**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KETUMBAR (*Coriandum sativum)* TERHADAP KADAR KOLESTEROL SERUM TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) JANTAN MODEL SINDROM METABOLIK**

**USULAN PENELITIAN**

Usulan Penelitian Ini Dibuat Sebagai Salah Satu Syarat

Untuk Karya Tulis Ilmiah

**EFRAN MANULANG**

**2210168**

**A blue logo with a cross and a book

Description automatically generated**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS KRISTEN MARANATHA**

**BANDUNG**

**2025**

# LEMBAR PERSETUJUAN

JUDUL : PENGARUH EKSTRAK ETANOL KETUMBAR (*Coriandum sativum*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL SERUM TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) JANTAN MODEL SINDROM METABOLIK

PENYUSUN : EFRAN MANULANG

NRP : 2210168

BANDUNG, dd/mm/yyyy  
MENYETUJUI

PEMBIMBING I, PEMBIMBING II,

Dr. dr. Diana Krisanti Jasaputra, M.Kes. Sijani Prahastuti, dr., M.Kes.

NIK: 110292 NIK:

# SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Efran Manulang

NRP : 2210168

Menyatakan bahwa usulan penelitian ini adalah hasil karya sendiri, bukan duplikasi dari hasil karya orang lain dan dengan arahan dosen pembimbing.

Apabila di kemudian hari diketahui ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan saya,

 Bandung, dd/mm/yyyy

Efran Manulang

**DAFTAR ISI**

[LEMBAR PERSETUJUAN i](#_Toc188543781)

[SURAT PERNYATAAN ii](#_Toc188543782)

[DAFTAR ISI iii](#_Toc188543783)

[BAB I PENDAHULUAN 1](#_Toc188543784)

[1.1. Latar Belakang 1](#_Toc188543785)

[1.2. Identifikasi Masalah 1](#_Toc188543786)

[1.3. Tujuan Penelitian 1](#_Toc188543787)

[1.4. Manfaat Penelitian 1](#_Toc188543788)

[1.4.1. Manfaat Akademik 1](#_Toc188543789)

[1.4.2. Manfaat Praktis 1](#_Toc188543790)

[1.5. Landasan Teori 1](#_Toc188543791)

[BAB III METODE PENELITIAN 2](#_Toc188543792)

[3.1. Alat dan Bahan Penelitian 2](#_Toc188543793)

[3.1.1. Alat Penelitian 2](#_Toc188543794)

[3.1.2. Bahan Penelitian 3](#_Toc188543795)

[3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian 3](#_Toc188543796)

[3.2.1. Lokasi Penelitian 3](#_Toc188543797)

[3.2.2 Waktu Penelitian 4](#_Toc188543798)

[3.3. Subjek Penelitian 4](#_Toc188543799)

[3.4. Besar Sampel Penelitian 4](#_Toc188543800)

[3.5. Prosedur Penelitian 5](#_Toc188543801)

[3.6. Rancangan Penelitian 8](#_Toc188543802)

[3.6.1. Desain Penelitian 8](#_Toc188543803)

[3.6.2. Variabel Penelitian 8](#_Toc188543804)

[3.7. Definisi Operasional 8](#_Toc188543805)

[3.8. Pengolahan dan Analisis Data 8](#_Toc188543806)

[3.9. Etik Penelitian 8](#_Toc188543807)

[DAFTAR PUSTAKA 11](#_Toc188543808)

# BAB I

# PENDAHULUAN

## Latar Belakang

Sindrom metabolik adalah sekumpulan gangguan metabolisme yang mencakup obesitas abdominal, kadar gula darah tinggi (hiperglikemia), hipertensi, dan dislipidemia. Kondisi ini menjadi salah satu faktor utama meningkatnya prevalensi penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus tipe 2 di seluruh dunia(Fahed *et al.*, 2022). Di negara berkembang, termasuk Indonesia, angka kejadian sindrom metabolik terus meningkat seiring dengan perubahan gaya hidup, urbanisasi, serta pola konsumsi makanan tinggi kalori dan rendah serat (Chew *et al.*, 2023).

Penanganan sindrom metabolik umumnya melibatkan perubahan gaya hidup dan penggunaan obat-obatan seperti metformin, statin, dan obat-obatan antihipertensi. Namun, efek samping yang tidak diharapkan mendorong pencarian alternatif terapi berbasis bahan alami yang memiliki potensi terapeutik dengan efek samping yang lebih minimal. Salah satu bahan alami yang mendapat perhatian adalah ketumbar (Coriandrum sativum), yang diketahui memiliki berbagai manfaat farmakologis, termasuk efek antihiperglikemik, antihiperlipidemik, dan hepatoprotektif (Chahal *et al.*, 2018).

Ekstrak etanol ketumbar mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, polifenol, dan asam fenolik, yang berperan sebagai antioksidan kuat. Senyawa ini berpotensi menurunkan kadar kolesterol serum, kadar glukosa darah, serta melindungi hati dari kerusakan (Djahra et al., 2020; Scandar, Zadra dan Marcotullio, 2023). Penelitian sebelumnya didapatkan kesimpulan bahwa suplementasi ketumbar dapat menurunkan kadar lipid darah dan memperbaiki profil metabolik pada hewan uji dengan dislipidemia (Mahleyuddin *et al.*, 2021). Namun, kajian yang mengevaluasi efek ekstrak etanol ketumbar secara menyeluruh terhadap parameter metabolik, seperti kadar kolesterol serum masih sangat terbatas.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol ketumbar terhadap kadar kolesterol serum pada tikus wistar jantan yang dijadikan model sindrom metabolik. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alami untuk pengelolaan sindrom metabolik.

## Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakan di atas, maka daripada itu identifikasi masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

* Apakah ekstrak etanol ketumbar dapat menurunkan kolesterol serum pada tikus wistar jantan model sindrom metabolik?
* Berapa dosis ekstrak etanol ketumbar yang efektif menurunkan kadar kolesterol serum pada tikus wistar jantan model sindrom metabolik?

## Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol ketumbar terhadap penurunan kadar kolesterol serum pada tikus wistar jantan model sindrom metabolik serta mengetahui dosis ekstrak etanol ketumbar (*Coriandum sativum.*) yang efektif dalam menurunkan kolesterol serum pada tikus wistar jantan model sindrom metabolik.

## Manfaat Penelitian

### Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan informasi mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol ketumbar terhadap penurunan kolesterol serum pada tikus wistar jantan model sindrom metabolik.

### Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat luas mengenai potensi ekstrak etanol ketumbar sebagai bahan alami yang dapat membantu menurunkan kadar kolesterol serum, terutama bagi individu dengan risiko sindrom metabolik atau dislipidemia, dan menjadi dasar bagi pengembangan suplemen atau obat herbal berbasis ketumbar yang aman dan efektif dalam mengelola kadar kolesterol serum sehingga dapat meningkatkan kepercayaan masyarakat terhadap terapi herbal yang didukung oleh penelitian ilmiah, dan dapat menjadi referensi bagi dokter, apoteker, dan praktisi kesehatan dalam memberikan rekomendasi terapi komplementer berbasis herbal untuk pasien dengan sindrom metabolik.

## Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

### Kerangka Pemikiran

Sindrom metabolik merupakan suatu kondisi klinis yang memiliki tanda sebagai berikut: obesitas abdominal, resistansi insulin, hiperglikemia, dislipidemia, dan hipertensi. Kondisi sindrom metabolik secara signifikan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes melitus tipe 2, dan mortalitas (Chew *et al.*, 2023). Menurut definisi dari *International Diabetes Federation* (IDF)2020, diagnosis sindrom metabolik dapat ditegakkan dengan adanya obesitas abdominal yang disertai dua dari empat gejala lainnya, yaitu: kadar trigliserida yang tinggi, kolesterol HDL (*high-density lipoprotein*) yang rendah, tekanan darah tinggi, dan atau kadar glukosa darah puasa yang tinggi (Fahed et al., 2022).

Sindrom metabolik memiliki berbagai etiologi yang melibatkan berbagai interaksi antara faktor genetik, gaya hidup, dan lingkungan. Faktor risiko utama sindrom metabolik meliputi hal-hal berikut:

* Obesitas visceral: Obesitas, terkhusus penumpukan lemak visceral, yang menjadi kontributor utama sindrom metabolik sebab berkaitan dengan rsistensi insulin dan inflamasi kronis tingkat rendah (Finucane et al., 2011).
* Resistansi insulin: Resistansi insulin merupakan mekanisme sentral yang menjadi penyebab hiperglikemia (kadar glukosa darah tinggi) dan hipertensi (tekanan darah tinggi) serta meningkatkan risiko dislipidemia dan hipertensi melalui gangguan metabolisme lemak dan hidrat arang (Samuel dan Shulman, 2012).
* Inflamasi dan stres oksidatif: Meningkatnya sitokin inflamasi seperti TNF-α dan IL-6, serta produksi radikal bebas dapat memperburuk gangguan metabolik pada orang yang mengalami sindrom metabolik (Hotamisligil, 2006).

Sindrom metabolik berkembang melalui berbagai interaksi mekanisme patofisiologis, obesitas visceral dan resistansi insulin menjadi tokoh utamanya. Penumpukan lemak visceral dapat meningkatkan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi dan menyebabkan lipotoksisitas pada jaringan non-adiposa seperti pankreas, hati, dan otot. Hal ini dapat mengganggu mekanisme pengaturan metabolisme glukosa dan lemak, sehingga dapat meningkatkan risiko dislipidemia dan hiperglikemia. Di lain sisi, aktivasi inflamasi yang berlangsung lama dan stres oksidatif pada sindrom metabolik dapat memperburuk fungsi endotel dan hipertensi dan menyebabkan lingkaran tak berujung yang memperburuk kondisi individu yang bersangkutan (Van Jaarsveldt et al., 2024).

Kelaziman sindrom metabolik semakin meningkat secara global, terutama di negara berkembang, termasuk Indonesia. Hal ini diakibatkan perubahan gaya hidup modern yang mencakup pola makan tinggi kalori, rendah serat, dan gaya hidup sedenter. Studi menunjukkan bahwa kelaziman sindrom metabolik di Asia Tenggara mencapai 25-30% pada penduduk dewasa, dengan angka yang lebih tinggi pada penduduk perkotaan (Wu et al., 2020).

Tatalaksana sindrom metabolik melibatkan pendekatan multidisiplin, termasuk perubahan gaya hidup, terapi dengan obat-obatan, dan edukasi kesehatan. Perubahan gaya hidup seperti peningkatan aktivitas fisik, pengaturan pola makan, dan pengendalian berat badan merupakan langkah yang esensial. Terapi obat-obatan berupa obat penurun lipid, antihipertensi, dan agen peningkat sensitivitas insulin. Akan tetapi, terapi herbal yang memiliki efek samping minimal mulai mendapat perhatian khusus sebagai pendekatan komplementer (S. Panickar, 2013).

# BAB III

# METODE PENELITIAN

## 3.1. Alat dan Bahan Penelitian

### 3.1.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan untuk perlakuan dan pemeliharaan hewan coba, antara lain:

* Kandang tikus
* Alas kandang
* Kawat penahan tikus
* Wadah pakan tikus
* Tempat minum tikus
* Tabung perangkap tikus
* Gelas ukur
* Tisu
* Neraca
* Sonde oral
* Spuit 1cc, 3cc, 5cc
* Sarung tangan

Alat yang digunakan untuk pembuatan ekstrak etanol ketumbar antara lain:

* *Rotary evaporator*
* *Beaker glass*
* Kertas saring
* Baskom *stainless steel*
* Timbangan *Ohaus*
* Sarung tangan
* *Cup* 35 ml
* Mortar dan alu

Alat yang digunakan untuk pengambilan sampel serum, antara lain:

* + - *Centrifuge*
    - Spuit 3 cc
    - *Capillary tubes*
    - *Cool Box*
    - Tabung dan rak *Eppendorf*
    - Sarung tangan

Alat yang digunakan untuk pemeriksaan sampel serum, antara lain:

* *Spectrophotometer*
* Mikropipet:
  + *Yellow tip*
  + *Blue tip*
* Sarung tangan
* *Beaker glass*
* Tabung reaksi 3 mL

### 3.1.2. Bahan Penelitian

Bahan anestesi yang digunakan untuk pengambilan sampel, antara lain:

* *Ketamine*
* *Xylazine*

Bahan yang digunakan untuk pemeriksaan sampel, antara lain:

* Kit Diagnostika kolesterol total, kolesterol-LDL, Kolesterol-HDL, Trigliserida
* Sampel serum tikus
* *Aquadest*

Bahan yang digunakan untuk perlakuan hewan coba, antara lain:

* Pakan tinggi lemak – fruktosa (PTL-F)
* Metformin 50 mg/KgBB/hari
* Rosuvastatin 0,5 mg/KgBB/hari
* Ekstrak etanol ketumbar
* *Aquadest*
* *Carboxymethyl cellulose* (CMC) 1%
* Pakan standar

## 3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian

### 3.2.1. Lokasi Penelitian

* Laboratorium Hewan Coba - Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha (FK-UKM) Bandung.
* Laboratorium Farmakologi - Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha (FK-UKM) Bandung.
* *Maranatha Biomedical Research Laboratory* - Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha (FK-UKM) Bandung.

### 3.2.2 Waktu Penelitian

Januari 2025 – Desember 2025.

## 3.3. Subjek Penelitian

### Kriteria Hewan Coba

Tiga puluh ekor tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang memenuhi kriteria berikut:

* Usia: 2-3 bulan
* Berat Badan: 200-250 gram
* Jenis Kelamin: Jantan
* Diperoleh: Biofarma
* Tikus sehat ditandai dengan keaktifannya

### Kriteria *Drop Out*

Sakit atau mati selama masa adaptasi atau selama perlakuan berlangsung.

## 3.4. Besar Sampel Penelitian

Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus Federer dibawah ini:

Keterangan:

t = banyak perlakuan pada penelitian (*treatment*).

r = pengulangan (*replication*) atau n (jumlah pengulangan yang diperlukan dalam setiap kelompok percobaan).

Jumlah sampel ditambah dengan 20% *drop out*:

*Drop Out* (DO) 20% x 4,75 = 0,95

n = 4,75 + 0,95 = 5,7 dibulatkan menjadi 6 (n = 6)

Jumlah perlakuan = 5

Jumlah total sampel = 5x6 = 30 ekor tikus

Oleh karena itu, jumlah sampel minimal per kelompok adalah 6 ekor hewan coba. Total sampel yang diperlukan berjumlah 30 ekor hewan coba yang dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok.

## 3.5. Prosedur Penelitian

### Pengumpulan Bahan

Bahan uji yang digunakan adalah:

* Ketumbar dari daerah sekitar Bandung.
* Ekstrak Etanol Ketumbar (EEK) hasil ekstraksi biji ketumbar di Laboratorium Farmakologi FK-UKM di Bandung.
* Metformin dan rosuvastatin dari salah satu apotek di Bandung.
* Pakan Tinggi Lemak-Fruktosa (PTL-F) yang dibuat di Laboratorium Hewan Coba FK-UKM di Bandung

### Penentuan Dosis Rosuvastatin

Dosis lazim rosuvastatin yang digunakan untuk orang dewasa adalah 5 mg/hari. Menggunakan konversi dosis dengan asumsi berat badan dewasanya 70kg dan tikus 200 g, terdapat faktor konversi sebesar 0,018. Maka dosis untuk tikus adalah 5 x 0,018 = 0,09 mg/200 g = 0,45 mg/kgBB/hari, dibulatkan menjadi 0,5 mg/kgBB/hari untuk tikus (Stevani, 2016b)

### Penentuan Dosis Metformin

Dosis lazim metformin yang digunakan untuk orang dewasa adalah 500 mg/hari. Menggunakan konversi dosis dengan asumsi berat badan dewasanya 70kg dan tikus 200 g, terdapat faktor konversi sebesar 0,018. Maka dosis untuk tikus adalah 500 x 0,018 = 9 mg/200 g = 45 mg/kgBB/hari, dibulatkan menjadi 50 mg/kgBB/hari untuk tikus (Stevani, 2016b)

### Persiapan Hewan Coba

Tikus diaklimatisasi di laboratorium hewan coba selama 7 hari. Tikus dipelihara di dalam kandang dengan 6 ekor tikus tiap kandang, ditimbang berat badannya dan diberi tanda untuk masing masing tikus agar mudah diidentifikasi. Pada hari ke-0, dilakukan pengukuran glukosa darah puasa, HDL, trigliserida, berat badan, dan kolesterol total untuk memastikan tikus dalam keadaan sehat dan tidak mengalami sindrom metabolik.

### Prosedur Perlakuan

Setelah tikus diaklimatisasi selama 7 hari, tikus dikelompokan menjadi 5 kelompok yang masing masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus, dengan perlakuan sebagai berikut:

* Kelompok Ekstrak Etanol Ketumbar 1 (EEK 1) diberikan PTL-F selama 64 hari dan EEK 500 mg/kgBB pada hari ke 51-64 + CMC 1%.
* Kelompok Ekstrak Etanol Ketumbar 2 (EEK 2) diberikan PTL-F selama 64 hari dan EEK 1000 mg/kgBB pada hari ke 51-64 + CMC 1%.
* Kelompok Kontrol Positif (KP) diberikan PTL-F selama 64 hari, metformin 50 mg/kgBB dan rosuvastatin 0,5 mg/kgBB pada hari ke 51-64 + CMC 1%.
* Kelompok Kontrol Negatif (KN) diberikan PTL-F selama 64 hari.
* Kelompok Kontrol Normal (KNo) diberikan pakan standar

Pemberian PTL-F diberikan secara per oral menggunakan sonde, dengan dosis 100 g/hari sebanyak 1 kali/hari. Proses induksi dengan PTL-F dimulai pada hari ke-0 sampai hari ke-50 hingga tikus mengalami hiperglikemia dan dislipidemia mengindikasikan telah terjadinya sindrom metabolik yang diharapkan dapat terjadi. Tikus dikatakan mengalami SM jika pada uji *t-test* berpasangan, terdapat perbedaan rerata kadar GDP, HDL, trigliserida, dan berat badan tikus, sebelum dan sesudah induksi PTL-F atau jika kadar GDP >126 mg/dl, trigliserida >150 mg/dL, tekanan darah sistolik ≥140 mmHg, kolesterol HDL <40 mg/dl, dan/ peningkatan berat badan (BB) ≥8% BB awal (Suman *et al.*, 2016; Lukitasari *et al.*, 2017). Apabila tikus belum mengalami kondisi SM setelah 50 hari, maka induksi PTL-F dilanjutkan sampai tikus mengalami SM. Setelah tikus mengalami SM, dilanjutkan pemberian perlakuan selama 14 hari sesuai kelompok masing-masing, kecuali kelompok kontrol normal. Pemberian EEK dan rosuvastatin-metformin menggunakan spuit dan sonde oral, dilarutkan dalam CMC 1%. Berat badan tikus dipantau setiap minggu, peningkatan dan penurunannya yang akan digunakan untuk menghitung dosis obat dan perlakuan yang digunakan.

### Pembuatan Ekstrak Etanol Ketumbar

Ketumbar diambil dari daerah sekitar Bandung. Penentuan spesies atau determinasi dilakukan di Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati Institut Teknologi Bandung. Pembuatan EEK dilakukan di laboratorium Farmakologi FK-UKM dengan metode maserasi. Ketumbar dibersihkan terlebih dahulu dan ditimbang. Berat ketumbar didapatkan 1000 gram. Ketumbar dikeringkan dengan suhu ruang (25oC) selama 5 hari hingga kering. Setelah itu, ketumbar kering ditimbang dan dihaluskan menggunakan blender. Ketumbar yang telah diblender ditimbang kembali sebelum dilakukan maserasi. Ketumbar dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% dengan rasio 1:4 selama 3x24 jam (Medicina *et al.*, 2019) dalam suhu ruang sehingga menghasilkan maserat yang kemudian difiltrasi menggunakan kertas saring. Maserat dimasukkan ke tabung dan dievaporasi menggunakan *rotatory evaporator* pada suhu *waterbath* 60oC, suhu flask 35-40oC, tekanan vakum 175 mba, dan kecepatan rotasi 1 RFC (Susilowati *et al.*, 2022) untuk mendapatkan ekstrak pasta. Ekstrak pasta dihitung persentase hasil rendemen dengan rumus:

% rendemen = x 100% (AA *et al.*, 2020)

### Pengambilan Sampel

Tikus dianestesi umum menggunakan *ketamine* 75 mg/kgBB dan *xylazine* 10 mg/kgBB secara intraperitoneal. Pengambilan sampel darah dilakukan setelah tikus dipuasakan pada malam hari sebelumnya. Pengambilan sampel diambil pada hari ke-50 dan 64 melalui sinus orbitalis menggunakan pipet kapiler sebanyak 10 µL serum dan dimasukkan ke dalam tabung *Eppendorf.* Sampel serum didapatkan menggunakan proses *centrifuge* dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit dan menyimpannya di dalam *cool box*. Sampel serum kemudian diperiksa Kadar kolesterol-total, kadar kolesterol-LDL, kadar kolesterol-HDL, kadar trigliserida, dan kadar glukosa puasa.

### Pengukuran Kadar LDL Serum Tikus

**Metode:** Spektrofotometri dengan panjang gelombang 546 nm

**Prinsip:** Kolesterol akan dihidrolisis dan dioksidasi secara enzimatik membentuk *quinoneimine kromogen*, hasil interaksi peroksidase bersama 4-aminoantipyrine yang terkandung pada reagen. *Quinoneimine kromogen* diukur absorbansinya dan mewakili absorbansi kolesterol.

**Prosedur Pemeriksaan:**

1. Masukkan 10 µL serum ditambahkan dengan 1000 µL larutan pereaksi ke dalam tabung reaksi menggunakan pipet
2. Sampel dihomogenkan dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu 37oC
3. Amati serapan awal dengan spektrofotometer *(*λ= 546 nm)
4. Hitung Kadar kolesterol-total, kadar kolesterol-LDL, kadar kolesterol-HDL, kadar trigliserida dengan rumus:

Kadar = x Konsentrasi standar  
Keterangan : Konsentrasi standar = 100 (Setyari, Wirasutha and Junitha, 2013)

Preparasi Preparat Histopatologi dengan Pewarnaan HE

Jaringan hepar dengan volume sekitar 1 cm³ segera difiksasi dengan merendam jaringan dalam *Buffered Neutral Formalin* (BNF) 10% untuk menghindari jaringan tercerna (autolisis) oleh enzim atau bakteri agar struktur fisik sel relatif tidak mengalami perubahan (Rohmawaty *et al.*, 2023).

## 3.6. Rancangan Penelitian

### 3.6.1. Desain Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) pada 30 ekor tikus Wistar jantan. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Tikus akan diaklimatisasi selama 7 hari dan setelah itu akan diberikan perlakuan yang berbeda pada tiap kelompoknya, yaitu dua kelompok yang diberi perlakuan Ekstrak Etanol Ketumbar (EEK) dengan dosis 500 mg/kgBB/hari dan dosis 1000 mg/kgBB/hari, kelompok kontrol yang dibagi menjadi kontrol positif (KP), kontrol negatif (KN), dan kontrol normal (KNo). Parameter yang diuji adalah kadar kolesterol-total, kolesterol-LDL, kolesterol-HDL, trigliserida, berat badan tikus, kadar glukosa darah, gambaran histopatologi hati.

### 3.6.2. Variabel Penelitian

**Variabel Independen:**

* Ekstrak Etanol Ketumbar
* Kombinasi Metformin-Rosuvastatin

**Variabel Dependen:**

* + - Kadar Glukosa Puasa (mg/dL)

## 3.7. Definisi Operasional

* Ketumbar dalam penelitian ini merupakan ekstrak etanol dari ketumbar yang diperoleh melalui metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96% dan diberikan dengan dosis 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB secara per oral 1 kali per hari menggunakan sonde yang dilarutkan dengan CMC 1%.
* Metformin adalah obat golongan biguanid yang diberikan kepada kelompok kontrol positif (KP) secara per oral menggunakan sonde dengan dosis konversi untuk tikus sebesar 50 mg/kgBB, diberikan 1 kali/hari yang dilarutkan dengan CMC 1%
* Rosuvastatin adalah obat golongan statin yang diberikan kepada kelompok kontrol positif (KP) secara per oral menggunakan sonde dengan dosis konversi untuk tikus sebesar 0,5 mg/kgBB, diberikan 1 kali/hari yang dilarutkan dengan CMC 1%
* Pakan Tinggi Lemak-Fruktosa (PTLF) adalah pakan yang mengandung 36% fruktosa, 15% lemak kambing, dan 5% kuning telur bebek. Diberikan dengan dosis 100 g/hari pada kelompok EEKM, kontrol negatif (KN), dan kontrol positif (KP). Pakan Tinggi Lemak-Fruktosa digunakan untuk menginduksi sindrom metabolik pada tikus (Nugroho *et al.*, 2012; Lina and Jannah, 2019).
* Pakan standar adalah pakan normal tikus yang diberikan kepada kelompok kontrol normal (KNo) secara per oral.
* Kadar kolesterol-total, kadar kolesterol-LDL, kadar kolesterol-HDL, kadar trigliserida yang dinilai pada penelitian ini adalah Kadar kolesterol-total, kadar kolesterol-LDL, kadar kolesterol-HDL, kadar trigliserida serum setelah perlakuan yang diambil dari darah sinus orbitalis mata tikus dan diperiksa dengan spektrofotometer dalam satuan mg/dL.
* Kadar glukosa puasa adalah kadar glukosa puasa dalam serum setelah perlakuan yang diambil dari darah sinus orbitalis mata tikus dalam satuan mg/dL
* Berat badan tikus adalah berat badan tikus setelah perlakuan pada masing-masing kelompok
* Berat organ hati tikus adalah berat organ hati tikus setelah perlakuan dan setelah dikorbankan pada masing-masing kelompok
* Gambaran histopatologi hati yang dinilai adalah gambaran histopatologi hati dengan pewarnaan hematoxylin eosin, setelah perlakukan pada masing-masing kelompok

## 3.8. Pengolahan dan Analisis Data

### Metode Analisis

Pada penelitian ini dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan tes homogenitas *Levene’s test*. Jika hasilnya menunjukkan distribusi normal (p > 0,05), maka dilanjutkan dengan uji statistik *one way* *ANOVA*, dan dilanjutkan dengan tes *Post-Hoc Turkey Test HSD* dengan signifikansi α=0,05 untuk melihat perbedaan rerata kolesterol LDL antar kelompok. Bila data tidak terdistribusi normal (p < 0,05), maka akan dilakukan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

### Hipotesis Statistik

Hipotesis statistik yang akan diuji adalah sebagai berikut:

H0: Tidak terdapat perbedaan bermakna pada rerata kadar kolesterol-total, kadar kolesterol-LDL, kadar kolesterol-HDL, kadar trigliserida, kadar glukosa puasa, berat badan tikus, berat organ hati, gambaran histopatologi hati antar kelompok perlakuan

H1: Terdapat minimal sepasang kelompok yang memiliki perbedaan bermakna pada rerata kadar kolesterol-total, kadar kolesterol-LDL, kadar kolesterol-HDL, kadar trigliserida, kadar glukosa puasa, berat badan tikus, berat organ hati, gambaran histopatologi hati antar kelompok perlakuan

### Kriteria Uji

Kriteria diterima atau ditolaknya H0 atau H1 ditentukan dengan kriteria uji sebagai berikut:

* Jika *p*  0,05 maka H0 ditolak dan H1 diterima
* Jika *p >* 0,05 maka H0 gagal ditolak

## 3.9. Etik Penelitian

Penelitian ini akan diserahkan kepada Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha Bandung. Penelitian ini mengikuti prinsip dasar etika penelitian 3R dan 5F, yaitu:

* *Replacement.* Jumlah hewan coba yang digunakan telah dihitung dengan teliti, dan tidak dapat diganti dengan kultur sel, kultur jaringan, hewan dari ordo yang lebih rendah, atau program komputer.
* *Reduction*. Jumlah hewan coba yang digunakan dalam penelitian harus seminimal mungkin tetapi memberikan hasil yang optimal.
* *Refinement*. Usaha untuk merawat hewan coba dengan cara yang berperikemanusiaan, memelihara dengan baik, menghindari penyiksaan, serta meminimalkan tindakan yang dapat menimbulkan rasa sakit, sehingga kesejahteraannya tetap terjaga hingga akhir penelitian.
* *Freedom from hunger and thirst*. Hewan coba terbebas dari rasa lapar dan haus, dengan diberi pangan yang tepat dalam jumlah yang proporsional sesuai jenis hewan, higienis, dan disertai dengan kandungan gizi cukup.
* *Freedom from thermal and physical discomfort*. Hewan coba harus terbebas dari suhu panas dan rasa tidak nyaman, dengan memberikan tempat tinggal sesuai dengan kebutuhan lingkungan hewan.
* *Freedom from injury, disease, and pain*. Hewan coba harus terhindar dari rasa sakit, cedera, dan penyakit melalui pengelolaan baik, pencegahan penyakit, diagnosis, serta pemberian obat tepat bagi hewan penelitian.
* *Freedom to express most normal pattern of behavior*. Hewan coba harus diberi kesempatan untuk mengekspresikan perilaku alami mereka melalui penyediaan kandang hewan dengan ukuran, bentuk, serta lingkungan sesuai sehingga memungkinkan interaksi sosial dengan hewan sejenis atau pasangannya atau untuk kawin.
* *Freedom from fear and distress*. Hewan coba harus terbebas atas perasaan takut dan derita dengan cara memastikan bahwa lingkungan dan perlakuan tidak menimbulkan stres, seperti perselisihan dengan spesies lain atau ancaman dari predator (Stevani, 2016a).

# DAFTAR PUSTAKA

AA, A., HM, H., AM, E., Mohammed GA, K., Mohammed AA, L., TB, H., TH, Aboalbashar, TH, Aalim, AM, A. and AK, M. (2020) ‘Hypolipidemic Effect of Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) Bark Ethanolic Extract on Triton X-100 induced Hyperlipidemia in Albino Rats’, *Medicinal & Aromatic Plants*, 9(3). Available at: https://doi.org/10.35248/2167-0412.20.9.351.

Chahal, K.K., Singh, R., Kumar, A. and Bhardwaj, U. (2018) ‘Chemical composition and biological activity of Coriandrum sativum L.: A review’, *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 8, pp. 193–203. Available at: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:102632991.

Chew, N.W.S., Ng, C.H., Tan, D.J.H., Kong, G., Lin, C., Chin, Y.H., Lim, W.H., Huang, D.Q., Quek, J., Fu, C.E., Xiao, J., Syn, N., Foo, R., Khoo, C.M., Wang, J.-W., Dimitriadis, G.K., Young, D.Y., Siddiqui, M.S., Lam, C.S.P., Wang, Y., Figtree, G.A., Chan, M.Y., Cummings, D.E., Noureddin, M., Wong, V.W.-S., Ma, R.C.W., Mantzoros, C.S., Sanyal, A. and Muthiah, M.D. (2023) ‘The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019’, *Cell Metabolism*, 35(3), pp. 414-428.e3. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.02.003.

DJAHRA, A.B., BENKADDOUR, M., BENKHERARA, S. and OUAHIBA, B. (2020) ‘Antioxidant and hepatoprotective Potential of Coriandrum sativum L. against hepatic injury by Lambda-cyhalothrin insecticide’, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(3-s), pp. 182–188. Available at: https://doi.org/10.22270/jddt.v10i3-s.4186.

Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, Morgan, Allam, S., Bou Zerdan, Maroun, Bouferraa, Y. and Assi, H.I. (2022) ‘Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021’, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), p. 786. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms23020786.

Finucane, M.M., Stevens, G.A., Cowan, M.J., Danaei, G., Lin, J.K., Paciorek, C.J., Singh, G.M., Gutierrez, H.R., Lu, Y., Bahalim, A.N., Farzadfar, F., Riley, L.M. and Ezzati, M. (2011) ‘National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants’, *The Lancet*, 377(9765), pp. 557–567. Available at: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62037-5.

Hotamisligil, G.S. (2006) ‘Inflammation and metabolic disorders’, *Nature*, 444(7121), pp. 860–867. Available at: https://doi.org/10.1038/nature05485.

Van Jaarsveldt, C., Jabari, T., Zwarts, E., Färber, S., Sikuza, Y., Schilling, H., Pauw, S., Klein, E., Van Rooyen, C., Joubert, G. and Van der Bijl, C.C. (2024) ‘Prevalence of metabolic syndrome among adults treated at a district hospital outpatient department’, *South African Family Practice*, 66(1). Available at: https://doi.org/10.4102/safp.v66i1.5959.

Lina, R.N. and Jannah, S.N. (2019) ‘Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Bugenvil (Bougenvillea Spectabilis) terhadap Penurunan Kadar Kolestrol Total Mencit Yang di Induksi Pakan Tinggi Lemak’, *Biomedika*, 12(2), pp. 121–131. Available at: https://doi.org/10.31001/biomedika.v12i2.601.

Lukitasari, M., Nugroho, D.A., Rohman, M.S., Nugrahini, N.I.P. and Sardjono, T.W. (2017) ‘Light-roasted green coffee extract improved adiponectin, insulin resistance, and metabolic profile of metabolic syndrome rat model’, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(9), pp. 279–283. Available at: https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i9.19329.

Mahleyuddin, N.N., Moshawih, S., Ming, L.C., Zulkifly, H.H., Kifli, N., Loy, M.J., Sarker, Md.M.R., Al-Worafi, Y.M., Goh, B.H., Thuraisingam, S. and Goh, H.P. (2021) ‘Coriandrum sativum L.: A Review on Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Cardiovascular Benefits’, *Molecules*, 27(1), p. 209. Available at: https://doi.org/10.3390/molecules27010209.

Medicina, B., Parisa, N., Nur Islami, R., Amalia, E. and Sari Puspita Rasyid, R. (2019) *Antibacterial Activity of Cinnamon Extract (Cinnamomum burmannii) against Staphylococcus aureus and Escherichia coli In Vitro*, *Bioscientia Medicina*. Available at: www.bioscmed.com.

Nugroho, A., Warditiani, N., Pramono, S., Andrie, M., Siswanto, E. and Lukitaningsih, E. (2012) ‘Antidiabetic and antihiperlipidemic effect of Andrographis paniculata (Burm. f.) Nees and andrographolide in high-fructose-fat-fed rats’, *Indian Journal of Pharmacology*, 44(3), p. 377. Available at: https://doi.org/10.4103/0253-7613.96343.

Rohmawaty, E., Dewi, S., Rosdianto, A.M., Usman, H.A., Zuhrotun, A., Hendriani, R., Wardhana, Y.W., Ekawardhani, S., Wiraswati, H.L., Rahmadi, A.R., Agustanti, N. and Bestari, M.B. (2023) ‘Ciplukan (Physalis Angulata Linn.) Extract Compounds Potential on High-Fat Diet Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) for Liver Anti-Fibrotic Drug Development’, *Indonesian Journal of Pharmacy* [Preprint]. Available at: https://doi.org/10.22146/ijp.6259.

S. Panickar, K. (2013) ‘Beneficial Effects of Herbs, Spices and Medicinal Plants on the Metabolic Syndrome, Brain and Cognitive Function’, *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 13(1), pp. 13–29. Available at: https://doi.org/10.2174/1871524911313010004.

Samuel, V.T. and Shulman, G.I. (2012) ‘Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links’, *Cell*, 148(5), pp. 852–871. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017.

Scandar, S., Zadra, C. and Marcotullio, M.C. (2023) ‘Coriander (Coriandrum sativum) Polyphenols and Their Nutraceutical Value against Obesity and Metabolic Syndrome’, *Molecules*, 28(10), p. 4187. Available at: https://doi.org/10.3390/molecules28104187.

Setyari, P.R., Wirasutha, G. and Junitha, I.K. (2013) ‘Metode Analisis Kualitatif dan Kuantitatif LDL-C Menggunakan Elektroforesisagarose Dapar TAE (Tris-Asam Asetat-EDTA)’.

Stevani, H. (2016a) *Praktikum Farmakologi : Modul Bahan Ajar Cetak Farmakologi. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.

Stevani, H. (2016b) *Praktikum Farmakologi : Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi*.

Suman, R.K., Ray Mohanty, I., Borde, M.K., Maheshwari, U. and Deshmukh, Y.A. (2016) ‘Development of an Experimental Model of Diabetes Co-Existing with Metabolic Syndrome in Rats’, *Advances in Pharmacological Sciences*, 2016. Available at: https://doi.org/10.1155/2016/9463476.

Susilowati, R., Setiawan, A.M., Zahroh, A.F., Ashari, Z.N., Iffiyana, A., Hertanto, R., Basyarudin, M., Hartiningsih, I. and Ismail, M. (2022) ‘Hepatoprotection of Cinnamomum burmannii ethanolic extract against high-fat and cholesterol diet in Sprague-Dawley rats (Rattus norvegicus)’, *Veterinary World*, 15(4), pp. 930–936. Available at: https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.930-936.

Wu, L.T., Shen, Y.F., Hu, L., Zhang, M.Y. and Lai, X.Y. (2020) ‘Prevalence and associated factors of metabolic syndrome in adults: a population-based epidemiological survey in Jiangxi province, China’, *BMC Public Health*, 20(1), p. 133. Available at: https://doi.org/10.1186/s12889-020-8207-x.