# PROPOSAL PENELITIAN SKEMA LUARAN SCOPUS TANPA KOLABORASI MITRA

\*Pilih salah satu

Ringkasan penelitian tidak lebih dari 500 kata yang berisi latar belakang penelitian, tujuan dan tahapan metode penelitian, luaran yang ditargetkan, serta uraian TKT penelitian yang diusulkan.

RINGKASAN

Sindrom metabolik merupakan kumpulan gangguan metabolisme yang meliputi obesitas abdominal, hiperglikemia, hipertensi, dan dislipidemia. Kondisi ini menjadi salah satu penyebab utama peningkatan prevalensi penyakit kardiovaskular dan diabetes tipe 2. Salah satu bahan alami yaitu ketumbar (*Coriandrum sativum*), yang dikenal memiliki berbagai manfaat farmakologis, termasuk aktivitas antihiperglikemik, antihiperlipidemik, dan hepatoprotektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak etanol ketumbar terhadap berbagai parameter metabolik pada tikus Wistar jantan model sindrom metabolik. 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. Analisis data menggunakan metode ANAVA satu arah.

Luaran yang ditargetkan publikasi di jurnal internasional Q3 atau Q4, dengan TKT 3.

Kata kunci maksimal 5 kata

Kata kunci : Ketumbar, sindrom metabolik.

Latar belakang penelitian tidak lebih dari 500 kata yang berisi latar belakang dan permasalahan yang akan diteliti, tujuan khusus, urgensi penelitian, dan kontribusi penelitian (salah satu kontribusinya kaitkan dari sisi integrasi ke mata kuliah yang diajar. Tujuan integrasi untuk pengembangan bahan pengajaran berdasarkan hasil penelitian, dalam rangka mendukung tercapainya *research-based teaching university*). Pada bagian ini perlu dijelaskan uraian tentang spesifikasi khusus terkait dengan skema.

LATAR BELAKANG

Sindrom metabolik merupakan kumpulan gangguan metabolisme yang meliputi obesitas abdominal, hiperglikemia, hipertensi, dan dislipidemia. Kondisi ini menjadi salah satu penyebab utama peningkatan prevalensi penyakit kardiovaskular dan diabetes tipe 2 di seluruh dunia1. Prevalensi sindrom metabolik terus meningkat di negara berkembang, termasuk Indonesia, seiring dengan perubahan pola hidup, urbanisasi, dan konsumsi makanan tinggi kalori serta rendah serat2.

Penanganan sindrom metabolik umumnya melibatkan modifikasi gaya hidup dan penggunaan obat-obatan, seperti statin, metformin, dan antihipertensi. Namun, efek samping obat konvensional mendorong pencarian alternatif dari bahan alami yang memiliki potensi terapeutik dan efek samping minimal. Salah satu bahan alami yang menarik perhatian adalah ketumbar (*Coriandrum sativum*), yang dikenal memiliki berbagai manfaat farmakologis, termasuk aktivitas antihiperglikemik, antihiperlipidemik, dan hepatoprotektif3.

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 memberikan efek perlindungan terhadap kerusakan hati akibat stres oksidatif4,5. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa suplementasi ketumbar dapat mengurangi kadar lipid darah dan memperbaiki profil metabolik pada hewan uji dengan dislipidemia6. Namun, data yang mengkaji pengaruh ekstrak etanol ketumbar secara holistik terhadap berbagai parameter metabolik, seperti kadar kolesterol serum, kadar glukosa puasa, berat badan, berat organ hati, serta gambaran histopatologi hati, masih terbatas.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak etanol ketumbar terhadap berbagai parameter metabolik pada tikus Wistar jantan model sindrom metabolik. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alam untuk pengelolaan sindrom metabolik.

Tinjauan pustaka tidak lebih dari 1000 kata dengan mengemukakan *state of the art* dan peta jalan (*road map*) dalam bidang yang diteliti. Bagan dan *road map* dibuat dalam bentuk JPG/PNG yang kemudian disisipkan dalam isian ini dan merupakan turunan dari *road map* dosen, *road map* program studi, *road map* fakultas, dan *road map* Universitas Kristen Maranatha. Sumber pustaka/referensi primer yang relevan dan dengan mengutamakan hasil penelitian pada jurnal ilmiah dan/atau paten yang terkini. Disarankan penggunaan sumber pustaka 10 tahun terakhir.

TINJAUAN PUSTAKA

**Sindrom Metabolik**

Sindrom metabolik adalah suatu kondisi klinis yang ditandai oleh kumpulan faktor risiko metabolik yang saling berkaitan, meliputi obesitas abdominal, resistensi insulin, hiperglikemia, dislipidemia, dan hipertensi. Kondisi ini secara signifikan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, dan mortalitas secara keseluruhan2. Menurut definisi International Diabetes Federation (IDF) 2020, diagnosis sindrom metabolik didasarkan pada keberadaan obesitas abdominal yang disertai setidaknya dua dari empat komponen lainnya: kadar trigliserida tinggi, kolesterol HDL rendah, tekanan darah tinggi, atau kadar glukosa darah puasa tinggi1.

**Etiologi dan Faktor Risiko**

Sindrom metabolik memiliki etiologi multifaktorial yang melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Faktor risiko utama meliputi:

1. **Obesitas Visceral**: Obesitas, khususnya penumpukan lemak visceral, merupakan kontributor utama sindrom metabolik karena berkaitan erat dengan resistensi insulin dan peradangan kronis tingkat rendah7.
2. **Resistensi Insulin**: Resistensi insulin adalah mekanisme sentral yang menyebabkan hiperglikemia dan meningkatkan risiko dislipidemia dan hipertensi melalui disfungsi metabolisme lipid dan karbohidrat8.
3. **Peradangan dan Stres Oksidatif**: Peningkatan sitokin inflamasi seperti TNF-α dan IL-6, serta produksi radikal bebas, memperburuk gangguan metabolik pada individu dengan sindrom metabolik9.

**Patofisiologi Sindrom Metabolik**

Sindrom metabolik berkembang melalui interaksi berbagai mekanisme patofisiologis, di mana obesitas visceral dan resistensi insulin berperan sentral. Penumpukan lemak visceral meningkatkan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi, yang menyebabkan lipotoksisitas pada jaringan non-adiposa seperti hati, pankreas, dan otot. Hal ini mengganggu regulasi metabolisme glukosa dan lipid, sehingga meningkatkan risiko hiperglikemia dan dislipidemia. Di sisi lain, aktivasi inflamasi kronis dan stres oksidatif pada sindrom metabolik memperburuk disfungsi endotel dan hipertensi, sehingga menciptakan lingkaran setan yang memperburuk kondisi10..

**Prevalensi Sindrom Metabolik**

Prevalensi sindrom metabolik meningkat secara global, terutama di negara berkembang, termasuk Indonesia. Hal ini dipengaruhi oleh perubahan gaya hidup modern yang melibatkan pola makan tinggi kalori, rendah serat, dan kurangnya aktivitas fisik. Studi menunjukkan bahwa prevalensi sindrom metabolik di Asia Tenggara mencapai 25–30% pada populasi dewasa, dengan angka yang lebih tinggi pada populasi urban11.

**Manajemen Sindrom Metabolik**

Penanganan sindrom metabolik melibatkan pendekatan multidisiplin, termasuk perubahan gaya hidup, terapi farmakologis, dan edukasi kesehatan masyarakat. Perubahan gaya hidup seperti pengaturan pola makan, peningkatan aktivitas fisik, dan pengendalian berat badan merupakan langkah pertama yang esensial. Terapi farmakologis meliputi penggunaan obat penurun lipid, antihipertensi, dan agen sensibilitas insulin. Namun, terapi berbasis bahan alami yang memiliki efek minimal terhadap efek samping, seperti ekstrak tanaman obat, mulai mendapat perhatian sebagai pendekatan pelengkap yang potensial12.

**Kandungan Bioaktif Ketumbar (*Coriandrum sativum*)**  
Ketumbar merupakan salah satu tanaman rempah yang kaya akan senyawa bioaktif dengan berbagai manfaat kesehatan. Bagian tanaman yang paling sering digunakan adalah bijinya, yang mengandung berbagai senyawa aktif, seperti flavonoid, terpenoid, fenolik, dan fitosterol. Komponen utama yang terkandung dalam biji ketumbar antara lain:

1. **Flavonoid dan Polifenol**  
   Senyawa ini berperan sebagai antioksidan yang melindungi tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas. Flavonoid seperti quercetin, rutin, dan kaempferol menunjukkan efek antiinflamasi dan antihiperglikemik yang signifikan13.
2. **Asam Fenolat**  
   Asam caffeic dan asam ferulat dalam ketumbar membantu menghambat peradangan dan mencegah resistensi insulin dengan mengurangi stres oksidatif14.
3. **Linalool**  
   Merupakan komponen utama minyak atsiri ketumbar yang memberikan efek antimikroba, antiinflamasi, dan relaksasi otot polos, serta mendukung fungsi kardiovaskular15.
4. **Fitosterol**  
   Fitosterol pada ketumbar membantu mengurangi penyerapan kolesterol di usus, sehingga menurunkan kadar kolesterol serum16.

**Mekanisme Ketumbar dalam Mengatasi Sindrom Metabolik**

1. **Efek Antihiperglikemik**  
   Ketumbar telah terbukti meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah. Mekanisme ini dikaitkan dengan kemampuannya meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas, serta mengurangi resistensi insulin melalui penghambatan stres oksidatif di jaringan target seperti hati dan otot17.
2. **Efek Antihiperlipidemik**  
   Komponen bioaktif ketumbar, terutama fitosterol dan flavonoid, dapat menurunkan kadar LDL (low-density lipoprotein) dan trigliserida, serta meningkatkan kadar HDL (high-density lipoprotein). Hal ini dilakukan dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase, enzim kunci dalam biosintesis kolesterol18.
3. **Efek Hepatoprotektif**  
   Ketumbar menunjukkan aktivitas hepatoprotektif yang signifikan dengan melindungi jaringan hati dari kerusakan akibat stres oksidatif dan peradangan. Senyawa antioksidan dalam ketumbar menurunkan akumulasi lemak di hati (steatosis) yang sering terjadi pada sindrom metabolik19.
4. **Efek Antiobesitas**  
   Ketumbar membantu mengurangi berat badan melalui mekanisme regulasi nafsu makan dan metabolisme lipid. Senyawa aktif seperti linalool diketahui memiliki efek penghambatan terhadap enzim lipase pankreas, sehingga mengurangi penyerapan lemak di saluran pencernaan20.
5. **Efek Antiinflamasi dan Antioksidatif**  
   Ketumbar mengurangi produksi sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan IL-6 serta meningkatkan kapasitas antioksidan endogen tubuh, seperti superoksida dismutase (SOD) dan glutation peroksidase (GPx). Mekanisme ini membantu mengurangi peradangan sistemik dan stres oksidatif yang berperan penting dalam patogenesis sindrom metabolik21.

Metode atau cara untuk mencapai tujuan yang telah ditetapkan ditulis tidak melebihi 600 kata. Bagian ini dilengkapi dengan diagram alir penelitian yang menggambarkan apa yang sudah dilaksanakan dan yang akan dikerjakan selama waktu yang diusulkan. Format diagram alir dapat berupa file JPG/PNG. Bagan penelitian harus dibuat secara utuh dengan penahapan yang jelas, mulai dari awal bagaimana proses dan luarannya, dan indikator capaian yang ditargetkan. Di bagian ini harus juga mengisi tugas masing-masing anggota pengusul sesuai tahapan penelitian yang diusulkan.

**METODE**

## Alat dan Bahan Penelitian

### 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

### 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

## Lokasi dan Waktu Penelitian

### 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.

### Waktu Penelitian

Januari 2025 – Desember 2025.

## 

## 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.

## Besar Sampel Penelitian

Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus Federer dibawah ini: (Nurhaedah, 2017).

(t-1) (r-1) ≥15

(5-1) (r-1) ≥15

4 (r-1) ≥15

4r-4 ≥15

4r ≥19

r ≥ 4,75

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.

## 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.

## Variabel Penelitian

### Definisi Konsepsional Variabel

**Variabel Independen:**

* Ekstrak Etanol Ketumbar
* Kombinasi Metformin-Rosuvastatin

**Variabel Dependen:**

* + - Kadar Kolesterol-total serum (mg/dL)
    - Kadar Kolesterol-LDL serum (mg.dL)
    - Kadar Kolesterol-HDL serum (mg/dL)
    - Kadar Trigliserida serum (mg/dL)
    - Kadar Glukosa Puasa (mg/dL)
    - Berat Badan Tikus
    - Berat organ hati
    - Gambaran histopatologi hati

### Definisi Operasional Variabel

* 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 (Lina & Jannah, 2019; Nugroho et al., 2012).
* 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

## Prosedur Penelitian

### Pengumpulan Bahan

Bahan uji yang digunakan adalah:

* Ketumbar dari daerah sekitar Bandung.
* Ekstrak Etanol Ketumbar (EEK) hasil ekstraksi kulit batang kayu manis 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 (Lukitasari et al., 2017; Suman et al., 2016). 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 et al., 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).

Proses preparasi preparat histopatologi dengan HE:

1. Jaringan organ (*hepar*) setelah difiksasi dalam larutan fiksatif hingga matang, kemudian ditiriskan, dipotong dengan pisau *scalpel* dengan ketebalan sekitar 0,3-0,5 mm, disusun pada *tissue cassette*.
2. Jaringan akan mengalami proses dehidrasi secara bertahap (direndam dalam alkohol 70% selama 2 jam, alkohol 80% selama 2 jam, alkohol 90% selama 2 jam, dan alkohol 96% selama 2 jam)
3. Jaringan direndam dalam larutan xylol selama 2 jam sebanyak 2 kali.
4. Parafin cair dimasukkan ke dalam wadah khusus, kemudian dipanaskan hingga suhu 60°C. Parafin cair dituangkan hingga merendam seluruh jaringan selama 2 jam sebanyak 2 kali. Parafin dibekukan dalam mesin pendingin, lalu blok parafin dilepaskan dari cetakan dan disimpan di freezer suhu -20°C sebelum dilakukan pemotongan.
5. Blok paraffin dipotong menggunakan mesin mikrotom dengan ketebalan antara 3-4 pm. Potongan jaringan secara hati-hati diletakkan pada permukaan air dalam water bath dengan suhu 46°C. Bentuk irisan dirapikan, kemudian diletakkan di atas kaca objek yang telah diolesi *entelan* sebagai bahan perekat, lalu disusun di rak khusus, kemudian dimasukkan ke dalam inkubator dengan suhu 60°C sampai preparat siap untuk diwarnai.
6. Xylol dihilangkan dengan cara direndam dalam alkohol berbagai konsentrasi mulai dari 100%, 90%, dan 80%.
7. Pewarnaan preparat histopatologi dengan HE (Rohmawaty *et al*., 2023)

* Preparat diberi pewarnaan hematoxylin selama 10 menit, kemudian dibilas dalam air mengalir
* Preparat diberi larutan litium untuk blueing jaringan, kemudian direndam dalam alkohol 80%
* Preparat diberi pewarnaan eosin selama 5 menit, kemudian dibilas dalam alkohol berbagai konsentrasi mulai dari 70%, 80%, 90%, 100%.
* Preparat direndam dalam xylol
* Preparat ditutup dengan cover glass

Pengamatan dan pembacaan setiap preparat di bawah mikroskop dengan 3 lapang padang, pembesaran 400x (lensa okuler 10x, lensa objektif 40x) untuk diamati (Knodell *et al*., 1981).

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

## 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).

Jadwal penelitian disusun dengan mengisi langsung tabel berikut dengan memperbolehkan penambahan baris sesuai banyaknya kegiatan.

JADWAL

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| No | Nama Kegiatan | Bulan | | | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 1 | Pembuatan dan pengajuan proposal penelitian | √ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Persiapan penelitian |  | √ | √ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Pelaksanaan Penelitian |  |  | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ |  |
| 4 | Pembuatan laporan kemajuan |  |  |  |  |  | √ | √ |  |  |  |  |  |
| 5 | Pembuatan laporan akhir |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | √ |  |
| 6 | Pembatan draf publikasi |  |  |  |  |  |  | √ | √ | √ | √ | √ |  |
| 7 | Submit ke jurnal |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | √ |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Template excel RAB silakan diunduh di One Drive LPPM

Daftar pustaka disusun dan ditulis berdasarkan Mendeley APA Style 7th Edition, sedangkan bagi Fakultas Teknik gunakan Mendeley IEEE. Hanya pustaka yang disitasi pada proposal penelitian yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fahed, G. Aoun, L. Zerdan, MB. Allam, S. Zerdan, MB. Bouferraa, Y. Assi, HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(786) : 1-38.
2. Chew et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. Cell Metabolism. 2023 (35) : 414–428
3. Chahal, KK. Singh, R. Amit Kumar, A. Bhardwaj, U. Chemical composition and biological activity of *Coriandrum sativum* L.: A review. Indian Journal of Natural Products and Resources. 2017; 8(3) : 193-203
4. Boutlelis, DA. Mounia, B. Salah, B. Bordjiba, O. Antioxidant and hepatoprotective Potential of *Coriandrum sativum* L. against hepatic injury by Lambda-cyhalothrin insecticide. Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2020; 10(3-s):182-188.
5. Scandar, S. Zadra, C. Marcotullio, MC. Coriander (Coriandrum sativum) Polyphenols and Their Nutraceutical Value against Obesity and Metabolic Syndrome. Molecules 2023; 28 (4187) : 1-12.
6. Mahleyuddin, NN. Moshawih, S. Ming, LC. Zulkifly, HH. Kifli, N. Mei Jun Loy, MJ. Et al. Coriandrum sativum L.: A Review on Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Cardiovascular Benefits. Molecules 2022; 27(209) : 1-19.
7. Finucane, MM. Gretchen A Stevens, GA. Cowan, M. Danaei, G. Lin, JK. Paciorek, CJ. et al. 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. Lancet. 2011; 377(9765): 557–567.
8. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell. 2021;148(5):852-871.
9. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2019;444(1):860-867
10. Jaarsveldt, Cv. Jabari, T. Zwarts, E. Färber, S. Sikuza, Y. Schilling, H. et. al. Prevalence of metabolic syndrome among adults treated at a district hospital outpatient department. South African Family Practice ISSN: (Online) 2078-6204, (Print) 2078-6190.
11. Wu, LT. Shen, YF. Hu, L. Zhang, MY. Lai, XY. Prevalence and associated factors of metabolic syndrome in adults: a population-based epidemiological survey in Jiangxi province, China. BMC Public Health. 2020; 20(133) : 1-10.
12. Panickar KS. Beneficial effects of herbs, spices and medicinal plants on the metabolic syndrome, brain and cognitive function. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2013; 13(1):13-29.
13. Mahleyuddin, NN. Moshawih, S. Ming, LC. Zulkifly, HH. Kifli, N. Loy, MJ. et al. Coriandrum sativum L.: A Review on Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Cardiovascular Benefits. Molecules 2022; 27(209) : 1-19.
14. Mechchate, H. Es-safi, I. Amaghnouje, A. Boukhira, S. Alotaibi, AA. Al-zharani, M. et. al. Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antidiabetic Proprieties of LC-MS/MS Identified Polyphenols from Coriander Seeds. Molecules 2021; 26(487) : 1-13.
15. Asgarpanah, J. Kazemivash, N. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of Coriandrum sativum L. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2012 ; 6(31) : 2340-2345.
16. Zamany, S. Mahdavi, AM. Pirouzpanah, S. Barzegar, A. The Effects of Coriander Seed Supplementation on Serum Glycemic Indices, Lipid Profile and Parameters of Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. Research Square. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-262149/v1>
17. Frederico, EHFF. Cardoso, ALBD. Guimarães, CAS. Neves, RF. Sá-Caputo, DC. Moreira-Marconi, E. et al. Possible Benefits of the Coriandrum sativum in the Management of Diabetes in Animal Model: A Systematic Review. Herbal Medicine: Open Access. 2016 ; 2 (10) : 1-6.
18. Sut, S. Dall’Acqua, S. Food-derived nutraceuticals for hypercholesterolemia management, mode of action and active ingredients. Food Bioscience. 2023 ; 54 (102866) : 1-17.
19. Naveen S and Khanum, F. Anti-Diabetic, Anti-Oxidant, Anti-Dyslipidemic And Hepatoprotective Properties Of Coriander Seed Extract In Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Journal of Herbal Medicine and Toxicology. 2012; 6 (2) : 61– 67
20. Singletary, K. Coriander: Overview of Potential Health Benefits. Nutrition Today. 2016: 51(3) : 151-161.
21. Scandar, S. Zadra, C and Marcotullio, MC. Coriander (*Coriandrum sativum*) Polyphenols and Their Nutraceutical Value against Obesity and Metabolic Syndrome. Molecules 2023; 28 (4187) : 1-12. https://doi.org/10.3390/molecules28104187

# LAMPIRAN COVER JURNAL

Jika dosen sudah memiliki luaran dengan mahasiswa dalam tahun yang berjalan, keterlibatan mahasiswa bersifat opsional. Silakan melampirkan bukti cover jurnal yang berisi judul dan nama penulis jika pengajuan proposal tidak melibatkan mahasiswa.