

NASKAH PUBLIKASI
PENGARUH EKSTRAK *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb. TERHADAP
KADAR KOLESTEROL TOTAL DARAH *Rattus norvegicus*
HIPERGLIKEMIA AKIBAT INDUKSI ALOKSAN



YONANDA WIDHI DYANINGRATRI
I11110023

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
2014

LEMBAR PENGESAHAN

NASKAH PUBLIKASI

PENGARUH EKSTRAK *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb. TERHADAP
KADAR KOLESTEROL TOTAL DARAH *Rattus norvegicus*
HIPERGLIKEMIA AKIBAT INDUKSI ALOKSAN

Tanggung Jawab Yuridis Material Pada

YONANDA WIDHI DYANINGRATRI

NIM I 11110023

Disetujui Oleh

Pembimbing Utama

Hj. Sri Wahdaningsih, M. Sc., Apt.
NIP. 19811101 200801 2 011

Pembimbing Kedua

dr. lit Fitrianingrum
NIP. 19820722 200812 2 002

Penguji Pertama

dr. Justina Maria, Sp. PK
NIP. 19551228 198703 2 002

Penguji Kedua

dr. Heru Fajar Trianto, M. Biomed
NIP. 19841013 200912 1 005

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura



dr. Bambang Sri Nugroho, Sp. PD
NIP. 19511218 197811 1 001

PENDAHULUAN

Hiperkolesterolemia merupakan peningkatan kadar kolesterol dalam darah dengan kadar kolesterol total serum ≥ 240 mg/dl menurut *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*¹. Hiperkolesterolemia dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, seperti penyakit diabetes melitus (DM). *World Health Organization (WHO)* memprediksi bahwa Indonesia akan terjadi kenaikan dari 8,4 juta diabetisi pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta diabetisi pada tahun 2030². Prevalensi DM di Provinsi Kalimantan Barat adalah sebesar 11,1% yang menduduki peringkat pertama kasus DM di Indonesia sejajar dengan Provinsi Maluku Utara³. Penelitian oleh Uttra (2011) menunjukkan sebanyak 72% pasien DM mengalami kelainan profil lipid, yaitu peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol total darah⁴. Casagrande *et al.* (2013) membuktikan bahwa hanya 56,2% penderita DM yang memiliki kadar *low density-lipoprotein (LDL)* dalam batas normal⁵. Juren *et al.* (2013) juga membuktikan bahwa terjadi penurunan kadar *high-density lipoprotein (HDL)* sebesar 21,7% pada pasien DM⁶. Kadar kolesterol total darah dapat dijadikan skrining awal dalam mendeteksi kelainan profil lipid pasien DM sehingga pemantauan kadar kolesterol total darah harus dilakukan untuk menghindari komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan terapi statin untuk pasien DM dengan resiko penyakit kardiovaskular salah satunya adalah atorvastatin⁵. Atorvastatin terbukti efektif menurunkan kadar kolesterol pada pasien DM⁷. Atorvastatin tersedia di pasaran dengan harga yang relatif mahal dan menimbulkan beberapa efek samping sehingga perlu dikembangkan alternatif terapi yang lebih aman dan terjangkau bagi pasien DM dengan hiperkolesterolemia agar terhindar dari resiko penyakit kardiovaskular.

Mekanisme kerja obat-obatan golongan statin yaitu dengan menghambat enzim HMG CoA reduktase dan meningkatkan jumlah reseptor LDL di hati⁸. Mekanisme ini serupa dengan kurkumin dan flavonoid^{9,10}. Kurkumin dan flavonoid merupakan kandungan dari tanaman genus *Curcuma*, salah satunya adalah temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb.). Temulawak merupakan tanaman asli Indonesia yang dapat dimanfaatkan sebagai hipolipidemia herbal yang mengandung alkaloid, flavonoid, fenol, dan triterpenoid/steroid¹¹. Ekstrak temulawak terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus putih yang diinduksi diet lemak tinggi^{12,13}. Hiperkolesterolemia pada hewan coba juga dapat diinduksi oleh aloksan. Aloksan merupakan analog glukosa dan bersifat toksik selektif pada sel β pankreas sehingga mengganggu produksi insulin. Kondisi ini diharapkan dapat menggambarkan DM dengan hiperkolesterolemia pada manusia. Penelitian sebelumnya menunjukkan terjadi peningkatan kadar glukosa dan kolesterol total darah mencit, kelinci, serta tikus Wistar yang diinduksi aloksan^{14,15,16}.

Tingginya prevalensi DM di Provinsi Kalimantan Barat dan kejadian gangguan profil lipid pada pasien DM sudah selayaknya menjadi fokus perhatian bagi semua pihak untuk meningkatkan kualitas kesehatan masyarakat. Hal tersebut menjadi sangat penting untuk dikaji mengingat besarnya biaya terapi dan masih sedikitnya penelitian tentang potensi temulawak sebagai alternatif terapi hiperkolesterolemia pada pasien DM. Pernyataan tersebut menimbulkan gagasan bagi peneliti untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang temulawak terhadap kadar kolesterol total darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar hiperglikemia akibat induksi aloksan. Peneliti kemudian membandingkan pengaruhnya dengan obat hipolipidemia oral, yaitu atorvastatin.

BAHAN DAN METODE

Alat dan Bahan Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian antara lain timbangan, oven, *blender*, ayakan, alat-alat gelas, tabung maserasi, corong kaca, kertas saring, batang pengaduk, cawan penguap, *rotary evaporator*, *waterbath*, desikator, krusibel, kertas alumunium voil, penangas air, spuit, kapas, tisu, tabung mikrohematokrit, *microtube*, tabung reaksi *red-topped tube*, rak tabung reaksi, *centrifuge*, mikropipet, dan spektrofotometer.

Bahan-bahan yang digunakan antara lain rimpang temulawak, etanol 96%, pakan tikus, aloksan monohidrat, pereaksi Mayer, pereaksi Dragendorff, pereaksi Wagner, HCl, CH₃COOH glasial, serbuk magnesium, H₂SO₄, pereaksi Molisch, larutan FeCl₃ 1%, larutan FeCl₃ 5%, larutan NaCl fisiologis 0,9%, CMC, reagen kolesterol total darah CHOD-PAP, kontrol serum, atorvastatin, dan akuades.

Tempat Penelitian

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura Pontianak. Pembuatan simplisia dan ekstrak serta pengujian terhadap hewan coba dilakukan di Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak. Pemeriksaan kadar kolesterol total darah dilakukan di Laboratorium RSUD dr. Soedarso Pontianak. Pengajuan etika penelitian dalam pemanfaatan hewan coba ini diajukan ke Divisi Kaji Etik Laboratorium Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.

Hewan Uji

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) Wistar berusia 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram yang diperoleh dari peternakan tikus bersertifikat yang beralamat di Jl. Dr. Wahidin Sudiro Husodo Komp. Mitra Utama IV Pontianak. Sebanyak 24 ekor dan 6 ekor tikus sebagai cadangan ditempatkan di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak. Setiap 1 kandang disekat untuk 2 ekor tikus menggunakan kawat. Tikus diberi makan dan minum secara *ad libitum* serta dikondisikan dalam siklus harian 12 jam terang dan 12 jam gelap.

Tikus diaklimasi selama 7 hari kemudian diberikan pakan tinggi protein selama 7 hari. Tikus dibagi secara acak menjadi 6 kelompok, kelompok K1 (kontrol normal) dan K2 (kontrol negatif) diberi perlakuan CMC 0,5%, serta kelompok K3 (kontrol positif) diberi atorvastatin dosis 2,52 mg/kgBB. Kelompok perlakuan ekstrak uji (P1, P2, dan P3) diberikan ekstrak etanol temulawak dengan dosis 4,375 mg/kgBB, 8,75 mg/kgBB, dan 17,5 mg/kgBB. Semua kelompok kecuali kelompok K1 diinduksi aloksan sebagai model tikus hiperglikemia dengan hiperkolesterolemia.

Setelah aklimasi, semua tikus diberikan pakan tinggi protein, yaitu pakan standar dan 1 putih telur untuk tiap ekor tikus per hari. Pakan tikus mengandung 21% protein dan kandungan protein dalam 1 putih telur adalah 10%. Pemberian pakan tinggi protein tersebut bertujuan untuk mereduksi kematian hewan coba karena efek toksik aloksan. Tikus kemudian dibagi secara acak menjadi 6 kelompok dengan 5 ekor tikus tiap kelompok.

Induksi Aloksan

Dosis aloksan yang digunakan berdasarkan penelitian sebelumnya dan uji pendahuluan adalah 155 mg/kgBB tikus. Dosis tersebut telah diuji oleh peneliti dapat meningkatkan kadar glukosa dan kolesterol total darah tanpa menyebabkan kematian tikus. Aloksan kemudian dilarutkan menggunakan NaCl 0,9% dalam vial steril. Larutan dihomogenkan menggunakan *vortex*. Aloksan kemudian diinjeksikan ke tikus kelompok K2, K3, P1, P2, dan P3 secara intraperitoneal pada regio kanan bawah abdomen.

Persiapan Ekstrak Etanol Temulawak

Rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb.) siap panen yang berumur sekitar 10-12 bulan diambil di Kantor Ketahanan Pangan dan Penyuluhan Kota Pontianak. Tanaman dideterminasi di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura. Rimpang yang diambil kemudian dilakukan sortasi basah untuk memisahkan kotoran atau bahan asing lainnya dari rimpang temulawak. Rimpang dicuci dengan air bersih yang mengalir untuk menghilangkan tanah dan pengotor lainnya yang melekat pada rimpang dan segera ditiriskan. Rimpang kemudian dikupas kulitnya dan dirajang. Pengeringan dilakukan selama 5 hari menggunakan oven pada suhu 40 °C kemudian dilakukan sortasi kering untuk memisahkan benda asing dan pengotor lain yang masih tertinggal pada simplisia. Simplisia kemudian dihaluskan menjadi serbuk dengan menggunakan *blender* dan diayak menggunakan ayakan berukuran 40 mesh. Simplisia tersebut kemudian disimpan dalam wadah tertutup kedap udara.

Serbuk simplisia rimpang temulawak dimasukkan ke dalam bejana maserasi dan ditambahkan pelarut etanol 96% sampai semua sampel

terendam. Proses maserasi dilakukan selama 5x24 jam dan sampel diaduk sesekali. Setiap hari pelarut diganti dan hasil maserasi yang diperoleh selanjutnya diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada kecepatan 60 rpm dan suhu 50 °C. Proses tersebut kemudian dilanjutkan dengan penggunaan *waterbath* pada suhu 40 °C selama 7 hari hingga diperoleh ekstrak kental.

Skrining Fitokimia

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol rimpang temulawak

No.	Pemeriksaan	Pereaksi	Hasil	Pengamatan
1.	Alkaloid	Mayer	-	Tidak terbentuk endapan putih
		Dragendorff	+	Terbentuk endapan jingga kecoklatan
		Wagner	+	Terbentuk endapan coklat
2.	Fenol	FeCl ₃ 1%	+	Terbentuk warna hijau tua
3.	Flavonoid	HCl, Mg	+	Terbentuk warna jingga kekuningan
4.	Steroid	Liebermann-Burchard	-	Tidak terbentuk warna biru atau hijau
5.	Triterpenoid	Liebermann-Burchard	+	Terbentuk warna merah kecoklatan
6.	Tanin	FeCl ₃ 3%	+	Terbentuk warna hijau tua
		Gelatin	+	Terbentuk endapan
7.	Glikosida	Molisch, H ₂ SO ₄ pekat	+	Terbentuk cincin ungu
8.	Saponin	Akuades	-	Tidak terbentuk busa

Keterangan : (+) = Positif

(-) = Negatif

Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Kolesterol

Darah diambil sebanyak 4 kali melalui vena retroorbita untuk diukur kadar kolesterol total darah, yaitu sebelum dan setelah induksi aloksan serta setelah 7 hari dan 14 hari perlakuan ekstrak. Sebelum pengambilan darah, tikus dipuasakan 8-12 jam dengan hanya pemberian minum secara

ad libitum. Sampel darah diambil menggunakan mikrohematokrit melalui vena retroorbita sebanyak 0,5 ml kemudian didiamkan selama setengah hingga 1 jam agar membeku. Serum dipisahkan dengan bagian darah lainnya dengan cara sentrifugasi pada kecepatan 4.000 rpm selama 10 menit. Supernatan (serum) yang didapatkan kemudian segera mungkin dipisahkan dengan pelet.

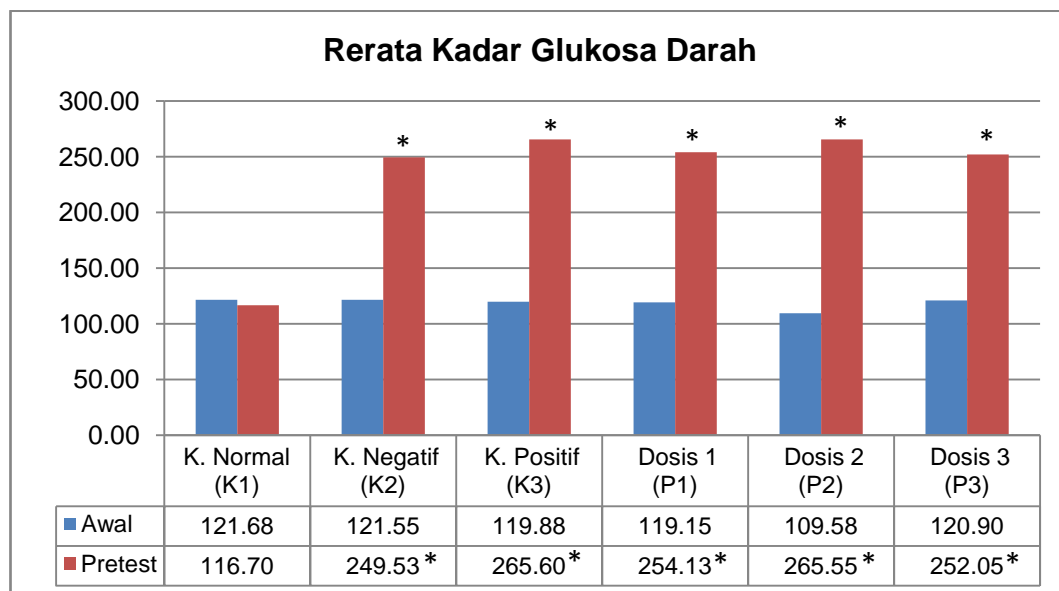
Serum kemudian dilakukan pemeriksaan glukosa darah sebanyak 2 kali, yaitu pengukuran awal (sebelum induksi aloksan) dan *pretest* (setelah induksi aloksan) untuk memastikan bahwa tikus dalam keadaan hiperglikemia. Kadar kolesterol total darah diukur sebanyak 4 kali, yaitu pengukuran awal (sebelum induksi aloksan), *pretest* (setelah induksi aloksan), *posttest* 1 (setelah 7 hari perlakuan ekstrak), dan *posttest* 2 (setelah 14 hari perlakuan ekstrak). Pengukuran sampel menggunakan spektrofotometer untuk dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 546 nm. Sebanyak 1 ml reagen kolesterol dimasukkan ke dalam tabung *red-topped tube*. Reagen tersebut kemudian ditambahkan 10 μ l serum secara seksama kemudian diinkubasi selama 10 menit pada suhu ruang. Pengukuran tersebut dilakukan masing-masing 2 kali untuk setiap sampel (duplo) dan kemudian dirata-ratakan hasil pengukurannya.

Analisis Statistik Data

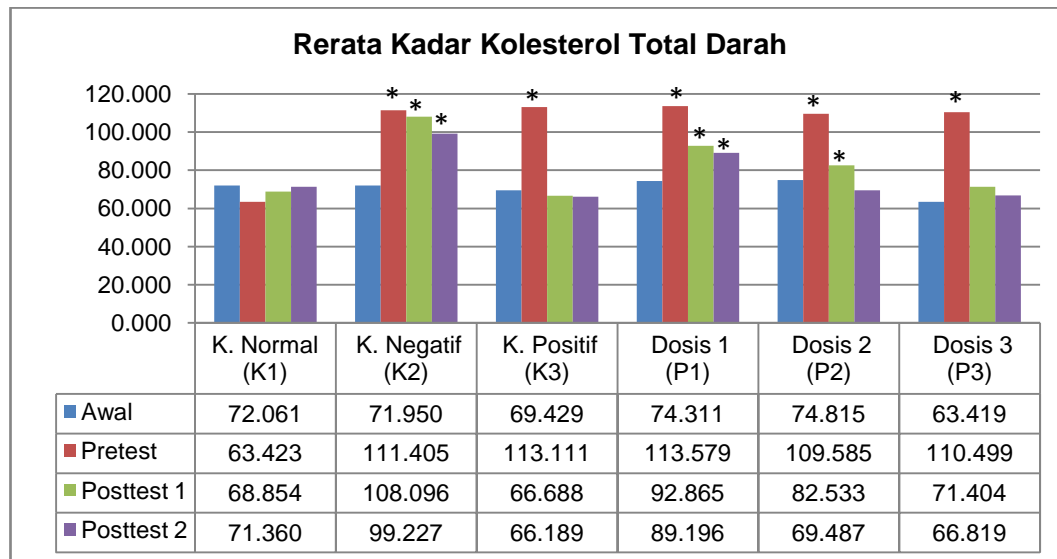
Data kadar kolesterol total darah dianalisis menggunakan program SPSS 22 for Windows. Data diuji menggunakan *One-way ANOVA*. Uji *Post-Hoc* LSD dengan taraf kepercayaan 95% dilakukan bila signifikansi *One-way ANOVA* $p < 0,05$ untuk melihat kelompok yang berbeda signifikan.

HASIL

Kelompok yang diinduksi aloksan mengalami peningkatan kadar glukosa darah (Gambar 1.). Hasil penelitian dan uji statistik menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar kolesterol total darah pada kelompok tikus yang dikondisikan dalam keadaan hiperglikemia akibat induksi aloksan. Pemberian ekstrak etanol temulawak dapat menurunkan kadar kolesterol total darah yang penurunannya makin besar dengan peningkatan dosis (Gambar 2.).



Gambar 1. Kurva rerata kadar glukosa darah awal dan *pretest* (*One-way* ANOVA, $p < 0,05$) *LSD, $p < 0,05$, dibandingkan dengan pengukuran awal pada masing-masing kelompok



Gambar 2. Kurva rerata kadar kolesterol total darah awal, *pretest*, *posttest* 1, dan *posttest* 2 (*One-way ANOVA*, $p < 0,05$) **LSD*, $p < 0,05$, dibandingkan dengan pengukuran awal pada masing-masing kelompok

Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah Awal

Semua kelompok diukur kadar glukosa dan kolesterol total darahnya untuk memastikan bahwa semua tikus memiliki kadar glukosa dan kolesterol yang normal. Semua tikus memiliki kadar glukosa darah antara 50-135 mg/dl dan kadar kolesterol total darah antara 50-100 mg/dl. Hasil pengukuran awal menunjukkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan kadar glukosa dan kolesterol total darah yang bermakna dari semua kelompok perlakuan.

Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah *Pretest*

Pengukuran ini dilakukan untuk menguji peningkatan kadar kolesterol total darah tikus hiperglikemia setelah diinduksi aloksan. Kadar glukosa darah ditemukan meningkat hingga lebih dari 200 mg/dl pada semua kelompok yang diinduksi aloksan, yaitu K2, K3, P1, P2, dan P3. Kadar glukosa darah K1 tetap dalam kadar normal. Pada semua kelompok tikus

hiperglikemia juga ditemukan peningkatan kadar kolesterol total darah lebih dari 100 mg/dl. Hasil pengukuran kadar kolesterol total darah *pretest* menunjukkan bahwa secara statistik terdapat perbedaan kadar kolesterol total darah yang bermakna antara kelompok K1 dengan kelompok lainnya ($p=0,00$) sedangkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok K2, K3, P1, P2, dan P3 ($p>0,05$). Peningkatan kadar glukosa dan kolesterol total darah ini disebabkan karena aloksan secara selektif merusak sel beta pankreas sehingga mengganggu produksi insulin yang merupakan hormon yang berperan dalam metabolisme karbohidrat dan lipid.

Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah *Posttest* 1

Hasil pengukuran *posttest* 1 secara statistik menunjukkan bahwa ekstrak etanol temulawak yang diberikan per oral selama 7 hari dapat menurunkan kadar kolesterol total darah tikus hiperglikemia. Kelompok P1, P2, dan P3 mengalami penurunan kadar kolesterol, tetapi hanya dosis ekstrak 17,5 mg/kgBB (P3) yang efektif menurunkan kadar kolesterol total darah secara signifikan hingga sebanding dengan kontrol positif (K3). Kelompok K3 mengalami penurunan kadar kolesterol hingga sebanding dengan kelompok K1. Kelompok tikus yang diberikan perlakuan ekstrak dengan dosis 4,375 mg/kgBB (P1) dan 8,75 mg/kgBB (P2) mengalami penurunan kadar kolesterol total darah yang signifikan dibanding kelompok K2 ($p=0,00$) tetapi belum sebanding dengan kelompok K1 dan K3. Penurunan kadar kolesterol total darah ini diduga disebabkan ekstrak etanol temulawak yang digunakan pada penelitian ini memiliki efek hipolipidemia dengan mekanisme serupa dengan atorvastatin.

Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah *Posttest 2*

Hasil pengukuran *posttest 2* yang dilakukan setelah 14 hari perlakuan ekstrak menunjukkan bahwa kelompok P2 dan P3 mengalami penurunan kadar kolesterol total darah yang signifikan bila dibandingkan dengan kelompok K2. Kadar kolesterol total darah K2 menurun dibanding pengukuran *posttest 1* meskipun tidak diberikan pengobatan apa pun. Hal ini disebabkan karena 2 minggu setelah induksi aloksan, pulau-pulau sel beta yang nekrosis mulai tervascularisasi sehingga mulai menunjukkan tanda-tanda penyembuhan dari keadaan diabetes¹⁷. Sel beta tersebut kemudian mulai menghasilkan insulin kembali yang digunakan dalam metabolisme lipid. Pada pengukuran *posttest 2* ini, dosis ekstrak etanol temulawak 8,75 mg/kgBB dan 17,5 mg/kgBB terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol total darah setelah 14 hari pemberian sebanding dengan kelompok K1 dan K3 ($p > 0,05$).

PEMBAHASAN

Hiperkolesterolemia pada Pasien Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) memiliki hubungan yang sangat kuat dengan profil lipid, yaitu terjadi peningkatan trigliserida dan kolesterol¹⁸. Pada kondisi DM di mana sekresi insulin terhambat, enzim lipoprotein lipase dan enzim lipase yang sensitif hormon menjadi terganggu. Kedua hormon tersebut berperan dalam metabolisme lipid sehingga dengan terhambatnya insulin, banyaknya asam lemak dan gliserol hasil hidrolisis trigliserida yang dilepaskan ke sirkulasi tidak diimbangi dengan penyimpanannya ke jaringan. Keadaan tersebut menyebabkan tingginya kadar kolesterol dalam darah pada pasien DM¹⁹.

Pada penelitian ini, tikus dikondisikan dalam keadaan yang mirip dengan DM pada manusia. Aloksan digunakan sebagai penginduksi keadaan tersebut. Aloksan dapat digunakan sebagai agen diabetogenik dan efektif memicu komplikasi kardiovaskular yang disebabkan diabetes²⁰. Aloksan terakumulasi di pankreas melalui transporter glukosa GLUT₂ dan kemudian menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu nekrosis sel²¹. Keadaan ini selanjutnya yang akan menghambat produksi insulin.

Efek Hipolipidemia

Pengobatan hiperkolesterolemia pada pasien DM meliputi penanganan sebab-sebab penyakit DM tersebut, pengaturan diet, dan terapi hipolipidemia⁸. Atorvastatin direkomendasikan untuk terapi pasien DM dengan resiko penyakit kardiovaskular⁵. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol temulawak dengan dosis 17,5 mg/kgBB dapat menurunkan kadar kolesterol total darah tikus hiperglikemia setelah 7 hari pemberian ekstrak yang secara statistik tidak berbeda bermakna dengan atorvastatin. Diduga mekanisme kerja temulawak dapat menurunkan kadar kolesterol total darah serupa dengan mekanisme atorvastatin yaitu menghambat enzim HMG CoA reduktase dan meningkatkan jumlah reseptor LDL di hati.

Telah banyak dilakukan penelitian bahwa temulawak dapat menurunkan trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol total serta meningkatkan kolesterol HDL dan apolipoprotein²². Mekanisme penurunan kadar kolesterol ini diduga disebabkan karena komponen metabolit sekunder temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb.) memiliki efek yang baik bagi metabolisme lipid. Diduga pada penelitian ini, flavonoid dan kurkumin yang merupakan derivat fenolik pada temulawak bekerja dengan menghambat kerja enzim HMG CoA reduktase sehingga sintesis

kolesterol menjadi terhambat. Komponen fenolik tersebut juga diduga kuat menstimulasi sintesis reseptor LDL di permukaan sel hati yang meningkatkan ambilan LDL dari sirkulasi sehingga kadar kolesterol dalam darah dapat direduksi. Dugaan tersebut diperkuat dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa mekanisme kerja kurkumin dan flavonoid pada temulawak dalam menurunkan kadar kolesterol serupa dengan atorvastatin, yaitu menghambat enzim HMG CoA reduktase dan *up-regulation* reseptor LDL di hati^{9,10}.

Temulawak juga diduga dapat meningkatkan absorpsi kolesterol dari saluran cerna sehingga kadarnya dalam darah dapat dikurangi. Dugaan tersebut diperkuat dengan berbagai penelitian yang telah dilakukan bahwa temulawak dapat menstimulasi cairan empedu serta tanin dan glikosida dapat menghambat lipid peroksidase dan meningkatkan sekresi lipid^{23,24}. Pada penelitian ini, diduga terjadi mekanisme-mekanisme tersebut sehingga terjadi penurunan kadar kolesterol dalam waktu 7 hari pemberian ekstrak etanol temulawak. Hal ini disebabkan metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol temulawak tersebut diduga bekerja secara sinergis dalam menurunkan kadar kolesterol total darah sehingga diharapkan kerjanya lebih maksimal dalam menurunkan kadar kolesterol total darah.

Dosis ekstrak etanol temulawak 17,5 mg/kgBB (P3) terbukti efektif menurunkan kadar kolesterol total darah dibandingkan dengan dosis 4,375 mg/kgBB (P1) dan 8,75 mg/kgBB (P2). Hal ini dibuktikan dengan penurunan kadar kolesterol kelompok P3 ke rentang normal dan secara statistik tidak berbeda bermakna dengan kelompok K1 dan K3.

KESIMPULAN

Kadar kolesterol total darah tikus dapat ditingkatkan dengan induksi aloksan sebagai agen diabetogenik yang menggambarkan keadaan hiperkolesterolemia pada pasien DM. Ekstrak etanol temulawak dosis 17,5 mg/kgBB tikus dapat menurunkan kadar kolesterol total darah tikus hiperglikemia hingga ke rentang normal dan sebanding dengan atorvastatin dosis 2,52 mg/kgBB tikus.

Pengembangan penelitian terapi hipolipidemia pada keadaan hiperglikemia ini diharapkan terus dikembangkan. Dapat dilakukan penelitian serupa dengan menggunakan metode penyarian rimpang temulawak selain ekstraksi, seperti fraksinasi dan isolasi. Uji toksisitas perlu dilakukan untuk mengetahui keamanan ekstrak etanol temulawak. Pengujian efek hipolipidemia ekstrak etanol temulawak diharapkan dapat dilanjutkan dengan menggunakan indikator lain, seperti pemeriksaan kadar HDL, LDL, trigliserida, serta pemeriksaan histopatologi pankreas dan hepar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Porth, Carol, *Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States* 3rd Edition, China: Wolters Kluwer Health, 2011, h. 409-11.
2. Depkes RI, *Pedoman Pengendalian Diabetes Melitus dan Penyakit Metabolik*, Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008, h. 1.
3. Riskesdas, *Riset Kesehatan Dasar 2007*, Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008.

4. Uttra, Khursheed Muhammad, Lipid Profile of Patients with Diabetes Mellitus (A Multidisciplinary Study), *World Applied Sciences Journal*, 2011, 12 (9), h. 1-6.
5. Casagrande, Sarah Stark, Judith E. Fradkin, Sharon H. Saydah, Keith F. Rust dan Catherine C. Cowie., The Prevalence of Meeting A1C, Blood Pressure, and LDL Goals Among People With Diabetes, 1988-2010, American Diabetes Association: *Diabetes Care*, 2013, h. 1-9.
6. Juren, Andrew J., Gautamn Sarwal, Ahmad Al-Sarraf, Michal Vrablik, Darren Chan, Karin H. Humphries, dan Jiri J. Frohlich, Low Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus Among Patients With High Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol, *Journal of Clinical Lipidology*, 2013, 7 (3): h. 194-8.
7. Nesto, Richard W., LDL Cholesterol Lowering in Type 2 Diabetes: What Is the Optimum Approach?, *Clinical Diabetes*, 2008, 26 (1): h. 8-13.
8. Suyatna, F. D., Hipolipidemik dalam Gunawan, Sulistia Gan, *et al.* (editor), *Farmakologi dan Terapi* Edisi Kelima, Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2012, h. 380-8.
9. Chen, T. H., Liu J. C., Chang J. J. Tsai M. F., Hsien M. H., dan Chan P., The In Vitro Inhibitory Effect of Flavonoid Astilbin on 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase on Vero Cells, *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*, 2001, h. 382-7.
10. Dou, Xiaobing, Chunlei Fan, Like Wo, Jin Yang, Ying Qian, dan Xingde Wo, Curcumin Up-Regulates LDL Receptor Expression via the Sterol Regulatory Element Pathway in HepG2 Cells, *Planta Medica*, New York: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2008, 74 (1): h. 1374-9.
11. Hayani, Eni, Analisis Kandungan Kimia Rimpang Temulawak, *Temu Teknis Nasional Tenaga Fungsional Pertanian*, Bogor: Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat, 2006, h: 1-4.

12. Yasni, S., Imaizumi K., Nakamura M., Aimoto J., dan Sugano M., Effect of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. and Curcuminoids on The Level of Serum and Liver Lipids, Serum Apolipoprotein A-I and Lipogenic Enzymes in Rats, *Food and Chemical Toxicology*, 1993, 3 (1): h. 213-8.
13. Purbowanti, Nurtuti, Pengaruh Pemberian Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) Terpurifikasi terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diberi Pakan Diet Lemak Tinggi dan Kolesterol. *Skripsi*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, 2006.
14. Inawati, *et al.*, Pengaruh Ekstrak Daun Inai (*Lawsonia inermis* Linn.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa, Kolesterol Total dan Trigliserida Darah Mencit yang Diinduksi Aloksan, *Jurnal Kimia Indonesia*, 2006, 1 (2): h. 71-7.
15. Nwozo, Sarah, Oluwatosin Adaramoye, dan Edith Ajaiyeoba, Oral Administration of Extract from *Curcuma longa* Lowers Blood Glucose and Attenuates Alloxan-Induced Hyperlipidemia in Diabetic Rabbits, *Pakistan Journal of Nutrition*, 2009, 8 (5): h. 625-8.
16. Sedigheh, Asgary, Moshtaghian Seyyed Jamal, Setorki Mahbubeh, Kazemi Somayeh, Rafieian-kopaei Mahmoud, Adelnia Azadeh, dan Shamsi Fatemeh, Hypoglycaemic and Hypolipidemic Effects of Pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) on Alloxan-induced Diabetic Rats, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, 5 (1): h. 2620-6.
17. Bunnag, Srichitra C., Nancy E. Warner, dan Sirotma Bunnag, Effect of Alloxan on the Mouse Pancreas During and After Recovery from Diabetes, *Diabetes*, 1967, 16 (2): h. 84.
18. Snipelisky, David dan Paul Ziajka, Diabetes and Hyperlipidemia: A Direct Quantitative Analysis – A Direct Analysis of the Effects of Insulin Resistance on Lipid Levels in Relation to Atherosclerotic Coronary

- Artery Disease, *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 2012, 2 (1): h. 20-2.
19. Friedberg, Errol C., Diego H. Castrillon, Rene L. Galindo, dan Keith A. Wharton, Jr., *New-Opathies: An Emerging Molecular Reclassification of Human Disease*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, 2012, h. 112-3.
 20. Ford, Ashley M. (editor), *Trends in Diabetes Research*, New York: Nova Science Publishers, Inc, 2006, h. 173.
 21. Lenzen, S, The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin-Induced Diabetes, *Diabetologia*, 2008, 51 (1): h. 236-7.
 22. Packer, Lester, Choon Nam Ong, dan Barry Halliwell (editor), *Herbal and Traditional Medicine: Molecular Aspects of Health*, New York: Marcel Dekker, 2004, h. 691.
 23. Hoffmann, David, *Medical Herbalism: The Science and Practice of Herbal Medicine*, Vermont: Inner Traditions, h. 76.
 24. Prakash, Dhan dan Girish Sharma (editor), *Phytochemicals of Nutraceutical Importance*, UK: CAB International, h. 252.

LAMPIRAN

Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Prof. Dr. H. Hadari Nawawi Pontianak 78124

Telp (0561) 765342, 583865, 732500 Fax (0561) 765342, 583865, 732500 Kotak Pos 1049

e-mail : kedokteran@untan.ac.id website : http://www.fk.untan.ac.id

No. : 718/UN22.9/DT/2014

19 Februari 2014

Hal : Keterangan Lolos Kaji Etik

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL – CLEARANCE

Divisi Kaji Etik Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura dalam upaya melindungi kesejahteraan hewan coba subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian berjudul :

Ethical Clearance Division of the Faculty of Medicine University of Tanjungpura, with regards of the animal welfare in medical and health research has carefully reviewed the proposal entitled:

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb.) Terhadap Kadar Glukosa dan Kolesterol Total Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Akibat Induksi Aloksan

Peneliti utama : Yonanda Widhi Dyaningratri
Name of the principal researcher I11110023

Peneliti anggota : Minar Nur Cahyani
Name of member researcher I11110014

Nama institusi : Program Studi Pendidikan Dokter
Name of institution Fakultas Kedokteran Untan

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut di atas.
and approved the above mentioned proposal.

Mengetahui,
Kepala
Chief

dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed
NIP. 19841013 200912 1 005

Pengkaji
Reviewer

dr. Mardhia
NIP. 19850417 20101 2 2004

**Ethical-clearance berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan*