

EFEK KOMBINASI GLIBENKLAMID DAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus* Lam) TERHADAP INDEKS ATEROGENIK PLASMA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Velly Eveninda¹, Winarto², Wiwik Rahayu³

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder as indicated by hiperglycemia resulting from impaired insulin secretion, insulin action or both which triggers metabolic disorder of carbohydrate, protein and fat, and tends to cause complications. One of the complications is dyslipidemia. Dyslipidemia means increasing atherogenic index plasma that related with atherosclerosis risk in DM. The combination of glibenclamide and Pandanus conoideus Lam oil have sinergic working to decrease atherogenic index. Glibenclamide increase insulin secretion that effect to increase the activity of lipoprotein lipase (LPL) otherwise Pandanus conoideus Lam oil contains high antioxidant (β - carotene and vitamin E) that decrease oxidative stress and also unsaturated fats that increase triglyceride clearance them effectively lower atherogenic index. The research design is posttest only control group design with the aim of this study is to know effect of combination glibenclamid and Pandanus conoideus Lam oil on atherogenic index plasma in streptozotocin induced Wistar rats. The sample is Wistar rats about 20 rats with weight between 175-200 gram were divided into four groups and each group consists of 5 rats. Rats were randomly divided into normal control group, diabetic control group, diabetic group administered glibenclamide 0,09 mg/kg/day, and diabetic group administered combination of glibenclamide 0,09 mg/kg/day and Pandanus conoideus Lam 0,3 ml/kg/day. This study concludes that combination of glibenclamide and Pandanus conoideus Lam oil can decrease atherogenic index plasma on diabetic rats.

Keywords: (*Pandanus conoideus Lam*), diabetes mellitus, atherogenic index .

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronik yang ditandai dengan terjadinya peningkatan gula darah dan gangguan metabolisme zat makanan lainnya seperti karbohidrat, lemak dan protein sebagai defek sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.^{1,2} Pasien diabetes dengan gula darah yang tidak terkontrol, akan menyebabkan terjadinya dislipidemia yang ditandai dengan ketidakseimbangan antara LDL dengan HDL kolesterol sehingga rasio kolesterol bebas meningkat.³ Diabetes dengan dislipidemia ditandai dengan peningkatan konsentrasi trigliserida, *small dense* LDL, apolipoprotein B, penurunan konsentrasi HDL, sedangkan kadar LDL plasma umumnya normal.^{4,5} Hiperglikemia menginduksi peningkatan produksi *advanced glycation end-products* (AGEs), peningkatan *reactive oxygen species* (ROS), hipertrigliserida,

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

dan peningkatan LDL teroksidasi yang menurunkan kadar HDL darah, yang mengakibatkan peningkatan indeks aterogenik.^{6,7}

Indeks aterogenik merupakan suatu hubungan matematis antara trigliserida dan HDL yang telah terbukti mampu menilai risiko penyakit kardiovaskuler dan memberi gambaran tentang hiperglikemia dan kontrol metabolik sebelumnya. Dobiasova dan Fronhlich memaparkan perhitungan indeks aterogenik plasma suatu perhitungan indeks yang dirumuskan sebagai $\log(TG/HDL-C)$. Indeks aterogenik kisaran $< 0,11$ memiliki risiko rendah, $0,11- 0,21$ memiliki resiko sedang, dan $> 0,21$ memiliki risiko tinggi.^{4,5,8}

Penelitian yang dilakukan oleh Charbonnel *et al*, Gliklazid dapat mengurangi dislipidemia dengan menurunkan LDL 5% dan trigliserida 14%. Penelitian Nakayama *et al* bahwa glibenklamid mempengaruhi metabolisme lipid di makrofag dengan cara menghambat aktivitas ACAT.⁹ Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Soliman *et al* yang meneliti efek vitamin E pada tikus jantan Sprague dawley yang diinjeksi *streptozotocin* terhadap profil lipid menunjukkan adanya penurunan indeks aterogenik plasma tikus.¹⁰

Pencegahan utama komplikasi DM adalah pengendalian kadar glukosa darah dan konsumsi antioksidan eksogen untuk menurunkan stres oksidatif yang terjadi. Glibenklamid merupakan obat hipoglikemik oral (OHO) golongan sulfonilurea yang paling sering digunakan dan merupakan pilihan utama untuk pasien DM dengan berat badan normal atau kurang.¹¹ Antioksidan eksogen didapat dari makanan yang mengandung beta-karoten, tokoferol (vitamin E), dan vitamin C.¹²

Buah merah mengandung beta karoten, vitamin C, dan vitamin E (tokoferol) yang sangat tinggi.¹² Penelitian Winarto membuktikan minyak buah merah dapat menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan aktivitas glibenklamid.¹³

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kombinasi glibenklamid dan minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) terhadap indeks aterogenik plasma tikus DM.

METODA PENELITIAN

Penelitian Penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan *postest only control group* design. Penelitian ini dilakukan di unit pemeliharaan hewan percobaan UGM dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau. Penelitian menggunakan sampel 20 ekor tikus jantan galur wistar (*Rattus novergicus*) usia 3 bulan dengan berat 175- 200 gram dengan kadar glukosa darah relatif sama yang diperoleh dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gajah Mada.

Bahan penelitian yang digunakan adalah minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam), *Streptozotocin* (lab vision), glibenklamid, dan Reagen pemeriksaan kolesterol trigliserida dan kolesterol HDL. Alat yang digunakan adalah kandang tikus, timbangan manual Sartorius (kapasitas maksimal 1000 gram) dengan pengukuran satu angka di belakang koma dalam satuan gram untuk mengukur berat badan tikus, kanula pencekok tikus, mikrohematokrit, tabung reaksi untuk menampung darah, satu set alat bedah minor, alat sentrifugasi, satu

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl.

Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

set alat untuk pemeriksaan glukosa darah, dan satu set alat untuk pemeriksaan trigliserida dan kolesterol HDL.

Tikus dipilih secara random dan dikelompokkan menjadi 4 kelompok dengan masing- masing kelompok terdiri dari 5 ekor (G1: kontrol normal, G2: kontrol DM, G3: DM+glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari, dan G4: DM+glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari+minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari). Hewan coba satu kelompok dipelihara dalam satu kandang. Sebelum penelitian tikus diadaptasika sela tujuh hari dan diberi pakan ayam secara *ad libitium*. Jumlah makanan yang diberikan 5 grBB/ekor/hari.

Pemeriksaan glukosa dilakukan pada keempat kelompok tikus setelah dipuaskan selama satu malam, hal ini dilakukan agar diperoleh sampel tikus dengan kadar glukosa yang normal. Sebanyak 15 ekor tikus diinjeksikan *streptozotocin* dosis 60 mg/kgBB dalam buffer sitrat pH 4,5 secara intraperitonel sebanyak satu kali pada hari ke- 6 sebelum perlakuan. Tikus dengan glukosa darah lebih dari 240 mg/dl dipilih sebagai subjek penelitian.^{14,15} Tikus normal diinjeksi buffer sitrat dengan dosis yang sama. Hari ke- 1 hingga ke- 13 perlakuan, G1 dan G2 tidak diberi perlakuan. G3 diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan G4 diberi glibenklamid 0,9 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari. Hari ke- 7 perlakuan dilakukan kembali pemeriksaan glukosa darah puasa pada semua kelompok untuk memastikan kondisi DM pada tikus. Hari ke- 14 dilakukan pengambilan darah dari kantung medialis mata dengan mikrohematokrit lalu darah ditampung dalam tabung yang berisi antikoagulan EDTA yang selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar trigliserida dan kolesterol HDL.

Trigliserida diperiksa dengan metode *GPO-PAP enzymatic colorimetric test*. Langkah kerja dimulai dengan mempersiapkan tiga tabung reaksi untuk blanko, standart, dan sampel. Pipetkan 1000 μ L reagen trigliserida kedalam masing- masing tabung reaksi. Kemudian tambahkan 5 μ L larutan standart kedalam tabung standart, 5 μ L plasma kedalam tabung sampel, sedangkan tabung blanko tidak ditambah apapun. Campurkan dengan mengoyang- goyangkan tabung reaksi. Selanjutnya inkubasi selama 10 menit pada suhu 20- 25°C atau suhu ruangan. Hasil inkubasi diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 546 nm. Selanjutnya hitung konsentrasi trigliserida dengan rumus¹⁶

$$C = \frac{200 \Delta A \text{ sampel (mg/dl)}}{\Delta A \text{ STD}}$$

HDL diperiksa dengan metode *CHAD-PAP enzymatic colorimetric test*. Langkah kerja dibagi menjadi dua tahap. Tahab pertama; siapkan dua buah tabung reaksi, pipetkan reagen HDL 100 μ L kedalam kedua tabung. Kemudian tabung pertama masukkan standart 40 μ L dan tabung kedua masukkan sampel plasma 40 μ L. Campurkan dengan mengoyang- goyangkan tabung reaksi. Selanjutnya diinkubasi selama 10 menit pada kecepatan 1500 rpm. Tahap kedua; siapkan tiga

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

buah tabung reaksi, masing-masing tabung dimasukkan reagen kolesterol 1000 μL lalu tabung pertama digunakan sebagai blanko dan tabung yang kedua dimasukkan HDL supernatan standar sebanyak 50 μL dan tabung ketiga dimasukkan HDL supernatan sampel sebanyak 50 μL . Campurkan dengan menggoyang-goyangkan tabung reaksi. Selanjutnya diinkubasi selama 10 menit pada suhu 20-25°C atau suhu ruangan. Hasil inkubasi diukur ΔA sampel ΔA standar (STD) dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 546 nm.¹⁶

$$\text{HDL} = \frac{200 \Delta A \text{ sampel (mg/dl)}}{\Delta A \text{ STD}}$$

Hasil pengukuran trigliserida dan HDL selanjutnya dimasukkan dalam rumus log (trigliserida/HDL-C) untuk memperoleh indeks aterogenik plasma tikus. Data hasil penelitian diolah secara komputersasi kemudian disajikan dalam bentuk tabel distribusi dan frekuensi.¹⁷

HASIL PENELITIAN

1. Data hasil penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU UGM dan Histologi Fakultas kedokteran Universitas Riau pada bulan Agustus sampai November 2012. Berdasarkan percobaan yang dilakukan didapatkan data kadar trigliserida, HDL, dan indeks aterogenik tikus sebagai berikut:

Tabel 1 Nilai rata-rata \pm SD (standar deviasi) kadar trigliserida, HDL, dan indeks aterogenik plasma tikus jantan galur Wistar terhadap berbagai perlakuan (mg/dl)

Komponen yang diamati	Kelompok perlakuan			
	I	II	III	IV
Trigliserida	71,702 \pm 1,423	99,556 \pm 1,999	86,370 \pm 2,492	84,888 \pm 2,852
HDL	79,484 \pm 1,541	54,966 \pm 1,789	58,322 \pm 1,552	65,032 \pm 4,039
Indeks aterogenik	-0,045 \pm 0,012	0,258 \pm 0,021	0,170 \pm 0,024	0,116 \pm 0,040

Keterangan:

- I : Kelompok kontrol normal
- II : Kelompok kontrol DM
- III : Kelompok DM + glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari
- IV : Kelompok DM + glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari + minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Data pada tabel 1 menunjukkan nilai rata-rata trigliserida, HDL, dan indeks aterogenik tikus jantan galur Wistar. Kadar trigliserida tertinggi terjadi pada kelompok tikus DM sedangkan kadar trigliserida terendah terjadi pada kelompok kontrol normal. Kadar HDL tertinggi terjadi pada kelompok tikus normal sedangkan kadar HDL terendah terjadi pada kelompok kontrol DM. Sehingga indeks aterogenik tertinggi juga terjadi pada kelompok tikus DM sedangkan indeks aterogenik terendah terjadi pada kelompok tikus kontrol normal.

2. Analisis data hasil penelitian

Sebaran dan varian data trigliserida, HDL, dan indeks aterogenik plasma tikus normal sehingga dapat langsung dilanjutkan analisis varian (ANOVA). Trigliserida, HDL, indeks aterogenik didapatkan nilai $p=0,00$ ($p<0,05$) (tabel 2). Hal ini menunjukkan minimal terdapat dua kelompok yang berbeda bermakna untuk trigliserida, HDL, dan indeks aterogenik.

Tabel 2 Nilai signifikansi trigliserida, HDL, dan indeks aterogenik dengan uji ANOVA

Perlakuan	Signifikansi
Trigliserida	($p=0,000$)*
HDL	($p=0,000$)*
Trigliserida	($p=0,000$)*

Keterangan : *(significant) : terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.

Analisis dilanjutkan dengan melakukan analisis *post hoc* untuk kadar trigliserida, HDL, dan indeks aterogenik yang hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 3 Perbandingan berbagai perlakuan terhadap kadar trigliserida plasma tikus dengan *post hoc* ($p<0,05$)

Perlakuan	Signifikansi
Kontrol normal vs kontrol DM	($p=0,000$)*
Kontrol normal vs DM+glibenklamid	($p=0,000$)*
Kontrol normal vs DM+glibenklamid+minyak buah merah	($p=0,000$)*
Kontrol DM vs DM+glibenklamid	($p=0,000$)*
Kontrol DM vs DM+glibenklamid+minyak buah merah	($p=0,000$)*
DM+glibenklamid vs DM+glibenklamid+minyak buah merah	($p=0,315$)

Keterangan : *(significant) : terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa kelompok kontrol normal memiliki perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol DM. Hal ini menunjukkan kadar trigliserida pada kelompok kontrol DM lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok kontrol normal dengan kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan kadar trigliserida kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol normal. Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok kontrol normal dengan kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan kadar trigliserida kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol normal.

Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok kontrol DM dengan kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan pemberian glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dapat menurunkan kadar trigliserida tikus DM. Perbedaan bermakna juga antara terjadi kelompok kontrol DM dengan kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari dapat menurunkan kadar trigliserida tikus DM.

Perbandingan antara kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dengan kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari tidak ditemukan perbedaan bermakna. Hal ini menunjukkan kadar trigliserida kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari mendekati kadar trigliserida pada kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari.

Tabel 4 Perbandingan berbagai perlakuan terhadap HDL plasma tikus dengan *post hoc* ($p < 0,05$)

Perlakuan	Signifikansi
Kontrol normal vs kontrol DM	($p=0,000$)*
Kontrol normal vs DM+glibenklamid	($p=0,000$)*
Kontrol normal vs DM+glibenklamid+minyak buah merah	($p=0,000$)*
Kontrol DM vs DM+glibenklamid	($p=0,047$)*
Kontrol DM vs DM+glibenklamid+minyak buah merah	($p=0,000$)*
DM+glibenklamid vs DM+glibenklamid+minyak buah merah	($p=0,001$)*

Keterangan : *(significant) : terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Data pada tabel 4 menunjukkan bahwa kelompok kontrol normal memiliki perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol DM. Hal ini menunjukkan kadar HDL pada kelompok kontrol DM lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok kontrol normal dengan kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan kadar HDL kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol normal. Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok kontrol normal dengan kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan kadar HDL kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol normal.

Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok kontrol DM dengan kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan pemberian glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dapat meningkatkan kadar HDL tikus DM. Perbedaan bermakna juga terjadi antara kelompok kontrol DM dengan kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari dapat meningkatkan kadar HDL tikus DM.

Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dengan kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari dapat lebih meningkatkan kadar HDL tikus DM dibandingkan dengan pemberian glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari saja.

Tabel 5 Perbandingan berbagai perlakuan terhadap indeks aterogenik plasma tikus dengan *post hoc* ($p < 0,05$)

Perlakuan	Signifikansi
Kontrol normal vs kontrol DM	($p=0,000$)*
Kontrol normal vs DM+glibenklamid	($p=0,000$)*
Kontrol normal vs DM+glibenklamid+minyak buah merah	($p=0,000$)*
Kontrol DM vs DM+glibenklamid	($p=0,000$)*
Kontrol DM vs DM+glibenklamid+minyak buah merah	($p=0,000$)*
DM+glibenklamid vs DM+glibenklamid+minyak buah merah	($p=0,005$)*

Keterangan : *(significant) : terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Data pada tabel 5 menunjukkan bahwa kelompok kontrol normal memiliki perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol DM. Hal ini menunjukkan indeks aterogenik pada kelompok kontrol DM lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok kontrol normal dengan kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan indeks aterogenik kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol normal. Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok kontrol normal dengan kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan indeks aterogenik kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol normal.

Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok kontrol DM dengan kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan pemberian glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dapat menurunkan indeks aterogenik tikus DM. Perbedaan bermakna juga antara terjadi kelompok kontrol DM dengan kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari dapat menurunkan indeks aterogenik tikus DM.

Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok DM yang diberi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dengan kelompok DM yang diberi kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan kombinasi glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari dan minyak buah merah 0,3 ml/kgBB/hari dapat lebih menurunkan indeks aterogenik tikus DM dibandingkan dengan pemberian glibenklamid 0,09 mg/kgBB/hari saja.

PEMBAHASAN

1. Pengaruh diabetes terhadap indeks aterogenik plasma

Hasil penelitian diperoleh terdapat perbedaan indeks aterogenik plasma tikus yang diberi *streptozotocin* (kontrol DM) dengan kelompok yang tidak diberi *streptozotocin* (kontrol normal). Indeks aterogenik pada kontrol DM lebih tinggi daripada kelompok kontrol normal.

Kelompok DM yang diinjeksi *streptozotocin* (STZ) terjadi peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar HDL sehingga diperoleh peningkatan indeks aterogenik plasma. Dobiasova dan Fronhlich memaparkan perhitungan indeks aterogenik plasma suatu perhitungan indeks yang dirumuskan sebagai $\log(TG/HDL-C)$ sehingga peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar HDL plasma akan meningkatkan indeks aterogenik. Penelitian Andallu *et al* pemberian STZ pada tikus terjadi peningkatan trigliserida dan penurunan HDL sehingga terjadi peningkatan indeks aterogenik plasma tikus. Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan Karuna *et al* terjadi peningkatan indeks aterogenik plasma tikus hampir 100% pada tikus yang diinduksi STZ.^{18,19}

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Streptozotocin adalah molekul *deoxy-s [(methyl-nitrosoamino) carbonyl]-amino]-D gluco pyranose* yang bila diinjeksikan pada tikus menyebabkan efek toksik pada sel β pankreas. STZ bekerja selektif pada sel β yang menyebabkan kerusakan sel β , lebih dalam lagi metabolisme intraseluler STZ menghasilkan radikal bebas *nitric oxide* (NO) yang menginisiasi alkilasi DNA sel β . Kerusakan DNA menstimulasi sintesis poli nuklear (ADP- ribose) sehingga mendepleksi NAD^+ dan NADP^+ intraseluler sehingga menghambat sintesis insulin dan menginduksi terjadinya DM. Selain itu STZ yang diinjeksi pada tikus menyebabkan hiperlipidemia yang diakibatkan peningkatan absorpsi lemak melalui usus dan peningkatan abnormal *Acyl coA cholesterol acyltransferase* (ACAT) di usus kecil.^{20,21}

Defisiensi insulin dapat menghambat kerja lipoprotein lipase (LPL) sehingga katabolisme VLDL dan kilomikron berkurang akibatnya trigliserida dan kolesterol naik. Hipertrigliseridemia DM terjadi akibat insulinisasi yang terganggu sehingga terjadi over produksi VLDL akibat peningkatan asam lemak bebas, *defect remove chylomicron*, dan *chylomicron remnants* (CMRs).

Kadar trigliserida yang tinggi mengakibatkan peningkatan tranfer trigliserida dari lipoprotein yang kaya trigliserida ke HDL melalui *cholesterol ester transfer protein* (CETP) diganti dengan ester kolesterol sehingga HDL kaya akan trigliserida. HDL yang kaya trigliserida akan cenderung mengalami lipolisis oleh *hepatic lipase* menjadi ukuran lebih kecil dan memodifikasi partikel HDL sehingga terjadi peningkatan *fractional catabolic rate* (FCR) apoA-1 sehingga terjadi penurunan kadar HDL plasma dikarenakan peningkatan katabolisme apoA-1 yang berfungsi sebagai mediator pengambilan fosfolipid dan kolesterol bebas sehingga membentuk HDL *nascent*. Berkurangnya aktivitas LPL menyebabkan maturasi HDL terganggu. Peningkatan trigliserida dan penurunan HDL juga akan meningkatkan indeks aterogenik plasma sehingga risiko penyakit jantung pada DM akan meningkat.²²⁻²⁴

Indeks aterogenik berkorelasi positif dengan *fraktional esterification rate* HDL (FER_{HDL}) dan bertolak belakang dengan ukuran partikel LDL. Indeks aterogenik berguna sebagai prediksi aterogenitas plasma, merupakan cara mudah untuk mengetahui dislipidemia aterogenik dan risiko penyakit jantung koroner. Indeks aterogenik kisaran $< 0,11$ memiliki risiko rendah, $0,11- 0,21$ memiliki risiko sedang, dan $> 0,21$ memiliki risiko tinggi.⁸

2. Pengaruh kombinasi glibenklamid dan minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) terhadap indeks aterogenik plasma

Berdasarkan analisis statistik kombinasi glibenklamid dan minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) dapat menurunkan indeks aterogenik plasma tikus yang telah diinduksi menjadi DM, meskipun tidak sama dengan kontrol normal. Analisis statistik efek kombinasi glibenklamid dan minyak buah merah juga menurunkan kadar trigliserida plasma dan meningkatkan kadar HDL plasma tikus DM meski tidak mencapai keadaan normal.

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Data pada tabel 1 memperlihatkan tikus DM dengan pemberian glibenklamid dan tikus DM dengan pemberian kombinasi glibenklamid dan minyak buah merah sama- sama dapat menurunkan indeks aterogenik plasma melalui penurunan trigliserida dan peningkatan HDL plasma, namun dengan kombinasi indeks aterogenik plasma dapat lebih diturunkan meskipun penurunan trigliserida dengan glibenklamid atau kombinasi tidak ada perbedaan bermakna secara statistik.

Penurunan indeks aterogenik plasma tikus DM yang diberi glibenklamid dikarenakan mekanisme kerja glibenklamid yang membantu mensekresikan insulin. Proses insulinisasi ini meningkatkan aktivitas LPL sehingga lipolisis menurun dan lipogenesis dapat ditingkatkan. Glibenklamid juga memiliki potensi hipolipidemik karena dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL plasma tikus DM. Penelitian yang dilakukan Mughal *et al*, glibenklamid dapat meningkatkan kadar HDL namun tidak signifikan terhadap penurunan trigliserida.²⁵ Penelitian Nakayama *et al* bahwa glibenklamid mempengaruhi metabolisme lipid di makrofag dengan cara menghambat aktivitas ACAT.²⁶ Inhibisi ACAT menstimulasi metabolisme kolesterol di makrofag dan menginduksi katabolisme kolesterol oleh hepatosit melalui *farnesoid X receptor* (FXR) menjadi asam empedu.²⁷

Pemberian kombinasi glibenklamid dan minyak buah merah lebih berpotensi menurunkan indeks aterogenik menunjukkan bahwa minyak buah merah memiliki senyawa aktif yang dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL plasma. Senyawa aktif yang berpotensi menurunkan indeks aterogenik berupa antioksidan seperti vitamin E (α - tokoferol) dan β -karoten yang tinggi serta asam lemak tak jenuh.²⁸

Vitamin E (α - tokoferol) dan β - karoten yang terkandung dalam minyak buah merupakan antioksidan yang sangat berpotensi dalam menurunkan stres oksidatif diabetes. Vitamin E merupakan vitamin yang larut dalam lemak. Penyerapan vitamin E memerlukan karier yaitu misel yang dibentuk oleh lemak dan garam empedu. Vitamin E selanjutnya ditranspor dalam kilomikron melalui duktus torasikus. Dalam darah vitamin E ditranspor oleh apoprotein. Vitamin E menekan stres oksidatif dengan meningkatkan apoE. ApoE merupakan salah satu apolipoprotein HDL yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL, sehingga dapat menurunkan trigliserida.⁷⁰ Hal ini sesuai dengan penelitian Soliman *et al* yang meneliti efek vitamin E pada tikus jantan Sprague dawley yang diinjeksi *streptozotocin* terhadap profil lipid menunjukkan adanya penurunan trigliserida dan peningkatan HDL sehingga terjadi penurunan indeks aterogenik plasma tikus.¹⁰

β - karoten merupakan antioksidan yang poten untuk mencegah LDL teroksidasi. Potensi lain β - karoten dapat menurunkan trigliserida dan indeks aterogenik plasma hal ini sesuai dengan penelitian Seo *et al* yang melakukan penelitian efek suplementasi β - karoten pada tikus yang diinjeksi *streptozotocin*. β - karoten ditranspor dalam darah bergabung dengan kilomikron, VLDL, dan LDL *remnant*. Absorpsi karotenoid bersama matrik makanan, terdispersi dalam emulsi lipid, larut dalam campuran misel garam empedu, dan beberapa area metabolisme kolesterol dipengaruhi karotenoid sehingga dimungkinkan adanya

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

kompetisi. Hal ini yang mempengaruhi indeks aterogenik darah sehingga β -karoten dapat mengurangi risiko gangguan pembuluh darah dan penyakit jantung koroner pada diabetes.³⁰

Asam linolenat (omega-3) merupakan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang tidak dapat disintesis mamalia yang terkandung dalam minyak buah merah. Omega-3 dapat menurunkan trigliserida dengan mekanisme meningkatkan bersihan trigliserida dari sirkulasi VLDL melalui peningkatan aktivitas LPL dan peningkatan degradasi apoB di hepatosit. Omega-3 juga menurunkan aktivitas enzim yang terlibat dalam sintesis trigliserida yaitu *phosphatidic acid phosphatase* atau *phosphohydrolase* dan *diacylglycerol acyltransferase*, selain itu omega-3 menurunkan lipogenesis dengan mengurangi aktivitas konversi enzimatik dari asetil koA menjadi asam lemak.³¹

Asam oleat (omega-9) merupakan asam lemak golongan *mono unsaturated fatty acid* (MUFA) yang tidak dapat disintesis tubuh sehingga harus didatangkan dari luar tubuh. Omega-9 menekan sintesis kolesterol dengan konfigurasi cis yang dapat mengurangi absorpsi lemak sehingga kolesterol menurun dan HDL meningkat. Omega-9 melindungi kolesterol HDL dari oksidasi sehingga meningkatkan ambilan trigliserida.³²

Adanya perbedaan kadar trigliserida dan HDL akan mempengaruhi indeks aterogenik plasma tikus. Penurunan indeks aterogenik plasma tikus dengan pemberian kombinasi glibenklamid dan minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) menunjukkan kombinasi ini dapat bekerja secara sinergis meskipun masing-masing bekerja dengan mekanisme yang berbeda namun pada akhirnya sama-sama membantu menurunkan indeks aterogenik plasma tikus DM.

KESIMPULAN

1. Indeks aterogenik plasma tertinggi terdapat pada kelompok tikus kontrol DM sedangkan indeks aterogenik plasma terendah terdapat pada kelompok tikus kontrol normal.
2. Penurunan indeks aterogenik plasma tikus DM yang diberi kombinasi glibenklamid dan minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) lebih besar dibandingkan dengan kelompok tikus DM yang diberi glibenklamid saja, namun penurunan indeks aterogenik belum dapat mendekati indeks aterogenik tikus normal.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan lama waktu efektif pemberian minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) dalam menurunkan indeks aterogenik diabetik.
2. Diharapkan dilakukan penelitian yang hanya menggunakan minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) dalam menurunkan dislipidemia diabetik pada tikus.

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk membandingkan efektivitas pemberian minyak buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) dan antioksidan eksogen seperti β - karoten dan vitamin E.
4. Diharapkan penelitian lanjutan yang melakukan penilaian secara mikroskopis terhadap pembuluh darah tikus untuk melihat keterkaitan indeks aterogenik dengan risiko aterosklerosis pada pembuluh darah pada tikus diabetes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Winarto, M.Kes selaku pembimbing I dan dr. Wiwik Rahayu selaku pembimbing II yang telah memberikan masukan, nasehat, dukungan, serta meluangkan waktu untuk membimbing penulis. Terima kasih kepada dr. M. Yulis Hamidy, M.Kes, M.Pd Ked dan dr. Ismawati, M.Biomed selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang bermanfaat dalam penyempurnaan skripsi ini, dr. Lilly Haslinda, M.Biomed selaku tim supervisi yang telah memberikan kritik dan saran dalam isi dan penulisan skripsi ini, serta dr. Riki Sukiandra Sp.S selaku penasehat akademis yang selama ini telah membimbing penulis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chandramohan G, Ignacimuthu S, pugalendi KV. A novel compound from *Caesaria Esculenta* (Roxb). Root and effect on carbohydrate metabolism in streptozotocin diabetic rat. *Eur J Pharmacol.* 2008 Aug 20; 590 (1-3): 437-443
2. Unger J. Incretins: Clinical perspectives, relevance, and applications for the primary care physician in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2010 December; 85(12_suppl): S38-S49
3. T Michael, Johnstone, Veves A. *Diabetes and Cardiovascular Disease.* Totowa New Jersey: Humana Press Inc; 2001
4. Bitzur R. Triglycerides and HDL cholesterol star or second leads in diabetes. *Diabetes Care.* Nov 2009; 32. Proquest Agriculture Journals
5. Goldberg Rb, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Adam B. Relationships between metabolic syndrome and other baseline factors and the Ezetimibe/Simvastatin and Atorvastatin in patient with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Diabetes Care.* May 2010; 33-5. ProQuest Agriculture Journals
6. Renard CB, Kramer F, Johansson F, Lamharzi N, Tannock LR, Herrath MG, et al. Diabetes and diabetes-associated lipid abnormalities have distinct effects on initiation and progression of atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 2004 September 1; 114(5): 659–668
7. Sack MN. Type 2 diabetes, mitochondrial biology and the heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2009 June; 46(6): 842–849

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

8. Bodhe C, Jankar D, Bhutada T, Patwardhan M, Patwardhan V. HbA1C: Predictor of dyslipidemia and atherogenicity in diabetes mellitus. *International Journal of Basic Medical Science*. January 2012; Vol : 2, Issue : 6
9. Kassem SA, Sameer IR. Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity or mortality? *Diabetes Care*. November 2009; volume 32, suppl 2
10. Soliman G dan Bahagt NM. Effect of vitamin C and/or vitamin E on oxidative stress and lipid profile in diabetic rats. *RJPBCS*. April – June 2012; Volume 3 Issue 2 Page No. 641
11. PB PERKENI. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe-2 di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI; 2006
12. Limbongan J, Malik A. Peluang pengembangan buah merah (*Pandanus conoideus* Lam) di Propinsi Papua. *Jurnal Litbang Pertanian*, 28(4), 2009
13. Winarto, Mardiyani M, Ansiah N. The Effect of *Pandanus conoideus* Lam. oil on pancreatic β - cells and glibenclamide hypoglycemic effect of diabetic wistar rats. *BIK* Vol. 41, Maret 2009: 11-19.
14. Zheng J, He J, Ji B, Li Y, Zhang X. Antihyperglycemic activity of *Prunella vulgaris* L. in streptozotocin-induced diabetic mice. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16 (Suppl 1):427-431
15. Nicolau J, Souza DN, Nogueira FN. Activity, distribution and regulation of phosphofructokinase in salivary gland of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Braz Oral Res*. 2006 Apr-Jun; 20(2):108-13
16. *Biokimia FK UR. Penuntun praktikum biokimia*. Pekanbaru: Bagian Biokimia FK UR. Riau; 2010
17. Dahlan MS. *Statistik kedokteran dan kesehatan*, edisi 5. Jakarta: Salemba Medika; 2011
18. Andallu B, Kumar AVV, dan Varadacharyulu. Lipid abnormalities in streptozotocin- diabetes: Amelioration by *Morus indica* L. cv suguna leaves. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2009 Jul-Aug; 29(3): 123–128
19. Karuna R, Bharathi VG, Reddy SS, Ramesh B, dan Saralakumari D. Protective effects of *Phyllanthus amarus* aqueous extract against renal oxidative stress in Streptozotocin -induced diabetic rats. *Indian J Pharmacol*. 2011 Jul-Aug; 43(4): 414–418
20. Sabitha V, Ramachandran S, Naveen KR, Panneerselvam K. Antidiabetic and antihyperlipidemic potential of *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench. in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011 Jul-Sep; 3(3): 397–402
21. Ramesh B, Saravanan R, dan Pugalend KV. Effect of Dietary Substitution of Groundnut Oil on Blood Glucose, Lipid Profile, and Redox Status in Streptozotocin-diabetic Rats. *Yale J Biol Med*. 2006 March; 79(1): 9–17
22. Murray R, Granner D, Rodwell V. *Biokimia Harper*. EGC: Jakarta; 2006
23. Lewis GF dan Rader DJ. New Insights Into the Regulation of HDL Metabolism and Reverse Cholesterol Transport. *American Heart Association*. 2005; 96: 1221-1232

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

24. Lamarche B, Rashid S, and Lewis GF. HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: an overview. *Clinica Chimica Acta* . 1999 ; 286: 145–161
25. Mughal MA, Aamir K, dan Ali M. The Effects of Glibenclamide on Serum Lipids and Lipoproteins in Type II Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *JPMA*. 1999; 89-92
26. Nakayama H, Ohgami N, Horiuchi S, Kuniyasu A, Miyazaki A, dan Hakamata H. Glibenclamide inhibits cholesterol metabolism in macrophage. *Faculty of Pharm*. 1999; 114 Suppl 1:150P-153
27. An S, Jang YS, Park JS, Kwon BM, Paik YK, dan Jeong TS. Inhibition of acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase stimulates cholesterol efflux from macrophages and stimulates farnesoid X receptor in hepatocytes. *Exp. Mol. Med*. 2008; Vol. 40(4), 407-417
28. Budi IM, Paimin FR. *Buah Merah*. Jakarta: Penebar Swadaya; 2005. Pp 47-8
29. Krisnansari D, Kartasurya MI , dan Rahfiludin MZ. Suplementasi vitamin E dan profil lipid penderita dislipidemia: studi pada pegawai rumah sakit Profesor Dokter Margono Soekarjo Purwokerto. *Media Medika Indonesia*. 2011; Vol. 45, 1
30. Seo JS, Lee KS, Jang JH, Quan Z, Yang KM, dan Burri BJ. The effect of dietary supplementation of b-carotene on lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research*. 2004; 24 , 1011–1021
31. Visioli F, Giordano E, Nicod NM, dan Dávalos A. Molecular targets of omega 3 and conjugated linoleic fatty acids – “micromanaging” cellular response. *Front Physiol*. 2012; 3: 42
32. Haryanti HW. Potensi omega 9-asam oleat pada daging buah alpukat dalam penurunan kolesterol serum darah. *IKIP PGRI Semarang*

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No.1, Pekanbaru, E-mail: vellyeveninda7@yahoo.com

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau