EFEK KOMBINASI EKSTRAK RIMPANG KUNYIT (*CURCUMA LONGA*) DAN JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) TERHADAP HISTOLOGI JANTUNG PADA TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*) YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA

Karya Tulis Ilmiah

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran

Program Studi Kedokteran
Program Sarjana

Oleh:
Fiska Apriliano Bariklana
19711158

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023

THE EFFECT OF TURMERIC RHIZOME EXTRACT (CURCUMA LONGA) AND BLACK CUMIN (NIGELLA SATIVA) COMBINATION ON CARDIAC HISTOLOGY IN MICE (RATTUS NOVERGICUS) INDUCED HYPERLIPIDEMIA

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine

by:
Fiska Apriliano Bariklana
19711158

FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023

HALAMAN PENGESAHAN

EFEK KOMBINASI EKSTRAK RIMPANG KUNYIT (*CURCUMA LONGA*) DAN JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) TERHADAP HISTOLOGI JANTUNG PADA TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*) YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA

Karya Tulis Ilmiah

Disusun dan diajukan oleh:

Fiska Apriliano Bariklana
19711158

Telah diseminarkan tanggal :22 Mei 2023
dan telah disetujui oleh:

Penguji	Pembimbing
dr. Ika Fidianingsih, M.Sc.	dr. Kuswati, M.Sc.
NIK : 057110201	NIK : 037110410

Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana

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

Disahkan
Dekan

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

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmanirrahim
Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama	: Fiska Apriliano Bariklana
NIM	: 19711158
Judul KTI	: Efek Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (Curcuma longa) dan Jintan Hitam (Nigella sativa) Terhadap Histologi Jantung Pada Tikus (Rattus novergicus) yang Diinduksi Hiperlipidemia
Dosen Pembimbing	: dr. Kuswati, M.Sc

Dengan ini menyatakan bahwa (pilihan diberi tanda √):

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

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

Yogyakarta, 17 Mei 2023

Pembimbing	Yang Menyatakan
dr. Kuswati, M.Sc.	Fiska Apriliano Bariklana
NIK 037110410	NIM 19711158

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL (BAHASA INDONESIA)……i
HALAMAN JUDUL (BAHASA INGGRIS) ii
HALAMAN PENGESAHAN.....iii
PERNYATAAN PUBLIKASI iv
DAFTAR ISI..... v
DAFTAR TABEL.....vii
DAFTAR GAMBAR.....viii
HALAMAN PERNYATAAN ix
KATA PENGANTAR..... x
INTISARI xii
ABSTRACT xiii
BAB I PENDAHULUAN.....1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah.....3
1.3 Tujuan Penelitian.....3
1.4 Keaslian Penelitian 3
1.5 Manfaat Penelitian.....4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....5
2.1 Telaah Pustaka.....5
2.1.1. Hiperlipidemia 5
2.1.2. Pengaruh Hiperlipidemia terhadap Sistem Kardiovaskuler 6
2.1.3. Kurkumin dan Manfaatnya bagi Tubuh.....8
2.1.4. Jintan Hitam dan Manfaatnya bagi Tubuh.....9
2.2 Kerangka Teori.....11
2.3 Kerangka Konsep Penelitian.....12
2.4 Hipotesis.....12
BAB III METODE PENELITIAN.....13
3.1 Jenis dan Desain Penelitian.....13
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....13
3.3 Populasi Penelitian 13
3.4 Subjek Penelitian dan Estimasi Besar Sampel.....13
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian 14
3.6 Definisi Operasional.....14
3.6.1 Kurkumin.....14
3.6.2 Jintan Hitam 14
3.6.3 Hiperlipidemia 15
3.6.4 Histologi Jantung.....15
3.7 Instrumen Penelitian.....15
3.7.1 Prosesing Jaringan 15

3.7.2 Pengamatan 15
3.7.3 Alat dan Bahan Lain 15
3.8 Alur Penelitian 16
3.9 Analisis Data 16
3.10 Etika Penelitian 17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 18
4.1. Hasil 18
4.2. Pembahasan 20
4.3. Keterbatasan Penelitian 22
BAB V SIMPULAN DAN SARAN 23
5.1. Simpulan 23
5.2. Saran 23
DAFTAR PUSTAKA 24
LAMPIRAN 26

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian 3
Tabel 2. Hasil Analisis Data Ketebalan Ventrikel Kiri Jantung dan Kadar LDL ... 19

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fotomikrograf Cahaya Histologis Jantung Normal 7
Gambar 2. Fotomikrograf Cahaya Histologis Jantung Hiperkolesterolemia..... 7
Gambar 3. Kerangka Teori 11
Gambar 4. Kerangka Konsep 12
Gambar 5. Alur Penelitian..... 16
Gambar 6. Histopatologi Ketebalan Dinding Ventrikel Kiri Jantung Tikus..... 19

HALAMAN PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Fiska Apriliano Bariklana
NIM	: 19711158
Judul KTI	: Efek Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa*) dan Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Histologi Jantung Pada Tikus (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Hiperlipidemia
Dosen Pembimbing	: dr. Kuswati, M.Sc

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

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

Yogyakarta, 9 Juni 2023



Fiska Apriliano Bariklana
19711158

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah, puji syukur dipanjatkan kepada Allah SWT atas limpahan rahmat dan rezeki-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ini dengan baik. Shalawat serta salam tidak lupa dihanturkan kepada Nabi Muhammad SAW, yang telah membawa manusia dari zaman jahiliyah menuju zaman yang terang benderang, yaitu islam. Karya tulis yang berjudul "Efek Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa*) dan Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Histologi Jantung Pada Tikus (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Hiperlipidemia" disusun sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia.

Dalam penulisan karya tulis ini tidak luput dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Penghargaan dan terima kasih penulis haturkan kepada seluruh pihak yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung, khususnya kepada:

1. Fathul Wahid, S. T., M. Sc., Ph. D., selaku Rektor Universitas Islam Indonesia.
2. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
3. dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M. Kes., selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
4. dr. Kuswati, M.Sc., selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan arahan dan dukungan dalam penulisan karya tulis ini.
5. dr. Ika Fidianingsih, M.Sc., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan arahan dan dukungan dalam penulisan karya tulis ini.
6. dr. Arini Rizky Wijayanti, Sp.PA., selaku Dosen Pembaca preparat yang telah membantu membcakan preparat hasil penelitian penulis.
7. Dosen dan Staff Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang selalu memberi dukungan kepada penulis selama menempuh kuliah S-1 Pendidikan Dokter.
8. Mbak Ernadita, Laboran Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah membantu dalam proses penelitian.
9. Bapak Sumantri, Laboran Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gajadh Mada yang telah membantu dalam proses penelitian.
10. Orang tua penulis, yakni Moch Charim dan Nafisatin yang selalu memberikan restu, dukungan, doa, arahan, serta semangat kepada penulis.
11. Keluarga besar penulis yang telah memberikan arahan serta dukungan dalam menyusun karyaa tulis ini.
12. Kelompok penelitian "WISUDA JULI" yang terdiri dari Muhammad Tauviqurrahman Guretno, Aghsal Dwiki Novanda, Haidar Ahmad Ghiffari, Sajjad Khairunnas, Muhadzib Ashimulhaq, Renaldy Suprayoga Ramadhan, Aldi Surya Rizkiyanto, dan Fiska Apriliano Bariklana.

13. Kontrakan AL Barkah selaku teman yang selalu memberi dukungan kepada penulis selama menyusun karya tulis ini.
14. Teman-teman di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, khususnya Angkatan 2019 RAHTELLZA yang memberi dukungan dan doa kepada penulis.
15. Seluruh pihak yang selalu memberi dukungan dan doa kepada penulis baik dalam penyusunan karya tulis ini, dalam penelitian yang telah berjalan, dan dalam kehidupan sehari-hari.

Penulis sadar bahwa karya tulis ini masih jauh dari kata sempurna dan banyak kekurangan, sehingga penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar dapat memperbaiki segala kekurangan yang ada. Penulis memohon maaf atas kekurangan selama penulisan karya tulis ataupun selama penelitian berlangsung. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi semua yang membacanya.
Wassalamualaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, 17 Mei 2023



Fiska Apriliano Bariklana
19711158

EFEK KOMBINASI EKSTRAK RIMPANG KUNYIT (*CURCUMA LONGA*) DAN JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) TERHADAP HISTOLOGI JANTUNG PADA TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*) YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA

Fiska Apriliano Bariklana[1], Kuswati[2]
[1]Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia
[2]Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Islam Indonesia
E-mail: [1]19711158@students.uii.ac.id

INTISARI

Latar Belakang: Hiperlipidemia menyebabkan aterosklerosis yang meningkatkan risiko terjadinya retensi perifer. Retensi perifer dapat menyebabkan adanya penebalan pada dinding jantung. Obat golongan statin seperti simvastatin dapat dikonsumsi untuk menurunkan kadar kolesterol pada pasien hiperlipidemia. Penggunaan obat tersebut dalam jangka waktu lama mempunyai efek samping yang tidak baik. Pengobatan herbal dengan kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dan jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat digunakan pada pasien hiperlipidemia.
Tujuan Penelitian: Mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dan jintan hitam (*Nigella sativa*) yang diberikan bersamaan dengan simvastatin terhadap histologi Jantung *Rattus norvegicus* diinduksi hiperlipidemia.
Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* berbasis laboratorium menggunakan hewan coba. Penelitian dirancang dengan *randomized posttest control group design* yang bertujuan untuk mengamati efek pemberian kombinasi kurkumin dan jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap histologi jantung *Rattus norvegicus* yang diinduksi hiperlipidemia.
Hasil: Hasil uji *Kruskal Wallis* pada ketebalan setiap sampel jantung menunjukkan *p value* 0,085 (p>0,05), sehingga data tidak signifikan. Rerata ketebalan dinding ventrikel kiri jantung pada tikus kelompok (K-) 2566,2150 ± 429,3 µm, (K+) 2080,9375 ± 72,1µm, (P1) 2086,8075 ± 131,08 µm, (P2) 2195,4350 ± 144,13 µm, (P3) 2169,3675 ± 344,61 µm, (P4) 2540,9075 ± 150,3 µm.
Kesimpulan: Tidak terdapat pengaruh pemberian kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dan jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap histologi jantung pada *Rattus norvegicus* paska induksi hiperlipidemia.
Kata Kunci: kurkumin, *thymoquinone*, histologi jantung, hiperlipidemia

THE EFFECT OF TURMERIC RHIZOME EXTRACT (CURCUMA LONGA) AND BLACK CUMIN (NIGELLA SATIVA) COMBINATION ON CARDIAC HISTOLOGY IN MICE (RATTUS NOVERGICUS) INDUCED HYPERLIPIDEMIA

Fiska Apriliano Bariklana[1], Kuswati[2]
[1]Student of the *Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia*
[2]*Department of Public Health, Universitas Islam Indonesia*
E-mail: [1]19711158@students.uii.ac.id

ABSTRACT

Background: *Hyperlipidemia causes atherosclerosis which increase the risk of peripheral retention. Peripheral retention can cause thickening of cardiac wall. Statin drug category such as simvastatin can be consumed to lower cholesterol levels in hyperlipidemic patients. Long-term use of this drug has negative effects. Herbal treatment with combination of turmeric rhizome extract (Curcuma longa) and black cumin (Nigella sativa) can be used for hyperlipidemic patients.*
Objectives: *To determine the effect of turmeric rhizome extract (Curcuma longa) and black cumin (Nigella sativa) combination which given with simvastatin on the cardiac histology of Rattus norvegicus induced hyperlipidemia*
Methods: *This research is a laboratory-based true experimental study using experimental animals. This study designed with randomized posttest control group which purposed to observe the effect of giving turmeric rhizome extract (Curcuma longa) and black cumin (Nigella sativa) combination on cardiac histology of Rattus norvegicus induced hyperlipidemia.*
Result: *The result of Kruskal Wallis test on the thickness of each cardiac sample represent p value 0,085 (p>0,05), so the data were not significant. The mean left ventricle wall thickness of rats in group (K-) 2566,2150 ± 429,3 µm, (K+) 2080,9375 ± 72,1µm, (P1) 2086,8075 ± 131,08 µm, (P2) 2195,4350 ± 144,13 µm, (P3) 2169,3675 ± 344,61 µm, (P4) 2540,9075 ± 150,3 µm.*
Conclusion: *There is no effect of turmeric rhizome extract (Curcuma longa) and black cumin (Nigella sativa) combination on cardiac histology in mice (Rattus novergicus) induced hyperlipidemia.*
Keywords: *curcumin, thymoquinone, cardiac histology, hyperlipidemia*

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia adalah kondisi yang disebabkan berbagai kelainan genetik maupun kelainan dapatan lainnya yang menyebabkan peningkatan kadar lipid dalam plasma darah. Pada hiperlipidemia terjadi perubahan pada fraksi lipid, yaitu peningkatan *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL). LDL berperan dalam mendistribusikan lipid ke jaringan perifer. Sedangkan HDL berperan dalam mendistribusikan lipid dari jaringan perifer menuju kembali ke hati untuk didaur ulang atau dibuang. Menurut parameter laboratoris, hiperlipidemia terjadi apabila kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) meningkat lebih dari 160 mg/dl dan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) yang kurang dari 40 mg/dl % (Kumar et al., 2013).

Hiperlipidemia merupakan faktor resiko terjadinya penyakit jantung dan diabetes mellitus. Penyakit jantung dan diabetes mellitus termasuk dalam 10 penyakit tertinggi penyebab kematian secara global. Prevalensi terjadinya hiperlipidemia berdasarkan laporan dari Riskesdas 2018, yaitu sekitar 34,8%. Secara global, *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa hiperlipidemia menyebabkan 2,6 juta kematian setiap tahunnya (PERKENI, 2019).

Peningkatan LDL yang terjadi pada hiperlipidemia merupakan salah satu faktor risiko paling umum dari penyakit kardiovaskuler. Peningkatan kadar LDL dipengaruhi oleh tingginya konsumsi makanan kolesterol dan lemak jenuh seperti kuning telur, mentega, dan lemak hewani. Kondisi tersebut mengakibatkan LDL terdeposit pada endotel pembuluh darah dan teroksidasi. Hasil dari oksidasi LDL memicu adanya perubahan monosit menjadi makrofag yang menginduksi pengeluaran sitokin proinflamasi. Kondisi tersebut menyebabkan LDL teroksidasi difagosit oleh makrofag yang kemudian membentuk *foam cell*. Pembentukan *foam cell* berlebih menyebabkan terjadinya aterosklerosis dan kekakuan arteri sehingga berakibat pada terjadinya retensi perifer. Retensi perifer yang terjadi akan memicu adanya hipertensi dan peningkatan *afterload* di jantung. Kondisi ini akan dikompensasi oleh jantung dengan menciptakan remodelling jantung berupa peningkatan deposisi kolagen jantung dan pembesaran ukuran kardiomiosit yang dapat menyebabkan penebalan pada dinding jantung. Mekanisme patofisiologi yang terjadi karena adanya proses inflamasi dan stres oksidatif yang diinduksi oleh

hiperlipidemia sebagai faktor resiko utama terjadinya aterosklerosis yang dapat menyebabkan penyakit kardiovaskuler (Sherwood, 2016)

Kardiomiopati yang disebabkan oleh hiperlipidemia terjadi akibat adanya miokardium yang mengalami perubahan oleh jaringan adiposa secara tidak teratur. Hal ini menyebabkan terjadinya atrofi akibat tekanan pada sel miokard maupun efek toksik dari adipokin yang diproduksi secara lokal di miokardium yang disebut dengan infiltrasi lemak. Infiltrasi lemak dapat menyebabkan lipotoksisitas dan meningkatkan disfungsi kardiomiosit. Sehingga, pada gambaran histologis dapat ditemukan hipertrofi kardiomiosit, infiltrasi lemak pada miokardium dan fibrosis yang secara umum meningkatkan ketebalan dinding jantung (F. Purnomo *et al.*, 2021)

Hiperlipidemia dapat diatasi dengan mengonsumsi obat yang dapat menurunkan kadar kolesterol seperti golongan statin, yaitu simvastatin. Mekanisme kerja obat tersebut akan menginhibisi enzim HMG-CoA yang mencegah terjadinya pembentukan kolesterol dalam hati sehingga kadar kolesterol dapat menurun dan mencegah terjadinya hiperlipidemia. Akan tetapi, penggunaan obat tersebut dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan adanya kerusakan sel otot. Selain itu, obat tersebut juga dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal, ruptur tendon, dan risiko terjadinya *hemorrhagic stroke*. Oleh karena itu, pengobatan alternatif menggunakan obat dengan kandungan herbal seperti kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dan jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat digunakan pada pasien dengan penyakit hiperlipidemia (BPOM RI, 2015)

Rimpang kunyit memiliki zat aktif yang dapat menurunkan kadar LDL atau kolesterol jahat, yaitu kurkumin. Salah satu manfaat dari kurkumin adalah menjaga keseimbangan kolesterol darah yang ada dalam tubuh. Selain kurkumin, rimpang kunyit mengandung zat aktif lain seperti tumeron, tumerol, linalool, sabinene, cineol, borneol, zingiberene, dan sesquiterpenes yang memiliki banyak manfaat. Kandungan yang ada dalam rimpang kunyit, terutama kurkumin bisa dijadikan obat untuk pasien hiperlipidemia (Budiarto *et al.*, 2017)

Pengobatan alternatif lainnya adalah penggunaan Jintan Hitam (*Nigella sativa*) sebagai obat hiperlipidemia. Jintan hitam merupakan tanaman herbal yang memiliki banyak kandungan seperti, karbohidrat, protein, lemak sehat (oleat dan asam linoleat), kalsium, serat, zat besi, natrium, kalium, dan antioksidan. Thymoquinine adalah zat aktif dari jintan hitam yang bermanfaat dalam

memperbaiki profil lipid. Oleh karena itu, jintan hitam cocok untuk pengobatan alternatif pasien hiperlipidemia (Budiarto *et al.*, 2017)

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma* longa) dan Jintan Hitam (*Nigella sativa*) terhadap histologi jantung pada *Rattus norvegicus* paska induksi hiperlipidemia?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dan jintan hitam (*Nigella sativa*) yang diberikan bersamaan dengan simvastatin terhadap histologi Jantung *Rattus norvegicus* diinduksi hiperlipidemia.

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penelitian	Judul	Hasil	Perbedaan
(Khandoker *et al.*, 2020)	*An In Vivo Assessment of Antihyperlipidemic Effect of Nigella Sativa on High Fat Induced Hyperlipidemic Rat Model*	Ekstrak biji Nigella Sativa dan Atorvastatin memiliki peran dalam menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigleseride pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia.	Intervensi yang diberikan berbeda, penelitian kami menggunakan ekstrak rimpang kunyit dan jintan hitam.
(Han *et al.*, 2015)	*Synergistic effects of Artemisia iwayomogi and Curcuma longa radixon high-fat diet-induced hyperlipidemia in a mouse model*	Kombinasi antara Artemisia iwayomogi dan curcuma longa memiliki efek antihiperlipid yaitu menormalkan ekspresi gen sintesis lipid pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia.	Kombinasi intervensi yang berbeda dan variabel yang diukur, penelitian kami kombinasi antara curcuma longa dengan nigella sativa dan mengukur variable histologi jantung.
(Purnomo *et al.*, 2021)	*The Effect of Black Garlic (Allium sativum Linn) on Cardiac and Aortic Histopathology in Experimental Studies in Obesity Rats*	Pemberian black garlic bisa menurunkan berat badan tikus dan tidak ada perubahan pada gambaran histologis jantung tikus diet tinggi lemak.	Intervensi yang diberikan berbeda, penelitian kami menggunakan curcuma longa dan nigella sativa. Akan tetapi untuk variabel sama sama melihat perubahan histologi jantung.

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi beberapa kalangan, antara lain :

1. Bagi peneliti

   Manfaat yang dapat diperoleh peneliti adalah peneliti dapat mengetahui efek pemberian kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dan jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap histologi jantung *Rattus norvegicus* yang telah diinduksi hiperlipidiemia.

2. Bagi masyarakat

   Hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan masyarakat mengenai manfaat kurkumin dan jintan hitam terhadap hiperlipidemia.

3. Bagi tenaga medis

   Hasil penelitian ini dapat dijadikan salah satu acuan untuk perkembangan terapi penelitian hiperlipidemia di Indonesia.

4. Bagi institusi

   Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai kontribusi dari institusi dalam meningkatkan ilmu tarkait penggunaan bahan alami sebagai terapi dalam ilmu kedokteran.

5. Bagi Pemerintah

   Penelitian ini diharapkan dapat membantu pemerintah dalam menangani masalah kesehatan akibat hiperlipidemia utamanya penyakit jantung. Memunculkan cara penanganan baru yang efektif dan ekonomis dalam menghadapi penyakit jantung akibat kondisi hiperlipidemia

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Telaah Pustaka

2.1.1. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia merupakan kondisi kelainan metabolisme yang ditandai dengan meningkatnya konsentrasi trigleserida, LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan kolesterol darah melebihi batas normal yang disertai dengan penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*). Menurut *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* III, apabila kadar tigleserida lebih dari 200 mg/dl, LDL lebih dari 160 mg/dl, kolesterol total lebih dari 240 mg/dl, dan kadar HDL kurang dari 40 mg/dl dapat menjadi tanda adanya hiperlipidemia (U.S Department of Health and Human Services, 2002). Berdasarkan etiologinya, hiperlipidemia dapat dibedakan menjadi hiperlipidemia primer dan hiperlipidemia sekunder. Hiperlipidemia primer terjadi karena terdapat kelainan pada pewarisan genetik seperti mutasi pada reseptor protein yang bersifat monogenik atau poligenik (herediter). Sedangkan hiperlipidemia sekunder terjadi karena terdapat kelainan metabolisme lemak yang ditemukan pada penyakit organik atau metabolik tertentu (dapatan). Salah satu contoh penyakit yang dapat menyebabkan hiperlipidemia sekunder yaitu diabetes mellitus, obesitas, pankreatitis, dan hipotiroidisme (Onwe et al., 2015; Hill and Bordoni, 2022).

Patogenesis dari hiperlipidemia primer disebabkan oleh adanya defek aktivitas lipoprotein lipase atau tidak adanya apoprotein CII31. Sedangkan patogenesis hiperlipidemia sekunder disebabkan oleh adanya peningkatan kadar trigleserida serum selama 3-10 jam akibat penyerapan kilomikron posprantdial dari makanan yang mengandung lemak. Berdasarkan patogenesis tersebut, penyebab utama hiperlipidemia terjadi akibat konsumsi makanan yang mengandung lemak lebih banyak 40% dari total kalori, 10% lemak jenuh, dan konsumsi kolesterol tinggi. Pola hidup yang tidak sehat tersebut dapat menyebabkan peningkatan kadar profil lipid dalam plasma seperti *very low-density lipoprotein* (VLDL), *low-density lipoprotein* (LDL), trigleserida, dan penurunan *high-density lipoprotein* (HDL) yang dapat menyebabkan terjadinya hipelipidemia. Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor resiko utama terjadinya aterosklerosis yang dapat menyebabkan kelainan pada jantung (Onwe et al., 2015).

Penegakan diagnosis hiperlipidemia diperlukan anamnesis, pemeriksaan, serta pemeriksaan penunjang apabila diperlukan. Hal tersebut penting dilakukan untuk menentukan jenis hiperlipidemia yang dialami oleh pasien, baik hiperlipidemia primer maupun sekunder. Penegakan diagnosis hiperlipidemia secara dini sangat penting untuk mencegah terjadinya kelainan jantung (Onwe et al., 2015).

2.1.2. Pengaruh Hiperlipidemia terhadap Sistem Kardiovaskuler

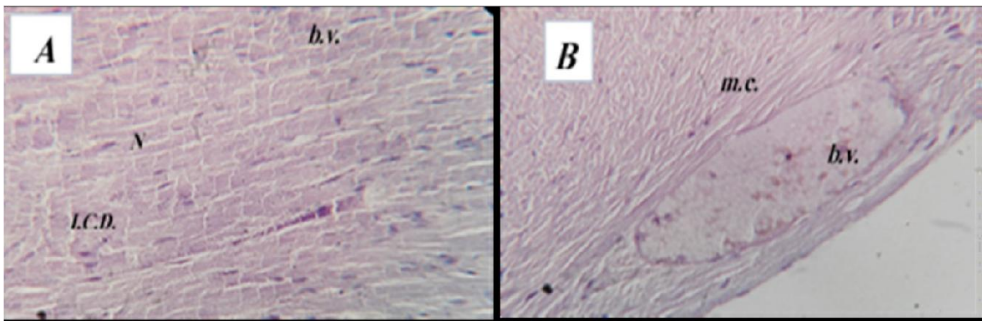
Penyakit kardiovaskuler merupakan salah satu penyakit yang dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup dan meningkatkan angka kematian di dunia. Penyakit kardiovaskular disebabkan oleh adanya gangguan pada arteri koroner yang dapat mengakibatkan terjadinya jantung koroner, stroke, maupun arteri perifer. Selain itu, gangguan pada arteri koroner dapat menyebabkan demensia vaskuler, penyakit ginjal kronis, aritmia jantung, diabetes melitus tipe 2, dan gagal jantung (Al-Aameli et al., 2019).

Salah satu faktor resiko utama terjadinya penyakit kardiovaskuler yaitu hiperlipidemia. Peningkatan LDL yang terjadi pada kondisi hiperlipidemia berkontribusi terhadap evolusi aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler lainnya. Banyak faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis, seperti kerusakan endotel, hiperlipidemia, faktor inflamasi dan imunologi, erosi atau ruptur plak, hipertensi, serta merokok. Pada pasien yang terkena aterosklerosis biasanya tidak menunjukkan gejala sampai stenosis plak mencapai 70% hingga 80% dari diameter pembuluh darah. Proses ini menyebabkan peningkatan peradangan spontan di sekitar disfungsi endotel, sehingga memungkinkan lipid terakumulasi di dalam lapisan terdalam dari dinding endotel. Lipid yang terakumulasi, terutama LDL akan dimakan oleh makrofag sehingga terjadi pembentukan sel foam. Adanya kolesterol yang menumpuk di dalam sel foam akan mengakibatkan terjadinya disfungsi mitokondria, apoptosis, dan nekrosis jaringan dibawahnya. Selain itu, suplai oksigen ke otot jantung akan berkurang akibat dari adanya aterosklerosis. Hal ini dapat mengakibatkan timbulnya gejala penyakit jantung seperti nyeri dada atau angina. Penumpukan kolesterol dapat mennyebabkan timbulnya plak yang dapat melemahkan otot jantung dan berujung pada gagal jantung (Al-Aameli et al., 2019).

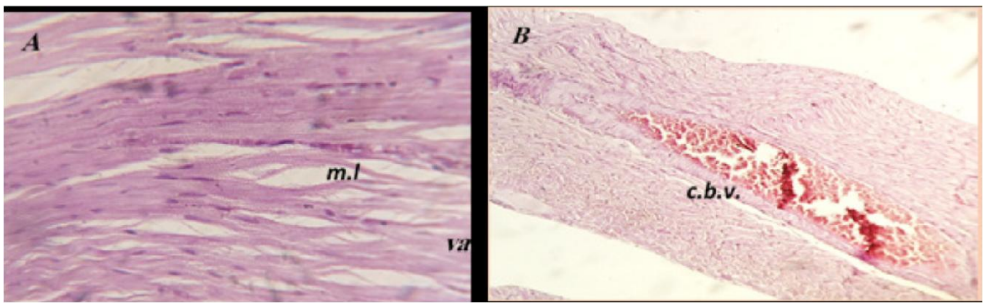
Kerusakan jantung seperti gagal jantung, infark miokard, dan miopati jantung baik hipertrofi maupun dilatasi berhubungan dengan disfungsi kelistrikan jantung

(aritmia) dan dapat mengakibatkan penurunan curah jantung. Adaptasi jangka pendek dan jangka panjang dari struktur jantung serta ekspresi kanal ion dapat berupa remodeling reversibel atau ireversibel. Sebagai contoh, pada hipertrofi jantung terjadi penebalan otot jantung yang tidak normal akibat adanya peningkatan ukuran sel jantung untuk mengkompensasi kinerja kontraktil yang terhambat. Kondisi hipertrofi jantung merupakan faktor risiko terjadinya gagal jantung dan kematian jantung mendadak (Shimizu and Minamino, 2016).

Penelitian yang mengamati perubahan histologi pada jantung tikus menunjukkan bahwa pada kelompok tikus kontrol, lapisan otot lurik jantung tersusun dalam pola linier yang bercabang dan beranatomi dalam model tertentu sehingga tampak seperti lembaran. Serabut tersebut mengandung sitoplasma asidofilik dengan inti oval yang terletak di tengah. Serabut otot jantung dipisahkan oleh lapisan tipis serta memiliki jaringan dengan pembuluh darah miokard yang jernih (**Gambar 1**). Sedangkan tikus model hiperkolesterolemia setelah dikasih diet tinggi kolesterol selama 8 minggu diidentifikasi memiliki kerusakan jaringan jantung dengan adanya peningkatan kehilangan myofibril, kongesti pembuluh darah, vakuolasi dan agregasi lipid. (**Gambar 2**) (Al-Aameli et al., 2019).



Gambar 2. Fotomikrograf Cahaya Histologis Jantung Normal (Al-Aameli et al., 2019)



Gambar 2. Fotomikrograf Cahaya Histologis Jantung Hiperkolesterolemia (Al-Aameli et al., 2019)

2.1.3. Kurkumin dan Manfaatnya bagi Tubuh

Salah satu tanaman herbal yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan hiperlipidemia adalah kunyit *(Curcuma longa).* Kunyit merupakan tanaman tropis yang banyak ditemukan di benua Asia, terutama Indonesia. Penggunaan kunyit dalam kehidupan sehari-hari biasa digunakan sebagai bahan memasak, pewarna, kosmetik, serta pengobatan. Beberapa penelitian terhadap kunyit menunjukkan bahwa kunyit berpotensi sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Kunyit mengandung senyawa kimia atau zat aktif berupa kurkumin yang bermanfaat untuk kesehatan tubuh. Kandungan kurkumin pada kunyit merupakan campuran dari tiga curcuminoids, yaitu 71,5% *curcumin* (kurkumin I), 19,4% *demethoxycurcumin* (kurkumin II), dan 9,1% bis-*demethoxycurcumin* (kurkumin III). Senyawa yang terdapat pada kunyit tersebut dapat bermanfaat sebagai obat, salah satunya obat antihiperlipidemia (Hewlings and Kalman, 2017).

Pada pasien hiperlipidemia, kurkumin berfungsi sebagai senyawa yang dapat menurunkan kadar LDL disertai dengan peningkatan kadar HDL dalam darah. Untuk memperbaiki kadar kolesterol darah, kurkumin memiliki efek dalam meningkatkan aktivitas enzim Hmg-CoA reductase sekaligus menghambat reabsorbsi kolesterol bebas dari luar. Selain itu, kurkumin berperan sebagai antioksidan dengan menekan adanya aktivitas oksidasi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Nurtamin, 2014).

Efek antiinflamasi pada kurkumin dapat mengurangi invasi makrofag jaringan adiposa dalam pembentukan sel foam serta meningkatkan produksi adiponectin yang menjadikan kurkumin sebagai antisklerotik. Mekanisme tersebut terjadi karena kurkumin merupakan senyawa polifenol yang memiliki kemampuan *down-regulation* sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL6, dan IL-12 melalui mekanisme janus kinase dan *signal transduser activator of transcription* (JAK/STAT), inhibisi factor nuklir kappa-B (NF-kappaB), jalur koreseptor protein diferensiasi *myeloid 2-Toll-like-receptor 4*, serta mengaktifkan peroksisom *proliferator-activated receptor-gamma* (PPAR-gamma) (Kocaadam and Şanlier, 2017).

Kurkumin memilki dampak positif pada pasien gagal jantung karena kurkumin merupakan inhibitor p300 serta memiliki efek supresif pada hipertrofi jantung dan gagal jantung. Keberadaan p300 pada tikus dapat menyebabkan terjadinya hipertrofi dan berakhir pada gagal jantung. Hal ini juga didukung oleh adanya keterlibatan protein pengikat GATA 4 yang merupakan faktor transkripsi kunci

untuk perkembangan dan patologi jantung. Kurkumin dapat menekan lokalisasi GATA 4 di dalam nukleus sekaligus menghambat interaksi antara p300 dengan GATA 4, sehingga menimbulkan efek perlindungan terhadap hipertrofi jantung (Li *et al.*, 2020)

Kurkumin memberikan dampak positif pada masalah kesehatan, terutama pada penyakit yang berhubungan dengan gaya hidup terkait mekanisme inflamasi. Pemberian kurkumin dengan dosis tinggi dapat diteoleransi oleh tubuh dengan dosis maksimal 12 gram (Li *et al.*, 2020)

2.1.4. Jintan Hitam dan Manfaatnya bagi Tubuh

Tanaman jintan hitam (*Nigella sativa)* merupakan tanaman berbunga dari golongan *family Ranunculaceae*. Tanaman ini tumbuh di negara-negara yang berbatasan dengan laut Mediterania, Pakistan, India, dan Iran. Jintan hitam memiliki banyak manfaat farmakologis. Biji dari tanaman jintan hitam (*Nigella sativa*) berkhasiat dalam mengobati berbagai penyakit seperti bronkitis, asma, inflamasi, infeksi, gangguan pencernaan, serta penyakit kulit seperti bisul dan eksim. Selain itu, ekstrak jintan hitam juga berperan sebagai antibakteri, antiinflamasi, antioksidan dan antihipertensi, serta digunakan dalam penelitian klinis, seperti penyakit hiperlipidemia dan hipertensi (Budiarto et al., 2017; Majdalawieh et al., 2021).

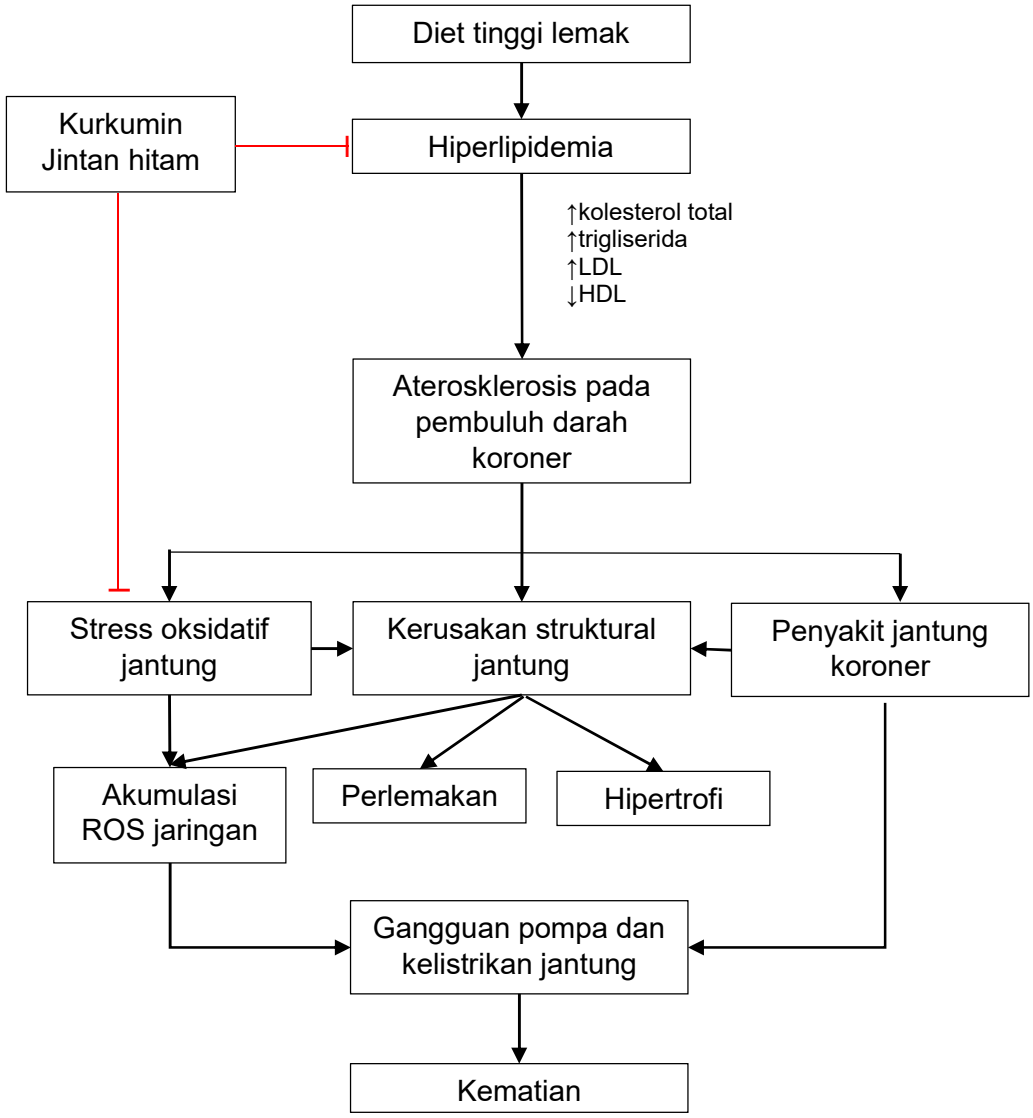
Biji jintan hitam memiliki beberapa komponen bioaktif utama seperti thymoquinone, carvacrol, 4-cymene, pentasiklik tripenoid saponin (a-hederin), dan alkaloid (nigellicine, nigellicimine, nigellicimine-N-oxide, serta nigellidine). Thymoquinone adalah senyawa utama dan paling banyak (27,8%-57,0%) dari ekstrak minyak biji jintan hitam. Selain itu, thymoquinone menunjukkan beberapa aktivitas farmakologis yang berhubungan dengan penurunan kadar LDL yang disertai dengan penurunan stress oksidatif dan inflamasi jaringan yang dapat mengurangi adanya atherosklerosis (Mashayekhi-Sardoo et al., 2020).

Komposisi utama asam lemak jintan hitam berupa asam linoleat (n6 *polyunsaturated fatty acid*) mampu menurunkan kadar lipid dan memiliki efek protektif terhadap penyakit jantung koroner. Penelitian yang dilakukan oleh Heshmati et al., (2015), menunjukkan bahwa minyak *Nigella sativa* dapat memperbaiki status glikemik dan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim et al, (2014) menunjukkan bahwa *Nigella sativa* dapat menurunkan perkembangan hiperlipidemia secara signifikan

pada kelompok wanita menopause. *Nigella sativa* terbukti mampu menurunkan kadar trigliserida, LDL, kolesterol total, serta meningkatkan kadar HDL sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis (Al-Naggar *et al.*, 2017).

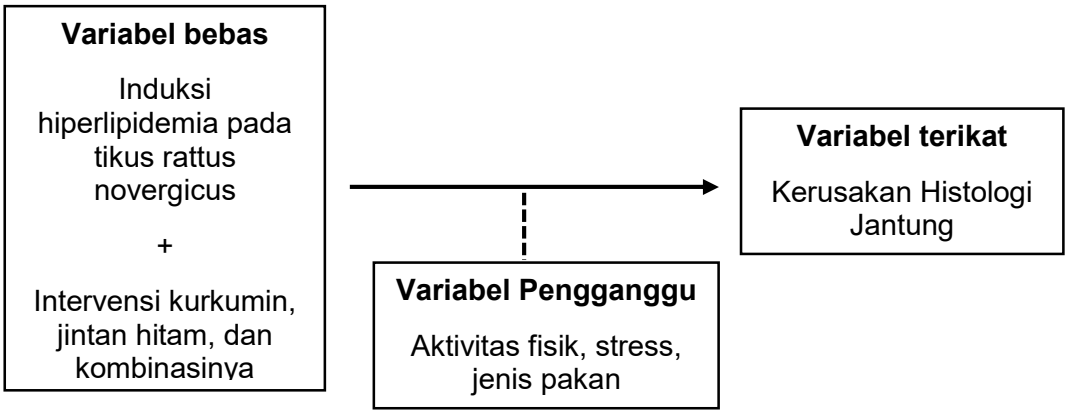
Kandungan berbagai asam lemak tak jenuh seperti asam arakidonat, eikosadienoat, linoleat, linolenat, oleat dan almitoleat pada jintan hitam merupakan faktor yang berpengaruh terhadap perbaikan profil lipid. Kandungan pitosterol seperti beta-sitosterol, asam lemak tak jenuh ganda, dan aktivitas antioksidan pada jintan hitam memberikan efek terhadap penurunan kadar kolesterol. Jintan hitam dapat mengurangi sintesis kolesterol oleh hepatosit dan menurunkan penyerapannya di usus halus. Hal ini dapat mengaktifkan reseptor LDL dengan menurunkan kolesterol intraseluler yang mempercepat klirens kolesterol LDL dari sirkulasi darah. Kemampuan ekstrak jintan hitam sebagai agen hipolipidemik diharapkan dapat menjadi faktor protektif terhadap kerusakan struktural jantung akibat hiperlipidemia (Al-Naggar *et al.*, 2017)

2.2 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.3 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dan jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap perubahan histologi jantung pada hewan coba *Rattus norvegicus* paska induksi hiperlipidemia.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* yang berbasis laboratorium dengan menggunakan hewan coba. Penelitian ini dirancang dengan *randomized post test control group design* yang bertujuan untuk mengamati efek pemberian kombinasi kurkumin dan jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap histologi jantung *Rattus norvegicus* yang diinduksi hiperlipidemia.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Riset Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan estimasi waktu penelitian selama tiga bulan.

3.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian berupa tikus *Rattus norvegicus* jantan yang didapat dari laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.

3.4 Subjek Penelitian dan Estimasi Besar Sampel

Subjek penelitian berasal dari populasi yang telah ditetapkan dan memenuhi kriteria inklusi, kriteria eksklusi, serta kelompok sebagai berikut:

1. Kriteria inklusi:
    a. Jenis kelamin jantan
    b. Usia 8 minggu
    c. Berat badan 200-300 gram
2. Kriteria eksklusi:
    a. Tikus gagal induksi hiperlipidemia
    b. Tikus yang mati sebelum atau selama diberikan intervensi
3. Subjek penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu :
    a. Kelompok I (K1): kontrol positif yang hanya diberikan pakan standar tanpa adanya induksi dan intervensi.
    b. Kelompok II (K2): kontrol negatif yang diinduksi dengan hiperlipidemia menggunakan kuning telur puyuh 2 ml/hari.
    c. Kelompok III (P1): kelompok yang diinduksi dengan kuning telur puyuh 2 ml/hari dan intervensi simvastatin 0,18 mg/200gBB/hari.

d. Kelompok IV (P2): kelompok yang diinduksi dengan kuning telur puyuh 2 ml/hari dan intervensi kurkumin 200mg/200 grBB.
e. Kelompok V (P3): kelompok yang diinduksi dengan kuning telur puyuh 2 ml/hari dan intervensi jintan hitam 21,6mg/kgBB.
f. Kelompok VI (P4): kelompok yang diinduksi dengan kuning telur puyuh 2 ml/hari serta intervensi kurkumin 200mg/200 grBB dan jintan hitam 21,6 mg/kgBB.

4. Berdasar jumlah kelompok tersebut, besar sampel yang diperlukan untuk penelitian ini dihitung menggunakan rumus Frederer sebagai berikut:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$
$$(6-1)(n-1) \geq 15$$
$$6n-6-n+1 \geq 15$$
$$5n \geq 20$$
$$n \geq 4$$

Besar sampel ditetapkan sejumlah 4 ekor tikus untuk setiap kelompoknya, sehingga total sampel yang diperlukan untuk penelitian ini sebanyak 24 ekor tikus.

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

Variabel bebas : Ekstrak kurkumin dan ekstrak jintan hitam
Variabel terikat : Gambaran histologi jantung tikus
Variabel pengganggu : Stress dan aktivitas tikus

3.6 Definisi Operasional

3.6.1 Kurkumin

Ekstrak kurkumin pada penelitian ini diperoleh dari bubuk kunyit yang dapat ditemukan dipasaran. Dosis yang akan diberikan kepada hewan coba sejumlah 200mg/200gBB (Zahra et al., 2020).

3.6.2 Jintan Hitam

Ekstrak jintan hitam pada penelitian ini berasal dari ekstrak murni jintan hitam yang dapat ditemukan di pasaran. Dosis yang akan diberikan kepada hewan coba sejumlah 21,6mg/kgBB (Budiarto *et al.*, 2017).

3.6.3 Hiperlipidemia

Hiperlipidemia pada penelitian ini diinduksi menggunakan sondasi kuning telur puyuh 2 ml/hari selama 21 hari kepada hewan coba. Hewan coba dikatakan mengalami hiperlipidemia ketika kadar LDL mencapai >27,2 mg/dL. Kadar LDL tikus normal terdapat dalam rentang 7-27,2 mg/dL (Rusmini *et al.*, 2020).

3.6.4 Histologi Jantung

Pengamatan histopatologi dilakukan guna melihat perubahan histologi jantung, utamanya pada ketebalan dinding ventrikel kiri guna melihat salah satu bentuk kerusakan struktural jantung karena peningkatan beban jantung sebagai akibat dari hiperlipidemia dan kerusakan pembuluh darah jantung (aterosklerosis). Pengukuran ketebalan dinding ventrikel kiri menggunakan *software imageJ* dengan menarik garis dari bagian lumen ruang jantung dinding ventrikel kiri ke bagian luar dengan menggunakan satuan ukuran µm (Clifford et al., 2011).

3.7 Instrumen Penelitian

3.7.1 Prosesing Jaringan

- Alat : Set pewarnaan *Hematoksilin Eosin* (HE), set prosesing jaringan, *set embedding* paraffin blok, *set sectioning* jaringan.
- Bahan : Sediaan histolopatologi jantung (ventrikel kiri) tikus *Rattus novergicus*.

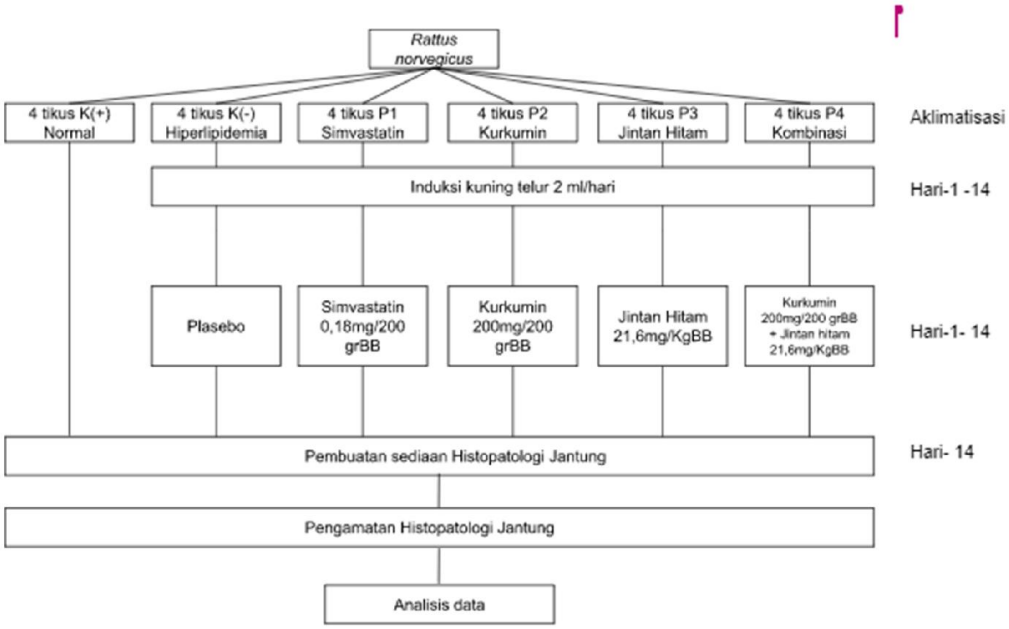
3.7.2 Pengamatan

- Alat : Mikroskop terpasang optilab, software *imageJ*

3.7.3 Alat dan Bahan Lain

- Alat : Alat tulis, label, dan kamera digital

3.8 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.8.1. Pembuatan Sediaan Histopatologi Jantung

Pembuatan sediaan preparat histopatologi aorta dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi, Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada (FKKMK UGM). Pembuatan sediaan preparat jantung mengenai dinding ventrikel kiri melalui beberapa tahapan, yakni diawali dari memfiksasi jaringan dengan formaldehida untuk mencegah kerusakan jaringan dan sel. Selanjutnya preparate dicetak menggunakan blok paraffin. Preparat yang telah di blok akan dipotong menggunkan mikrotom dengan ketebalan jaringan 5 µm dan dilakukan pewarnaan *Hematoksilin Eosin*.

3.9 Analisis Data

Analisis data diawali dengan uji normalitas untuk menilai distribusi data secara analitik menggunakan Shapiro Wilk Test (jumlah sampel <50). Data terdistribusi normal apabila nilai p>0.05. Jika data terdistribusi normal, dilakukan uji statistik *one way Anova* sedangkan jika persebaran data tidak normal menggunakan uji alternatif *Kruskal Wallis.* Data dikatakan homogen apabila nilai *Test of Homogeinity of Variance* >0,05. Jika variasi data homogen, dilakukan uji statistik

one way Anova. Sedangkan jika tidak homogen menggunakan uji alternative *Kruskal Wallis*.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor 16/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2023.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

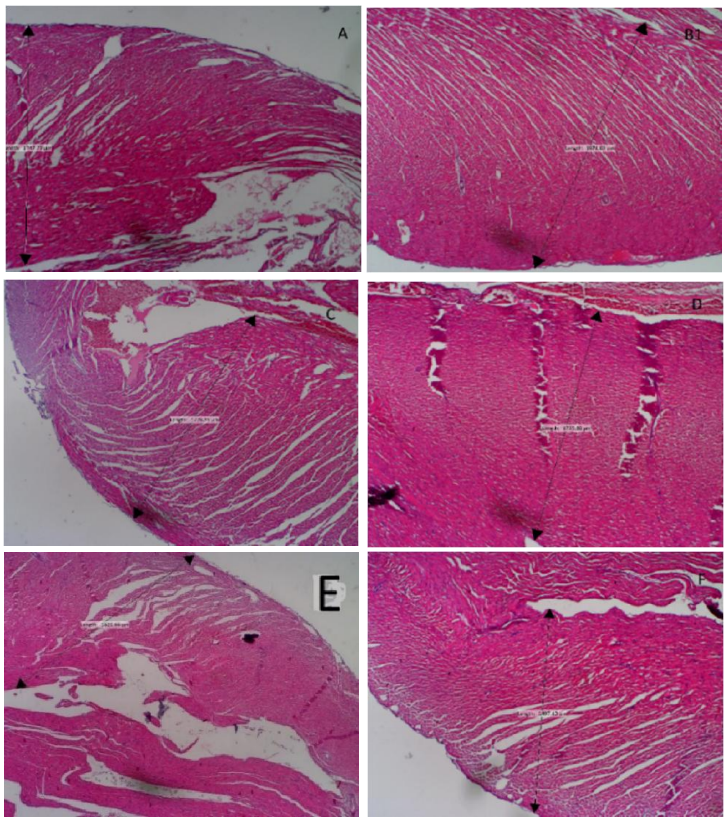
Penelitian dengan judul “Efek Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa*) dan Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Histologi Jantung pada Tikus (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Hiperlipidemia” telah mendapatkan persetujuan kode etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan surat keterangan Lolos Kaji Etik nomor 16/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2023.

Data ketebalan dari setiap sampel jantung dilakukan uji statistik menggunakan spss. Untuk uji normalitas menggunakan *Shapiro-wilk* karena jumlah sampel yang diteliti kurang dari 50 sampel, hasilnya setiap kelompok memiliki nilai >0,05 yang berarti data sampel terditribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji hasil *Test of Homogenity of Variance* untuk mengetahui varian data, yang hasilnya diperoleh *p value* sebesar 0,015 atau <0,05 menunjukkan data ketebalan sampel memiliki variasi data yang tidak homogen. Oleh karena itu, perlu dilakukan uji alternative *Kruskal Wallis* yang mendapatkan nilai *p value* 0,085 atau >0,05. Hasil dikatan signifikan apabila *p value* kurang dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa data yang diperoleh hasilnya tidak signifikan.

Pada data variabel LDL dilakukan uji statistik One Way Anova yang hasilnya p value < 0,05 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol positif, kelompok negatif, kelompok intervensi simvastatin 0,18 mg/200gBB/hari, kelompok intervensi kurkumin 200mg/200 grBB, kelompok intervensi jintan hitam 21,6 mg/kgBB, dan kelompok intervensi kombinasi kurkumin 200mg/200 grBB dan jintan hitam 21,6 mg/kgBB.

Tabel 2. Hasil Analisis Data Ketebalan Ventrikel Kiri Jantung dan Kadar LDL

Variabel Penelitian	Kelompok Tikus	Rerata ± SD	Nilai *p*
Low Density Lipoprotein	K + (Tikus Normal)	26,99 ± 1,25 mg/dl	0,000*
	K- (Tikus Hiperlipidemia)	73,01 ± 0,89 mg/dl	
	P1 (Intervensi Simvastatin)	32,35 ± 1,90 mg/dl	
	P2 (Intervensi Kurkumin)	35,29 ± 2,58 mg/dl	
	P3 (Intervensi Jintan Hitam)	33,04 ± 2,48 mg/dl	
	P4 (Intervensi Kombinasi)	41,43 ± 2,90 mg/dl	
Ketebalan Ventrikel kiri	K + (Tikus Normal)	2080,9375 ± 72,1µm	0,085
	K- (Tikus Hiperlipidemia)	2566,2150 ± 429,3 µm	
	P1 (Intervensi Simvastatin)	2086,8075 ± 131,08 µm	
	P2 (Intervensi Kurkumin)	2195,4350 ± 144,13 µm	
	P3 (Intervensi Jintan Hitam)	2169,3675 ± 344,61 µm	
	P4 (Intervensi Kombinasi)	2540,9075 ± 150,3 µm	



Gambar 6. (A) Histopatologi ketebalan dinding ventrikel kiri jantung kelompok tikus yang diberi pakan normal. (B1) Ketebalan dinding ventrikel kiri jantung kelompok tikus yang diberi induksi hiperlipidemia. (C-F) Ketebalan dinding ventrikel kiri jantung kelompok tikus yang diberi induksi hiperlipidemia dengan intervensi simvastatin, kurkumin, jintan hitam, kombinasi kurkumin dan jintan hitam diwarnai dengan hematoxylin dan eosin (H&E, 40X)

4.2. Pembahasan

Hasil pemeriksaan histopatologi jantung yang mengukur ketebalan dinding ventrikel kiri jantung ditunjukkan pada tabel 3, bahwa pada kelompok tikus kontrol dengan kelompok tikus perlakuan mendapatkan hasil yang tidak signifikan atau *p value* 0,085 > 0,05. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya, bahwa tikus dengan pemberian diet tinggi lemak selama 2 minggu pada penelitian ini belum dapat menyebabkan kerusakan jantung dan pembuluh darah secara signifikan. Waktu yang diperlukan supaya pemberian diet tinggi lemak, bisa menyebabkan adanya cedera jantung adalah selama 15 minggu, sedangkan pengamatan terhadap remodeling jantung baru dapat diamati pada minggu ke 30 setelah adanya perlakuan. Hal tersebut dikarenakan belum terjadi *remodelling* jantung yang merupakan kompensasi jantung dari retensi perifer secara terus menerus. Pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak selama 2 minggu belum bisa menyebabkan adanya atherosklerosis yang bisa berakibat pada retensi perifer. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya, atherosklerosis akan terjadi setelah perlakuan selama 6 minggu. Hal tersebut didukung oleh penelitian sebelumnya, waktu yang diperlukan supaya bisa melihat adanya pengaruh hiperlipidemia terhadap ketebalan jantung diperlukan waktu 8 minggu. (Islamiyah et al., 2019; F. A. Purnomo et al., 2021).

Pada pemeriksaan kadar LDL yang ditunjukkan oleh data tabel 3 diperoleh hasil yang signifikan atau p value 0,000 < 0,05. Hal tersebut dapat menjadi penilaian bahwa tikus rattus *novergicus* telah mengalami hiperlipidemia. Induksi kuning terlur puyuh yang dilakukan selama 2 minggu pada rattus novergicus dapat meningktakan kadar LDL plasma melalui metabolisme lemak di dalam tubuh. Keadaan hiperlipidemia yang terjadi pada tikus rattus novergicus ditandai dengan adanya peningkatan LDL dapat menyebabkan atherosklerosis dan kekakuan arteri yang berujung pada retensi perifer. Hal tersebut dikompensasi oleh jantung dengan adanya remodeling jantung yang berujung pada peningkatan ketebalan dinding jantung. Hal itu bisa dilihat pada tabel 3 yang menunjukkan adanya perbedaan ketebalan jantung pada tikus yang hiperlipidemia dengan tikus yang hanya diberikan pakan secara normal. Pada tikus hiperlipidemia menunjukkan rerata penebalan 2566,2 µm sedangkan tikus normal rerata penebalan hanya 2080,9 µm yang artinya ada peningkatan penebalan, walaupun hasilnya tidak signifikan. (Onwe et al., 2015).

Pemeriksaan histopatologi jantung kelompok P2 yaitu, tikus rattus novergicus dengan perlakuan induksi hiperlipidemia dan intervensi kurkumin pada tabel 3, menunjukkan adanya pengurangan penebalan dinding ventrikel kiri jantung dari kelompok tikus K-. Hal tersebut dikarenakan adanya efek dari zat aktif yang dimiliki oleh kunyit yaitu, curcumin yang memiliki peran dalam inhibitor p300 dalam mencegah adanya hipertrofi pada jantung. Selain itu, kurkumin bermanfaat dalam menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL yang dapat mencegah atau mengobati keadaan hiperlipidemia. Selain itu, kurkumin dapat menurunkan kolesterol dengan meningkatkan aktivitas Hmg-Coa reductase dan menghambat reabsorbsi kolesterol bebas dari luar. Hal tersebut bisa dilihat pada tabel 3 yang juga menunjukkan adanya penurunan kadar LDL kelompok tikus P2 dibanding dengan kelompok tikus K-. (Nurtamin, 2014).

Pemeriksaan histopatologi jantung tikus kelompok P3 yang diberi perlakuan induksi hiperlipidemia dan intervensi jintan hitam menunjukkan hasil positif pada penurunan kadar LDL dan penebalan dinding ventrikel kiri jantung tikus *rattus novergicus* dibandingkan dengan tikus kelompok K- yang hanya diberi perlakuan induksi hiperlipidemia. Hal tersebut sesuai dengan manfaat kandungan yang ada dalam jintan hitam, yaitu thymoquinon yang bisa menurunkan kadar LDL disertai penurunan stress oksidatif sehingga bisa menunrukan terjadinya atherosklerosis. (Al-Naggar *et al.*, 2017).

Berdasarkan data tabel 3 tikus kelompok P4 yang diberi induksi hiperlipidemia dan intervensi kombinasi ekstrak rimpang kunyit dengan jintan hitam mendapatkan hasil penebalan dinding ventrikel kiri jantung lebih tinggi dibanding dengan tikus kelompok K+, P1, P2, dan P3. Selain itu, kadar LDL lebih tinggi dibanding dengan tikus kelompok K+, P1, P2 dan P3. Sedangkan untuk penebalan dinding ventrikel kiri jantung dan peningkatan kadar LDL pada tikus kelompok P4 masih dibawah tikus kelompok K- yang hanya diberi induksi hiperlipidemia. Pada penelitian ini menunjukkan adanya efek dari zat aktif kurkumin dan jintan hitam dalam menurunkan kadar LDL dan penurunan ketebalan dinding ventrikel kiri jantung. Adapun interaksi antar kedua zat aktif tersebut belum ada yang menjelaskan terkait efek terhadap ketebalan dinding ventrikel kiri jantung.

4.3. Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

a. Penelitian ini hanya berjalan selama 4 minggu. Sehingga kurang memadai untuk melihat adanya kerusakan atau peningkatan ketebalan pada dinding jantung terutama bagian ventrikel kiri secara signifikan.
b. Sebagian preparat yang tidak bisa terbaca yang akhirnya melakukan pembuatan preparat ulang kembali.

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Tidak didapatkan pengaruh pemberian kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma* longa) dan Jintan Hitam (*Nigella sativa*) terhadap histologi jantung pada *Rattus norvegicus* paska induksi hiperlipidemia.

5.2. Saran

Berdasarkan hasil yang kami dapat dalam penelitian ini, kami memberikan beberapa saran untuk perkembangan penelitian berikutnya, sebagai berikut.

a. Pada penelitian yang berkaitan dengan histologi jantung, terutama pada penebalan dinding jantung diperlukan perlakuan yang lebih lama terhadap subjek untuk mengetahui adanya perbedaan ketebalan dinding jantung secara signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

Al-Aameli, Al-Taee, R. and Alsalame, H. (2019) 'Histological & Physiological Alternations in The Aorta & Heart in Relation with Cholesterol Diet in Male Albino Rat', *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 13(2), pp. 313–318.

Al-Naggar, R. *et al.* (2017) 'Effect of Nigella Sativa Supplementation on Human lipids: systematic review. *J App Pharm Sci*, 7(4), pp. 213–219.

BPOM RI (2015) *Obat Tradisional Mengandung Bahan Kimia Obat*. Jakarta: Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Budiarto, A. *et al.* (2017) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Rimpang Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.) Dan Jintan Hitam (Nigella Sativa) Terhadap Profil Lipid Tikus Sprague Dawley Dislipidemia', *Majalah Kedokteran Bandung*, pp. 8–14.

Clifford, C.B., Pritchett-Corning, K. and Mulder, G.B. (2011) 'Left Ventricular Hypertrophy is Prevalent in Sprague-Dawley rats', *Comparative Medicine*, 61(1), pp. 11–12.

Heshmati, J. *et al.* (2015) 'Nigella sativa Oil Affects Glucose Metabolism and Lipid Concentrations in Patients with type 2 diabetes: A randomized, doubleblind placebo-controlled trial. *Food Research International*, 70, pp. 87–93.

Hewlings, S. and Kalman, D. (2017) 'Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health', *Foods*, 6(92), pp. 1–11.

Hill, M.F. and Bordoni, B. (2022) *Hyperlipidemia*, StatPearls. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644608.

Ibrahim et al (2014) 'A Randomised Controlled Trial on Hypolipidemic Effects of Nigella Sativa Seeds Powder In Menopausal Women', *Journal of Translational Medicine*, 12(82).

Islamiyah, atul, Herbani, M. and Wahyuningsih, D. (2019) 'Pengaruh Ekstrak Air Kombinasi Daun Guazuma Ulmifolia, Murraya Paniculata, Morus Alba, Dan Rimpang Zingiber Cassumunar Terhadap Deposit Kolagen Dan Ketebalan Dinding Jantung Tikus Dengan Diet Tinggi Lemak', *Jurnal Universitas Islam Malang* [Preprint].

Kocaadam, B. and Şanlier, N. (2017) 'Curcumin, An Active Component of Turmeric (Curcuma longa), and its effects on health', *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57, pp. 2889–2895.

Kumar, V., Abbas, A.K. and Aster, J.C. (2013) 'Robbins_s_Basic_Pathology_9th_Ed(1).

Li, H. *et al.* (2020) 'Curcumin, The Golden Spice in Treating Cardiovascular Diseases', *Biotechnology Advances*, 38.

Majdalawieh, A.F., Yousef, S.M. and Abu-Yousef, I.A. (2021) 'Thymoquinone, a Major Constituent in Nigella Sativa Seeds, Is a Potential Preventative and Treatment Option for Atherosclerosis', *Eur J Pharmacol*, 909.

Mashayekhi-Sardoo, H., Rezaee, R. and Karimi, G. (2020) 'Nigella sativa (black seed) safety: an overview', *Asian Biomed (Res Rev News)*, 14(4), pp. 127–137.

Nurtamin, T. (2014) 'Potensi Curcumin Untuk Mencegah Aterosklerosis', *CDK*, 41, p. 219.

Onwe, P. *et al.* (2015a) 'Hyperlipidemia: Etiology And Possible Control', *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 14(10), pp. 2279–861. Available at: https://doi.org/10.9790/0853-1410693100.

Onwe, P. *et al.* (2015b) 'Hyperlipidemia: Etiology and Possible Control', *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 14(10), pp. 2279–861. Available at: https://doi.org/10.9790/0853-1410693100.

PERKENI (2019) *Pedoman Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia*.

Purnomo, F. *et al.* (2021) 'The Effect of Black Garlic (Allium sativum Linn) on Cardiac and Aortic Histopathology In Experimental Studies In Obesity Rats', *Journal of Biomedicine and Translational Research*, 7(2), pp. 62–68.

Purnomo, F.A. *et al.* (2021) 'The Effect of Black Garlic (Allium sativum Linn) On Cardiac And Aortic Histopathology In Experimental Studies In Obesity Rats', *Journal of Biomedicine and Translational Research*, 7(2), pp. 62–68. Available at: https://doi.org/10.14710/jbtr.v7i2.11686.

Rusmini, H. *et al.* (2020) 'Pengaruh Madu Ceiba Pentandra Terhadap Kadar LDL Tikus Rattus Norvegicus Yang Diberi Diet Tinggi Lemak', *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada* , 11, pp. 479–489.

Sherwood, L. (2016) 'Human Physiology from Cells to Systems Ninth Edition', *Appetite* [Preprint]. Available at: https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.10.006.

Shimizu, I. and Minamino, T. (2016) 'Physiological and Pathological Cardiac Hypertrophy', *J. Mol Cell Cardiol*, 97, pp. 245–262.

U.S Department Of Health And Human Services (2002) *ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference*. NIH Publication.

Zahra, A., Farishal, A. and Siregar, B. (2020) 'Potensi Curcumin Sebagai Modalitas Terapi Suportif Pada Pasien Kanker Payudara', *Jurnal Majority*, 9(1), pp. 56–61.

LAMPIRAN

Lampiran I



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

FAKULTAS KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekiman Wirjosandjojo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaliurang km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext 2067
E. fk@uii.ac.id
W. fk.uii.ac.id

Nomor : 16/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2023

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

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

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

"Efek Kombinasi Kurkumin dan Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) pada Hewan Tikus Rattus Norvegicus Pasca Induksi Hiperlipidemia"

Peneliti Utama / *Principal Investigator* : **Muhammad Taufiqurrahman Guritno**

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

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

Yogyakarta, 17 Maret 2023
Ketua
Chairman

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

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

Lampiran II

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

HASIL PEMBACAAN PREPARAT

No	Preparat	Ketebalan dinding jantung ventrikel kiri			Rerata
		1	2	3	
1	K(-)1 B	2007.81	2159.42	2158.58	2108.603333
2	K(-)1 M	1904.47	2137.67	2462.84	2168.326667
3	K(-)2 B	2225.54	2165	3163.38	2517.973333
4	K(-2) M	2363.22	3018.17	3447.16	2942.85
5	K(-)3 B	1822.07	1822.87	2476.15	2040.363333
6	K(-)3 M	1747.73	1758.41	2513.25	2006.463333
7	K(+)1 B	1663.72	2748.41	1869.2	2093.776667
8	K(+)1 M	2453.55	3453.48	2409.62	2772.216667
9	K(+)2 M	2295.86	2479.43	2258.38	2344.556667
10	k(+)3 B	2059.92	1868.96	1695.09	1874.656667
11	K(+)3 M	3185.69	2950.45	3026.77	3054.303333
12	P(1)1 B	2039.73	2165.83	2159.36	2121.64
13	P(1)2 B	2411.56	2319.56	1918.94	2216.686667
14	P(1)2 M	1728.35	2039.24	1946.47	1904.686667
15	P(1)3 B	2241.62	2255.94	1815.06	2104.206667
16	P(2)1 C	2699.26	1855.75	1911.59	2155.533333
17	P(2)1 M	1735.8	2022.48	2347.9	2035.393333
18	P(2)2 M	3056.43	4158.84	3708.84	3641.37
19	P(2)3 B	2233.46	2492.66	2421.04	2382.386667
20	P(2)3 M	2712.12	2016.37	1896.79	2208.426667
21	P(3)1 M	1795.2	3054.18	2985.92	2611.766667
22	P(3)2 B	1805.21	2871.42	2008	2228.21
23	P(3)2 M	1621.66	1824.57	1933.91	1793.38
24	P(3)3 B	4491.1	3975.9	3164.5	3877.166667
25	P(3)3 M	2061.63	2003.63	2066.77	2044.01
26	P(4)1 B	1885.03	4574.24	1555.31	2671.526667
27	P(4)2 M	1497.43	2509.6	2971.88	2326.303333
28	P(4)3 M	2489.28	3015.49	2315.08	2606.616667
29	P(4)3 B	1522.7	2765.24	3389.6	2559.18

Ketua Lab. Riset

(Dr. dr. Ety Sari Handayani, M. Kes)

Pembaca Preparat

(dr. Arini Rizky Wijayanti, Sp. PA)

Lampiran III










JINTEN HITAM BUBUK





Lampiran IV

Deskriptif

Descriptives

Ketebalan_ventrikel_kiri

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
K+ Tikus Normal	4	2080.9375	72.10200	36.05100	1966.2071	2195.6679	2006.46	2168.33
K- Tikus Hiperlipidemia	4	2566.2150	429.33701	214.66850	1883.0440	3249.3860	2093.78	3054.30
P1 Simvastatin	4	2086.8075	131.08826	65.54413	1878.2168	2295.3982	1904.69	2216.69
P2 Kurkumin	4	2195.4350	144.13865	72.06933	1966.0782	2424.7918	2035.39	2382.39
P3 Jintan Hitam	4	2169.3675	344.61345	172.30673	1621.0106	2717.7244	1793.38	2611.77
P4 Kurkumin dan Jintan Hitam	4	2540.9075	150.30040	75.15020	2301.7460	2780.0690	2326.30	2671.53
Total	24	2273.2783	301.50029	61.54349	2145.9659	2400.5907	1793.38	3054.30

Uji Normalitas

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Kelompok_perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ketebalan_ventrikel_kiri	K+ Tikus Normal	.213	4	.	.964	4	.802
	K- Tikus Hiperlipidemia	.197	4	.	.967	4	.823
	P1 Simvastatin	.303	4	.	.916	4	.516
	P2 Kurkumin	.214	4	.	.981	4	.908
	P3 Jintan Hitam	.182	4	.	.987	4	.944
	P4 Kurkumin dan Jintan Hitam	.298	4	.	.887	4	.369

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Ketebalan_ventrikel_kiri

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.874	5	18	.015

Uji *Kruskal Wallis*

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Kelompok_perlakuan	N	Mean Rank
Ketebalan_ventrikel_kiri	K+ Tikus Normal	4	7.25
	K- Tikus Hiperlipidemia	4	17.75
	P1 Simvastatin	4	8.50
	P2 Kurkumin	4	11.50
	P3 Jintan Hitam	4	10.75
	P4 Kurkumin dan Jintan Hitam	4	19.25
	Total	24	

Test Statistics[a,b]

	Ketebalan_ventrikel_kiri
Chi-Square	9.660
df	5
Asymp. Sig.	.085

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok_perlakuan