Administration (*Solanum lycopersicum*) on Preventing the Raise of Total Blood Cholesterol Level in Pregnant Rats (*Rattus novergicus*) Strain Wistar.** Final Assignment, Midwifery Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisor: (1) Dr. dr. Tatit Nurseta, Sp.OG(K) (2) Dr. dr. Nurdiana, M.Kes

During pregnancy, blood cholesterol total level increase around 58% and reaches its peak at the end of second trimester. This phenomenon may lead a pregnant woman into an atherogenic condition which can cause a form of heart attack and also fatty streak formation in human fetal arteries. Low-fat food source with hypolipidemic effect that save to be consumed during pregnant period is potentially needed in order to control the increase of blood cholesterol total level. Tomato contains lycopene, a substance which can impede the action of HMG-KoA reductase enzyme in cholesterol synthesis. This study aims to understand the effect of tomato juice administration on blood cholesterol total level in pregnant wistar rats. A true experimental laboratoric study used 24 rats, devided in 4 groups : control and 3 groups given tomato juice in 3 different doses, 1.3ml (1.92gr), 2.7ml (3.85gr) dan 5.4ml (7.71gr) for each rat per day. Total cholesterol blood level were measured before the rat pregnant and at day-19th of pregnancy. The statistical result, Paired t test showed $p=0.335$, $p=0.014$, $p=0.097$ for every pair pre and post test data analysis (1.3ml, 2.7ml, 5.4ml, respectively). ANOVA test showed significant differences, sig. = 0.000 ($p<0.05$). The conclusion of the study is admistration of tomato juice can control the rise of blood cholesterol total level in pregnant wistar rats.

Keywords : tomato juice, total cholesterol, pregnant rats



DAFTAR ISI

Halaman

| | |
|----------------------------------|------|
| Halaman Sampul | i |
| Halaman Lembar Persetujuan | ii |
| Halaman Lembar Pengesahan | iii |
| Kata Pengantar | iv |
| Abstrak..... | vi |
| Abstract..... | vii |
| Daftar Isi | viii |
| Daftar Tabel | xii |
| Daftar Gambar | xii |
| Daftar Lampiran | xiii |

BAB I PENDAHULUAN

| | |
|---------------------------|---|
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 4 |
| 1.3 Tujuan | 4 |
| 1.4 Manfaat | 4 |

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

| | |
|---|----|
| 2.1 Kolesterol | 6 |
| 2.1.1 Definisi | 6 |
| 2.1.2 Transportasi Kolesterol | 6 |
| 2.1.3 Manfaat Kolesterol | 7 |
| 2.1.4 Metabolisme Lemak Pada Kehamilan..... | 8 |
| 2.1.5 Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme Kolesterol | 16 |
| 2.1.6 Nilai Normal | 19 |
| 2.2 Tanaman Tomat | 20 |
| 2.2.1 Klasifikasi Tanaman Tomat..... | 20 |



| | |
|---|----|
| 2.2.2 Morfologi Tanaman Tomat | 20 |
| 2.2.3 Manfaat Buah Tomat | 21 |
| 2.2.4 Kandungan gizi tomat | 22 |
| 2.2.4.1 Likopen | 23 |
| BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS | |
| 3.1 Kerangka Konsep | 30 |
| 3.2 Hipotesis Penelitian | 33 |
| BAB IV METODE PENELITIAN | |
| 4.1 Desain Penelitian | 34 |
| 4.2 Sampel Penelitian | 34 |
| 4.3 Variabel penelitian | 35 |
| 4.4 Lokasi dan waktu penelitian | 35 |
| 4.5 Instrumen Penelitian | 35 |
| 4.5.1 Alat | 35 |
| 4.5.1.1 Perawatan Tikus | 35 |
| 4.5.1.2 Pembuatan dan Pemberian Jus Tomat | 35 |
| 4.5.1.3 Pengambilan Sampel Darah | 35 |
| 4.5.1.4 Pengukuran Kadar Kolesterol Total | 36 |
| 4.5.2 Bahan | 36 |
| 4.5.2.1 Hewan Coba | 36 |
| 4.5.2.2 Perawatan Tikus | 36 |
| 4.5.2.3 Pembuatan dan Pemberian Jus Tomat | 36 |
| 4.5.2.4 Pengambilan Sampel Darah | 36 |
| 4.5.2.5 Pengukuran Kadar Kolesterol total | 36 |
| 4.6 Definisi operasional | 36 |
| 4.7 Prosedur penelitian | 37 |
| 4.7.1 Aklimatisasi Hewan Coba | 37 |
| 4.7.2 Prosedur Perawatan Tikus | 37 |
| 4.7.3 Prosedur Pembuntingan Hewan Coba | 37 |
| 4.7.4 Pembuatan dan Pemberian Jus Tomat | 38 |
| 4.7.4.1 Penentuan Dosis Jus Tomat | 38 |

| | |
|---|----|
| 4.7.4.2 Prosedur Pembuatan dan Pemberian Jus Tomat..... | 41 |
| 4.7.5 Pengambilan Sampel Darah | 41 |
| 4.7.6 Pengukuran Kadar Kolesterol Total | 42 |
| 4.8 Alur Penelitian | 42 |
| 4.9 Analisis Data | 43 |
| BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA | |
| 5.1 Hasil Penelitian..... | 44 |
| 5.2 Analisa Data..... | 46 |
| 5.2.1 Uji Normalitas | 46 |
| 5.2.2 Uji Homogenitas..... | 47 |
| 5.2.3 Uji Analisis <i>Paired t-test</i> | 47 |
| 5.2.4 Uji Analisis One Way ANOVA | 48 |
| 5.2.5 Uji Perbandingan Berganda <i>Post Hoc Tukey</i> | 48 |
| BAB VI PEMBAHASAN | |
| 6.1 Deskripsi Penelitian..... | 50 |
| 6.2 Hasil Penelitian..... | 50 |
| 6.3 Keterbatasan Penelitian | 51 |
| BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN | |
| 7.1 Kesimpulan | 52 |
| 7.2 Saran..... | 52 |
| Daftar Pustaka | 54 |
| Lampiran | 65 |

DAFTAR TABEL

Halaman

| | |
|--|----|
| Tabel 2.1 Nilai Kandungan Gizi Tomat per 100 g | 22 |
| Tabel 5.1 Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Tidak Bunting, Sebelum Perlakuan | 44 |
| Tabel 5.2 Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah Hari Ke-19 Kebuntingan Tikus, Setelah Perlakuan | 45 |
| Tabel 5.3 Hasil Pengujian Normalitas Saphiro Wilk | 47 |
| Tabel 5.4 Hasil Pengujian <i>Paired T-Test</i> | 48 |
| Tabel 5.5 Tabel Hasil Uji Analisis Post Hoc Tukey | 49 |



DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 2.1 Sintesa Kolesterol Intraselular | 8 |
| Gambar 2.2 Metabolisme Kolesterol | 10 |
| Gambar 2.3 Sekresi & Eflux Kolesterol dari Trofoblas | 13 |
| Gambar 2.4 Tanaman Tomat..... | 21 |
| Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian..... | 42 |
| Gambar 5.1 Grafik Rerata dan Standar Deviasi Kadar Kolesterol Total Darah Pre dan Post Kelompok Kontrol | 45 |
| Gambar 5.2 Grafik Rerata dan Standar Deviasi Kadar Kolesterol Total Darah Pre dan Post Kelompok Perlakuan | 46 |

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

| | |
|--|----|
| Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik Penelitian | 64 |
| Lampiran 2 Uji Asumsi Data..... | 65 |
| Lampiran 3 Dokumentasi Penelitian | 68 |
| Lampiran 4 Pernyataan Keaslian Tulisan | 71 |



1.1 Latar Belakang

Kehamilan merupakan saat yang paling dinantikan oleh sebagian besar pasangan suami istri. Kehamilan didefinisikan sebagai fertilisasi atau penyatuan spermatozoa dan ovum, dilanjutkan dengan implantasi/nidasi. Bila dihitung dari saat fertilisasi hingga lahirnya bayi, kehamilan normal akan berlangsung selama 40 minggu. Kehamilan terbagi dalam 3 trimester, dimana trimester pertama berlangsung selama 12 minggu, trimester kedua 15 minggu (minggu ke -13 hingga ke-27), dan trimester ketiga 13 minggu (minggu ke-28 hingga ke-40) (FOGI dalam Adriaansz, 2010).

Selama kehamilan berlangsung, terjadi perubahan kondisi hormonal dan metabolisme sehingga kebutuhan akan energi maupun zat gizi lain cenderung meningkat. Peningkatan tersebut berfungsi untuk memenuhi kebutuhan janin yang sedang mengalami proses pertumbuhan dan perkembangan dalam kandungan.

Salah satu metabolisme yang mengalami perubahan adalah metabolisme lemak, khususnya kolesterol. Kehamilan berhubungan dengan penurunan kadar kolesterol total darah pada trimester pertama dan peningkatan seluruh fraksi lipid pada trimester kedua dan ketiga (Stiphout *et al.*, 1987). Selama hamil, kadar kolesterol total darah meningkat sebesar 58% terutama pada akhir trimester kedua, peningkatan tersebut paling jelas terlihat (Brizzi *et al.*, 1999).

Sebuah studi untuk mengetahui hubungan antara usia gestasi dengan faktor resiko terjadinya penyakit jantung pada 75 Ibu hamil normal, berdasarkan perhitungan angka *Relative Atherogenic Index* menunjukkan bahwa usia kehamilan >20 minggu memiliki potensi aterogenik sebesar 63% (kadar kolesterol total darah melebihi batasan normal ($\geq 5.16 \text{ mmol/L}$ atau $\geq 200\text{mg/dL}$) dan tidak segera diatasi), hal ini dapat meningkatkan risiko ibu hamil terkena penyakit jantung (Okwusidi *et al.*, 2012). Elkayam *et al.*, meninjau 150 kasus PAMI (*Pregnancy Associated Myocardial Infarction*) selama kehamilan sejak tahun 2005 hingga 2011 menemukan bahwa sepertiga dari PAMI yang terjadi selama kehamilan disebabkan oleh aterosklerosis (Elkayam *et al.*, 2012).

Selain berpengaruh terhadap kesehatan ibu, kadar kolesterol maternal yang tinggi juga berdampak bagi janin, diantaranya ialah depositnya kolesterol (pembentukan plak) dalam aorta fetal akibat tingginya jumlah LDL teroksidasi (Napoli *et al.*, 1997 ; Palinski, 2002). Tingginya kadar kolesterol selama kehamilan juga dihubungkan dengan peningkatan risiko kelahiran prematur (Catov *et al.*, 2007).

Dewasa ini, pola hidup yang kurang sehat seperti konsumsi makanan tinggi lemak dan kalori, serta kurangnya olahraga telah menjadi kebiasaan masyarakat pada umumnya. Oleh karena itu, pencegahan akan terjadinya penyakit akibat tingginya kadar kolesterol total darah dalam kehamilan dapat dilakukan dengan cara mengkonsumsi makanan yang memiliki efek hipolipidemik namun aman bagi kehamilan.

Tomat (*Solanum lycopersicum*) merupakan tanaman yang termasuk dalam keluarga *Solanaceae*, dipercaya mampu mengatasi masalah

kesehatan seperti mencegah terjadinya penyakit jantung, degenerasi makular akibat penuaan, dan menurunkan risiko terjadinya kanker (Copper *et al.*, 1999). Khasiat buah tomat tidak terlepas dari kandungan fitokimia yang dimilikinya, salah satunya ialah likopen.

Likopen merupakan karotenoid tanpa provitamin A, antioksidan kuat yang mampu menghambat aktivitas enzim HMG-KoA reduktase dan meningkatkan degradasi LDL (Fuhrman *et al.*, 1997). Diantara semua buah, tomat memiliki kandungan likopen yang paling tinggi (Tapiero *et al.*, 2004). Studi epidemiologi menunjukkan adanya hubungan terbalik antara kadar likopen serum dan jaringan dengan tingkat kematian akibat penyakit jantung koroner, serebrovaskular, dan infark miokard (Rao, 2002). Studi oleh Silaste *et al.*, 2007 pada 21 relawan yang sehat, tidak merokok, diberi konsumsi tinggi tomat selama 3 minggu, memperoleh hasil bahwa rerata kadar kolesterol total plasma menurun sebesar 5,9%. Demikian pula halnya dengan penelitian oleh Yunita, 2006 pada 20 relawan sehat yang diberi jus dari 500gr tomat/hari selama 14 hari memperoleh hasil bahwa kadar kolesterol total darah menurun sebesar 18mg/dl pada kelompok perlakuan. Dari uraian di atas dapat diketahui bahwa buah tomat berpotensi menjadi pilihan nutrisi bagi ibu hamil karena manfaatnya yang baik bagi kesehatan.

Penelitian tentang efek hipolipidemik tomat berlum pernah diujicobakan pada tikus bunting. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang sebagai tahap awal pembuktian peneliti mengenai pengaruh pemberian jus tomat dalam mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah tikus bunting.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian jus tomat (*Solanum lycopersicum*) dapat mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar bunting?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- 1) Mengetahui pengaruh pemberian jus tomat (*Solanum lycopersicum*) dalam mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar bunting.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Membuktikan bahwa pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar bunting terjadi peningkatan kadar kolesterol total darah.
- 2) Mengetahui dosis efektif jus tomat (*Solanum lycopersicum*) dalam mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar bunting.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Menunjukkan dampak praktis dan pragmatis pemberian jus tomat (*Solanum lycopersicum*) dalam mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah guna mencegah hiperlipidemia patologis pada kehamilan.



1.4.2 Manfaat Praktis

Mendasari penggunaan jus tomat (*Solanum lycopersicum*)

dalam mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah pada kehamilan.



BAB II**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Kolesterol****2.1.1 Definisi**

Kolesterol ($C_{27}H_{46}O$) merupakan lipid amfipatik, komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein plasma (Murray *et al.*, 2009). Kolesterol disintesa dari asetil KoA dan tersebar sel tubuh, khususnya jaringan saraf. Sebagian besar kolesterol di dalam darah terdapat dalam bentuk ester (ester kolesterol). Sumber kolesterol berasal dari lemak hewan, tetapi tidak terdapat dalam lemak tanaman (Sumardjo, 2008). Lipoprotein berdensitas rendah (LDL) plasma merupakan pengangkut kolesterol dan ester kolesterol ke jaringan tubuh (Murray *et al.*, 2009). Konsentrasi kolesterol dalam darah yang tinggi, terutama kolesterol dalam partikel lipoprotein yang disebut lipoprotein densitas rendah (*Low Density Lipoprotein*, LDL), berperan sebagai penyebab terbentuknya plak aterosklerotik. Plak-plak ini (endapan lemak pada dinding arteri) dikaitkan dengan serangan jantung dan stroke (Marks *et al.*, 2000)

2.1.2 Transportasi Kolesterol

Kolesterol sebagai bagian dari lipid bersifat tidak larut dalam air sehingga agar dapat diangkut dalam plasma darah yang berbahan dasar air, kolesterol membentuk ikatan kompleks bersama fosfolipid dan protein (apoprotein) dalam partikel yang disebut lipoprotein. Empat kelompok utama lipoprotein yang penting secara fisiologis dan berguna dalam menegakan diagnonis klinis adalah: (Murray *et al.*, 2009)



1. Kilomikron

Berasal dari penyerapan triasilglicerol dan lipid lain di usus.

2. Lipoprotein berdensitas sangat rendah

(*Very Low Density Lipoprotein*, VLDL atau pra- β lipoprotein)

Berasal dari hati untuk eksport triasilglicerol.

3. Lipoprotein berdensitas rendah

(*Low Density Lipoprotein*, LDL atau β -lipoprotein)

Menggambarkan suatu tahap akhir metabolisme VLDL.

4. Lipoprotein berdensitas tinggi

(*High Density Lipoprotein*, HDL atau α -lipoprotein)

Berperan dalam transpor kolesterol dan metabolisme VLDL dan kilomikron.

2.1.3 Manfaat Kolesterol

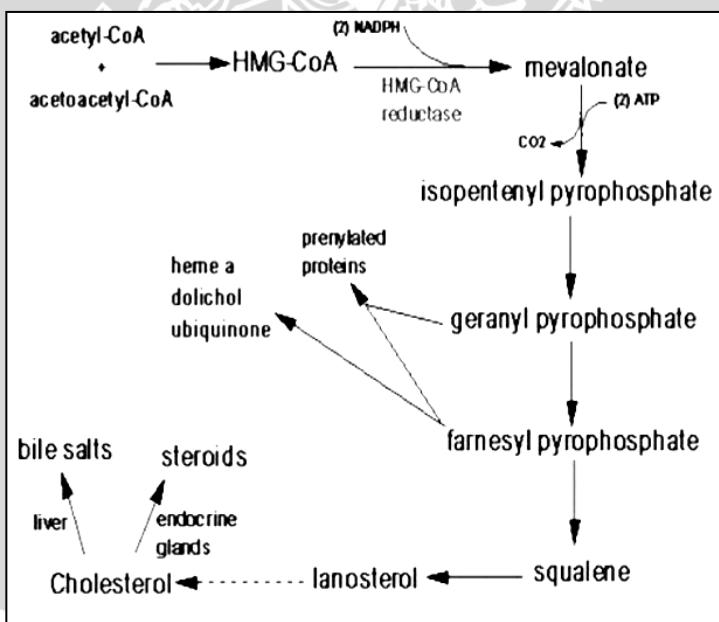
Kolesterol berfungsi untuk mengontrol permeabilitas bilayer fosfolipid pada membran sel dengan cara menurunkan fluiditas zat yang masuk ke dalam sel (Bartels *et al.*, 2012). Selain itu, kolesterol juga berperan sebagai prekursor garam-garam empedu dan berbagai macam hormon steroid. Garam empedu merupakan senyawa penting dalam proses pencernaan dan penyerapan lemak, sedangkan hormon steroid seperti estreogen, progeteron, kortison, kortisol, kortikosteron, aldosteron dan testosteron bermanfaat untuk mengatur metabolisme, memacu pertumbuhan dan pematangan fungsi organ reproduksi (Marks *et al.*, 2000).

Kolesterol diperlukan untuk proliferasi sel (Suarez *et al.*, 2002), diferensiasi, serta komunikasi antarsel (Mauch *et al.*, 2001). Kolesterol dan derivat oksidatifnya seperti oksisterol merupakan regulator kunci dari proses metabolisme lain (Schroepfer, 2000). Kolesterol juga

diperlukan untuk aktivasi dan perambatan sinyal *hedgehog* ; *Sonic Hedgehog* (SHH) bertanggung jawab atas pola dan pengembangan sistem saraf pusat (Cooper *et al.*, 2003 ; Marti, 2002)

2.1.4 Metabolisme Kolesterol pada Kehamilan

Kolesterol dalam tubuh ibu berasal baik dari makanan yang dikonsumsi (sumber eksogen) maupun sintesa de novo dalam tubuh. Metabolisme diawali ketika asam lemak tidak teresterifikasi (*Nonesterified Fatty Acids/ NEFA*) dikonversi menjadi acyl-KoA, kemudian acyl-KoA akan mengalami β -oksidasi untuk dirubah menjadi asetyl-KoA yang merupakan sumber semua atom karbon dalam kolesterol (Herrera, 2002). Biosintesa kolesterol pun dimulai. Berikut merupakan skema tentang biosintesa kolesterol dalam sel :



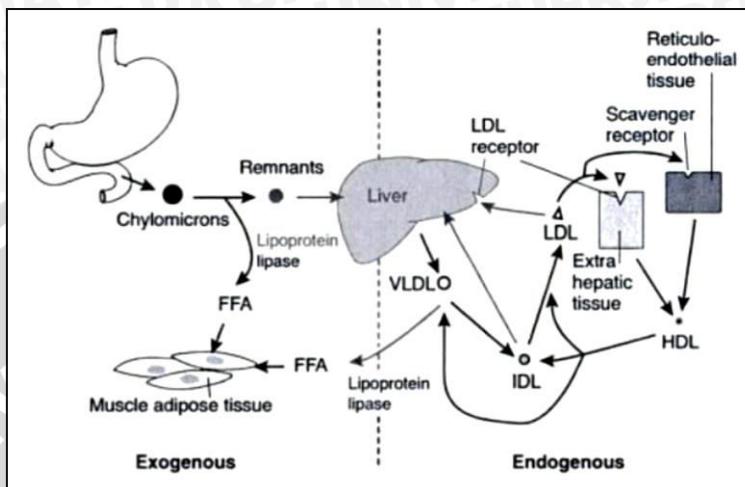
Gambar 2.1 Sintesa Kolesterol Intraselular (Marks *et al.*, 2009)

Keterangan: Jalur metabolisme kolesterol. Sintesa mevalonat dari asetyl-KoA. Dilanjutkan dengan pembentukan isoprenoid aktif (isopentenil difosfat) dari mevalonat. Isopentenil difosfat mengalami isomerasi melalui pergeseran ikatan rangkap, kemudian membentuk zat antara sepuluh karbon geranil difosfat. Kondensasi lebih lanjut membentuk farnesil difosfat. Dua molekul farnesil difosfat membentuk skualen. Siklisasi skualen menghasilkan steroid induk, lanosterol dan akhirnya, pembentukan kolesterol dari lanosterol (Murray *et al.*, 2009).

Kolesterol yang terbentuk di hepar akan berikatan dengan apoprotein sehingga terbentuklah *nascent* VLDL. Akibat efek hidrolisa LPL, *nascent* VLDL diubah menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Sebagian IDL masuk ke dalam hepar untuk dimetabolisme dan sebagian lagi diubah menjadi LDL kaya kolesterol sehingga memudahkan transfer ke dalam sel lain melalui membran reseptor (Byanes, 2009). Proses tersebut merupakan sintesa de novo kolesterol dalam tubuh (Herrera, 2002).

Kolesterol juga akan mengalami esterifikasi dengan asam lemak untuk menghasilkan kolesterol ester / ester kolesterol. Asam lemak yang membentuk kolesterol ester diantaranya adalah asam linoleat 50%, asam oleat 18%, asam palmitat 11%, asam arakidonat 5%, dan asam lemak lain sejumlah 16% (Chatterjea, 2012). Esterifikasi kolesterol intraselular berbeda dengan intravaskular. Pada esterifikasi kolesterol intraselular, proses esterifikasi dilakukan oleh enzim *Acyil Cholesterol Acyltransferase* (ACAT) untuk mereduksi sitotoksitas dari kelebihan kolesterol bebas. Setelah teresterifikasi, kolesterol ester disimpan di dalam sel dalam bentuk droplet lipid, sedangkan esterifikasi kolesterol dalam sirkulasi dilakukan oleh enzim *Lechitin Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) yang melekat pada lipoprotein terutama HDL melalui transfer 1 asam lemak dari lechitin ke kolesterol (Burtis *et al.*, 2014). Sebanyak 70% kolesterol total dalam plasma berada dalam bentuk kolesterol ester. Setelah kolesterol mengalami esterifikasi, akan kehilangan gugus hidroksi bebas dan menjadi lebih hidrofobik. Kolesterol yang semula berada pada permukaan lipoprotein berpindah ke core hidrofobik (Burtis *et al.*, 2014).

Selain sintesa de novo, kolesterol juga dapat dihasilkan melalui makanan yang berasal dari luar tubuh (sumber eksogen). Berikut merupakan skema dari metabolisme kolesterol eksogen dan endogen :



Gambar 2.2 Metabolisme Kolesterol (Kusumoto, 1999)

Keterangan: Kolesterol dari makanan (sumber eksogen) masuk dalam tubuh bersama kolesterol tak teresterifikasi kemudian diserap usus dan diangkut dalam bentuk kilomikron. Kilomikron mengalami dua proses metabolisme. Pertama kilomikron memasuki aliran darah, dalam 5 menit akan berinteraksi dengan enzim LPL (trigliserida lipase yang ditemukan pada kapiler jaringan adiposa, tulang dan otot jantung. Berperan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL). LPL menghidrolisa trigliserida kilomikron menjadi asam lemak bebas (Free Fatty Acid / FFA), monogliseraida dan digliseraida. Asam lemak bebas memasuki sel untuk dioksidasi menghasilkan energi atau dibentuk ulang menjadi trigliserida. Pada proses metabolisme yang kedua, sisa kilomikron yang ada kembali ke sirkulasi darah dan dibawa ke hepar selanjutnya dimetabolisme untuk dijadikan VLDL. VLDL kaya trigliserida kemudian memasuki aliran darah dan berinteraksi dengan LPL (Kusumoto, 1999).

Pada manusia selama kehamilan berlangsung, nutrisi bagi janin diperoleh dari sirkulasi darah maternal yang dapat menembus yolk sac maupun plasenta melalui beberapa mekanisme.

- Yolk Sac

Yolk sac merupakan struktur ekstraembryonik yang dibagi menjadi yolk sac primer dan yolk sac sekunder. Yolk sac primer bersifat sementara, terbentuk dari hasil proliferasi dan diferensiasi sel endodermal primitif pada hari ke 7-8 pasca konsepsi. Yolk sac

primer pada akhirnya hancur dan menjadi vesikel – vesikel kecil kemudian terbentuklah yolk sac sekunder dari sisa yolk sac primer pada hari ke 12 hingga 15 pasca konsepsi (Taeusch *et al.*, 2005). Yolk sac sekunder aktif mensintesa protein, mentranspor nutrisi dan menghasilkan sel darah (hematopoiesis) (Enders, 1993). Yolk sac berhubungan dengan embrio melalui yolk stalk yang mengandung pembuluh darah vitelin (Merz, 2005).

Rute definitif sekresi kolesterol intraseluler ke sirkulasi janin pada Yolk sac berbeda dengan plasenta. Yolk Sac dapat mensekresi partikel lipoprotein, terutama apo B- yang mengandung partikel VLDL dan LDL (Plonné *et al.*, 1996). Kolesterol yang baru terbentuk terlokalisasi pada retikulum endoplasma kasar, vesikel sekretorik badan golgi serta pembuluh darah vitelline (Farese *et al.*, 1996). Kolesterol dalam sirkulasi maternal dapat diangkut melintasi yolk sac dan menembus jaringan janin. Awalnya, kolesterol diambil dari sirkulasi ibu melalui reseptor lipoprotein yang aktif bekerja pada yolk sac seperti apo B, apo E serta beberapa reseptor lain yaitu megalin (Zheng *et al.*, 1994), cubilin (Sahali *et al.*, 1988), dan SR-BI (Hatzopoulos *et al.*, 1998) lalu kolesterol dalam bentuk lipoprotein tersebut harus dihidrolisis menjadi kolesterol bebas, dikemas menjadi lipoprotein baru ; kolesterol maternal juga ikut dikemas menjadi lipoprotein baru (Woollett, 2005), dan disekresikan dari sel endodermal viseral yolk sac ke dalam pembuluh vitelline.

Antara hari ke 28-40 terjadi perluasan amnion di sekitar embrio yang menyebabkan terhimpitnya yolk sac. Yolk sac yang terhimpit dilapisi sel –sel epitel amnion untuk membentuk tali pusat

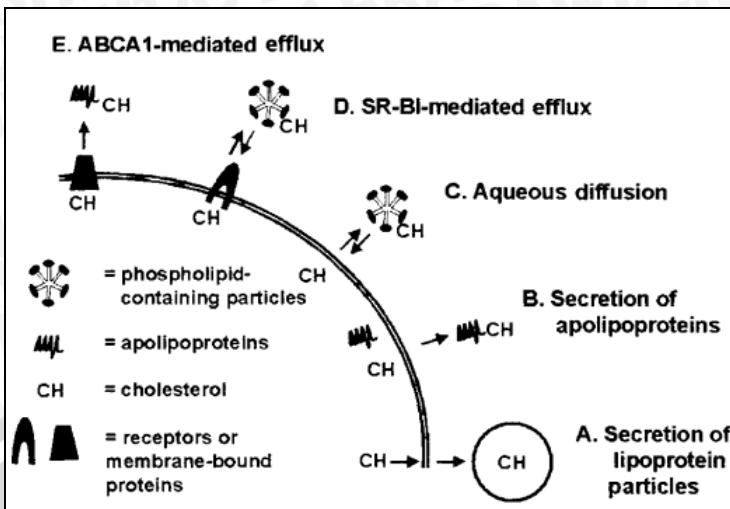
(Benirschke, 2000). Setelah minggu ke 8 kehamilan juga terjadi penurunan fungsi hematopoiesis yolk sac seiring dengan peningkatan fungsi liver janin (Enders, 1993). Peran dan fungsi yolk sac kini diganti oleh plasenta.

- Plasenta

Pada perkembangan janin selanjutnya, agar dapat mencapai sirkulasi fetal, kolesterol maternal harus dapat melewati placenta yang terdiri atas dua macam barier. Pertama, darah dari sirkulasi maternal mengalir menuju lakuna disekitar vili korionik masuk untuk mencapai sisi apikal sel berinti ganda dan disekresikan pada sisi basolateral sinsisiotrofoblas (Palinski,2009). Kolesterol diterima oleh plasenta dalam bentuk lipoprotein melalui perantaraan reseptor diantaranya kelas A reseptor scavenger meliputi reseptor LDL terkait protein (LRP), apolipoprotein (apo) E reseptor 2, megalin, cubilin, dan kelas B tipe I reseptor scavenger (SR-BI) (Schmid *et al.*, 2003). Reseptor Apo B dan Apo E membawa VLDL dan LDL dari sirkulasi menuju ke lisosom tempat menghidrolisa ester kolesterol (Brown, 1986). SR-BI secara selektif membawa ester kolesterol terutama dari HDL kemudian dihidrolisa oleh kolesterol esterase (Camarota *et al.*, 2004). Cubilin juga menangkap HDL dari sirkulasi menuju ke lisosom (Hammad *et al.*, 2000). Kolesterol maternal pun siap digunakan untuk proses metabolisme fetal.

Terdapat 3 rute kolesterol dapat menuju sirkulasi fetal, atau sisi basolateral dari trophoblasts. Berikut merupakan skema sekresi & eflux kolesterol dari trofoblas :





Gambar 2.3 Sekresi & Eflux Kolesterol dari Trofoblas (Woollett, 2004)

Keterangan : Sekresi & Eflux Kolesterol. Pertama, plasenta mensekresi apo B- (mengandung lipoprotein) yang baru terbentuk (Madsen *et al.*, 2004). Kedua, trofoblas mensekresi apo E and apo A-I dari sisi basolateral (Richardson *et al.*, 1996). Ketiga, dengan assumsi bahwa sel trofoblast mirip dengan sel polar lain maka trofoblast akan mengefluksikan kolesterol dari sel. Eflux sendiri terjadi melalui 3 rute utama (Yancey *et al.*, 2003) : Pertama, kolesterol dapat diproses untuk diturunkan gradien konsentrasi dan dibawa menuju lempengan fosfolipid atau HDL melalui mekanisme protein-independent. Kedua, SR-BI dapat memediasi eflux kolesterol untuk diturunkan gradien konsentrasi dan dibawa menuju lempengan fosfolipid atau HDL. Ketiga, kolesterol dapat diefluksikan pada apolipoprotein rendah lemak melalui *ATP-Binding Cassette Transporter A1* (ABCA1) untuk kemudian diubah menjadi *nascent HDL* yang akhirnya dikonversikan menjadi HDL matur (Palinski, 2009). Kolesterol kemudian diangkut dari sel endothelial menuju pembuluh darah mikro fetal.

Pada Ibu dengan hiperkolesterolemia patologis, terjadi kerusakan reseptor LDL yang dapat menyebabkan terakumulasinya LDL teroksidasi di plasma maupun jaringan. OxLDL (LDL teroksidasi) meningkatkan pembentukan sel foam serta jumlah makrofag intima. Itulah sebabnya peningkatan stress oksidatif selama tahap perkembangan janin merupakan modulasi potensial terjadinya aterogenesis (Palinski, 2002). Pada akhir kehamilan, kadar HDL-, LDL dan total kolesterol vena umbilicus lebih tinggi dibandingkan dengan kadar pada plasma arteri umbilikus (menunjukkan adanya transfer kolesterol dari plasenta ke janin). Masa gestasi turut mempengaruhi kadar kolesterol dalam plasma fetal. Hal ini terbukti dengan

ditemukannya kadar kolesterol plasma yang lebih tinggi pada fetus usia 5 bulan dibandingkan usia 7 bulan. Kontribusi aktif kolesterol maternal terlihat nyata pada awal masa gestasi (Napoli, 1997).

Pada kehamilan normal, akumulasi lemak yang terjadi di awal kehamilan (Lopez *et al.*, 1991) serta terjadinya hiperlipidemia fisiologis (Alvarez *et al.*, 1996) merupakan dua perubahan dari metabolisme lemak.

- Akumulasi lemak pada jaringan ibu

Akumulasi lemak merupakan salah satu karakteristik umum pada wanita hamil, keadaan ini menyebabkan penambahan berat badan selama kehamilan (Herrera, 2002). Terjadinya akumulasi lemak berhubungan dengan peningkatan nafsu makan (hiperfagia) ibu sejak awal trimester kedua kehamilan (Murphy, 1993), tingginya kadar insulin dan peningkatan sensitivitas insulin pada awal kehamilan (Ramos *et al.*, 2003), serta peningkatan aktivitas LPL yang berfungsi untuk mengkatalis proses hidrolisis trigliserida plasma dalam bentuk TG kaya lipoprotein, kilomikron, dan VLDL (Knopp *et al.*, 1975). Insulin berperan dalam mengatur lipogenesis melalui beberapa mekanisme. Efek utama insulin di jaringan adiposa adalah menghambat aktivitas lipase peka hormon yang menyebabkan penurunan pembebasan asam lemak bebas (*Free Fatty Acid / FFA*) dari jaringan adiposa diikuti penurunan FFA dalam plasma juga penurunan pembebasan gliserol. Jaringan adiposa sangat peka terhadap insulin dibandingkan jaringan lain, hal ini menunjukkan bahwa jaringan adiposa merupakan tempat utama efek insulin *in vivo*. Insulin juga menekan kadar cAMP

intrasel yang menyebabkan terhambatnya lipolisis jaringan adiposa (Murray *et al.*, 2009)

Kondisi anabolik yang terjadi pada awal kehamilan pun berubah menjadi kondisi katabolik pada trimester ketiga, perubahan tersebut bertepatan dengan berubahnya sensitivitas insulin (Ramos *et al.*, 2003).

- Hiperlipidemia Ibu

Menjelang trimester ketiga kehamilan, akumulasi lemak pada jaringan maternal cenderung menurun bahkan tidak terjadi lagi (Lopez *et al.*, 1991). Selama akhir kehamilan, peningkatan ekskresi katekolamin (Young, 1979), kondisi resistensi insulin serta peningkatan konsentrasi estrogen plasma (Herrera, 2010) bertanggung jawab atas peningkatan aktivitas lipolitik jaringan lemak. Kondisi ini didukung dengan semakin kuatnya ekspresi mRNA dari enzim kunci untuk lipolisis jaringan lemak seperti *hormone-sensitive lipase* (Martin-Hidalgo *et al.*, 1994), oleh sebab itu terjadilah peningkatan pengeluaran senyawa hasil lipolisis seperti asam lemak tidak teresterifikasi (*nonesterified fatty acids / NEFA*) dan gliserol. Melalui serangkaian proses metabolisme di hepar, NEFA akan diubah menjadi kolesterol sedangkan gliserol akan diubah menjadi trigliserida. Selain itu terjadi pula peningkatan lipolisis dan mobilisasi trigliserida yang tersimpan dalam jaringan lemak serta penurunan kadar postheparin LPL akibat efek hormon esterogen (Alvarez *et al.*, 1996).

Estrogen ditemukan dapat meningkatkan konsentrasi HDL kolesterol dengan memacu produksi apolipoprotein AI dan AIi, serta menurunkan katabolisme HDL₂ menjadi HDL₃, esterogen

juga turut menstimulasi pembentukan LDL dan apolipoprotein B namun efeknya justru menurunkan konsentasi LDL plasma akibat peningkatan kerja reseptor LDL di hepar (Mazurkiewicz *et al.*, 1994). Berbeda dengan esterogen, progesteron justru memberikan efek sebaliknya yaitu meningkatkan kadar LDL plasma dan menurunkan HDL kolesterol, serta berkontribusi dalam sirkulasi balik LDL kolesterol yang merupakan komponen utama sintesa progesteron di plasenta (Chiang *et al.*, 1995).

Peningkatan hormon prolaktin pada akhir kehamilan juga menyebabkan terhambatnya aktivitas LPL (Mazurkiewicz *et al.*, 1994). Peningkatan *Hormone Placental Lactogen* (HPL) menyebabkan peningkatan aktivitas lipolitik jaringan lemak, akibatnya persediaan FFA untuk produksi VLDL hepatis maternal pun meningkat (Mazurkiewicz *et al.*, 1994).

2.1.5 Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme Kolesterol

Sintesa dan metabolisme kolesterol dikontrol oleh beberapa faktor seperti : asupan kolesterol, hormon dan penyakit (Ensminger, 1994). Faktor fisiologis seperti genetik dan berat badan juga mempengaruhi homeostasis kolesterol dengan cara memodulasi penyerapan maupun sintesa kolesterol (Santosa *et al.*, 2007). Peningkatan usia dan kondisi pasca menopause pada wanita mempengaruhi kadar lipoprotein serum (Caballero *et al.*, 2005). Terdapat hipotesa yang menyebutkan bahwa radikal bebas berkontribusi dalam patofisiologi terjadinya atherosklerosis, oleh karena itu peningkatan konsumsi antioksidan larut lemak secara klinis dapat menurunkan kadar kolesterol total darah (Madhavi *et al.*, 1996).

- Asupan kolesterol

Konsumsi asam lemak jenuh (seperti lemak hewani) dapat meningkatkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida plasma darah. Sedangkan konsumsi asam lemak tak jenuh rantai tunggal (MUFA) maupun rantai ganda (PUFA) dapat menurunkan kadar kolesterol total darah (Hegsted *et al.*, 1993).

- Hormon

Hormon seperti epinefrin, norepinefrin, glukagon, hormon adrenokortikotropik (ACTH), α dan β -MSH (*Melanocyte Stimulating Hormone*), TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*), hormon pertumbuhan (GH), dan vasopresin, semuanya dapat mengaktifkan lipase peka hormon. Keadaan ini memicu percepatan pengeluaran asam lemak bebas dari jaringan adiposa dan meningkatkan kadar asam lemak bebas dalam plasma dengan meningkatkan laju lipolisis simpanan triasilglicerol (Murray *et al.*, 2009).

- Penyakit

Pada penderita diabetes melitus terjadi penurunan produksi insulin oleh pankreas. Insulin merupakan hormon yang melawan efek hormon lipolitik. Insulin bekerja dengan merangsang fosfodiesterase dan lipase fosfatase yang menginaktivkan lipase peka-hormon (Murray *et al.*, 2009).

- Genetik

Faktor herediter dapat mempengaruhi penyerapan dan sintesa kolesterol. Hal ini didukung oleh beberapa penelitian baik pada manusia maupun hewan coba, diantaranya : terdapat variasi respon terhadap obat penurun kolesterol seperti statin (Miettinen,

2002 ; O'Neill *et al.*, 2001), dan perbedaan absorbsi kolesterol dari beberapa strain tikus yang berbeda (Schwarz *et al.*, 2001).

- Berat Badan

Dislipidemia (tingginya kadar lipid darah puasa akibat peningkatan metabolisme lemak) merupakan kondisi yang sering terjadi pada orang dengan kelebihan berat badan (*overweight*) dan obesitas (Dattilo, 1992). Jika dibandingkan dengan individu berberat badan normal, subyek obesitas menunjukkan adanya peningkatan sintesa kolesterol (Miettinen, 2000). Hasil pemeriksaan biopsi hepar menunjukkan ekspresi HMG-KoA reduktase ditemukan lebih tinggi pada individu dengan kelebihan berat badan dibandingkan individu normal. Aktivitas enzim pada jalur sintesa kolesterol juga ditemukan lebih tinggi pada individu obesitas (Stahlberg *et al.*, 1997). Peningkatan sintesa kolesterol tersebut dikaitkan dengan penurunan kemampuan penyerapan kolesterol (Miettinen, 2000).

- Peningkatan Usia

Antara usia 20 dan 50 tahun terjadi peningkatan konsentrasi serum kolesterol sebesar 50 mg/dl. Bukti menunjukkan keadaan tersebut terjadi karena menurunnya ekspresi reseptor LDL akibat penurunan fungsi metabolisme tubuh (Caballero *et al.*, 2005).

- Pasca Menopause

Pada wanita terjadi peningkatan kadar kolesterol total serum setelah memasuki usia 50 tahun akibat berkurangnya kadar estrogen yang berperan dalam menstimulasi sintesa reseptor LDL. Penurunan ekspresi dari reseptor LDL terlihat pada masa menopause (Caballero *et al.*, 2005).



- Vitamin

Hasil ujicoba klinis membuktikan bahwa vitamin E dapat menurunkan angka terjadinya oksidasi LDL oleh radikal bebas. Konsumsi tinggi vitamin E dihubungkan dengan penurunan resiko penyakit jantung koroner pada penelitian kohort skala besar baik pada wanita (Stampfer *et al.* 1993) maupun pria (Rimm *et al.* 1993). Selain vitamin E, vitamin C juga memiliki efek hipokolesterolemik dengan cara mengaktifkan sitokrom P-450-dependent enzyme *kolesterol -7α-hidroksilase* (Bjorkhem, 1967) serta meningkatkan kadar HDL (Hallfrisch *et al.*, 1994). Penelitian menunjukkan bahwa Vitamin C dapat menurunkan kadar kolesterol total serum pada subyek hiperkolesterolemia (Simon, 1992).

2.1.6 Nilai Normal

The USA National Institute of Health's National Human Genome Research (NIH-NHR) memberikan kisaran kadar kolesterol total bagi wanita hamil yaitu : rendah ($<4\text{ mmol/liter}$), moderat (4-6.8 mmol/liter) dan tinggi ($> 6.8 \text{ mmol/liter}$) (Pecks *et al.*, 2012).

1. Normal : $<4 \text{ mmol/liter} = <154,8 \text{ mg/dl}$
2. Borderline : $4-6,8 \text{ mmol/liter} = 154,8 - 263,16 \text{ mg/dl}$
3. Tinggi : $> 6.8 \text{ mmol/liter} = >263,16 \text{ mg/dl}$

Perbedaan tingkat kolesterol total ibu saat hamil dipengaruhi oleh usia dan ras (Pecks *et al.*, 2012) itulah sebabnya para ilmuwan mengalami kesulitan dalam merekomendasikan kadar normal kolesterol total darah pada kehamilan. Adanya perbedaan kisaran normal kolesterol total juga ditemukan pada penelitian lain, hal ini dikarenakan perbedaan metodologi pengambilan data.

2.2 Tanaman Tomat (*Solanum lycopersicum*)

2.2.1 Klasifikasi Tanaman Tomat

| | | |
|---------------|---|-----------------------------|
| Kingdom | : | Plantae |
| Subkingdom | : | Tracheobionia |
| Divisi | : | Magnoliophyta |
| Kelas | : | Magnoliopsida |
| Ordo | : | Solanales |
| Family | : | Solanaceae |
| Genus | : | <i>Solanum</i> |
| Spesies | : | <i>Solanum lycopersicum</i> |
| (Jones, 2007) | | |

2.2.2 Morfologi Tanaman Tomat

Tanaman tomat terdiri atas akar, batang, daun, bunga, buah, dan biji. Buah tomat yang masih muda berwarna hijau muda, bila sudah matang warnanya menjadi merah. Buah tomat yang masih muda memiliki rasa getir dan aromanya tidak enak, sebab masih mengandung zat *lycopersicin* yang berbentuk lendir. Aroma yang tidak sedap tersebut akan hilang dengan sendirinya pada saat buah telah matang. Dalam proses pematangan buah, terjadi perubahan warna dari hijau muda sedikit demi sedikit berubah menjadi kuning. Pada saat matang optimal, warna buah berubah menjadi merah cerah.

Buah tomat banyak mengandung biji lunak berwarna putih kekuning – kuningan yang tersusun secara berkelompok dan dibatasi oleh daging buah. Daging buah tomat lunak agak keras, berwarna merah apabila sudah matang serta mengandung banyak air. Buah tomat memiliki kulit yang sangat tipis dan dapat dikelupas bila sudah matang namun, kulit buah tomat tidak harus dikelupas terlebih dahulu apabila hendak dimakan (Cahyono, 2008).



Gambar 2.4 Tanaman Tomat (Cahyono, 2008)

2.2.3 Manfaat Tomat

Konsumsi tomat (*Solanum lycopersicum*) dihubungkan dengan penurunan risiko terjadinya beberapa penyakit kronis seperti penyakit jantung dan kanker, terutama kanker prostat (Rao, 1999). Konsumsi tomat juga dapat menurunkan kadar serum lipid serta oxLDL (Agarwal *et al.*, 2001). Likopen dan polifenol tomat seperti quercetin, kaempferol, and rutin dapat mengganggu sinyal IGF-1 secara *in vitro* sehingga mencegah faktor pertumbuhan yang merangsang proliferasi sel (Karas *et al.*, 2000).

Komponen yang terkandung dalam tomat matang seperti esculeosida A and esculeogenin A memiliki efek untuk menghambat akumulasi kolesterol ester pada *human monocyte-derived macrophages* (HMDM) serta menghambat proses atherogenesis pada tikus defisiensi apoE (Fujiwara *et al.*, 2007).

Mikrokonstituent antioksidan pada tomat seperti vitamin C, vitamin E, karotenoid, polyfenol, dan logam seperti selenium, tembaga, mangan, seng yang merupakan kofaktor enzim dari antioksidan (Martinez-Valverde *et al.*, 2002) berperan penting dalam perlindungan tubuh terhadap radikal bebas (Subhash *et al.*, 2007).

2.2.4 Kandungan gizi tomat

Tomat matang mengandung karbohidrat, protein, lemak, natrium, kalium, kalsium, magnesium, fosfat, klorida, zat besi, vitamin A, vitamin E, tiamin, niacin, vitamin C, dan serat, serta beberapa mineral seperti alumunium, mangan, cobalt, boron, arsenik dan iodium. Beberapa macam asam organik juga terdapat dalam tomat, seperti viz. citric, malic, acetic, lactic, succinic, caffeic, hydroxyl cinnamic dan asam oksalat. Dari 20 macam asam amino, 18 diantaranya ditemukan dalam buah tomat, diantaranya isoleusin, leusin, lysin, metionin, cystene, fenyl alanin, trysin, threonin, traptophan, valin, arginin, histidin, alanin, aspartic, asam glutamat, glysin, prolin dan serin (Maheshwari *et al.*, 2013). Tomat mengandung quercetin, naringenin, dan asam klorogenat sebagai senyawa fenolik utama (Abushita *et al.*, 2000). Tomat juga mengandung berbagai macam fitokimiawi, termasuk di dalamnya karotenoid seperti phytoene, phytofluene, α -karoten, γ -karoten, β -karoten, dan neurosporene serta polifenol (Ajlouni *et al.*, 2001; Martinez-Valverde *et al.*, 2002). Dalam buah tomat maupun produk olahannya, likopen adalah karotenoid dengan konsentrasi tertinggi (Tonucci *et al.*, 1995).

Tabel 2.1 Nilai Kandungan Gizi Tomat per 100 g (3.5 oz)

| | Raw |
|---------------------------------|-------|
| Water (g) | 93.76 |
| Protein (g) | 0.85 |
| Total lipid (g) | 0.33 |
| Carbohydrate, by difference (g) | 4.64 |
| Fiber, total dietary (g) | 1.1 |
| Calcium, Ca (mg) | 5 |
| Sodium, Na (mg) | 9 |
| Zinc, Zn (mg) | 0.09 |
| Vitamin C (mg) | 19.1 |
| Vitamin A (IU) | 623 |

Sumber : USDA Nutrient database

2.2.4.1 Likopen

Likopen merupakan karotenoid tanpa provitamin-A, antioksidan larut lemak yang disintesa oleh buah, sayur dan mikroorganisme, tetapi tidak diproduksi oleh hewan dan manusia (Paiva, 1999). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kapasitas antioksidan likopen 1.16 kali lebih tinggi daripada β -karoten dan 2.9 kali lebih tinggi dari vitamin C (Arnao *et al.*, 2001). Struktur kimia likopen yang mengandung sebelas ikatan ganda terkonjugasi menjadikannya antioksidan serta penangkal radikal bebas yang kuat.

Likopen dalam buah tomat berasal dari dinding sel, dan agar dapat diserap tubuh likopen harus dikeluarkan melalui dinding sel. Pemanasan dan pengolahan dapat meningkatkan bioavailabilitas likopen dengan cara memecah dinding sel , akibatnya ikatan antara likopen dan matriks jaringan melemah sehingga membuat likopen lebih mudah dikeluarkan. Selain itu, pemanasan dan pengolahan juga dapat menginduksi isomerisasi semua ikatan trans menjadi ikatan cis karena cis-isomer meningkat seiring peningkatan temperatur dan waktu pengolahan (Shi, 2000). Bioavailabilitas likopen ditemukan lebih tinggi pada produk tomat olahan seperti jus dan saus tomat daripada tomat segar (Gartner *et al.*, 1997 ; Het *et al.*, 2000).

Absorpsi likopen dalam tubuh sama seperti senyawa lain yang larut lemak, diabsorbsi oleh sistem pencernaan dengan bantuan kilomikron (Parker, 1996) dan setelah diserap, likopen didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sistem sirkulasi

darah serta memiliki waktu paruh sekitar 2-3 hari dalam tubuh (Stahl, 1996). Likopen dalam buah tomat dapat memberikan perlindungan tubuh diantaranya dengan cara (Campbell *et al.*, 2004) :

- Sebagai antioksidan kuat

Beberapa uji klinis telah membuktikan bahwa likopen berperan penting dalam menurunkan stress oksidatif, khususnya dalam mencegah oksidasi LDL kolesterol (Basu, 2007) karena kemampuan aktivitas *singlet oxygen quenching* nya. Likopen dapat memberikan sebuah elektronnya pada radikal peroksil yang dampaknya menghambat rantai propagasi serta pembentukan hidroperokside lemak (Sahlin *et al.*, 2004; Ahn *et al.*, 2005).

Berdarnya OxLDL merupakan pemicu terjadinya proses inflamasi, pembentukan *foam cell* (sel busa), garis-garis lemak dan plak, lesi aterosklerosis serta pemecahan plak (Willcox, 2003). OxLDL berperan dalam pathogenesis terjadinya arterosklerosis yang merupakan dasar penyebab serangan jantung dan stroke iskemik (Heller, 1998). Konsumsi likopen dalam bentuk saus tomat dan jus tomat secara signifikan dapat mereduksi kadar OxLDL (Agarwal, 1998). Rissanen *et al.*, 2000 menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi likopen plasma yang rendah dengan kejadian arterosklerosis, dimanifestasikan pada penebalan intima media arteri karotid pasien pria paruh baya. Penulis yang sama, dalam studi lanjutan menemukan bahwa rendahnya kadar serum likopen berkaitan dengan

peningkatan risiko kejadian arterosklerosis vaskular pada pria paruh baya yang sebelumnya tidak mengidap PJK (penyakit jantung koroner) dan stroke (Rao, 2001).

- Mengubah metabolisme xenobiotik

Likopen telah terbukti mampu mengubah metabolisme xenobiotik. Likopen secara signifikan menginduksi enzim fase I ; seperti enzim yang bergantung pada aktivitas sitokrom P450 dan meningkatkan quinin reduktase hepar (QR) serta meningkatkan jumlah produksi enzim fase II hingga 2 kali lipat. Enzim detoksiifikasi fase II berperan penting dalam pemusnahan substansi asing dan zat karsinogen dalam tubuh (Brienhold *et al.*, 2000).

- Modulasi IGF-1

Likopen dihipotesiskan dapat memodulasi hormon dan faktor pertumbuhan pada sel prostat. Perubahan pada aktivitas IGF-1 (tumor) memacu proliferasi dan resistensi sel terhadap apoptosis. Konsumsi tomat yang dimasak berkaitan dengan penurunan 31,5% kadar serum IGF-1 (Mucci *et al.*, 2001).

- Meningkatkan fungsi gap junction

Likopen dapat meningkatkan komunikasi gap junction antarsel dengan meningkatkan kadar connexin 43. Pembentukan gap junction memungkinkan sel untuk saling berkomunikasi. Hal tersebut penting dalam regulasi sel

yang bertumbuh dengan cepat, tidak terkendali (Stahl *et al.*, 2000; Aust *et al.*, 2003).

- Menghambat sintesa kolesterol intraselular

Likopen dapat menurunkan kadar kolesterol intraselular makrofag THP-1 pada manusia (Palozza *et al.*, 2011). Efek tersebut disertai dengan penurunan ekspresi enzim HMG-KoA reduktase dan peningkatan efflux kolesterol. Likopen juga dapat menginaktivasi RhoA serta mengaktifkan *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (PPAR γ) dan liver X receptor α (LXR α). Target kunci aktivasi PPAR dan LXR adalah protein ATP-binding cassette ABC, seperti ABCA1, serta protein jenis caveolin, seperti cav-1. ABCA1 berfungsi untuk mengontrol pembatasan produksi kolesterol selular dan efflux fosfolipid ke apoA1 (Oram, 2002). Sedangkan ekspresi cav-1 berhubungan dengan peningkatan efflux kolesterol (Hu *et al.*, 2010). Adanya hambatan pada jalur biosintesa kolesterol oleh likopen mengakibatkan penurunan kadar kolesterol serum serta peningkatan degradasi LDL serum karena teraktivasinya trigger koordinasi ekspresi gen yang mengkode reseptor LDL (Ness *et al.*, 1996). Likopen juga dapat menurunkan sintesa kolesterol ester pada HMDM (*Human Monocyte-Derived Macrophages*) yang diberi FeAOX-6. Penurunan sintesa kolesterol ester oleh FeAOX-6 berdampak jelas pada makrofag yang diberi LDL teroksidasi (Napolitano *et al.*, 2007)

Studi oleh Fuhrman *et al.*, 1997 pada makrofag J-774A1 menunjukkan bahwa likopen dengan konsentrasi 10 μM dapat menghambat 73% sintesa kolesterol (pada pathway asetyl KoA hingga mevalonat), namun sebaliknya tidak memberikan efek sama sekali pada sintesa kolesterol dari *radiolabeled* mevalonat. Hal ini menunjukkan bahwa likopen mampu meregulasi sintesa kolesterol pada makrofag dengan cara menghambat aktivitas enzim HMG-KoA reduktase. Likopen dengan konsentrasi 10 μM juga meningkatkan sebanyak 34% degradasi LDL. Hal tersebut menunjukkan bahwa likopen mengurangi konsentrasi LDL ekstraselular, termasuk LDL plasma yang berarti bahwa terjadi juga peningkatan ekspresi reseptor LDL.

Studi meta-analisis oleh Ried, 2010 merekomendasikan konsumsi likopen dengan dosis lebih dari 25 mg setiap hari untuk memberikan efek menurunkan kadar LDL kolesterol sebesar 10%. Penurunan tersebut sebanding dengan efek dosis rendah pemberian statin pada pasien dengan kadar kolesterol yang agak tinggi. Apabila kadar LDL kolesterol berhasil ditekan, kadar kolesterol total serum dan tekanan darah sistolik pada penderita hipertensi juga dapat mengalami penurunan.

Uji coba pada hewan oleh Nasution, 2013 menggunakan tikus jantan model hiperkolesterolemia menunjukkan jumlah sel busa (*cell foam*) pada kelompok kontrol tidak berbeda dengan kelompok perlakuan. Namun, terdapat perbedaan pada ketebalan dinding aorta

abdominalis. Dinding aorta abdominalis yang paling tebal ditemukan pada kelompok kontrol, sedangkan yang paling tipis terdapat pada kelompok dengan dosis likopen 0,72 dan 1,08 mg/hari.

Selain berperan dalam mencegah penyakit yang berhubungan dengan penumpukan LDL pada pembuluh darah, likopen juga terbukti dapat menurunkan angka kejadian osteoporosis pada manula. Individu yang telah memasuki masa menopause memiliki kadar estrogen yang sangat rendah, padahal estrogen diperlukan dalam mengurangi hilangnya massa tulang dan memicu hormon kalsitonin yang dapat menghambat reabsorpsi kalsium melalui picu aktivitas osteoklas (Baziad, 2003). Likopen memainkan peran dalam mencegah osteoporosis melalui mekanisme sebagai berikut : Stres oksidatif berpengaruh pada fungsi osteoklas dan osteoblas. Pada tingkat selular, likopen terbukti dapat merangsang pertumbuhan dan diferensiasi osteoblas (Kim *et al.*, 2003) serta menghambat aktivitas resorpsi osteoklas (Rao *et al.*, 2003).

Rao *et al.*, 2007 menjelaskan bahwa kadar serum likopen yang rendah berkaitan dengan peningkatan oksidasi protein dan pengerosan tulang pada wanita pascamenopause. Hal tersebut sesuai dengan penemuan Mackinnon *et al.*, 2011 yang memperoleh hasil bahwa intervensi berupa pemberian likopen dalam bentuk kapsul atau jus dengan dosis 30 mg likopen per hari dapat menurunkan

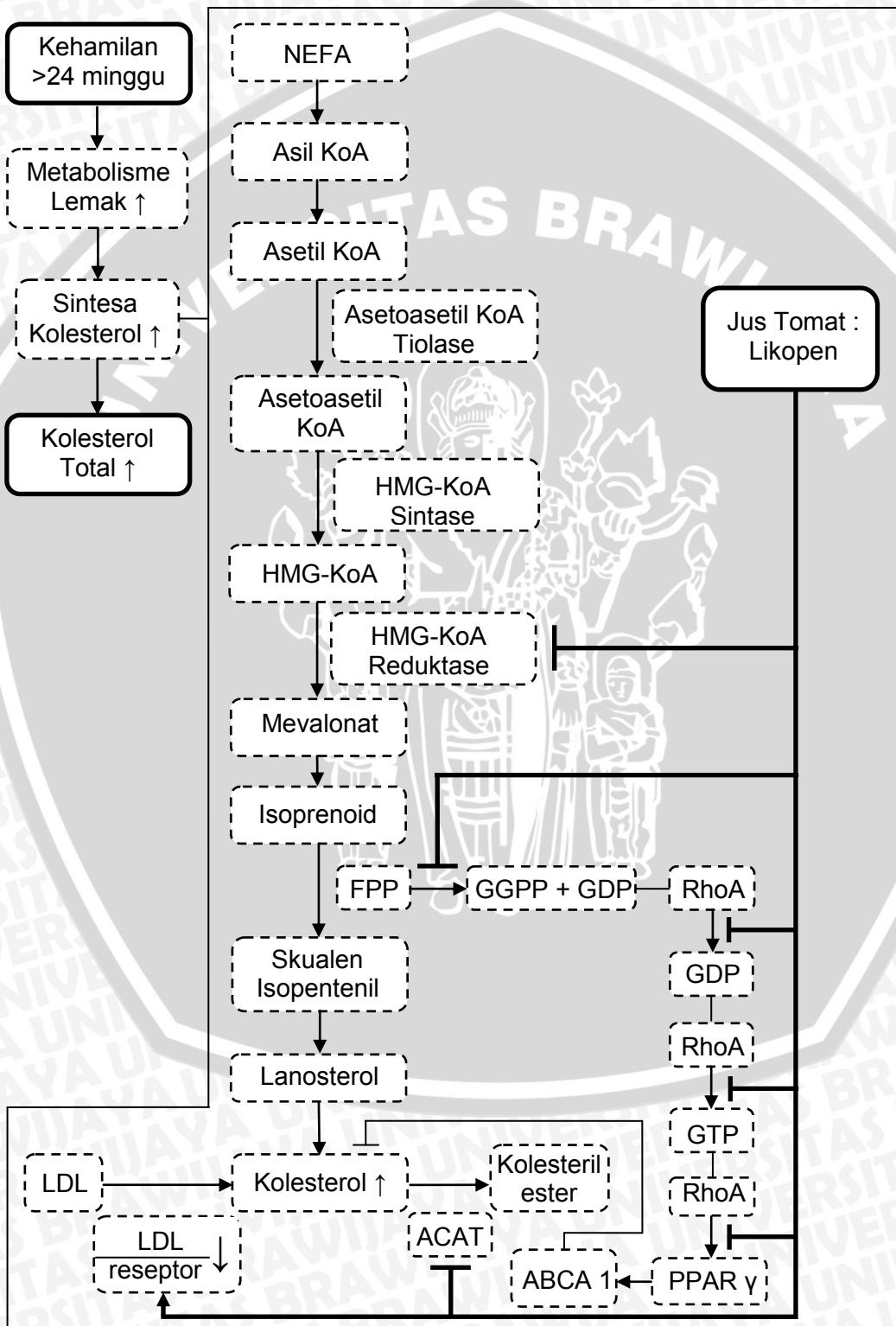
risiko osteoporosis dengan mengurangi stress oksidatif dan resorpsi tulang. Maggio *et al.*, 2003 juga menunjukkan bahwa wanita dengan osteoporosis mengalami penurunan tajam kadar antioksidan plasma serta peningkatkan dalam jumlah biomarker stres oksidatif 8-iso-prostaglandin F alpha.

Penelitian oleh Widjayanti, 2014 menggunakan tikus model menopause yang diberi 3 dosis berbeda dari jus tomat selama 28 hari memperoleh hasil rerata kadar estrogen terendah terdapat pada kelompok kontrol dan rerata kadar estrogen tertinggi terdapat pada kelompok P3 (diberi dosis likopen sebanyak 330 mg/kgBB/hari) sedangkan rerata ketebalan dinding vagina tertinggi terdapat pada kelompok P3 dan terendah dari kelompok P1 (diberi dosis likopen sebanyak 110 mg/kgBB/hari). Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa likopen memiliki sifat "*estrogen-like hormone*" sehingga berfungsi sebagai *cardio protective*, mencegah terjadinya penyakit jantung.

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :



Variabel yang
diteliti

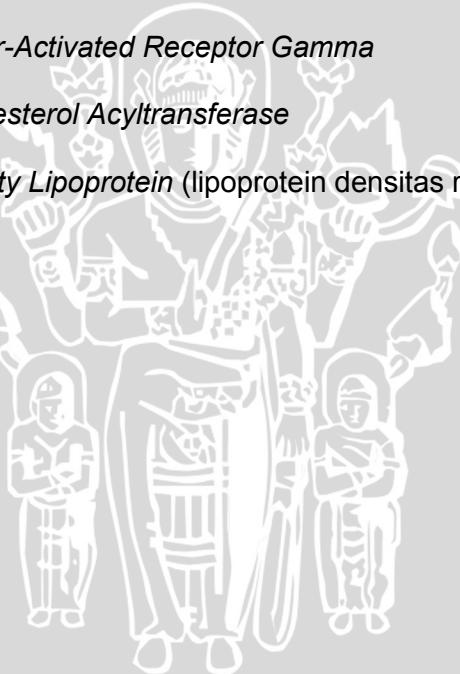


Variabel yang
tidak diteliti



Menghambat

| | |
|---------------|---|
| NEFA | : <i>Nonesterified Fatty Acids</i> (asam lemak tak teresterifikasi) |
| FPP | : <i>Farnesyl Pyrophosphate</i> |
| GGPP | : <i>Geranylgeranyl Pyrophosphate</i> |
| PPAR γ | : <i>Proliferator-Activated Receptor Gamma</i> |
| ACAT | : <i>Acyil Cholesterol Acyltransferase</i> |
| LDL | : <i>Low Density Lipoprotein</i> (lipoprotein densitas rendah) |



Keterangan Kerangka Konsep :

Pada kehamilan >24 minggu, terjadi peningkatan metabolisme lemak akibat perubahan hormonal pada trimester akhir kehamilan. Peningkatan pada metabolisme lemak menyebabkan sintesa kolesterol intraselular meningkat, akibatnya kadar kolesterol total pun meningkat. Jus tomat yang mengandung likopen dapat menghambat sintesa kolesterol melalui beberapa mekanisme :

1. Menghambat ekspresi enzim HMG-KoA reduktase. HMG-KoA reduktase merupakan enzim yang berperan dalam mengkatalis proses reduksi HMG-KoA menjadi mevalonat dan juga bertugas mengontrol sintesa kolesterol pada jalur Asetil-KoA hingga mevalonat (Furhman *et al.*, 1997).
2. Menghambat pembentukan GGPP (*Geranylgeranyl Pyrophosphate*) dari FPP (*Farnesyl Pyrophosphate*). GGPP dapat menghambat ekspresi ABCA1 secara langsung melalui perannya sebagai antagonis LXR (*Liver X Receptor*) dan secara tidak langsung melalui peningkatan geranilasi protein RhoA (Meiner *et al.*, 1997)
3. Menginaktivasi RhoA sehingga tidak terjadi siklik antara ikatan aktif GTP dengan ikatan inaktif GDP serta memodulasi PPAR γ dan ekspresi gen targetnya. Rho merupakan substrat utama untuk modifikasi pasca-translasi oleh farnesilasi dan geranilasi (Bar-Sagi, 2000)
4. Mengaktifkan PPAR γ dan LXRA, dimana target kuncinya adalah ATP binding cassette (ABC) protein, seperti ABCA1. ABCA1 berfungsi untuk mengontrol pembatasan produksi kolesterol selular dan efflux fosfolipid ke apoA1 (Oram, 2002)
5. Menghambat kinerja ACAT (*Acyil Cholesterol Acyltransferase*), enzim yang berperan dalam esterifikasi kolesterol, sehingga penggabungan

kolesterol ester membentuk kilomikron dan VLDL menurun (Murray *et al.*, 2009).

6. Modulasi LDL reseptor sehingga dapat mempercepat pembersihan LDL plasma (sirkulasi) (Napolitano *et al.*, 2007).

3.2 Hipotesis Penelitian

Pemberian jus tomat (*Solanum lycopersicum*) dapat mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar bunting.



4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental laboratorik *in vivo* dengan rancangan *Pre and Post test with Control Group Design*.

4.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar betina bunting, usia 2-3 bulan, sebanyak 24 ekor yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Tikus yang digunakan adalah tikus yang sehat, bulu tidak rontok, dan tidak cacat.

Besar sampel ditentukan dengan menghitung banyak pengulangan. Banyaknya pengulangan adalah sebagai berikut:

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

t : jumlah perlakuan, r : jumlah pengulangan

Pada penelitian ini t = 4 sehingga jumlah pengulangan adalah:

$$(4-1)(r-1) \geq 15$$

$$r-1 \geq 15 : 3$$

$$r-1 \geq 5$$

$$r \geq 5 + 1$$

$$r \geq 6$$

Jadi dalam penelitian ini jumlah sampel tiap perlakuan adalah 6 ekor.

Sampel penelitian dibagi menjadi 4 macam kelompok perlakuan, yaitu :

1. Kontrol (P0) : kelompok yang diberi pakan standar
2. Perlakuan 1 (P1) : kelompok yang diberi pakan standar dan jus tomat
1,3 ml/ekor/hari
3. Perlakuan 2 (P2) : kelompok yang diberi pakan standar dan jus tomat
2,7 ml/ekor/hari
4. Perlakuan 3 (P3) : kelompok yang diberi pakan standar dan jus tomat
5,4 ml/ekor/hari

4.3 Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah perlakuan pada tikus bunting berupa pemberian jus tomat dalam 3 dosis berbeda.

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar kolesterol total darah.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Waktu yang diperlukan kurang lebih 2 bulan.

4.5 Instrumen Penelitian

4.5.1 Alat

4.5.1.1 Perawatan Tikus

Tempat makan, kandang pemeliharaan hewan coba, tutup kandang, botol minum, timbangan, sarung tangan, spidol permanen

4.5.1.2 Pembuatan dan Pemberian Jus Tomat

Juicer, gelas ukur, botol, sonde lambung, spuit 5 cc

4.5.1.3 Pengambilan sampel darah

Spuit 1 cc

4.5.1.4 Pengukuran kadar kolesterol total darah

Blood strip, Cholesterol meter

4.5.2 Bahan

4.5.2.1 Hewan Coba

Hewan coba adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar bunting sejumlah 24 ekor tikus.

4.5.2.2 Perawatan Tikus

Pakan standar untuk tikus, sekam, air minum

4.5.2.3 Pembuatan dan Pemberian Jus Tomat

Buah tomat

4.5.2.4 Pengambilan Sampel Darah

Kapas, alkohol 70%

4.5.2.5 Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah

Sampel darah tikus

4.6 Definisi Operasional

| No. | Definisi | Indikator |
|-----|--|--|
| 1 | <p>Hewan coba: tikus putih (<i>Rattus novergicus</i>) strain wistar betina bunting usia 2-3 bulan.</p> <p>Tikus bunting diperoleh dari hasil perkawinan dengan tikus jantan dan memperlihatkan tanda kebungtingan yakni terdapat sumbat vagina (<i>vaginal plaque</i>) yang merupakan penggumpalan air mani dan berasal dari sekresi kelenjar khusus tikus betina (Malole dan Pramono, 2001).</p> <p>Tikus diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang</p> | <p>Syarat hewan:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehat, bulu tidak rontok - Tidak cacat |
| 2 | <p>Tomat yang digunakan adalah tomat merah segar, berat 120 gram. Kemudian buah tomat dicuci dan dibersihkan. Lalu di buat menjadi jus menggunakan <i>juicer</i>.</p> | Dosis (ml/hari) |
| 3 | <p>Kolesterol Total adalah hasil metabolisme lemak dalam tubuh. Pengukuran kadar kolesterol total dilakukan dengan menggunakan alat <i>Cholesterol meter</i> merek <i>Easy Touch</i>.</p> | Satuan (mg/dL) |



4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Aklimatisasi Hewan Coba

Aklimatisasi hewan coba dilakukan selama 7 hari terhadap kondisi air, makanan, dan suhu di dalam laboratorium.

4.7.2 Prosedur Perawatan Tikus

Persiapan kandang: sekam, tutup kandang

↓
Pemberian pakan standar + minum

Sebelum perlakuan, dilakukan penimbangan berat badan tikus pada semua kelompok dengan timbangan Torbal (*Torsion Balance*). Sekam diganti setiap 2 hari sekali. Kandang pemeliharaan hewan coba yang digunakan adalah bak plastik dengan tutup kandang terbuat dari kawat. 1 kandang berisi 7 ekor tikus. Pemberian minum menggunakan botol yang digunakan secara *ad libitum*, sedangkan pakan standar tikus diberikan tiap sehari sekali.

4.7.3 Prosedur Pembuntingan Hewan Coba

Pengawinan hewan coba dilakukan untuk mendapatkan tikus bunting dengan cara mencampurkan tikus jantan dengan tikus betina dalam satu kandang. Pada tikus kelompok kontrol, rasio kawin antara tikus jantan dan tikus betina adalah 1:1. Sedangkan pada tikus kelompok perlakuan, rasio kawin antara tikus jantan dan tikus betina adalah 1:3. Waktu kawin tikus dilakukan pada fase estrus dimana ditandai keinginan kawin dan penerimaan pejantan oleh hewan betina untuk kopulasi. Fase ini berlangsung kira-kira 9-15 jam dan biasanya lebih sering terjadi pada malam hari daripada siang hari.



Tikus jantan dimasukkan ke kandang tikus betina pada pukul empat sore dan keesokan harinya pada jam 6 pagi dipisahkan lagi. Jika keesokan harinya ditemukan *vaginal plaque*, maka hari tersebut dihitung sebagai hari pertama kebuntingan. Tikus yang telah bunting diberi label pada kaki kemudian dimasukkan ke dalam kelompok yang telah ditentukan dan selanjutnya akan mendapatkan perlakuan, sedangkan yang belum bunting dicampur kembali dengan tikus jantan (Arifin dkk., 2007; Samsuria, 2009).

4.7.4 Pembuatan dan Pemberian Jus Tomat

4.7.4.1 Penentuan Dosis Jus Tomat

Penentuan dosis jus tomat berdasarkan hasil dari studi sebelumnya dimana dalam penelitian tersebut menggunakan dosis likopen 5, 10, 20 mg, dengan rekomendasi dosis 10-20 mg (Rao & Shen, 2002). Dosis likopen terendah yang digunakan dalam penelitian ini adalah 10 mg. Untuk mengetahui dosis efektif likopen digunakan deret ukur sebesar dua kalinya, yaitu 20 mg dan 40 mg, sehingga dalam penelitian ini digunakan dosis likopen : 10, 20, dan 40 mg.

Perhitungan dosis jus tomat berdasarkan pada kandungan likopen yang terdapat dalam 100 gr tomat yaitu 9,32 mg (USDA-NCC, 1998). Selain itu berdasarkan hasil percobaan, 120 gr tomat menghasilkan 84 ml jus tomat. Nilai konversi untuk tikus adalah 0,018, sehingga diakhir

perhitungan dosis akan dikalikan dengan 0,018 untuk mendapatkan dosis jus tomat pada tikus.

Dalam penelitian ini digunakan tomat dengan berat 120 gr. Hasil penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kandungan likopen dalam 100 gr tomat ialah sebesar 9,32 mg (USDA-NCC, 1998). Oleh sebab itu, dosis likopen yang terkandung dalam 120 gr tomat ialah 11,2 mg.

Cara menghitung dosis likopen pada tomat 120 gr :

$$\frac{100 \text{ gr}}{120 \text{ gr}} = \frac{9,32 \text{ mg}}{A}$$

$$A = \frac{120 \text{ gr} \times 9,32 \text{ mg}}{100 \text{ gr}}$$

$$A = 11,2 \text{ mg}$$

Jadi, dalam perhitungan dosis tomat, didapatkan data-data sebagai berikut :

- | | |
|-----------------------------|-----------------------|
| Dosis likopen yang tersedia | = 11,2 mg |
| Dosis likopen yang diminta | = Dosis 10, 20, 40 mg |
| Berat tomat yang tersedia | = 120 gr |

Perhitungan Dosis :

$$\frac{\text{Berat tomat} = \text{yang diminta}}{\text{Dosis likopen yang diminta}} \times \frac{\text{Berat tomat} = \text{yang tersedia}}{\text{Dosis likopen yang tersedia}}$$

Hasil dosis tomat dari rumus perhitungan tersebut adalah dosis tomat untuk manusia, karenanya hasil tersebut perlu dikalikan dengan nilai konversi tikus, yaitu 0,018, sehingga didapatkan dosis tomat untuk tikus.

$$\text{Berat tomat} = \frac{10 \text{ mg}}{11,2 \text{ mg}} \times 120 \text{ gr} = 107,14 \text{ gr}$$

untuk dosis 1



Jadi berat tomat untuk dosis 1 yang diberikan pada tikus =
 $107,14 \text{ gr} \times 0,018 = 1,92 \text{ gr}$

$$\text{Berat tomat untuk dosis 2} = \frac{20 \text{ mg}}{11,2 \text{ mg}} \times 120 \text{ gr} = 214,28 \text{ gr}$$

Jadi berat tomat untuk dosis 2 yang diberikan pada tikus =
 $214,28 \text{ gr} \times 0,018 = 3,85 \text{ gr}$

$$\text{Berat tomat untuk dosis 3} = \frac{40 \text{ mg}}{11,2 \text{ mg}} \times 120 \text{ gr} = 428,57 \text{ gr}$$

Jadi berat tomat untuk dosis 3 yang diberikan pada tikus =
 $428,57 \text{ gr} \times 0,018 = 7,71 \text{ gr}$

Berdasarkan hasil percobaan, 120 gr tomat menghasilkan 84 ml jus tomat sehingga dosis jus tomat yang diberikan adalah sebagai berikut:

$$\text{Dosis jus tomat yang diminta} = \frac{\text{Berat tomat yang diminta}}{\text{Berat tomat yang tersedia}} \times \text{Dosis jus tomat yang tersedia}$$

$$\text{Dosis jus tomat 1} = \frac{1,92 \text{ gr}}{120 \text{ gr}} \times 84 \text{ ml} = 1,3 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis jus tomat 2} = \frac{3,85 \text{ gr}}{120 \text{ gr}} \times 84 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

$$\text{Dosis jus tomat 3} = \frac{7,71 \text{ gr}}{120 \text{ gr}} \times 84 \text{ ml} = 5,4 \text{ ml}$$

Dari hasil perhitungan, telah diperoleh yaitu bagi perlakuan 1 (P1) dengan dosis 1,92 gram akan menghasilkan 1,3 ml jus tomat, perlakuan 2 (P2) dengan dosis 3,85 gram

akan menghasilkan 2,7 ml jus tomat, dan perlakuan 3 (P3) dengan dosis 7,71 gram akan menghasilkan 5,4 ml jus tomat.

4.7.4.2. Prosedur Pembuatan dan Pemberian Jus Tomat

Jus tomat terbuat dari tomat masak yang berwarna merah diambil sarinya dengan menggunakan *juicer*. Tomat yang digunakan adalah tomat merah untuk mendapatkan kadar likopen yang tinggi. Dalam penelitian ini, digunakan 3 macam dosis jus tomat, 1.3 ml, 2.7 ml, dan 5.4 ml.

Jus tomat diberikan per oral menggunakan sonde karena dengan cara ini larutan dapat langsung masuk ke dalam lambung tikus sehingga dosis yang diharapkan dapat tercapai dan perlakuan dapat lebih terkontrol (Handaru dkk., 2010).

Pembuatan jus tomat dilakukan setiap 1 hari sekali. Pemberian jus tomat ini dilakukan selama 18 hari (dalam 1 hari, jus tomat diberikan dalam 1 kali pemberian yaitu saat sore hari).

4.7.5 Pengambilan Sampel Darah

Sebelum perlakuan, tikus diadaptasikan selama 7 hari dengan kondisi laboratorium, kemudian tikus dipuaskan selama 12 jam dengan tetap diberikan minum *ad libitum*. Setelah 12 jam semua tikus diambil darahnya untuk penentuan kadar kolesterol total darah awal (*pre-test*). Setelah perlakuan selama 18 hari kebuntingan, yaitu pada hari ke 19 kebuntingan, semua tikus diambil darahnya untuk penentuan kadar kolesterol total darah akhir (*post-test*).

Prosedur pengambilan sampel darah hewan coba dilakukan dengan cara sebagai berikut :

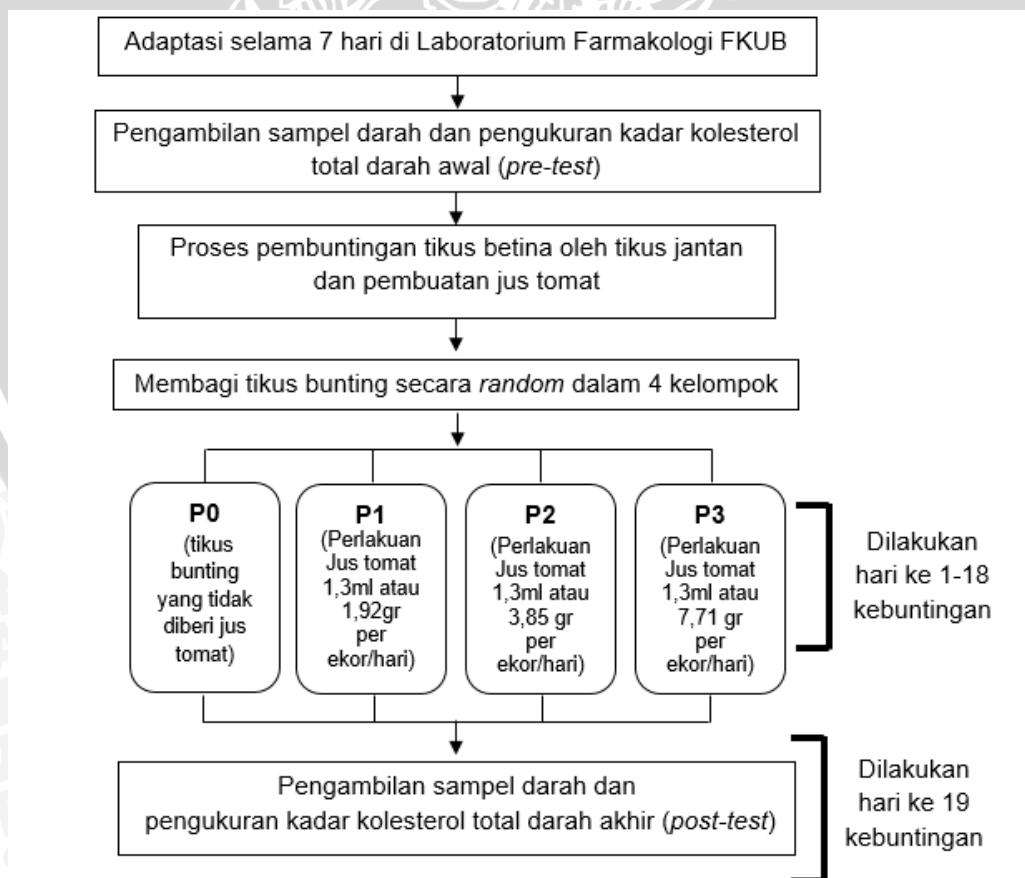
1. Tikus dimasukkan dalam tempat khusus (selongsong).
 2. Ekor tikus dijulurkan keluar dari tempat khusus tersebut.
 3. Ambil darah tikus melalui vena lateralis ekor tikus dengan spuit 1 cc.

4.7.6 Pengukuran Kadar Kolesterol total

Pengukuran kadar kolesterol total darah dilakukan dengan menggunakan *Cholesterol meter*. Prosedurnya adalah sebagai berikut:

1. Darah tikus diteteskan ke *blood strip*
 2. *Blood strip* dimasukkan ke alat pemeriksa (*Cholesterol meter*) merk *Easy Touch*.
 3. Hasilnya dibaca pada layar dalam waktu kurang dari 30 detik

4.8. Alur Penelitian



Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian

4.9. Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan ANOVA (*Analysis of Variance*) dari program statistik SPSS 22, dengan menggunakan derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).



BAB V**HASIL DAN ANALISIS DATA****5.1 Hasil Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian jus tomat (*Solanum lycopersicum*) terhadap kadar kolesterol total darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang sedang bunting. Penelitian ini menggunakan desain *true experimental* pada 24 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu, 1 kelompok berfungsi sebagai kontrol dan 3 kelompok sebagai perlakuan. Kelompok perlakuan diberi jus tomat sebanyak 1.3 ml, 2.7 ml dan 5.4 ml per hari. Selanjutnya, dihitung besar kadar kolesterol total darah sebelum tikus bunting dan pada hari ke-19 kebuntingan, hasilnya dapat dilihat pada tabel 5.1 dan 5.2 berikut :

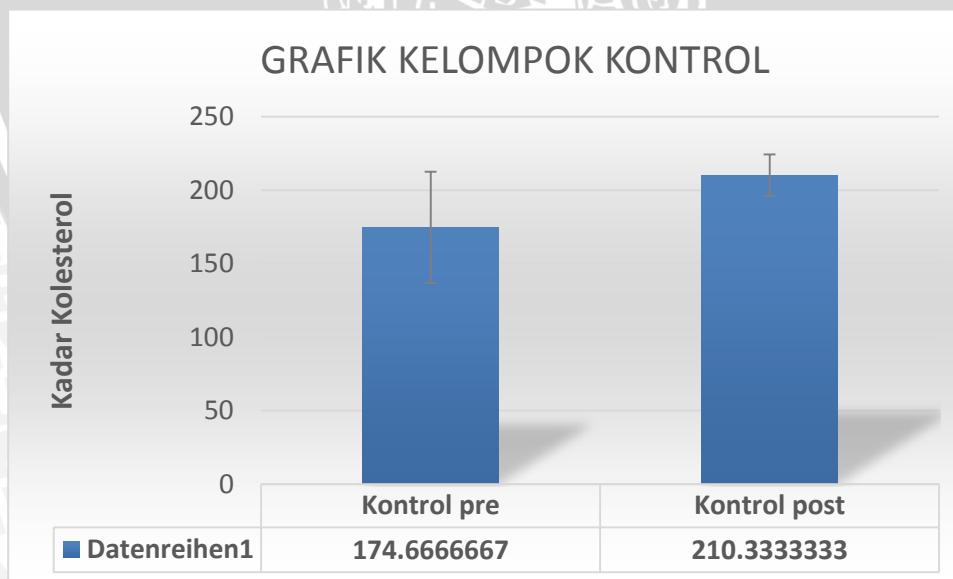
Tabel 5.1 Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Tidak Bunting, Sebelum Perlakuan

| Tikus | Kelompok Kontrol | Kelompok 1.3 ml jus tomat | Kelompok 2.7 ml jus tomat | Kelompok 5.4 ml jus tomat |
|--------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | 149 | 138 | 228 | 171 |
| 2 | 116 | 98 | 179 | 214 |
| 3 | 211 | 178 | 170 | 111 |
| 4 | 169 | 198 | 154 | 188 |
| 5 | 189 | 178 | 170 | 90 |
| 6 | 214 | 165 | 234 | 154 |
| Rerata ± Standar Deviasi | 174.67± 37.96 | 159.16± 35.44 | 189.17± 33.44 | 154.67± 46.87 |

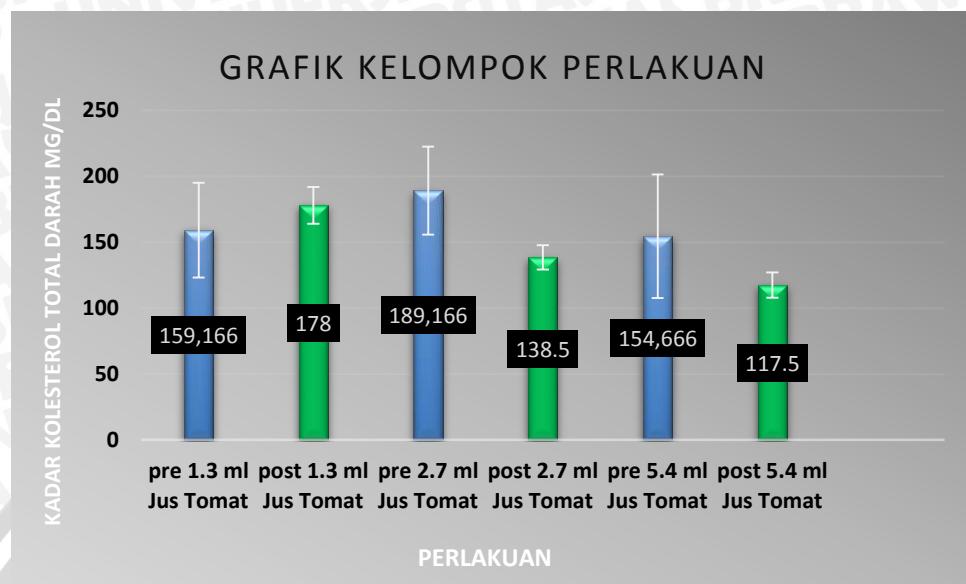
**Tabel 5.2 Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah Hari Ke-19
Kebuntingan Tikus, Setelah Perlakuan**

| Tikus | Kelompok Kontrol | Kelompok 1.3 ml jus tomat | Kelompok 2.7 ml jus tomat | Kelompok 5.4 ml jus tomat |
|--------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | 193 | 192 | 154 | 125 |
| 2 | 200 | 188 | 141 | 124 |
| 3 | 210 | 182 | 140 | 124 |
| 4 | 210 | 182 | 137 | 120 |
| 5 | 215 | 170 | 132 | 111 |
| 6 | 234 | 154 | 127 | 101 |
| Rerata ± Standar Deviasi | 210.33± 14.06 | 178± 13.91 | 138.5± 9.22 | 117.5± 9.6 |

Selanjutnya, dari data diatas dibuatlah grafik untuk melihat persebaran data pada empat kelompok perlakuan yang berbeda, sehingga terbentuk grafik seperti gambar dibawah (gambar 5.1 dan 5.2) berikut



Gambar 5.1 Grafik Rerata dan Standar Deviasi Kadar Kolesterol Total Darah Pre dan Post Kelompok Kontrol



Gambar 5.2 Grafik Rerata dan Standar Deviasi Kadar Kolesterol Total Darah Pre dan Post Kelompok Perlakuan

Dari kedua grafik tersebut, terlihat bahwa pada kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan, terdapat peningkatan kadar kolesterol total darah sebanyak 20.4% (dari 174.666 menjadi 210.333). Pada kelompok yang diberikan jus tomat sebanyak 2,7 ml/hari dan 5,4 ml/hari terjadi penurunan kadar kolesterol total darah yang cukup besar, masing-masing 26.78% (dari 189.166 menjadi 138.5) dan 24.1% (dari 154.666 menjadi 117.5)

5.2 Analisa Data

Data pada penelitian ini dianalisis menggunakan uji analisis data parametrik *Paired t-test* dan *One Way ANOVA*. Oleh karena itu, digunakan pula 2 uji asumsi data, yaitu uji normalitas dan uji homogenitas.

5.2.1 Uji Normalitas

Digunakan untuk menguji normalitas sebaran data sampel.

Pada penelitian ini sampel tikus bunting yang digunakan berjumlah kurang dari 50 ekor, karena itu digunakan uji *Sapiro Wilk*. Dari hasil

pengujian didapatkan nilai signifikansi untuk setiap perlakuan adalah sebagai berikut: (Lampiran 1)

Tabel 5.3 Hasil Pengujian Normalitas *Sapiro Wilk*

| Kelompok Data | Uji Normalitas <i>Sapiro Wilk</i> |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Jus Tomat 1.3 ml/hari. pre | 0,455* |
| Jus Tomat 1.3 ml/hari. post | 0,363* |
| Jus Tomat 2.7 ml/hari. pre | 0,129* |
| Jus Tomat 2.7 ml/hari. post | 0,775* |
| Jus Tomat 5.4 ml/hari. pre | 0,840* |
| Jus Tomat 5.4 ml/hari. post | 0,085* |

* = sebaran data normal, jika hasil $p > 0.05$

Dari tabel 5.3, dapat diketahui bahwa semua pengujian normalitas pada data asli, menunjukkan sebaran data normal ($p>0.05$; H_0 (sebaran data tidak normal) ditolak, dan H_1 (sebaran data normal) diterima).

5.2.2 Uji Homogenitas

Untuk menguji variansi data, digunakan Uji *Levene (Levene Statistic Test of Homogeneity of Variances)*. Dari pengujian varian data, diperoleh nilai signifikansi = 0,971 (Lampiran 1), karena $p>0.05$, maka H_0 (varian data heterogen) ditolak, dan H_1 (varian data homogen) diterima, artinya, sebaran data homogen.

5.2.3 Uji Analisis *Paired t-test*

Merupakan uji parametrik untuk menilai perbedaan antara 2 variabel yang saling berkaitan. Hasil pengujian *Paired t-test* ialah sebagai berikut : (Lampiran 2)



Tabel 5.4 Hasil Pengujian Paired t-test Kadar Kolesterol Total Darah pada Tikus Kelompok Perlakuan

| Kelompok Data | Signifikansi Paired t-test |
|-----------------------|-------------------------------|
| Jus Tomat 1.3 ml/hari | 0,335 |
| Jus Tomat 2.7 ml/hari | 0,014* |
| Jus Tomat 5.4 ml/hari | 0,097 |

* = signifikan jika hasil $p < 0.05$

Dari tabel diatas diketahui bahwa pada kelompok tikus yang diberi jus tomat 2.7 ml/hari memiliki nilai $p < 0.05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar kolesterol total darah yang bermakna antara sebelum dan sesudah perlakuan.

5.2.4 Uji Analisis One Way ANOVA

Digunakan untuk menilai pengaruh dari variabel independen terhadap variabel dependen secara bersama-sama. Dari hasil uji ANOVA (Lampiran 2), diperoleh asymp. Sig = 0.000 ($p < 0.05$), berarti dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian variasi jumlah jus tomat terhadap kadar kolesterol total darah sehingga perlu dilakukan uji lanjutan *Post Hoc Tukey* untuk menentukan perlakuan mana saja yang berbeda secara bermakna.

5.2.5 Uji Perbandingan Berganda Post Hoc Tukey

Digunakan untuk membandingkan antara 2 kelompok perlakuan. Perbedaan bermakna ditunjukkan dengan nilai signifikansi $< 0,05$. Dari hasil rekapan nilai uji *Post Hoc Tukey* pada tabel 5.5 dibawah dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna pada semua pasangan kelompok perlakuan yang dibandingkan.



Tabel 5.5 Tabel Hasil Uji Analisis Post Hoc Tukey Kadar Kolesterol**Total Darah pada Tikus Kelompok Perlakuan**

| Perlakuan 1 | Perlakuan 2 | Signifikansi |
|-----------------------|-----------------------|--------------|
| Jus tomat 1.3 ml/hari | Jus Tomat 2.7 ml/hari | 0.000* |
| | Jus Tomat 5.4 ml/hari | 0.000* |
| Jus tomat 2.7 ml/hari | Jus Tomat 5.4 ml/hari | 0.030* |

* = signifikan jika hasil $p < 0.05$



BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Deskripsi Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian jus tomat (*Solanum lycopersicum*) terhadap kadar kolesterol total darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar betina yang sedang bunting. Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik menggunakan desain *pre dan post test* dengan pembagian sebanyak 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol (tikus bunting + pakan standar), P1 (tikus bunting + pakan standar + jus tomat 1.3 ml/hari), P2 (tikus bunting + pakan standar + jus tomat 2.7 ml/hari), P3 (tikus bunting + pakan standar + jus tomat 5.4 ml/hari). Masing-masing kelompok terdiri atas 6 ekor tikus sehingga terdapat total 24 ekor.

Pada penelitian ini, hewan coba dipilih secara acak kemudian diukur kadar kolesterol total darah awalnya, dibuntingkan, diberi perlakuan setiap hari selama 18 hari, kemudian diukur lagi kadar kolesterol total darahnya pada hari ke-19 kebuntingan. Model tikus bunting dirancang dengan metode perkawinan hewan coba, kemudian diamati adanya *vaginal plaque* sebagai asumsi tanda positif kehamilan hari pertama. Hewan coba dipelihara di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

6.2 Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar kolesterol total darah sebelum (*pre-test*) dan sesudah (*post-test*) pada kelompok kontrol (P0), didapatkan hasil rata-rata sebagai berikut : *Pre-test* ($2,9 \pm 0,54$ mg/dl) dan *Post-test*

(210.33 ± 14.06 mg/dl). Hal ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar kolesterol total darah pada tikus yang sedang bunting.

Dari hasil analisis data, diketahui bahwa terdapat perbedaan signifikan pada semua perlakuan dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan bermakna pada kadar kolesterol total darah sesudah pemberian jus tomat selama 18 hari.

Terjadinya perbedaan kadar kolesterol total darah tersebut disebabkan karena pemberian jus tomat pada kelompok perlakuan. Buah tomat dipilih karena kandungan likopen yang tinggi di dalamnya.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Proses penanaman dan asal bahan berhubungan dengan jumlah bahan aktif dalam buah tomat. Bahkan dengan metode tanam dan tempat yang sama sekalipun, masih ada kemungkinan terjadi perbedaan kandungan dan jumlah bahan aktifnya. Pada penelitian ini tidak dilakukan analisis fitokimia dari jus yang digunakan, sehingga tidak diketahui secara pasti zat apa saja yang terkandung didalamnya. Macam dan besar nutrient dalam buah tomat diasumsikan sama atau mendekati hasil penelitian lain (sebelumnya). Selain itu masih berhubungan dengan bahan yang digunakan, berdasarkan teori, bahan aktif yang diduga paling besar peranannya ialah likopen, namun pada penelitian ini tidak dilakukan pemisahan bahan aktif. Jus tomat diberikan pada tikus secara langsung. Padahal dalam buah tomat tidak hanya terkandung likopen saja, masih banyak nutrient lain yang belum teramatasi oleh peneliti, kemungkinan besar juga turut berperan dalam mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat peningkatan pada kadar kolesterol total darah antara tikus yang tidak bunting dan tikus bunting.
2. Pemberian jus tomat (*Solanum lycopersicum*) mampu mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar bunting secara signifikan.
3. Dosis efektif jus tomat (*Solanum lycopersicum*) dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol total darah tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar bunting adalah dosis 2 yaitu 2.7ml (3,85gr)/ekor/hari.

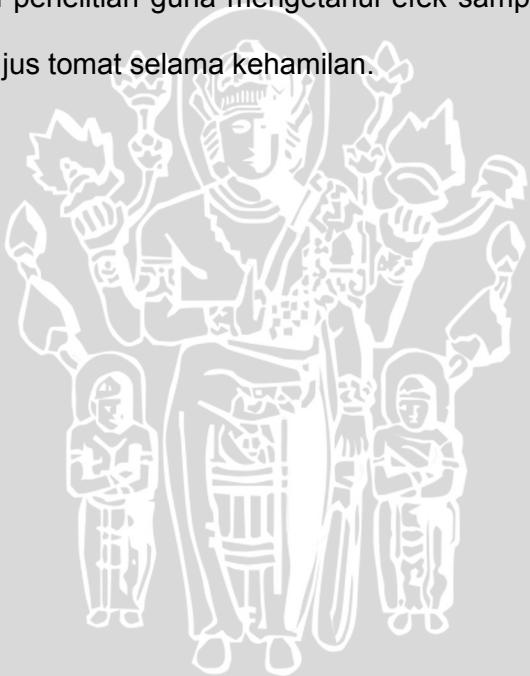
7.2 Saran

Beberapa hal yang perlu dilakukan sebagai tindak lanjut penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Sebaiknya pengukuran kadar kolesterol total darah dilakukan pada hari pertama kebuntingan tikus, sehingga dapat membandingkan kadar kolesterol total darah tikus selama hamil.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kadar kolesterol total darah tikus model bunting dengan pemberian sediaan tomat yang berbeda (mis. dalam bentuk saus, pasta, ditambahkan minyak zaitun pada hasil olahan tomat baru diberikan pada klompok perlakuan, dan lain sebagainya).



3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait pemisahan bahan aktif selain likopen dalam buah tomat untuk mengetahui zat yang turut berpengaruh dalam mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah tikus model bunting.
4. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut jus tomat dengan dosis yang lebih tinggi untuk mengetahui dosis efektif maksimal dan minimal dalam mencegah peningkatan berlebih dari kadar kolesterol total darah tikus model bunting.
5. Perlu dilakukan penelitian guna mengetahui efek samping dan toksisitas dari pemberian jus tomat selama kehamilan.



DAFTAR PUSTAKA

- Abushita AA, Daood HG, Biacs PA. 2000. Change in Carotenoids and Antioxidant Vitamins in Tomato As A Function of Varietal and Technological Factors. *J. Agric. Food Chem.* 48: 2075-2081.
- Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao AV. 2001. Lycopene Content of Tomato Products: Its Stability, Bioavailability and In vivo Antioxidant Properties. *J. Med. Food.* 4: 9-15.
- Agarwal S, Rao AV. 1998. Tomato Lycopene and Low Density Lipoprotein Oxidation: A Human Dietary Intervention Study. *J. Lipid Res.* 33: 981-984
- Ahn T, Oke M, Schofield A and Paliyath G. 2005. Effects of Phosphorus Fertilizer Supplementation on Antioxidant Enzyme Activities in Tomato Fruits. *J. Agric. Food Chem.* 53: 1539- 1545.
- Ajlouni S, Kerner S, Masih L. 2001. Lycopene Content of Hydroponic and Non-Hydroponic Tomatoes During Post Harvest Storage. *J. Food Australia* 5: 195-196.
- Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasuncion MA, Herrera E. 1996. Longitudinal Study on Lipoprotein Profile, High Density Lipoprotein Subclass, and Postheparin Lipases During Gestation in Women. *J. Lipid Res.* 37(2): 299-308
- Arifin H, Delvita V, Al Mahdi. Pemberian Vitamin C terhadap fetus pada Mencit Diabetes [skripsi]. Sumatera: Universitas Andalas; 2007
- Arnao MB, A Cano, M Acosta. 2001. The Hydrophilic And Lipophilic Contribution to Total Antioxidant Activity. *J. Food Chem* 73: 239-244
- Aust O, Ale-Agha N, Zhang L, Wollersen H, Sies H and Stahl W. 2003. Lycopene Oxidation Product Enhances Gap-Junction Communication. *J. Food Chem. Toxicol* 41: 1399-1407.
- Bar-Sagi D, Hall A. 2000. Ras and Rho GTPases: a family reunion. *J. Cell* 103:227-238
- Bartels Ä, et al. 2012. Maternal Serum Cholesterol Levels are Elevated From The 1st Trimester Of Pregnancy: A Cross-Sectional Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 32: 747-752
- Basu A, Imrhan V. 2007. Tomatoes Versus Lycopene in Oxidative Stress and Carcinogenesis: Conclusions From Clinical Trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 61(3): 295-303.
- Baziad, Ali. 2003. *Menopause dan Andropause*. Edisi 1. Jakarta : FKUI.
- Benirschke K, Kaufmann P. 2000. *Pathology of the Human Placenta 4th Edition*, Vol 1. USA: Springer



- Bjorkhem I, Kallner A. 1967. Hepatic 7alpha-hydroxylation of Cholesterol in Ascorbate-Deficient and Ascorbate-Supplemented Guinea Pigs. *Journal of Lipid Res.* 17: 360-365.
- Breinholt V, Lauridsen ST, Daneshvar B, Jakobsen J. 2000. Dose Response Effects of Lycopene In Selected Drug-Metabolizing and Antioxidant Enzymes in the Rat. *J. Cancer Lett* 154: 201-210.
- Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, et al. 1999. Lipoprotein Metabolism During Normal Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 181(2): 430-434
- Brown MS, Goldstein JL. 1986. A Receptor-Mediated Pathway For Cholesterol Homeostasis. *J. Science* 232:34 – 47.
- Burtis, Carl A, Burns, David E. 2014. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic*, 7th edition. USA: Elsevier Inc Hal. 391-392
- Byanes J, Dominiczak M. 2009. *Medical biochemistry*. London: Mosby Elsevier.
- Caballero B, Allen L, Prentice A. 2005. *Encyclopedia of Human Nutrition 2nd Edition*. United Kingdom : Elsevier. Hal. 389-390.
- Cahyono B. 2008. *Tomat : Usaha Tani dan Penanganan pasca Panen*. Yogyakarta : Kanisius Hal. 12-13
- Camarota LM, Chapman JM, Hui DY, Howles PN. 2004. Carboxyl Ester Lipasecofractionates With Scavenger Receptor BI in Hepatocyte Lipid Rafts and Enhances Selective Uptake and Hydrolysis of Cholesteryl Esters from HDL₃. *J Biol Chem.* 279:27599 – 606.
- Campbell JK, Canene-Adams K, Lindshield BL, Boileau TWM, Clinton SK, Erdman JW. 2004. Tomato Phytochemicals and Prostate Cancer Risk. *J. Nutr* 134: 3486S–3492S.
- Catov J, Bodnar L, Kip K, Hubel C, Ness R, Harger G, et al. 2007. Early Pregnancy Lipid Concentrations and Spontaneous Preterm Birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 197: 610.e1 – 610.e7
- Chatterjea, 2012. *Textbook of Medical Biochemistry, 8th edition*. New Delhi: Jaypee Brother Medical Publisher Hal. 51
- Chiang A, Yang M, Hung J, Chou P, Shyn S, Ng H. 1995. Alterations Of Serum Lipid Levels and Their Biological Relevances During and After Pregnancy. *J. Life Sciences* 56 : 2367–2375.
- Cooper MK, Wassif CA, Kraabowiak PA, et al. 2003. A Defective Response to Hedgehog Signaling in Disorders of Cholesterol Biosynthesis. *J. Nat Genet* 33:508 –513.
- Copper DA.,Eldridge A L, Peters JC.1999. Dietary Carotenoids And Certain Cancers, Heart Disease, And Agerelated Macular Degeneration: A Review Of Recent Research. *J. Nutr. Rev.* 57:201-214.

- Dattilo AM, Kris-Etherton PM. 1992. Effects Of Weight Reduction On Blood Lipids And Lipoproteins: A Meta-Analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 56(2): 320–328.
- Elkayam, Uri, Sawan J, Angela K. 2012. Pregnancy Associated Myocardial Infarction: Contemporary Experience in 150 Cases Between 2005 and 2011. *JACC* 59 (13)
- Enders A , King B. 1993. *Development of The Human Yolk Sac. In: Nogales F , Ed.* The Human Yolk Sac And Yolk Sac Tumors. Berlin: Springer-Verlag 33–47.
- Ensminger ME, Ensminger AH. 1994. *Foods & Nutrition Encyclopedia 2nd Edition.* USA : CRC Press. Hal. 410
- Farese RV Jr, Cases S, Ruland SL, et al. 1996. A Novel Function for Apolipoprotein B: Lipoprotein Synthesis in the Yolk Sac is Critical for Maternal-fetal Lipid Transport in Mice. *J Lipid Res* 37: 347– 360.
- FOGI dalam Adriaansz. 2010. *Ilmu Kebidanan Sarwono Prawirohardjo.* Jakarta : Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Fuhrman B, Elis A, Aviram M. 1997. Hypocholesterolemic Effect of Lycopene and Beta-Carotene is Related to Suppression of Cholesterol Synthesis and Augmentation of LDL Receptor Activity in Macrophages. *J. Biochem Biophys Res Commun.* 233(3): 658–62
- Fujiwara Y, Kiyota N, Hori M, Matsushita S, Iijima Y, Aoki K, Shibata D, Takeya M, Ikeda T, Nohara T, Nagai R. 2007. Esculetogenin A, New Tomato Sapogenol, Ameliorates Hyperlipidemia and Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice by Inhibiting ACAT. *J. Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 27: 2400–2406.
- Gartner C, Stahl W, Sies H. 1997. Lycopene is More Bioavailable From Tomato Paste Than From Fresh Tomatoes. *American J Clin Nutr* 66: 116–122
- Gharakhani M, Farimani M . 2007. Is Parity a Risk Factor for Coronary Heart Disease. *Iranian Heart Journal* 8(4): 43-46.
- Giovannucci, E. J. 1999. Tomatoes, Tomato-Based Products, Lycopene and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature. *Journal of National Cancer Institute* 91: 317-331.
- Hammad SM, Barth JL, Knaak C, Argraves WS. 2000. Megalin Acts in Concert with Cubilin to Mediate Endocytosis of High Density Lipoproteins. *J Biol Chem* 275: 12003– 12008.
- Handaru M, Sri N, Srini I. 2010. Pemberian Jus Tomat (*Lycopersicum esculentum*) Per Oral Dapat Menurunkan Jumlah Sel Epitel Bronkus Utama Tikus Putih mlyang Dipapar Asap Rokok Sub Kronik. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. 26, No. 1.



- Hatzopoulos AK, Rigotti A, Rosenberg RD, Krieger M. 1998. Temporal and Spatial Pattern Of Expression of the HDL Receptor SR-BI During Murine Embryogenesis. *J Lipid Res* 39: 495–508.
- Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA et al. 1993. Dietary Fat and Serum Lipids: an Evaluation of the experimental Data. *American Journal Clinical Nutrition* 57: 875-883.
- Heller FR, Descamps O, Hondeijken JC. 1998. LDL Oxidation: Therapeutic Perspectives. *J. Atherosclerosis* 137: S25–S31.
- Herrera E, Ortega-Senovilla H. 2010. Disturbances in Lipid Metabolism in Diabetic Pregnancy -Are These The Cause of the Problem?. *J. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 24(4): 515-525.
- Herrera E. 2002. Lipid Metabolism in Pregnancy and its Consequences in the Fetus and Newborn. *J. Endocrine* 19(1): 43–55.
- Het Hof KH, West CE, Weststrate JA, Hautvast JG. 2000. Dietary Factors That Affect the Bioavailability of Carotenoids. *Journal Nutr.* 30: 503 –506.
- Hu Q, Zhang XJ, Liu CX, Wang XP, Zhang Y. 2010. PPAR γ 1-Induced Caveolin-1 Enhances Cholesterol Efflux and Attenuates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *J Vasc Res* 47: 69–79.
- Jones JB. 2007. *Tomato Plant Culture : in the Field, Green House and Home Garden*. USA : CRC Press Hal. 5.
- Karas M, Amir H, Fishman D, Danilenko M, Segal S, Nahum A, Koifmann A, Giat Y, Levey J and Sharoni Y. 2000. Lycopene Interferes With Cell Cycle Progression and Insulin-Like Growth Factor I Signaling in Mammary Cancer Cells. *J. Nutr. Cancer* 36: 101-111.
- Kim L, Rao AV, Rao LG. 2003. Lycopene II—Effect on Osteoblasts: The Carotenoid Lycopene Stimulates Cell Proliferation and Alkaline Phosphatase Activity af SaOS-2 Cells. *J Med Food* 6(2): 79–86.
- Knopp RH, Boroush MA, O'Sullivan JB. 1975. Lipid Metabolism In Pregnancy. II. Postheparin Lipolytic Acitivity and Hypertriglyceridemia in the Pregnant Rat. *J. Metabolism* 24(4): 481-493.
- Kusumoto FR, 1999. *Cardiovascular Pathophysiology*. USA : Hayes Barton Press. Hal. 103.
- Lopez-Luna P, Maier I, Herrera E. 1991. Carcass And Tissue Fat Content in the Pregnant Rat. *J. Biol. Neonate* 60(1): 29-38.
- Mackinnon ES, Rao AV, Josse RG, Rao LG. 2011. Supplementation With the Antioxidant Lycopene Significantly Decreases Oxidative Stress Parameters and the Bone Resorption Marker N-Telopeptide of Type I Collagen in Postmenopausal Women. *J. Osteoporos Int* 22: 1091–1101.

- Madhavi DL, Deshpande SS, Salunkhe DK. 1996. *Food Antioxidants : Technological, Toxicological, and Health Perspectives*. USA : Marcel Dekker.
- Madsen EM, Lindegaard MLS, Andersen CB, Damm PI, Nielsen LB. 2004. Human Placenta Secretes Apolipoprotein B-100-Containing Lipoproteins. *J Biol Chem* 279: 55271–55276.
- Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, Senin U, Pacifici R, Cherubini A. 2003. Marked Decrease in Plasma Antioxidants in Aged Osteoporotic Women: Results of a Cross-Sectional Study. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1523–1527.
- Maheshwari R, et al. 2013. Phytochemical Potentality of Broccoli, Tomato and Garlic. *Int. J of Current Trends in Pharmaceutical Research* 1(2): 81-87.
- Marks DB, Marks AD, Smith CM. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar : Sebuah Pendekatan Klinis, Edisi 1*. Jakarta: EGC. Hal. 14, 478.
- Marti E, Bovolenta P. 2002. Sonic Hedgehog In CVS Development: One Signal, Multiple Outputs. *J. Trends Neurosci* 25: 89 –96.
- Martin-Hidalgo A, Holm C, Belfrage P, Schotz MC, Herrera E. 1994. Lipoprotein Lipase and Hormone-Sensitive Lipase Activity and mRNA in Rat Adipose Tissue During Pregnancy. *Am. J. Physiol.* 266(6): E930–E935.
- Martínez-Valverde I, Periago MJ., Provan G and Chesson A. 2002. Phenolic Compounds, Lycopene and Antioxidant Activity in Commercial Varieties of Tomato. *J. Sci. Food Agric* 82: 323-333.
- Mauch DH, Nägler K, Schumacher S, et al. 2001. CNS Synaptogenesis Promoted by Glia-Derived Cholesterol. *Science* 294: 1354–1357
- Mazurkiewicz JC, Watts GF, Warburton FG, Slavin BM, Lowy C, Koukkou E. 1994. Serum Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins in Pregnant Non-Diabetic Patients. *Journal of Clinical Pathology* 47: 728-731.
- Meiner VL, Tam C, Gunn MD, Dong LM, Weisgraber KH, Novak S, Myers HM, Erickson SK, Farese RV Jr. 1997. Tissue Expression Studies of Mouse Acyl Coa: Cholesterol Acyltransferase Gene (ACAT): Findings Supporting the Existence of Multiple Cholesterol Esterification Enzymes in Mice. *J. Lipid Res.* 38: 1928–1933.
- Merz E. 2005. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Volume 1 Obstetrics*. USA : Thieme.
- Miettinen TA, Gylling H, 2000. Cholesterol Absorption Efficiency and Sterol Metabolism in Obesity. *Atherosclerosis* 153(1): 241–248.
- Miettinen TA, Gylling H. 2002. Ineffective Decrease of Serum Cholesterol by Simvastatin in a Subgroup of Hypercholesterolemic Coronary Patients. *J. Atherosclerosis* 164 (1):147–152.



- Mucci LA, Tamimi R, Lagiou P, Trichopoulous A, Benetou V, Spanos E and Trichopoulos D. 2001. Are Dietary Influences on the Risk of Prostate Cancer Mediated Through the Insulin-Like Growth Factor System?. *BJU Int.*, 87: 814-820.
- Murphy SP, Abrams BF. 1993. Changes in Energy Intakes During Pregnancy and Lactation in A National Sample of US Women. *American Journal of Public Health* 83(8): 1161-1163.
- Murray RK, Granner DK, Mayers PA, Rodwell VW. 2009. *Biokimia Harper*. Jakarta: EGC. Hal. 225-239
- Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. 1997. Fatty Streak Formation Occurs in Human Fetal Aortas and is Greatly Enhanced by Maternal Hypercholesterolemia. Intimal Accumulation of Low Density Lipoprotein and its Oxidation Precede Monocyte Recruitment into Early Atherosclerotic Lesions. *J Clin Invest.* 100: 2680 –2690.
- Napolitano M, Avanzi L, Manfredini S, Bravo E. 2007. Effects Of New Combinative Antioxidant FeAOX-6 and Alpha-Tocotrienol on Macrophage Atherogenesis-Related Functions. *J. Vascul Pharmacol* 46: 394–405.
- Nasution LS. 2013. Pengaruh Pemberian Likopen terhadap Perkembangan Lesi Aterosklerotik pada Tikus Hipercolesterolemia. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan* 9(1): 1-9
- Ness GC, Zhao Z, Lopez D. 1996. Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis Increase Hepatic Low Density Lipoprotein Receptor Protein Degradation. *J. Arch Biochem Biophys* 325: 242–248.
- Okwusidi Ji, Folayan A, Olatunji La, Fawole AA, Soladoye AO. 2012. Gestational Age and Manifest Cardiovascular Risk Factors in Normal Human Pregnancy. *J. Med Biomed. Research* 11(1): 62-70.
- O'Neill FH, Patel DD, Knight BL, Neuwirth CK, Bourbon M, Soutar AK, Taylor, GW, Thompson GR, Naoumova RP. 2001. Determinants of Variable Response to Statin Treatment in Patients with Refractory Familial Hypercholesterolemia. *J. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 21(5): 832–837.
- Oram JF. 2002. ATP-Binding Cassette Transporter A1 and Cholesterol Trafficking. *J. Curr Opin Lipidol* 13: 373–381.
- Paiva S, Russell R. 1999. Beta Carotene and Other Carotenoids as Antioxidants. *Journal Am. Coll. Nutr.* 18: 426–433.
- Palinski W, Napoli C. 2002. The Fetal Origins of Atherosclerosis: Maternal Hypercholesterolemia, and Cholesterol-Lowering or Antioxidant Treatment During Pregnancy Influence in Utero Programming and Postnatal Susceptibility to Atherogenesis. *The FASEB J.* 16: 1348-1360.
- Palinski W. 2009. Maternal-Fetal Cholesterol Transport in The Placenta. *Circulation Research* 104: 569 – 571.



- Palozza P, Simone R, Catalano A, Monego G, Barini A, Mele MC, Parrone N, Trombino S, Picci N, Ranelletti FO. 2011. Lycopene Prevention of Oxysterol-Induced Proinflammatory Cytokine Cascade in Human Macrophages: Inhibition of NF- κ B Nuclear Binding and Increase in PPAR γ Expression. *J Nutr Biochem* 22: 259–268.
- Parker RS. 1996. Absorption, Metabolism and Transport of Carotenoids. *FASEB Journal* 10: 542–551.
- Pecks U, Brieger M, Schiessi B, et al. 2012. Maternal and Foetal Cord Blood Lipids in Intrauterine Growth Restriction. *Journal of Perinatology Medicine* 40(3): 287-296.
- Plonné D, Stacke A, Weber KU, Endisch U, Dargel R. 1996. The pattern of apolipoprotein B100 containing lipoprotein subclasses produced by the isolated visceral rat yolk sac depends on developmental stage and fatty acid availability. *J. Biochim Biophys Acta* 1299:54 – 66.
- Prasetya. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah pada Tikus Putih Jantan yang Diiunduksi Kafeina [skripsi]. Jakarta: Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah; 2009
- Ramos MP, Crespo-Solans MD, del Campo S, Cacho J, Herrera E. 2003. Fat Accumulation in the Rat During Early Pregnancy is Modulated by Enhanced Insulin Responsiveness. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285(2): E318-E328.
- Ramos P, Herrera E. 1995. Reversion of Insulin Resistance in the Rat During Late Pregnancy By 72-H Glucose Infusion. *American Journal Physiology Endocrinol. Metab.* 269: E858 - E863.
- Rao AV, Agarwal S. 1999. Role of Lycopene as Antioxidant Carotenoid in the Prevention of Chronic Disease. *J. Nutr. Res.* 19: 305-323.
- Rao AV. 2002. Lycopene, Tomatoes, and The Prevention of Coronary Heart Disease. *J. Exp Biol Med* 227(10): 908–913.
- Rao L, Krishnadev N, Banasikowska K, Rao A. 2003. Lycopene I—Effect of Osteoclasts: Lycopene Inhibits Basal and Parathyroid Hormone-Stimulated Osteoclast Formation and Mineral Resorption Mediated by Reactive Oxygen Species in Rat Bone Marrow Cultures. *J Med Food* 6(2):69–78.
- Rao LG, Mackinnon ES, Josse RG, Murray TM, Strauss A, Rao AV. 2007. Lycopene Consumption Decreases Oxidative Stress and Bone Resorption Markers in Postmenopausal Women. *J. Osteoporos Int* 18: 109–115.
- Rao AV, Heber D. 2001. *Future Directions and Intake Recommendations*. Caledonian Science Press, Scotland U.K. Hal. 43
- Rao AV, Shen H. 2002. Effect Of Low Dose Lycopene Intake on Lycopene



Bioavailability and Oxidative Stress. *J. Nutrition Research* 22: 1125–1131

- Richardson B, Palgunachari MN, Anantharamaiah GM, et al. 1996. Human Placental Tissue Expresses A Novel 22.7 Kda Apolipoprotein A-I-Like Protein. *J. Biochemistry* 35: 7580–7585.
- Ried K, Fakler P. 2011. Protective Effect of Lycopene on Serum Cholesterol and Blood Pressure: Meta-Analyses of Intervention Trials. *J Maturitas* 68:299–310.
- Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. 1993. Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Heart Disease in Men. *N. Engl. J. Med.* 328: 1450 –1456.
- Rissanen T, Voutilainen S, Nyysönen K, Salonen R, Salonen JT. 2000. Low Plasma Lycopene Concentration is Associated With Increased Intima-Media Thickness of the Carotid Artery Wall. *J. Arteroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20: 2677-2681.
- Sahali D, Mulliez N, Chatelet F, Dupuis R, Ronco P, Verroust P. 1988. Characterization Of A 280-Kd Protein Restricted To The Coated Pits of the Renal Brush Border and the Epithelial Cells of The Yolk Sac. Teratogenic Effect of the Specific Monoclonal Antibodies. *J Exp Med* 167: 213–218.
- Sahlin E, Savage GP, Lister CE. 2004. Investigation of the Antioxidant Properties of Tomatoes After Processing. *J. Food Comp. Anal* 17: 635-647.
- Samsuria. Efek Asap Rokok pada Tikus Ratus Novergicus Bunting terhadap Tampilan Fisiologis Induk dan Anaknya Setelah Dilahirkan [tesis]. Bogor: Sekolah Pasca Sarjana Institut Pertanian Bogor; 2009.
- Santosa S, Varady KA, Mweis SA, Jones PJH. 2006. Physiological And Therapeutic Factors Affecting Cholesterol Metabolism: Does A Reciprocal Relationship Between Cholesterol Absorption And Synthesis Really Exist?. *J. Life Sciences* 80: 505-514.
- Schmid KE, Davidson WS, Myatt L, Woollett LA. 2003. The Transport of Cholesterol Across A Placental Cell Monolayer: Implications for Net Transport of Sterol from the Maternal to Fetal Circulation. *J Lipid Res* 44: 1909 –1918.
- Schroepfer GJ. 2000. Oxysterols: Modulators Of Cholesterol Metabolism and Other Processes. *J. Physiol. Rev.* 80: 361–554.
- Schwarz, M., Davis, D.L., Vick, B.R., Russell, D.W., 2001. Genetic Analysis Of Intestinal Cholesterol Absorption in Inbred Mice. *Journal of Lipid Research* 42(11): 1801–1811.
- Shi J, Maguer ML, 2000. *Lycopene in Tomatoes: Chemical and Physical Properties Affected by Food Processing*. Taylor and Francis Group 40(1):1-42.



- Silaste ML, Alfthan G, Aro A, Kasäniemi YA, Hökkö S. 2007. Tomato Juice Decreases LDL Cholesterol Levels and Increases LDL Resistance to Oxidation. *British Journal Of Nutrition* 98: 1251–1258.
- Simon JA. 1992. Vitamin C and Cardiovascular disease: a Review. *J Am Coll Nutr* 11: 107-125.
- Stahl W, Schwarz W, Sundquist AR, Sies H C. 1992. Is-Trans Isomers of Lycopene And B-Carotene in Human Serum and Tissues. *J. Archives of Biochemistry and Biophysics* 294: 1173–177.
- Stahl W, Sies H. 1996. Lycopene: A Biologically Important Carotenoid for Humans. *J. Archives of Biochemistry and Biophysics* 336: 1–9.
- Stahl W, von Laar J, Martin HD, Emmerich T and Sies H. 2000. Stimulation of Gap Junctional Communication: Comparison of Acyclo-Retinoic Acid and Lycopene. *J. Archives of Biochemistry and Biophysics* 373: 271-274.
- Stahlberg D, Rudling M, Angelin B, Bjorkhem I, Forsell P, Nilsson K, Einarsson K. 1997. Hepatic Cholesterol Metabolism in Human Obesity. *Hepatology* 25(6): 1447–1450.
- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. 1993. Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Disease in Women. *N. Engl. J. Med.* 328: 1444 –1449.
- Stiphout WAHJ, Hofman A, de Bruijn AM. 1987. Serum Lipids in Young Women Before, During, and After Pregnancy. *Am J Epidemiol* 126: 922–928.
- Suarez Y, Fernandez C, Ledo B, Ferruelo AJ, Martin M, Vega MA. 2002. Differential Effects of Ergosterol and Cholesterol on Cdk1 Activation and SRE-Driven Transcription – Sterol Stringency for Cell Cycle Progression in Human Cells. *European Journal of Biochemistry* 269: 1761–1771.
- Subhash K, Bose C, Agrawal BK. 2007. Effect of Short Term Supplementation of Tomatoes on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Type –II Diabetes. *Ind. J. Clin. Biochem* 22: 95-98.
- Sumardjo D. 2008. *Pengantar Kimia : Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran dan Program Strata I Fakultas Bioeksakta*. Jakarta: EGC.
- Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. 2005. *Avery's Diseases of the Newborn*. USA : Elsevier Saunders. Hal 1137
- Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. 2004. The Role of Carotenoids in the Prevention of Human Pathologies. *J. Biomed Pharmacother* 58: 100–110.
- Tonucci LH, Holden JM, Beecher GR, Khachik F, Davis CS and Mulokozi G. 1995. Carotenoid Content of Thermally Processed Tomato-Based Food Products. *J. Agric. Food Chem* 43: 579-586.
- USDA-NCC. 1998. Carotenoid for database U.S-Food-1998. Dept. of Food Science and Technology, University of Georgia.

- USDA. 2015. Statistics Report 11531, Tomatoes, red, ripe, canned, packed in tomato juice. USDA National Nutrient Database for Standard Reference Release 27. The National Agricultural Library. <http://www.nal.usda.gov>. Diakses pada tanggal 14 Maret 2015. Pukul 14:40.
- Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M. 1980. Increased Formation of Triglycerides From Oleate in Perfused Livers from Pregnant Rats. *J. Endocrinology* 107: 584–596.
- Widjayanti. Pengaruh Pemberian Jus Tomat (*Lycopersicum Commune*) Terhadap Kadar Estradiol, Proliferasi Fibroblas dan Ketebalan Dinding Vagina Tikus Model Menopause [tesis]. Surabaya : Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; 2014
- Willcox JK, Catignani GL, Lazarus S. 2003. Tomatoes and Cardiovascular Health. *J. Crit Rev Food Sci Nutr* 43(1): 1–18.
- Woollett LA. 2005. Maternal Cholesterol In Fetal Development: Transport of Cholesterol From the Maternal to the Fetal Circulation. *Am J Clin Nutr* 82: 1155–1161.
- Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, de la Leera-Moya M, Phillips MC, Rothblat GH. 2003. Importance of Different Pathways of Cellular Cholesterol Efflux. *J. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 712–719.
- Young JB, Landsberg L. 1979. Sympathoadrenal Activity In Fasting Pregnant Rats: Dissociation Of Adrenal Medullary and Sympathetic Nervous System Responses. *Journal Clinical Invest.* 64: 109–116.
- Yunita A, Isnawati M. Pengaruh Konsumsi Jus Tomat Terhadap Kadar Kolesterol Darah [skripsi]. Semarang : Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2006
- Zheng G, Bachinsky DR, Stamenkovic I, et al. 1994. Organ Distribution in Rats of Two Members of the Low-Density Lipoprotein Receptor Gene Family, Gp330 And LRP/2MR, and the Receptor-Associated Protein (RAP). *J Histochem Cytochem* 42: 531– 542.



Lampiran 2**UJI ASUMSI DATA****1. Uji Normalitas****2. Tests of Normality**

| | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|------------------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
| | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| kadar kolesterol | ,181 | 18 | ,124 | ,920 | 18 | ,129 |

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

| | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|-------------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
| | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| pre 1.3 ml | ,231 | 6 | ,200* | ,913 | 6 | ,455 |
| post 1.3 ml | ,280 | 6 | ,155 | ,898 | 6 | ,363 |
| pre 2.7 ml | ,286 | 6 | ,136 | ,839 | 6 | ,129 |
| post 2.7 ml | ,227 | 6 | ,200* | ,954 | 6 | ,775 |
| pre 5.4 ml | ,161 | 6 | ,200* | ,963 | 6 | ,840 |
| post 5.4 ml | ,269 | 6 | ,199 | ,818 | 6 | ,085 |

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

3. Uji Homogenitas Data**Test of Homogeneity of Variances**

kadar kolesterol

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| ,029 | 2 | 15 | ,971 |

2. Uji One Way ANOVA

ANOVA

kadar kolesterol

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 30727,500 | 3 | 10242,500 | 72,020 | ,000 |
| Within Groups | 2844,333 | 20 | 142,217 | | |
| Total | 33571,833 | 23 | | | |

3. Uji Perbandingan Berganda Post Hoc Tukey

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kadar kolesterol

Tukey HSD

| (I) perlakuan | (J) perlakuan | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|
| | | | | | Lower Bound |
| jus tomat 1.3 ml/hari | jus tomat 2.7 ml/hari | 39,500* | 6,885 | ,000 | 20,23 |
| | jus tomat 5.4 ml/hari | 60,500* | 6,885 | ,000 | 41,23 |
| jus tomat 2.7 ml/hari | jus tomat 1.3 ml/hari | -39,500* | 6,885 | ,000 | -58,77 |
| | jus tomat 5.4 ml/hari | 21,000* | 6,885 | ,030 | 1,73 |
| jus tomat 5.4 ml/hari | jus tomat 1.3 ml/hari | -60,500* | 6,885 | ,000 | -79,77 |
| | jus tomat 2.7 ml/hari | -21,000* | 6,885 | ,030 | -40,27 |

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kadar kolesterol

Tukey HSD

| (I) perlakuan | (J) perlakuan | 95% Confidence Interval | |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------|--|
| | | Upper Bound | |
| jus tomat 1.3 ml/hari | jus tomat 2.7 ml/hari | 58,77 | |
| | jus tomat 5.4 ml/hari | 79,77 | |
| jus tomat 2.7 ml/hari | jus tomat 1.3 ml/hari | -20,23 | |
| | jus tomat 5.4 ml/hari | 40,27 | |
| jus tomat 5.4 ml/hari | jus tomat 1.3 ml/hari | -41,23 | |
| | jus tomat 2.7 ml/hari | -1,73 | |

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.



**kadar kolesterol**Tukey HSD^a

| Perlakuan | N | Subset for alpha = 0.05 | | | |
|-----------------------|---|-------------------------|--------|--------|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| jus tomat 5.4 ml/hari | 6 | 117,50 | | | |
| jus tomat 2.7 ml/hari | 6 | | 138,50 | | |
| jus tomat 1.3 ml/hari | 6 | | | 178,00 | |
| Kontrol | 6 | | | | 210,33 |
| Sig. | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.



Lampiran 3

DOKUMENTASI PENELITIAN



Gambar 1. Jus Tomat



Gambar 2. Pakan Standar Tikus

Gambar 3. Botol Air Minum Tikus



Gambar 4. Timbangan



Gambar 5. Vaginal Plaque



Gambar 6. Cholesterol Meter Merek Easy Touch dan Blood Strip



Gambar 7. Tikus Bunting



Gambar 8. Tikus yang Melahirkan dan Anak-Anaknya



Gambar 9. Mengambil Darah Tikus Menggunakan Spuit 1 cc pada Ujung Ekor



Gambar 10. Mengurut Ekor Tikus untuk Mengeluarkan Darah dari Ujung Ekor



Gambar 11. Mengukur Kadar Kolesterol Total Darah Menggunakan *Cholesterol Meter*



Lampiran 4**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : ESTER FEBE

NIM : 125070600111013

Program Studi : Program Studi S1 Kebidanan

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri.

Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang,

Yang membuat pernyataan

ESTER FEBE

NIM. 125070600111013

