

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi L.*) DAN EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma longa L.*) TERHADAP KADAR LDL

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi Pakan Tinggi Lemak

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan

mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Amalia Nurazima Fatikhasari

30101900017

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2023

SKRIPSI

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi L.*) DAN EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma longa L.*) TERHADAP KADAR LDL

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi Pakan Tinggi Lemak

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Amalia Nurazima Fatikhasari

30101900017

Telah disetujui dan dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal 31 Januari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed

Pembimbing II



dr. Kamilia Dwi Utami, M.Biomed

Anggota Tim Penguji I



dr. Mohamad Riza, M.Si

Anggota Tim Penguji II



dr. Anita Sorava Soetoko, M.Sc

Semarang, 31 Januari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setvo Trisnadi, Sp. KF., S.H.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Amalia Nurazima Fatikhasari

NIM : 30101900017

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

“PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi L.*) DAN EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma longa L.*) TERHADAP KADAR LDL

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi Pakan Tinggi Lemak”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 16 Februari 2023



Amalia Nurazima Fatikhasari

PRAKATA

الرَّحِيمِ الرَّحْمَنِ اللَّهُ بِسْمِ

Bismillāhirrahmānirrahīm

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Alhamdulillahirrabbi 'alamin, segala puji keagungan kemuliaan hanya milik Allah Subhanahu Wata'ala, Rob seluruh alam yang telah memberikan limpahan rahmat, nikmat, dan karunia-Nya kepada penulis. Sholawat dan salam semoga selalu terlimpah kepada junjungan kita Nabi Agung *Habibina wa Syafi'ina wa Qurrati 'Ayunina Sayyidina wa Maulana Muhammad SAW*, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Pengaruh Kombinasi Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa L.*) Terhadap Kadar LDL (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi Pakan Tinggi Lemak)”**.

Skripsi ini disusun guna memenuhi persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak memperoleh dukungan dan bantuan yang tak ternilai harganya dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa hormat, terima kasih, dan penghargaan sebesar-besarnya kepada para pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini, antara lain kepada :

1. **Bapak Prof. Dr. H. Gunarto, S.H., M.H.**, selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung.
2. **Bapak Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., S.H.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
3. **dr. Menik Sahariyani, M.Sc.**, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
4. **dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed** dan **dr. Kamilia Dwi Utami, M.Biomed**, selaku Dosen Pembimbing I dan II yang telah bersedia dengan sabar dan tulus ikhlas memberikan waktu, bimbingan, dan saran-saran dengan penuh perhatian dan ketelitian kepada penulis, serta membantu mengarahkan sejak awal sampai terselesaikannya skripsi ini.
5. **dr. Mohamad Riza, M.Si.**, selaku Dosen Penguji I, yang telah memberikan waktu, bimbingan, dan saran-saran kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. **dr. Anita Soraya Soetoko, M.Sc.**, selaku Dosen Penguji II, yang telah memberikan waktu, bimbingan, dan saran-saran kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
7. **dr. H. Masyhudi AM, M.Kes.**, selaku Dosen Wali penulis selama menempuh studi di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, yang selalu mendo'akan, memberi motivasi dan semangat, serta selalu mengingatkan penulis untuk senantiasa meluruskan niat dalam menuntut ilmu.

8. Seluruh Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis selama proses studi di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
9. Ayah dan Ibuku tercinta, **Bapak H. Abdul Azis, S.H., M.Kn.,** dan **Ibu Hj. Nur Sri Imaningsih, S.H.,** yang tak pernah berhenti mendo'akan dengan penuh keikhlasan, selalu memberi semangat, kasih sayang, selalu mendukung penulis dengan dukungan moril maupun materil selama penulis menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, serta selalu membantu penulis untuk berusaha mencapai setiap impiannya, dan berharap ilmu yang penulis dapatkan selama studi dapat memberikan manfaat bagi keluarga, nusa, bangsa, agama, serta masyarakat luas. Kakakku tercinta, **Nurazima Faizrosadi, S.H., M.Kn.,** yang amat saya sayangi dan banggakan, yang telah mendo'akan, memberi dukungan dan semangat, serta menginspirasi penulis dalam kehidupannya.
10. **Pak Mardi, Bu Eva, Bu Ita,** dan **Pak Taufik** selaku analis Laboratorium Hewan Coba, Laboratorium Kimia, dan Laboratorium Patologi Klinik *Integrated Biomedical Laboratory* Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah membantu penulis dalam melaksanakan penelitian.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.

12. Terimakasih untuk penulis sendiri karena sudah berjuang sampai di titik ini, tetap semangat, terus berjuang, terus berusaha walau tidak mudah, mau terus berproses menjadi lebih baik dari sebelumnya, juga pantang menyerah selama perjalanan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung maupun selama menyelesaikan skripsi ini.

Tidak ada satupun yang dapat penulis berikan kepada semua pihak yang telah membantu penulis menyelesaikan penulisan skripsi ini, kecuali do'a semoga kebaikan senantiasa Allah Subhanahu Wata'ala limpahkan untuk semua pihak yang telah membantu penulis. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Akhirnya dengan segala kerendahan hati, penulis sampaikan tulisan ini dengan harapan semoga penulisan skripsi ini dapat bermanfaat bagi nusa dan bangsa sehingga dapat menjadi amalan jariyah bagi penulis, dosen-dosen penulis, dan orang tua penulis di *Yaumul Hisab*. Aamiin ya Robbal 'alamin. Sekian yang dapat penulis sampaikan.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, Januari 2023

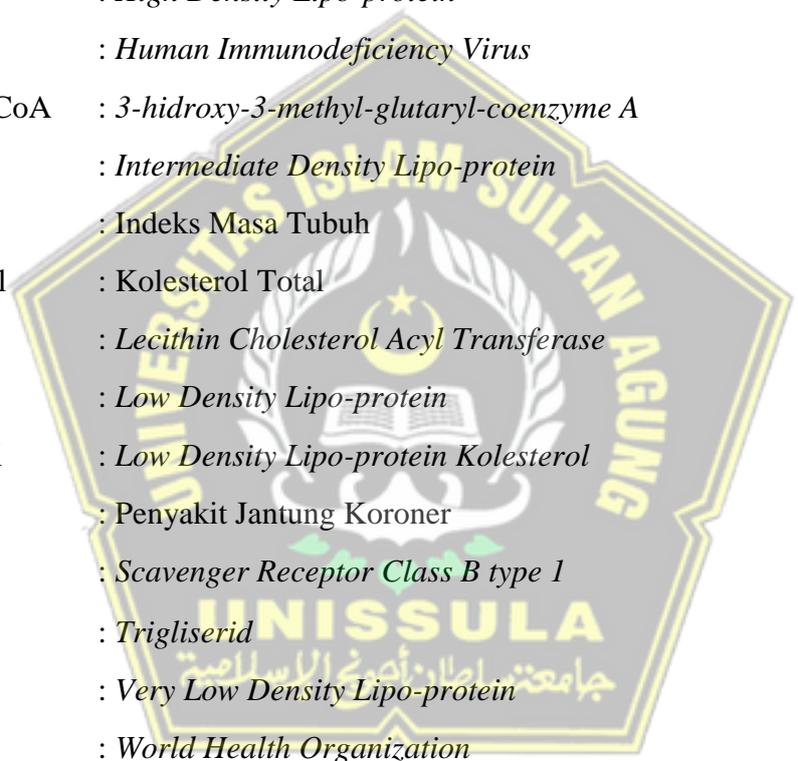
Amalia Nurazima Fatikhasari

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Umum.....	4
1.3.2 Khusus.....	5
1.4 Manfaat.....	6
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2 Manfaat Praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Tinjauan Pustaka	7
2.1.1 <i>Low density lipoprotein (LDL)</i>	7
2.1.2 Belimbing Wuluh (<i>Averrhoa bilimbi L.</i>)	19
2.1.3 Kunyit (<i>Curcuma longa L.</i>).....	23
2.1.4 Hubungan ekstrak belimbing wuluh (<i>Averrhoa bilimbi L.</i>) dan kunyit (<i>Curcuma longa L.</i>) terhadap LDL (<i>low density</i> <i>lipo-protein</i>)	26
2.2 Kerangka Teori.....	29
2.3 Kerangka Konsep	30
2.4 Hipotesis.....	30

BAB III METODE PENELITIAN.....	31
3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	31
3.2 Variabel dan Definisi Operasional	31
3.2.1 Variabel.....	31
3.2.2 Definisi Operasional	31
3.3 Populasi dan Sampel.....	33
3.3.1 Populasi.....	33
3.3.2 Sampel.....	33
3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian.....	34
3.4.1 Instrumen	34
3.4.2 Bahan Penelitian	36
3.5 Cara Penelitian.....	36
3.5.1 Adaptasi Hewan Uji.....	36
3.5.2 Prosedur Induksi Pakan Tinggi Lemak untuk Memicu Hiperkolesterolemia.....	36
3.5.3 Persiapan dan Pemberian Perlakuan.....	37
3.5.4 Prosedur Pengambilan Sampel Darah.....	46
3.5.5 Cara Perhitungan Kadar LDL (<i>low density lipo-protein</i>) Serum Darah	46
3.6 Alur Penelitian.....	47
3.7 Tempat dan Waktu	48
3.7.1 Tempat	48
3.7.2 Waktu	48
3.8 Analisis Hasil.....	48
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	49
4.1 Hasil Penelitian.....	49
4.2 Pembahasan	55
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	63
5.1 Kesimpulan.....	63
5.2 Saran	64
LAMPIRAN.....	69

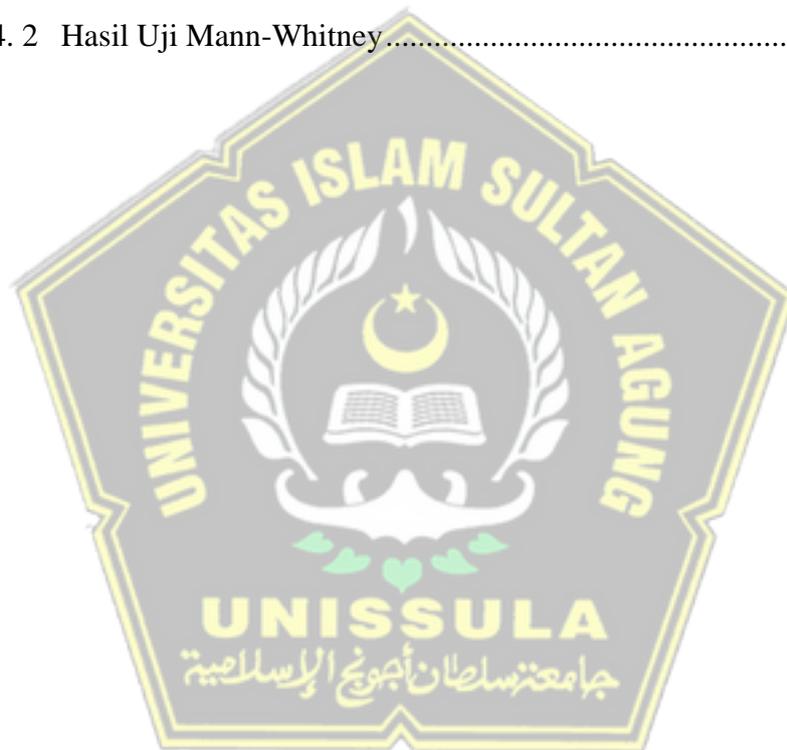
DAFTAR SINGKATAN



ABC1	: <i>Adenosine triphosphate binding cassette transporter 1</i>
ACAT	: <i>acyl-CoA cholesterol acyl transferase</i>
CETP	: <i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i>
CYP7A1	: <i>Cholesterol-7α-hydroxylase</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
HDL	: <i>High Density Lipo-protein</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMG-CoA	: <i>3-hidroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A</i>
IDL	: <i>Intermediate Density Lipo-protein</i>
IMT	: <i>Indeks Masa Tubuh</i>
K-Total	: <i>Kolesterol Total</i>
LCAT	: <i>Lecithin Cholesterol Acyl Transferase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipo-protein</i>
LDL-K	: <i>Low Density Lipo-protein Kolesterol</i>
PJK	: <i>Penyakit Jantung Koroner</i>
SR-B1	: <i>Scavenger Receptor Class B type 1</i>
TG	: <i>Triglisericid</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipo-protein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1	Klasifikasi Kadar Lipid Plasma	17
Tabel 2. 2	Kandungan Gizi Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.).....	23
Tabel 2. 3	Kandungan Gizi Kunyit (Curcuma longa L.).....	26
Tabel 4. 1	Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas	52
Tabel 4. 2	Hasil Uji Mann-Whitney.....	53



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Belimbing Wuluh	20
Gambar 2. 2 Kunyit.....	24
Gambar 4. 1 Grafik rata-rata kadar LDL antar kelompok perlakuan.....	50



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran . 1 Hasil SPSS Pengaruh Kombinasi Ekstrak Belimbing Wuluh dan Ekstrak Kunyit Terhadap Kadar LDL.....	70
Lampiran . 2 Ethical Clearance.....	77
Lampiran . 3 Surat Ijin Penelitian	78
Lampiran . 4 Surat Keterangan Kesehatan Hewan	79
Lampiran . 5 Certificate Of Strain Wistar.....	80
Lampiran . 6 Dokumentasi Penelitian.....	81
Lampiran . 7 Surat Bukti Selesai Penelitian.....	90
Lampiran . 8 Surat Bebas Laboratorium.....	93
Lampiran . 9 Data Badan Tikus	94
Lampiran . 10 Surat Undangan Ujian Hasil.....	95



INTISARI

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi kadar lemak darah terlalu tinggi, sehingga dapat menyumbat pembuluh darah dan merupakan faktor risiko PJK. Pengobatan alternatif seperti flavonoid pada belimbing wuluh diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol dan LDL, serta kurkumin pada kunyit dapat menurunkan penyerapan lemak dan meningkatkan pengeluaran lemak. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan kunyit terhadap kadar LDL.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only with control group design* ini menggunakan tikus jantan wistar dibagi 6 kelompok random. Kelompok KN (pakan standar, aquadest 28 hari), K-, K+, P1, P2, P3 (pakan tinggi lemak 14 hari, dilanjutkan pakan standar dan aquadest dan simvastatin 0,18mg/200grBB/hari, kombinasi ekstrak belimbing wuluh 240mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 270mg/200grBB/hari, ekstrak belimbing wuluh 360mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 135mg/200grBB/hari, ekstrak belimbing wuluh 120mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 405mg/200grBB/hari selama 14 hari.

Hasil rerata kadar LDL yaitu KN ($53,60 \pm 10,69$), K- ($193,40 \pm 16,86$), K+ ($100,20 \pm 42,48$), P1 ($118,00 \pm 64,71$), P2 ($104,00 \pm 45,28$), P3 ($78,00 \pm 4,69$). Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, hasilnya didapatkan perbedaan kadar LDL antar berbagai kelompok ($p < 0,001$), kemudian dilanjutkan uji *Mann-Whitney* pada KN dibandingkan K-, K+, P1, P2, P3 menunjukkan $p = 0,009$ sehingga terdapat perbedaan signifikan kadar LDL antara KN dengan K-, K+, P1, P2, P3.

Kesimpulan yang diperoleh adalah kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan ekstrak kunyit pada P1 terbukti menurunkan LDL dengan rerata ($118,00 \pm 64,71$), pada P2 sebesar ($104,00 \pm 45,28$), dan pada P3 sebesar ($78,00 \pm 4,69$). Dengan demikian, P3 merupakan dosis paling optimal dalam menurunkan LDL.

Kata kunci: belimbing wuluh, kunyit, flavonoid, kurkumin, LDL, kolesterol, hiperkolesterolemia

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperkolesterolemia merupakan keadaan saat kadar lemak dalam darah terlalu tinggi, sehingga bisa menyebabkan terjadinya sumbatan pada pembuluh darah dan merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner (Sendy dan Widodo, 2019). Penyakit jantung koroner dan stroke merupakan penyebab kematian utama di dunia, yang mencapai 17,3 juta dari 54 juta total kematian yang terjadi setiap tahun, sehingga kedua penyakit ini harus segera ditangani agar angka kejadian kematian akibat PJK dan stroke tidak semakin meningkat (Perkeni, 2021). Pengobatan hiperkolesterolemia yang ada saat ini yaitu obat golongan statin jika digunakan dalam jangka panjang dan penggunaan yang tidak tepat dapat menyebabkan efek samping misalnya rabdomyolisis, miopati, gangguan saluran cerna, nyeri otot, iritasi mukosa lambung, gangguan fungsi hepar, terbentuk batu empedu, hingga bisa terjadi kerusakan ginjal bahkan kanker (Sendy dan Widodo, 2019; Lawuningtyas *et al.*, 2020; Perkeni, 2021). Manifestasi klinis yang paling sering muncul dari obat golongan statin yaitu gangguan pada sistem muskuloskeletal seperti myalgia (36,5%) dan miopati (41,5%) (Septaningtyas dan Kurniawati, 2022). Dibutuhkan pengobatan alternatif bagi penderita hiperkolesterolemia dengan komplikasi statin, seperti zat flavonoid pada belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yang dapat menurunkan kadar kolesterol dan LDL serta kurkumin pada kunyit (*Curcuma longa L.*) yang secara sinergis dapat menurunkan

penyerapan lemak dan meningkatkan pengeluaran lemak melalui feses (Sentosa dan Saraswati, 2017; Fauziah *et al.*, 2018; Sendy dan Widodo, 2019). Ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) serta kunyit (*Curcuma longa L.*) telah terbukti mampu menurunkan kadar LDL dalam darah, sehingga dengan mengkombinasikan kedua bahan alami ini, LDL dalam darah diharapkan akan berkurang lebih signifikan daripada menggunakan salah satu bahan alami saja. LDL ataupun sering disebut sebagai kolesterol jahat dipilih sebagai parameter kondisi hiperkolesterolemia karena LDL berfungsi mengangkat kolesterol yang paling banyak dalam darah, sehingga bila kadar LDL terus bertambah maka bisa menimbulkan terbentuknya endapan kolesterol pada pembuluh darah. LDL dikatakan sebagai lemak jahat sebab LDL cenderung melekat pada dinding pembuluh darah, kemudian secara perlahan dapat menimbulkan penyempitan hingga penyumbatan aliran darah dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner (Kurniadi dan Nurrahmani, 2015). Penelitian mengenai pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar LDL saat ini masih terbatas, sementara solusi yang tepat untuk mengatasi efek samping dari simvastatin harus segera ditemukan.

Prevalensi hiperkolesterolemia saat ini masih cukup tinggi, menurut data WHO yaitu sebesar 39% di dunia dan sebesar 29% di Asia Tenggara (Putri dan Gumilar, 2019). Prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia mencapai 35,9% pada tahun 2013 kemudian mengalami penurunan menjadi 28,8% pada tahun 2018, tetapi angka ini masih lebih tinggi dibanding

angka prevalensi hiperkolesterol saat 2013 dan sedikit lebih rendah dibanding tahun 2018 untuk wilayah Asia Tenggara (Riskesdas, 2013; Putri dan Gumilar, 2019). Tercatat sebanyak 34.820 orang menderita hiperkolesterolemia di Indonesia pada tahun 2018 (Laporan Nasional Riskesdas, 2018). Data riset kesehatan dasar pada tahun 2018 menunjukkan pasien penyakit jantung dan stroke di Jawa Tengah sebanyak 1,6% dan 11,8% (Laporan Nasional Riskesdas, 2018). Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa kadar kolesterol tinggi juga menyebabkan insiden penyakit jantung, dimana angka kejadian penyakit jantung koroner (PJK) di Kota Semarang mencapai 53% (Rosyida *et al.*, 2018).

Penelitian sebelumnya mengatakan bahwa belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) serta kunyit (*Curcuma longa L.*) dapat menurunkan kadar kolesterol dan LDL (Pratiwi *et al.*, 2016; Doja *et al.*, 2020). Penelitian mengenai pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar LDL masih terbatas. Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar LDL, karena masih banyak masyarakat membutuhkan solusi yang tepat untuk mengatasi efek samping dari simvastatin sebagai terapi hiperkolesterolemia.

Penelitian ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yang mempunyai kandungan zat aktif flavonoid, pektin, saponin, dan tanin dengan dosis 480 mg/200grBB/hari telah terbukti bisa mengurangi kadar kolesterol

total pada tikus jantan galur wistar (Doja *et al.*, 2020). Penelitian lain mengatakan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) yang mengandung zat aktif kurkumin dengan dosis 2,7 g/kgBB terbukti bisa menurunkan kadar LDL sebanyak 59,55 % pada tikus (Pratiwi *et al.*, 2016). Berdasarkan latar belakang tersebut, harus dilakukan penelitian lanjutan terkait pengaruh pemberian ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) bisa menurunkan kadar *low density lipo-protein* (LDL).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar LDL pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi pakan tinggi lemak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Mengenal pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar LDL tikus putih jantan galur wistar yang diinduksikan pakan tinggi lemak.

1.3.2 Khusus

- 1.3.2.1 Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar LDL pada tikus tikus jantan galur wistar yang diinduksikan pakan tinggi lemak.
- 1.3.2.2 Mengetahui kadar LDL tikus jantan galur wistar yang diinduksi pakan tinggi lemak pada pemberian simvastatin dosis 0,18 mg/200grBB/hari.
- 1.3.2.3 Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dosis 240 mg/200grBB/hari dan kunyit (*Curcuma longa L.*) dosis 270 mg/200grBB/hari terhadap kadar LDL pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi pakan tinggi lemak.
- 1.3.2.4 Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dosis 360 mg/200grBB/hari dan kunyit (*Curcuma longa L.*) dosis 135 mg/200grBB/hari terhadap kadar LDL pada tikus tikus jantan galur wistar yang diinduksi pakan tinggi lemak.
- 1.3.2.5 Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dosis 120 mg/200grBB/hari dan kunyit (*Curcuma longa L.*) dosis 405 mg/200grBB/hari terhadap kadar LDL pada tikus tikus jantan galur wistar yang diinduksi pakan tinggi lemak.
- 1.3.2.6 Mengetahui perbedaan kadar LDL pada darah tikus putih jantan galur wistar yang diinduksikan pakan tinggi lemak antar kelompok.

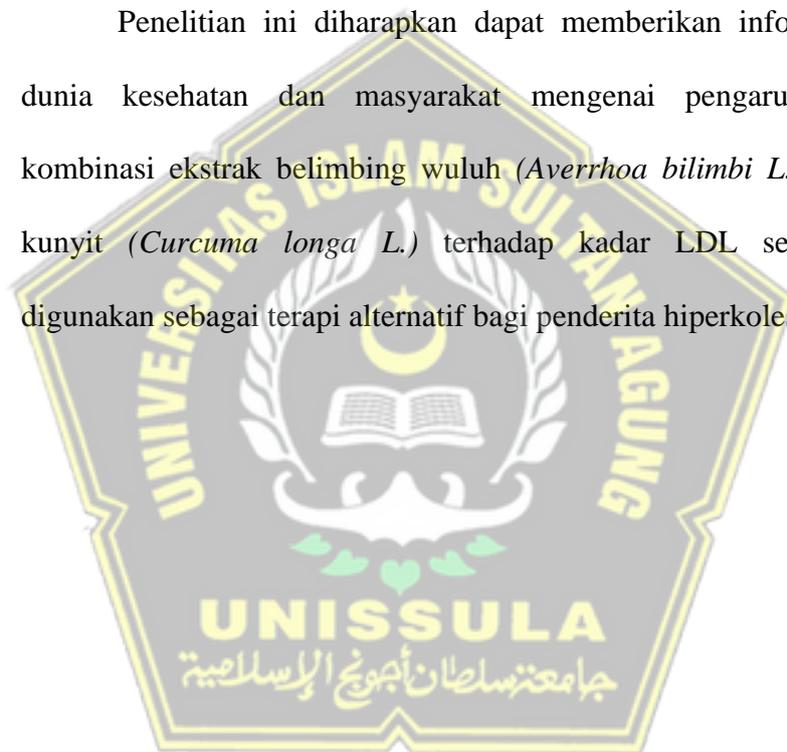
1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan bahwa pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) dapat menurunkan kadar LDL.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada dunia kesehatan dan masyarakat mengenai pengaruh pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar LDL sehingga dapat digunakan sebagai terapi alternatif bagi penderita hiperkolesterolemia.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 *Low density lipoprotein* (LDL)

2.1.1.1 Definisi low density lipoprotein (LDL)

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi dimana terdapat peningkatan kadar kolesterol dalam darah yang mencapai >200 mg/dL. Hiperkolesterolemia biasanya disertai dengan peningkatan kadar lemak lainnya (*low density lipo-protein* (LDL) >130 mg/dL, *high density lipo-protein* (HDL) <40 mg/dL, dan trigliserid >150 mg/dL) yang disebut dengan *dislipidemia* (Perkeni, 2021).

Lipid merupakan substansi dari lemak, supaya dapat larut dalam darah, lipid harus berikatan dengan molekul protein yang disebut dengan apolipoprotein atau biasa disebut Apo. Lipid dan apolipoprotein yang bergabung akan membentuk lipoprotein. Berdasarkan kandungan lipid dan jenis apolipoprotein yang dikandungnya, maka dibagi menjadi lima jenis lipoprotein, yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL) (Perkeni, 2021).

Kilomikron merupakan lipoprotein dengan berat molekul terbesar dan mengandung Apo-B48. Kandungannya sebagian besar terdiri dari trigliserida (80 – 95 %) untuk dibawa ke jaringan lemak dan otot rangka. Kilomikron juga mengandung kolesterol (2 – 7 %) untuk

dibawa ke hati. Setelah 8 – 10 jam sejak makan terakhir, kilomikron tidak ditemukan lagi dalam plasma (Perkeni, 2021).

Trigliserida dikeluarkan dari kilomikron pada jaringan ekstrahepatik melalui suatu jalur yang berhubungan dengan VLDL (*very low density lipoprotein*) yang mencakup hidrolisis progresif pada diameter partikel yang terjadi ketika trigliserida di dalam hati tersebut dikosongkan (Katzung, 2014).

VLDL atau *very low density lipoprotein* merupakan lipoprotein yang berdensitas sangat rendah, terbentuk dari asam lemak bebas di hepar dengan kandungan Apo-B100. VLDL yang disekresi oleh hepar menyediakan suatu sarana untuk mengeksport trigliserida ke jaringan perifer. VLDL mengandung Apo-C dari HDL plasma (Perkeni, 2021).

Trigliserida VLDL dihidrolisis oleh lipase lipoprotein yang menghasilkan asam lemak bebas untuk disimpan di dalam jaringan adiposa dan untuk oksidasi dalam jaringan seperti otot jantung dan otot rangka. Hasil dari deplesi trigliserida menghasilkan sisa yang disebut *intermediate density lipoprotein* atau IDL. Partikel IDL mengalami endositosis langsung oleh hepar. IDL yang selebihnya dikonversi menjadi LDL dengan menghilangkan trigliserida lebih lanjut yang diperantarai oleh enzim lipase hepar. Peningkatan kadar LDL dalam plasma dapat disebabkan karena adanya peningkatan sekresi prekursor VLDL dan dari penurunan katabolisme LDL (Katzung, 2014).

LDL atau *low density lipoprotein* merupakan lipoprotein berdensitas rendah yang berfungsi sebagai pengangkut kolesterol terbesar (40 – 50 %) untuk disebarkan ke seluruh endotel jaringan perifer dan pembuluh darah (Perkeni, 2021). Jalur utama katabolisme LDL dalam hepatosit dan pada sebagian besar sel-sel yang memiliki nukleus lainnya melibatkan endositosis yang diperantarai oleh reseptor yang berafinitas tinggi. Hasil esterifikasi kolesterol dari inti LDL kemudian dihidrolisis, yang menghasilkan kolesterol bebas untuk sintesis membran sel. Sel-sel juga mendapatkan kolesterol dari sintesis *de novo* melalui jalur yang melibatkan pembentukan *mevalonic acid* oleh reduktase HMG-CoA. Produksi enzim tersebut dan reseptor LDL diatur pada tingkat transkripsional oleh kandungan kolesterol yang berada di dalam sel. Setengah eliminasi LDL dari plasma disebabkan oleh karena endositosis LDL kedalam sel hepatosit. Bahkan akan lebih banyak lagi kolesterol yang akan dikirim ke hepar dari VLDL sisa dan kilomikron. Hal tersebut menyebabkan hati memegang peran utama dalam pengolahan kolesterol di dalam tubuh manusia. Sel hepatosit dapat mengeliminasi kolesterol dari tubuh dengan cara mensekresikan kolesterol dalam asam empedu dan dengan cara mengkonversi kolesterol menjadi asam empedu. Kolesterol ini akan disekresikan dalam asam empedu dan akan keluar dari dalam tubuh bersama dengan feses (Katzung, 2014).

HDL atau *high density lipoprotein* merupakan lipoprotein berdensitas tinggi yang mengandung Apo AI dan Apo AII dengan kandungan trigliserida (5 – 10 %) dan kolesterol (15 – 25 %). HDL memiliki efek antiteratogenik kuat sehingga membuat HDL disebut juga sebagai kolesterol bebas yang terdapat di dalam jaringan endotel pembuluh darah perifer. HDL akan membawa kolesterol bebas ke reseptor HDL di hepar untuk dijadikan asam empedu dan selanjutnya akan dibawa ke *small intestine* dan akan dikeluarkan dari dalam tubuh bersama feses, sehingga akan membuat timbunan kolesterol di perifer akan menurun atau berkurang (Perkeni, 2021).

Lipid pada HDL berasal dari permukaan satu lapis kilomikron dan VLDL selama lipolisis. HDL juga mendapat kolesterol dari jaringan perifer dari jalur yang melindungi homeostasis kolesterol sel. Kolesterol bebas akan dipindahkan dari sitosol ke membran sel oleh suatu transporter yang disebut ABC1 transporter. Kolesterol bebas tersebut kemudian diesterifikasi oleh *lecithin cholesterol acyl transferase* atau LCAT, yang akan menyebabkan pembentukan HDL yang lebih besar. Ester kolesterol yang merupakan hasil dari proses esterifikasi kolesterol akan ditransfer ke VLDL, IDL, LDL, dan kilomikron sisa dengan dibantu oleh *cholesteryl ester transfer protein* atau CETP. Sebagian besar ester kolesterol yang ditransfer akan dibawa menuju ke hepar melalui proses endositosis lipoprotein-lipoprotein akseptor. HDL juga bisa membawa ester kolesterol langsung ke hepar

melalui reseptor pengait atau docking (reseptor scavenger, SR-BI) yang tidak melakukan endositosis dengan lipoprotein (Katzung, 2014).

Peningkatan berbagai lipoprotein seperti *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL) dalam darah disebut hiperproteinemia. Hiperproteinemia yaitu kondisi dimana terjadinya gangguan dalam penghantaran lipid akibat adanya peningkatan kecepatan sintesis atau keterlambatan degradasi lipoprotein yang membawa kolesterol dan trigliserida melalui plasma. Kadar lipoprotein yang semakin meningkat (terutama lipoprotein LDL) dalam darah juga bisa menyebabkan terjadinya hiperkolesterolemia (Harrison's, 2018).

Hiperkolesterolemia dapat disebabkan karena meningkatnya jumlah LDL, yaitu lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol di dalam darah. Meningkatnya LDL di dalam darah dapat disebabkan karena menurunnya fungsi atau rusaknya reseptor LDL di hepar, sehingga akan menghambat proses katabolisme LDL. Proses katabolisme LDL yang terhambat akan menyebabkan kadar LDL di dalam darah meningkat sehingga dapat menyebabkan terjadinya hiperkolesterolemia, seperti telah diketahui bahwa LDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol (Harrison's, 2018).

Kolesterol LDL atau *low density lipo-protein* merupakan lipoprotein yang bersifat aterogenik (penyebab aterosklerosis) (Zalukhu *et al.*, 2016). Kadar LDL yang menurun menjadi target utama dalam tatalaksana hiperkolesterolemia (Perkeni, 2021). *Low density lipo-protein* (LDL) memiliki densitas atau massa jenis yang rendah, sehingga sangat mudah menempel ke dinding pembuluh darah yang dilaluinya, jika dibiarkan terus-menerus maka akan menimbulkan terjadinya sumbatan pada pembuluh darah yang disebut sebagai aterosklerosis (Sendy dan Widodo, 2019).

2.1.1.2 Epidemiologi Hiperkolesterolemia

Menurut WHO (World Health Organization), hiperkolesterolemia menduduki urutan ketiga penyebab terjadinya iskemik jantung di seluruh dunia. Peningkatan kolesterol diperkirakan dapat menyebabkan 4,5 % dari total kematian atau sekitar 2,6 juta kematian di seluruh dunia, serta dapat pula menyebabkan 2 % angka kecacatan atau sekitar 29,7 juta orang menderita cacat (WHO, 2022). Hal ini membuat hiperkolesterolemia menjadi masalah yang cukup serius dan harus segera diatasi oleh karena hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko penyebab banyak penyakit lain baik di negara maju maupun di negara berkembang yang ada di seluruh dunia (Putri dan Gumilar, 2019).

Terdapat 34.820 orang di Indonesia yang menderita hiperkolesterolemia pada tahun 2018 (Laporan Nasional Riskesdas, 2018). Berdasarkan data riset kesehatan dasar tahun 2018, penderita penyakit jantung dan stroke di Jawa Tengah mencapai angka 1,6 % dan 11,8 % (Laporan Nasional Riskesdas, 2018). Pernyataan tersebut sesuai dengan kondisi yang menyebutkan bahwa kadar kolesterol yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya penyakit jantung, dimana angka kejadian penyakit jantung koroner (PJK) mencapai 53 % di Kota Semarang (Rosyida *et al.*, 2018).

2.1.1.3 Etiologi, Faktor Risiko, dan Patofisiologi Hiperkolesterolemia

Metabolisme lemak dapat terganggu karena pola makan yang tidak sehat, seperti intake lemak hewani yang berlebihan (Anggoro dan Astuti, 2015). Faktor lain yang mempengaruhi kelainan metabolisme lemak yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan (Perkeni, 2021). Faktor risiko penyebab terjadinya peningkatan kejadian hiperkolesterolemia, diantaranya yaitu obesitas (1,39 kali lebih beresiko), tekanan darah tinggi (1,88 kali lebih beresiko), kebiasaan merokok (1,16 kali lebih beresiko), dan aktivitas fisik rendah (1,31 kali lebih beresiko) terkena hiperkolesterolemia (Putri dan Gumilar, 2019).

Hiperkolesterolemia dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan penempelan kolesterol pada dinding pembuluh darah dan akan menyebabkan terbentuknya plak pada pembuluh darah tersebut (Naim *et al.*, 2019). Sel endotel pembuluh darah pada keadaan normal

akan menghasilkan *nitrit oxide*, prostasiklin, dan *endhotelium-derived hyperpolarizing factors* yang akan menjaga homeostasis pembuluh darah terhadap kebutuhan aliran darah, proses koagulasi, inflamasi, serta agregasi trombosit (Putri dan Gumilar, 2019). Disfungsi endotel terjadi selama kondisi hiperkolesterolemia, sehingga akan terjadi kegagalan perfusi jaringan yang akan menyebabkan disfungsi ginjal dan juga hipertensi (Affendy *et al.*, 2014). Menurunnya perfusi karena adanya disfungsi endotel juga bisa menyebabkan gangguan fungsi hati sehingga terjadi disfungsi hepatic yang akan mengakibatkan munculnya penyakit non-alkoholik *fatty-liver* (Putri dan Gumilar, 2019).

2.1.1.4 Diagnosis Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia dapat ditegakkan jika jumlah kolesterol total dalam darah >200 mg/dL dan jumlah kolesterol LDL >130 mg/dL (Perkeni, 2021).

Berdasarkan NCEP ATP III guidelines, ada beberapa petunjuk yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dan melakukan tatalaksana pada pasien dengan hiperkolesterolemia, yaitu :

1. Menentukan tingkat lipoprotein setelah mendapatkan profil lipoprotein lengkap setelah pasien puasa selama 9 hingga 12 jam. Kolesterol LDL dikatakan sudah memasuki batas tinggi jika kadarnya $130 - 159$ mg/dL dan kolesterol total dengan kadar $200 - 239$ mg/dL dikatakan sudah memasuki batas tinggi.

2. Identifikasi adanya risiko penyakit jantung koroner (PJK). Risiko penyakit jantung koroner (PJK) didapatkan jika pasien memiliki gejala klinis PJK, penyakit arteri karotis simtomatik, penyakit arteri perifer, dan *abdominal aortic aneurysm*.
3. Menentukan adanya faktor-faktor risiko utama (selain kadar LDL). Faktor risiko utama yang dapat memodifikasi kadar LDL antara lain :
 - a. Merokok,
 - b. Hipertensi (tekanan darah \geq 140/90 mmHg atau sedang mengonsumsi obat antihipertensi),
 - c. Kadar kolesterol HDL $<$ 40 mg/dL,
 - d. Riwayat keluarga mengalami PJK dini (pria mengalami PJK pada usia $<$ 55 tahun, wanita mengalami PJK pada usia $<$ 65 tahun),
 - e. Usia (pria \geq 45 tahun, wanita \geq 55 tahun), dan
 - f. Diabetes melitus (pada ATP III dianggap setara dengan risiko PJK).
4. Mendapatkan lebih dari 2 faktor risiko (selain kadar LDL) dengan atau tanpa faktor risiko PJK, maka pasien mengalami risiko PJK jangka pendek (10 tahun).

5. Tentukan kategori risiko, kemudian :
 - a. Membuat terapi yang bertujuan untuk menurunkan kadar LDL,
 - b. Tentukan kebutuhan untuk memodifikasi gaya hidup terapeutik, dan
 - c. Tentukan tingkatan untuk pertimbangan pemberian obat.
6. Mulai modifikasi gaya hidup (jika kadar LDL diatas nilai rujukan). Melakukan modifikasi diet harian, manajemen berat badan, dan meningkatkan aktivitas fisik.
7. Pertimbangkan untuk memberikan terapi obat jika kadar LDL melebihi batas rujukan. Pilihan obat yang dapat digunakan antara lain HMG-CoA reduktase inhibitor (golongan statin), *bile acid sequestrants*, *nicotinic acid*, maupun *fibric acid* atau asam fibrat (gemfibrozil, fenofibrate, atau clofibrat).
8. Identifikasi kemungkinan terjadinya sindrom metabolik dan mengobatinya (jika pasien telah melakukan perubahan pola gaya hidup selama 3 bulan). Untuk mendiagnosis sindrom metabolik, diperlukan setidaknya memenuhi 3 dari 5 poin berikut :
 - a. Obesitas sentral (dilihat dari lingkar perut)
Pria > 102 cm
Wanita > 88 cm
 - b. Trigliserida \geq 150 mg/Dl

- c. Kolesterol HDL
- Pria < 40 mg/dL
- Wanita < 50 mg/dL
- d. Tekanan darah $\geq 130 / \geq 85$ mmHg
- e. GDP ≥ 110 mg/dL
9. Menormalkan trigliserida yang tinggi (trigliserida dengan kadar 150 – 199 mg/dL dikatakan sudah memasuki *high borderline*). Trigliserida masih pada angka 200 – 499 mg/dL setelah kadar rujukan LDL tercapai, maka perlu dipertimbangkan untuk menambah obat. Trigliserida mencapai > 500 mg/dL, maka yang pertama dilakukan yaitu perlu menurunkan kadar trigliserida untuk mencegah terjadinya pankreatitis (NCEP ATP III).

Tabel 2. 1 Klasifikasi Kadar Lipid Plasma (Perkeni, 2021)

Kadar Lipid Plasma	Nilai Normal
Kolesterol Total (mg/dl)	
• Diinginkan	<200
• Sedikit tinggi (borderline)	200-239
• Tinggi	≥ 240
Kolesterol LDL (mg/dl)	
• Optimal	<100
• Mendekati optimal	100-129
• Sedikit tinggi (borderline)	130-159
• Tinggi	160-189
• Sangat tinggi	≥ 190
Kolesterol HDL (mg/dl)	
• Rendah	<40
• Tinggi	≥ 60
Trigliserid (mg/dl)	
• Normal	<150
• Sedikit tinggi (borderline)	150-199
• Tinggi	200-499
• Sangat tinggi	≥ 500

2.1.1.5 Terapi Hiperkolesterolemia

Tatalaksana utama yang harus dilakukan oleh penderita hiperkolesterolemia yaitu mengurangi konsumsi makanan tinggi kolesterol dan lemak jenuh (Putri dan Gumilar, 2019; Perkeni, 2021). Aktivitas fisik seperti jalan cepat atau bersepeda statis yang dilakukan secara rutin selama 4 hingga 6 kali dalam seminggu dengan durasi setidaknya 30 menit, juga dapat dilakukan untuk mengeluarkan energi sekitar 200 kkal/hari (Perkeni, 2021).

Tatalaksana farmakologis seperti pemberian obat golongan statin (atorvastatin, simvastatin, lovastatin, dan rosuvastatin) juga dilakukan untuk mengurangi kadar *low density lipo-protein* (LDL) dalam darah. Pilihan terapi utama untuk hiperkolesterolemia adalah dengan pemberian simvastatin 10 mg/hari (Asgari *et al.*, 2018; Handayani, 2019). Mekanisme kerja obat golongan statin yaitu statin akan mengurangi pembentukan kolesterol di hepar dengan cara menghambat kerja enzim HMG-CoA reduktase yang merupakan prekursor untuk sintesis kolesterol, sehingga kadar kolesterol dalam darah diharapkan akan menurun (Sedy dan Widodo, 2019; Perkeni, 2021). Menurunnya jumlah kolesterol intrasel, akan menaikkan ekspresi reseptor LDL pada permukaan sel hepatosit yang akan mengakibatkan naiknya pengeluaran K-LDL dan lipoprotein Apo-B yang lain, termasuk juga trigliserida (Perkeni, 2021).

Obat golongan statin diminum satu kali sehari, yaitu pada saat malam hari. Sediaan obat golongan statin yang tersedia antara lain :

1. Simvastatin 5 – 80 mg
2. Atorvastatin 10 – 80 mg
3. Rosuvastatin 5 – 40 mg
4. Pravastatin 10 – 80 mg
5. Fluvastatin 20 – 40 mg (80 mg *extended release*)
6. Lovastatin 10 – 40 mg (10 - 60 mg *extended release*)
7. Pitavastatin 1 – 4 mg

Penggunaan statin tidak ditujukan untuk jangka panjang, karena dalam penggunaan jangka panjang akan menyebabkan banyak efek samping seperti myopati, gangguan saluran cerna, nyeri pada otot, iritasi mukosa lambung, gangguan fungsi hepar, terbentuk batu empedu, hingga kerusakan ginjal (Sendy dan Widodo, 2019; Perkeni, 2021).

2.1.2 Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)

2.1.2.1 Deskripsi dan Taksonomi Tanaman Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)

Tanaman belimbing wuluh yang memiliki nama latin *Averrhoa bilimbi Linn* merupakan salah satu tanaman yang banyak tumbuh di berbagai daerah di Indonesia. Buah dari tanaman ini memiliki bentuk yang lonjong, dengan panjang sekitar 4 sampai 6 cm serta kulit mengkilat yang berwarna hijau muda hingga kekuningan (Insan *et al.*, 2019).



Gambar 2. 1 Belimbing Wuluh

(Dokumen pribadi, 2022)

Morfologi tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yaitu terdiri atas akar, batang, daun, bunga, buah, dan biji. Tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) diklasifikasikan menjadi (Roy, Rv dan Lakshmi, 2011) :

Kingdom : *Plantae*
Divisio : *Spermatophyta*
Sub-Divisio : *Angiospermae*
Classis : *Dicotyledonae*
Ordo : *Oxalidales*
Familia : *Oxalidaceae*
Genus : *Averrhoa*
Species : *Averrhoa bilimbi Linn*

2.1.2.2 Kandungan Tanaman Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)

Berbagai zat yang terkandung dalam belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) seperti flavonoid, pektin, tanin, dan saponin dapat

dimanfaatkan sebagai penurun kadar kolesterol (Nurbaiti *et al.*, 2017; Fauziah *et al.*, 2018; Sendy dan Widodo, 2019). Zat aktif lain yang terdapat pada belimbing wuluh yaitu senyawa steroid, alkaloid, fenol, kumarin, dan triterpenoid (Hasim *et al.*, 2019).

Flavonoid termasuk senyawa metabolit sekunder yang banyak dijumpai pada jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolic dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆. Kerangka flavonoid terdiri dari satu cincin aromatik B dan cincin tengah berupa heterosiklik yang memuat oksigen. Flavonoid akan mendenaturasi protein yang mengakibatkan pembentukan sel terganggu sehingga akan merombak komposisi protein. Flavonoid yang terkandung dalam belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah mencit yang hiperlipidemia dan menurunkan oksidasi kolesterol LDL (*low density lipo-protein*) yang berperan penting dalam proses aterosclerosis. Kandungan flavonoid ini dapat menurunkan aktivitas enzim *acyl-CoA cholesterol acyl transferase* (ACAT) yang berfungsi untuk menurunkan esterifikasi kolesterol pada usus dan hepar, serta dapat menghambat kerja enzim *3-hidroxy-3-methyl-glutaryl-CoA* (HMG-CoA) yang akan menghambat proses terjadinya sintesis kolesterol (Fauziah *et al.*, 2018).

Pektin yang terkandung dalam belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) berperan dalam pengikatan asam empedu yang merupakan hasil akhir metabolisme kolesterol. Zat pektin bersifat sebagai

antikolesterol karena dapat mengikat asam empedu dan dikeluarkan melalui feses. Semakin banyak jumlah asam empedu yang terikat pektin, maka akan semakin banyak juga jumlah kolesterol yang dapat dimetabolisme oleh tubuh (Anggoro dan Astuti, 2015).

Tanin dalam belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) berperan sebagai antioksidan, astringent, serta hipokolesterolemi yang mekanisme kerjanya yaitu dengan cara bereaksi dengan protein pada mukosa serta sel epitel usus, dan akan menurunkan penyerapan lemak (Sendy dan Widodo, 2019). Fungsi antioksidan yaitu bisa melawan LDL serta mencegah terjadinya kerusakan sel atau jaringan. Tanin juga dapat menghambat terjadinya penyerapan lemak pada *small intestine* dengan cara bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel *small intestine* (Artha, *et al.*, 2017).

Saponin termasuk senyawa kimia dalam tumbuhan. Strukturnya meliputi aglycone (steroid dan triterpene) serta gugus glukosa. Tubuh akan memetabolisme saponin dengan bantuan mikroflora yang ada dalam *small intestine* serta metabolitnya akan diserap melalui traktus gastrointestinal secara sistemik. Saponin pada belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) akan berikatan dengan asam empedu, lalu akan mengeksresi asam empedu dalam feses dan juga sterol (seperti kolestanol dan koprostanol) (Sendy dan Widodo, 2019).

Kandungan gizi yang terdapat pada belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yaitu :

Tabel 2. 2 Kandungan Gizi Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) Berdasarkan Daftar Komposisi Bahan Makanan (DKBM) / 100 gram (Insan et al., 2019)

Kandungan Gizi	Total
Energi	36 kal
Protein	0.4 mg
Lemak	0.4 gr
Karbohidrat	8.8 gr
Kalsium	4 mg
Fosfor	12 mg
Zat Besi	1.1 mg
Vitamin A	170 sl
Vitamin B1	0.03 mg
Vitamin C	35 mg
Kalium	39 g

2.1.3 Kunyit (*Curcuma longa L.*)

2.1.3.1 Deskripsi dan Taksonomi Tanaman Kunyit (*Curcuma longa L.*)

Tanaman kunyit yang memiliki nama latin *Curcuma longa Linn* adalah salah satu tanaman rempah yang banyak tumbuh di berbagai daerah di Indonesia. Kunyit (*Curcuma longa L.*) merupakan tanaman asli Asia Tenggara yang sudah banyak dikembangkan di Asia Selatan, Cina Selatan, Taiwan, dan Filipina. Tanaman ini memiliki pohon yang dapat tumbuh setinggi 1,0 hingga 1,5 meter. Daun tanaman kunyit (*Curcuma longa L.*) berbentuk runcing dan licin yang panjangnya sekitar 30 cm dan lebar 8 cm. Tanaman kunyit (*Curcuma longa L.*) memiliki bunga yang berwarna putih atau putih bergaris hijau, serta ujung bunganya terkadang berwarna merah muda. Bagian tanaman yang paling sering dimanfaatkan yaitu bagian rimpangnya, yang tertanam di dalam tanah. Rimpang kunyit (*Curcuma longa L.*) tumbuh

menjalar dan indukannya berbentuk elips (Kusbiantoro dan Purwaningrum, 2018).



Gambar 2. 2 Kunyit
(Dokumen pribadi, 2022)

Tanaman kunyit (*Curcuma longa* L.) diklasifikasikan menjadi (Kusbiantoro dan Purwaningrum, 2018) :

Kingdom : *Plantae*
Divisio : *Spermatophyta*
Sub-Divisio : *Angiospermae*
Classis : *Monocotyledonae*
Ordo : *Zingiberales*
Familia : *Zingiberaceae*
Genus : *Curcuma*
Spescies : *Curcuma longa* Linn

2.1.3.2 Kandungan Tanaman Kunyit (*Curcuma longa L.*)

Kurkumin merupakan komponen utama dalam tanaman kunyit (*Curcuma longa L.*) yang termasuk senyawa polifenol golongan flavonoid (Simorangkir, 2020). Tanaman kunyit (*Curcuma longa L.*) memiliki kandungan kurkumin yang berfungsi sebagai hepatoprotektor. Kurkumin dapat menjalankan fungsinya sebagai hepatoprotektor dengan cara meningkatkan fungsi hepar menjadi lebih baik, sehingga metabolisme lemak dalam hepar dapat meningkat (Sentosa dan Saraswati, 2017). Kurkumin memiliki antioksidan didalamnya, dimana antioksidan ini memiliki dua fungsi, yaitu dapat bereaksi dengan reaktif spesies secara langsung serta bisa membantu menaikkan regulasi protein sitoprotektif dan antioksidan didalam tubuh (Wardhani dan Tanjung, 2021). Antioksidan ini dapat mengurangi sintesis kolesterol LDL (*low density lipo-protein*) menjadi LDL yang teroksidasi (Saridewi, Bogoriani dan Suarya, 2018). Zat aktif lain yang terdapat pada kunyit yaitu tiamin, riboflavin, dan niasin (S dan Pattan, 2022).

Senyawa demetoksi yang ada dalam kurkumin juga dapat menaikkan produksi asam empedu, dimana asam empedu ini akan membentuk molekul misel bersama senyawa demetoksi kurkumin. Molekul misel yang terbentuk ini akan menurunkan interaksi antara asam empedu dengan lemak, sehingga menghambat terjadinya pemecahan lemak oleh enzim lipase, dan diharapkan penyerapan kolesterol akan menurun (Saridewi *et al.*, 2018).

Kandungan gizi yang terdapat pada tanaman kunyit (*Curcuma*

longa L.) yaitu :

Tabel 2. 3 Kandungan Gizi Kunyit (*Curcuma longa L.*) (Asnia, Ambarwati dan Siregar, 2019)

Kandungan Zat Aktif	Total
Protein	0.090 gram
Lemak	0.008 gram
Karbohidrat/Pati	11.250 gram
Abu	0.925 gram
Vitamin A	1.315 IU
Vitamin C	3.250 miligram
Hidroksiracaikol	0.005 gram
Eugenol	0.075 gram
Cinole	0.250 gram
Tanin	0.003 gram
Kurkumin	1.205 gram
Caprilic Acid	0.335 gram
Camphor/Fosfor	0.420 gram
Borneol	0.225 gram

2.1.4 Hubungan ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap LDL (*low density lipo-protein*)

Zat bioaktif yang terdapat pada ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) yang dapat menimbulkan efek terhadap kolesterol yakni flavonoid, pektin, tanin, dan saponin pada belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) serta kurkumin pada kunyit (*Curcuma longa L.*) (Nurbaiti *et al.*, 2017; Fauziah *et al.*, 2018).

Senyawa flavonoid pada belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) bekerja menurunkan sintesis kolesterol dengan cara menghambat aktivitas enzim *acyl-CoA cholesterol acyl transferase* (ACAT) yang

berperan untuk mengurangi esterifikasi kolesterol pada usus dan hepar, dan juga menurunkan aktivitas enzim *3-hidroxy-3-metil-glutaryl-coenzyme A* (HMG-CoA) sehingga akan menghambat terjadinya sintesis kolesterol (Fauziah *et al.*, 2018). Flavonoid dapat menghambat sekresi Apo B serta bisa membantu menaikkan ekspresi reseptor LDL (LDLr) kolesterol, sehingga diharapkan jumlah kolesterol dalam darah dapat berkurang (Sendy and Widodo, 2019).

Senyawa pektin yang ada pada belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dapat berfungsi sebagai antikolesterol, yang bekerja dengan cara mengikat asam empedu dan kolesterol yang nantinya akan menghambat pembentukan misel, sehingga akan menurunkan kolesterol yang diabsorpsi. Semakin banyak asam empedu dan kolesterol yang berikatan dengan senyawa pektin dan dieksresikan oleh tubuh melalui feses, maka semakin banyak pula kolesterol yang dikeluarkan, sehingga akan menurunkan asam empedu yang masuk ke siklus enterohepatik dan absorpsi kolesterol dalam hepar ikut menurun (Anggoro dan Astuti, 2015).

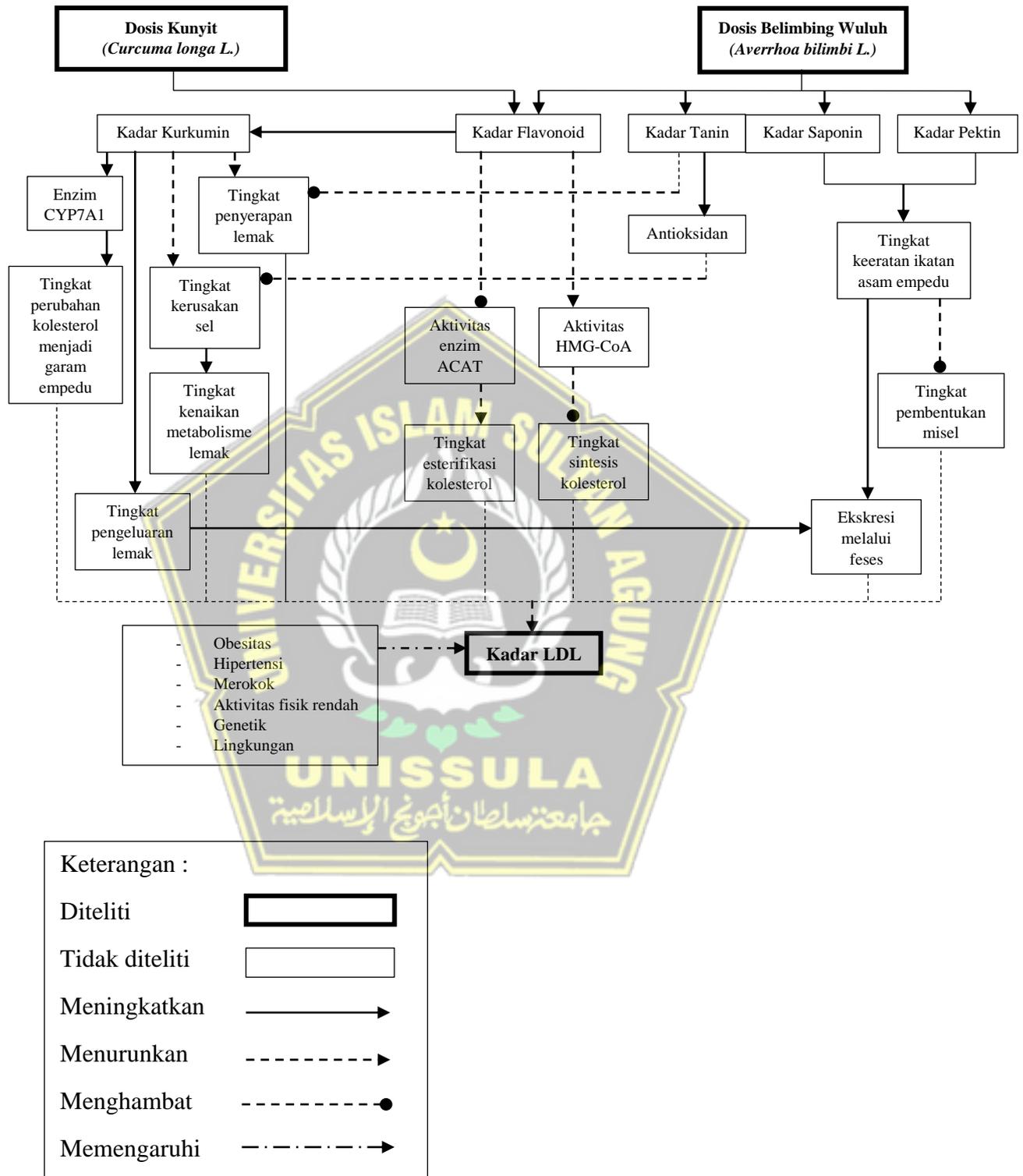
Senyawa tanin yang terkandung pada belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dipercaya dapat berfungsi sebagai antioksidan, astringent, dan dapat digunakan sebagai hipokolesterolemi berbahan dasar alami yang cara kerjanya yaitu senyawa tanin akan bereaksi dengan protein yang terdapat pada mukosa dan sel epitel usus halus, sehingga akan menurunkan penyerapan lemak oleh usus halus itu sendiri (Artha *et al.*,

2017; Sendy dan Widodo, 2019). Tanin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan, dimana tanin akan melawan kolesterol LDL dan akan mencegah terjadinya kerusakan sel ataupun jaringan (Artha *et al.*, 2017).

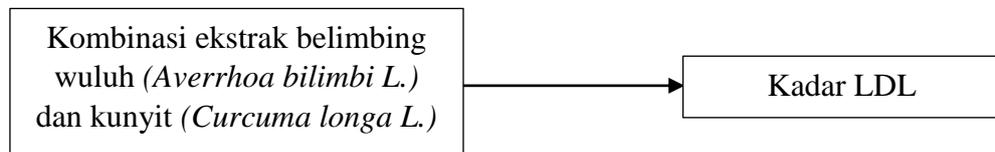
Tubuh akan memetabolisme saponin dengan dibantu oleh mikroflora yang ada di usus halus serta hasil metabolisme saponin akan diserap oleh *gastrointestinal tract* secara sistemik. Saponin pada belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) ini akan berikatan dengan asam empedu dan akan mengekskresikan asam empedu dalam feses yang akan dikeluarkan bersama dengan lemak netral seperti kolestanol dan koprostanol (Sendy dan Widodo, 2019).

Kurkumin pada kunyit (*Curcuma longa L.*) dapat menurunkan penyerapan lemak dan menaikkan pengeluaran lemak melalui feses, sehingga kadar kolesterol dalam tubuh akan berkurang. Senyawa kurkumin juga dapat merangsang enzim *hepatic cholesterol-7 α -hydroxylase* (CYP7A1) yang akan menaikkan perubahan kolesterol di hepar menjadi garam empedu, sehingga kolesterol dalam hepar menurun dan akan menyebabkan kadar kolesterol total menurun (Saridewi *et al.*, 2018). Kurkumin yang terkandung pada kunyit (*Curcuma longa L.*) juga berperan sebagai hepatoprotektor yang berfungsi untuk memperbaiki metabolisme lemak di hepar (Sentosa dan Saraswati, 2017).

2.2 Kerangka Teori



2.3 Kerangka Konsep



2.4 Hipotesis

Ada pengaruh ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar LDL.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk jenis penelitian eksperimental labolatorik dengan rancangan penelitian *post test only with control group design*. Sampel dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*).

3.2.1.2 Variabel Tergantung (*Dependent Variable*)

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar LDL (*low density lipo-protein*) pada darah tikus jantan galur wistar.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Dosis Kombinasi Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan Kunyit (*Curcuma longa L.*)

3.2.2.1.1 Dosis Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)

Ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) diperoleh dengan metode maserasi menggunakan pengestrak etanol 70%. Kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) diberikan dengan cara dilarutkan dalam air menggunakan pelarut CMC 1%. Sediaan uji diberikan

pada tikus jantan galur wistar secara peroral satu kali sehari selama 14 hari (Nurbaiti *et al.*, 2017; Sendy dan Widodo, 2019).

Satuan : mg/200grBB.

Skala data : Rasio.

3.2.2.1.2 Dosis Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa L.*)

Ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) diperoleh dengan metode maserasi menggunakan pengestrak etanol 70%. Kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) diberikan dengan cara dilarutkan dalam air menggunakan pelarut CMC 1%. Sediaan uji diberikan pada tikus jantan galur wistar secara peroral satu kali sehari selama 14 hari (Ardhani *et al.*, 2017).

Satuan : mg/200grBB.

Skala data : Rasio.

3.2.2.2 Kadar LDL (*low density lipo-protein*)

Pengukuran kadar LDL (*low density lipo-protein*) pada tikus jantan galur wistar dengan cara diambil darah vena pada pleksus retro orbitalis untuk memeriksa kadar LDL (*low density lipo-protein*) serum darah kemudian diperiksa menggunakan alat spektrofotometer (Sendy dan Widodo, 2019). Parameter tikus dikatakan hiperkolesterolemia yaitu ketika kadar kolesterol total pada tikus melebihi batas normal (kadar kolesterol total normal pada tikus yaitu 10 - 54 mg/dL). Kadar

normal LDL pada tikus sendiri yaitu 7 – 27,2 mg/dL (Riesanti *et al.*, 2013).

Satuan : mg/dL.

Skala data : Rasio.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar yang telah diadaptasi selama 7 hari di laboratorium Fakultas Kedokteran UNISSULA.

3.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini mencakup tikus jantan galur wistar yang hiperkolesterolemia yang memiliki kriteria sebagai berikut :

a) Kriteria inklusi

- Tikus putih (*Rattus norvegicus*)
- Jenis kelamin jantan
- Berat badan 180 – 200 gram
- Berumur 2 – 3 bulan
- Sehat dan bergerak aktif

b) Kriteria eksklusi

- Tikus mati setelah diinduksi pakan tinggi lemak dan selama perlakuan

Penentuan jumlah subjek minimal dihitung menggunakan rumus

Federer, dengan perhitungan (Wahyuningrum dan Probosari, 2012) :

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

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

Keterangan :

t = jumlah perlakuan

n = banyak pengulangan pada tiap perlakuan

Setiap kelompok terdapat 5 ekor tikus, kemudian dikalikan 6 kelompok sehingga jumlah seluruh sampel penelitian adalah 30 ekor.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen

1. Alat untuk membuat simplisia

- Pisau
- Lidi
- Blender
- Ayakan

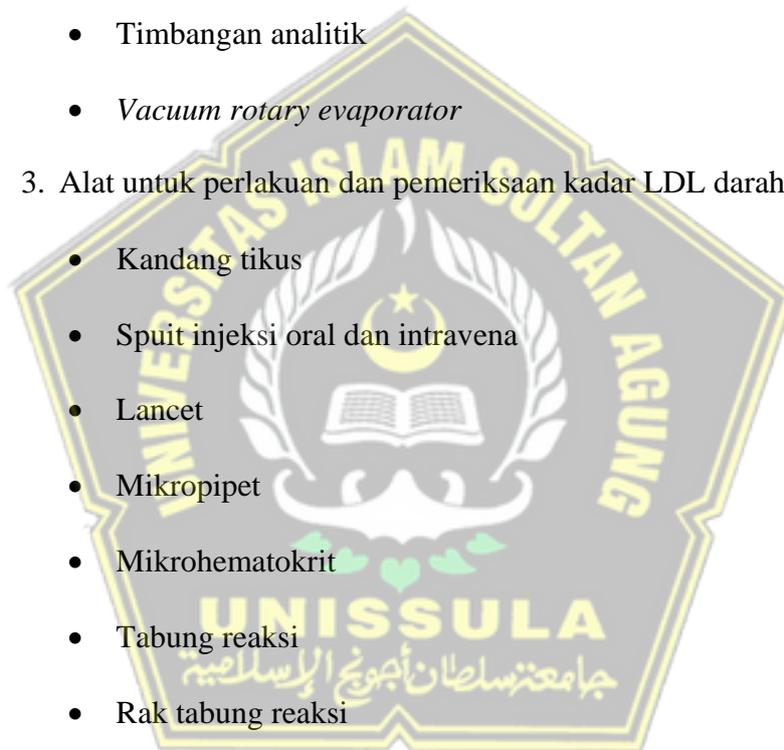
2. Alat untuk proses ekstraksi metode maserasi

- Toples kaca
- Batang pengaduk
- Kain saring
- Gelas ukur
- Corong gelas
- Timbangan analitik
- *Vacuum rotary evaporator*

3. Alat untuk perlakuan dan pemeriksaan kadar LDL darah

- Kandang tikus
- Spuit injeksi oral dan intravena
- Lancet
- Mikropipet
- Mikrohematokrit
- Tabung reaksi
- Rak tabung reaksi

- Tabung *ependorf*
- *Sentrifuge*
- Kuvet
- Inkubator laboratorium
- Spektrofotometer



3.4.2 Bahan Penelitian

1. Tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*)
2. Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)
3. Kunyit (*Curcuma longis L.*)
4. Etanol 70%
5. Pakan tinggi lemak (kuning telur ayam 1,5%, lemak kambing 10%, minyak kelapa 1%)
6. Buffer sitrat 0,01 M
7. Simvastatin
8. Aquadest

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Adaptasi Hewan Uji

Tikus jantan galur wistar diadaptasi selama 7 hari sebelum dilakukan randomisasi dan diberi perlakuan supaya tikus merasa nyaman dengan lingkungan barunya dan mencegah terjadinya stress pada tikus. Ruangannya dipertahankan dalam siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap, diberi minum *ad libitum* dan pakan standar (Fauziah *et al.*, 2018).

3.5.2 Prosedur Induksi Pakan Tinggi Lemak untuk Memicu Hiperkolesterolemia

Pemberian pakan tinggi lemak pada tikus jantan galur wistar yaitu dengan cara menambahkan kuning telur ayam 1,5%, lemak kambing 10%, dan minyak kelapa 1% pada pakan standar. Pakan tinggi lemak diberikan secara *ad libitum* selama 14 hari (Fauziah *et al.*, 2018). Tikus

jantan galur wistar yang digunakan adalah tikus dengan berat 200 gram. Berdasarkan tabel *Basic Biology Parameter*, kapasitas lambung tikus hanya 5 gr/100grBB/hari atau setara dengan 5 mL dengan waktu transit 24 jam (Sendy dan Widodo, 2019).

3.5.3 Persiapan dan Pemberian Perlakuan

3.5.3.1 Pembuatan Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan Kunyit (*Curcuma longa L.*)

- 1) Siapkan 1 kg belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan 1 kg kunyit (*Curcuma longa L.*).
- 2) Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) dicuci dengan air mengalir, kemudian kupas kulit kunyit (*Curcuma longa L.*). Setelah itu, belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) diiris tipis-tipis.
- 3) Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) yang sudah diiris tipis dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 35° C supaya kandungan air berkurang dan mencegah kerusakan zat aktif yang terkandung dalam simplisia.
- 4) Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) yang sudah kering kemudian diblender sampai jadi serbuk.
- 5) Serbuk belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) masing-masing ditimbang sebanyak 220 gram.

- 6) Serbuk simplisia belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*) yang sudah ditimbang 220 gram masing masing direndam dalam 1000 mL etanol 70%.
- 7) Diamkan selama 24 jam sambil kadang kala diaduk.
- 8) Dilakukan penyaringan menggunakan kertas saring untuk memperoleh maserat pertama. Filtrat diambil dan residu kembali dimaserasi.
- 9) Dilakukan proses remaserasi, lalu saring untuk mendapatkan maserat kedua.
- 10) Hasil maserat pertama dan kedua dievaporasi dengan *vacuum rotary evaporator* pada suhu 60° C untuk mendapatkan ekstrak kental belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan kunyit (*Curcuma longa L.*).
- 11) Ekstrak kental yang diperoleh kemudian dibuat sediaan larutan dengan menambahkan aquadest dan dihomogenkan dengan *homogenizer*.

3.5.3.2 Cara Perhitungan Dosis

- 1) Dosis Simvastatin

Pilihan terapi utama untuk hiperkolesterolemia adalah dengan pemberian simvastatin 10 mg/hari (Asgari *et al.*, 2018). Penggunaan simvastatin pada perlakuan ini yaitu dengan cara pemberian obat dalam bentuk tablet yang sudah dihaluskan. Dosis simvastatin yang sering digunakan yaitu 10 mg dan 20 mg,

sedangkan untuk penelitian ini menggunakan simvastatin dengan dosis 10 mg yang dikonversi ke dosis tikus dengan berat 200 gram (Artha *et al.*, 2017).

- Dosis tikus = dosis manusia x faktor konversi tikus

$$\text{Dosis tikus} = 10 \text{ mg} \times 0,018$$

$$\text{Dosis tikus} = 0,18 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari}.$$

2) Dosis Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)

Belimbing dibedakan menjadi dua, yaitu belimbing manis (*Averrhoa carambola L.*) dan belimbing asam (*Averrhoa bilimbi L.*). Belimbing yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah belimbing asam atau *Averrhoa bilimbi L.* yang biasa dikenal dengan sebutan belimbing wuluh (Saraswati dan Setyaningsih, 2018).

Penelitian yang dilakukan Doja, 2020 mengenai pengaruh ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) terhadap kadar kolesterol total dengan menggunakan dosis ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) sebesar 160 mg/200grBB/hari, 320 mg/200grBB/hari, dan 480 mg/200grBB/hari, menyatakan bahwa ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dengan dosis 480 mg/200grBB/hari menjadi yang paling optimal dalam menurunkan kadar kolesterol total. Berdasarkan penelitian tersebut, penelitian ini akan menggunakan dosis acuan 480 mg/200grBB/hari untuk

pemberian ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) (Doja *et al.*, 2020).

Penghitungan dosis untuk penelitian ini didapatkan sebagai berikut :

- Dosis untuk tikus dengan berat 200 gram

$$\text{Dosis tikus} = 480 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari (A)}$$

- Dosis kelompok perlakuan 1 (P1)

$$P1 = \frac{1}{2} A$$

$$P1 = \frac{1}{2} \times 480 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari} = 240 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari}$$

- Dosis kelompok perlakuan 2 (P2)

$$P2 = \frac{3}{4} \times A$$

$$P2 = \frac{3}{4} \times 480 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari} = 360 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari}$$

- Dosis kelompok perlakuan 3 (P3)

$$P3 = \frac{1}{4} \times A$$

$$P3 = \frac{1}{4} \times 480 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari} = 120 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari}$$

3) Dosis Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa L.*)

Kunyit dibedakan menjadi dua, yaitu kunyit putih (*Kaempferia rotunda L.*) dan kunyit kuning (*Curcuma longa L.*) (Nobiola *et al.*, 2020). Kunyit yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah kunyit kuning atau *Curcuma longa L.* Data keamanan PERMENKES Nomor 6 Tahun 2016 menyatakan bahwa pemberian kunyit pada tikus dengan dosis 1,8 mg/kgBB/hari yang

diberikan selama kurun waktu 90 hari tidak menimbulkan efek samping (PERMENKES RI, 2016). Penelitian lain mengatakan bahwa kandungan kurkumin pada kunyit aman dikonsumsi manusia dengan dosis 100 mg/hari (Widiatami *et al.*, 2018).

Penelitian sebelumnya mengenai ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) sebagai hipolipidemia pada tikus wistar dengan dosis ekstrak sebesar 1,2 g/kgBB, 1,8 g/kgBB, dan 2,7 g/kgBB menunjukkan hasil bahwa dosis 2,7 g/kgBB terbukti dapat menurunkan jumlah LDL dalam serum darah sebesar 59,55 % (Pratiwi *et al.*, 2016). Berdasarkan penelitian tersebut, penelitian ini akan menggunakan dosis 2,7 g/kgBB sebagai acuan untuk pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*).

Penghitungan dosis untuk penelitian ini didapatkan sebagai berikut :

- Dosis untuk tikus dengan berat 200 gram
Dosis tikus = 2,7 g/kgBB
- Konversi ke dosis mg/kgBB yaitu :

$$\text{Dosis tikus} = \frac{2700 \text{ mg}}{1000 \text{ g/BB}} \times 200 \text{ grBB}$$

$$\text{Dosis tikus} = 540 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari (B)}$$

- Dosis kelompok perlakuan 1 (P1)

$$P1 = \frac{1}{2} B$$

$$P1 = \frac{1}{2} \times 540 \text{ mg} = 270 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari}$$

- Dosis kelompok perlakuan 2 (P2)

$$P2 = \frac{1}{4} B$$

$$P2 = \frac{1}{4} \times 540 \text{ mg} = 135 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari}$$

- Dosis kelompok perlakuan 3 (P3)

$$P3 = \frac{3}{4} B$$

$$P3 = \frac{3}{4} \times 540 \text{ mg} = 405 \text{ mg}/200\text{grBB}/\text{hari}$$

3.5.3.3 Volume Pemberian Peroral

Volume maksimal lambung tikus pada pemberian melalui jalur peroral adalah 5 mL.

- Kelompok perlakuan 1 (P1)

Tikus diberi larutan uji sebanyak 5 mL/hari. Jika dosis ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) 240 mg/200grBB/hari ditambah ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) 270 mg/200grBB/hari, maka dalam volume 5 mL terkandung 240 mg/200grBB/hari ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan 270 mg/200grBB/hari ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*).

- Kelompok perlakuan 2 (P2)

Tikus diberi larutan uji sebanyak 5 mL/hari. Jika dosis ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) 360 mg/200grBB/hari ditambah ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) 135 mg/200grBB/hari, maka dalam volume 5 mL terkandung 360

mg/200grBB/hari ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan 135 mg/200grBB/hari ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*).

- Kelompok perlakuan 3 (P3)

Tikus diberi larutan uji sebanyak 5 mL/hari. Jika dosis ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) 120 mg/200grBB/hari ditambah ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) 405 mg/200grBB/hari, maka dalam volume 5 mL terkandung 120 mg/200grBB/hari ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan 405 mg/200grBB/hari ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*).

3.5.3.4 Pembuatan Suspensi CMC 1%

- 1) Timbang CMC Na sebanyak 1 gram.
- 2) Siapkan mortir hangat lalu tambahkan air panas sebanyak 20 kali dari bobot CMC Na.
- 3) Diamkan 15 menit untuk memperoleh hasil disperse CMC Na dalam air aduk cepat sampai terbentuk *mucilage*.
- 4) Tambahkan air sedikit demi sedikit ke dalam mortir, lalu aduk sampai tercampur rata.
- 5) Tambahkan air sampai volume mencapai 100 mL.

3.5.3.5 Pemberian Perlakuan

- 1) Kelompok kontrol normal (KN)

Hari ke-1 sampai ke-7, tikus diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium. Mulai hari ke-8 sampai hari ke-35, tikus tidak diberi

perlakuan apapun dan hanya diberi pakan pelet dan minum air *ad libitum*. Tikus diukur kadar LDL-nya pada hari ke-36.

2) Kelompok kontrol negatif (K-)

Hari ke-1 sampai ke-7, tikus diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium. Hari ke-8 sampai hari ke-22 tikus diinduksi pakan tinggi lemak. Hari ke-23 sampai hari ke-35 tikus diberi pakan standar yaitu pelet dan minum air secara *ad libitum*. Tikus diukur kadar LDL-nya pada hari ke-36.

3) Kelompok kontrol positif (K+)

Hari ke-1 sampai ke-7, tikus diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium. Hari ke-8 sampai hari ke-22 tikus diinduksi pakan tinggi lemak. Hari ke-23 sampai hari ke-35 tikus diberi pakan standar yaitu pelet dan minum air secara *ad libitum* serta simvastatin dosis 0,18 mg/200grBB/hari yang dilarutkan dalam air dengan suspending agen CMC 1% sebanyak 2 mL tiap pemberian dan diberikan secara peroral. Tikus diukur kadar LDL-nya pada hari ke-36.

4) Kelompok perlakuan 1 (P1)

Hari ke-1 sampai ke-7, tikus diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium. Hari ke-8 sampai hari ke-22 tikus diinduksi pakan tinggi lemak. Hari ke-23 sampai hari ke-35 tikus diberi pakan standar yaitu pelet dan minum air secara *ad libitum* serta ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dosis 240 mg/200grBB/hari

dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) dosis 270 mg/200grBB/hari yang dilarutkan dalam air dengan suspending agen CMC 1% sebanyak 2 mL tiap pemberian dan diberikan secara peroral. Tikus diukur kadar LDL-nya pada hari ke-36.

5) Kelompok perlakuan 2 (P2)

Hari ke-1 sampai ke-7, tikus diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium. Hari ke-8 sampai hari ke-22 tikus diinduksi pakan tinggi lemak. Hari ke-23 sampai hari ke-35 tikus diberi pakan standar yaitu pelet dan minum air secara *ad libitum* serta ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dosis 360 mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) dosis 135 mg/200grBB/hari yang dilarutkan dalam air dengan suspending agen CMC 1% sebanyak 2 mL tiap pemberian dan diberikan secara peroral. Tikus diukur kadar LDL-nya pada hari ke-36.

6) Kelompok perlakuan 3 (P3)

Hari ke-1 sampai ke-7, tikus diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium. Hari ke-8 sampai hari ke-22 tikus diinduksi pakan tinggi lemak. Hari ke-23 sampai hari ke-35 tikus diberi pakan standar yaitu pelet dan minum air secara *ad libitum* serta ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dosis 120 mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) dosis 405 mg/200grBB/hari yang dilarutkan dalam air dengan suspending agen CMC 1%

sebanyak 2 mL tiap pemberian dan diberikan secara peroral. Tikus diukur kadar LDL-nya pada hari ke-36.

3.5.4 Prosedur Pengambilan Sampel Darah

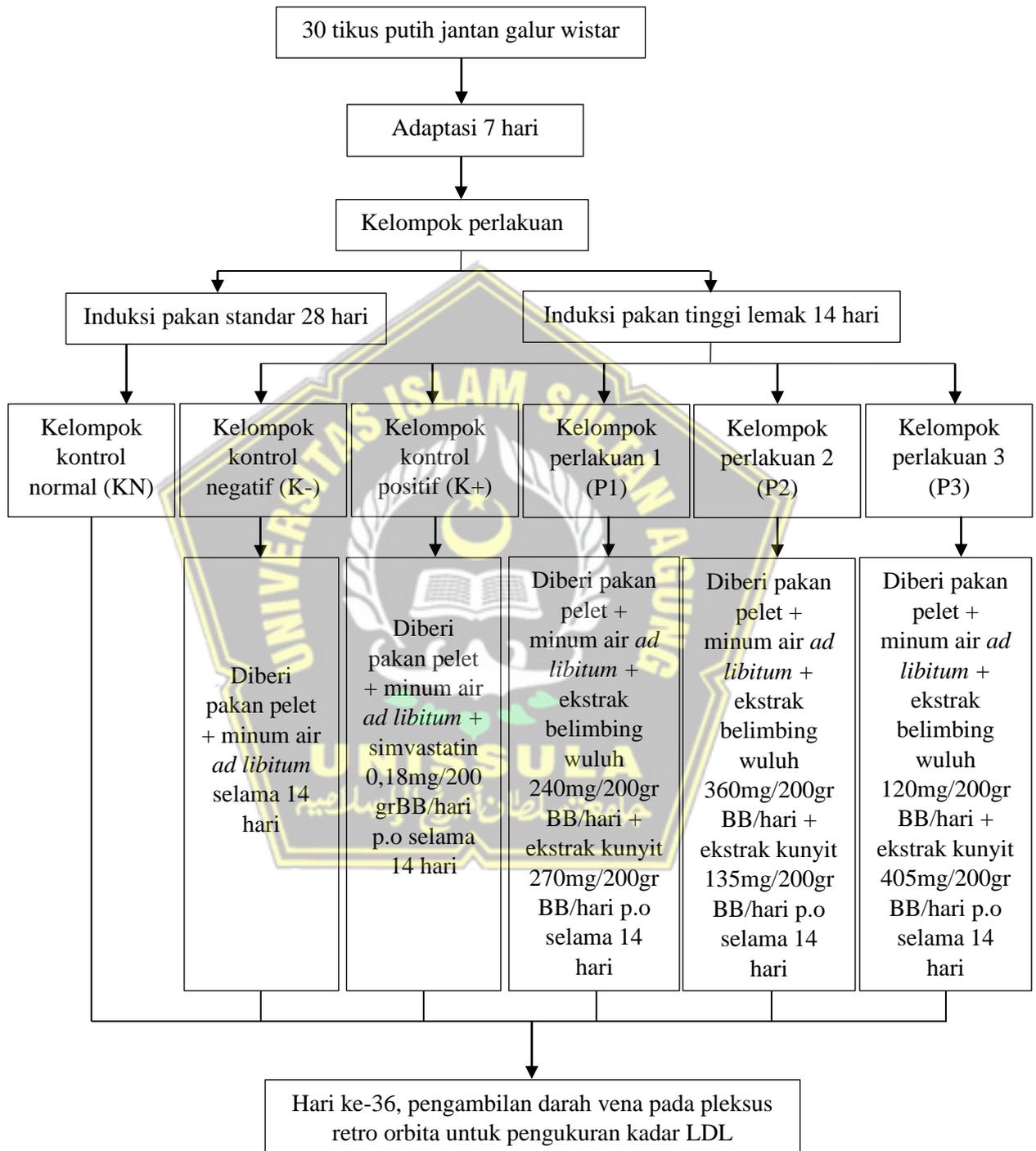
Setelah perlakuan pada mencit selama 35 hari, dilakukan pengukuran untuk menilai kadar LDL (*low density lipo-protein*) pada masing-masing kelompok di hari ke-36. Tikus dipuasakan selama 12 jam, kemudian diambil darah vena pada pleksus retro orbitalis untuk pemeriksaan kadar kolesterol LDL (*low density lipo-protein*) pada serum darah tikus (Sendy dan Widodo, 2019).

3.5.5 Cara Perhitungan Kadar LDL (*low density lipo-protein*) Serum Darah

Pengambilan serum darah dilakukan pada hari ke-36. Cara untuk mengukur kadar LDL serum darah tikus yaitu dengan mengambil serum darah pada pleksus retro orbitalis sebanyak 200 μ L dan ditambahkan 500 μ L reagen kit LDL. Setelah itu disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm menggunakan reagen kit LDL. Setelah didapatkan supernatan lalu ditambahkan dengan reagen kit kolesterol dan dibaca menggunakan alat spektrofotometer.

Penentuan kadar kolesterol LDL dilakukan dengan menggunakan metode *direct* lalu dibaca dengan alat spektrofotometer dan diukur dengan panjang gelombang 550 nm (Pratiwi *et al.*, 2016).

3.6 Alur Penelitian



3.7 Tempat dan Waktu

3.7.1 Tempat

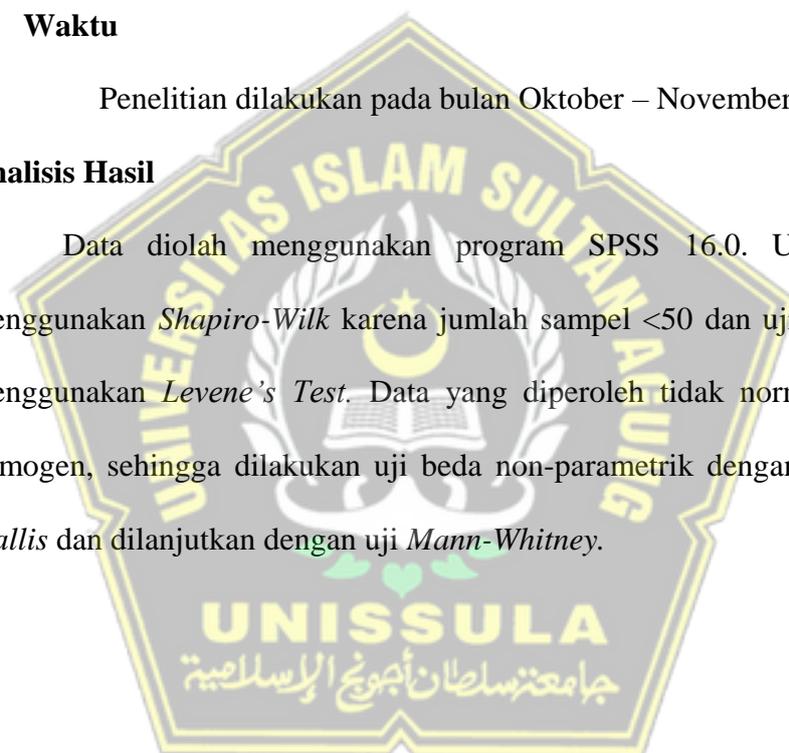
Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia, Laboratorium Biologi, dan Laboratorium Patologi Klinik IBL (*Integrated Biomedical Laboratory*) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.7.2 Waktu

Penelitian dilakukan pada bulan Oktober – November 2022.

3.8 Analisis Hasil

Data diolah menggunakan program SPSS 16.0. Uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel <50 dan uji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Data yang diperoleh tidak normal dan tidak homogen, sehingga dilakukan uji beda non-parametrik dengan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.



BAB IV

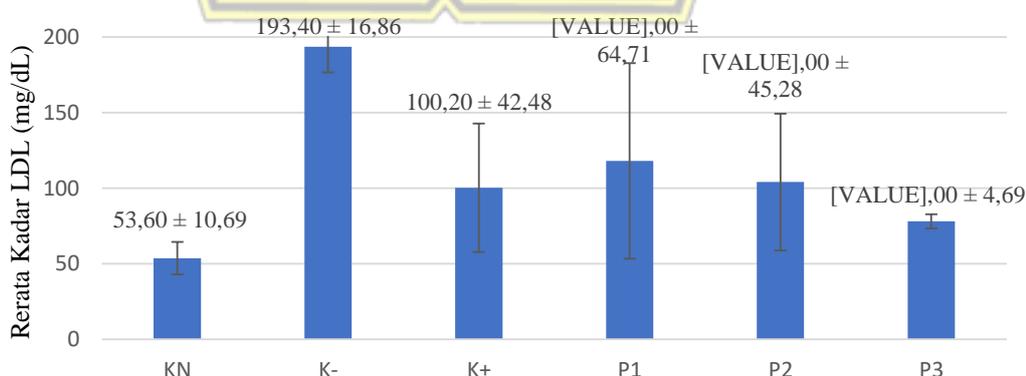
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian tentang pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar LDL ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Bioetika Penelitian Kesehatan dan Kedokteran FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test only with control group design* ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap kadar LDL. Subjek penelitian adalah 30 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi secara random dalam 6 kelompok setelah dilakukan adaptasi selama 7 hari. Selama proses adaptasi, tikus diberi pakan standar sehingga berat badan tikus bertambah, dari 150 gram menjadi 180 gram dan memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini menggunakan data primer yang didapatkan dari kadar LDL darah tikus yang telah diberi pakan tinggi lemak selama 14 hari dan mendapat perlakuan pemberian ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) selama 14 hari. Pada hari ke-36 dilakukan pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar LDL dengan alat spektrofotometer. Penentuan kadar kolesterol LDL dilakukan dengan menggunakan metode *direct* lalu dibaca dengan alat spektrofotometer dan diukur dengan panjang gelombang 550 nm (Pratiwi *et al.*, 2016). Tidak ada

tikus yang mati setelah induksi pakan tinggi lemak maupun selama pemberian perlakuan, sehingga tidak ada tikus yang masuk kriteria eksklusi.

Terdapat 6 kelompok penelitian yaitu kelompok KN (kontrol normal) adalah tikus yang diberi pakan standar, aquadest, dan tidak diberi perlakuan apapun, kelompok K- (kontrol negatif) adalah tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak dan tidak diberi intervensi pengobatan, kelompok K+ (kontrol positif) adalah tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak dan diberi intervensi simvastatin 0,18 mg/200grBB/hari, kelompok P1 (perlakuan 1) adalah tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak dan diberi intervensi kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan ekstrak kunyit dosis 50% : 50% (240 : 270 mg/200grBB/hari), kelompok P2 (perlakuan 2) adalah tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak dan diberi intervensi kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan ekstrak kunyit dosis 75% : 25% (360 : 175 mg/200grBB/hari), dan kelompok P3 (perlakuan 3) adalah tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak dan diberi intervensi kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan ekstrak kunyit dosis 25% : 75% (120 : 405 mg/200grBB/hari).



Gambar 4. 1. Grafik rata-rata kadar LDL antar kelompok perlakuan

Keterangan :

- KN : tikus tanpa diinduksi pakan tinggi lemak, tanpa intervensi
 K- : tikus diinduksi pakan tinggi lemak, tanpa intervensi
 K+ : tikus diinduksi pakan tinggi lemak, intervensi simvastatin 0,18 mg/200grBB/hari
 P1 : tikus diinduksi pakan tinggi lemak, intervensi ekstrak dosis 50% : 50% (240 : 270 mg/200grBB/hari)
 P2 : tikus diinduksi pakan tinggi lemak, intervensi ekstrak dosis 75% : 25% (360 : 175 mg/200grBB/hari)
 P3 : tikus diinduksi pakan tinggi lemak, intervensi ekstrak dosis 25% : 75% (120 : 405 mg/200grBB/hari)

Gambar 4.1. menunjukkan grafik rerata kadar LDL pada setiap kelompok perlakuan. Kelompok KN (kontrol normal) memiliki rerata kadar LDL sebesar $53,60 \pm 10,69$ mg/dL, sedangkan K- (kontrol negatif) mengalami peningkatan kadar LDL hingga mencapai rerata sebesar $193,40 \pm 16,86$ mg/dL akibat pemberian pakan tinggi lemak yaitu kuning telur puyuh dan lemak sapi selama 14 hari tanpa diberi pengobatan. Kelompok perlakuan K+ (kontrol positif) yaitu tikus yang diberi perlakuan simvastatin dosis 0,18 mg/200grBB/hari memiliki rerata kadar LDL sebesar $100,20 \pm 42,48$ mg/dL. Kelompok P1 (dosis ekstrak belimbing wuluh 240 mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 270 mg/200grBB/hari) mengalami penurunan rerata kadar LDL mencapai $118,00 \pm 64,71$ mg/dL, kelompok P2 (dosis ekstrak belimbing wuluh 360 mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 135 mg/200grBB/hari) mengalami penurunan rerata kadar LDL sebesar $104,00 \pm 45,28$ mg/dL, dan kelompok P3 (dosis ekstrak belimbing wuluh 120 mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 405 mg/200grBB/hari) mengalami penurunan rerata kadar LDL mencapai $78,00 \pm 4,69$ mg/dL.

Tabel 4. 1 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas

Kelompok	Rerata \pm SD LDL (mg/dL)	<i>Shapiro- Wilk</i>	<i>Levene's Test</i>	<i>Kruskal- Wallis</i>
KN (Kontrol Normal)	53,60 \pm 10,69	0,042	0,002	0,001*
K- (Kontrol Negatif)	193,40 \pm 16,86	0,736		
K+ (Kontrol Positif)	100,20 \pm 42,48	0,012		
P1 (Perlakuan 1)	118,00 \pm 64,71	0,165		
P2 (Perlakuan 2)	104,00 \pm 45,28	0,000		
P3 (Perlakuan 3)	78,00 \pm 4,69	0,154		

*) Terdapat perbedaan signifikan, nilai $p < 0,05$

Uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* diperoleh distribusi data yang tidak normal ($p < 0,05$) dan uji homogenitas dengan *Levene's-Test* diperoleh variasi data tidak homogen/tidak sama ($p < 0,05$), sehingga syarat uji parametrik *One Way Anova* tidak dilakukan, maka dilakukan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

Hasil uji *Kruskal-Wallis* didapatkan $p = 0,001$ ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kadar LDL antar kelompok. Berdasarkan hasil tersebut, maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan signifikan terhadap antar kelompok.

Tabel 4. 2 Hasil Uji Mann-Whitney

Uji Mann Whitney		Nilai p
KN (Kontrol Normal)	K- (Kontrol Negatif)	0,009*
	K+ (Kontrol Positif)	0,009*
	P1 (Perlakuan 1)	0,009*
	P2 (Perlakuan 2)	0,009*
	P3 (Perlakuan 3)	0,009*
K- (Kontrol Negatif)	K+ (Kontrol Positif)	0,012*
	P1 (Perlakuan 1)	0,076
	P2 (Perlakuan 2)	0,021*
	P3 (Perlakuan 3)	0,009*
K+ (Kontrol Positif)	P1 (Perlakuan 1)	0,834
	P2 (Perlakuan 2)	0,459
	P3 (Perlakuan 3)	0,346
P1 (Perlakuan 1)	P2 (Perlakuan 2)	0,597
	P3 (Perlakuan 3)	0,753
P2 (Perlakuan 2)	P3 (Perlakuan 3)	0,035*

*) Terdapat perbedaan signifikan, nilai $p < 0,05$

Kelompok K- pada penelitian ini mempunyai rerata kadar LDL paling tinggi ($193,40 \pm 16,86$) dan kelompok P3 sebagai kelompok dengan rerata kadar LDL paling rendah ($78,00 \pm 4,69$). Kelompok K+ dengan rerata kadar LDL sebesar ($100,20 \pm 42,48$) memiliki rerata kadar LDL yang hampir sebanding dengan kelompok P2 yang memiliki rerata kadar LDL sebesar ($104,00 \pm 45,28$). Hasil *post test* menunjukkan terjadinya penurunan LDL yang cukup bermakna pada kelompok K+, P1, P2, dan P3.

Hasil uji *Mann-Whitney* pada kelompok kontrol normal (KN) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3) menunjukkan nilai $p=0,009$ ($p<0,05$) sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan kadar LDL antara KN dengan K-, KN dengan K+, KN dengan P1, KN dengan P2, dan KN dengan P3.

Perbedaan yang signifikan kadar LDL juga didapatkan pada kelompok K- dan K+ dengan nilai $p=0,012$ ($p<0,05$), sedangkan nilai $p=0,076$ didapatkan pada perbandingan antara K- dan P1 sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar LDL antara K- dan P1. Perbedaan yang signifikan kadar LDL didapatkan kembali pada perbandingan antara K- dengan P2 ($p=0,21$) dan P3 ($p=0,009$) dimana nilai p pada kedua kelompok tersebut $<0,05$.

Tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar LDL antara K+ dengan P1 karena $p=0,834$ ($p>0,05$). Hal serupa juga didapatkan pada perbandingan antara K+ dengan P2 dan P3 dimana $p=0,459$ pada perbandingan antara K+ dengan P2 dan $p=0,346$ pada perbandingan antara K+ dengan P3. Perbedaan yang tidak signifikan ini menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar LDL yang secara statistik tidak berbeda jauh. Kelompok K+ dengan rerata penurunan kadar LDL sebesar $(100,20 \pm 42,48)$ memiliki rerata kadar LDL yang hampir sebanding dengan kelompok P2 yang memiliki rerata kadar LDL sebesar $(104,00 \pm 45,28)$. Hal ini menunjukkan

bahwa kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dengan dosis 360 mg/200grBB tikus/hari dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) dengan dosis 135 mg/200grBB tikus/hari memiliki kemampuan menurunkan kadar LDL yang hampir sebanding dengan simvastatin dosis 0,18 mg/200grBB tikus/hari.

Hal serupa juga terjadi pada perbandingan antara kelompok P1 dan P2 dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar LDL antara P1 dengan P2 ($p=0,597$) dan P3 ($p=0,753$) yang keduanya menunjukkan $p>0,05$. Perbandingan pada kelompok P2 dan P3 didapatkan $p=0,035$ ($p<0,05$) sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan kadar LDL antara kelompok P2 dan P3.

4.2 Pembahasan

Kelompok K- memiliki kadar LDL paling tinggi dikarenakan mendapat asupan tinggi kolesterol tanpa mendapatkan perlakuan pengobatan. Penelitian ini menggunakan kuning telur puyuh dan lemak sapi sebagai pakan tinggi lemak pada tikus jantan galur wistar. Penelitian Fauziah, 2018 menyatakan bahwa pemberian pakan kuning telur puyuh dan lemak sapi terbukti dapat meningkatkan kadar lemak pada tikus jantan galur wistar yang diakibatkan karena adanya kandungan kolesterol dan lemak jenuh pada kuning telur dan lemak sapi. Adanya kandungan lemak jenuh yang tinggi pada kuning telur puyuh dan lemak sapi diduga sebagai penyebab kadar kolesterol maupun LDL menjadi tinggi. Hal ini sejalan dengan penelitian lain

yang menjelaskan bahwa pada kuning telur juga terkandung fosfolipid, kolesterol, dan *low density lipo-protein* (Pamungkas dan Krisnan, 2017).

Simvastatin dapat menurunkan kadar LDL pada kelompok K+ dikarenakan statin akan mengurangi pembentukan kolesterol di hepar dengan cara menghambat kerja enzim HMG-CoA reduktase yang merupakan prekursor untuk sintesis kolesterol, sehingga kadar kolesterol dalam darah diharapkan akan menurun (Sedy dan Widodo, 2019; Perkeni, 2021). Pengobatan dengan simvastatin pada pasien hiperkolesterolemia telah terbukti menurunkan kadar LDL mencapai <100 mg/dL pada 24 pasien (96%) yang diberi terapi simvastatin selama 1 bulan (Ihsan *et al.*, 2020).

Kelompok K- memiliki kadar LDL yang lebih tinggi dibandingkan dengan P1, rerata kadar LDL kelompok K- merupakan rerata paling tinggi yaitu mencapai $193,40 \pm 16,86$ mg/dL dikarenakan K- tidak mendapat perlakuan apapun, sedangkan P1 dengan pemberian kombinasi ekstrak yang hampir setara yaitu dosis ekstrak belimbing wuluh 240 mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 270 mg/200grBB/hari memiliki rerata LDL sebesar $118,00 \pm 64,71$. Kelompok K+ memiliki rerata kadar LDL yang optimal yaitu $100,20 \pm 42,48$ mg/dL. Persentase penurunan kadar LDL pada P1 yaitu 18 % lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok K+. Kadar LDL pada P1 yang menurun namun belum sebanding dengan K+ diduga karena kandungan flavonoid, pektin, tanin, dan saponin pada belimbing wuluh dan kurkumin pada kunyit pada dosis ini belum mengandung zat bioaktif yang cukup untuk dapat menurunkan kadar LDL seperti efek penurunan pada K+, sehingga

kombinasi ekstrak pada P1 ini masih belum sebaik aktivitas simvastatin dalam menurunkan kadar LDL. Hal ini sesuai dengan penelitian Sedy, 2019 yang menyebutkan bahwa pemberian ekstrak belimbing wuluh dengan dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB tidak terbukti menurunkan kadar LDL secara signifikan. Pemberian ekstrak kunyit dengan dosis 270 mg/kgBB juga telah terbukti menurunkan LDL mencapai 59,55% dan mengurangi perlemakan hepar pada tikus yang dapat dilihat dari semakin sedikitnya vakuola lemak (Pratiwi *et al.*, 2016).

Kelompok K- memiliki kadar LDL yang lebih tinggi dibandingkan dengan P2, rerata kadar LDL kelompok K- merupakan rerata paling tinggi yaitu mencapai $193,40 \pm 16,86$ mg/dL dikarenakan K- tidak mendapat perlakuan apapun, sedangkan P2 dengan pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh yang lebih tinggi dari ekstrak kunyit yaitu dosis ekstrak belimbing wuluh 360 mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 135 mg/200grBB/hari memiliki rerata LDL sebesar $104,00 \pm 45,28$. Kelompok K+ memiliki rerata kadar LDL yang optimal yaitu $100,20 \pm 42,48$ mg/dL. Persentase penurunan kadar LDL pada P2 yaitu 4 % lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok K+. Kadar LDL pada P2 yang menurun hampir setara dengan rerata kadar LDL pada K+ diduga karena kandungan flavonoid, pektin, tanin, dan saponin pada belimbing wuluh dan kurkumin pada kunyit pada dosis ini dapat bekerja secara sinergis sehingga dapat menurunkan kadar LDL mencapai hampir setara dengan efek penurunan pada K+. Hal ini sejalan dengan penelitian Nurbaiti, 2017 yang menyebutkan

bahwa pemberian ekstrak belimbing wuluh dengan dosis 320 mg/200grBB merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar LDL hingga mencapai 51,540 mg/dL. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa pemberian ekstrak kunyit dengan dosis 108 mg/ekor yang diberikan selama 30 hari juga terbukti dapat menurunkan LDL (Sentosa dan Saraswati, 2017).

Kelompok K- memiliki kadar LDL yang lebih tinggi dibandingkan dengan P3, rerata kadar LDL kelompok K- merupakan rerata paling tinggi yaitu mencapai $193,40 \pm 16,86$ mg/dL dikarenakan K- tidak mendapat perlakuan apapun, sedangkan P3 dengan pemberian kombinasi ekstrak kunyit yang lebih tinggi dari ekstrak belimbing wuluh yaitu dosis ekstrak belimbing wuluh 120 mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 405 mg/200grBB/hari memiliki rerata LDL sebesar $78,00 \pm 4,69$. Kelompok K+ memiliki rerata kadar LDL yang optimal yaitu $100,20 \pm 42,48$ mg/dL. Persentase penurunan kadar LDL pada P3 yaitu 22 % lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok K+. Kadar LDL pada P3 menurun lebih tinggi jika dibandingkan dengan K+ diduga karena kandungan flavonoid, pektin, tanin, dan saponin pada belimbing wuluh dan kurkumin pada kunyit pada dosis ini belum mengandung zat bioaktif yang cukup untuk dapat menurunkan kadar LDL melebihi efek penurunan pada K+, sehingga kombinasi ekstrak pada P3 ini merupakan dosis kombinasi terbaik dan paling optimal dalam menurunkan kadar LDL pada serum darah tikus dibandingkan dengan seluruh perlakuan yang dilakukan pada penelitian ini.

Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa pada pemberian ekstrak belimbing wuluh dosis 160 mg/200grBB terdapat penurunan kadar kolesterol mencapai 53,62 mg/dL (Doja *et al.*, 2020). Tidak ada tanda toksisitas, tikus mati, maupun perubahan perilaku dan fisik saat tikus diamati setelah perlakuan sonde oral ekstrak belimbing wuluh dosis 2000 mg/kgBB dan 5000 mg/kgBB (Othman *et al.*, 2019). Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa dengan pemberian ekstrak kunyit dosis paling tinggi dari penelitian mereka yaitu dosis 2,7 g/kgBB terbukti dapat menurunkan kadar LDL paling banyak hingga kadar LDL tikus mencapai rerata $13,27 \pm 1,42$ dengan presentase penurunan LDL sebanyak 59,55% (Pratiwi *et al.*, 2016). Tidak ditemukan adanya perubahan pada tikus yang diberi kurkumin dosis 20 mg/kgBB selama 28 hari, sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis ini tidak menimbulkan efek toksik pada hewan coba tikus (Baratzadeh *et al.*, 2022).

Perbedaan yang signifikan kadar LDL didapatkan pada kelompok K- dan K+ dengan nilai $p=0,012$ ($p<0,05$), sedangkan nilai $p=0,076$ didapatkan pada perbandingan antara K- dan P1 sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar LDL antara K- dan P1. Perbedaan yang signifikan kadar LDL didapatkan kembali pada perbandingan antara K- dengan P2 ($p=0,21$) dan P3 ($p=0,009$) dimana nilai p pada kedua kelompok tersebut $<0,05$.

Kelompok K+ dengan P1 tidak terdapat perbedaan yang signifikan karena $p=0,834$ ($p>0,05$). Hal serupa juga didapatkan pada perbandingan antara K+ dengan P2 dan P3 dimana $p=0,459$ pada perbandingan antara K+ dengan P2 dan $p=0,346$ pada perbandingan antara K+ dengan P3. Perbedaan yang tidak signifikan ini menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar LDL yang secara statistik tidak berbeda jauh. Kelompok K+ dengan rerata penurunan kadar LDL sebesar $(100,20 \pm 42,48)$ memiliki rerata kadar LDL yang hampir sebanding dengan kelompok P2 yang memiliki rerata kadar LDL sebesar $(104,00 \pm 45,28)$. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dengan dosis 360 mg/200grBB tikus/hari dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) dengan dosis 135 mg/200grBB tikus/hari memiliki kemampuan menurunkan kadar LDL yang hampir sebanding dengan simvastatin dosis 0,18 mg/200grBB tikus/hari (Nurbaiti *et al.*, 2017).

Hal serupa juga terjadi pada perbandingan antara kelompok P1 dan P2 dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar LDL antara P1 dengan P2 ($p=0,597$) dan P3 ($p=0,753$) yang keduanya menunjukkan $p>0,05$. Perbandingan pada kelompok P2 dan P3 didapatkan $p=0,035$ ($p<0,05$) sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan kadar LDL antara kelompok P2 dan P3.

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dengan dosis 120 mg/dL dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) dengan dosis 405 mg/dL memberikan hasil yang

lebih efektif untuk menurunkan kadar LDL. Hal ini terjadi diduga karena pada dosis kunyit yang lebih tinggi, kurkumin mampu meminimalkan kadar kolesterol dengan cara mendorong aktivasi enzim *hepatic cholesterol-7 α -hydroxylase* (CYP7A1) yang akan mempercepat kolesterol menjadi asam empedu sehingga kolesterol dalam hepar akan menurun. Menurunnya kadar kolesterol dalam hepar akan berpengaruh pada meningkatnya jumlah reseptor LDL di hepar dalam memenuhi kebutuhan kolesterol, sehingga akan meningkatkan ambilan LDL pada darah diikuti penurunan kadar kolesterol LDL, dengan demikian kadar LDL dapat turun lebih signifikan (Pratiwi *et al.*, 2016).

Flavonoid dalam belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) juga terbukti dapat menurunkan kadar LDL, selain kurkumin pada kunyit (*Curcuma longa L.*), yang menurunkan kadar LDL. Sejalan dengan penelitian sebelumnya, flavonoid ini dapat menurunkan kadar LDL dalam darah dengan cara menurunkan aktivitas enzim *acyl-CoA cholesterol acyl transferase* (ACAT) yang berfungsi untuk menurunkan esterifikasi kolesterol pada usus dan hepar, serta dapat menghambat kerja enzim *3-hidroxy-3-methyl-glutaryl-CoA* (HMG-CoA) yang akan menghambat proses terjadinya sintesis kolesterol (Fauziah *et al.*, 2018).

Keterbatasan dalam penelitian ini diantaranya adalah kondisi tikus pada kelompok normal yang kemungkinan sudah memiliki kadar LDL yang tinggi tanpa perlakuan induksi pakan tinggi lemak, tidak melakukan kontrol pada variabel perancu yang mungkin mempengaruhi hasil LDL seperti pemberian pakan yang tidak merata antar sampel dan berat badan tiap sampel sebelum dan sesudah perlakuan. Penelitian ini juga tidak menyatakan zat aktif yang paling berperan dalam menurunkan kadar LDL dalam kombinasi belimbing wuluh (flavonoid, tanin, saponin, pektin) dan kunyit (kurkumin).



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian eksperimental laboratorik mengenai pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap LDL pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi pakan tinggi lemak, dapat disimpulkan sebagai berikut :

- 5.1.1 Kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) terbukti dapat menurunkan kadar LDL pada tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak, dengan rerata penurunan kadar LDL pada kelompok P1 sebesar $(118,00 \pm 64,71$ mg/dL).
- 5.1.2 Kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) terbukti dapat menurunkan kadar LDL pada tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak, dengan rerata penurunan kadar LDL pada kelompok P2 sebesar $(104,00 \pm 45,28$ mg/dL).
- 5.1.3 Kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) terbukti dapat menurunkan kadar LDL pada tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak, dengan rerata penurunan kadar LDL pada kelompok P3 sebesar $(78,00 \pm 4,69$ mg/dL).

- 5.1.4 Kelompok P2 (dosis ekstrak belimbing wuluh 360 mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 135 mg/200grBB/hari) dapat menurunkan kadar LDL mencapai $(104,00 \pm 45,28 \text{ mg/dL})$ dimana angka ini hampir setara dengan K+ (simvastatin dosis 0,18 mg/200grBB/hari) yang memiliki rerata kadar LDL $(100,20 \pm 42,48 \text{ mg/dL})$.
- 5.1.5 Kelompok P3 (dosis ekstrak belimbing wuluh 120 mg/200grBB/hari dan ekstrak kunyit 405 mg/200grBB/hari) merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar LDL hingga rerata mencapai $(78,00 \pm 4,69 \text{ mg/dL})$.

5.2 Saran

- 5.2.1 Bagi peneliti yang akan melakukan penelitian selanjutnya dapat melakukan pengukuran kadar lemak lainnya seperti kolesterol total, HDL, maupun trigliserid.
- 5.2.2 Perlu dilakukan pengujian terhadap toksisitas kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) untuk mengetahui keamanan penggunaan kombinasi ekstrak tersebut dalam jangka panjang.
- 5.2.3 Perlu dilakukan pengujian kadar zat aktif flavonoid, pektin, tanin, dan saponin pada belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) serta kadar zat aktif kurkumin pada kunyit (*Curcuma longa L.*).
- 5.2.4 Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) terhadap LDL dengan dosis yang lebih bervariasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggoro, D. S. dan Astuti, Y. 2015. *Pengaruh Pemberian Jus Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.) terhadap Kadar HDL dan LDL-Kolesterol pada Tikus Putih Hiperkolesterolemia*. Yogyakarta: Mutiara Medika, 15(2), pp. 89–95.
- Ardhani, S., Kurniawaty, E., Putri, G. 2017. *Efektivitas Ekstrak Kunyit (Curcuma domestica) Sebagai Terapi Non Farmakologi Dislipidemia dan Antiaterosklerosis The Effectivity of Curcuma (Curcuma domestica) Extract as Non Pharmacology Therapy of Dyslipidemia and Antiatherosclerosis*. Lampung: Medula, 7(5), pp. 194–198.
- Artha, C., Mustika, A. dan Sulistyawati, S. W. 2017. *Pengaruh Ekstrak Daun Singawalang Terhadap Kadar LDL Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia*. Surabaya: eJournal Kedokteran Indonesia, 5(2), pp. 105–109.
- Asgari, S., Abdi, H., Hezaveh, A., Moghisi, A., Etemad, K., Beni, H., Khalili, D. 2018. *The Burden of Statin Therapy based on ACC/AHA and NCEP ATP-III Guidelines: An Iranian Survey of Non-Communicable Diseases Risk Factors*. Tehran: Scientific Reports, 8(1), pp. 1–7.
- Asnia, M., Ambarwati, N. S. S. dan Siregar, J. S. 2019. *Pemanfaatan Rimpang Kunyit (Curcuma Domestica Val.) Sebagai Perawatan Kecantikan Kulit*. Jakarta: Prosiding SENDI_U 2019.
- Baratzadeh, F., Butler, A. dan Kesharwani, P. 2022. *Effects Of Curcumin On Low-Density Lipoprotein Oxidation: From Experimental Studies To Clinical Practice*. Mashhad: EXCLI Journal, pp. 840–851.
- Doja, B. C. D., Rame, M. M. T. dan Rengga, M. P. E. 2020. *Uji Aktivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Metanol Buah Belimbing Wuluh (Averrhoa Bilimbi Linn.) Pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Galur Wistar*. Kupang: CHMK Pharmaceutical Scientific Journal Volume 3 Nomor 2, 3.
- Fauziah, F., Uthia, R. dan Musdar, M. 2018. *Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa Bilimbi L .) Terhadap Kadar Kolesterol Total Dan LDL Pada Mencit Putih Jantan Hiperkolesterolemia*. Padang: Jurnal Farmasi Higea, 10(2), pp. 116–125.
- Hasim, H., Arifin, Y., Andrianto, D., Faridah, D. 2019. *Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi) sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi*. Bogor: Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan, 8(3), p. 86.
- Ihsan, S., Leorita, M. dan Daud, I. Y. 2020. *Efektivitas Terapi Statin pada Pasien Pasca Stroke Iskemik*. Kendari: Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan, 6(1), pp. 27–32.

- Insan, R. R., Faridah, A., Yulastri, A., Holinesti, R. 2019. *Using Belimbing Wuluh (Averhoa blimbi L.) as a Functional Food Processing Product*. Padang: Jurnal Pendidikan Tata Boga dan Teknologi, 1(1), pp. 47–55.
- Katzung. 2014. *Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 12*.
- Kusbiantoro, D. dan Purwaningrum, Y. 2018. *Pemanfaatan Kandungan Metabolit Sekunder Pada Tanaman Kunyit Dalam Mendukung Peningkatan Pendapatan Masyarakat Utilization Of Secondary Metabolite In The Turmeric Plant To Increase Community Income*. Bandung: Kultivarsari, 17(1), pp. 544–549.
- Laporan Nasional Riskesdas. 2018. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, p. 198.
- Lawuningtyas, A., Sidharta, B., Ebtavanny, T., Minanga, E. 2020. *Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Ketepatan Penggunaan Obat Simvastatin Correlation between Hypercholesterolemic Patient ' s Knowledge and Simvastatin Use in Malang Retail Pharmacies*. Malang: Pharmaceutical Journal Of Indonesia, 5(2), pp. 91–96.
- Marco Sentosa, Tyas Rini Saraswati, S. T. 2017. *Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) Kuning Telur Puyuh Jepang (Coturnix coturnix japonica L .) setelah Pemberian Tepung Kunyit (Curcuma longa L .) pada Pakan Low Density Lipoprotein (LDL)*. Semarang: Buletin Anatomi dan Fisiologi Volume 2 Nomor 1.
- Meisy Handayani, A. S. 2019. *Penggunaan Statin pada Pasien Hiperkolesterolemia*. Jakarta: Majalah Kedokteran UKI, 35(2), pp. 44–48.
- Naim, Muh. Rizman., Sri, Sulastri., Hadi, S. 2019. *Gambaran Hasil Pemeriksaan Kadar Kolesterol pada Penderita Hipertensi di RSUD Syekh Yusuf Kabupaten Gowa*. Gowa: Jurnal Media Laboran, 9(2), pp. 33–38.
- NCEP ATP III. 2001. *ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference*.
- Nobiola, R. K., Triwahyuni, T., Triswanti, N. 2020. *Uji Sensitivitas Kunyit Kuning dan Kunyit Putih Terhadap Bakteri Pencemar Susu*. Lampung: Jurnal Ilmu Kesehatan ARTERI, 1(4), pp. 263–269.
- Nurbaiti, Satriansyah, M. F. dan Gustine, R. 2017. *Efektivitas Ekstrak Belimbing Wuluh (Avorrhea Belimbi L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total, High-Density Lipoprotein (HDL), dan Low-Density Lipoprotein (LDL) pada Tikus Putih Hiperkolesterolemia*. Cirebon: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan, 3(1), pp. 28–38.
- Othman, F. A., Hashim, N., Abdullah, N., Hamid, A. A. 2019. *Toxicity Evaluation of A. Bilimbi L. Fruit Extract on Haematological and Histopathological Analysis in Animal Model*. Selangor: Pharm Journal, pp. 39–43.
- Pamungkas, F. A. dan Krisnan, R. 2017. *Pemanfaatan Sari Kedelai Sebagai*

- Bahan Pengencer Pengganti Kuning Telur Untuk Kriopreservasi Spermatozoa Hewan*. Bogor: Jurnal Penelitian dan Pengembangan Pertanian, 36(1), p. 21.
- Perkeni. 2021. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia 2021*. Jakarta.
- Permenkesri. 2016. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 Tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Pratiwi, H., Winarso, D. dan Handoyo, N. 2016. *Kadar Low Density Lipoprotein Dan Gambaran Histopatologi Hepar Pada Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 1 Dengan Pemberian Ekstrak Etanol Curcuma Longa L*. Malang: Jurnal Ilmu dan Teknologi Hasil Ternak, 11(1), pp. 1–7.
- Putri, N. A. dan Sri Gumilar, M. 2019. *Efek Hipolipidemik Alpukat (Persea Americana) Pada Hiperkolesterolemia: Literatur Review*. Lampung: Jurnal Bahana Kesehatan Masyarakat (Bahana of Journal Public Health), 3(2), pp. 108–114.
- Riesanti, D. G., Padaga, M. C. dan Herawati. 2013. *Kadar HDL, Kadar LDL dan Gambaran Histopatologi Aorta Pada Hewan Model Tikus (Rattus norvegicus) Hiperkolesterolemia Dengan Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (Dendrophthoe pentandra)*. Malang.
- Riskesdas. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Roihatul, M. 2015. *Evidence Based Kurkumin Dari Tanaman Kunyit (Curcuma Longa) Sebagai Terapi Kanker Pada Pengobatan Modern*. Malang: Jurnal Farma Sains Vol. 1 (1) Juli 2015 28, 1(1), pp. 28–41.
- Rosyida, R., Mintarsih, S., Ambarwati, R., Larasati, M. 2018. *Efektifitas Pemberian Jus Jambu Biji Terhadap Kadar Kolesterol Total Pada Pralansia Overweight*. Semarang: Jurnal Riset Gizi, 6(2), p. 31.
- Roy, A., Rv, G. dan Lakshmi, T. 2011. *Averrhoa bilimbi Linn–Nature’s Drug Store- A Pharmacological Review*. Chennai: International Journal of Drug Development & Research 3(3), pp. 101–106.
- S, T. and Pattan, D. N. 2022. *Composition and Health Benefits of Turmeric (Curcuma longa)*. Karnataka: International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology, 10(2), pp. 658–670.
- Saraswati, R. A. dan Setyaningsih, E. 2018. *Potensi Tanaman Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi) Terhadap Beberapa Penyakit Pada Sistem Cardiovascular*. Surakarta: Prosiding Seminar Nasional Pendidikan Biologi dan Saintek III, p. Pp 155-160.
- Saridewi, A. I., Bogoriani, N. W. dan Suarya, P. 2018. *Aktivitas Ekstrak Metanol Rimpang Kunyit Putih (Curcuma zedoaria Rosc.) Sebagai Hipolipidemia*

- Pada Tikus Wistar Putih Obesitas Dengan Diet Tinggi Kolesterol*. Bali: Jurnal Kimia 12 (2), Juli 2018: 140-146, pp. 140–146.
- Sendy, A. M. dan Widodo, A. 2019. *Pengaruh Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa Blimbi L.) Terhadap Kadar Kolesterol Ldl Serum Tikus Wistar (Rattus Norvegicus) Hiperkolesterolemia*. Semarang: Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro), 8(2), pp. 642–652.
- Septaningtyas, A. and Kurniawati, F. 2022. *Adverse Drug Reactions Obat Golongan Statin pada Terapi Hiperlipidemia di Asia*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Simorangkir, H. A. H. 2020. *Mikroenkapsulasi Kombinasi Curcumin pada Kunyit (Curcuma Longa) dan Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) pada Daun Teh Hijau (Camellia Sinensis): Inovasi Terapi Pencegahan Diabetik Retinopati pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2*. Medan: SCRIPTA SCORE Scientific Medical Journal, 1(2), p. 11.
- Wahyuningrum, M. R. dan Probosari, E. 2012. *Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (Carica Papaya L.) Terhadap Kadar Trigliserida Pada Tikus Sprague Dawley Dengan Hiperkolesterolemia*. Semarang: Journal of Nutrition College, 1(1), pp. 192–198.
- Wardhani, F. M. dan Tanjung, F. A. 2021. *Kadar Serum Lipid Model Tikus Wistar Diabetik Dengan Terapi Ekstrak Kunyit Putih*. Medan: 118 J Indon Med Assoc, Volum: 71, Nomor: 3.
- Widiatami, T., Widyawati, M. N. dan Admini, A. 2018. *Study Literature Tentang Pemberian Minuman Kunyit Asam Terhadap Tingkat Nyeri Menstruasi Pada Remaja Putri [Literature Study for Curcumin Tamarind on Menstrual Pain Levels in Young Women*. Pangkalan Bun: Jurnal Kebidanan, 8(2), p. 139.
- Zalukhu, Y., Purnamaningsih, S. M., Taufik, N., Suwarso. 2016. *Small Dense Low Density Lipoprotein with Angiographically Atherosclerosis in Coronary Heart Disease*. Surabaya: Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory, 22(3), pp. 263–267.