

Jus Brokoli Menurunkan Kadar *Low Density Lipoprotein* Darah pada Tikus Model Diabetes Melitus

Broccoli Juice Reduce Blood Low Density Lipoprotein in Diabetes Mellitus Mice Model

Setyoadi, Yulian Wiji U, Leli Yuliatun, Lowita Fi S

Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

ABSTRAK

Menurunkan kadar LDL merupakan salah satu fokus utama dalam terapi Diabetes Melitus untuk menurunkan risiko kematian. Brokoli (*Brassica oleracea* Var. *Italica*) kaya akan vitamin dan mineral telah digunakan sebagai terapi diet bagi penderita Diabetes Melitus, terutama untuk menurunkan kadar LDL. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jus brokoli terhadap penurunan kadar LDL pada tikus model Diabetes Melitus (DM) dengan induksi STZ. Metode yang digunakan adalah *experiment laboratory* dengan rancangan *post test only*. Sampel dibagi menjadi 5 kelompok dengan 4 ekor tiap kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif (diinduksi STZ dan tanpa jus brokoli), kelompok perlakuan 1 (diinduksi STZ dan jus brokoli 2,52 g/Kg BB), kelompok perlakuan 2 (diinduksi STZ dan jus brokoli 5,04 g/Kg BB), dan kelompok perlakuan 3 (diinduksi STZ dan jus brokoli 7,56 g/Kg BB) dengan perlakuan 14 hari. Uji *one way ANOVA* yang dilanjutkan uji *Tuckey* menunjukkan terjadi penurunan yang signifikan ($p=0,000$) kadar LDL pada tikus model DM, pada ketiga dosis dengan kadar LDL terendah pada dosis 7,56g/kgBB. Dapat disimpulkan pemberian jus brokoli menurunkan LDL darah pada tikus model DM.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, jus brokoli, penurunan kadar LDL

ABSTRACT

Reducing LDL is one of the main focus in DM therapy to reduce mortality risk. Broccoli, with its rich vitamins and minerals has been widely used as dietetic therapy in DM specifically to control LDL level. The objective of this research is to investigate the impact of broccoli juice in reducing LDL in DM mice model with STZ induced. An experimental laboratory post-test only measurement was conducted by dividing 5 treatments groups (negative control, positive control, broccoli juice 2,52; 5,04; and 7,56 g/kg BW), with 4 mice in each group during 14 days intervention period. The one way ANOVA followed by post hoc Tuckey show significant reducing in LDL level of three different dosages with the highest reduction in 7,56 g/kg BW. It can be concluded that broccoli juice consumption has potential impact in reducing LDL level in DM mice model.

Keywords: Broccoli juice, Diabetes Mellitus, LDL reduction

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 28, No. 1, Februari 2014; Korespondensi: Setyoadi. Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Jl. Veteran Malang Tel. (0341) 567192 Email: setyoadi@ub.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan empat besar penyakit yang paling banyak membunuh manusia di dunia. Diperkirakan 81 juta orang di dunia hidup dengan DM (1). Dari sekian banyak kasus, jenis DM yang paling banyak menyerang masyarakat dunia termasuk Indonesia adalah DM tipe 2, yaitu sebanyak 80-90%. Dalam keadaan DM, metabolisme karbohidrat, protein dan lemak akan terganggu (2). Lemak dalam darah terdiri dari kolesterol, trigliserid, fosfolipid, dan asam lemak bebas. Pada keadaan DM terjadi penurunan produksi insulin yang menyebabkan metabolisme lemak terganggu yaitu terjadi penggalakan proses lipolisis yang menghasilkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dalam jumlah besar (3). Hal ini juga turut menjadikan molekul LDL ini berbentuk kecil dan padat yang beredar dalam aliran darah dan bersifat aterogenik. Kondisi seperti inilah yang dapat memperbesar risiko jantung koroner (PJK), stroke, gagal ginjal, dan penyakit pembuluh darah lainnya sehingga mempercepat risiko kematian (3).

Pengobatan bagi penderita DM tidak hanya bertujuan untuk menormalkan kadar gula darah, akan tetapi upaya untuk menurunkan kadar LDL ini juga menjadi salah satu fokus utama pada penderita Diabetes Melitus (4). Kembali ke alam (*back to nature*) merupakan pilihan alternatif yang lebih banyak diminati masyarakat saat ini. Kajian banyak dilakukan tentang khasiat berbagai hasil alam terutama buah dan sayuran untuk menurunkan kadar glukosa darah yang sekaligus dapat menurunkan kadar LDL darah (2).

Brokoli (*Brassica oleracea var. Italica*) merupakan jenis sayuran hijau yang banyak digunakan sebagai terapi anti kanker dan antioksidan. Antioksidan yang ada pada brokoli yaitu vitamin A dan C terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah sehingga mampu memperbaiki kondisi DM dan mencegah terjadinya komplikasi (5). Penelitian yang dilakukan oleh Murashima et al. yang menunjukkan bahwa efek dari tunas brokoli segar apabila dikonsumsi sebanyak 100 gram dalam seminggu (7 hari) dapat menurunkan kolesterol total dan konsentrasi LDL secara signifikan dan juga meningkatkan konsentrasi HDL (6). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh jus brokoli dalam menurunkan kadar LDL darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar model Diabetes Melitus yang diinduksi STZ.

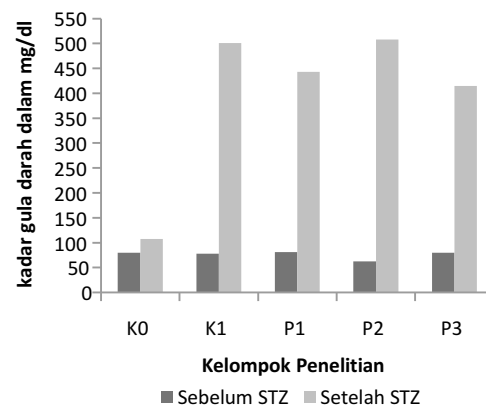
METODE

Penelitian eksperimental dilakukan dengan rancangan *post test only* menggunakan hewan coba tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur wistar di Laboratorium Farmakologi FKUB sejumlah 20 ekor. Secara *random* tikus dikelompokkan menjadi 5 yaitu, K0 adalah tikus putih normal/tanpa perlakuan (kontrol negatif), K1 adalah tikus putih diinduksi STZ+ tanpa jus brokoli sebagai kontrol positif, P1 adalah tikus putih diinduksi STZ+ jus brokoli 2,52 g/KgBB, P2 adalah tikus putih diinduksi STZ+ jus brokoli 5,04 g/KgBB, dan P3 adalah tikus putih diinduksi STZ+ jus brokoli 7,56 g/KgBB. Tikus diadaptasi selama 7 hari di laboratorium dengan tetap diberi makan dan minuman standar kemudian dipuasakan satu hari sebelum diinduksi STZ dosis 55 mg/KgBB secara intraperitoneal. Setelah 3 hari, tikus berada pada kondisi Diabetes Melitus dengan indikator gula darah lebih dari 200 mg/dl. Jus brokoli diberikan dengan dosis 2,52 g/KgBB, 5,04 g/KgBB, 7,56 g/KgBB. Pada hari ke 15 tikus

dibedah untuk diambil darah pada jantung kemudian dipisahkan dari serum sebagai bahan pemeriksaan kadar LDL. Pengukuran LDL dengan cara mengirim sampel ke laboratorium Klinik Kawi Malang. Data yang ada diolah dengan menggunakan uji *one way ANOVA* dengan bantuan SPSS 16 for Windows.

HASIL

Glukosa darah puasa tikus pada semua kelompok diukur pada hari pertama penelitian sebelum diinduksi STZ rerata 79,95 mg/dl. Setelah 3 hari, pada kelompok K1, P1, P2, P3 memperlihatkan adanya peningkatan glukosa rata-rata sebesar 468,875 mg/dl disertai dengan gejala polidipsi, poliuri, dan poliphagi. Pada hari ke-3, tikus yang diinduksi STZ mengalami polidipsi dilihat dari rata-rata volume minum sebanyak >100 cc perhari dan tampak kehausan. Tikus juga mengalami poliuri yang ditunjukkan dengan kondisi sekam sangat basah dan berbau khas sehingga harus diganti setiap hari. Gejala *poliphagi* ditunjukkan dengan peningkatan berat konsumsi makanan sebesar 50 gram setiap hari. Pengamatan juga menunjukkan tikus menjadi lemah, tidak aktif, dengan bulu kusam.



Gambar 1. Diagram perbandingan rata-rata kadar glukosa darah puasa tikus sebelum dan setelah hari ke-3 diinduksi STZ

Keterangan:

- K0: tikus putih normal/ tanpa perlakuan (kontrol negatif)
 K1: tikus putih diinduksi STZ + tanpa jus brokoli sebagai kontrol positif
 P1: tikus putih diinduksi STZ+ jus brokoli 2,52 g/KgBB
 P2: tikus putih diinduksi STZ+ jus brokoli 5,04 g/KgBB
 P3: tikus putih diinduksi STZ+ jus brokoli 7,56 g/KgBB

Dari Gambar 1 dapat dilihat bahwa kadar LDL terendah adalah pada kelompok perlakuan dengan pemberian jus brokoli dosis 7,56 g/KgBB yaitu sebesar 6,225 mg/dl. Kadar LDL tertinggi pada kontrol positif yang diinduksi STZ dan tanpa perlakuan pemberian jus brokoli (11,25 mg/dl).

Berdasarkan uji normalitas data dengan *Kolmogorov-Smirnov test* didapatkan nilai *p value*=0,65 yang menunjukkan pada tingkat kepercayaan 99% data tersebut berdistribusi normal. Berdasarkan uji homogenitas didapatkan nilai *p value*=0,494 sehingga dapat disimpulkan pada tingkat kepercayaan 99% bahwa ragam atau varians data kadar LDL serum darah tikus homogen. Hasil uji *one way ANOVA* menunjukkan *p value*=(0,000), artinya terdapat perbedaan signifikan kadar LDL pada pemberian jus brokoli dengan dosis yang berbeda. Uji

Tukey pada tingkat kepercayaan 99% menunjukkan bahwa pemberian jus brokoli dengan tiga dosis 2,52 g/KgBB, 5,04 g/KgBB, dan 7,56 g/KgBB memberikan kadar LDL serum darah yang lebih rendah (menurun) dibandingkan kondisi Diabetes Melitus yang diinduksi STZ. Kadar LDL paling rendah ditunjukkan pada pemberian jus brokoli dengan dosis 7,56 g/KgBB.

Uji korelasi *pearson* menunjukkan korelasi negatif ($r=0,643$; $p \text{ value}=0,002$) peningkatan dosis jus dengan kadar LDL darah. Model regresi ($y=10,625-0,795X$) menunjukkan bahwa pemberian 1 gr/kgBB jus brokoli akan menurunkan kadar LDL serum darah tikus sebesar 9,83 mg/dl.

DISKUSI

Peningkatan Kadar LDL Serum Darah pada Tikus yang Diinduksi STZ

Kadar LDL serum darah rata-rata pada masing-masing kelompok menunjukkan adanya peningkatan pada tikus dengan induksi STZ dibandingkan tanpa induksi. Pada tikus yang diinduksi STZ terjadi defisiensi insulin yang berat sehingga mempercepat proses lipolisis. Pada keadaan ini terjadi penggalakan lipolisis dan peningkatan konsentrasi asam lemak bebas dalam plasma serta hati. Kadar glukagon yang meningkat, mengaktifkan pelepasan asam lemak bebas. Glukagon melawan sebagian besar kerja insulin, dan keadaan metabolisme pada kondisi diabetik merupakan pencerminan kadar relatif glukagon dan insulin. Sebagian asam lemak bebas dimetabolisme menjadi asetil CoA (pembalikan lipogenesis) dan kemudian menjadi CO₂ dan H₂O lewat siklus asam sitrat (7).

Peristiwa percepatan lipolisis ini mengakibatkan kenaikan kadar triasil gliserol plasma (hiperlipidemia). Sebagian kecil asetil CoA dapat dimetabolisir lewat siklus asam sitrat sehingga sisanya harus diubah menjadi asam keton (ketonemia) dan sebagian disekresikan (ketonuria). Karena glikolisis dihambat, enzim glukosa 6-fosfat yang terbentuk dari percepatan glikogenolisis akan diubah menjadi glukosa. Peristiwa ini bersama dengan percepatan glukoneogenesis mengakibatkan hiperglikemia (akibat bertambahnya asam amino yang ada). Insulin pada dasarnya membalikkan semua proses ini. Insulin mempengaruhi pembentukan VLDL serta LDL mengikat kadar partikel ini dan sebagai konsekuensinya kadar LDL dalam darah mengalami kenaikan yang tidak terkontrol pada penderita Diabetes Melitus (8).

Naiknya kadar glukosa darah pada penderita Diabetes Melitus menyebabkan kolesterol total dan trigliserida meningkat. Korelasi terjadinya hiperglikemia, hiperkolesterolemia, dan hipertrigliseridemia secara bersamaan disebabkan terjadinya penurunan produksi insulin yang mengakibatkan kerja beberapa enzim untuk melakukan metabolisme lemak yaitu enzim lipoprotein lipase dan *lipase sensitive hormon* terganggu. Enzim lipoprotein lipase yang menghidrolisis trigliserida dalam sirkulasi tidak terinduksi, sedangkan enzim *lipase sensitive hormone* yang menghidrolisis trigliserida dalam jaringan tidak terhambat. Akibatnya kadar lemak dalam sirkulasi darah meningkat dan kadar lemak dalam jaringan dipose menurun (9). Percepatan proses aterosklerosis dan komplikasi pembuluh darah lain yang menjadi permasalahan serius pada banyak penderita Diabetes Melitus, ditimbulkan oleh cacat metabolik ini.

Kondisi Diabetes Melitus yang terjadi pada tikus di kelompok kontrol positif dan perlakuan yang diinduksi STZ tersebut terjadi karena adanya resistensi insulin dan kegagalan sel beta dalam melakukan mekanisme kompensasi. Keadaan resistensi insulin mengakibatkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemia). Pada kondisi resistensi respon sel beta dan keadaan hiperglikemia akan meningkatkan sekresi melalui proses-proses kompensasi. Proses kompensasi tersebut melalui peningkatan banyaknya sel beta dan peningkatan biosintesis insulin yang diakibatkan oleh meningkatnya sensitivitas terhadap glukosa, FFA, dan stimuli GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) (10).

Kompensasi sel beta yang terjadi secara terus menerus akan mengakibatkan kelelahan sel dan akhirnya gagal untuk berkompensasi, hal tersebut berakibat pada penurunan sel beta. Tingginya kadar FFA dalam darah dan hiperglikemia yang terjadi secara kronik, seperti yang terjadi pada tikus kelompok kontrol pada penelitian ini, dapat menyebabkan efek glukostatik dan lipotoksik yang berdampak pada kerusakan sel (11).

Penurunan Kadar LDL pada Tikus yang Diinduksi STZ dengan Pemberian Jus Brokoli

Pemberian jus brokoli selama 14 hari dapat menurunkan kadar LDL serum darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada tiga perlakuan yaitu jus brokoli dosis 2,52 g/KgBB, 5,04 g/KgBB, dan 7,56 g/KgBB. Jus brokoli dengan dosis 7,56 g/KgBB yang mempunyai kemampuan paling baik dalam menurunkan kadar LDL serum darah. Penurunan LDL serum darah pada pemberian jus brokoli diduga karena brokoli memiliki berbagai kandungan yang berkhasiat menurunkan LDL. Serat, asam lemak, flavonoid omega-3, beta karoten, vitamin E, vitamin C, kromium yang ada dalam brokoli memiliki efek yang dapat membantu menurunkan kadar LDL melalui berbagai jalur metabolisme (10).

Vitamin C, vitamin E, beta karoten merupakan sumber antioksidan yang diperlukan dalam terapi penderita Diabetes Melitus untuk mencegah terjadinya stres oksidatif dengan menurunkan kadar glukosa dalam darah dan dengan meningkatkan aktivitas kerja enzim. Selain itu diduga antioksidan yang ada juga dapat memperbaiki kerusakan yang terdapat pada sel beta pankreas sehingga dapat memproduksi kembali insulin yang diperlukan tubuh. Golongan flavonoid meliputi flavon, flavonol, dan isoflavon dapat menurunkan kadar LDL dan mampu mencegah terjadinya oksidasi lipid (11).

Flavonoid dapat meningkatkan GLP-1 dan juga dapat menghambat enzim DPP-IV, yang merupakan enzim yang memetabolisme GLP-1 menjadi bentuk yang tidak aktif. Dengan meningkatnya GLP-1 yang masih aktif, akan mampu merangsang pelepasan insulin serta menghambat pelepasan glukagon (12). Magnesium yang terdapat dalam brokoli juga dapat meningkatkan sensitivitas insulin, dengan begitu akan mampu untuk menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki metabolisme protein dan lemak sehingga dapat menurunkan LDL darah (10).

Kromium yang ada pada brokoli dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah dan membantu meningkatkan reseptor insulin sehingga sensitivitas insulin dapat menurunkan kadar glukosa (10). Komponen penting dalam brokoli yaitu serat, dapat membantu menurunkan

kadar kolesterol darah dan memperlambat penyerapan glukosa di usus halus sehingga akan dapat mengontrol kadar glukosa darah (13). Selain itu kandungan vitamin dan mineral lainnya seperti vitamin B1, B2, B6, C, E, A, kalsium, natrium, dan seng mampu mengendalikan kadar gula darah (6).

Kandungan dari brokoli yang diolah menjadi jus mampu memberikan efek langsung maupun tidak langsung dalam menurunkan LDL darah. Efek langsung yaitu dengan mencegah oksidasi lemak dan memperbaiki metabolisme lemak sehingga LDL tidak terbentuk. Efek tidak langsung ditimbulkan dengan cara memperbaiki sel beta pankreas dan meningkatkan sensitifitas insulin sehingga metabolisme glukosa lancar dan kadar glukosa darah akan kembali stabil sehingga dengan begitu metabolisme lemak dan protein yang abnormal tidak terjadi dan secara otomatis LDL dalam darah akan menurun.

Pada penderita Diabetes Melitus menunjukkan adanya peningkatan glukosa berlebih sehingga terjadi oksidasi sebelum berikatan atau setelah berikatan dengan protein yang nantinya akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kombinasi glikasi dan oksidasi glukosa

menghasilkan pembentukan AGEs. *Glycated protein* dan AGEs *modified protein* dapat mengakibatkan stres oksidatif dan karbonil toksik yang dapat merusak protein. Kondisi metabolik ini yang memperparah komplikasi pada penderita Diabetes Melitus (14).

Selain berpengaruh terhadap penurunan LDL, berbagai kandungan pada jus brokoli juga memiliki manfaat lain yaitu mencegah terjadinya stres oksidatif pada jaringan, pembentukan ROS, dan menurunkan ekspresi TNF alfa pada penderita Diabetes Melitus. Hal ini akan mencegah terjadinya komplikasi lain yang timbul, antara lain mikroangiopati seperti gangrene, retinopati, neuropati, dan gagal ginjal, serta makroangiopati seperti aterosklerosis, hipertensi, obesitas, dan PJK (15,16). Hal ini menunjukkan brokoli dapat dikonsumsi setiap hari sebagai diet pencegahan maupun diet terapi alternatif. Belum ada penelitian yang dapat menunjukkan apakah dengan konsumsi jus brokoli dalam jangka waktu yang lama akan dapat memberikan efek toksik dan efek samping dalam tubuh. Sejauh ini, berbagai penelitian yang ada sangat merekomendasikan konsumsi brokoli setiap hari sebagai bagian pola hidup sehat.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. *Noncommunicable Diseases (NCD's) in the South East Asia Region – 2011 – Situation and Response*. WHO Regional Officer for South-East Asia; 2011.
2. Sabella R. *101 Terapi Herbal, Buah, dan Sayuran untuk Diabetes*. Klaten: Abata Sehat; 2009.
3. Wijaya A. *Parameter Risiko Penyakit Vaskuler Aterosklerotik Koroner dan Serebral*. Forum Diagnosticum. 1995; 3: 1-15.
4. Ruslianti. *Pengobatan Diabetes melalui Pola Makan*. Jakarta: Kawan Pustaka; 2008.
5. Mahendra, Krisnatuti D, Tobing A, and Boy. *Care Your Self Diabetes Melitus*. Jakarta: Penerbit Plus; 2010.
6. Domínguez-Avila JA, Alvarez-Parrilla E, de la Rosa-Carrillo LA, et al. *Effect of Fruit and Vegetable Intake on Oxidative Stress and Dyslipidemia Markers in Human and Animal Model*. In: Prof. Iraj Rasooli (Ed). *Phytochemicals – Bioactivities and Impact on Health*. Croatia: InTech; 2011; pp. 227-252.
7. Guyton AC. *Fisiologi dan Mekanisme Penyakit*. Edisi 3. Jakarta: EGC; 1995.
8. Syahputra MHD. *Diabetic Ketoacidosis*. [Repository]. Universitas Sumatera Utara, Medan. 2003.
9. Tjokroprawiro A. *Diabetes Melitus Klasifikasi, Diagnosis, dan Terapi*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2000.
10. Rosanoff A and Seelig MS. *Comparison of Mechanism and Functional Effects of Magnesium and Statin Pharmaceuticals*. Journal of the American College of Nutrition. 2004; 23(5): 501S-505S.
11. Peng IW and Kuo SM. *Flavonoid Structure Affects the Inhibition of Lipid Peroxidation in Caco-2 Intestinal Cells at Physiological Concentrations*. The Journal of Nutrition. 2003; 133(7): 2184-2187.
12. Ansarullah, Bharucha B, Dwivedi M, et al. *Antioxidant Rich Flavonoids from Oreocnide Integrifolia Enhance Glucose Uptake and Insulin Secretion and Protects Pancreatic Beta-cells from Streptozotocin Insult*. BioMed Central Complementary and Alternative Medicine. 2011; 11: 126.
13. Weickert MO dan Pfeiffer AFH. *Metabolic Effects of Dietary Fiber Consumption and Prevention of Diabetes*. The Journal of Nutrition. 2008; 138(3): 439-442.
14. Widowati W. *Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes*. Jurnal Kedokteran Maranatha. 2008; 7(2): 193-202.
15. Manaf A. *Insulin: Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UI; 2008.
16. Mihardja L, Delima, Manz HS, Ghani L, and Soegondo S. *Prevalence and Determinants of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Indonesia (A Part of Basic Health Research/Riskesdas)*. Acta Medica Indonesia. 2009; 41(4): 169-74.