JMU
Jurnal medika udayana

ISSN: 2597-8012 JURNAL MEDIKA UDAYANA, VOL. 11 NO.4,APRIL, 2022

Diterima: 2021-04-29 Revisi: 2021 -08- 07 Accepted: 2022-06-19

STUDI IN VIVO EKSTRAK ETANOL KUNYIT (*CURCUMA DOMESTICA* VAL.) SEBAGAI NEFROPROTEKTOR TERTARGET NOX4 PADA MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA

Gede Bagus Dharmajaputra[1], Nyoman Diah Asvini Sokawati Kesuma[1], Ni Wayan Aris Mudariani[2], Gusti Ngurah Agatha Putra[1], I Gusti Ngurah Ananta Dwi Vedanta[1], Agung Nova Mahendra[3]

[1]Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

[2]Program Studi Ilmu Keperawatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

[3]Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali Indonesia

**corresponding author:* Agung Nova Mahendra (novamahendra@unud.ac.id)

ABSTRAK

Hiperkolesterolemia merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan meningkatnya kadar kolesterol di dalam darah melewati batas normal yang disebabkan oleh berbagai macam faktor salah satunya adalah pola makan yang buruk. Penyakit ini dapat meningkatkan produksi dari NOX4 sehingga terjadi peningkatan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan dapat menimbulkan banyak komplikasi penyakit, salah satunya adalah penyakit ginjal. Pada rimpang kunyit terdapat senyawa aktif berupa flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dengan meningkatkan ekspresi *miR-25* sehingga dapat menurunkan jumlah NOX4. Penelitian ini memiliki tujuan untuk membuktikan peran dari senyawa flavonoid dari ekstrak etanol kunyit terhadap mencit model hiperkolesterolemia. Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat eksperimental secara in vivo dengan menggunakan rancangan post-test only with control group design. Mencit yang digunakan adalah sebanyak 25 ekor yang akan dikelompokkan menjadi lima kelompok sehingga satu kelompok terdapat lima ekor mencit, yaitu kelompok normal, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan satu dan perlakuan dua. Teknik analisis data akan dilakukan dengan menggunakan teknik analisis deskriptif, uji normalitas, uji homogenitas dan uji komparabilitas. Pada ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan dosis 20mg/KgBB cenderung menurunkan kadar NOX4 pada mencit model hiperkolestrolemia, tetapi tidak menunjukkan efek yang signifikan. Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukan dalam periode yang lebih lama sehingga tidak dapat mengetahui potensi dari variabel lainnya.

Kata kunci : rimpang kunyit., hiperkolesterolemia., NOX4., flavonoid

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is a condition characterized by blood cholesterol levels exceeding the limit caused by various factors, one of which is a poor diet. This disease can increase the production of NOX4 resulting in an increase in levels of Reactive Oxygen Species (ROS) and can cause many complications, one of which is kidney disease. In turmeric rhizome there are active compounds in the form of flavonoids which act as antioxidants by increasing the expression of miR-25 so that it can reduce the amount of NOX4. This study aims to prove the role of flavonoid compounds from turmeric ethanol extract on hypercholesterolemic mice models. This study is an in vivo experimental study using a post-test only with control group design. The mice used were as many as 25 mice which would become five groups so that in one group there were five mice, namely the normal group, the negative control group, the positive group, the treatment group and the second treatment. Data analysis techniques will be carried out using descriptive analysis techniques, normality test, homogeneity test and comparability test. The ethanol extract of turmeric (Curcuma domestica Val.) with a dose of 20mg/KgBW tends to reduce NOX4 levels in hypercholesterolemic mice models, but does not show a significant effect. The limitation of this research is that it was not carried out in a longer period so that it cannot know the potential of other variables.

Keywords: turmeric rhizome, hypercholesterolemia, NOX4, flavonoids

PENDAHULUAN

Perubahan gaya hidup masyarakat saat ini mengalami pergeseran. Salah satunya kebiasaan konsumsi makanan siap saji yang digemari oleh sebagian besar masyarakat. Pola makan modern dengan konsumsi tinggi kolesterol dan rendah serat ini dapat menimbulkan berbagai penyakit, salah satunya adalah hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia terjadi apabila kadar kolesterol dalam darah melewati batas normal. Kolesterol yang berlebih memicu berbagai penyakit seperti aterosklerosis, penyakit jantung koroner, dan penyakit ginjal kronik.[1]

Penelitian yang dilakukan oleh Bhagaskara menunjukkan bahwa rata-rata kadar kolesterol LDL pada penderita penyakit ginjal kronik adalah 153,9 mg/dL, angka ini termasuk dalam kategori tinggi. Tingginya LDL ini berpengaruh langsung terhadap patogenesis terjadinya glomerulosklerosis dan perubahan tubulointestinal. Selain itu, stres oksidatif adalah salah satu mekanisme patogenesis PGK. NADPH Oksidase (NOX) yang berkaitan dengan peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) adalah sumber utama stres oksidatif pada PGK. [9]

Sejauh ini belum ada obat di pasaran yang khusus menargetkan aktivitas NOX4 dan kaitannya dengan produksi ROS sebagai salah satu mekanisme patogenesis penyakit ginjal kronik. Flavonoid merupakan antioksidan golongan polifenol yang berperan sebagai anti-inflamasi dan antioksidan yang dapat menghambat produksi ROS berlebih dengan cara memodifikasi jalur pensinyalan NOX4.[12]

Berdasarkan hasil studi oleh Orenlili pada tahun 2020, senyawa flavonoid sebagai antioksidan dapat meningkatkan ekspresi miR-25 sehingga jumlah NOX4 menurun. Menurut penelitian Jawi dkk tentang efektivitas kandungan flavonoid sebagai antioksidan pada ubi ungu, flavonoid dilaporkan memiliki aktivitas antihiperkolesterolemia dengan mekanisme kerjanya sebagai bahan pereduksi LDL dalam tubuh. Flavonoid dapat menurunkan kadar kolesterol dari dalam darah dengan cara menghambat kerja enzim HMG Co-A reduktase dimana enzim ini berfungsi untuk mengubah HMG Co-A menjadi mevalonat. Dengan demikian, jika HMG Co-A reduktase dihambat maka mevalonat terhambat ataupun tidak dapat terbentuk. [1,5,6]

Flavonol terdapat dalam tumbuhan sebagai pigmen antosianin dalam petal dan daun tumbuhan tingkat tinggi, serta umumnya terdapat dalam bentuk glikosida umum seperti kaemferol, kuersetin dan juga mirisetin. Salah satu tanaman yang kaya *flavonoid* adalah kunyit. Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) biasanya digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai penyedap rasa maupun sebagai jamu yang memiliki banyak manfaat untuk mencegah serta mengobati berbagai kondisi ketidakseimbangan tubuh yang sudah digunakan sejak zaman kuno hingga sekarang. Bagian yang sering dimanfaatkan dari bagian kunyit ialah rimpang yang diantaranya digunakan sebagai antiinflamasi, antiseptik, imunodulator, dan juga sebagai antioksidan alami. Selain banyak manfaat untuk kesehatan, kunyit merupakan tumbuhan yang mudah ditemukan serta dapat ditanam di rumah dengan perawatan yang tidak sulit.[3,10]

Mus musculus (mencit) dipakai sebagai hewan uji coba karena sistematis kerja anatomi dan fisiologi dari organ hewan ini hampir sama dengan fungsional anatomi organ manusia. selanjutnya dapat diaplikasikan pada manusia. Model hiperkolesterolemia diperoleh dengan cara pemberian pakan tinggi kolesterol. Pemberian pakan hiperkolesterolemia bertujuan untuk menurunkan kadar kolesterol HDL. Peningkatan asupan dan absorbsi lipid menyebabkan jumlah lipid di dalam lipoprotein berdensitas kecil maupun dalam sel-sel perifer akan meningkat. Hal ini diikuti dengan peningkatan aktivitas *reverse cholesterol* transport oleh HDL. Asupan tinggi lipid yang terus-menerus menyebabkan aktivitas *reverse cholesterol* transport berkurang.

BAHAN DAN METODE

Lokasi Penelitian

Penelitian ini direncanakan dilakukan secara luring (*offline*) di Laboratorium Biomedik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana yang berlokasi di Jalan P.B. Sudirman Denpasar dengan menerapkan dan memperhatikan protokol kesehatan berupa pengunaan APD lengkap seperti masker, *face shield*, *handscoon* serta sudah memiliki keterangan kelaikan etik (*Ethical Clearance*).

Waktu Penelitian

Penelitian ini dimulai dari perancangan tema, penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian, pengumpulan dan analisis data, hingga proses pembuatan laporan hasil penelitian yang dilaksanakan kurang lebih selama 1 bulan.

Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah mencit BALB/c yang memenuhi kriteria inklusi, serta tidak memiliki kriteria eksklusi dan *drop out.* Adapun kriteria inklusi: mencit jantan, umur 6 – 8 minggu, berat badan 15-20 gram, mencit sehat atau aktif, dan belum pernah digunakan untuk penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi meliputi memiliki kelainan anatomis dan mencit mati selama masa adaptasi Adapun kriteria *Drop out* antara lain mencit mati saat penelitian dan sebelum tiba waktu pengambilan hasil.

Alat dan Bahan yang Digunakan dalam Penelitian

Adapun alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah ELISA plate reader, blender, alat pengukur kolesterol, sarung tangan, masker, kapas, tabung EDTA, *rotary evaporator*, timbangan digital, *intragastric oral tube* (sonde mencit), danpipet steril Pasteur. Adapun bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang kunyit, mencit jantan, aquabidest, etanol, pakan mencit

doi:10.24843.MU.2021.V11.i06.P09

hiperkolestrol, reagen *Griess* I dan II (*assay design*) Total *Nitric Oxide Assay Kit,* danlarutan CuSO4 pentahidrat. Pakan mencit hiperkolestrol selama 14 hari yaitu 30 gr kuning telur puyuh, PTU 0,1%, dan air 1000 ml. Pembuatan pakan dilakukan dengan cara melarutkan PTU 100 mgke dalam 1000 mL air, kemudian telur puyuh dilarutkan dengan larutan PTU tersebut. Pada hari ke-11 sampai 14 pakan mencit ditambah 2kg ayam broiler untuk meningkatkan kadar kolestrol mencit.

Variabel Penelitian

Variabel bebas yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.). Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu kadar NOX4. Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah mencit model hiperkolesterolemia.

Prosedur Penelitian

Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dicuci lalu dikeringkan di lemari pengering. Kemudian kunyit dihaluskan dengan menggunakan blender. Ekstrak kunyit dibuat dengan metode maserasi menggunakan etanol 95% yang terlebih dahulu telah didestilasi sebanyak 10 kali berat serbuk kunyit. Serbuk kunyit sebanyak 500 gram dimasukkan ke dalam wadah lalu tambahkan etanol 95% sebanyak 3,5 liter. Serbuk kunyit direndam selama 3 hari sambil sering diaduk dan terlindung dari cahaya kemudian disaring menggunakan kertas saring. Ampasnya direndam lagi dengan sisa etanol 95% (1,5 liter) selama 2 hari lalu disaring. Filtrat digabungkan dan dipekatkan sampai diperoleh ekstrak hampir kental. Selanjutnya diuapkan di penangas air sampai ekstrak tersebut kental. Dosis bahan uji yang diberikan pada penelitian ini ditentukan berdasarkan metode perhitungan faktor konversi dengan dosis ekstrak rimpang kunyit 45 mg per 200 g, 67,5 mg per 200 g, dan 90 mg per 200 g. Dosis bahan uji nefrotoksik CuSO4 pentahidrat adalah 0,36 mg per 200 g.

Sampel sebanyak 25 ekor tikus jantan yang dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok, setiap kelompok terdiri atas 5 ekor tikus. Setiap kelompok mencit akan dipelihara dalam kandang yang terbuat dari bak plastik yang ditutupi kawat pada bagian atas yang dipelihara di Laboratorium Biomedik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana selama 10 hari pakan hiperkolestrol diberikan kepada setiap kelompok mencit dengan volume 20 gram per mencit dengan cara disondekan dan diberi minum air matang secara *ad labitum*.

Pada hari ke-11 tikus dikurbankan (euthanasia) menggunakan eter. Kemudian darahnya diambil 2–3 ml secara intrakardial, lalu darah tersebut dibiarkan mengalir ke dalam tabung tanpa antikoagulan. Setelah itu darah dibiarkan selama 2 jam dalam suhu kamar hingga membeku. Selanjutnya disentrifugasi pada 3000 rpm selama 10 menit. Serum supernatant yang tampak jelas kemudian dikumpulkan dengan pipet steril Pasteur sekali pakai. Serum yang telah disentrifugasi dipindahkan pada tabung mikrosentrifuge 1,5 mL steril kering untuk analisis biokimia lanjutan. Setelah 10 hari perlakuan, dilakukan pengambilan darah pada seluruh kelompok tikus untuk pemeriksaan kadar NO.

Kadar NOX4 diukur dengan metode ELISA, menggunakan reagen *Griess* I dan II (*assay design*) Total *Nitric Oxide Assay Kit*. Satuan NO dinyatakan dalam pg/ml.

Teknik Pengumpulan Data dan Analisis Data

Teknik pertama yakni analisis deskriptif dimana semua data terlebih dulu dianalisis secara deskriptif sebagai dasar uji hipotesis untuk mengetahui karakteristik data. Kemudian dilakukan uji normalitas dimana kadar NOX4 dan ROS pada masing-masing kelompok hewan uji coba diuji normalitasnya menggunakan uji *Shapiro-Wilk,* data berdistribusi normal dengan p>0,05.Lalu dilakukan uji homogenitas dimana uji ini dilakukan dengan *Levene's Test.* Varian data bersifat homogen

dengan p>0,05 terakhir dilakukan uji komparabilitas dimana analisis komparabilitas ini dilakukan untuk membandingkan rerata kadar NOX4 dan ROS antarkelompok perlakuan dengan uji statistik parametrik dengan *one way* ANOVA (*Analysis of Variance*). Apabila uji komparatif ini menunjukkan nilai p>0,05, maka dilanjutkan analisis *post hoc* dengan menggunakan uji benferroni.

HASIL

Penelitian diawali dengan pembuatan ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) yang dilakukan di laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Sebanyak 500 gram simplisia kering kunyit yang direndam dengan metode maserasi menghasilkan 28 gram ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.).

Uji fitokimia ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan senyawa aktif di dalam rimpang kunyit. Hasil uji fitokimia ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) menunjukkan bahwa terdapat senyawa aktif flavonoid dan tannin (tabel 1). Uji aktivitas antioksidan pada ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) juga dilakukan dengan metode DPPH. Berdasarkan hasil yang diperoleh, ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan konsentrasi 30 ppm memiliki persen inhibisi 19,013%. Hasil perhitungan IC_{50} menunjukkan ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} 78,573.

doi:10.24843.MU.2021.V11.i06.P09

Tabel 1. Uji fitokimia ekstrak etanol rimpang kunyit

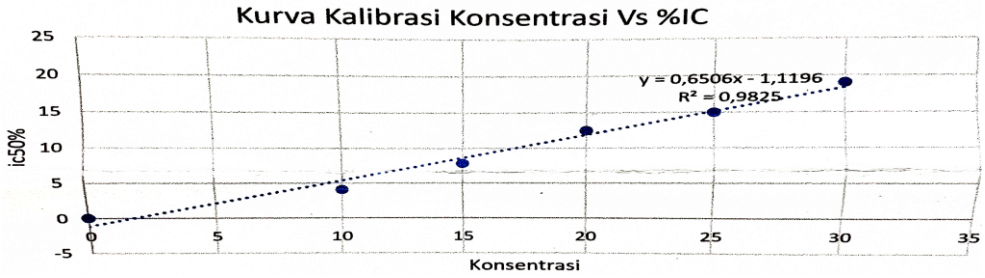
No	Senyawa yang Diidentifikasi	Metode	Hasil
1.	Flavonoid	Reaksi warna	+
2.	Tanin	Reaksi warna	+
3.	Saponin	Reaksi warna	-

Tabel 2 Hasil Pengujian Sampel

No	Nama Sampel	Metode	Satuan	Hasil IC50%
1	Ekstrak Rimpang Kunyit	*Spektrofotometri*	Ppm	78,573

Tabel 3. Hasil Absorbansi

Konsentrasi (ppm)	Abs (nm)	%IC
0	0,689	0
10	0,661	04,064
15	0,635	07,873
20	0,603	12,482
25	0,586	14,949
30	0,558	19,013



Gambar 1. Kurva kalibrasi

Pada penelitian ini didapatkan nilai p untuk total kolesterol pada semua grup sebesar > 0,05, baik pada uji Shapiro-Wilk maupun uji Levene. Hasil ini menunjukkan bahwa data total kolesterol mencit terdistribusi secara normal dan memiliki varian yang homogen. Berdasarkan temuan statistik ini, maka kemudian dilakukan *one-way* ANOVA. Hasil *one-way* ANOVA menunjukkan nilai < 0,05, yang menandakan bahwa tidak didapatkan perbedaan bermakna pada total kolesterol di antara grup (Tabel 4).

Tabel 4. Total kolesterol

Grup	Rerata (± SEM)	p*
Kontrol normal	199,298 (± 41,408)	
Kontrol negatif	228,912 (± 10,095)	
Ekstrak Dosis 1	195,930 (± 13,360)	**0,391**
Ekstrak Dosis 2	250,666 (± 11,037)	
Ekstrak Dosis 3	236,351 (±22,411)	

**One-way* ANOVA

Uji distribusi data dan homogenitas varian pada kadar Nox4 ginjal mencit menunjukkan ada grup yang memiliki nilai p <0,05. Berdasarkan hasil ini, maka analisis data dilanjutkan dengan uji nonparametrik berupa uji Kruskal-Wallis. Nilai p > 0,05 didapatkan pada uji nonparametrik ini, sehingga dapat dinyatakan bahwa kadar Nox4 ginjal mencit pada penelitian ini tidak berbeda secara bermakna di antara grup (Tabel 5).

Tabel 5. Kadar nox4 mencit

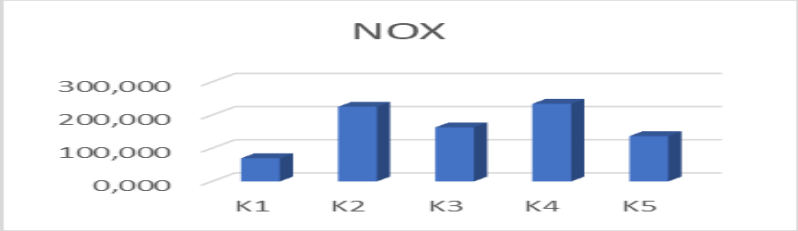
Grup	Median (Minimum-Maksimum)	p**
Kontrol normal	42,791 (9,286 – 141,538)	
Kontrol negatif	147,692 (42,791 – 486,154)	
Ekstrak Dosis 1	83,077 (35,349 – 366,154)	**0,085**
Ekstrak Dosis 2	166,409 (139,890 – 470,769)	
Ekstrak Dosis 3	132,818 (124,641 – 150,769)	

**Uji Kruskal-Wallis

Berdasarkan hasil total kolesterol pada kelompok mencit yang diberi pakan hiperkolestrolemia didapatkan adanya peningkatan kadar NOX4 dibandingkan dengan mencit pada kelompok kontrol normal yang diberikan pakan standar. Hal ini mendukung penelitian Csonka dkk yang menyatakan bahwa hiperkolestolemia berkaitan dengan ekspresi NOX4 dimana berhubungan dengan berkurangnya level micro-RNA 25 (miR-25) pada mencit yang diinduksi hiperkolesterolemia.[2]

Pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan dosis 20 mg/kgBB terdapat penurunan rata-rata kadar NOX4 mendekati kelompok kontrol normal, sedangkan pada kelompok yang diberi dosis 40 mg/kgBB dan 60 mg/kgBB mengalami peningkatan rata-rata terhadap kadar NOX4 yang mendekati kadar NOX4 pada kelompok kontrol negative merujuk pada tabel 6. Hal ini dapat terjadi karena beberapa faktor seperti tahap preparasi sampel, faktor analitik saat perlakuan terhadap mencit hingga tahap pengambilan sampel penelitian tersebut

.



Tabel 6. Diagram kadar nox4

PEMBAHASAN

Pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan dosis 20 mg/kgBB terdapat penurunan rata-rata kadar NOX4 mendekati kelompok kontrol normal, sedangkan pada kelompok yang diberi dosis 40 mg/kgBB dan 60 mg/kgBB mengalami peningkatan rata-rata terhadap kadar NOX4 yang mendekati kadar NOX4 pada kelompok kontrol negatif. Nilai p > 0,05 menunjukkan bahwa kadar Nox4 ginjal mencit pada penelitian ini tidak berbeda secara bermakna di antara grup. Hal ini dapat terjadi karena beberapa faktor seperti tahap preparasi sampel, faktor analitik saat perlakuan terhadap mencit hingga tahap pengambilan sampel penelitian tersebut.

DISKUSI

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak etanol kunyit (*curcuma domestica* val.) sebagai nefroprotektor tertarget NOX4 pada model hiperkolesterolemia. Mencit yang telah diinduksi pakan hiperkolestrolemia diberikan ekstrak etanol kunyit (*curcuma domestica* val.) selama 10 hari. Penelitian Samsu pada tahun 2018, menunjukkan adanya kaitan antara hiperkolesterolemia dengan meningkatnya aktivitas NOX4, dimana mencit yang diberi pakan tinggi kolesterol mengalami peningkatan level transkripsi NOX4 secara signifikan dibandingkan dengan mencit dengan pakan standar. Hal ini berhubungan dengan berkurangnya level micro-RNA 25 (miR-25) pada mencit yang diinduksi hiperkolesterolemia. Penurunan jumlah miR-25 ini berdampak pada meningkatnya NOX4 yang berkontribusi pada peningkatan produksi ROS sebagai faktor utama PGK.[2,11]

Rimpang kunyit sebagai salah satu tanaman yang kaya akan kandungan antioksidan terutama flavonoid, diyakini dapat menghambat produksi ROS berlebih dengan cara memodifikasi jalur pensinyalan NOX4. Berdasarkan hasil studi oleh Orenlili pada tahun 2020, senyawa flavonoid sebagai antioksidan dapat meningkatkan ekspresi miR-25 sehingga jumlah NOX4 menurun, Hal ini juga dibuktikan oleh penelitian Mahendra dan Dewi yang menyimpulkan bahwa kandungan flavonoid pada ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu mampu menurunkan kadar NOX4 pada ginjal. Selain itu, flavonoid dapat berperan sebagi renoprotektor melalui upregulasi pada beberapa *transporters* yaitu dengan meningkatkan level mRNA. Hal ini dapat meningkatkan fungsi ginjal dan mencegah inflamasi ginjal.[6,8]

SIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) tidak berpengaruh pada total serum mencit model hiperkolesterolemia dan pada pemberian ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) tidak berpengaruh pada kadar NOX4 serum mencit model hiperkolesterolemia. Keterbatasan penelitian ini adalah penelitian ini dilakukan dalam jangka waktu yang singkat, yang kemungkinan belum menginduksi modulasi pada kadar variable-variabel yang diteliti secara signifikan. Level miR-25 juga tidak diperiksa pada model yang diteliti ini.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai berbagai dosis pemberian ekstrak rimpang kunyit untuk melihat dosis yang paling tepat. Diperlukan waktu penelitian yang lebih lama dalam pemberian ekstrak rimpang kunyit terhadap mencit dan jumlah sampel yang lebih besar untuk hasil yang lebih bermakna secara statistik. Perlu dilakukan pemeriksaan kadar NOX4 pada sampel ginjal mencit yang diinduksi hiperkolesterolemia

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan banyak terima kasih kepada seluruh pihak yang telah berkenan dalam memberikan bantuan dalam penelitian ini. Kami juga berterima kasih kepada laboran yang telah membantu jalannya penelitian. Kami juga berterima kasih kepada pihak USCC yang telah memfasilitasi dalam pelaksanaan PKM penelitian ini. Tak lupa juga kami mengucapkan terima kasih kepada Ditbelmawa Kemenristekdikti yang telah membantu mendanai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Azhari B, Luliana S, Robiyanto R. Antihypercholestrolemic Activity Of Aqueous Extract Of Belimbing Wuluh (Averrhoa Bilimbi Linn.) On Hypercholesterolemic Modelling Wistar Male Rats. Majalah Obat Tradisional. 2015;22(1):57-62.
2. Csonka C, Sárközy M, Pipicz M, Dux L, Csont T. Modulation of hypercholesterolemia-induced oxidative/nitrative stress in the heart. Oxidative medicine and cellular longevity. 2016;2016(1):386.
3. Gui JS, Mustafa NH, Jalil J, Jubri Z, Kamisah Y. Modulation of NOX4 and MAPK signaling pathways by Parkia speciosa empty pods in H9c2 cardiomyocytes exposed to H2O2. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019 Dec 31;81(6):1029-35.
4. Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG, Stewart D, Leslie SJ, Megson IL. Antioxidants in cardiovascular therapy: panacea or false hope?. Frontiers in cardiovascular medicine. 2015 Jul 6;2:29.
5. Held P. An introduction to reactive oxygen species. Tech Resources-App Guides. 2012;802:5-9.Held, P., 2012.
6. Jawi IM, Yasa IW, Mahendra AN, Sumardika IW. Effective Dose and Safety Profile of Purple Sweet Potato Tablet Preparation in Rats With High Cholesterol Diet. Biomedical & Pharmacology Journal. 2020 Mar;13(2):665-71.
7. Kattoor AJ, Pothineni NV, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. Current atherosclerosis reports. 2017 Nov;19(11):1-1

8. Mahendra AN, Dewi NW. The effect of Balinese Purple Sweet Potato (Ipomoea batatas L.) tuber ethanolic extract on renal Nox4 level in mice with a high purine diet. 2020;9(3):649-51.
9. Muñoz M, López-Oliva ME, Rodríguez C, Martínez MP, Sáenz-Medina J, Sánchez A, Climent B, Benedito S, García-Sacristán A, Rivera L, Hernández M. Differential contribution of Nox1, Nox2 and Nox4 to kidney vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in obesity. Redox biology. 2020 Jan 1;28:101330..
10. Mutiah R. Evidence based kurkumin dari tanaman kunyit (Curcuma longa) sebagai terapi kanker pada pengobatan modern. Journal of Islamic Pharmacy. 2015;1(1):28-41.
11. Rahmah AH. efektivitas rimpang kunyit (Curcuma Domestica) terhadap penurunan risiko aterosklerosis., 2019
12. Revoltella S, Baraldo G, Waltenberger B, Schwaiger S, Kofler P, Moesslacher J, Huber-Seidel A, Pagitz K, Kohl R, Jansen-Duerr P, Stuppner H. Identification of the NADPH Oxidase 4 inhibiting principle of lycopus europaeus. Molecules. 2018 Mar;23(3):653.
13. Thendry A, Loho LL, Lintong PM. Pengaruh pemberian ekstrak kunyit terhadap gambaran histopatologi aorta tikus wistar (Rattus novergicus) hiperlipidemia. eBiomedik. 2015 Feb;3(1):200-3.
14. Winarsih W, Ietje W, Nova PS, Istifharany W. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Rimpang Kunyit pada Mencit: Kajian Histopatologis Lambung, Hati dan Ginjal. Jurnal Veteriner Jurnal Kedokteran Hewan Indonesia. 2012;13(4):402-9.