

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK AKUADES BAWANG LANANG (*ALLIUM SATIVUM*) DAN SIMVASTATIN TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA SERTA KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS MODEL HIPERLIPIDEMIA

Karya Tulis Ilmiah

**Untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



oleh:

**Minerva Pratama Geodesi
20711179**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2024**

**THE EFFECT OF THE COMBINATION OF AQUADES EXTRACT OF SINGLE
GARLIC (*ALLIUM SATIVUM*) AND SIMVASTATIN ON THE LEVELS OF
TRIGLYCERIDES AND TOTAL CHOLESTEROL IN HYPERLIPIDEMIA MODEL
RATS**

Scientific Writing

**as A Requirement for the
Degree of Undergraduate Program in Medicine**

Undergraduate Program in Medicine



by:

**Minerva Pratama Geodesi
20711179**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK AKUADES BAWANG LANANG (*ALLIUM SATIVUM*) DAN SIMVASTATIN TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA SERTA KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS MODEL HIPERLIPIDEMIA

Karya Tulis Ilmiah

Disusun dan Diajukan oleh:



**Telah diseminarkan tanggal: 16 Mei 2024
dan telah disetujui oleh:**

Penguji

**dr. Asri Hendrawati, M. Sc.
NIK 097110416**

Pembimbing

**dr. Erlina Marfianti, M. Sc., Sp. PD.
NIK 017110407**

**Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**

**dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes
NIK 017110413**



**Disahkan
Dekan**

**Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M. Kes
NIK 017110409**

HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Minerva Pratama Geodesi
NIM : 20711179
Judul KTI : Pengaruh Kombinasi Ekstrak Akuades Bawang Lanang (*Allium Sativum*) Dan Simvastatin Terhadap Kadar Trigliserida Serta Kolesterol Total Pada Tikus Model Hiperlipidemia
Pembimbing : dr. Erlina Marfianti, M.Sc, Sp. PD.

Dengan ini menyatakan bahwa (pilihan diberi tanda \surd) :

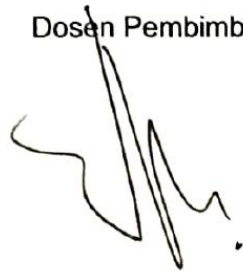
- Memberi Izin** kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).
- Memberi Izin** kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 25 Mei 2024

Dosen Pembimbing

Yang Menyatakan



dr. Erlina Marfianti, M.Sc., Sp. PD.
NIK 017110407

Minerva Pratama Geodesi
NIM 20711179

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
HALAMAN PERNYATAAN.....	ix
KATA PENGANTAR.....	x
INTISARI.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.3.1 Tujuan umum.....	2
1.3.2 Tujuan khusus.....	3
1.4 Keaslian Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Hiperlipidemia.....	6
2.2 Simvastatin.....	9
2.3 Bawang Lanang.....	12
2.4 Pengaruh Simvastatin dan Bawang Lanang Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida.....	14
2.5 Kerangka Teori.....	17
2.6 Kerangka Konsep Penelitian.....	17
2.7 Hipotesis.....	17
BAB III. METODE PENELITIAN.....	18
3.1 Jenis dan Desain Penelitian.....	18
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	18
3.3 Subyek Penelitian.....	18
3.3.1 Populasi.....	18
3.3.2 Besar sampel.....	18
3.3.3 Cara pengambilan sampel.....	18
3.3.4 Kriteria Inklusi.....	19
3.3.5 Kriteria Eksklusi.....	19
3.4 Identifikasi Variabel.....	19
3.4.1 Variabel Bebas.....	19
3.4.2 Variabel Terikat.....	19
3.4.3 Variabel Pengganggu.....	19
3.5 Definisi Operasional.....	19
3.5.1 Tikus Model Hiperlipidemia.....	19
3.5.2 Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida.....	20
3.5.3 Ekstrak Akuades Bawang Lanang.....	20
3.5.4 Simvastatin.....	20
3.6 Instrumen Penelitian.....	20
3.6.1 Alat Penelitian.....	20
3.6.2 Bahan Penelitian.....	21
3.7 Alur Penelitian.....	21

3.7.1 Aklimatisasi Hewan Coba	21
3.7.2 Pembuatan Ekstrak Akuades Bawang Lanang	22
3.7.3 Induksi Hiperlipidemia dengan <i>High Fat Diet</i> (HFD)	22
3.7.4 Intervensi Simvastatin dan Ekstrak Akuades Bawang Lanang	22
3.7.5 Pengambilan dan Analisis Sampel Serum kolesterol total dan trigliserida	22
3.8 Analisis Data.....	22
3.9 Etika Penelitian.....	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Hasil Induksi Hiperlipidemia.....	24
4.2 Hasil Intervensi Agen.....	24
4.3 Analisis Perbedaan Antar Kelompok Uji.....	26
4.4 Pembahasan	28
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	32
5.1 Simpulan	32
5.2 Saran.....	32
DAFTAR PUSTAKA.....	33
LAMPIRAN	37

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	3
Tabel 2. Klasifikasi hiperlipidemia (Nouh <i>et al.</i> , 2019).	9
Tabel 3. Nilai interpretasi profil lipid darah pada manusia (Nouh <i>et al.</i> , 2019).....	9
Tabel 4. Karakteristik obat statin (Ward <i>et al.</i> , 2019).	11
Tabel 6. Parameter Berat Organ dan Serum Profil Lipid (Suanarunsawat <i>et al.</i> , 2011).	24
Tabel 7. Hasil <i>paired sample t test</i> kolesterol total pada semua kelompok	25
Tabel 8. Hasil <i>paired sample t test</i> trigliserida pada semua kelompok	26
Tabel 9. Hasil uji perbandingan kolesterol total dan trigliserida antar kelompok.	26
Tabel 10. Hasil uji <i>post-hoc bonferroni</i> pada data kolesterol total.	27
Tabel 11. Hasil uji <i>post-hoc bonferroni</i> pada data trigliserida.....	27

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Metabolisme lipid dan kolesterol.....	7
Gambar 2. Sintesis <i>de novo</i> kolesterol.....	8
Gambar 3. Struktur kimia dari statin.....	10
Gambar 4. Mekanisme terjadinya <i>statin-associated muscle symptoms</i> (SAMS).....	11
Gambar 5. Bawang lanang atau bawang putih siung tunggal.....	12
Gambar 6. Metabolisme zat alliin dalam bawang putih.....	13
Gambar 7. Mekanisme kerja obat statin.....	14
Gambar 8. Aktivitas <i>allicin</i> dalam biosintesis kolesterol melalui inhibisi HMG-CoA reductase.....	15
Gambar 9. Aktivitas allicin dan capsaicin dalam meningkatkan efluksi kolesterol.....	16
Gambar 10. Mekanisme aksi berbagai zat bioaktif herbal dalam regulasi kolesterol.....	16
Gambar 11. Kerangka teori.....	17
Gambar 12. Kerangka konsep.....	17
Gambar 13. Alur penelitian.....	21

HALAMAN PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini.

Nama : Minerva Pratama Geodesi
NIM : 20711179
Judul KTI : Pengaruh Kombinasi Ekstrak Akuades Bawang Lanang (*Allium Sativum*) Dan Simvastatin Terhadap Kadar Trigliserida Serta Kolesterol Total Pada Tikus Model Hiperlipidemia
Pembimbing : dr. Erlina Marfianti, M.Sc, Sp. PD.

Menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya tanpa paksaan atau tekanan dari pihak manapun. Saya bersedia bertanggung jawab secara hukum apabila terdapat hal-hal yang tidak benar dalam karya tulis ini.

Yogyakarta, 26 Mei 2024



METERAI
TEMPEL
BA7C6ALX103098169

Minerva Pratama Geodesi
20711179

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah, puji syukur kita panjatkan kepada Allah SWT atas ridho dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Shalawat serta salam juga senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang telah membawa kita dari zaman kegelapan menuju jalan yang terang yaitu Islam. Karya tulis ilmiah (KTI) yang berjudul "Pengaruh Kombinasi Ekstrak Akuades Bawang Lanang (*Allium Sativum*) Dan Simvastatin Terhadap Kadar Trigliserida Serta Kolesterol Total Pada Tikus Model Hiperlipidemia" disusun sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia.

Berbagai bantuan, bimbingan, dan arahan senantiasa turut berperan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini. Masukan dari berbagai pihak membuat penulis dapat melewati segala hambatan dalam proses penulisan sehingga karya tulis ilmiah ini dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya. Untuk itu penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah berperan, khususnya kepada :

1. Prof. Fathul Wahid, S.T., M.Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Islam Indonesia
2. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M. Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
3. dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M. Kes. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia
4. dr. Erlina Marfianti, M.Sc. Sp. PD. selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, nasihat serta motivasi dalam penyelesaian karya ini.
5. dr. Asri Hendrawati, M.Sc. selaku Dosen Penguji yang juga turut memberi arahan dan masukan sehingga karya tulis ilmiah ini menjadi lebih baik.
6. dr. Eko Andriyanto, M. Sc. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberi dukungan dan membersamai penulis selama masa studi di Fakultas Kedokteran.
7. Kedua orang tua penulis, Bapak Meridian Geodesi dan Ibu Novie Soesilowati atas dukungan, doa, dan kasih sayangnya yang menjadi motivasi utama penulis untuk menyelesaikan karya ini.
8. Tim penelitian, khususnya Aulia Daffa Ridwan Swandono, Dafi Irsan Satria, Syafira Elfa Ramadhan, Rahmat Hidayat Nur Ilhami, Hisyam Hartaman Putra, Sri Wahyuni Evi Nafisyah, Mishbakhul Luthfi, Piawai Trisulo, Cira Athifa Hapsari, Naura Athiya, Diandra Berliana, dan Diah Ariani yang telah bekerja sama terutama dalam proses penelitian.
9. Kepada pihak lain yang tidak bisa disebutkan namanya satu persatu, yang turut membantu dalam proses pengerjaan karya tulis ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk penyempurnaan dalam penelitian selanjutnya. Penulis juga menyampaikan permohonan maaf atas segala kekurangan dan kekhilafan yang ada dalam penulisan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak. Aamiin.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, 26 Mei 2024



Minerva Pratama Geodesi
20711179

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK AKUADES BAWANG LANANG (*ALLIUM SATIVUM*) DAN SIMVASTATIN TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA SERTA KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS MODEL HIPERLIPIDEMIA

Minerva Pratama Geodesi¹, Erlina Marfianti², Asri Hendrawati³

¹Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

²Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

³Departemen Biokimia dan Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang: Hiperlipidemia merupakan penyakit yang ditandai dengan elevasi abnormal dari profil lipid tubuh, seperti trigliserida dan kolesterol total. Bawang lanang merupakan salah satu jenis bawang putih memiliki berbagai manfaat dalam zat aktifnya, salah satunya adalah sebagai antihiperlipidemik. Aktivitasnya tersebut diharapkan dapat dengan sinergis dengan terapi standar saat ini serta dapat menurunkan efek samping yang dapat diakibatkan oleh terapi tersebut.

Tujuan Penelitian: Penelitian ini memiliki target untuk dapat mengetahui apakah kombinasi dari ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin memiliki potensi yang lebih baik dibandingkan simvastatin tunggal.

Metode Penelitian: Penelitian *true experimental pretest-post test group design* ini menggunakan subjek penelitian berupa tikus putih jantan galur wistar. Sebanyak 24 subjek penelitian dibagi menjadi empat kelompok setelah induksi diet tinggi lemak selama 28 hari menjadi kelompok K(+), K(-), P1, dan P2 dengan perlakuan secara berturut-turut adalah simvastatin, tanpa intervensi, ekstrak bawang, serta simvastatin dan ekstrak bawang. Perlakuan dilakukan selama 14 hari yang kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan menggunakan metode spektrofotometer.

Hasil: Perbedaan pretes dan postes secara umum tidak menunjukkan hasil yang signifikan, tetapi perbandingan antar kelompok pada parameter kolesterol total menunjukkan hasil yang signifikan dengan nilai $p < 0,05$, tetapi pada parameter trigliserida, hasil tidak signifikan yang ditunjukkan dengan nilai $p > 0,05$.

Simpulan: Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat pengaruh yang signifikan dari kombinasi ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol total, tetapi tidak terdapat pengaruh yang signifikan dalam menurunkan kadar trigliserida.

Kata Kunci: hiperlipidemia, bawang lanang, simvastatin, trigliserida, kolesterol total

THE EFFECT OF THE COMBINATION OF AQUADES EXTRACT OF SINGLE CLOVE GARLIC (*ALLIUM SATIVUM*) AND SIMVASTATIN ON THE LEVELS OF TRIGLYCERIDES AND TOTAL CHOLESTEROL IN HYPERLIPIDEMIC MODEL RATS

Minerva Pratama Geodesi¹, Erlina Marfianti², Asri Hendrawati³

¹Medical Student, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

³Department of Biochemistry and Nutrition, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

ABSTRACT

Background: Hyperlipidemia is a disease characterized by abnormal elevation of the body's lipid profile, such as triglycerides (trigliserida) and total cholesterol (kolesterol total). Single clove garlic has various benefits in its active substances, one of which is as an antihyperlipidemic. It is hoped that this activity can be synergistic with current standard therapy and can reduce side effects that can be caused by this therapy.

Objective: This research aims to find out whether the combination of aquades extract of garlic and simvastatin has better potential than simvastatin alone.

Methods: This true experimental pretest-post test group design research used subjects in the form of male white Wistar rats. A total of 24 subjects were divided into four groups after induction of a high fat diet for 28 days into K(+), K(-), P1, and P2 with treatments namely simvastatin, without intervention, garlic extract, and simvastatin and garlic extract. The treatment was carried out for 14 days, which was then continued with examination using the spectrophotometer method.

Results: The differences between pretest and posttest generally did not show significant results, but the comparison between groups on the kolesterol total parameters showed significant results with a p value <0.05, but on the trigliserida parameters, the results were not significant as shown with a p value >0.05.

Conclusion: Based on the results of this study, there is a significant effect of the combination of aquades extract of single clove garlic and simvastatin in reducing kolesterol total levels, but there is no significant effect in reducing trigliserida levels.

Keywords: hyperlipidemia, single clove garlic, simvastatin, triglycerides, total cholesterol

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Hiperlipidemia merupakan suatu penyakit tidak menular yang ditandai dengan peningkatan kadar lipid dan kolesterol dalam darah, seperti trigliserida dan kolesterol total (Adnan *et al.*, 2022). Keadaan tersebut dapat menjadi penyebab utama dari penyakit-penyakit kardiovaskular, seperti aterosklerosis, stroke, dan penyakit jantung iskemia (Shattat, 2014; Stewart *et al.*, 2020). Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019, penyakit kardiovaskular telah mengakibatkan 32% dari keseluruhan kematian di dunia atau sebanyak 17,9 juta jiwa. Data dari Kementerian Kesehatan (Kemkes) RI 2021 juga melaporkan bahwa kematian akibat penyakit kardiovaskular di Indonesia mencapai 651.481 penduduk per tahunnya. Tingginya risiko kematian dari penyakit kardiovaskular akibat dari hiperlipidemia ini disebabkan karena semakin meningkatnya gaya hidup yang tidak sehat, seperti diet yang tidak terkontrol (tinggi gula, garam, dan lemak), obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik.

Terapi farmakologis standar untuk hiperlipidemia adalah obat-obatan kelas statin. Beberapa obat yang masuk dalam kelas ini adalah simvastatin, atorvastatin, dan rosuvastatin. Obat ini telah terbukti dapat memperbaiki kolesterol dan lipid dengan menginhibisi aktivitas enzim *HMG-coenzyme A reductase* sehingga dapat menurunkan risiko komplikasi dari hiperlipidemia (Shattat, 2014). Terapi hiperlipidemia cenderung memerlukan waktu yang lama. Penggunaan obat statin yang berkepanjangan diketahui akan menyebabkan beberapa efek samping, seperti *rhabdomyolysis*, *statin-associated muscle symptoms* (SAMS), kardiomiopati, disfungsi ginjal, dan hepatotoksisitas (Thompson *et al.*, 2016; Ward *et al.*, 2019). Oleh karena itu, dibutuhkan terapi tambahan yang dapat meningkatkan efek terapeutik statin serta juga dapat menurunkan efek samping dari obat tersebut.

Bawang putih merupakan tanaman yang telah digunakan oleh masyarakat Indonesia baik sebagai rempah penyedap rasa makanan, maupun sebagai obat herbal tradisional dalam mengobati berbagai penyakit. Bawang putih memiliki banyak jenis yang salah satunya adalah bawang lanang atau bawang putih siung tunggal. Bawang putih tersebut diketahui memiliki jumlah zat bioaktif organosulfur yang lebih tinggi dibandingkan bawang putih biasa pada umumnya.

Ekstrak akuades dari bawang lanang ini diketahui mengandung *S-allyl-Lcysteines* (SAC), *allicin*, dan derivatnya, seperti *vinylthiophene*, *diallyl sulfide* (DAS), *diallyl disulfide* (DADS), dan *ajoene* (Moutia *et al.*, 2018; Sunu *et al.*, 2019). Zat bioaktif tersebut memiliki manfaat yang luas dalam kesehatan, seperti sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antihiperlipidemia (Majewski, 2014; Sukma *et al.*, 2018; Suleria *et al.*, 2015).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk memberikan dasar terkait terapi kombinasi antara obat standar dan obat herbal dalam kasus hiperlipidemia. Penelitian terkini terkait ekstrak bawang putih telah banyak dilakukan, termasuk dalam potensinya sebagai agen antihiperlipidemia pada tikus yang diinduksi *high fat diet* (HFD). Penelitian oleh Hewen *et al.* (2019) dan Yuniarifa *et al.* (2021), telah membuktikan bahwa ekstrak bawang putih secara signifikan dapat memperbaiki kadar kolesterol total pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*). Penelitian lain terkait ekstrak bawang putih siung tunggal juga telah dilakukan pada tikus wistar oleh Lestari *et al.* (2019) yang membuktikan aktivitas antihiperlipidemia oleh zat bioaktif bawang putih melalui inhibisi dari enzim *fatty acid synthase* serta aktivitas antiinflamasi melalui inhibisi dari aktivitas NFkB dan sitokin proinflamasi (Hewen *et al.*, 2019; Lestari *et al.*, 2019; Yuniarifa *et al.*, 2021).

Berdasarkan penelitian terdahulu tersebut, dapat diketahui bahwa penelitian terkait kombinasi antara ekstrak bawang lanang atau bawang putih siung tunggal dengan obat statin masih sangat terbatas sehingga perlu dilakukannya penelitian terkait untuk mengkaji lebih lanjut terkait dengan potensi agen tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini berfokus untuk mengetahui potensi ekstrak akuades bawang lanang sebagai agen antihiperlipidemia pendamping simvastatin terhadap kadar serum kolesterol total dan trigliserida pada tikus model hiperlipidemia.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh kombinasi ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin terhadap kadar serum kolesterol total dan trigliserida pada tikus model hiperlipidemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin dalam memperbaiki kadar serum kolesterol total dan trigliserida pada tikus model hiperlipidemia.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui apakah kombinasi dari ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin memiliki potensi yang lebih baik dibandingkan simvastatin tunggal
2. Mengetahui apakah kombinasi dari ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin memiliki potensi yang lebih baik dibandingkan ekstrak bawang lanang tunggal

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penelitian	Metode	Hasil	Perbandingan
<i>Amelioration of Single Clove Black Garlic Aqueous Extract on Dyslipidemia and Hepatitis in Chronic Carbon Tetrachloride Intoxicated Swiss Albino Mice</i> (Tran et al., 2018).	Desain penelitian eksperimental ini menggunakan <i>post-test only randomized control group</i> , hewan coba <i>Swiss albino mice</i> yang diinduksi dengan pemberian CCl ₄ oral selama 28 hari kemudian dilakukan analisis biokimia darah dan histologi hepar.	Ekstrak akuades bawang hitam siung tunggal secara signifikan dapat menurunkan hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia, tetapi tidak memberikan efek hepatoprotektif yang signifikan	Sediaan ekstrak menggunakan bawang hitam siung tunggal, sedangkan pada penelitian ini menggunakan bawang putih siung tunggal bersama dengan kombinasi bersama simvastatin
<i>Medicinal uses of single garlic in hyperlipidemia by fatty acid synthase enzyme inhibitory: molecular docking</i> (Lestari et al., 2019).	Penelitian eksperimental ini menggunakan metode <i>molecular docking</i> pada senyawa organosulfur bawang putih siung tunggal dibanding statin terhadap aktivitas enzim <i>fatty acid synthase</i> (FAS).	Senyawa organosulfur pada bawang putih siung tunggal berpotensi dalam menghambat aktivitas dari FAS.	Hanya menggunakan bawang putih siung tunggal saja, simvastatin hanya sebagai control serta penelitian tidak dilakukan pada hewan coba, sedangkan pada penelitian ini menggabungkan keduanya pada hewan coba tikus jantan galur <i>Sprague Dawley</i>

Tabel 1. Lanjutan

Penelitian	Metode	Hasil	Perbandingan
Perbedaan Efektivitas Simvastatin, Ekstrak Bawang Putih (<i>Allium Sativum</i>), Ekstrak Buah Naga Merah (<i>Hylocereus Polyrhizus</i>) dan Kombinasinya Terhadap Kadar LDL dan Kolesterol Total (Yuniarifa <i>et al.</i> , 2021).	Desain penelitian eksperimental ini adalah <i>pretest-posttest randomized control group</i> dengan melakukan pemeriksaan kadar LDL dan kolesterol total pada hewan coba tikus wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) yang diinduksi HFD selama 14 hari dan diintervensi dengan statin, ekstrak bawang putih, atau ekstrak buah naga selama 14 hari.	Ekstrak buah naga dan ekstrak bawang putih memiliki efektivitas yang paling baik dalam memperbaiki kadar kolesterol total dalam darah.	Menggunakan bawang putih biasa serta uji simvastatin hanya digunakan sebagai kontrol, sedangkan pada penelitian ini menggunakan bawang putih siung tunggal yg dikombinasikan dengan simvastatin

1.5 Manfaat Penelitian

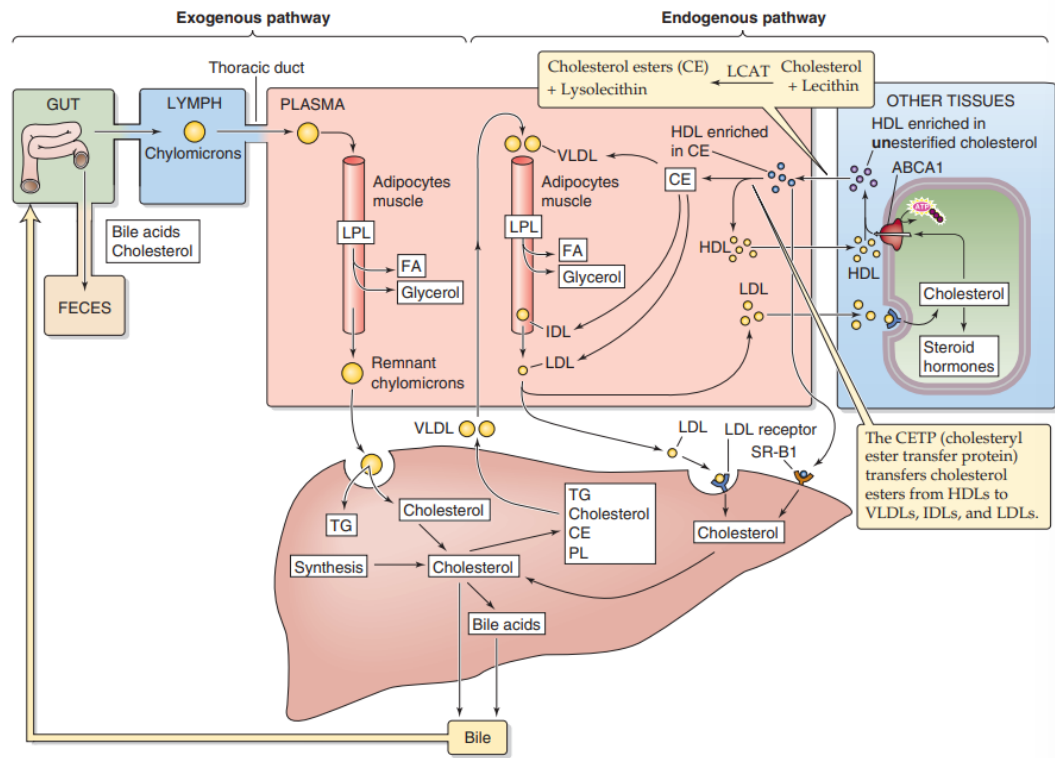
Manfaat penelitian ini bagi peneliti adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin terhadap kadar serum kolesterol total dan trigliserida pada tikus model hiperlipidemia. Penelitian ini juga diharapkan untuk dapat digunakan sebagai sumber penelitian selanjutnya. Masyarakat juga dapat menggunakan kombinasi obat standar dan obat herbal yang sudah dibuktikan secara *evidence-based* dalam penelitian ini. Institusi juga bisa mendapatkan manfaat dari penelitian ini dalam hal untuk lebih memotivasi mahasiswa agar lebih bergerak di bidang penelitian sekaligus sebagai kontribusi pengabdian masyarakat untuk menyelesaikan masalah yang ada.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperlipidemia

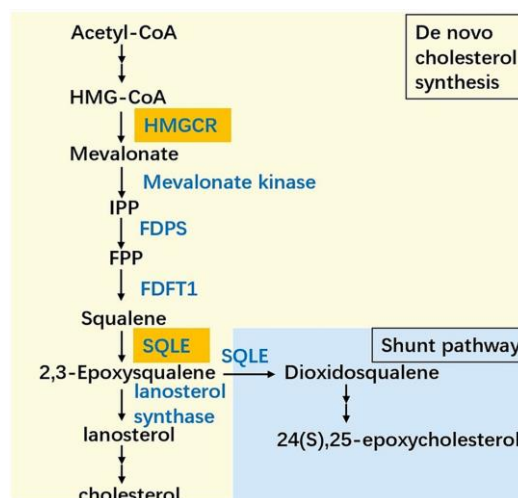
Hiperlipidemia merupakan elevasi abnormal pada trigliserida (trigliserida) dan kolesterol total (Adnan *et al.*, 2022). Trigliserida tersusun atas asam lemak bebas yang telah diabsorpsi oleh *intestinal* dan dikombinasikan dengan gliserol. Kolesterol merupakan hasil metabolisme dari kilomikron yang merupakan kombinasi antara trigliserida dengan kolesterol ester. Hasil metabolisme kilomikron membuahakan berbagai macam kolesterol, yaitu *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), serta *high density lipoprotein* (HDL) (Stewart *et al.*, 2020).

Metabolisme kolesterol (**Gambar 1**) terjadi dalam siklus eksogen di mana kilomikron masuk ke dalam hepar dan hasil degradasinya dilepaskan menuju vesica biliaris, serta siklus endogen di mana hasil degradasi kilomikron dilepaskan dalam bentuk VLDL menuju peredaran darah. Lipid diabsorpsi melalui pembuluh limfe dengan mengubahnya dalam bentuk kilomikron yang tersusun atas trigliserida, fosfolipid, kolesterol, dan apolipoprotein B-48. Kilomikron kemudian masuk ke dalam plasma dan menjadi *remnant chylomicron* yang tinggi konsentrasi kolesterolnya setelah kandungan trigliseridanya didegradasi oleh *lipoprotein lipase* (LPL) endotel pembuluh darah. Hasil degradasi LPL membentuk asam lemak dan gliserol yang akan dideposit pada jaringan adiposa tubuh. Kilomikron tinggi kolesterol selanjutnya akan masuk ke hepar melalui proses endositosis dengan bantuan dari reseptor *heparan sulfate proteoglycan syndecan-1* (Boron & Boulpaep, 2017; Stewart *et al.*, 2020).



Gambar 1. Metabolisme lipid dan kolesterol (Boron & Boulpaep, 2017)

Hepar sebagai organ utama yang memetabolisme kolesterol, selain mendapatkan kolesterol dari asupan diet kolesterol juga bisa mendapatkannya dari dua jalur lain, yaitu sintesis kolesterol *de novo* di hepar dan reabsorpsi LDL dari peredaran darah. Sintesis kolesterol *de novo* (**Gambar 2**) merupakan pembentukan kolesterol oleh tubuh di organ hepar utamanya (Boron & Boulpaep, 2017). Proses ini terjadi pada asetil-KoA yang diketahui mengalami reaksi enzimatik sebanyak 20 kali. Asetil-KoA pada awalnya diubah menjadi *HMG-CoA* oleh enzim *HMG-CoA synthetase* dan direduksi menjadi mevalonate oleh *HMG-CoA reductase*. Proses tersebut selanjutnya akan masuk ke *mevalonate pathway* yang diawali oleh enzim *mevalonate kinase* yang pada akhirnya akan didapatkan senyawa *squalene*. Senyawa tersebut selanjutnya akan dioksidasi oleh *squalene monooxygenase* (SQLE) menjadi *2,3-epoxysqualene* (Zou *et al.*, 2022).



Gambar 2. Sintesis *de novo* kolesterol (Zou *et al.*, 2022).

Senyawa *2,3-epoxysqualene* selanjutnya dapat diubah menjadi lanosterol dengan bantuan enzim *lanosterol synthase* yang akan berlanjut menjadi kolesterol. Selain itu, apabila enzim tersebut mengalami penurunan, senyawa tersebut akan masuk ke dalam *shunt pathway* dengan tambahan oksigenasi oleh SQLE menjadi dioxidosqualene yang selanjutnya menjadi *24(S),25-epoxycholesterol*. Senyawa inilah yang akan berperan sebagai ligan yang dapat meningkatkan aktivitas transporter A1 (ABCA1) pada hepar dengan berikatan pada reseptor X untuk meregulasi terjadinya efluksi kolesterol (Zou *et al.*, 2022).

Masuknya *remnant chylomicron* ke dalam hepar kemudian didegradasi menjadi kolesterol dan sisa dari trigliserida. Kedua zat tersebut, bersama dengan ester kolesterol, fosfolipase, dan apolipoprotein B-100 akan dilepaskan ke peredaran darah dalam bentuk VLDL. Zat ini bersifat tidak padat akibat tingginya konsentrasi trigliseridanya dan rendahnya kadar kolesterolnya. VLDL dalam plasma juga akan didegradasi oleh LPL yang menurunkan konsentrasi trigliseridanya menjadi IDL dan selanjutnya LDL yang bersifat sangat padat akibat rendahnya konsentrasi trigliserida serta tingginya kadar kolesterolnya (Boron & Boulpaep, 2017; Stewart *et al.*, 2020).

Tingginya kadar LDL akan sangat berbahaya dalam tubuh, terutama dalam memicu terjadinya penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, diperlukan respons tubuh yang berperan dalam menurunkan kadar LDL plasma tubuh. LDL dalam peredaran darah dapat berikatan dengan reseptor LDL hepar untuk didegradasi kembali. Selain itu, kadar LDL plasma juga dapat diturunkan dengan adanya HDL. Molekul ini memiliki kandungan yang sama dengan VLDL, IDL, dan LDL, kecuali

apolipoproteinnya adalah A-I dan A-II serta bersifat padat protein, serta rendah dalam konsentrasi trigliserida dan kolesterol. Maka dari itu, HDL memiliki kemampuan untuk menyerap molekul tinggi kolesterol dalam plasma, seperti LDL, yang kemudian dikembalikan menuju hepar untuk didegradasi kembali (Boron & Boulpaep, 2017).

Gangguan pada metabolisme tersebut dapat mengakibatkan keadaan abnormal pada kadar lipid dan kolesterol dalam berbagai bentuk. Hal ini dapat terjadi baik akibat adanya defek genetik, penyakit penyerta seperti obesitas, hipotiroidisme, dan diabetes mellitus tipe 2, maupun gaya hidup yang tidak sehat seperti konsumsi alkohol, diet tinggi lemak (*high fat diet*), serta *sedentary lifestyle* (Adnan *et al.*, 2022). Klasifikasi hiperlipidemia menurut Nouh *et al.* (2019) dijelaskan pada **tabel 2** di bawah yang membedakannya menjadi lima kelas dengan karakteristik elevasi abnormal pada setiap komponennya, seperti pada kilomikron, LDL, VLDL, dan IDL (Nouh *et al.*, 2019).

Tabel 2. Klasifikasi hiperlipidemia (Nouh *et al.*, 2019).

Class	Increased lipoprotein	Synonym
Type I	↑Chylomicrons	Familial Chylomicronemia
Type IIa	↑LDL	Familial hypercholesterolemia
IIb	↑LDL and VLDL	Familial combined hyperlipidemia
Type III	↑IDL	Familial dysbetalipoproteinemia
Type IV	↑VLDL	Familial hypertriglyceridemia
Type V	↑VLDL and Chylomicrons	Familial mixed hyperlipidemia

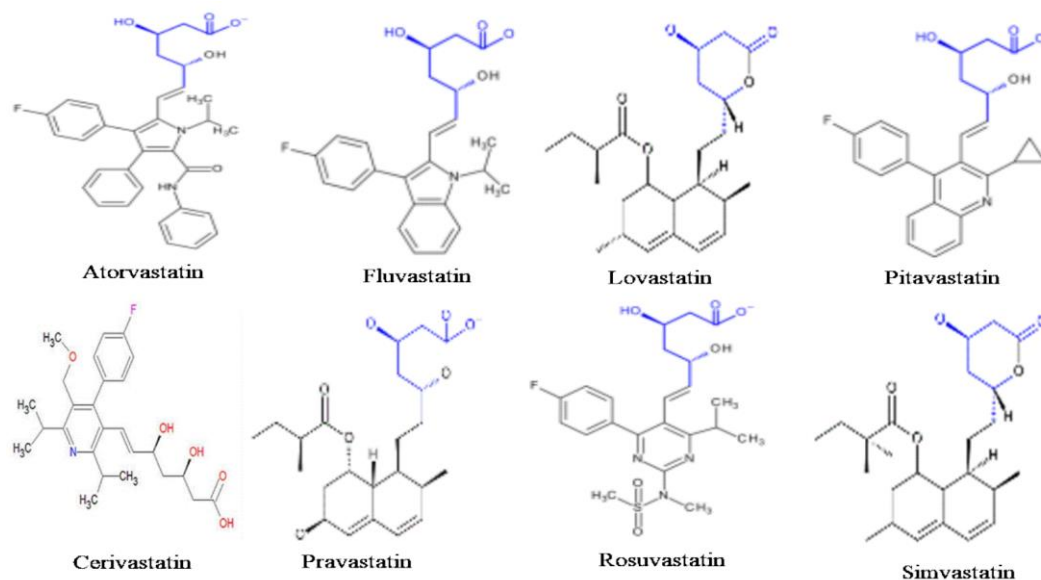
Tabel 3. Nilai interpretasi profil lipid darah pada manusia (Nouh *et al.*, 2019).

Serum lipids	Normal values	Desirable/low risk level	Border line/risk level	High risk level
VLDLC-cholesterol	10-30	<30		
LDL-cholesterol	80-150	<130	130-160	>160
HDL-cholesterol	35-60	>60	35-60	<35
Total -cholesterol	150-200	<200	200-240	>240
Serum triglycerides	50-150	<200	200-499	>500

2.2 Simvastatin

Simvastatin adalah obat golongan statin atau *hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA)* inhibitors. Obat ini berperan dalam mencegah biosintesis kolesterol tubuh melalui inhibisi dari enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase*. Berdasarkan dari asalnya, statin bisa didapat dari derivat fungi, seperti simvastatin, pravastatin, dan lovastatin, ataupun bisa didapat secara sintesis, seperti atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pitavastatin, dan rosuvastatin. Selain itu, obat ini juga dapat bersifat lipofilik maupun hidrofilik. Statin yang bersifat hidrofilik, seperti pravastatin dan rosuvastatin, diketahui memiliki aktivitas yang lebih rendah dibanding statin yang bersifat lipofilik.

Althanoon *et al.* (2020) menjelaskan bahwa hal ini disebabkan karena sifat hepatoselektivitas yang tinggi pada statin hidrofilik sehingga statin ini lebih cepat mengalami metabolisme dibandingkan statin lipofilik (Althanoon *et al.*, 2020).



Gambar 3. Struktur kimia dari statin (Althanoon *et al.*, 2020).

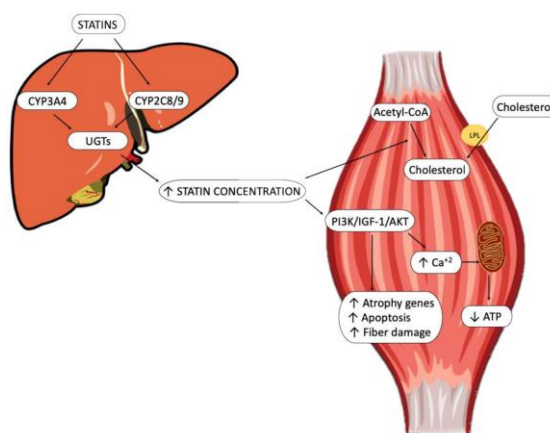
Simvastatin yang telah diadministrasikan per oral akan mencapai konsentrasi puncaknya dalam plasma dalam waktu 4 jam. Obat ini kemudian diabsorpsi tubuh akan mengalami aktivasi dari bentuk *inactive lactone* menjadi asam hidroksil melalui reaksi hidrolisis enzimatis oleh tubuh (Althanoon *et al.*, 2020; Ward *et al.*, 2019). Senyawa aktif simvastatin bersifat lipofilik sehingga dapat melakukan mekanisme aksinya melalui difusi pasif. Simvastatin dimetabolisme di hepar oleh enzim sitokrom P450, utamanya CYP3A4, menjadi senyawa aktif metabolit berupa *hydroxysimvastatin*, *hydroxymethylsimvastatin*, dan *exomethylenesimvastatin*. Klirens waktu paruh untuk simvastatin adalah 5 jam, selanjutnya metabolit obat ini akan dieliminasi utamanya melalui ekskresi biliaris sehingga dapat pula ditemukan di feses (Althanoon *et al.*, 2020; Bove *et al.*, 2017).

Tabel 4. Karakteristik obat statin (Ward *et al.*, 2019).

Drug Name	Derivative	Side Ring	Solubility	Form Administered	Metabolism	Clearance
Atorvastatin	Synthetic	Pyrrrole	Lipophilic	Active hydroxy acid	CYP3A4	Hepatic
Cerivastatin*	Synthetic	Pyridine	Lipophilic	Active hydroxy acid	Various CYP3A	Hepatic
Fluvastatin	Synthetic	Indole	Lipophilic	Active hydroxy acid	CYP2C9	Hepatic
Lovastatin	Fungal	Naphthalene	Lipophilic	Inactive lactone	CYP3A4	Hepatic
Pitavastatin	Synthetic	Quinoline	Lipophilic	Active hydroxy acid	Non-CYP450 Limited CYP2C9/19	Hepatic
Pravastatin	Fungal	Naphthalene	Hydrophilic	Active hydroxy acid	Non-CYP450	Hepatic and renal
Rosuvastatin	Synthetic	Pyrimidine	Hydrophilic	Active hydroxy acid	Non-CYP450 Limited CYP2C9/8	Hepatic and renal
Simvastatin	Fungal	Naphthalene	Lipophilic	Inactive lactone	CYP3A4	Hepatic

Aktivitas statin secara umum dapat menurunkan serum kolesterol LDL sebanyak 20-50%, trigliserida sebanyak 10-20%, serta meningkatkan serum HDL sebanyak 5-10% (Ramkumar *et al.*, 2016). Selain itu, statin juga dapat digunakan sebagai terapi kardiovaskular, terutama dengan *et causa* utama adalah akibat dari hiperlipidemia (Althanoon *et al.*, 2020).

Selain peran yang penting tersebut, statin ternyata juga diikuti dengan beberapa efek samping. Statin secara umum sering mengakibatkan gejala pada muskuloskeletal atau *statin-associated muscle symptoms* (SAMS) (**Gambar 4**). Hal ini disebabkan karena statin dapat menyebabkan penurunan uptake glukosa sehingga menyebabkan kelemahan dan nyeri otot. Selain itu, aktivasi dari jalur PI3K/IGF-1/Akolesterol total memicu terjadinya kerusakan pada serabut otot, apoptosis miosit, dan atrofi otot. Serum kreatinin kinase juga diketahui meningkat pada penderita SAMS (Ward *et al.*, 2019). Keadaan ini dapat menjadi lebih buruk, yaitu *rhabdomyolysis*, yang ditandai dengan gejala yang lebih berat dan peningkatan serum kreatinin kinase hingga 10 kali lipat (Ramkumar *et al.*, 2016).

**Gambar 4.** Mekanisme terjadinya *statin-associated muscle symptoms* (SAMS) (Ward *et al.*, 2019).

Statin juga diketahui dapat menurunkan aktivitas kanal kalsium pada pancreas. Keadaan tersebut dapat menurunkan sekresi insulin sehingga homeostasis glukosa darah tidak bisa dikontrol yang dapat mengakibatkan terjadinya diabetes mellitus. Selain itu, beberapa efek samping lain juga dapat mengakibatkan hepatotoksisitas serta gangguan neuropsikologis (Ward *et al.*, 2019).

2.3 Bawang Lanang

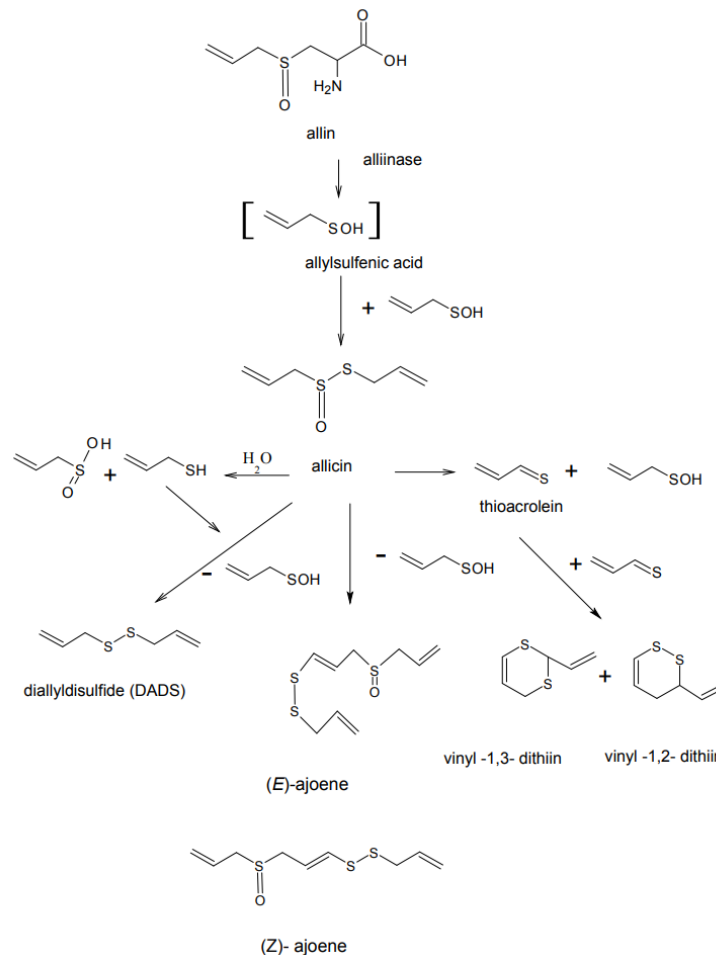


Gambar 5. Bawang lanang atau bawang putih siung tunggal

Bawang lanang atau bawang putih siung tunggal merupakan suatu tanaman yang memiliki zat-zat bioaktif yang berlimpah. Kandungan dalam bawang ini memiliki jenis yang sama dengan bawang putih pada umumnya, tetapi memiliki konsentrasi yang lebih tinggi (Lestari *et al.*, 2019). Zat-zat bioaktif yang terkandung adalah senyawa organosulfur, flavonoid, dan pectin. Senyawa organosulfur merupakan senyawa yang paling berperan sebagai antioksidan, anti-inflamasi, serta antihiperlipidemia. Senyawa ini merupakan turunan dari zat *alliin* (*S-allyl-L-cysteine sulfoxide*) yang akan terdegradasi apabila bawang putih tersebut dihancurkan sehingga enzim *alliinase* dalam vakuola sel terlepas dan mengubah *alliin* menjadi *allicin* (*[S-(2-propenyl)-2-propene-1-sulfinothioate*) (Majewski, 2014). Bawang lanang diketahui memiliki jumlah zat bioaktif organosulfur yang lebih tinggi dibandingkan bawang putih biasa pada umumnya. Kadar *allicin* dalam bawang putih biasa sekitar 180 mg/mL, sedangkan bawang lanang mencapai 268,2 mg/mL. Beberapa zat lain juga memiliki kadar yang lebih tinggi, seperti *alliin* yang mencapai 411,4 mg/mL, *E-ajoene* 251,4 mg/mL, dan *Z-ajoene* 251,4 mg/mL (Lestari *et al.*, 2019).

Senyawa *allicin* bersifat sangat tidak stabil sehingga mudah terdegradasi (**Gambar 6**). Ekstrak akuades dari bawang putih ini dapat mengandung senyawa

allicin yang masih utuh, maupun yang sudah terdegradasi menjadi derivatnya, yaitu *E*-ajoene, *Z*-ajoene, diallyl disulfide (DADS), vinyl-1,3-dithiin, dan vinyl-1,2-dithiin (Majewski, 2014; Moutia *et al.*, 2018; Sunu *et al.*, 2019).

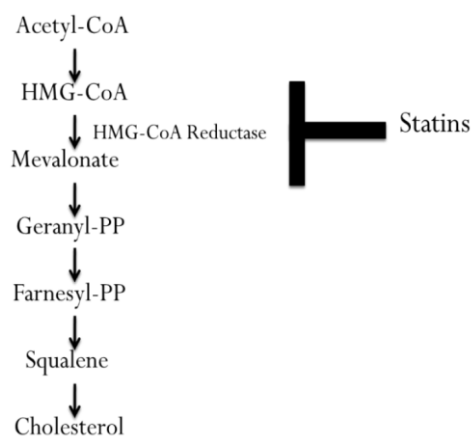


Gambar 6. Metabolisme zat alliin dalam bawang putih (Majewski, 2014).

Senyawa *allicin* dan derivatnya merupakan senyawa organosulfur yang paling poten sebagai agen antihiperlipidemia. Senyawa ini bersifat lipofilik yang sangat tidak stabil terhadap suhu tinggi, pH yang terlalu tinggi atau rendah, serta larutan seperti dengan kloroform, eter, dan sejenisnya. Administrasi per oral akan mencapai konsentrasi plasma maksimal setelah 30-60 menit. Aktivasnya dapat langsung melakukan penetrasi pada membrane sel karena sifat lipofiliknya setelah didistribusikan melalui pembuluh darah. Senyawa ini akan diekskresikan melalui feses dan urin setelah 72 jam atau 3 hari (Batiha *et al.*, 2020).

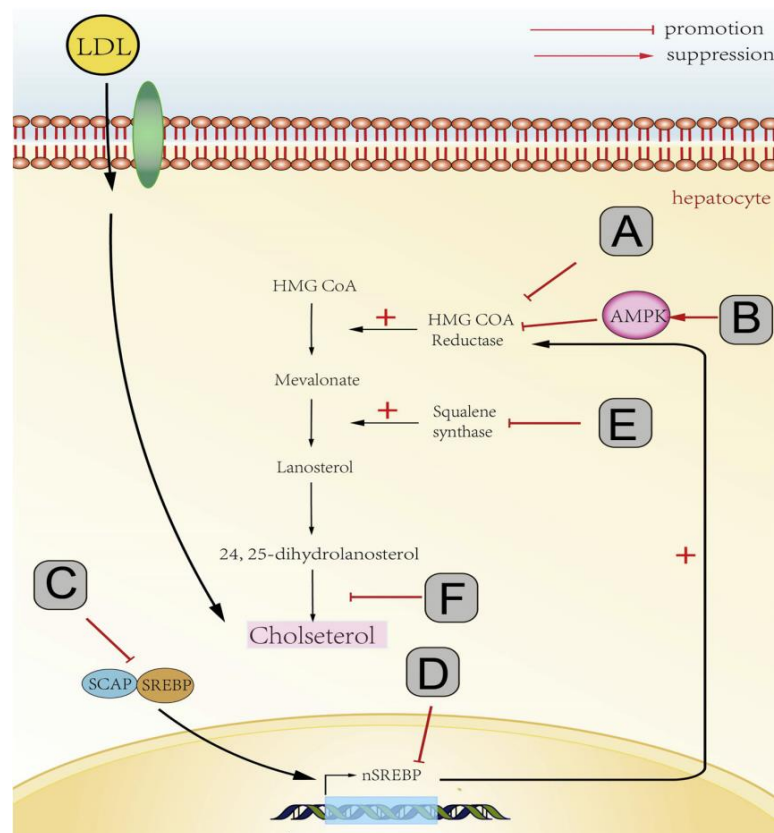
2.4 Pengaruh Simvastatin dan Bawang Lanang Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida

Simvastatin, sama halnya dengan aktivitas statin lainnya, berperan dalam memperbaiki kadar serum kolesterol total dan trigliserida dengan menghambat aktivitas dari enzim *HMG-CoA reductase*. Obat yang bersifat lipofilik ini menembus membran *fosfolipid bilayer* pada sel hepar (hepatosit) maupun sel ekstrahepatik. Simvastatin berperan sebagai inhibitor kompetitif selektif pada enzim *HMG-CoA reductase* sehingga obat ini dapat menghalangi sisi aktif enzim tersebut untuk berikatan dengan HMG-CoA (**Gambar 7**). Aktivitas tersebutlah yang menyebabkan terhalangnya keberlangsungan biosintesis kolesterol akibat menurunnya jumlah HMG-CoA yang diubah menjadi mevalonate (Althanoon *et al.*, 2020).



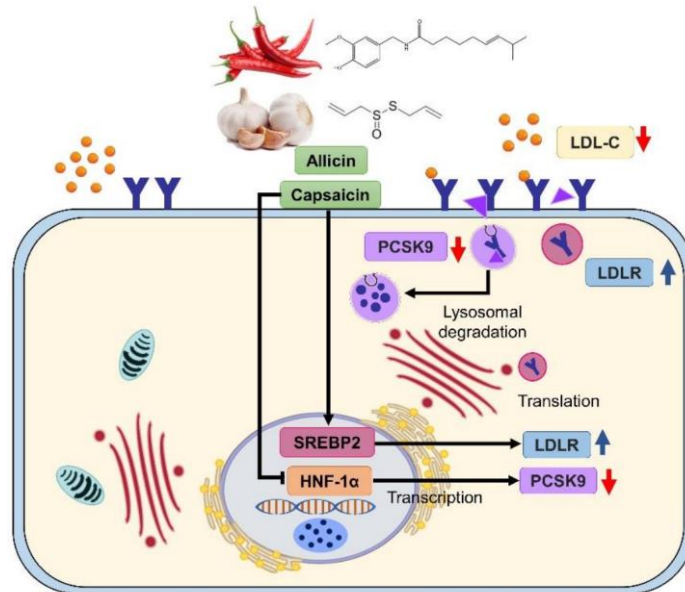
Gambar 7. Mekanisme kerja obat statin (Althanoon *et al.*, 2020).

Aktivitas senyawa *allicin* dan derivatnya sebagai agen antihiperlipidemia bawang lanang berperan baik dalam meningkatkan sistem *reverse cholesterol transport* sel HepG2, maupun dalam menurunkan biosintesis *de novo* kolesterol. Aktivitas senyawa tersebut dalam meningkatkan sistem *reverse cholesterol transport* berperan dalam meningkatkan *reuptake* LDL dalam sirkulasi serta efluksi kolesterol melalui aktivasi faktor transkripsi SREBP2, mensupresi faktor transkripsi HNF1-alfa, serta meningkatkan aktivitas dari ABCA1/ABCG1 (Ji *et al.*, 2019; Nawaka *et al.*, 2022). Selain itu, peran zat bioaktif ini di dalam biosintesis *de novo* kolesterol dengan aktivitas yang mirip dengan statin, yaitu menurunkan aktivitas enzim HMG-CoA reductase (**Gambar 8**), melalui aktivasi AMPK *pathway* (Nawaka *et al.*, 2022).

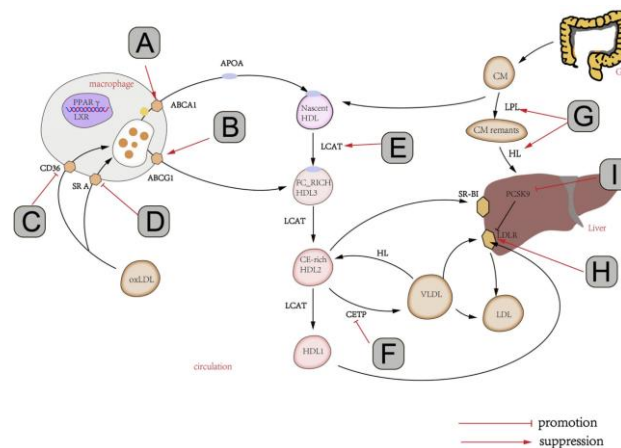


Gambar 8. Aktivitas *allicin* dalam biosintesis kolesterol melalui inhibisi HMG-CoA reductase (poin B) (Nawaka *et al.*, 2022).

Menurut Ji *et al.* (2019), pada **Gambar 9**, *allicin* dan *capsaicin* setelah menembus membran sel HepG2 akan menstimulasi SREBP2 untuk melalui proses maturasi di retikulum endoplasma. SREBP2 yang matur akan masuk ke dalam nucleus untuk meningkatkan transkripsi terhadap ekspresi reseptor LDL. Reseptor tersebut berperan dalam *reuptake* LDL dengan mengikat apolipoprotein B-100 LDL dalam sirkulasi untuk dimetabolisme kembali di hepar. Di sisi lain, kedua senyawa tersebut juga berperan dalam supresi faktor transkripsi HNF1-alfa sehingga ekspresi PCSK9 yang berperan dalam degradasi reseptor LDL pada sel dapat tersupresi (Ji *et al.*, 2019). Aktivitas *allicin* dan derivat lainnya juga berperan dalam meningkatkan aktivitas ATP-binding cassette transporter A1/G1 (ABCA1/G1) yang meregulasi peningkatan efluksi kolesterol pada HDL (**Gambar 10**) (Nawaka *et al.*, 2022).

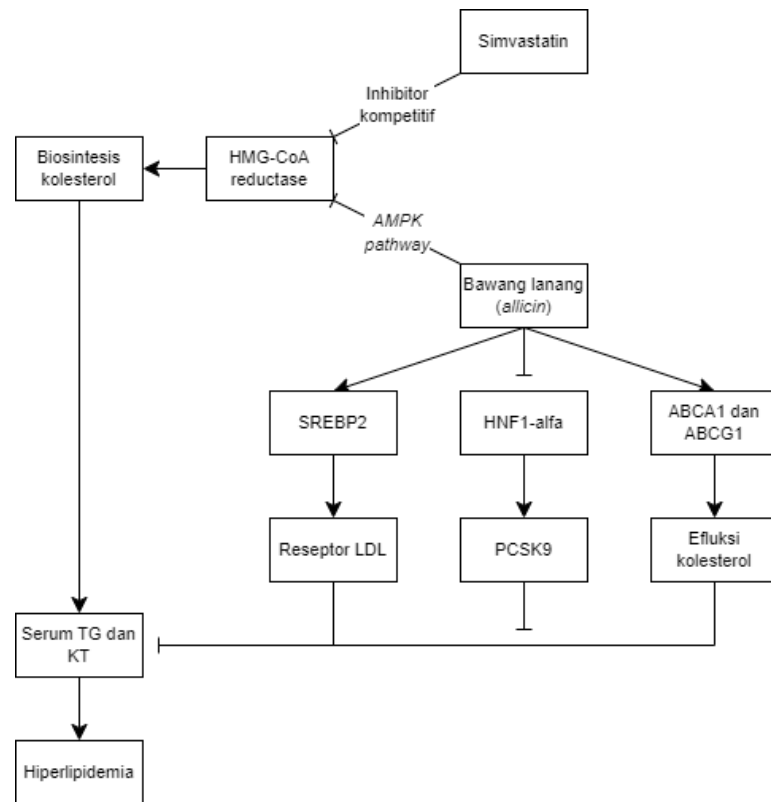


Gambar 9. Aktivitas allicin dan capsaicin dalam meningkatkan efluksi kolesterol pada sel HepG2 (Ji *et al.*, 2019).



Gambar 10. Mekanisme aksi berbagai zat bioaktif herbal dalam regulasi kolesterol (*allicin* poin A dan B) (Nawaka *et al.*, 2022).

2.5 Kerangka Teori



Gambar 11. Kerangka teori

2.6 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 12. Kerangka konsep

2.7 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini merupakan hipotesis dua arah, yaitu ada pengaruh kombinasi ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin yang lebih baik dalam memperbaiki kadar kolesterol total serta trigliserida pada tikus model hiperlipidemia.

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian *true experimental* dengan desain *pretest-post test randomized control group*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan selama 4 bulan, pada bulan November 2023-Februari 2024. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan untuk pemeriksaan sampel dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada (LPPT UGM).

3.3 Subyek Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

3.3.2 Besar sampel

Menurut Charan J. dan Kantharia N. D. dalam Ilyas *et al.* (2017), perhitungan besar sampel untuk hewan coba dapat dilakukan dengan menggunakan derajat kebebasan (E). Nilai tersebut dapat ditentukan dengan nilai 10-20 untuk mencapai hasil yang optimum yang kemudian disesuaikan dengan jumlah kelompok penelitian sehingga didapatkan jumlah sampel yang diperlukan. Penelitian ini menggunakan empat kelompok sehingga dengan perumusan $E = \text{jumlah sampel total} - \text{jumlah kelompok}$ didapatkan jumlah sampel total mencapai 14-24 tikus atau setara dengan 4-6 tikus per kelompok (Ilyas MN *et al.*, 2017).

3.3.3 Cara pengambilan sampel

Subjek penelitian akan diaklimatisasi selama 7 hari. Subjek selanjutnya akan diinduksi hiperlipidemia dengan *high fat diet* (HFD) selama 28 hari dan kemudian dikelompokkan menjadi dua kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan, dengan rincian sebagai berikut:

- Kelompok kontrol positif (K+) merupakan kelompok kontrol yang telah diinduksi hiperlipidemia dengan *high fat diet* (HFD) serta diintervensi dengan obat simvastatin dengan dosis 0,09 mg/100 gBB.

- Kelompok kontrol negatif (K-) merupakan kelompok kontrol yang telah diinduksi hiperlipidemia saja dengan HFD.
- Kelompok perlakuan 1 (P1) merupakan kelompok perlakuan yang telah diinduksi hiperlipidemia melalui HFD serta diintervensi dengan ekstrak akuades bawang lanang dengan dosis adalah 1 ml/100 gBB.
- Kelompok perlakuan 2 (P2) merupakan kelompok perlakuan yang telah diinduksi hiperlipidemia melalui HFD serta diintervensi dengan kombinasi dari ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin dengan dosis berturut-turut adalah 1 ml/100 gBB dan 0,09 mg/100 gBB.

3.3.4 Kriteria Inklusi

Tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dalam kondisi hiperlipidemia berusia 12-16 minggu dengan berat badan 150-200 gram (Yuniarifa *et al.*, 2021).

3.3.5 Kriteria Eksklusi

Tikus yang mengalami kelainan fisik, perilaku, dan/atau menjadi sakit selama masa penelitian serta tikus yang mati bukan karena peneliti.

3.4 Identifikasi Variabel

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah dosis pemberian ekstrak akuades bawang lanang dan dosis simvastatin.

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat penelitian ini adalah kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus model hiperlipidemia.

3.4.3 Variabel Pengganggu

Variabel pengganggu penelitian ini adalah keahlian peneliti terutama dalam teknik sondase pada hewan coba.

3.5 Definisi Operasional

3.5.1 Tikus Model Hiperlipidemia

Tikus model hiperlipidemia merupakan tikus yang mengalami peningkatan lipid darah setelah diinduksi dengan *high fat diet* (HFD). Induksi untuk HFD adalah campuran antara kolesterol kuning telur puyuh 20%, lemak sapi 10%, dan minyak jelantah 20% yang dicampur pada 120 ml akuades (Gunawan *et al.*, 2018). Pemberian HFD akan dilakukan setiap hari per sondase dengan dosis 1 ml/100 gBB selama 28 hari (Niza *et al.*, 2015). Keadaan hiperlipidemia akan dicapai bila

kriteria kolesterol total dan trigliserida normal berada dalam rentang 36-40 mg/dL dan 24-26 mg/dL secara berturut-turut (Suanarunsawat *et al.*, 2011).

3.5.2 Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida

Kadar kolesterol total dan trigliserida merupakan komponen yang akan mengalami elevasi pada kondisi hiperlipidemia (Adnan *et al.*, 2022). Data tersebut diperoleh dengan menggunakan metode spektrofotometri. Analisis serum darah tikus didapat dengan pengambilan darah retro-orbita dengan menggunakan tabung mikrohematokrit sebanyak ± 5 μ L (Yuniarifa *et al.*, 2021).

3.5.3 Ekstrak Akuades Bawang Lanang

Bawang lanang merupakan suatu tanaman herbal yang berasal dari famili *amaryllidaceae*, dengan nama genus dan spesiesnya adalah *Allium sativum*. Ekstrak akuades bawang ini didapatkan dengan menyiapkan 200 gram bawang lanang yang telah dikupas dan dicuci untuk proses homogenisasi ke dalam 500 ml akuades dengan *blender*. Hasil ekstraksi kemudian difiltrasi dengan menggunakan kertas saring whatman nomor 1 sebanyak tiga kali. Ekstrak disimpan dalam tempat yang bersih, gelap, dan bersuhu di bawah 20°C. Ekstrak akuades bawang lanang ini digunakan selama 7 hari sehingga perlu dibuat lagi pada minggu berikutnya. Setiap 1 ml ekstrak ini mengandung $\pm 0,4$ gram kandungan aktifnya yang akan diberikan per sondase dengan dosis sesuai kelompok perlakuan, yaitu 1 ml/100 gBB selama 14 hari (Lotfi *et al.*, 2021; Sunu *et al.*, 2019).

3.5.4 Simvastatin

Simvastatin akan diberikan per sondase dengan melarutkan satu tablet obat simvastatin 10 mg ke dalam 100 ml larutan Na-CMC mendidih (Intania Nurdin *et al.*, 2021). Intervensi obat ini diberikan dengan dosis 0,09 mg/100 gBB yang diberikan setiap hari selama 14 hari (Hewen *et al.*, 2019; Intania Nurdin *et al.*, 2021).

3.6 Instrumen Penelitian

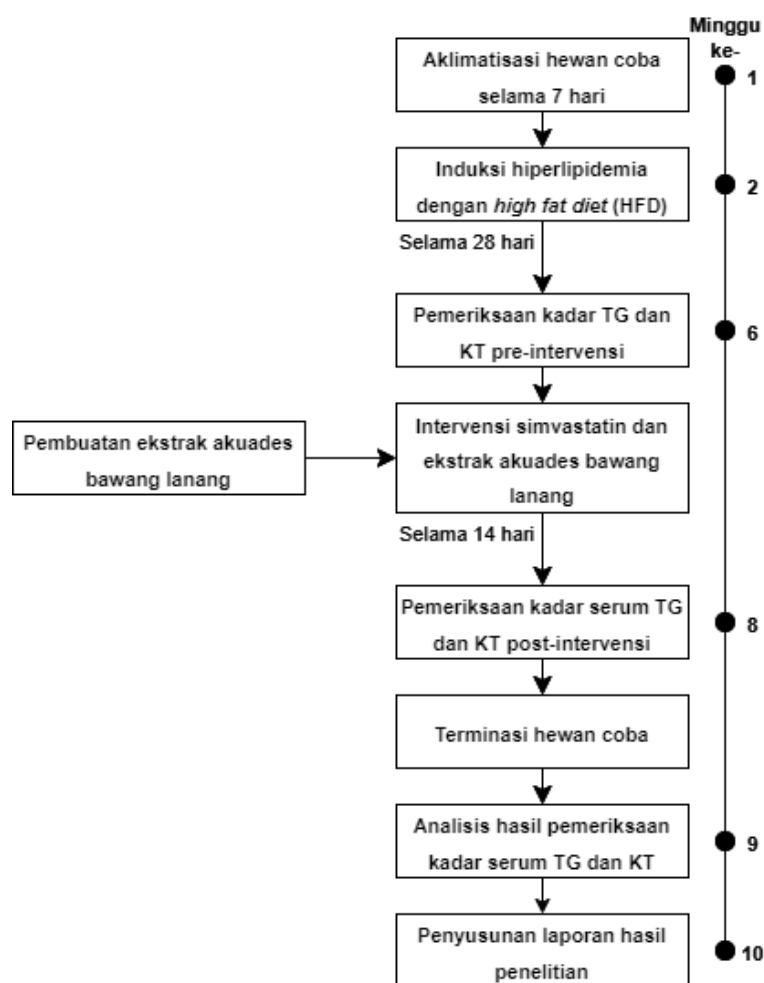
3.6.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah tiga belas kandang beserta tempat minuman untuk setiap kelompok tikus, neraca analitik, *handscoon*, sondase, spuit injeksi, kertas saring whatman nomor 1, baskom, tabung appendorf, dan mikrohematokrit.

3.6.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam pelaksanaan penelitian ini adalah tikus wistar putih jantan sehat, air, sekam, pakan standar tikus AD-II, akuades, bawang lanang, simvastatin, kuning telur puyuh, lemak sapi, minyak jelantah, dan *ketamine xylazine*.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 13. Alur penelitian

3.7.1 Aklimatisasi Hewan Coba

Hewan coba diaklimatisasi selama 7 hari dalam kandang dengan ukuran 20x30 cm, berbahan plastik, bertutup kawat logam, serta dilengkapi dengan wadah air minum. Proses aklimatisasi ini dilakukan pada suhu ruangan dengan siklus gelap-terang setiap 12 jam. Makanan hewan coba disediakan berupa pelet standar dan minuman diberikan dari air kran yang diberikan setiap harinya. Bagian dasar

kandang dilapisi dengan sekam dengan ketebalan 1 cm yang diganti setiap 3 hari sekali.

3.7.2 Pembuatan Ekstrak Akuades Bawang Lanang

Ekstrak air bawang lanang ini dibuat dengan metode *blending* antara 200 gram bawang tersebut dengan 500 ml akuades.

3.7.3 Induksi Hiperlipidemia dengan *High Fat Diet* (HFD)

Induksi hiperlipidemia dilakukan dengan menggunakan *High Fat Diet* (HFD) atau diet tinggi lemak. Pemberian ini dilakukan setiap hari selama 28 hari per sondase sebanyak 1 ml/100 gBB (Niza *et al.*, 2015).

3.7.4 Intervensi Simvastatin dan Ekstrak Akuades Bawang Lanang

Simvastatin dan ekstrak akuades bawang lanang diberikan secara oral per sondase setiap harinya setelah subjek diinduksi hiperlipidemia dengan HFD selama 28 hari. Intervensi kedua agen tersebut diberikan selama 14 hari. Dosis untuk simvastatin yang diberikan yaitu 0,09 mg/100, serta untuk ekstrak akuades bawang lanang adalah 1 ml/100 gBB (Hewen *et al.*, 2019; Intania Nurdin *et al.*, 2021; Niza *et al.*, 2015).

3.7.5 Pengambilan dan Analisis Sampel Serum kolesterol total dan trigliserida

Pengambilan sampel darah dilakukan dengan menggunakan pungsi vena ekor hewan coba saat pre-intervensi dan menggunakan mikrohematokrit pada pada plexus retro-orbitalis pada post-intervensi. Hewan coba dipuaskan dari makan selama 12 jam dan hanya diberikan minum akuades sebelum dilakukan pengambilan sampel. Sampel diambil sebanyak 0,5-1,0 ml yang kemudian disimpan dalam tabung darah utk segera dikirimkan ke laboratorium untuk analisis pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida.

3.8 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan mengevaluasi apakah terdapat perbedaan yang signifikan dalam memperbaiki kadar kolesterol total dan trigliserida sebelum dan sesudah intervensi. Dengan demikian, metode yang cocok unuk penelitian ini adalah *dependent (paired) t-test*. Uji ini memerlukan syarat normalitas data yang akan dilakukan dengan menggunakan metode *Shapiro-Wilk test* karena jumlah sampel kurang dari 50 dengan nilai signifikansi $p > 0,05$ apabila data mengikuti distribusi normal. Jika nilai $p < 0,05$, maka uji normalitas menunjukkan bahwa data tidak mengikuti distribusi normal sehingga akan digunakan uji alternatif, yaitu

wilcoxon test. Hasil akan bernilai signifikan pada salah satu metode analisis data tersebut jika nilai $p < 0,05$.

Analisis data lanjutan juga akan dilakukan untuk mengevaluasi apakah ada perbedaan perubahan yang signifikan antara keempat kelompok tersebut. Uji yang cocok untuk analisis data ini adalah uji *one-way ANOVA*. Metode ini juga memerlukan data yang berdistribusi normal sama halnya dengan persyaratan pada uji sebelumnya, tetapi apabila data tidak mengikuti distribusi normal dapat digunakan *kruskal wallis test* sebagai alternatifnya. Hasil perbedaan dikatakan signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Uji *post-hoc* selanjutnya dilakukan untuk menganalisis apakah perbedaan ini bersifat nyata atau tidak dengan didahului oleh uji homogenitas data. Apabila uji homogenitas data menunjukkan hasil signifikansi $p > 0,05$, maka uji *post-hoc* yang akan dilakukan adalah *bonferroni*, sedangkan jika data heterogen atau $p < 0,05$ akan dilakukan uji *post-hoc* Games-Howell. Uji *post-hoc* akan menghasilkan data yang nyata apabila uji $p < 0,05$.

3.9 Etika Penelitian

Penelitian *true experimental* ini dilakukan dengan mengajukan *ethical clearance* kepada Komite Etik FK UII, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Penelitian ini juga menjunjung tinggi konsep *3R of animal welfare*, yaitu *replacement*, *reduction*, dan *refinement*.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Induksi Hiperlipidemia

Pengamatan hiperlipidemia dilakukan setelah induksi diet tinggi lemak atau *high-fat-diet* (HFD) selama 28 hari. Berdasarkan **tabel 6** yang dilaporkan dalam penelitian oleh Suanarunsawat *et al.* (2011), kriteria kolesterol total dan trigliserida normal berada dalam rentang 36-40 mg/dL dan 24-26 mg/dL secara berturut-turut. Oleh karena itu, dapat ditarik kesimpulan bahwa sampel yang memiliki nilai kolesterol total dan trigliserida di atas nilai maksimal tersebut mengalami kondisi hiperlipidemia (Suanarunsawat *et al.*, 2011).

Tabel 6. Parameter Berat Organ dan Serum Profil Lipid (Suanarunsawat *et al.*, 2011).

	Group		
	Normal	HC	HC + OS
Organ weight (g/kgbw)			
Liver	32.5 ± 0.6 ^a	62.2 ± 1.5 ^b	63.1 ± 1.7 ^b
Heart	3.53 ± 0.1 ^a	3.33 ± 0.09 ^a	3.46 ± 0.12 ^a
Serum lipid (mg/dL)			
Total cholesterol	38 ± 2 ^a	133 ± 5 ^b	96 ± 9 ^c
Triglyceride	25 ± 1 ^a	50 ± 7 ^b	26 ± 4 ^a
HDL-C	20 ± 0 ^a	17 ± 1 ^b	20 ± 1 ^a
LDL-C	13 ± 1 ^a	105 ± 6 ^b	71 ± 9 ^c
AI	0.9 ± 0.1 ^a	6.9 ± 0.8 ^b	4.0 ± 0.6 ^c

Induksi HFD dalam penelitian ini dilakukan selama 28 hari. Dari seluruh subjek penelitian, sebanyak 1 dari 24 sampel dieksklusikan karena memiliki nilai kolesterol total yang tergolong normal atau kurang dari 40 mg/dL. Dengan demikian sebanyak 23 subjek penelitian dilanjutkan menuju proses intervensi agen selama 14 hari. Peningkatan nilai kolesterol total dan trigliserida dari nilai normal tersebut disebabkan karena meningkatnya intake lipid pada subjek penelitian sehingga mengakibatkan elevasi abnormal pada hasil pemeriksaan kolesterol total dan trigliserida dengan metode spektrofotometer (Adnan *et al.*, 2022).

4.2 Hasil Intervensi Agen

Hasil intervensi agen berupa ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin dilakukan setelah 14 pasca pemberian. Dalam proses intervensi tersebut, terdapat 3 tikus mengalami kematian tanpa sebab yang jelas di luar dari

yang dilakukan oleh peneliti pada kelompok K(-), K(+), dan P2. Oleh karena itu, data pos tes yang tersedia hanya berjumlah 21 subjek dengan persebaran jumlah subjek per kelompok K(-); K(+); P1; dan P2 secara berturut-turut adalah 5; 5; 6; 5.

Evaluasi terhadap kolesterol total dan trigliserida selanjutnya dilakukan dengan menganalisis perbedaan baik antara pre tes dan post tes setiap kelompoknya maupun perbandingan nilai perbedaan antar kelompoknya. Uji parametrik *dependent (paired) sample t test* untuk menguji perbedaan kolesterol total antara pre tes dan post tes per kelompok ditampilkan dalam **tabel 7** berikut. Uji normalitas *Shapiro-Wilk test* didapatkan bahwa perbedaan data keempat kelompok tersebut mengikuti distribusi normal.

Tabel 7. Hasil *paired sample t test* kolesterol total pada semua kelompok

Kelompok	Mean \pm SD Pre tes	Mean \pm SD Post tes	Uji <i>Shapiro- Wilk</i>	Nilai P
Kontrol negatif (K-)	52,40 \pm 3,05	54,22 \pm 13,37	0,191 [#]	0,761
Kontrol positif (K+)	54,80 \pm 4,60	56,36 \pm 5,87	0,828 [#]	0,335
Perlakuan 1 (P1)	56,83 \pm 4,92	49,60 \pm 8,31	0,472 [#]	0,097
Perlakuan 2 (P2)	63,60 \pm 10,24	75,44 \pm 12,26	0,916 [#]	0,081

[#]= p>0,05 (distribusi normal)

K(-)= tanpa intervensi

K(+)= intervensi simvastatin

P1= intervensi ekstrak akuades bawang lanang

P2= intervensi kombinasi

Berdasarkan keseluruhan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kadar serum kolesterol total pre tes dan post tesnya. Hal ini dapat dilihat pada nilai signifikansi p-nya yang lebih dari 0,05. Meskipun perbedaan yang terjadi tidak signifikan, hasil secara umum menunjukkan penurunan pada hasil pemeriksaan kolesterol total.

Analisis pada hasil pre tes dan post tes trigliserida juga dilakukan dengan uji yang serupa. Akan tetapi, pada kelompok P1, data perbedaan antara trigliserida pre tes dan post tes tidak mengikuti distribusi normal berdasarkan uji *Shapiro-Wilk*. Oleh karena itu, uji yang digunakan adalah uji non parametrik *wilcoxon test*. Hasil uji tersebut disajikan dalam **tabel 8** berikut.

Tabel 8. Hasil *paired sample t test* trigliserida pada semua kelompok

Kelompok	Mean±SD Pre tes	Mean±SD Post tes	Uji <i>Shapiro-Wilk</i>	Nilai P
Kontrol negatif (K-)	74,60±15,42	76,68±57,53	0,191 [#]	0,935
Kontrol positif (K+)	84,46±17,94	54,88±14,19	0,828 [#]	0,009*
Perlakuan 1 (P1)	81,40±14,05	67,78±31,64	0,472 [#]	0,345
Perlakuan 2 (P2)	115,22±42,87	91,56±48,12	0,916 [#]	0,455

*= $p < 0,05$

[#]= $p > 0,05$ (distribusi normal)

K(-)= tanpa intervensi

K(+)= intervensi simvastatin

P1= intervensi ekstrak akuades bawang lanang

P2= intervensi kombinasi

Dari hasil uji tersebut, disimpulkan bahwa hanya kelompok K(+) yang memiliki perbedaan pre tes dan post tes secara signifikan. Hal ini ditandai dengan nilai signifikansi p yang kurang dari 0,05. Kelompok K(-), P1, dan P2 di sisi lain memiliki nilai signifikansi p yang lebih dari 0,05 sehingga tidak ada perbedaan signifikan antara hasil pre tes dan post tesnya.

4.3 Analisis Perbedaan Antar Kelompok Uji

Evaluasi perbedaan antara pre tes dan post tes per kelompok selanjutnya dibandingkan dengan antar kelompoknya. Uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk test* menunjukkan bahwa data perbedaan pre tes dan post tes kolesterol total setiap kelompok mengikuti distribusi normal sehingga data tersebut diuji dengan uji *one-way ANOVA*. Data trigliserida sebaliknya menunjukkan bahwa data tidak mengikuti distribusi normal sehingga data tersebut diuji dengan *Kruskal-Wallis test*. Hasil analisis kedua uji tersebut ditampilkan dalam **tabel 9** berikut.

Tabel 9. Hasil uji perbandingan kolesterol total dan trigliserida antar kelompok.

Parameter	Distribusi Data	Uji Statistik	Nilai P
Kolesterol total	Normal	<i>One-way ANOVA</i>	0,035*
Trigliserida	Tidak normal	<i>Kruskal-wallis test</i>	0,835

*= $p < 0,05$

Berdasarkan hasil tersebut, disimpulkan bahwa perbandingan antar kelompok pada data kolesterol total bernilai signifikan yang ditandai dengan nilai signifikansi $p < 0,05$, sedangkan pada data trigliserida data tidak bernilai signifikan karena nilai signifikansi $p > 0,05$. Uji *post-hoc* selanjutnya dilakukan sebagai kelanjutan dari uji analisis di atas. Hasil uji homogenitas data didapatkan hasil data

homogen baik pada data kolesterol total dan juga trigliserida. Oleh karena itu, uji *post-hoc bonferroni* dilakukan dan disajikan dalam tabel 10 dan 11 berikut.

Tabel 10. Hasil uji *post-hoc bonferroni* pada data kolesterol total.

Kelompok	Pembanding	Nilai P
Kontrol negatif (K-)	Kontrol positif (K+)	1,000
	Perlakuan 1 (P1)	0,825
	Perlakuan 2 (P2)	0,702
Kontrol positif (K+)	Kontrol negatif (K-)	1,000
	Perlakuan 1 (P1)	0,890
	Perlakuan 2 (P2)	0,650
Perlakuan 1 (P1)	Kontrol positif (K+)	0,825
	Kontrol negatif (K-)	0,890
	Perlakuan 2 (P2)	0,026*
Perlakuan 2 (P2)	Kontrol positif (K+)	0,702
	Kontrol negatif (K-)	0,650
	Perlakuan 1 (P1)	0,026*

*= $p < 0,05$

K(-)= tanpa intervensi

K(+)= intervensi simvastatin

P1= intervensi ekstrak akuades bawang lanang

P2= intervensi kombinasi

Tabel 11. Hasil uji *post-hoc bonferroni* pada data trigliserida.

Kelompok	Pembanding	Nilai P
Kontrol negatif (K-)	Kontrol positif (K+)	1,000
	Perlakuan 1 (P1)	1,000
	Perlakuan 2 (P2)	1,000
Kontrol positif (K+)	Kontrol negatif (K-)	1,000
	Perlakuan 1 (P1)	1,000
	Perlakuan 2 (P2)	1,000
Perlakuan 1 (P1)	Kontrol positif (K+)	1,000
	Kontrol negatif (K-)	1,000
	Perlakuan 2 (P2)	1,000
Perlakuan 2 (P2)	Kontrol positif (K+)	1,000
	Kontrol negatif (K-)	1,000
	Perlakuan 1 (P1)	1,000

K(-)= tanpa intervensi

K(+)= intervensi simvastatin

P1= intervensi ekstrak akuades bawang lanang

P2= intervensi kombinasi

Dari hasil kedua tabel uji *post-hoc* tersebut dapat disimpulkan bahwa perbedaan nyata terjadi antara kelompok P1 dan P2 untuk parameter kolesterol total. Parameter trigliserida di sisi lain di antara kelompoknya tidak memiliki perbedaan secara nyata setiap kelompoknya seperti halnya pada uji *Kruskal-Wallis* sebelumnya yang juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan dalam perbandingan antar kelompoknya.

4.4 Pembahasan

Hasil penelitian ini secara umum sangat beragam hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor baik dari komposisi HFD, pengambilan sampel, penyimpanan sampel, hingga pemeriksaan sampel. Komposisi HFD dari penelitian ini berdasar pada penelitian oleh Gunawan *et al.* (2018), sedangkan untuk prosedur pengambilan, penyimpanan, dan pemeriksaan sampel berdasar pada penelitian oleh Yuniarifa *et al.* (2020) dan Adnan *et al.* (2022). Pemeriksaan serum profil lipid dilakukan dengan metode spektrofotometer. Serum yang digunakan berasal dari darah retroorbita dan diletakkan ke dalam tabung appendorf 15 uL terlabel sesuai nomor subjek. Darah yang didapat dilakukan sentrifugasi dengan konfigurasi 3000 rpm selama 10 menit. Hasil serum kemudian dipisahkan dalam tabung appendorf lain dan sisa darah dilakukan sentrifugasi ulang hingga tiga kali. Serum yang terkumpul disimpan dan dibekukan dalam *freezer* dalam suhu -15°C hingga waktu pemeriksaan (Ugwuezumba *et al.*, 2018).

Berdasarkan hasil pemeriksaan kolesterol total yang disajikan dalam **tabel 7**, ditemukan peningkatan kadar kolesterol total pada kelompok K(-), K(+), dan P2 serta penurunan kolesterol total pada kelompok P1. Hasil pemeriksaan kadar yang disajikan dalam **tabel 8** trigliserida di sisi lain mengalami peningkatan pada kelompok K(-), sedangkan pada kelompok K(+), P1, dan P2 mengalami penurunan kadar trigliserida.

Kelompok kontrol negatif mengalami peningkatan baik pada kadar trigliserida maupun pada kadar kolesterol total yang tidak signifikan. Kelompok ini merupakan kelompok yang hanya diinduksi HFD dengan dosis 1 ml/100 gBB selama 28 hari tanpa intervensi agen apapun. Peningkatan kadar trigliserida dalam kelompok ini sesuai dengan yang terjadi pada penelitian oleh Yuniarifa *et al.* (2021) dan Shanmugapriya *et al.* (2020). Kedua penelitian tersebut menunjukkan peningkatan signifikan pada kelompok tikus yang telah diinduksi HFD baik pada kadar trigliserida maupun kolesterol total. Penelitian oleh Shanmugapriya *et al.* (2020) melaporkan bahwa peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida secara berturut-turut mencapai rerata 129,35 mg/dL dan 39,51 mg/dL, sedangkan pada penelitian ini peningkatan kolesterol total dan trigliserida secara berturut-turut mencapai rerata 1,82 mg/dL dan 2,08 mg/dL. Hal ini dapat dipengaruhi oleh durasi dan komposisi dari HFD-nya. Berbeda dengan penelitian ini, Yuniarifa *et al.* (2021) menggunakan kolesterol dan asam folat yang diberikan selama 14 hari. Penelitian

oleh Shanmugapriya *et al.* (2020) menggunakan campuran dari lemak babi, propiltiourasil, kuning telur, dan sodium tauroglukolat yang diinduksi selama 4 pekan (Shanmugapriya *et al.*, 2020; Yuniarifa *et al.*, 2021).

Kelompok kontrol positif mengalami peningkatan pada kadar kolesterol total yang tidak signifikan dan penurunan yang signifikan pada kadar trigliserida. Kelompok ini merupakan tikus model hiperlipidemia yang diintervensi oleh simvastatin dengan dosis 0,09 mg/100 gBB selama 14 hari. Penelitian oleh Hewen *et al.* (2019), Zhang *et al.* (2020), dan Yuniarifa *et al.* (2021) menjelaskan bahwa simvastatin memberikan efek berupa penurunan yang signifikan baik pada parameter kolesterol total dan trigliserida sehingga peningkatan kadar kolesterol total pada penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dapat dipengaruhi oleh dosis dan lama pemberian simvastatinnya. Penurunan kadar trigliserida dari penelitian oleh Zhang *et al.* (2020) mencapai 9 mg/dL dengan dosis simvastatin 20 mg/kgBB selama 8 pekan. Penurunan kadar kolesterol total salah satunya dilaporkan oleh penelitian Yuniarifa *et al.* (2021) menjelaskan bahwa simvastatin dengan dosis pemberian yang sama seperti penelitian ini, yaitu 0,09mg/100 gBB selama 14 hari dapat menurunkan kadar kolesterol total hingga mencapai 63 mg/dL, sedangkan pada penelitian ini kadar trigliserida mengalami penurunan rata-rata 29,58 mg/dL (Hewen *et al.*, 2019; Yuniarifa *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2020).

Kelompok perlakuan pertama (P1) mengalami penurunan yang tidak signifikan secara statistik baik pada kolesterol total maupun pada trigliserida. Kelompok tikus model hiperlipidemia ini diintervensi oleh ekstrak akuades bawang lanang dengan dosis 1 ml/100 gBB selama 14 hari. Menurut penelitian oleh Hewen *et al.* (2019) dan Yuniarifa *et al.* (2021), pemberian ekstrak bawang putih ini dapat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida secara signifikan dengan dosis menurut penelitian tersebut secara berturut-turut adalah 0,108 gram dan 200 mg/100 gBB selama 14 hari. Penelitian oleh Yuniarifa *et al.* (2021) melaporkan bahwa penurunan kadar kolesterol total mencapai rerata 55,7 mg/dL, sedangkan pada penelitian ini mencapai rerata 11,84 mg/dL. Kelompok perlakuan kedua (P2) merupakan kelompok tikus model hiperlipidemia yang diintervensi dengan kombinasi simvastatin dan ekstrak akuades bawang lanang dengan dosis secara berturut-turut adalah 0,09 mg/100 gBB dan 1 ml/100 gBB selama 14 hari. Kelompok ini mengalami peningkatan pada kolesterol total dan penurunan pada

trigliserida yang keduanya tidak signifikan. Berdasarkan penelitian terdahulu tersebut, kombinasi dari kedua agen antihiperlipidemik tersebut berperan secara signifikan dalam penurunan kadar kolesterol total dan trigliserida (Hewen *et al.*, 2019; Yuniarifa *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2020).

Beberapa hasil lain menunjukkan terdapat penurunan baik terhadap kolesterol total maupun trigliserida, terutama pada kelompok K+, P1, dan P2. Hal ini disebabkan karena adanya aktivitas dari simvastatin yang berperan sebagai inhibitor dari enzim *HMG-CoA reductase* di hepar dalam peran sintesis kolesterolnya. Kelompok P1 dan P2 di sisi lain mendapat intervensi dari ekstrak akuades bawang lanang yang juga memiliki berbagai peran antihiperlipidemik baik melalui jalur aktivasi faktor SREBP2 untuk meningkatkan uptake kolesterol pada hepar, ABCA1 dan ABCG1 pada HDL dalam uptake kolesterol dan trigliserida, serta inhibisi dari HNF1-alfa untuk mencegah pembentukan PCSK9 (Althanoon *et al.*, 2020; Ji *et al.*, 2019; Nawaka *et al.*, 2022).

Faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil penelitian ini adalah adanya efek *freeze-thaw cycle* pada sampel serum darah. Penelitian oleh Ugwuezumba *et al.* (2018) menjelaskan bahwa pengulangan dalam efek *freeze-thaw cycle* ini memiliki efek yang signifikan terhadap hasil pemeriksaan serum profil lipid, yaitu high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), kolesterol total (kolesterol total), dan trigliserida (trigliserida). Salah satu hasil dari penelitiannya melaporkan bahwa efek *freeze-thaw cycle* yang berulang dapat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida secara berturut-turut hingga mencapai 15% dan 33%. Hal tersebut juga dapat disebabkan karena suhu yang semakin meningkat dan waktu penyimpanan yang semakin lama (Ugwuezumba *et al.*, 2018). Beberapa penelitian lain memiliki kesimpulan yang serupa menjelaskan bahwa serum darah dapat secara signifikan mengalami penurunan pada profil lipid tersebut akibat dari semakin lamanya penyimpanan dan juga semakin tingginya suhu penyimpanan (França *et al.*, 2018; Rebholz *et al.*, 2017). Oleh karena itu, beberapa hasil pada penelitian ini meskipun sesuai dengan penelitian sebelumnya tidak mendapatkan hasil yang signifikan karena ditemukan bias akibat kekurangan dalam mempertimbangkan faktor pemengaruh dari penyimpanan sampel atau efek *freeze-thaw* ini.

Uji analisis perbandingan dari keempat kelompok dalam penelitian ini terhadap parameter kolesterol total menunjukkan hasil yang signifikan. Uji lanjutan *post-hoc bonferroni* kemudian menjelaskan bahwa terdapat perbedaan secara nyata antara kelompok P1 dan P2. Hasil tersebut menunjukkan bahwa secara statistik pemberian ekstrak akuades bawang lanang tunggal sudah cukup dibandingkan kombinasinya dengan simvastatin.

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan secara statistik dari kombinasi ekstrak akuades bawang lanang dan simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida.

5.2 Saran

Dari penelitian ini, penulis memberikan beberapa saran untuk penelitian selanjutnya sebagai berikut:

1. Perlu dipertimbangkan penggunaan komposisi dan dosis yang lebih poten dalam menginduksi hiperlipidemia dan intervensi agen untuk hewan coba
2. Perlu dipertimbangkan jumlah sampel yang sama pada setiap kelompok uji agar tidak mempengaruhi hasil analisis data
3. Perlu diperhatikan terkait keadaan alat ukur yang akan digunakan untuk menjaga tingkat akurasi hasil pemeriksaannya
4. Perlu diperhatikan terkait keefektifan waktu pemeriksaan untuk menjaga sampel serum agar tidak mengalami *freeze-thaw cycle* yang berulang

DAFTAR PUSTAKA

- Adnan, M. L., Pramaningtyas, M. D., Islamiana, D., & Sudarto, H. A. (2022). Hyperlipidemia Diet Reduces Superoxide Dismutase Inhibition Rate in the Brain Organ of *Rattus norvegicus*. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 22, 14–19. <https://doi.org/10.18196/mmjkk.v21i2.8167>
- Althanoon, Z. A., Faisal, I. M., Ahmad, A., & Merkhan, M. M. (2020). Pharmacological Aspects of Statins Are Relevant to Their Structural and Physicochemical Properties. *Systematic Reviews in Pharmacy*. <https://www.researchgate.net/publication/343696137>
- Batiha, G. E. S., Beshbishy, A. M., Wasef, L. G., Elewa, Y. H. A., Al-Sagan, A. A., El-Hack, M. E. A., Taha, A. E., Abd-Elhakim, Y. M., & Devkota, H. P. (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2017). *Medical Physiology* (3rd Edition). Elsevier.
- Bove, M., Fogacci, F., & Cicero, A. F. G. (2017). Pharmacokinetic drug evaluation of ezetimibe + simvastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(10), 1099–1104. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1381085>
- França, C. N., Mendes, C. C., & Ferreira, C. E. S. (2018). Time collection and storage conditions of lipid profile. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(3). <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176955>
- Gunawan, H., Sitorus, P., & Rosidah, R. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Herba Poguntano (*Picria FelTerrae* Lour.) Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Jantan Dislipidemia. *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, 1(1), 230–236. <https://doi.org/10.32734/tm.v1i1.81>
- Hewen, W. W., Nurina, R. L., & Liana, D. S. (2019). PENGARUH PEMBERIAN EKTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) DENGAN HIPERKOLESTEROL. *Cendana Medical Jurnal (CMJ)*, 82(1), 572–580.
- Ilyas MN, Adzim MKR, Simbak NB, & Atif AB. (2017). Sample Size Calculation for Animal Studies Using Degree of Freedom (E); an Easy and Statistically Defined Approach for Metabolomics and Genetic Research. *Current Trends in Biomedical Engineering & Biosciences*, 10(2). <https://doi.org/10.19080/ctbeb.2017.10.555785>
- Intania Nurdin, D., Bodhi, W., Sari Lebang, J., & Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, P. (2021). UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERKOLESTEROLEMIA EKSTRAK ETANOL DAUN KELOR (*Moringa oleifera* Lam) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*). *PHARMACON*.

- Ji, X., Shi, S., Liu, B., Shan, M., Tang, D., Zhang, W., Zhang, Y., Zhang, L., Zhang, H., Lu, C., & Wang, Y. (2019). Bioactive compounds from herbal medicines to manage dyslipidemia. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 118). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109338>
- Lestari, S. R., Lukiati, B., Arifah, S. N., Alimah, A. R. N., & Gofur, A. (2019). Medicinal Uses of Single Garlic in Hyperlipidemia by Fatty Acid Synthase Enzyme Inhibitory: Molecular Docking. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 276(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/276/1/012008>
- Lotfi, F., Ziamajidi, N., Abbasalipourkabir, R., Goodarzi, M. T., & Asl, S. S. (2021). Impacts of garlic extract on testicular oxidative stress and sperm characteristics in type 1 and 2 diabetic rats: An experimental study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 19(10), 929–942. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i10.9825>
- Majewski, M. (2014). Allium sativum: facts and myths regarding human health. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 65(1). <https://www.researchgate.net/publication/263431830>
- Moutia, M., Habti, N., & Badou, A. (2018). In Vitro and In Vivo Immunomodulator Activities of Allium sativum L. In *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/4984659>
- Nawaka, N., Wanmasae, S., Makarasen, A., Dechtrirat, D., Techasakul, S., & Jeenduang, N. (2022). Allicin and Capsaicin Ameliorated Hypercholesterolemia by Upregulating LDLR and Downregulating PCSK9 Expression in HepG2 Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22). <https://doi.org/10.3390/ijms232214299>
- Niza, R. S., Asni, E., Ade, W., & Ismawati. (2015). HUBUNGAN LAMA PEMBERIAN DIET ATEROGENIK TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA Rattus norvegicus JANTAN STRAIN WISTAR. *Jurnal Online Mahasiswa (JOM) Bidang Kedokteran*, 2(2), 1–12.
- Nouh, F., Omar, M., & Younis, M. (2019). Risk Factors and Management of Hyperlipidemia (Review). *Asian Journal of Cardiology Research*, 2(1), 45449. <https://doi.org/10.9734/AJCR/2019/45449>
- Ramkumar, S., Raghunath, A., & Raghunath, S. (2016). Statin therapy: Review of safety and potential side effects. In *Acta Cardiologica Sinica* (Vol. 32, Issue 6, pp. 631–639). Republic of China Society of Cardiology. <https://doi.org/10.6515/ACS20160611A>
- Rebholz, S. L., Melchior, J. T., Welge, J. A., Remaley, A. T., Davidson, S., & Woollett, L. A. (2017). Effects of Multiple Freeze/Thaw Cycles on Measurements of Potential Novel Biomarkers Associated With Adverse Pregnancy Outcomes HHS Public Access. In *J Clin Lab Med* (Vol. 2, Issue 1).

- Shanmugapriya, S., Saravanan, T., Saravanan, A., Yamuna Devi, M. S., & Kishore, V. (2020). Lipid lowering effect of teneligliptin in comparison to simvastatin in diet induced hyperlipidemic rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 13(1), 33–39. <https://doi.org/10.13005/bpj/1857>
- Shattat, G. F. (2014). A review article on hyperlipidemia: Types, treatments and new drug targets. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 7(2), 399–409. <https://doi.org/10.13005/bpj/504>
- Stewart, J., Mccallin, T., Martinez, J., Chacko, S., & Yusuf, S. (2020). Hyperlipidemia. *Pediatrics in Review*, 41(8), 393–402.
- Suanarunsawat, T., Devakul Na Ayutthaya, W., Songsak, T., Thirawarapan, S., & Pongshompoo, S. (2011). Lipid-lowering and antioxidative activities of aqueous extracts of *Ocimum sanctum* L. leaves in rats fed with a high-cholesterol diet. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2011/962025>
- Sukma, D. R., Berawi, K. N., & Wahyudo, R. (2018). Pengaruh Pemberian Bawang Putih (*Allium Sativum*) terhadap Penyakit Dislipidemia. *Jurnal Medula*, 8(1), 49–53.
- Suleria, H. A. R., Butt, M. S., Khalid, N., Sultan, S., Raza, A., Aleem, M., & Abbas, M. (2015). Garlic (*Allium sativum*): Diet based therapy of 21st century-a review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(4), 271–278. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60782-9](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60782-9)
- Sunu, P., Sunarti, D., Mahfudz, L. D., & Yunianto, V. D. (2019). Prebiotic activity of garlic (*Allium sativum*) extract on *Lactobacillus acidophilus*. *Veterinary World*, 12(12), 2046–2051. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.2046-2051>
- Thompson, P. D., Panza, G., Zaleski, A., & Taylor, B. (2016). THE PRESENT AND FUTURE Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(20).
- Tran, G. B., Dam, S. M., & Le, N. T. T. (2018). Amelioration of Single Clove Black Garlic Aqueous Extract on Dyslipidemia and Hepatitis in Chronic Carbon Tetrachloride Intoxicated Swiss Albino Mice. *International Journal of Hepatology*. <https://doi.org/10.1155/2018/9383950>
- Ugwuezumba, P. C., Nwankpa, P., Emengaha, F. C., Ekweogu, C. N., Etteh, C. C., & Chukwuemeka, O. G. (2018). Influence of Freeze-Thawing and Storage on Human Serum Lipid Analytes. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 7(10), 3287–3295. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.710.381>
- Ward, N. C., Watts, G. F., & Eckel, R. H. (2019). Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circulation Research*, 124(2), 328–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>

- Yuniarifa, C., Djam, Q., & Wahyu Purnasari, P. (2021). PERBEDAAN EFEKTIVITAS SIMVASTATIN, EKSTRAK BAWANG PUTIH (*ALLIUM SATIVUM*), EKSTRAK BUAH NAGA MERAH (*HYLOCEREUS POLYRHIZUS*) dan KOMBINASINYA TERHADAP KADAR LDL dan KOLESTEROL TOTAL (Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Dislipidemia). *Syifa'MEDIKA*, 11(2), 72–83.
- Zhang, Q., Fan, X., Ye, R., Hu, Y., Zheng, T., Shi, R., Cheng, W., Lv, X., Chen, L., & Liang, P. (2020). The Effect of Simvastatin on Gut Microbiota and Lipid Metabolism in Hyperlipidemic Rats Induced by a High-Fat Diet. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00522>
- Zou, Y., Zhang, H., Bi, F., Tang, Q., & Xu, H. (2022). Targeting the key cholesterol biosynthesis enzyme squalene monooxygenase for cancer therapy. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.938502>

LAMPIRAN

Lampiran I (*Ethical clearance*)



FAKULTAS
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekiman Wirjosandjojo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaliurang km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext. 2007
E. fk@uii.ac.id
W. fk.uui.ac.id

Nomor : 4/Ka.Kom.Et/70/KE/XI/2023

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Pengaruh Kombinasi Ekstrak Akuades Bawang Putih Siung Tunggal (*Allium Sativum*) dan Simvastatin pada Tikus Model Hiperlipidemia"

Peneliti Utama : Minerva Pratama Geodesi
Principal Investigator

Nama Institusi : Program Studi Pendidikan Dokter FK UII
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
and approved the above-mentioned protocol.

Yogyakarta, 10 November 2023
Ketua
Chairman
dr. Rahma Yuantari, M.Sc, Sp.PK

**Ethical Approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan*

****Peneliti berkewajiban**

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*