

**EFEK KOMBINASI KURKUMIN DAN SIMVASTATIN TERHADAP KADAR  
LOW DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI  
HIPERLIPIDEMIA**

**Karya Tulis Ilmiah**

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

**Program Studi Kedokteran  
Program Sarjana**



**oleh:**

**Via Rustiani  
17711059**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2022**

**COMBINATION EFFECT OF CURCUMIN AND SIMVASTATIN ON LOW DENSITY  
LIPOPROTEIN (LDL) LEVELS IN HYPERLIPIDEMIA INDUCED RATS**

**Scientific Writing**

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

**Undergraduate Program in Medicine**



**by:**

**Via Rustiani  
17711059**

**FACULTY OF MEDICINE  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2022**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**EFEK KOMBINASI KURKUMIN DAN SIMVASTATIN TERHADAP KADAR  
LOW DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI  
HIPERLIPIDEMIA**

**Karya Tulis Ilmiah**

**Disusun dan diajukan oleh:**

**Via Rustiani  
17711059**

**Telah diseminarkan tanggal: 29 Juli 2022  
dan telah disetujui oleh:**

**Penguji**

**Pembimbing**

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

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

**Ketua Program Studi Kedokteran  
Program Sarjana**

**dr. Umatul Khoiriyah, M.Med.Ed, Ph.D  
NIK 047110101**

**Disahkan  
Rekan**



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

## PERNYATAAN PUBLIKASI

*Bismillahirrahmaanirrahiim*

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Via Rustiani  
NIM : 17711059  
Judul KTI : Efek Kombinasi Kurkumin Dan Simvastatin Terhadap  
Kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) Pada Tikus  
Yang Diinduksi Hiperlipidemia  
Dosen Pembimbing : dr. Asri Hendrawati, M.Sc

Dengan ini menyatakan bahwa (**pilihan diberi tanda √**):

**Memberi Ijin** kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).

**Memberi Ijin** 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.

Dosen Pembimbing



dr. Asri Hendrawati, M.Sc  
NIK 097110419

Yogyakarta, 29 Juli 2022  
Yang Menyatakan



Via Rustiani  
NIM 17711059

## DAFTAR ISI

Halaman Judul (Bahasa Indonesia) .....	i
Halaman Judul (Bahasa Inggris).....	i
Halaman Pengesahan .....	iii
Pernyataan Publikasi.....	iv
Daftar Isi.....	v
Daftar Tabel.....	vii
Daftar Gambar.....	viii
Halaman Pernyataan.....	ix
Kata Pengantar.....	x
Intisari.....	xi
<i>Abstract</i> .....	xii
Bab I. Pendahuluan .....	13
1.1. Latar Belakang.....	13
1.2. Rumusan Masalah.....	16
1.3. Tujuan Penelitian .....	16
1.4. Keaslian Penelitian .....	17
1.5. Manfaat Penelitian .....	17
Bab II. Tinjauan Pustaka .....	18
2.1. Tinjauan Pustaka .....	18
2.1.1. Hiperlipidemia.....	18
2.1.2. LDL .....	22
2.1.3. Statin .....	24
2.1.4. Kurkumin .....	28
2.2. Kerangka Teori .....	32
2.3. Kerangka Konsep .....	33
2.4. Hipotesis.....	33
Bab III. Metode Penelitian .....	34
3.1. Jenis dan Desain Penelitian .....	34
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	34
3.3. Subyek Penelitian .....	34
3.4. Variabel Penelitian .....	36
3.4.1. Variabel Bebas .....	36
3.4.2. Variabel Terikat .....	36
3.4.3. Variabel Pengganggu .....	36
3.5. Definisi Operasional.....	37
3.5.1. Kombinasi Kurkumin dan Simvastatin.....	37
3.5.2. <i>Rattus norvegicus</i> Hiperlipidemia .....	37
3.5.3. Uji Kadar LDL.....	37
3.6. Alat dan Bahan .....	38
3.6.1. Alat.....	38
3.6.2. Bahan.....	38
3.7. Alur Penelitian.....	38
3.8. Analisis Data.....	38
3.9. Etika Penelitian .....	39

Bab IV. Hasil dan Pembahasan .....	40
4.1. Hasil Penelitian .....	40
4.1.1. Induksi Hiperlipidemia .....	40
4.1.2. Pembuatan Campuran Kurkumin dan Simvastatin.....	40
4.1.3. Hasil Pengukuran Kadar LDL .....	41
4.2. Pembahasan.....	43
4.2.1. Limitasi Penelitian.....	46
Bab V. Simpulan dan Saran .....	48
5.1. Simpulan.....	48
5.2. Saran .....	48
Daftar Pustaka.....	49
Lampiran .....	53

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian .....	17
Tabel 2. Klasifikasi Kadar Lipid Plasma (PERKENI., 2019).....	21
Tabel 3. Rata-rata Kadar LDL pada Tiap Kelompok .....	41
Tabel 4. Hasil Uji Homogenitas <i>Levene test</i> dan Uji Beda <i>One-way ANOVA</i> .....	43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Metabolisme Low Density Lipoprotein (LDL) dan Peranan Hati pada Sintesis dan Pembersihannya (Kumar et al, 2016). .....	23
Gambar 2. Statin Menghambat Konversi 3-hidroksi-3-metilglutaril Koenzim A (HMG-CoA) (McFarland et al, 2014).....	26
Gambar 3. Kerangka Teori .....	32
Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian.....	33
Gambar 5. Skema Alur Sampel Penelitian.....	36
Gambar 6. Skema Alur Penelitian.....	38

## HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam karya tulis ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi. Selain itu, sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 29 Juli 2022



Via Rustiani  
17711059

## KATA PENGANTAR

***Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh,***

*Alhamdulillahirabbil'alamin* puji syukur kehadiran Allah Swt. atas segala limpahan nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah (KTI) yang berjudul “Efek Kombinasi Kurkumin Dan Simvastatin Terhadap Kadar LDL Pada Tikus Yang Diinduksi Hiperlipidemia” dengan lancar. Penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dorongan dari berbagai pihak. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang terlibat langsung maupun tidak langsung, khususnya kepada:

1. Kedua orang tua penulis, bapak Rusyandi dan ibu Eva Damayanti yang selalu mendoakan dan memberi semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
2. Dr. dr Isnatin Miladiyah, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia sekaligus sebagai dosen penguji yang turut serta memberi masukan, saran, dan dukungan sehingga karya tulis ilmiah ini menjadi lebih baik.
3. dr. Umatul Khoiriyah, M.Med.Ed, Ph.D. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
4. dr. Asri Hendrawati, M.Sc selaku dosen pembimbing Karya Tulis Ilmiah yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, arahan, serta nasihat supaya penulis dapat menyelesaikan KTI ini dengan baik.
5. Segenap tim induksi kurkumin, terima kasih atas dukungan kalian yang luar biasa, yang telah menemani penelitian ini selama pandemi. Terima kasih banyak kepada teman teman baik saya
6. Para staf akademik FK UII terutama pak Ahsan, mbak Erna, bu Nur, dan pak Ponimin yang telah membantu dalam pengumpulan persyaratan karya tulis ilmiah ini
7. Adik penulis, Hesti Dwi Putri yang juga selalu mendoakan dan menyemangati penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
8. Teman-teman serta sahabat penulis dan seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu dan telah berperan serta dalam penulisan karya ini.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, dengan berbesar hati penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi penyempurnaan penelitian berikutnya. Penulis juga memohon maaf atas segala kekurangan, kekhilafan, dan keterbatasan yang ada dalam penelitian ini. Semoga karya tulis ilmiah ini memberikan manfaat bagi kita semua. *Aamiin.*

***Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh***

Yogyakarta, 29 Juli 2022



Via Rustiani  
17711059

# EFEK KOMBINASI KURKUMIN DAN SIMVASTATIN TERHADAP KADAR *LOW DENSITY LIPOPROTEIN* (LDL) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA

Via Rustiani<sup>1</sup>, Asri Hendrawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

## INTISARI

**Latar Belakang** : Hiperlipidemia merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan salah satu plasma lipid pada darah yaitu plasma lipoprotein *low density lipoprotein* (LDL). Peningkatan kadar LDL dapat menyebabkan pembentukan plak aterosclerosis meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Hal ini dapat dicegah menggunakan terapi farmakologis hiperlipidemia utama yaitu obat golongan statin. Penggunaan statin memiliki efek samping sedikit meningkatkan risiko diabetes mellitus pada pasien prediabetes, mialgia, dan toksisitas hati dalam penggunaan jangka panjang. Ketika efek samping terjadi dosis atau frekuensi harus diturunkan, meresepkan statin alternatif atau menggabungkan terapi statin dan nonstatin. Alternatif penggunaan obat herbal seperti kurkumin, teh hitam, teh hijau, kayu manis, resveratrol, ekstrak bawang, jahe, dan kedelai dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Kurkumin merupakan bahan aktif dari kunyit *Curcuma longa* yang dikenal sebagai bahan aktif antioksidan, antikanker, antiinflamasi, sitoprotektif, dan hipolipidemia.

**Tujuan Penelitian** : Untuk mengetahui efek kombinasi kurkumin dan simvastatin terhadap kadar LDL pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia.

**Metode Penelitian** : Penelitian ini menggunakan metode *post-test only control group design*. Kelompok perlakuan diinduksi kuning telur puyuh dan intervensi terapi kurkumin, simvastatin, dan kombinasi keduanya. Pengukuran kadar LDL menggunakan serum darah. Analisis data menggunakan *One-way ANOVA*.

**Hasil** : Hasil pengamatan kadar LDL serum didapatkan rerata (nmol/ml) K ( $4,85 \pm 3,78$ ), K- ( $6,88 \pm 2,98$ ), K1 ( $4,79 \pm 3,23$ ), K2 ( $6,78 \pm 0,89$ ), dan K3 ( $3,43 \pm 1,87$ ). Hasil analisis, didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p=0,262$ ).

**Kesimpulan** : Terdapat efek kombinasi kurkumin dan simvastatin terhadap kadar LDL pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia yaitu penurunan kadar LDL serum, akan tetapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik dibandingkan tanpa kombinasi.

**Kata Kunci** : hiperlipidemia, LDL, kurkumin, simvastatin

## **COMBINATION EFFECT OF CURCUMIN AND SIMVASTATIN ON LOW DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) LEVELS IN HYPERLIPIDEMIA INDUCED RATS**

**Via Rustiani<sup>1</sup>, Asri Hendrawati<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Medical students, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

<sup>2</sup>Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

### **ABSTRACT**

**Background :** Hyperlipidemia is a disease characterized by an increase in one of the plasma lipids in the blood, namely plasma lipoprotein low density lipoprotein (LDL). Increased LDL levels can lead to atherogenic plaque formation increasing the risk of cardiovascular disease. This can be prevented using the main pharmacological therapy for hyperlipidemia, namely statin drugs. The use of statins has the side effect of slightly increasing the risk of diabetes mellitus in patients with prediabetes, myalgia, and liver toxicity in long-term use. When side effects occur the dose or frequency must be reduced, prescribe an alternative statin or combine statin and nonstatin therapy. Alternative use of herbal remedies such as curcumin, black tea, green tea, cinnamon, resveratrol, onion extract, ginger, and soy can reduce the risk of cardiovascular disease. Curcumin is the active ingredient of *Curcuma longa* turmeric which is known as an active ingredient of antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, cytoprotective, and hypolipidemic.

**Objectives :** To determine the effect of the combination of curcumin and simvastatin on LDL levels in rats induced by hyperlipidemia.

**Method :** This study uses a post-test only control group design method. The treatment group induced quail egg yolk and intervention therapy with curcumin, simvastatin, and a combination of both. Measurement of LDL levels using blood serum. Data analysis using One-way ANOVA.

**Result :** The result of observation of serum LDL levels showed that the mean (nmol/ml) was K ( $4,85 \pm 3,78$ ), K- ( $6,88 \pm 2,98$ ), K1 ( $4,79 \pm 3,23$ ), K2 ( $6,78 \pm 0,89$ ), dan K3 ( $3,43 \pm 1,87$ ). Hasil analisis, didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p=0,262$ ).

**Conclusion :** There was an effect of the combination of curcumin and simvastatin on LDL levels in rats induced by hyperlipidemia, a decrease in serum LDL levels, but it did not show a statistically significant difference compared to without the combination.

**Keywords :** hyperlipidemia, LDL, curcumin, simvastatin

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Hiperlipidemia merupakan kondisi yang ditandai dengan peningkatan salah satu atau semua profil lipid dan/atau lipoprotein dalam darah (Onwe *et al*, 2015). Lipid mencakup kadar kolesterol, lipoprotein, kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein* (LDL), apolipoprotein, dan *high density lipoprotein* (HDL). Peningkatan kadar lipid terutama kolesterol LDL meningkatkan risiko terbentuknya plak aterosklerosis dan penyakit pembuluh darah lain (Hill & Bordoni, 2021). Plak aterosklerosis dapat menyumbat lumen pembuluh darah yang rentan terhadap ruptur sehingga menghasilkan trombosis dan dapat melemahkan tunika media yang dapat mengakibatkan aneurisma (Kumar *et al*, 2016). Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) (2019) menyatakan hiperlipidemia berisiko menyebabkan penyakit kardiovaskuler yaitu penyakit jantung koroner (PJK), stroke iskemik dan penyakit arteri perifer yang merupakan penyebab utama kematian di dunia (PERKENI, 2019). Menurut *World Health Organization* (WHO) (2008) prevalensi hiperlipidemia paling tinggi yaitu negara Eropa (54%), Amerika Utara dan Selatan (48%), Asia Tenggara (29%), dan Afrika (22,6%). Secara global penyakit jantung iskemik menyebabkan 8,54 juta kematian dengan 3,78 juta memiliki kadar kolesterol LDL yang tinggi dan stroke iskemik menyebabkan kematian hingga 2,73 juta kematian dengan 0,61 juta memiliki kadar kolesterol LDL yang tinggi (Pirillo *et al*, 2021). *Global Burden of Disease Study* (GBD) tahun 2017 melaporkan bahwa peningkatan kadar kolesterol LDL plasma akan terus meningkat seiring peningkatan sosioekonomi. Data di Indonesia dari riset kesehatan dasar (RISKESDAS) nasional (2013) menggunakan pedoman *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) menunjukkan bahwa populasi penduduk berusia di atas 15 tahun dengan kadar kolesterol total di atas  $\geq 200$  mg/dL ada 35,9%. Dengan populasi yang sama menunjukkan kadar LDL  $\geq 190$  mg/dl sebanyak 15,9% , kadar HDL kurang dari 40 mg/dl sebanyak 22,9% serta kadar TG  $\geq 500$  mg/gl sebanyak 11,9% dengan perempuan lebih banyak dari laki-laki dan perkotaan lebih banyak dari di pedesaan (PERKENI., 2019).

Tatalaksana hiperlipidemia terdiri dari terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis meliputi perubahan gaya hidup, termasuk aktivitas fisik, terapi nutrisi medis, penurunan berat badan, dan penghentian merokok; sedangkan terapi farmakologis dengan memberikan obat hipolipidemik (PERKENI, 2019). *American College of Cardiology* dan *American Heart Association (ACC/AHA)* (2018) merekomendasikan statin sebagai obat utama dalam pencegahan primer dan sekunder terutama dalam menurunkan kadar kolesterol LDL selain dari pertimbangan segi biaya. Setiap penurunan LDL sebesar 30 mg/dl dapat menurunkan risiko relatif untuk penyakit jantung koroner sebesar 30%. Penggunaan statin sedikit meningkatkan risiko diabetes mellitus pada pasien prediabetes. Meskipun demikian, pedoman ini dengan jelas menyatakan manfaat pemberian statin jauh melebihi risikonya, sehingga tetap harus diberikan pada pasien prediabetes tersebut (Mach *et al*, 2018; Reiter-Brennan *et al*, 2020). Statin dapat menyebabkan gejala otot disebut juga *statin-associated muscle symptoms* (SAMS). Gejala SAMS mencakup mialgia biasanya simetris dan proksimal termasuk paha, pantat, betis, dan otot punggung. Kejadian SAMS biasanya tidak terkait dengan peningkatan kreatin kinase. Gejala SAMS cenderung muncul dalam empat sampai enam minggu setelah terapi statin dimulai, risiko lebih tinggi pada pasien berumur >80 tahun, perempuan, atau dengan indeks massa tubuh rendah atau keturunan Asia dengan riwayat gangguan otot atau kondisi bersamaan (misalnya infeksi akut, gangguan fungsi ginjal atau hati, diabetes, HIV). Meskipun demikian, dapat terjadi gejala lain yaitu miopati dengan peningkatan kreatin kinase yang signifikan, transaminitis, rabdomiolisis yang jarang namun mengancam jiwa (Mach *et al*, 2018; Reiter-Brennan *et al*, 2020; Sahebkar *et al*, 2017). Diantara beberapa patofisiologi SAMS, disfungsi mitokondria dianggap sebagai salah satu patologi utama. Studi lain menemukan bahwa pada biopsi otot pada penderita SAMS dengan tanpa adanya peningkatan kreatin kinase mengungkapkan disfungsi mitokondria pada serat otot. SAMS adalah salah satu alasan utama ketidapatuhan dan penghentian obat bahkan hingga 75% pengguna statin selama dua tahun pertama pengobatan (Sahebkar *et al*, 2017). Ketika muncul efek samping maka dosis atau frekuensi harus diturunkan, meresepkan alternatif selain statin atau menggabungkan terapi statin dan nonstatin (Mach *et al*, 2018; Reiter-Brennan *et al*,

2020). Diperlukan senyawa tertentu yang memberikan efek menurunkan ataupun menghambat munculnya efek samping agar pasien tetap menggunakan statin yang diharapkan menurunkan faktor risiko terhadap penyakit kardiovaskular. Penggunaan obat herbal seperti teh hitam, teh hijau, kayu manis, resveratrol, kurkumin, ekstrak bawang, jahe, dan kedelai dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular melalui mekanisme penurunan asam amino jenis homosistein yang menurunkan kadar produksi nitrik oksida, homeostatis vaskular, inflamasi pada endotelium vaskular, stres retikulum endoplasma, kegagalan homeostatis vaskular, dan kekakuan arteri (Atazadegan *et al*, 2021). Penggunaan kurkumin dari tumbuhan kunyit memiliki banyak manfaat sifat farmakologis baik untuk banyak penyakit. Kurkumin memiliki beberapa mekanisme untuk menekan terjadinya SAMS yaitu mencegah dan mengurangi nyeri otot, proses pemblokiran dari *nuclear inflammatory pathway*, menekan distrofi otot, mempercepat dari regenerasi serabut otot, analgesik dan antioksidan (Sahebkar *et al*, 2017).

Kurkumin adalah ekstrak polifenol dari bubuk rimpang herbal *Curcuma longa* yang diketahui sebagai kunyit (Panahi *et al*, 2018). Genus *Curcuma* merupakan anggota famili dari *Zingiberaceae* dan terdiri dari sekitar 80 spesies terutama didistribusikan di Asia Tenggara, Asia Selatan, dan Cina (Subositi & Wahyono, 2019). Kurkumin dikenal sebagai bahan aktif yang bertanggung jawab dalam antioksidan, antikanker, antiinflamasi, sitoprotektif, dan hipolipidemik (Panahi *et al*, 2018). Studi melaporkan bahwa kurkumin dapat memperbaiki hipertrigliserida dan sensitivitas insulin melalui supresi protein tirosin fosfatase 1B. Studi pada model hewan telah membuktikan bahwa kurkumin efektif mencegah obesitas yang disebabkan oleh diet tinggi lemak (Maithilikarpagaselvi *et al*, 2016). Kurkumin memiliki potensi menguraikan dalam menguraikan lipid. Melalui jalur selular, reseptor sel kolesterol dan berbagai apolipoprotein, pengikatan dengan reseptor-reseptor, dan enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme lipid. Kurkumin dapat modulasi mediator yang sama dari plasma lipid seperti yang dilakukan statin termasuk absorpsi kolesterol pada sistem gastrointestinal, menghilangkan plasma kolesterol pada sel hepar, mediator kontrol transpor kolesterol, dan menghilangkan kolesterol dari jaringan perifer. Kurkumin dapat mengurangi *reactive oxygen species* (ROS) atau radikal bebas yang berupa

oksigen yang meningkatkan risiko peroksidasi lipid yang memicu inflamasi menyebabkan penyakit kardiovaskular. Efek kurkumin pada profil serum lipid dapat menurunkan level lipid peroksida, konsentrasi asam lemak bebas, kolesterol total, trigliserida, dan meningkatkan level sirkulasi kolesterol *high density lipoprotein* (HDL). Konsumsi dalam jangka waktu lama (30 hari) signifikan akan menurunkan level serum kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL dan meningkatkan level kolesterol HDL (Panahi *et al*, 2018). Studi Subositi dan Wahyono (2019) menunjukkan bahwa selain dapat menurunkan hiperlipidemia, kurkumin juga ada berefek antidiabetik serta mengurangi kram otot dan mialgia. Secara bersama-sama, kurkumin dapat digunakan sebagai tambahan yang aman dan dapat ditoleransi dengan baik dengan statin untuk lebih mengontrol hiperlipidemia lebih efektif (Chandrakala dan Tekulapally, 2014). Penelitian Appusamy dan Veterinary (2018) mengenai hiperlipidemia dengan induksi minyak kelapa pada subjek tikus Wistar albino jantan dan betina dengan berat badan  $125 \pm 10$  g dan diberikan intervensi kurkumin berbagai dosis diberikan bersama pakan, simvastatin dalam bentuk larutan dan kombinasi antara kurkumin dan simvastatin selama total penelitian 42 hari namun tidak disebutkan secara spesifik untuk lama waktu aklimatisasi, induksi, dan intervensi (Appusamy & Veterinary, 2018). Perbedaan penelitian tersebut dengan penelitian peneliti yaitu metode induksi hiperlipidemia menggunakan kuning telur puyuh, lama penelitian peneliti yaitu 1,5 bulan dengan rincian aklimatisasi 5 hari, induksi hiperlipidemia 2 minggu, dan intervensi perlakuan 4 minggu. Dosis kurkumin pada penelitian Appusamy dan Veterinary (2018) juga tidak disebutkan, hanya disebutkan persentasenya saja sedangkan dosis simvastatin 10 mg/kgBB. Peneliti menggunakan dosis kurkumin 200 mg/kgBB dan simvastatin 0,18 mg/200gramBB/hari dengan cara persondase (Harini & Astirin, 2009; Maithilikarpagaselvi *et al*, 2016).

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah kombinasi kurkumin dan simvastatin berefek terhadap kadar LDL tikus yang diinduksi hiperlipidemia?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Mengetahui efek kombinasi kurkumin dan simvastatin terhadap kadar LDL pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia

## 1.4. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Judul Penelitian (Nama Penulis, Tahun)	Persamaan Penelitian	Perbedaan Penelitian
<b><i>Hyperlipidemia-induced lipotoxicity and immune activation in rats are prevented by curcumin and rutin</i></b> (Manzoni et al, 2020)	Penelitian experimental dengan <i>post test only control group design</i> dan penelitian intervensi menggunakan induksi kurkumin	Metode intervensi tidak menggunakan terapi kombinasi simvastatin dan kurkumin
<b><i>Curcumin inhibits hyperlipidemia and hepatic fat accumulation in high-fructose-fed male wistar rats</i></b> (Maithilikarpagaselvi et al, 2016)	Penelitian experimental dengan <i>post test only control group design</i> dan intervensi menggunakan induksi kurkumin	Metode induksi tidak menggunakan kuning telur dan metode intervensi tidak menggunakan terapi kombinasi simvastatin dan kurkumin
<b><i>An evaluation of hypolipidemic effect of curcumin: a double blind, place controlled, randomized trial</i></b> (Chandrakala dan Tekulapally, 2014)	Penelitian experimental dengan <i>randomized controlled trial</i> dan intervensi menggunakan induksi kurkumin	Metode <i>pre test</i> dan <i>post test only control group design</i> serta intervensi tidak menggunakan terapi kombinasi simvastatin dan kurkumin dan menggunakan subyek manusia
<b><i>Metabolomic analysis of simvastatin and fenofibrate intervention on high-lipid diet-induced hyperlipidemia rats</i></b> (Xu et al, 2014)	Penelitian experimental dengan <i>post test only control group design</i> dan intervensi menggunakan induksi simvastatin	Intervensi tidak menggunakan terapi kombinasi simvastatin dan kurkumin
<b><i>Effect of Turmeric (Curcuma longa) and Simvastatin on Serum Lipid Profile in Rats</i></b> (Appusamy dan Veterinary, 2018)	Penelitian experimental dan intervensi menggunakan induksi kurkumin, simvastatin, dan kombinasi kurkumin-simvastatin	Metode <i>pre test</i> dan <i>post test only control group design</i> , metode induksi hiperlipidemia tidak menggunakan kuning telur puyuh, berat badan subjek, dan waktu dan cara pemberian intervensi

## 1.5. Manfaat Penelitian

### 1. Bagi Peneliti

Menambah wawasan dan pemahaman mengenai efek kombinasi kurkumin dan simvastatin terhadap kadar LDL pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia.

### 2. Bagi Ilmu Pengetahuan

Menambah wawasan mengenai efek kombinasi kurkumin dan simvastatin terhadap kadar LDL pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia sehingga dapat menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya.

### 3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian dapat memberikan informasi mengenai efektivitas tanaman yang mengandung kurkumin dalam mengobati hiperlipidemia.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Tinjauan Pustaka

#### 2.1.1. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia merupakan prekursor utama aterosklerosis dan kondisi yang diinduksi oleh aterosklerosis seperti penyakit jantung koroner (PJK), penyakit iskemik serebrovaskular, penyakit pembuluh darah perifer dan terlibat dalam sindrom kematian mendadak (Onwe *et al*, 2015). Penyakit jantung koroner menyumbang sepertiga dari seluruh kematian parah baya menengah hingga tua. Hiperlipidemia sangat sering terjadi di seluruh dunia. Hiperlipidemia sendiri biasanya tidak menimbulkan gejala yang serius, namun kondisi yang mendasari ini seringkali menyebabkan penyakit yang serius dan pada akhirnya dapat menyebabkan kematian. Diagnosis dini dan pencegahan eksaserbasi penyakit sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan kondisi ini (Hill & Bordoni, 2021).

Penyebab hiperlipidemia diklasifikasikan menjadi dua, yaitu hiperlipidemia primer (familial) yang berasal dari kelainan genetik diturunkan melalui kelahiran, hiperlipidemia sekunder (didapat). Kelainan genetik didasari adanya gangguan metabolisme lipoprotein sehingga penting riwayat keluarga pasien diketahui (Hill & Bordoni, 2021; Onwe *et al*, 2015; PERKENI, 2019). Hiperlipidemia sekunder berasal dari pola makan yang buruk dengan asupan lemak lebih dari 40% dari total kalori, asupan lemak jenuh lebih dari 10% dari total kalori, dan asupan kolesterol lebih dari 300 mg per hari. Konsumsi obat-obatan juga dapat menyebabkan hiperlipidemia, yaitu amiodaron, glukokortikoid, tiazid diuretik, betabloker, kontrasepsi estrogen progestin, antiretroviral. Penyakit lain, yaitu disgammaglobulinemia (lupus, multipel mieloma), penyakit kolestatik hati, hipotiroidisme, diabetes melitus tipe 2 tak terkontrol, gagal ginjal kronik, sindrom nefrotik, usia, obesitas, sindrom metabolik, konsumsi alkohol tinggi, dan manajemen gaya hidup kurang baik. Hiperlipidemia memiliki pola pewarisan poligenik namun sebagai besar dipengaruhi faktor sekunder seperti obesitas (sentral), asupan lemak jenuh, dan kandungan kolesterol pada makanan, gaya hidup *sedentary life*, merokok, dan konsumsi alkohol (Grundy *et al*, 2019; Hill & Bordoni, 2021; Onwe *et al*, 2015).

Aterosklerosis diprakarsai oleh kerusakan endotelial, faktor inflamasi dan imunologi, erosi atau rupturnya plak, hipertensi, dan merokok (*Zhang et al, 2014*). Salah satu jenis hewan yang sering digunakan sebagai model penelitian hiperlipidemia adalah tikus karena memberikan gambaran klinis dan pathogenesis mirip seperti manusia. Awal mula terjadi aterosklerosis ditandai dengan adanya kerusakan endotelial dan peningkatan aktivitas trombosit serta menurunkan nitrit oksida sebagai faktor parakrin yang mengontrol tonus vaskular mengakibatkan pelemahan vasodilatasi. Kerusakan tersebut akan memicu faktor inflamasi dan imunologi didukung adanya peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) sehingga memungkinkan akumulasi lipid di sekitar cedera terutama partikel kolesterol LDL (*Bergheanu et al, 2017; Kumar et al, 2016*). Kerusakan tersebut menyebabkan migrasi monosit ke dalam intima menempel pada sel endotel yang mengekspresikan molekul adhesi seperti *vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan selektin. Monosit diferensiasi menjadi makrofag. *Scavenger receptor* (A, B1, CD36, CD68) makrofag akan memediasi endositosis berlebihan dari LDL yang termodifikasi dan menghasilkan pembentukan sel busa makrofag dan menjadi kemoatraktan yang kuat (*Bergheanu et al, 2017; Röhr & Stangl, 2018*). Penyerapan LDL yang termodifikasi secara berlebihan menyebabkan disfungsi mitokondria, apoptosis dan peradangan hingga nekrosis jaringan di bawahnya yang diinduksi kolesterol. Sitokin yang diproduksi makrofag dan sel endotel merangsang proliferasi sel otot polos yang membungkus sel busa membentuk plak fibrotik yang menghambat penghancuran lipid (*Hewlings & Kalman, 2017*). Plak ini berkembang melalui dua mekanisme berbeda, plak kronik yang lebih lambat dan progresif mengarah pada stenosis luminal dan plak akut obstruksi luminal dengan onset cepat akibat ruptur plak dan trombotik. Lokasi turbulensi aliran darah yang sering terjadi mengalami plak pada dinding percabangan pembuluh darah dan di sepanjang dinding posterior aorta abdominalis (*Kumar et al, 2016*). Kolesterol merupakan konstituen penting dari membran sel mamalia, namun jika berlebihan dapat menjadi racun dan menyebabkan pembentukan sel busa dan plak fibrotik yang mempengaruhi integritas vaskular dan pensinyalan sel. Oleh karena itu perlu adanya keseimbangan ketat antara sintesis, penyerapan, dan ekspor kolesterol karena kolesterol tidak dapat didegradasi pada organisme yang lebih tinggi.

Menghilangkan kolesterol seluler dari pembuluh darah membutuhkan partikel HDL untuk transportasi kembali ke hati dan dibuang bersamaan ke dalam empedu. Sebaliknya LDL yang bersirkulasi akan di-remodelling di plasma dan hati yang selanjutnya di distribusikan ke sel-sel yang membutuhkan lipid. (Röhr & Stangl, 2018).

Diagnosis hiperlipidemia secara umum anamnesis dan pemeriksaan fisik ditujukan untuk mencari adanya faktor risiko kardiovaskular terutama dengan penyakit jantung koroner, penyakit arteri karotis yang simtomatik, penyakit arteri perifer, dan aneurisme aorta abdominal (PERKENI, 2019). Penilaian faktor risiko kardiovaskular menurut ACC AHA (2013) dapat menggunakan skor risiko *Framingham Risk Score* (FRS) dengan mempertimbangkan faktor risiko tradisional seperti hipertensi, diabetes, dan merokok untuk estimasi risiko penyakit jantung vaskular dalam 10 tahun kedepan (Anderson *et al*, 2016). Pemeriksaan laboratorium yang direkomendasikan kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, dan kolesterol HDL dengan batas-batas yang dapat dilihat pada tabel 2. Gejala klinis dan keluhan dari hiperlipidemianya umumnya tidak ada dan diketahui setelah melakukan pemeriksaan rutin (PERKENI, 2019). Sering kali asimtomatik hingga stenosis plak mencapai 70-80% dari diameter pembuluh darah (Zhang *et al*, 2014). Manifestasi klinik yang timbul merupakan komplikasi dari hiperlipidemia itu sendiri seperti PJK dan stroke. Pada pasien dengan kadar LDL yang sangat tinggi (hiperkolesterolemia familial) dapat timbul arkus kornea, xantelasma pada kelopak mata dan xantoma pada daerah tendon achilles, siku, dan lutut (PERKENI, 2019).

Terapi obat hipolipidemik terdiri dari dua yaitu non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis dapat berupa aktivitas fisik minimal 30 menit intensitas sedang 4 sampai 6 kali seminggu, terapi nutrisi medis dengan mengonsumsi diet rendah kalori dan beberapa tumbuhan herbal seperti ester stanol, psyllium, dan protein kedelai serta berhenti merokok. Terapi farmakologis hipolipidemik bermacam-macam golongan yaitu:

1. Statin, senyawa yang menghambat enzim HMG-CoA reduktase pada jalur biosintesis kolesterol yang dapat mengurangi kolesterol LDL hingga 30-40%

2. Asam fibrat dengan mengaktifkan lipoprotein lipase hati menurunkan produksi dan meningkatkan degradasi trigliserida, serta meningkatkan kadar kolesterol HDL melalui peningkatan apoprotein A-I dan A-II
3. Asam nikotik menghambat enzim lipoprotein lipase di jaringan adiposa yang menyebabkan penurunan hidrolisis trigliserida di jaringan adiposa dan sintesis trigliserida di hati, juga meningkatkan kadar kolesterol HDL
4. Ezetimibe, penghambat penyerapan kolesterol oleh usus halus dengan kemampuan menurunkan kolesterol LDL 15-25%
5. Sekuestran asam empedu
6. Inhibitor PCKS9

Obat hipolipidemik memiliki khasiat namun beberapa obat tersebut mahal dan memiliki efek samping tinggi. Obat hipolipidemik hingga saat ini terus dikembangkan untuk mencari obat hipolipidemik yang aman, berkhasiat dan ekonomi. Obat-obatan herbal saat ini terus dieksplorasi untuk penggunaan terapeutik karena profil efek sampingnya yang rendah.

Tabel 2. Klasifikasi Kadar Lipid Plasma (PERKENI, 2019)

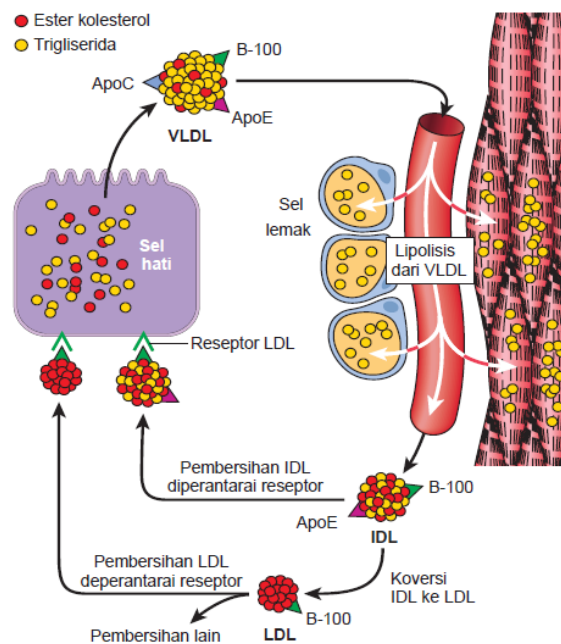
<b>Kolesterol Total (mg/dl)</b>	
Diinginkan	<200
Sedikit tinggi ( <i>borderline</i> )	200-239
Tinggi	≥240
<b>Kolesterol LDL (mg/dl)</b>	
Optimal	<100
Mendekati optimal	100-129
Sedikit tinggi ( <i>borderline</i> )	130-159
Tinggi	160-189
Sangat tinggi	≥190
<b>Kolesterol HDL (mg/dl)</b>	
Rendah	<40
Tinggi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

### 2.1.2. LDL

*Low density lipoprotein* (LDL atau  $\beta$ -lipoprotein) merupakan salah satu dari empat kelompok lipoprotein utama pada plasma darah manusia (PERKENI, 2019). Lipoprotein tersebut dalam sirkulasi menjamin ketersediaan kolesterol secara konstan untuk jaringan dan sel untuk sintesis membran, modulasi fluiditas, regulasi komunikasi antar sel (Röhrli & Stangl., 2018). Dari keseluruhan kolesterol, LDL berkontribusi 60-70% sebagai lipoprotein aterogenik utama yang membawa kolesterol ke jaringan dan 20-30% ditemukan pada HDL yang membawa kolesterol ke hati dari jaringan untuk didegradasi (Manzoni *et al*, 2020; PERKENI, 2019). *Low density lipoprotein* memiliki dua kompartemen utama, inti lipid non-polar dan cangkang amfipatik luar. Cangkang terdiri dari monolayer fosfolipid dan satu salinan aterogenik dari apolipoprotein B (ApoB) yang membawa sekitar 65% sampai 70% kolesterol plasma manusia (Jeon & Blacklow, 2005; Zhang *et al*, 2014). Tahap pertama sintesis LDL melalui sekresi lipoprotein jenis VLDL dengan kandungan trigliserida dan kolesterol ester dari hati ke aliran darah oleh ApoC1, ApoE, dan ApoB-100. Pada jaringan lemak, otot, dan jantung VLDL akan lipolisis dan diubah menjadi *intermediate-density lipoprotein* (IDL) dengan kandungan trigliserida lebih sedikit namun ester trigliserida lebih tinggi dengan mempertahankan ApoB-100 dan ApoE. Melalui pada dua jalur, sebagian besar IDL beserta ApoE akan diambil hati dengan proses endositosis melalui reseptor LDL yang akan diuraikan, yang lain diubah menjadi LDL dengan kehilangan Apo-E sebagai mana pada gambar 1. ApoB-100 akan dikenali dan diikat oleh reseptor LDL (LDLR) yang terdapat pada hepatosit (Kumar *et al*, 2016; PERKENI, 2019).

Biosintesis LDL bergantung pada sintesis kolesterol seperti *hydroxymethylglutaryl-CoA reductase* (HMG-CoAR), *HMG-CoA synthase* (HMGCS) dan *mevalonate kinase* atau dikenal sebagai *LDL receptor* atau LDLR yang bertanggung jawab pada uptake kolesterol dan diregulasi oleh faktor transkripsi *sterol regulatory element-binding protein-2* (SREBP-2) yang disintesis di retikulum endoplasma (RE). Salah satu LDLR yaitu HMG-CoAR memiliki peran penting diatur secara ketat dan mengkatalisis langkah ireversibel menjadi mevalonat. Mevalonat akan dikonversi menjadi squalene dan lanosterol sehingga menjadi kolesterol. HMG-CoAR secara kompetitif dihambat oleh statin, obat penurun kolesterol klasik.

Selanjutnya LDLR akan ditranslokasi ke permukaan sel dengan ikatan afinitas tinggi terhadap partikel LDL. Kompleks LDLR-LDL ini akan diinternalisasi dengan menyebungi oleh vesikel berlapis melalui endositosis dan menyatu membentuk endosom. Karena penurunan pH intraendosomal, LDLR akan melepaskan partikel LDL dan kembali ke permukaan sel atau membran sel, memberikan siklus endositosis lain. Daur ulang reseptor LDL akan dihambat oleh *proprotein convertase subtilisin like kexin type 9* (PCSK9), yang merupakan target dari obat penurun kolesterol generasi terbaru. Mayoritas partikel LDL selanjutnya dimasukkan ke dalam lisosom dan terdegradasi serta terjadi ekspor kolesterol. Jalur utama katabolisme LDL berlangsung melalui *receptor-mediated endocytosis* di hati. Hati mengambil sebagian besar LDL dari sirkulasi darah (sekitar 75%) dengan apoB-100 sebagai *ligand* untuk reseptor di hati. Sisa LDL diambil oleh jaringan lain. Sebagian LDL dimodifikasi dan dibuang dari sirkulasi oleh *scavenger cells* seperti yang ditemukan pada plak aterosklerosis (Röhrli & Stangl, 2018).



Gambar 1. Metabolisme *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan Peranan Hati pada Sintesis dan Pembersihannya (Kumar *et al*, 2016).

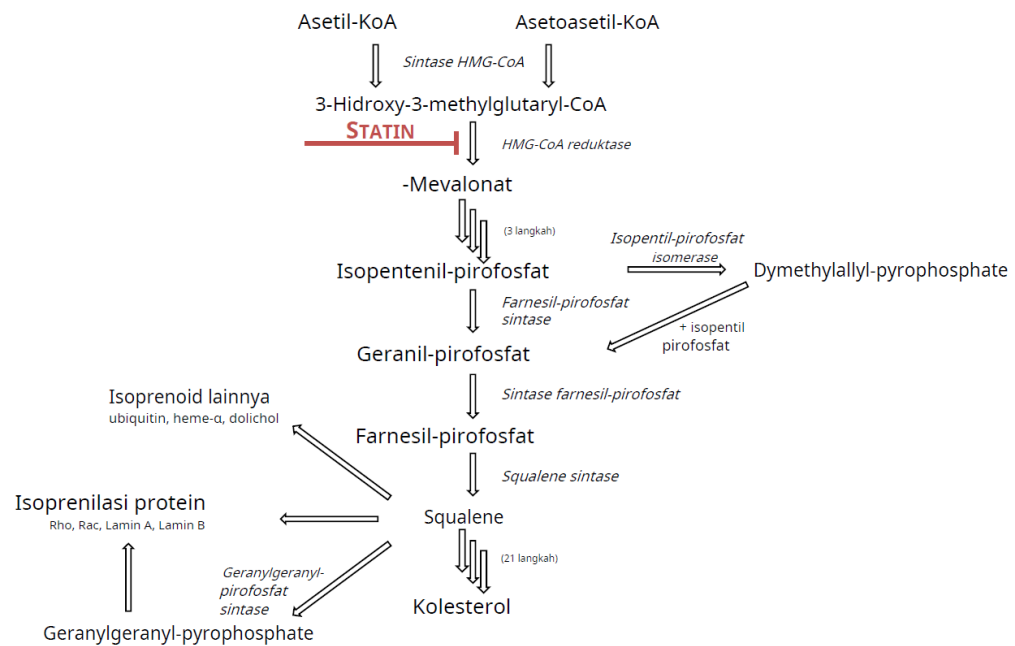
Melalui serangkaian riset dan penelitian yang ekstensif, peningkatan kandungan kolesterol LDL secara konsisten telah terbukti meningkatkan risiko seseorang terbentuk plak aterosklerotik (Hill & Bordoni, 2021). Tingkat kadar LDL meningkat bersamaan bertambahnya usia, begitu juga risiko aterogenesis (Packard, 2018). Pada studi meta analisis, kejadian kardiovaskuler menunjukkan hubungan *log-linear* antara paparan kolesterol LDL pada pembuluh darah dan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik (FERENCE *et al*, 2017). Paparan 24 jam terhadap ApoB dan LDL telah terbukti menginduksi kerusakan pada endotel dan merusak vasodilatasi yang bergantung pada endotel terutama melalui pelemahan jalur NO. Ini mungkin terkait dengan tahap awal etiologi kardiovaskular pada pasien klinis (Zhang *et al*, 2014). Target kolesterol LDL setiap pasien bergantung pada risiko kardiovaskular secara keseluruhan, sehingga pengobatan harus disesuaikan secara independen dari pasien. Mengurangi risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik harus semenjak dini yaitu pencegahan primer, hal ini dikarenakan berdasarkan dari data epidemiologi yang luas menunjukkan korelasi positif dan berkelanjutan antara kadar kolesterol LDL, kejadian kardiovaskular, dan kematian pasien (Hill & Bordoni, 2021). Tahun 2005-2008 di Amerika Serikat terestimasi 33,5% orang dewasa dengan usia lebih dari 20 tahun memiliki kadar LDL yang tinggi. Pada orang dewasa ini hanya 48,1% yang menerima terapi dan 33,2% kadar LDL mereka terkontrol (Pappan & Rehman, 2021). Pada gambar 1 kadar LDL normal pada manusia optimal yaitu <100 mg/dL, dikatakan mendekati optimal 100-129 mg/dL, *borderline* 130-159 mg/dL, tinggi 160-189, sangat tinggi  $\geq 190$  mg/dL. Sedangkan kadar LDL normal pada tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah 7-27,2 mg/dL. Dikatakan tinggi ketika kadar LDL mencapai > 27,2 mg/dL (Rusmini *et al*, 2020).

### 2.1.3. Statin

Statin, penghambat *3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzim A reductase* (HMG-CoAR) adalah obat yang digunakan dalam pengobatan hiperlipidemia, sebagai pencegahan primer dan sekunder terhadap penyakit kardiovaskular dan stroke (Pappan & Rehman, 2021; Sirtori, 2014). Statin secara kompetitif akan menyerupai cincin lakton lima anggotanya menyerupai mevalonat, produk dari enzim HMG-CoAR (Gambar 2). Hal ini membatasi biosintesis kolesterol dan menurunkan konsentrasi

kolesterol di hati karna proses pembentukan kolesterol terhambat. Statin juga menghasilkan peningkatan ekspresi LDLR di membran sel hati yang mendorong penyerapan LDL dari sirkulasi sistemik sehingga meningkatkan pembersihan partikel kolesterol LDL yang bersirkulasi dari darah (Harini & Astirin, 2009; McFarland *et al*, 2014; Sirtori, 2014). Manfaat statin terhadap lipid akan menghambat biosintesis kolesterol, meningkatkan pengambilan dan degradasi LDL, menghambat oksidasi LDL. Efek antiaterosklerosis statin berupa penghambatan migrasi dan proliferasi miosit arteri, pengembangan makrofag, akumulasi kolesterol pada makrofag, adhesi sel, aktivitas dan ekspresi faktor jaringan, generasi superoksida, menghambat sintesis dan ekspresi endotelin-1 sehingga meningkatkan aktivitas dan ekspresi eNOS dan aktivitas fibrinolisis dan menginduksi apoptosis miosit pada lesi proliferaatif (Shitara & Sugiyama, 2006).

Statin dibagi menjadi dua kategori: tipe I, statin turunan jamur lovastatin, pravastatin, simvastatin; tipe II, statin diturunkan secara sintesis fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin rosuvastatin, dan pitavastatin (Katzung & Trevor, 2016; McFarland *et al*, 2014). Pada pasien tertentu dengan hiperlipidemia gabungan, terapi statin menurunkan tingkat produksi apoB-100 di hati, yang pada akhirnya mengarah pada pengurangan konsentrasi kolesterol dan trigliserida. Hal ini selaras dengan studi yang menunjukkan bahwa penurunan plasma LDL dikaitkan dengan penurunan tingkat produksi dan tingkat katabolik fraksional LDL apoB-100. Statin dapat meningkatkan ekspresi PCSK9, enzim yang bertanggung jawab untuk katabolisme LDLR. Statin adalah obat amfifilik. Mereka dapat memasuki sel secara langsung melalui interaksi membran dalam kasus agen lipofilik (simvastatin, fluvastatin, atorvastatin) atau melalui protein pembawa dalam kasus agen hidrofilik seperti pravastatin, sedangkan rosuvastatin memiliki perilaku menengah. Setelah pemberian oral, statin diabsorpsi melalui usus dengan penyerapan yang bervariasi yaitu 30% hingga 85%. Kebanyakan statin (kecuali pravastatin dan sebagian rosuvastatin) metabolisme pertama di hati oleh sistem sitokrom P-450 (CYP), yang mengurangi bioavailabilitas sistemik menurun hingga 5-50% dari dosis yang diberikan. Paruh waktu untuk obat statin bervariasi dari 3 hingga 19 jam. Sebanyak 2-20% diekskresikan melalui urin dan 60-98% diekskresikan melalui fekal (McFarland *et al*, 2014).



Gambar 2. Statin Menghambat Konversi 3-hidroksi-3-metilglutaril Koenzim A (HMG-CoA) (McFarland *et al*, 2014)

Lembaga ACC/AHA (2018) merekomendasikan statin sebagai satu-satunya obat yang dapat digunakan untuk pencegahan primer dan sekunder PJK dan mengelompokkan statin sesuai kadar kemampuan dalam menurunkan LDL yaitu *high intensity statin*, *moderate intensity statin*, dan *low intensity statin* (Reiter-Brennan, *et al*, 2020). *First-line* terapi kolesterol dengan obat golongan statin dimulai dengan pedoman pencegahan penyakit kardiovaskuler dengan kadar LDL di atas 70 mg/dL (Katzung & Trevor, 2016). Pencegahan primer penggunaan statin sebagai terapi harus menurunkan LDL sekitar 30-50% dengan intensitas statin sedang atau  $\geq 50\%$  dengan intensitas statin tinggi. Intensitas statin tinggi dapat digunakan atorvastatin 40 atau 80 mg dan rosuvastatin 20mg. intensitas statin sedang atorvastatin 10 mg, rosuvastatin 10 mg, simvastatin 20 atau 40 mg, pravastatin 10mg. Pencegahan sekunder diperuntukkan pada pasien yang memiliki penyakit sindrom koroner dengan target LDL <70 mg/dL setelah 6 minggu terapi statin intensitas tinggi. Apabila target tidak tercapai dan LDL >70 mg/dL maka terapi kombinasi disarankan. Pada pasien yang tidak memiliki risiko tinggi maka target LDL <70 mg/dL. Jika pasien memiliki

risiko tinggi (memiliki riwayat penyakit sindrom koroner akut, hiperkolesterolemia familial, diabetes, penyakit ginjal kronik derajat 3 atau 5, atau penyakit aterosklerotik, terdapat revaskularisasi saat mengonsumsi statin), maka target LDL harus <50 mg/dL dan jika tidak teratasi maka obat lain dapat ditambahkan obat kombinasi (Grundy *et al*, 2019; Packard, 2018; Pappan & Rehman, 2021). Sediaan statin tersedia dipasaran adalah: simvastatin 5-80 mg, atorvastatin 10-80 mg, fluvastatin 20-40 mg (80 mg *extended release*), lovastatin 10-40 mg (10-60 mg *extended release*), dan pitavastatin 1-4 mg (PERKENI, 2019). Waktu pemberian simvastatin satu kali saat malam hari, fluvastatin dan pravastatin saat tidur, lovastatin dua kali sehari bersamaan dengan makanan pagi dan malam, atorvastatin, pravastatin dan rosuvastatin satu kali sehari dapat kapan saja (McFarland, *et al*, 2014).

Statin secara umum memiliki efek samping toksisitas hati dengan insiden rendah. Suatu studi *pharmacovigilance* menunjukkan bahwa pemberian dosis 10 sampai 40 mg simvastatin, lovastatin, fluvastatin, atorvastatin, pravastatin dan rosuvastatin menyebabkan peningkatan ALT antara 1% sampai 3%, sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 1%. Studi lain dalam skala besar termasuk studi pasien hati menunjukkan bahwa ada bukti toksisitas hati yang parah kecuali pada pasien steatosis alkoholik dan hepatitis C yang memiliki risiko lebih rendah. Namun penting untuk berhati-hati dalam meresepkan statin. Statin memiliki efek samping terdapat peningkatan insiden diabetes. Statin diketahui meningkatkan resistensi insulin pada model hewan sekitar 20-35%. (Sirtori, 2014). Mialgia atau salah satu gejala dari SAMS, yang diinduksi statin adalah fenomena yang sangat sering terjadi dalam praktik sehari-hari. Sifat dari mialgia dan miopati masih sering tidak jelas dan sulit diobati karena biomarker biokimia objektif masih kurang. Biomarker sebagai penanda kerusakan otot yang paling umum digunakan adalah kreatinin kinase, tetapi toksisitas otot terkait statin masih dapat terjadi tanpa adanya peningkatan kreatin kinase secara klinis (Hirota *et al*, 2020; Sirtori, 2014). Kapoor *et al*, (2001) menyelidiki 30 pasien yang diterapi statin dengan kreatin kinase normal, biopsi otot menunjukkan bukti disfungsi mitokondria, termasuk peningkatan simpanan lipid yang tidak normal, meskipun biokimia darah normal. Pada studi lain oleh Hirota *et al*, (2020), tingkat toksisitas pada otot terhadap pasien yang menggunakan statin monoterapi diperkirakan ada 34 kasus

rawat inap; sekitar 10% dari kasus tersebut berakibat fatal. Efek samping pada nyeri otot diakibatkan penurunan kolesterol pada membran sel skeletal, penurunan kadar isoprenoid seperti ubiquinone yaitu komponen yang terdapat pada mitokondria yang berperan dalam memproduksi energi berupa adenosin trifosfat (ATP), serta menyebabkan penurunan produksi *farnesyl pyrophosphate* yang berkaitan dengan aktivasi regulator protein ikatan GTP dalam hal ini berguna untuk mencegah toksisitas otot. Statin dapat menginduksi ekspresi atrogin-1, sebuah kunci gen yang terlibat dalam atrofi otot rangka. (Shitara & Sugiyama, 2006; Sirtori, 2014). Baru baru ini dilaporkan bahwa perkembangan otot dan penyakit diatur oleh kontribusi molekul RNA pendek, *noncoding* dan untai tunggal yang disebut *microRNAs* (miRNAs) yang terlibat dalam miotoksitas statin. Menariknya, setelah berlari maraton tanpa penggunaan statin hanya meningkat 24 jam. Karakteristik miRNA ini mungkin bermanfaat untuk mengeksplorasi potensi sebagai biomarker yang kuat dalam memprediksi toksisitas otot rangka yang diinduksi statin (Hirota *et al*, 2020). Sampai saat ini belum diketahui dengan pasti mekanisme efek samping gangguan otot yang diinduksi statin (Sirtori, 2014). Ketika efek samping terjadi dosis atau frekuensi harus diturunkan, meresepkan statin alternatif atau menggabungkan terapi statin dan nonstatin (Grundy *et al*, 2019).

#### **2.1.4. Kurkumin**

Kurkumin merupakan bahan penting dalam kunyit yang memiliki komponen (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) hepta-1,6-diene-3,5-dione) atau disebut juga diferuloylmethane (Ivan, 2004). Kunyit merupakan rimpang kering dari *Curcuma longa* milik famili *Zingiberaceae*, dibudidayakan secara luas di negara-negara Asia Tenggara termasuk Indonesia. Pada studi Subositi & Wahyono (2019) *Curcuma longa* adalah spesies yang paling banyak digunakan untuk ramuan obat tradisional yang memiliki *used value* (UV) dan *relative frequency of citation* (RFC) paling tinggi dibandingkan spesies *Curcuma* lainnya. Semakin tinggi nilai UV dan RFC semakin penting spesies tersebut dalam populasi. Kunyit mengandung sekitar 5% bahan pewarna diarylheptanoid yang dikenal sebagai kurkuminoid dengan kandungan utama adalah kurkumin atau diferuloylmethane (82%), dimethoxymethane (15%) dan bismethoxycurcumin(3%), turunan dari kurkumin. Rimpang kunyit juga mengandung

minyak atsiri (5%) arabinosa (1%), fruktosa (12%) dan glukosa (2%). Hasil penelitian Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (Balitro) menunjukkan bahwa kandungan kurkumin rimpang kunyit rata-rata 10,92% sedangkan kandungan atsiri dapat diperoleh seluruh bagian mulai dari akar, rimpang, daun hingga bunga. Namun, bagian rimpang kunyit memiliki kandungan 16 minyak atsiri yang lebih tinggi, yaitu 5-6% (Rosyidi & Cahyati, 2019). Kunyit sering digunakan dalam makanan sebagai bumbu masakan terutama kari dan saus. Kunyit telah digunakan secara tradisional dalam pengobatan Ayurveda untuk pengobatan penyakit tertentu seperti radang sendi, bisul, penyakit kuning, luka, trauma dan juga hepatitis (Chandrakala dan Tekulapally, 2014). *Curcuma longa* yang memiliki kandungan kurkumin mempunyai banyak khasiat dalam variasi masalah kesehatan seperti sindrom metabolik, batuk, antiinflamasi, campak, flu, antidiabetes, meningkatkan nafsu makan, nyeri tulang, demam, gastritis, diare, penyakit kulit, penyakit hati, nyeri perut, tumor atau kanker, asma, dan masih banyak lagi. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kunyit berfungsi sebagai hepatoprotektor dan dapat digunakan untuk pengobatan penyakit gastrointestinal dan inflamasi (Subositi & Wahyono, 2019). Kunyit juga dapat membantu dalam pengelolaan peradangan akibat olahraga dan nyeri otot, sehingga meningkatkan pemulihan dan kinerja pada orang aktif (Hewlings & Kalman, 2017). Empat puluh lima subjek yang dibagi tiga kelompok dalam suatu studi masing-masing menerima kurkumin 500 mg/hari, kunyit 500 mg/hari, dan plasebo 500 mg/hari (beras dan bubuk gram Bengal dengan proporsi yang sama). Kriteria inklusi subjek yaitu kadar kolesterol total puasa pada kisaran 200-350 mg/dl, trigliserida <300 mg/dl, dan tidak ada riwayat penyakit arteri koroner, diabetes, atau hiperkolesterolemia sekunder. Profil lipid subjek dinilai pada awal, hari 11 dan 31 yang selanjutnya tidak dilakukan intervensi selama 30 hari dan parameter lipid dinilai kembali pada hari ke-61. Hasil yang diperoleh ternyata kurkumin secara signifikan mengurangi kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol LDL ( $p < 0,001$ ) dan sedikit meningkatkan kadar kolesterol HDL setelah 30 hari pengobatan dibandingkan dengan kunyit dan kelompok kontrol. Pengaruh kurkumin lebih signifikan daripada kunyit dalam menurunkan kolesterol total, LDL, dan trigliserida, tetapi sebanding dalam meningkatkan HDL dan menurunkan VLDL (Chandrakala dan Tekulapally, 2014).

Ada bukti mekanisme aksi kurkumin dapat meningkatkan aktivitas serum antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD). Studi analisis terkait kemanjuran suplementasi kurkumin murni pada parameter oksidatif menunjukkan efek signifikan pada semua parameter stres oksidatif termasuk aktivitas plasma SOD, katalase, konsentrasi glutathion peroksidase (GSH) dan peroksida lipid yang aktif dalam netralisasi radikal bebas. Kurkumin juga dapat menghambat enzim penghasil ROS seperti *lipoyxygenase/cyclooxygenase* dan *xanthine hydrogenase/oxidase*. Sifat lipofilik dalam kurkumin membuatnya efisien dalam memungut radikal peroksil, oleh karena itu seperti vitamin E, kurkumin juga dianggap sebagai antioksidan pemecah rantai. Stres oksidatif dapat menimbulkan peradangan, yang memicu kaskade pensinyalan intraseluler untuk meningkatkan ekspresi gen pro-inflamasi. Peradangan teridentifikasi dalam perkembangan banyak penyakit dan kondisi kronis seperti penyakit Alzheimer, Parkinson, sklerosis multipel, epilepsi, cedera otak, penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, kanker, alergi, asma, bronkitis, radang usus besar, radang sendi, iskemia ginjal, psoriasis, diabetes, obesitas, depresi, kelelahan, dan *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS). Kurkumin telah terbukti memblokir aktivasi faktor nuklir (NF $\kappa$ B) yaitu regulator faktor nekrosis tumor (TNF- $\alpha$ ) yang merupakan mediator utama dalam peradangan sebagian besar penyakit (Hewlings & Kalman, 2017; Sahebkar *et al*, 2017).

Studi lain, penelitian yang dilakukan pada tikus dengan induksi stres oksidatif injeksi zat besi berlebih pada intraperitoneal, kurkumin secara signifikan dapat mengurangi peroksida lipid di hati dan di serum darah hal ini terbukti bahwa kurkumin dapat mengurangi kerusakan hati (Manjunatha & Srinivasan, 2006). Studi Belcaro *et al* (2010) pada 50 pasien osteoarthritis (OA) yang diberikan obat teregistrasi dengan dosis kurkumin 200mg 2 kali sehari selama 3 bulan terapi melaporkan bahwa terdapat penurunan skor *the global WOMAC* 58% ( $p < 0,05$ ) yaitu indikator pengukur nyeri, kaku, dan fungsi fisik serta kadar protein C-reaktif menurun. Studi lain oleh Mazzolani dan Togni (2013) terhadap 367 pasien OA dengan skor nyeri 5 diberikan ibuprofen 1200mg/hari atau ekstrak *C.domestica* 1500 mg/hari selama 4 minggu, hasil menunjukkan bahwa kelompok kurkumin dan kelompok ibuprofen memiliki manfaat analgesik yang sama dengan kelompok ibuprofen yang mengalami lebih banyak

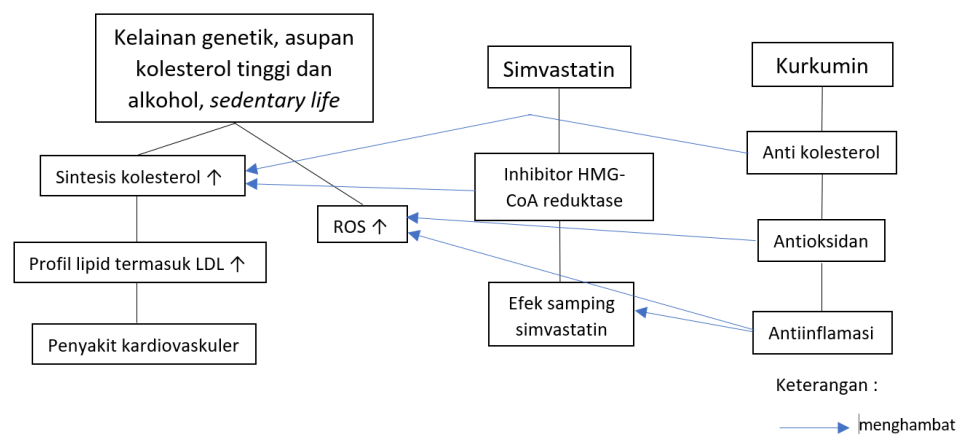
masalah gastrointestinal. Tinjauan sistematis dan meta analisis menyimpulkan pengobatan ekstrak kunyit standar selama 12 minggu (biasanya 1000 mg/hari kurkumin) dapat mengurangi gejala radang sendi dan menghasilkan perbaikan gejala yang serupa seperti ibuprofen dan natrium diklofenak. Diluar peradangan lokal seperti OA, kurkumin juga dapat melemahkan peradangan sistemik seperti sindrom metabolik. Kurkumin terbukti dapat meningkatkan sensitivitas insulin, menekan adipogenesis, mengurangi tekanan darah tinggi, peradangan, dan stres oksidatif (Hewlings & Kalman, 2017).

Pada kondisi hiperlipidemia, kurkumin dapat memodulasi ekspresi gen dan aktivitas enzim terlibat dalam metabolisme lipoprotein yang mengarah pada penurunan trigliserida, kolesterol total plasma, LDL dan meningkatkan konsentrasi HDL (Hewlings & Kalman, 2017). Studi oleh Shin *et al*, (2011) terhadap gambaran histopatologi tikus yang diinduksi diet tinggi kolesterol dan diberikan intervensi kurkumin, lovastatin dan kontrol mengungkapkan bahwa kurkumin dapat memperbaiki lesi aterosklerotik awal, infiltrasi lipid, lokalisasi *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) dan VCAM-1 yang sama efektifnya dengan pengobatan lovastatin. Kadar kolesterol dan trigliserida menurun pada minggu 6, 12, dan 18. Kadar HDL dan ekspresi Apo A1 di hati meningkat. Kadar IDL dan Apo B bersamaan dengan aktivitas *cholesteryl ester transferase* (CETP) menurun (Shin *et al*, 2011). Dalam studi hewan, pemberian kurkumin dilaporkan memiliki anti-aterosklerosis dengan menurunkan aktivitas ekspresi lipokalin-2 pada apolipoprotein E tikus. Suplementasi kurkumin menurunkan regulasi *monocyte chemotactic protein-1*, *P-selectin*, VCAM-1 dan MMP (1, 2, dan 9) sebagai aktivitas antiaterogenik. Studi mekanistik lain mengungkapkan kurkumin menekan ekspresi CD36 dan AP2 dalam makrofag tikus aterosklerotik. Kurkumin juga menekan induksi LDL yang teroksidasi, TNF- $\alpha$ , *interleukin (IL)-1 $\beta$* , IL-6 dan apoptosis sepanjang peningkatan regulasi *ATP-binding cassette transporter* (ABCA1) dan ekspresi CD36, sehingga menginduksi pembuangan dan pelepasan lipid (Patel *et al*, 2020). Kurkumin lebih signifikan efektif daripada lovastatin dalam mengurangi akumulasi kolesterol hati di hati. Pengobatan kurkumin signifikan menurunkan ekspresi gen HMGCR di hati melalui transkripsi bersamaan penurunan aktivitas enzim HMG-CoA. Namun pada ekspresi ACAT 1 dan ACAT2 (*acyl-CoA-*

1,acyl-CoA-2), yang mengkode asil-CoA/kolesterol asetil transferase tidak ada perubahan baik kurkumin maupun lovastatin. Ekspresi PPAR $\alpha$ , faktor reseptor nuklir yang tersebar luas pada gen berkaitan dengan oksidasi asam lemak mitokondria, juga meningkat hingga sekitar 30%. Ekspresi LXR, faktor reseptor nuklir lain yang meregulasi sintesis lipid meningkat pada kurkumin dan lebih sedikit pada lovastatin. Kurkumin dapat menekan penumpukan kolesterol dalam hati dengan cara, memodulasi PPAR $\alpha$  yang berperan dalam oksidasi kolesterol. Kerja kurkumin ini mirip dengan lovastatin. Kurkumin selain memodulasi PPAR $\alpha$ , juga dapat meningkatkan aktivitas dari LXR $\alpha$  yang merupakan *nuclear factor* dari gen CYP7A1. Gen tersebut merupakan kode untuk pengaktifan enzim *cholesterol-7 $\alpha$ -hydroxylase* (Shin *et al*, 2011).

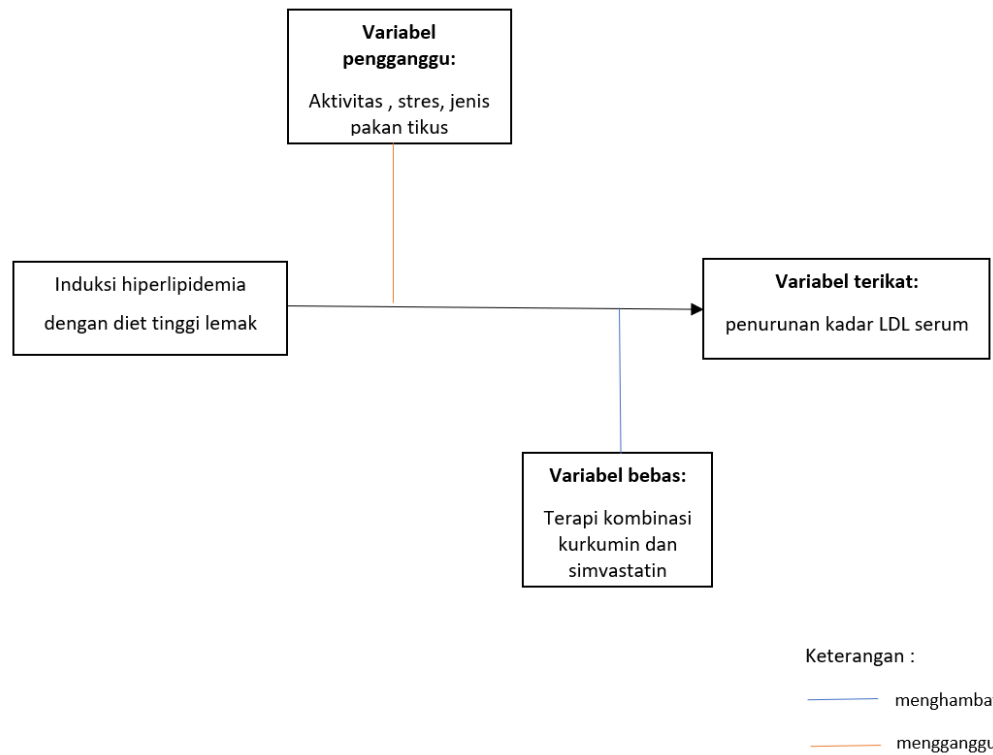
Pada penelitian ini, digunakan kurkumin jenis bubuk sebagai modalitas terapi terhadap hewan model hiperlipidemia karena memiliki kelebihan dari segi biaya murah dan mudah didapatkan. Sedangkan pemilihan simvastatin sebagai kombinasi terapi dengan kurkumin karena selain *first line* terapi pada hiperlipidemia berkaitan dengan kondisi patologis hewan model yang akan diinduksi hiperlipidemia dengan kemungkinan adanya peningkatan profil lipid salah satunya yang ditandai dengan meningkatnya kadar LDL.

## 2.2. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

### 2.3. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian

### 2.4. Hipotesis

Berdasarkan latar belakang dan tinjauan pustaka, penulis memiliki hipotesis bahwa terdapat efek kombinasi kurkumin dan simvastatin lebih baik dalam menurunkan kadar LDL pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia dibandingkan tanpa kombinasi.

## BAB III. METODE PENELITIAN

### 3.1. Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan rancangan *post-test with control group design*.

### 3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Riset Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia pada rentang waktu dua hingga tiga bulan.

### 3.3. Subyek Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode desain *post-test control grup*, dikarenakan penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian kombinasi ekstrak kurkumin dan simvastatin dalam menurunkan kadar LDL serum pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia dibanding tanpa kombinasi. Penelitian ini melalui beberapa tahap, yaitu aklimatisasi subjek penelitian selama lima hari, induksi kuning telur puyuh selama dua minggu dan intervensi tiap kelompok selama satu bulan. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

1. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jenis kelamin jantan dengan berat badan 200-300 gram usia delapan minggu dan belum pernah digunakan untuk penelitian sebelumnya.
2. Kriteria eksklusi penelitian ini apabila tikus tidak berhasil dalam penginduksian hiperlipidemia dengan kuning telur dan tikus yang mati selama masa penelitian. Besar sampel subjek penelitian ini sebanyak 25 ekor tikus dengan lima kelompok penelitian berdasarkan rumus Federer:

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

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

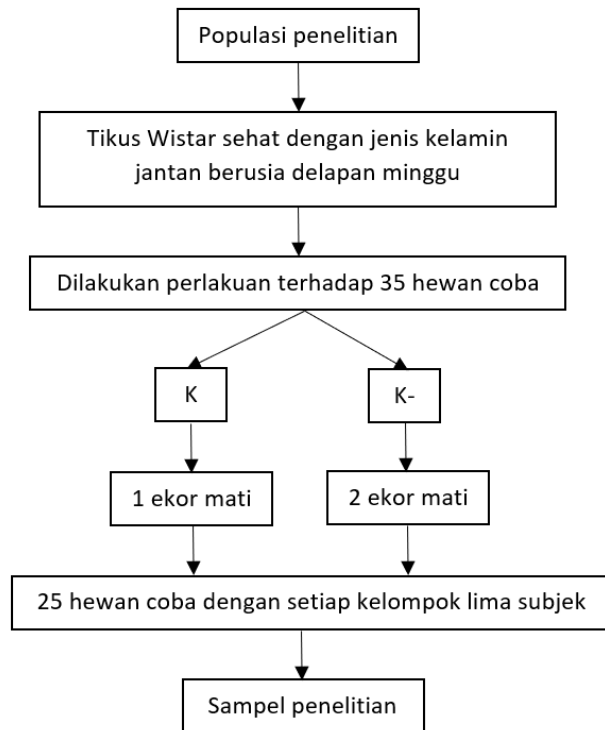
t = Jumlah kelompok perlakuan

n = Besar minimal sampel tiap kelompok

3. Jumlah subjek penelitian minimal lima ekor tikus perkelompok maka total tikus 25 ekor dengan kelompoknya (Appusamy & Veterinary, 2018; Harini & Astirin, 2009; Maithilikarpagaselvi *et al*, 2016; Winarsih *et al*, 2012) yaitu,
  - a. Kelompok 1 merupakan kelompok kontrol normal (K) yaitu tikus sehat diberi pakan *ad libitum*.
  - b. Kelompok 2 merupakan kelompok kontrol negatif (K-) yang diinduksi kuning telur menjadi hiperlipidemia dan diberi plasebo.
  - c. Kelompok 3 yaitu kelompok intervensi 1 (K1) yaitu tikus hiperlipidemia dengan diberi intervensi kurkumin yaitu bubuk kunyit dosis 200mg/kgBB.
  - d. Kelompok 4 merupakan kelompok intervensi 2 (K2) yaitu tikus hiperlipidemia dan diberi simvastatin dengan dosis 0,18 mg/200gBB/hari
  - e. Kelompok 5 merupakan kelompok intervensi 3 (K3) yaitu tikus hiperlipidemia dengan intervensi bubuk kunyit 200 mg/200g/tikus + simvastatin 0,18 mg/200gBB/hari

Mempertimbangkan resiko *drop out*, setiap kelompok dilebihkan 2 sampel sehingga pada awal penelitian sebanyak 35 ekor tikus yang dibagi dalam 5 kelompok (kontrol normal, kontrol negatif, K1, K2 dan K3). Selama proses penelitian terdapat tiga sampel yang mati, satu tikus pada kelompok normal dan dua tikus pada kelompok negatif sehingga tersisa 32 ekor tikus. Tikus pada kelompok negatif tersisa lima ekor, untuk itu perlu setiap kelompok memiliki jumlah subjek sama rata. Hasil akhir sampel yang digunakan pada penelitian ini yaitu 25 ekor tikus yang terbagi dalam 5 kelompok secara merata. Data yang dieksklusi adalah data dari subjek dengan kadar LDL ekstim. Setelah dilakukan masa aklimatisasi 5 hari, kelompok normal diberikan pakan standar *comfeed* sebanyak 20 gram/hari/tikus, sedangkan pada kelompok kontrol negatif, K1, K2, dan K3 mendapat perlakuan berupa induksi diet tinggi lemak menggunakan kuning telur puyuh sebanyak 2cc untuk mencapai kondisi hiperlipidemia selama 14 hari (Gunawan, Sitorus dan Rosidah, 2018). Setelah induksi hiperlipidemia dilakukan pengambilan darah vena retroorbitalis untuk konfirmasi hiperlipidemia, tetapi karena terdapat kendala adanya peraturan perizinan pihak laboratorium sedang memberlakukan pembatasan kegiatan perkantoran (PPKM) sehingga konfirmasi hiperlipidemia (*pretest*) tidak dilakukan. Selanjutnya kelompok K1

diberikan intervensi berupa kurkumin yaitu bubuk kunyit dosis 200mg/kgBB, K2 diberikan intervensi simvastatin dengan dosis 0,18 mg/200grBB/hari, K3 diberikan intervensi kombinasi simvastatin 0,18 mg/200grBB/hari + kurkumin 200 mg/200grBB/hari selama 4 minggu.



Gambar 5. Skema Alur Sampel Penelitian

### 3.4. Variabel Penelitian

#### 3.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah dosis kurkumin dan simvastatin.

#### 3.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar LDL kolesterol pada tikus.

#### 3.4.3. Variabel Pengganggu

Variabel pengganggu yang dapat dikendalikan pada penelitian ini adalah berat badan, pakan, usia, dan jenis kelamin tikus sedangkan variabel pengganggu yang tidak dapat dikendalikan pada penelitian ini adalah tingkat stress, dan aktivitas fisik tikus.

### **3.5. Definisi Operasional**

#### **3.5.1. Kombinasi kurkumin dan simvastatin**

Pemberian kurkumin dilakukan menggunakan bubuk kunyit yang didapatkan pasar lokal yang sudah teregistrasi. Bubuk kunyit diberikan sebanyak 200mg/kgBB diberikan secara per-oral (Maithilikarpagaselvi *et al*, 2016). Bubuk kunyit dilarutkan dengan 1mL aquades tiap dosis. Simvastatin diberikan kepada tikus dengan dosis sebanyak 10 mg/hari x 0,018 = 0,18mg/200gramBB/hari dengan cara sonde lambung perhitungan ini didapatkan berdasarkan konversi dari tabel Laurence dan Bachrach. Kombinasi akan diberikan selama empat minggu secara metode persondase (Harini & Astirin, 2009).

#### **3.5.2. *Rattus norvegicus* hiperlipidemia**

Tikus *Rattus norvegicus* adalah subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Sebelum dilakukan penelitian, dilakukan aklimatisasi selama lima hari. Pada kelompok 1 kontrol tidak dilakukan induksi hiperlipidemia juga tidak diberikan intervensi. Pada kelompok lainnya, hewan model dilakukan induksi hiperlipidemia dengan pemberian kuning telur puyuh menggunakan metode sonde (Gunawan *et al*, 2018). Kadar kuning telur puyuh yang diberikan sebesar 2 ml/tikus/hari selama 14 hari dan dilanjutkan intervensi sesuai kelompoknya selama empat minggu (Gunawan *et al*, 2018).

#### **3.5.3. Uji Kadar LDL**

Metode pemeriksaan kadar LDL terdapat dua cara yaitu indirek dan direk. Metode Indirek (secara tidak langsung) dapat menggunakan metode formula *Fridewald*, ultrasentrifugasi, elektroforesis, presipitasi polianon, dan kombinasi. Sedangkan direk (secara langsung) dapat menggunakan metode imunokimia, metode presipitasi atau metode *homogenassay* (Damayanti, 2016). Namun dalam penelitian ini, menggunakan metode presipitasi. Kadar kolesterol darah ditetapkan dengan metode pengukuran *enzymatic photometric test* memakai spektrofotometri. Darah diambil dari sinus orbitalis dengan menggunakan mikrohematokrit, setelah ditampung ditetesi heparin sebagai antikoagulan. Kemudian, kadar LDL dihitung dari selisih total kolesterol dan kadar yang terdapat pada supernatan (Harini & Astirin, 2009). Metode presipitasi menguntungkan untuk pengecekan LDL kolesterol secara

tunggal karena jauh lebih tidak terpengaruh oleh peningkatan kadar trigliserida dibandingkan perhitungan Friedewald, selain itu metode presipitasi dapat langsung memeriksa kadar LDL tanpa memerlukan memeriksa kolesterol, trigliserida, dan kadar HDL serta dapat memeriksa kadar LDL dalam spesimen nonpuasa (Damayanti, 2016).

### 3.6. Alat dan Bahan

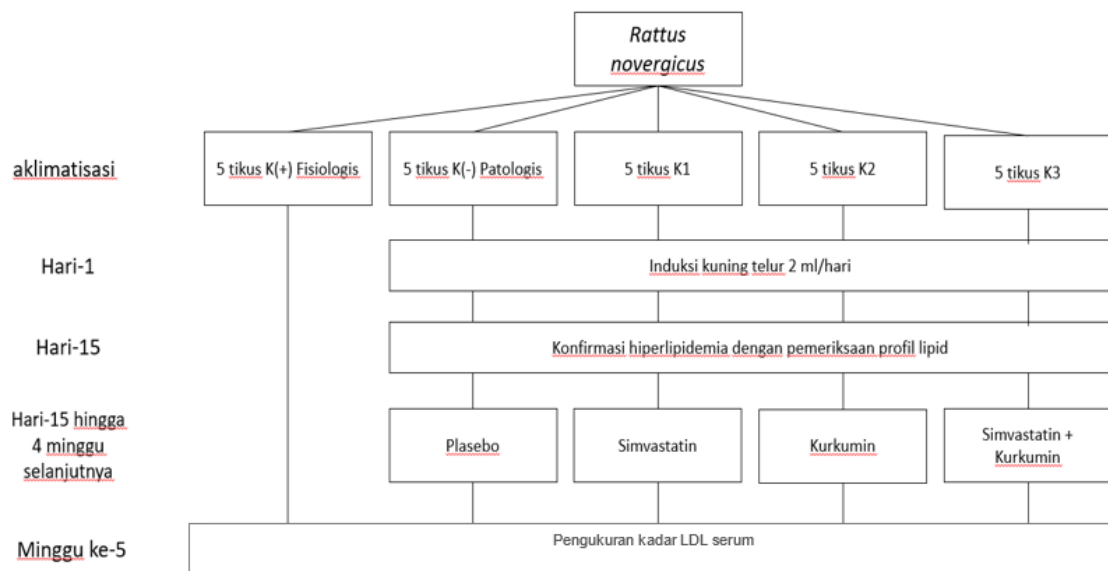
#### 3.6.1. Alat

Kandang tikus, spuit injeksi 3 mL, botol minum tikus, sonde oral, tisu, timbangan, sarung tangan, kapas, label, masker, tabung serologi, rak tabung, mikropipet, tabung reaksi, sentrifuse, tip kuning dan biru, *beaker glass*, spektrofotometer.

#### 3.6.2. Bahan

Pakan tikus, akuades untuk minum tikus dan untuk melarutkan kunyit, kuning telur, tablet simvastatin, serum darah tikus, dan bubuk kurkumin.

### 3.7. Alur Penelitian



Gambar 6. Skema Alur Penelitian

### 3.8. Analisis Data

Data yang diperoleh dari penelitian ini berupa data kuantitatif. Data dianalisis secara statistik menggunakan *software* SPSS. Uji distribusi normal menggunakan

*Shapiro-Wilk* dengan  $p > 0,05$  untuk sampel kurang dari 50. Uji homogenitas menggunakan uji *Levene* dan *One-Way ANOVA*. Analisis dilanjutkan dengan *Bonferroni* dan atau *Games-Howell* setelah diketahui signifikansi pada *One-Way Anova*.

### **3.9. Etika Penelitian**

Penelitian ini sudah lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan dengan nomor etik 3/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2022.

## **BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **4.1. Hasil Penelitian**

Penelitian dengan judul “Efek Kombinasi Kurkumin dan Simvastatin Terhadap Kadar LDL Pada Tikus yang Diinduksi Hiperlipidemia” telah mendapat izin dan dijalankan sesuai dengan etik penelitian sebagaimana mestinya. Hal ini berdasarkan surat keterangan lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor etik 3/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2022.

#### **4.1.1. Induksi Hiperlipidemia**

Induksi hiperlipidemia pada penelitian ini dilakukan selama dua minggu menggunakan kuning telur puyuh yang didapatkan di pasar. Telur puyuh dipecahkan dan dipisahkan dari putih telurnya dan kuning telurnya disimpan di dalam botol pada lemari pendingin. Proses induksi kuning telur puyuh menggunakan metode persondase sebanyak 2 ml/tikus/hari. Tujuan dari proses ini adalah menjadikan subjek penelitian menjadi hiperlipidemia. Selama induksi hiperlipidemia dilakukan terdapat tiga ekor subjek penelitian yang mati.

#### **4.1.2. Pembuatan Campuran Kurkumin dan Simvastatin**

Kandungan kurkumin didapatkan dari bubuk kurkumin yang terjual di pasar lokal yang sudah teregistrasi. Bioavailabilitas kurkumin oral yang rendah maka diperlukan pemberian dosis yang tinggi (3,6 gr hingga 12 gr) untuk memsberikan efek dan potensi bermanfaat, serta tidak didapatkan efek toksisitas dalam kurkumin dosis tinggi (Triswara, Farishal dan Siregar, 2020). Bubuk kunyit yang diberikan sebanyak 200 mg/kgBB dilarutkan dengan 1 mL akuades tiap dosis secara per oral. Penentuan dosis simvastatin berdasarkan penelitian sebelumnya diperlukan konversi dari dosis manusia ke dosis tikus, berdasarkan tabel konversi Laurence dan Bachrach yaitu  $10 \text{ mg/hari} \times 0,018 = 0,18 \text{ mg/200gramBB/hari}$ . Suspensi simvastatin didapat dengan melarutkan simvastatin dalam bentuk bubuk ke dalam 1 mL akuades (Harini dan Astirin., 2009). Pemberian dilakukan secara bersamaan dengan kurkumin dengan metode persondase.

### 4.1.3. Hasil Pengukuran Kadar LDL

Pengambilan sampel darah dilakukan dengan terminasi pada subjek penelitian di Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Terminasi subjek dilakukan dengan pemberian ketamin 2 cc tiap tikus dan dilakukan pembedahan thorax dan abdomen untuk mengambil darah lengkap dari jantung. Rata-rata setiap subjek mendapatkan sampel darah lengkap sebanyak 8-9 cc. Pengambilan darah dari jantung menggunakan spuit 10cc. Tahap selanjutnya dilakukan sentrifugasi untuk mendapatkan serum darah yang dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Darah dari tabung EDTA dipindahkan ke dalam *microtube* 1,5cc dan dimasukkan kedalam mesin sentrifus dengan kecepatan 3000rpm selama 15 menit, dan didapatkan hasil serum sebanyak 1cc. Sampel serum disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu -20°C. Pemeriksaan kadar LDL dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Pada saat pengukuran ada beberapa sampel serum yang mengalami lisis yang dapat disebabkan beberapa hal, diantaranya adalah suhu darah lengkap yang akan dilakukan sentrifugasi tidak sesuai dan darah yang tidak terpisah secara sempurna setelah dilakukan sentrifus ulang. Pemeriksaan kadar LDL serum berada dalam pengawasan laboran yang bertanggung jawab terhadap pemeriksaan. Rata-rata kadar LDL serum pada setiap kelompok pasca intervensi terapi ditunjukkan Tabel 3.

Tabel 3. Rata-rata Kadar LDL pada Tiap Kelompok

Kelompok	Rata-rata ± Standar Deviasi (mg/dl)	Nilai Tes Shapiro-Wilk
K	4,85 ± 3,78	0,679
K-	6,88 ± 2,98	0,406
K1	4,79 ± 3,23	0,122
K2	6,78 ± 0,89	0,362
K3	3,43 ± 1,87	0,525

Keterangan Tabel 3: (K) adalah kelompok hanya diberi pakan diet standar, (K-) adalah kelompok yang diinduksi dengan kuning telur puyuh, (K1) adalah kelompok tikus hiperlipidemia yang diintervensi kurkumin dengan dosis 2 mg/grBB/hari, (K2) adalah kelompok tikus hiperlipidemia yang diintervensi simvastatin dengan dosis 0,18 mg/200grBB/hari, dan terakhir adalah (K3) merupakan tikus hiperlipidemia yang diintervensi menggunakan kombinasi kurkumin dengan dosis 2 mg/grBB/hari dan simvastatin 0,18/200grBB/hari. Uji normalitas saphiro-wilk dilakukan karena sampel pada penelitian ini <50 sampel. Data dikatakan terdistribusi normal jika nilai Sig. lebih besar dari 0,05. Hasil analisis uji normalitas saphiro wilk pada tabel 3 menunjukkan semua kelompok memiliki hasil Sig. lebih dari 0,05 yang bermakna data pada seluruh kelompok terdistribusi normal.

Berdasarkan hasil pengukuran tersebut, didapatkan gambaran umum kadar LDL serum pada sampel. Didapatkan hasil kadar LDL serum kelompok normal (K) yaitu  $4,85 \pm 3,78$  mg/dl, kelompok kontrol negatif (K-) yaitu  $6,88 \pm 2,98$  mg/dl, kelompok induksi kurkumin (K1) adalah  $4,79 \pm 3,23$  mg/dl, kelompok induksi simvastatin (K2) adalah  $6,78 \pm 0,89$  mg/dl, induksi kombinasi kurkumin dan simvastatin (K3) adalah  $3,43 \pm 1,87$  mg/dl. Parameter kadar LDL dapat dilihat pada kelompok kontrol negatif (K-), pada kelompok tikus ini mendapat perlakuan induksi diet tinggi lemak berupa kuning telur puyuh, akuades, dan pakan standar tanpa diberikan intervensi sama sekali. Hasil uji statistik menggunakan aplikasi IBM SPSS statistik 24, pada uji normalitas Saphiro-Wilk didapatkan hasil seperti pada Tabel 3 yang menunjukkan nilai  $p \geq 0,05$ . Setiap kelompok memberikan makna bahwa data terdistribusi dengan normal. Setelah data didapatkan terdistribusi normal, dilanjutkan dengan uji homogenitas variasi menggunakan Levene test. Uji homogenitas didapatkan hasil seperti pada Tabel 4 menunjukkan nilai  $p \geq 0,05$  yang menunjukkan bahwa data bersifat homogen. Setelah syarat uji normalitas dan homogenitas terpenuhi maka dapat dilanjutkan uji statistik menggunakan *Analysis of Variance* (Anova) dengan tujuan membandingkan hasil antar kelompok dan didapatkan hasil seperti pada Tabel 4. Uji statistik Anova untuk kadar LDL serum tikus didapatkan nilai  $p \leq 0,05$  dengan nilai 0,262 yang berarti bahwa tidak ada perbedaan signifikan pada kadar LDL serum antara kelompok sampel. Dengan demikian tidak terdapat efek kombinasi kurkumin dan simvastatin dalam menurunkan kadar LDL pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia dibandingkan tanpa kombinasi.

Tabel 4. Hasil uji homogenitas *Levene test* dan uji beda *One-way ANOVA*

Hasil uji	
<i>Levene test</i>	<i>One-way ANOVA</i>
Sig.	Sig.
0,216	0,262

Keterangan Tabel 4: Uji homogenitas *levene test* dilakukan sebagai syarat dilakukannya uji ANOVA. Hasil uji homogenitas jika nilai signifikansi ( $p$ )  $\geq 0,05$  maka menunjukkan kelompok data berasal dari populasi yang homogen. Sedangkan, jika nilai signifikansi ( $p$ )  $< 0,05$  maka menunjukkan menunjukkan kelompok data yang tidak homogen. Hasil analisis uji homogenitas *levene test* pada tabel 4 menunjukkan hasil yang signifikan yaitu ( $p$ )  $\geq 0,05$ . Uji beda *One-way ANOVA* merupakan uji komparatif untuk mengetahui perbedaan rata-rata data lebih dari 2 kelompok. Uji beda *One-way ANOVA* dikatakan signifikan jika nilai ( $p$ )  $\leq 0,05$ . Hasil uji beda *One-way ANOVA* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan nilai kadar LDL yang signifikan pada setiap kelompok penelitian karena nilai ( $p$ ) pada tabel tersebut adalah 0,262.

#### 4.2. Pembahasan

Hasil rerata (*mean*)  $\pm$  SD pada Tabel 3 mengindikasikan rerata kadar LDL serum tikus tidak berbeda secara bermakna pada setiap kelompok. Kelompok normal (K) memiliki nilai rata rata  $4,85 \pm 3,78$  mg/dL yang menunjukkan adanya kenaikan kadar LDL serum walaupun hanya diberi pakan standar selama penelitian berlangsung meskipun secara statistik tidak signifikan. Kelompok kontrol negatif (K-) yang diinduksi hiperlipidemia tanpa diberikan intervensi memiliki nilai rata rata  $6,88 \pm 2,98$  mg/dl. Nilai rata-rata tersebut secara statistik tidak ada perbedaan signifikan dengan kelompok lain, namun kelompok ini mengalami kenaikan kadar LDL serum paling tinggi dibanding kelompok lainnya sehingga dapat dijadikan acuan kelompok hiperlipidemia. Pemberian kuning telur puyuh dipilih karena memiliki kadar kolesterol yang tinggi sebanyak 844 mg/dl dibandingkan telur ayam yang hanya memiliki kadar kolesterol 423 mg/dl (Aviati *et al*, 2014). Pada penelitian Xu *et al*, (2014) tikus diinduksi selama empat minggu dan hasil kadar LDL serum tikus mulai meningkat pada minggu ketiga. Penelitian Appusamy dan Veterinary (2018) pada tikus kelompok kontrol negatif (diinduksi hiperlipidemia saja) memiliki kadar LDL serum yang signifikan dibanding kelompok lainnya, dalam waktu enam minggu. Studi lain oleh Mingpakanee *et al* (2019) pemberian konsumsi telur puyuh pada 11 laki-laki dan 12 perempuan selama 30 hari tidak merubah kadar LDL (Mingpakanee *et al*, 2019). Berdasarkan hasil studi tersebut, kemungkinan bahwa kondisi hiperlipidemia selama 2 minggu yang diinduksi dengan kuning telur puyuh kemungkinan belum cukup dalam menstimulasi kadar LDL

serum yang signifikan secara data statistik, berbeda dengan hasil penelitian peneliti ada peningkatan kadar LDL serum namun secara statistik tidak signifikan.

Kelompok K1 yang diberikan induksi hiperlipidemia dan intervensi kurkumin 200mg/grBB/hari terlihat ada penurunan kadar LDL serum dibandingkan dengan kelompok normal (K) dan kelompok kontrol negatif (K-) meskipun secara statistik tidak ada perbedaan yang signifikan. Penurunan kadar LDL serum ini membuktikan bahwa kandungan kurkumin memberikan hasil baik pada reaksi inflamasi, kondisi hiperlipidemia, dan antioksidan (Hewlings dan Kalman, 2017; Sahebkar *et al*, 2017). Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Alwi *et al* (2008) yang dilakukan pada pasien dengan SKA (Sindrom Koroner Akut) menggunakan intervensi selama 2 bulan dengan kurkumin selama dua bulan pada dosis rendah (15 mg/hari), sedang (30 mg/hari), maupun tinggi (60 mg/hari). Hasil menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar LDL pada semua kelompok namun tidak berbeda secara signifikan jika dibandingkan dengan plasebo. Hal ini berbeda dengan penelitian oleh Maithilikarpagaselvi (2016) bahwa ditemukan penurunan kadar profil lipid yang signifikan secara statistik pada kelompok yang diberi induksi kurkumin. Hal ini juga berbeda pada penelitian yang dilakukan Appusamy dan Veterinary (2018), yang menunjukkan bahwa pemberian kurkumin pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia dapat menurunkan kadar LDL serum secara signifikan pada tikus yang diberikan intervensi kurkumin selama dua minggu (Appusamy dan Veterinary, 2018).

Kelompok K2 yang diberikan induksi hiperlipidemia dan intervensi simvastatin 0,18 mg/200grBB memiliki nilai kadar LDL serum paling tinggi yaitu  $6,78 \pm 0,89$  mg/dl dibanding kelompok intervensi lain yaitu K1 dan K3. Artinya, penurunan kadar LDL serum pada kelompok ini paling rendah dibanding kelompok intervensi lain. Hal ini juga sejalan dengan penelitian Appusamy dan Veterinary (2018) yang menunjukkan bahwa pada kelompok tikus hiperlipidemia dengan intervensi kurkumin dosis rendah hingga sedang dan intervensi kombinasi kurkumin-simvastatin memiliki kadar LDL serum yang lebih rendah daripada kelompok tikus yang hanya diberikan intervensi hanya simvastatin. Pada penelitian ini tidak dijelaskan mengapa pemberian kurkumin memiliki efek penurunan kadar LDL serum lebih besar daripada kelompok yang hanya diberikan simvastatin (Appusamy dan Veterinary, 2018). Hal ini berkebalikan dengan

penelitian oleh Ayoub R. Aldalou (2021) kelompok yang diberikan simvastatin dan kelompok vitamin C dibandingkan kelompok perlakuan lain (kayu manis, dan kurkumin) terdapat penurunan kadar LDL serum ( $p < 0,05$ ) yang signifikan pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia selama 4 minggu dengan intervensi selama 2 minggu. Penelitian Panahi *et al*, 2018 mengatakan bahwa kurkumin untuk sebagian besar sama efisiennya dengan statin dalam perubahan profil lipid. Namun kurkumin lebih efektif dalam menurunkan trigliserida, sedangkan statin lebih efisien dalam menurunkan kadar LDL (Panahi *et al*, 2018). Hasil dari data ini kemungkinan terjadi karena ada beberapa sampel yang rusak dan lisis sehingga setelah proses *post-analysis* ada nilai yang sangat tinggi sehingga membuat nilai rata-rata dari kelompok ini menjadi yang paling tinggi. Hemolisis bisa terjadi pada berbagai proses preanalitik, mulai dari saat flebotomi, pengantaran sampel, preparasi sampel, dan penyimpanan. Cairan serum adalah bagian darah yang tersisa setelah darah membeku. Serum hemolisis adalah serum yang berwarna kemerahan yang disebabkan karena lepasnya hemoglobin dari eritrosit yang rusak. Hemolisis terlihat sebagai warna kemerahan pada serum atau plasma (Nugrahena, Sudarsono dan Wijayanti, 2021). Peneliti menyadari terdapat limitasi pada hasil data yang lisis. Perlakuan terminasi pada tikus menyebabkan peneliti tidak dapat mengambil sampel ulang kembali. Namun kelompok ini masih memiliki nilai kadar LDL serum lebih rendah dibandingkan kelompok yang diberikan induksi kuning telur saja (K), dapat disimpulkan bahwa kinerja simvastatin berhasil dan menunjukkan adanya penurunan kadar LDL serum.

Kelompok (K3) yang diberikan induksi hiperlipidemia dan intervensi kombinasi kurkumin 200mg/grBB/hari dan simvastatin 0,18 mg/200grBB memiliki rata-rata kadar LDL serum  $3,43 \pm 1,87$  mg/dL. Kelompok ini memiliki nilai kadar LDL serum yang paling rendah dibandingkan kelompok intervensi (K1 dan K2) lainnya. Kelompok ini paling signifikan dalam penurunan kadar LDL serum. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Appusamy dan Veterinary (2018) bahwa pemberian kombinasi simvastatin dan kurkumin memberikan efek penurunan kadar LDL yang lebih baik dibandingkan hanya kurkumin saja (Appusamy dan Veterinary, 2018). Studi Einbond *et al* (2018) analisis kemogenomik menggunakan alat analisis ToxFx dan IGA yaitu efek kurkumin dalam kombinasi simvastatin menunjukkan banyak kesamaan jalur dan

gen. Kurkumin menekan ekspresi gen yang memediasi biosintesis kolesterol melalui respon imun (Oas1a, Mx1, Irf7, Oasl, Usp18, Isg15, Rtp4), angiogenesis (Gm6484, Pdk4, dan Angptl4) dan sintesis asam lemak (Fasn, Elovl6, Irs2, Igfbp1). Kurkumin juga mempunyai aktivitas meningkatkan efek antikanker dari statin pada sel HT29 kanker usus besar dan sel kanker payudara. Ini menunjukkan bahwa kurkumin juga dapat meningkatkan efek penurunan lipid dari statin. Penggunaan kombinasi kurkumin dengan statin tertentu dapat memungkinkan penggunaan dosis yang lebih rendah dari agen ini, mengurangi toksisitas, efek samping seperti degenerasi otot, dan menunda perkembangan resistensi. Hal ini menunjukkan simvastatin dan kurkumin bekerja secara sinergi (Einbond *et al*, 2018).

Peneliti dapat mengambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan kadar efektif dari zat kurkumin dan simvastatin yang diterapkan pada penelitian peneliti dan Appusamy & Vetenary (2018). Peneliti menemukan perbedaan pada penelitian tersebut mengemukakan bahwa kadar efektif dari zat kurkumin yaitu kekuatan dosis kurkumin 5% dan 10% (dengan dosis tidak disebutkan dalam penelitian tersebut) dan penelitian kami dengan dosis kurkumin 200 mg/200gBB belum efektif dibandingkan penelitian sebelumnya untuk menurunkan kadar LDL. Hal ini menjadi gambaran dalam dosis yang efektif dan tidak efektif dari zat kurkumin. Sama halnya dengan dosis simvastatin milik peneliti yang lebih rendah yaitu 0,18 mg/200gBB/hari mg belum efektif dibandingkan penelitian sebelumnya yaitu 1,25 mg/125gBB/hari, hal ini menjadi gambaran dalam dosis yang efektif dan tidak efektif dari dosis simvastatin untuk menurunkan kadar LDL. Berdasarkan dari berbagai bukti dan hasil penelitian diatas didapatkan bahwa secara umum intervensi kurkumin, simvastatin dan kombinasi dapat menurunkan kadar LDL serum darah tikus yang diinduksi hiperlipidemia meskipun secara statistik tidak signifikan. Namun mekanisme yang mendasari efek penurunan kadar LDL serum dari intervensi simvastatin dan kurkumin dapat dijelaskan secara ilmiah.

#### **4.2.1. Limitasi Penelitian**

Keterbatasan dari penelitian ini adalah peneliti kesulitan untuk menggunakan laboratorium karena adanya pembatasan penggunaan laboratorium akibat adanya kebijakan pemerintah Pemberlakuan Pembatasan Kegiatan Masyarakat (PPKM)

selama penelitian. Hal tersebut mengakibatkan tidak maksimalnya dalam perlakuan intervensi dan pengambilan sampel data sehingga data yang bisa digunakan hanya data *post-test*. Hasil sampel masih ada beberapa yang kurang baik.

## **BAB V. SIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1. Simpulan**

Terdapat efek kombinasi kurkumin dan simvastatin terhadap penurunan kadar LDL serum pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia, akan tetapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik dibandingkan tanpa kombinasi.

### **5.2. Saran**

Berdasarkan kekurangan dan keterbatasan dalam penelitian ini, agar dapat menyempurnakan penelitian selanjutnya maka peneliti memberikan beberapa saran diantaranya yaitu:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek pemberian kombinasi kurkumin dan simvastatin dibanding dengan pemberian kurkumin atau simvastatin saja dalam menurunkan kadar LDL serum dengan metode penelitian pretest-posttest.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai variasi intervensi dosis kombinasi kurkumin dan simvastatin yang digunakan untuk menurunkan kadar LDL serum.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai durasi intervensi yang lebih lama sehingga pemberian intervensi kombinasi kurkumin dan simvastatin dapat memberikan hasil yang signifikan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alwi, I., Santoso, T., Suyono, S., Sutrisna, B., Suyatna, F. D., Kresno, S. B., et al. , 2008, 'The effect of curcumin on lipid level in patients with acute coronary syndrome.', *Acta medica Indonesiana*, 40(4), pp. 201–210.
- Anderson, T. J., Grégoire, J., Pearson, G. J., Barry, A. R., Couture, P., Dawes, M., et al. , 2016, '2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult', *Canadian Journal of Cardiology*, 32(11), pp. 1263–1282.
- Appusamy, J. and Veterinary, T. N. , 2018, 'Effect of turmeric ( *Curcuma longa* ) and simvastatin on serum lipid profile in rats', (September).
- Atazadegan, M. A., Bagherniya, M., Askari, G., Tasbandi, A. and Sahebkar, A. , 2021, 'The effects of medicinal plants and bioactive natural compounds on homocysteine', *Molecules*, 26(11).
- Ayoub R. Aldalou , 2021, 'Hypolipidemic effects of curcumin, cinnamon, vitamin C and simvastatin in domestic rabbits', *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 15(1), pp. 119–131.
- Bergheanu, S. C., Bodde, · M C, Jukema, · J W, Jukema, J. W. and NI, W. J. , 2017, 'Pathophysiology and treatment of atherosclerosis Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment'.
- Chandrakala, M. P. and Tekulapally, K. , 2014, 'An Evaluation of Hypolipidemic Effect of Curcumin: Double Blind, Placebo Controlled, Randomized Trial', *International Journal of Phytotherapy Research*, 4(3), pp. 20–27.
- Damayanti, R. , 2016, 'Perbedaan Metode Direk (Presipitasi) Dan Metode Indirek (Formula Fridewald) Terhadap Parameter Ldl Kolesterol', pp. 8–11.
- Einbond, L. S., Manservisi, F., Wu, H. au, Balick, M., Antonetti, V., Vornoli, A., et al. , 2018, 'A transcriptomic analysis of turmeric: Curcumin represses the expression of cholesterol biosynthetic genes and synergizes with simvastatin', *Pharmacological Research*, 132, pp. 176–187.
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., et al. , 2017, 'Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel', *European Heart Journal*, 38(32), pp. 2459–2472.
- Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., et al. , 2019, '2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines', *Journal of the American College of Cardiology*, 73(24),

pp. e285–e350.

- Gunawan, H., Sitorus, P. and 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), pp. 230–236.
- Harini, M. and Astirin, O. P. , 2009, 'Kadar Kolesterol Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus* ) Hiperkolesterolemik setela Perlakuan VCO', *Nusantara Bioscience*, 1, pp. 53–58.
- Hewlings, S. J. and Kalman, D. S. , 2017, 'Curcumin: A review of its effects on human health', *Foods*, 6(10), pp. 1–11.
- Hirota, T., Fujita, Y. and Ieiri, I. , 2020, 'An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins', *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 16(9), pp. 809–822.
- Jeon, H. and Blacklow, S. C. , 2005, 'Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor', *Annual Review of Biochemistry*, 74, pp. 535–562.
- Kapoor, P. K. D., Richards, S. D. and Kumar, B. N. , 2001, 'Brief communication', *CME Bulletin Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 5(2), p. 71.
- Kumar, V., Abbas, A. k. and Aster, J. C. , 2016, *Robbins Basic Phatology*, Elsevier.
- Mach, F., Ray, K. K., Wiklund, O., Corsini, A., Catapano, A. L., Bruckert, E., et al. , 2018, 'Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract', *European heart journal*, 39(27), pp. 2526–2539.
- Maithilikarpagaselvi, N., Sridhar, M. G., Swaminathan, R. P., Sripradha, R. and Badhe, B. , 2016, 'Curcumin inhibits hyperlipidemia and hepatic fat accumulation in high-fructose-fed male Wistar rats', *Pharmaceutical Biology*, 54(12), pp. 2857–2863.
- Manjunatha, H. and Srinivasan, K. , 2006, 'Protective effect of dietary curcumin and capsaicin on induced oxidation of low-density lipoprotein, iron-induced hepatotoxicity and carrageenan-induced inflammation in experimental rats', *FEBS Journal*, 273(19), pp. 4528–4537.
- Manzoni, A. G., Passos, D. F., Leitemperger, J. W., Storck, T. R., Doleski, P. H., Jantsch, M. H., et al. , 2020, 'Hyperlipidemia-induced lipotoxicity and immune activation in rats are prevented by curcumin and rutin', *International Immunopharmacology*, 81(December 2019), p. 106217.
- McFarland, A. J., Anoopkumar-Dukie, S., Arora, D. S., Grant, G. D., McDermott, C. M., Perkins, A. V., et al. , 2014, 'Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system', *International Journal of Molecular Sciences*, 15(11), pp. 20607–20637.

- Mf, H. and Bordoni, B. , 2021, 'Hyperlipidemia Pathophysiology Histopathology', pp. 4–9.
- Mingpakanee, R., Ph, D., Chaisitthichai, C., Bs, C., Wichitamporn, N., Bs, C., et al. , 2019, 'Original Article', 37(2), pp. 109–120.
- Nugrahena, N. P., Sudarsono, T. A. and Wijayanti, L. , 2021, 'Pengaruh Hemolisis Terhadap Nilai Trombosit Dengan Menggunakan Metode Direct Counting', *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)*, 8(2), p. 108.
- Onwe, P., Folawiyo, M., Ogah, A., Umahi, G., Okorochoa, A. and Afoke, A. , 2015, 'Hyperlipidemia: Etiology and Possible Control', *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 14(10), pp. 2279–861.
- Packard, C. J. , 2018, 'LDL cholesterol: How low to go?', *Trends in Cardiovascular Medicine*, 28(5), pp. 348–354.
- Panahi, Y., Ahmadi, Y., Teymouri, M., Johnston, T. P. and Sahebkar, A. , 2018, 'Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: A review of cellular and metabolic mechanisms', *Journal of Cellular Physiology*, 233(1), pp. 141–152.
- Patel, S. S., Acharya, A., Ray, R. S., Agrawal, R., Raghuwanshi, R. and Jain, P. , 2020, 'Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(6), pp. 887–939.
- PERKENI , 2019, 'Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019', PB. Perkeni, p. 9.
- Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E., Norata, G. D. and Catapano, A. L. , 2021, 'Global epidemiology of dyslipidaemias', *Nature Reviews Cardiology*, 18(10), pp. 689–700.
- Reiter-Brennan, C., Osei, A. D., Iftekhar Uddin, S. M., Orimoloye, O. A., Obisesan, O. H., Mirbolouk, M., et al. , 2020, 'ACC/AHA lipid guidelines: Personalized care to prevent cardiovascular disease', *Cleveland Clinic journal of medicine*, 87(4), pp. 231–239.
- Röhrl, C. and Stangl, H. , 2018, 'Cholesterol metabolism—physiological regulation and pathophysiological deregulation by the endoplasmic reticulum', *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 168(11–12), pp. 280–285.
- Rosyidi, N. W. and Cahyati, S. , 2019, 'Manfaat Kunyit (*Curcuma longa*) dalam Farmasi'.
- Rusmini, H., Putri, D. F., Hidayat, H. and Risandy, D. , 2020, 'Pengaruh Madu Ceiba Pentandra Terhadap Kadar LDL Tikus *Rattus Norvegicus* Yang Diberi Diet Tinggi Lemak', *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), pp. 479–489.
- Sahebkar, A., Saboni, N., Pirro, M. and Banach, M. , 2017a, 'Curcumin : An effective

- adjunct in patients with statin- associated muscle symptoms?', (September 2016), pp. 19–24.
- Sahebkar, A., Saboni, N., Pirro, M. and Banach, M. , 2017b, 'Curcumin: An effective adjunct in patients with statin-associated muscle symptoms?', *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 8(1), pp. 19–24.
- Shin, S. K., Ha, T. Y., McGregor, R. A. and Choi, M. S. , 2011, 'Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism', *Molecular Nutrition and Food Research*, 55(12), pp. 1829–1840.
- Shitara, Y. and Sugiyama, Y. , 2006, 'Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions', *Pharmacology and Therapeutics*, 112(1), pp. 71–105.
- Sirtori, C. R. , 2014, 'The pharmacology of statins', *Pharmacological Research*, 88, pp. 3–11.
- Subositi, D. and Wahyono, S. , 2019, 'Study of the genus curcuma in Indonesia used as traditional herbal medicines', *Biodiversitas*, 20(5), pp. 1356–1361.
- Triswara, R., Farishal, A. and Siregar, B. A. , 2020, 'Potensi Curcumin sebagai Modalitas Terapi Suportif Pada', 9, pp. 56–61.
- Winarsih, W., Wientarsih, I., Sulistyawati, N. P., Wahyudina, I. , 2012, 'Uji Toksisitas Akut Ekstrak Rimpang Kunyit pada Mencit ', 13(4), pp. 402–409.
- Xu, Q. yu, Liu, Y. hui, Zhang, Q., Ma, B., Yang, Z. dong, Liu, L., et al. , 2014, 'Metabolomic analysis of simvastatin and fenofibrate intervention in high-lipid diet-induced hyperlipidemia rats', *Acta pharmacologica Sinica*, 35(10), pp. 1265–1273.
- Zhang, Y., Zhang, W., Edvinsson, L. and Xu, C. B. , 2014, 'Apolipoprotein B of low-density lipoprotein impairs nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric arteries', *European Journal of Pharmacology*, 725, pp. 10–17.

## LAMPIRAN



FAKULTAS  
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekirno, Wiyosandjo  
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia  
Jl. Kalurang km 14,5 Yogyakarta 55584  
T. (0274) 896444 ext. 2096, 2097  
F. (0274) 896459 ext. 2007  
E. fku@uii.ac.id  
W. fku.iui.ac.id

Nomor : 3/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2022

### 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 :*

**"Efek Kombinasi Kurkumin dan Simvastatin terhadap Kadar LDL pada Tikus yang Diinduksi Hiperlipidemia"**

Peneliti Utama : Via Rustiani  
*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, 7 Maret 2022

Ketua  
*Chairman*

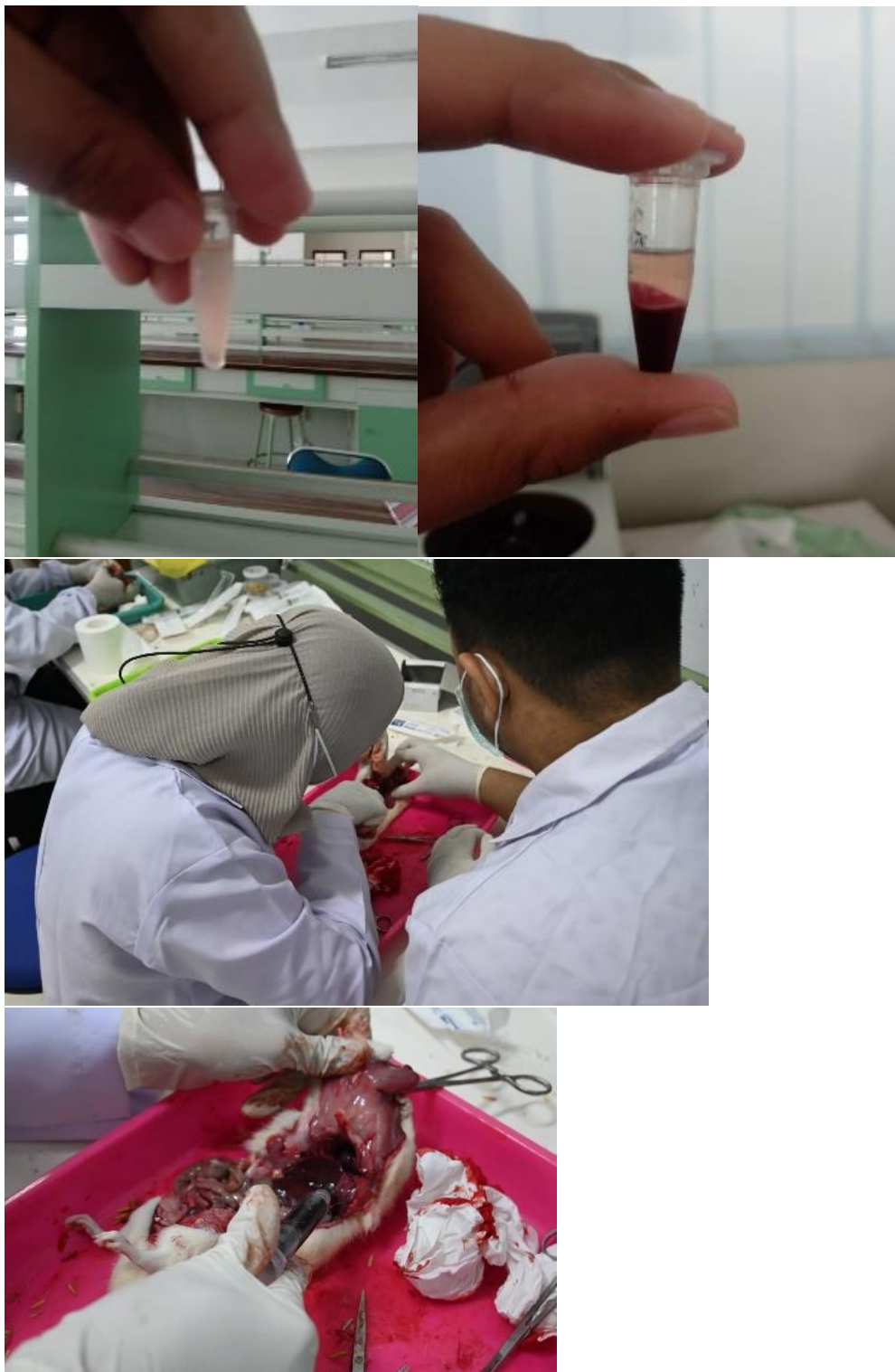


dr. Rahma Yuantari, M.Sc, Sp.PK

\**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 tangan 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*



Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kontrol normal	.201	5	.200 <sup>*</sup>	.942	5	.679
Kontrol negatif	.214	5	.200 <sup>*</sup>	.899	5	.406
Int Kurkumin	.284	5	.200 <sup>*</sup>	.822	5	.122
Int Simvastatin	.304	5	.147	.891	5	.362
Int Kombinasi	.249	5	.200 <sup>*</sup>	.919	5	.525

\*. This is a lower bound of the true significance.  
a. Lilliefors Significance Correction

#### Test of Homogeneity of Variances

Kelompok\_variabel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.590	4	20	.216

#### ANOVA

Kelompok\_variabel

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	43.271	4	10.818	1.425	.262
Within Groups	151.794	20	7.590		
Total	195.065	24			