

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Karakteristik Sampel

Sampel penelitian ini adalah 25 ekor tikus putih *Rattus norvegicus* jantan dislipidemia umur 2 bulan dengan berat rata-rata 200 gram. Sampel dipelihara dalam kandang individu. Kandang dibersihkan setiap hari, pemeliharaan dilakukan oleh peneliti dan pendamping lab .

Sampel dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya diberikan pakan normal dan air putih saja, kelompok kontrol positif (K+) yang diinduksi dislipidemia tanpa diberi perlakuan, kelompok uji kadar 1 (Uji 1) yang diinduksi dislipidemia dan diberikan kombinasi jus biji pepaya 100 mg/kg BB/hari dan jus kunyit 70 mg/kg BB/hari, kelompok uji kadar 2 (Uji 2) yang diinduksi dislipidemia dan diberikan kombinasi jus biji pepaya 200 mg/kg BB/hari dan jus kunyit 70 mg/kg BB/hari, kelompok uji kadar 3 (Uji 3) yang diinduksi dislipidemia dan diberikan kombinasi jus biji pepaya 400 mg/kg BB/hari dan jus kunyit 70 mg/kg BB/hari. Penelitian ini dilakukan selama 30 hari.

Pada penelitian ini nilai normal rasio kolesterol LDL:HDL tikus menggunakan rasio kolesterol LDL:HDL pada kelompok kontrol negative.

2. Perubahan Rasio Kolesterol LDL:HDL

Tabel 4. Rerata rasio kolesterol LDL:HDL sebelum diberi diet tinggi lemak

Kelompok	N	Rerata rasio kolesterol LDL:HDL
K-	5	0.50±0.04
K+	5	0.56±0.14
Uji 1	5	0.51±0.05
Uji 2	5	0.58±0.03
Uji 3	5	0.50±0.02

Data di uji dengan *One Way Anova*

Sebelum intervensi, sampel mengalami masa aklimatisasi atau masa adaptasi, kemudian di induksi dislipidemia. Setelah dilakukan pengambilan darah awal dan setelah diinduksi dislipidemia, dilanjutkan dengan perlakuan yaitu pemberian kombinasi jus biji pepaya dan jus kunyit dengan dosis yang berbeda selama 21 hari. Tabel 5 menampilkan rasio kolesterol LDL:HDL sebelum dan setelah perlakuan yang di uji dengan *paired t-test*.

Tabel 5. Rerata rasio kolesterol LDL:HDL sebelum dan sesudah perlakuan

Kelompok	N	Rerata±SD		p
		Sebelum	Setelah	
K-	5	0.36±0.04	0.41±0.04	0.179
K+	5	2.90±0.14	3.13±0.29	0.211
Uji 1	5	3.15±0.14	1.45±0.17	0.000
Uji 2	5	2.98±0.17	1.20±0.05	0.000
Uji 3	5	3.15±0.19	0.87±0.06	0.000

Data di uji dengan *Paired T Test*

Tabel 5 menunjukkan perbedaan bermakna rasio kolesterol LDL:HDL pada tikus putih *Rattus norvegicus* sebelum dan sesudah perlakuan ($p < 0,05$) pada kelompok Uji 1, Uji 2, Uji 3. Terjadi kenaikan rasio kolesterol LDL:HDL pada kelompok K- dan K+ yang secara statistik

tidak bermakna. Kenaikan rasio kolesterol LDL:HDL tertinggi terjadi pada kelompok K+ (diberi induksi dislipidemia tanpa pemberian kombinasi jus biji pepaya dan jus kunyit). Terjadi penurunan rasio kolesterol LDL:HDL pada kelompok Uji1, Uji 2, Uji 3 yang secara statistik bermakna. Penurunan rasio kolesterol LDL:HDL tertinggi terjadi pada kelompok Uji 3 (diberi induksi dislipidemia dan kombinasi jus biji pepaya 400mg/kg BB/hari dan jus kunyit 70mg/kg BB/hari).

3. Rasio Kolesterol LDL:HDL sebelum dan setelah perlakuan

Gambaran perbedaan rasio kolesterol LDL:HDL sebelum dan sesudah perlakuan antar kelompok di uji dengan *One Way Anova* di tampilkan pada tabel 6 dan dilanjutkan dengan uji *LSD* yang ditampilkan pada tabel 7.

Tabel 6. Rasio kolesterol LDL:HDL antar kelompok perlakuan

Variabel	rerata±SD					p
	K-(n=5)	K+(n=5)	Uji 1(n=5)	Uji 2(n=5)	Uji 3(n=5)	
Pre	0.36±0.04	2.90±0.14	3.15±0.14	2.98±0.17	3.15±0.19	0.000
Post	0.41±0.04	3.13±0.29	1.45±0.17	1.20±0.05	0.87±0.06	0.000

Data di uji dengan *One Way Anova*

Tabel 6 menunjukkan bahwa sebelum perlakuan, rasio kolesterol LDL:HDL antar kelompok terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0.000$). Setelah perlakuan, rasio kolesterol LDL:HDL antar kelompok memiliki perbedaan bermakna ($p=0.000$).

Tabel 7 menunjukkan perbandingan antar kelompok dengan menggunakan uji one way ANOVA yang kemudian dilanjutkan dengan *Post Hoc Test* yaitu analisis data parametrik untuk membandingkan dua kelompok yang saling berhubungan karena data berdistribusi normal.

Tabel 7. Hasil analisis perubahan rasio kolesterol LDL:HDL setelah perlakuan

Uji post-hoc	Perbedaan rerata	P
K- vs K+	-2.547	0.000*
K- vs Uji 1	-2.791	0.000*
K- vs Uji 2	-2.624	0.000*
K- vs Uji 3	-2.794	0.000*
K+ vs Uji 1	-0.244	0.016*
K+ vs Uji 2	-0.077	0.412
K+ vs Uji 3	-0.247	0.014*
Uji 1 vs Uji 2	0.166	0.087
Uji 1 vs Uji 3	-0.003	0.971
Uji 2 vs Uji 3	-0.170	0.081

Data di uji dengan Uji LSD *berbeda bermakna

Uji lanjutan pada tabel 7 menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif ($p=0.000$), kelompok kontrol negatif dengan kelompok Uji 1 ($p=0.000$), kelompok kontrol negatif dengan kelompok Uji 2 ($p=0.000$), kelompok kontrol negatif dengan kelompok Uji 3 ($p=0.000$), kelompok kontrol positif dengan kelompok kontrol Uji 1 ($p=0.016$) dan kelompok kontrol positif dengan kelompok Uji 3 ($p=0.015$).

B. Pembahasan

1. Pemberian Pakan Tinggi kolesterol

Keadaan dislipidemia tikus pada penelitian ini diinduksi menggunakan pakan tinggi kolesterol berupa kuning telur puyuh mentah sebesar 2mL/ekor/hari. Keadaan dislipidemia diketahui dengan cara membandingkan rasio kolesterol LDL:HDL tikus yang mendapat pakan tinggi kolesterol (kelompok kontrol positif, kelompok uji 1, uji 2, uji 3) dengan kelompok kontrol negatif yang mendapat pakan standar. Rasio

kolesterol LDL:HDL kelompok kontrol negatif digunakan sebagai gambaran rasio kolesterol LDL:HDL tikus normal.

Hasil analisis beda rerata pada tabel 5 menunjukkan bahwa sebelum dan sesudah pemberian pakan tinggi kolesterol terdapat perbedaan rasio kolesterol LDL:HDL yang bermakna antar kelompok. Secara deskriptif, kelompok kontrol negatif memiliki rasio kolesterol LDL:HDL paling rendah dibandingkan dengan kelompok lain. Hal ini dikarenakan kelompok kontrol negatif hanya mendapat pakan standar, tanpa penambahan kuning telur puyuh mentah.

Kelompok kontrol positif memiliki rasio kolesterol LDL:HDL tertinggi, diikuti dengan kelompok Uji 1, Uji 2, Uji 3. Faktor yang mempengaruhi tingginya rasio kolesterol LDL:HDL pada keempat kelompok tersebut yaitu adanya penambahan pakan tinggi kolesterol selama 28 hari.

Konsumsi lemak jenuh dan kolesterol dapat meningkatkan LDL dengan menurunkan sintesis dan aktivitas reseptor LDL, menekan ekskresi asam empedu dan meningkatkan pembentukan VLDL dengan ukuran lebih kecil yang mengandung kolesterol relatif lebih banyak serta digunakan oleh jaringan ekstrahepatik lebih lambat yang cenderung bersifat aterogenik. Keadaan ini dapat berpengaruh terhadap peningkatan rasio kolesterol LDL:HDL (Botham & Mayes, 2009).

2. Pengaruh Kombinasi Jus Biji Pepaya dan Jus Kunyit Terhadap Rasio Kolesterol LDL:HDL

Kombinasi jus biji pepaya dan jus kunyit diharapkan mampu menurunkan rasio kolesterol LDL:HDL. Hasil penelitian ini menunjukkan, rerata rasio kolesterol LDL:HDL setelah perlakuan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok ($p=0,000$). Tabel 5 yang menampilkan rerata rasio kolesterol LDL:HDL sebelum dan sesudah pemberian kombinasi jus biji pepaya dan jus kunyit menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan Uji 1, Uji 2, Uji 3 mengalami penurunan secara berturut-turut, secara statistik bermakna yaitu ($p=0,000$).

Penurunan rasio kolesterol LDL:HDL pada kelompok perlakuan Uji 1, Uji 2, Uji 3 disebabkan oleh adanya zat fitokimia berupa flavonoid, saponin, dan tanin dalam biji pepaya dan kurkumin, minyak atsiri, dan turmeron pada kunyit.

Mekanisme penurunan rasio kolesterol LDL:HDL oleh flavonoid melalui beberapa faktor yaitu penghambatan absorpsi kolesterol dan peningkatan ekskresi empedu. Flavonoid dapat bertindak sebagai kofaktor enzim kolesterol esterase dan penghambat absorpsi kolesterol makanan melalui penghambatan pembentukan misel sehingga kolesterol mengendap dan penyerapannya dapat ditekan (Olivera, 2007). Penghambatan pembentukan misel sebagai lemak yang dicerna dan diabsorpsi menyebabkan penurunan kadar kolesterol darah (Olivera T, dkk., 2007; Groper SS, dkk., 2009).

Flavonoid juga dapat mengaktifkan sistem multi enzim, seperti sitokrom P-450 dan b5 yang mempengaruhi metabolisme lipid dan asam empedu (Russel, 2009). Enzim sitokrom P-450 memiliki kemampuan memediasi pembentukan asam empedu dari kolesterol melalui beberapa enzim sehingga terjadi peningkatan jumlah asam empedu. Peningkatan tersebut dapat meningkatkan ekskresi asam empedu sebagai jalur utama eliminasi kolesterol.

Flavonoid juga berperan dalam menekan kadar trigliserida dengan mengaktifasi sintesis cAMP. Adenosina monofosfat siklik (cAMP) mengaktifkan protein kinase untuk meningkatkan hidrolisa trigliserida sehingga menurunkan trigliserida dalam darah dan hati (Afrose, 2010). Selain itu, flavonoid juga mengaktifasi reseptor LDL (apo B-100, apo E). Peningkatan reseptor LDL menandakan terjadinya penurunan kolesterol LDL (Olivera T, dkk., 2007; Rusell DW, 2009).

Selain flavonoid, jus biji pepaya memiliki kandungan saponin yang memiliki mekanisme hipolipidemia melalui penurunan sintesis kolesterol dengan menghambat aktivitas HMG-COA *reductase* dan peningkatan ekskresi asam empedu akibat meningkatnya konversi kolesterol menjadi asam empedu. Saponin juga mampu mengubah absorpsi kolesterol dan asam empedu dengan menginterupsi formasi misel, sehingga kolesterol tidak dapat diabsorpsi. Disisi lain, saponin berperan dalam meningkatkan pergantian atau pengelupasan sel usus melalui tindakan *membranolytic*

sehingga meningkatkan hilangnya kolesterol di membran sel ke dalam sel yang terkelupas (Afrose S, dkk., 2010; Gropper SS, dkk., 2009).

Mekanisme hipolipidemia jus biji pepaya juga didukung oleh zat fitokimia tanin. Tanin dapat menghambat enzim HMG-COA *reductase* yang berperan mensintesis kolesterol dan enzim ACAT yang bertanggung jawab dalam esterifikasi kolesterol. Terhambatnya aktivitas HMG-COA *reductase* akan menurunkan sintesis kolesterol di hati sehingga menurunkan sintesis Apo B-100 dan meningkatkan reseptor LDL pada permukaan hati. Dengan demikian, kolesterol LDL darah akan ditarik ke hati sehingga menurunkan kolesterol LDL dan VLDL. Hasil penelitian eksperimental pada tikus hiperkolesterolemia menunjukan bahwa suplementasi tanin dapat menurunkan 71% aktivitas HMG-COA *reductase* kolesterol dan 23% kolesterol LDL serta meningkatkan kolesterol HDL secara bermakna (Do GM, dkk., 2011).

Tanin juga dapat menghambat aktivitas enzim ACAT untuk esterifikasi kolesterol sehingga menekan penggabungan kolesterol ester membentuk kilomikron dan meningkatkan ketersediaan kolesterol bebas untuk transpor kolesterol terbalik sehingga mencegah akumulasi lipid di makrofag. Selain itu juga dapat menurunkan formasi lipoprotein dengan menekan jumlah kolesterol ester untuk sintesis VLDL di hati (Do GM, dkk; Meuwese MC, dkk., 2006).

Kurkumin meningkatkan oksidasi dan menurunkan esterifikasi asam lemak dengan cara meningkatkan fosforilasi *AMP-activated protein kinase*,

mengurangi *glycerol-3-phosphate acyl transferase-1*, dan meningkatkan ekspresi *carnitine palmitoyltransferase-1*. Supresi angiogenesis pada jaringan adiposa dan pengaruh kurkumin pada metabolisme lemak pada adiposit ini yang menyebabkan berkurangnya lemak tubuh, termasuk lemak subkutan abdomen serta visceral dan juga mencegah penambahan berat badan (Ejaz, dkk., 2009). Pada tikus yang diberi diet tinggi kolesterol dan kurkumin terjadi pencegahan peningkatan berat badan dan lemak tubuh. Hal ini terjadi akibat menurunnya ekspresi gen lipogenik di hepar (Shao, dkk., 2012).

Minyak atsiri dapat menurunkan lemak abdominal melalui regulasi ekspresi beta oksidasi peroksisom di hati. Kurkuma dan minyak atsiri juga berkerja secara sinergis dalam regulasi gen-gen yang mengatur metabolisme lemak (Honda, 2006). Turmeron yang terdapat dalam kunyit meningkatkan transport kurkumin ke dalam sel-sel intestin secara signifikan sehingga absorpsi kurkumin meningkat secara signifikan. Turmeron bersifat lipofilik sehingga dapat mempengaruhi absorpsi kurkumin (Yue, dkk., 2012).

Hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa dosis yang paling efektif bekerja menurunkan rasio kolesterol LDL:HDL yaitu pada kelompok Uji 3 yang diberi kombinasi jus biji pepaya 400 mg/kg BB/hari dan jus kunyit 70 mg/kg BB/hari.

Penelitian yang dilakukan oleh Angelina Thendry pada tahun 2015 menunjukkan terjadi penurunan kadar kolesterol darah pada pemberian

ekstrak kunyit 50mg/ekor/hari selama 7 hari. Penurunan kadar kolesterol darah ini dipengaruhi oleh kurkumin, minyak atsiri, dan turmeron yang terdapat pada ekstrak kunyit.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Dyah Agustina tahun 2013 yang menunjukkan adanya penurunan rasio kolesterol LDL:HDL setelah diberikan perlakuan jus biji pepaya dengan dosis 400mg/ekor/hari dan 800mg/ekor/hari masing-masing sebesar 14,77% dan 27,98% pada tikus putih *Rattus norvegicus* yang diinduksi dislipidemia. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Adeneye dan Olagunju pada tahun 2009 yaitu pada pemberian air ekstrak biji pepaya pada tikus wistar dapat menurunkan kadar glukosa darah, kolesterol total, Triglisericid, LDL, VLDL. Penurunan rasio kolesterol LDL:HDL dipengaruhi oleh zat fitokimia dalam jus biji pepaya berupa flavonoid, saponin, dan tannin.