

# EFEK EKSTRAK BIJI KEDELAI (*Glycine max*), RIMPANG JAHE WANGI (*Zingiber officinale*) DAN KOMBINASINYA TERHADAP KADAR HDL DAN LDL SERUM TIKUS MODEL DIABETES

Sandi Dwi Kuncahyo\*, Helmin Elyani\*\*, Yudi Purnomo\*\*

\*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

\*\*Staff Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Email : [Sandidwik@yahoo.co.id](mailto:Sandidwik@yahoo.co.id)

## ABSTRACT

**Introduction:** Dyslipidemia on Diabetes Melitus Contribute to increase Cardiovascular risk. Soybean (*Glycine max*) and Ginger (*Zingiber officinale*) already well known has pharmacological effect to *alternative treatments* for Dyslipidemia on Diabetes Melitus especially in it's combination has not been evaluated. This research aimed to know about potential antidiyslipidemia of Soybean seed (*Glycine max*), Ginger rhizome (*Zingiber officinale*) and its combination on Diabetes melitus

**Method:** This study uses control group test only which were divided into normal control groups, positive controls and 4 treatment groups. The rats were induced with a high-fat-fructose diet (DTLF) and multiple-dose intraperitoneal (i.p). The rat was administrated orally with the soybean seed extract 5 g / kgBB, ginger rhizome 500 mg / kg body weight, herbal combination delja I 2500: 250 mg / kg body weight, and delja II 5000: 500 mg / kgBB. Serum level of HDL was measure using spectrophotometric  $\lambda = 500 \text{ nm}$  and LDL using Friedewald (indirect) formula. Data analyzed by using the One Way ANOVA analysis continued with LSD test ( $p < 0.05$ ).

**Result :** ginger extract can increase HDL levels about 10% ( $p < 0.05$ ). Soybean seed extract and ginger rhizome extract significantly decreased LDL Serum levels around 70% and 60% respectively. Delja I and II decreased serum LDL levels approximately 40% and 65% respectively compared to groups treatment control ( $p < 0.05$ ). The induction of DTLF and STZ in the treatment control group decreased HDL and increased LDL 1.4 and 11 respectively times compared with normal control group .

**Conclusion:** soybean seed extract, ginger rhizome and delja II combination can reduce serum LDL levels in rats diabetic models. HDL levels only be increased in ginger extract.

**Keywords:** Soybean , Ginger, Combination, HDL, LDL, Diabetes

## PENDAHULUAN

Dislipidemia pada diabetes melitus (DM) berperan terhadap peningkatan resiko penyakit kardiovaskuler. Dislipidemia adalah gangguan metabolisme lipid yang di tandai peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma<sup>1</sup>. Menurut *the Center For Disease Control and Prevention*, prevalensi dislipidemia terjadi sekitar 70-97 % pada pasien DM, dimana dislipidemia merupakan faktor utama terjadinya komplikasi kardiovaskuler<sup>2,3</sup>. Komplikasi tersebut merupakan penyebab utama kematian pada pasien DM.

DM berkontribusi terhadap terjadinya dislipidemia yang ditandai dengan adanya perubahan pada profil lipid. DM menghasilkan kondisi hiperglikemik kronik akibat penurunan sekresi insulin, peningkatan resistensi insulin atau kombinasi dari keduanya<sup>4</sup>. Hormon insulin berperan dalam metabolisme lipid dan gangguan sekresinya akan meningkatkan mobilisasi lipid melalui aktivasi lipase<sup>5</sup>. Kondisi tersebut

meningkatkan produksi asam lemak bebas dan *Low density lipoprotein* (LDL) serum. Penurunan sekresi insulin pada DM akan menurunkan kadar *High density lipoprotein* (HDL) melalui penurunan produksi *Lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) dan Apolipoprotein A1 (Apo A1)<sup>6</sup>.

Dislipidemia pada DM dapat dikendalikan melalui pengaturan kadar glukosa darah. Pemberian Oral anti diabetes (OAD) merupakan salah satu upaya untuk mengendalikan kadar glukosa darah pada pasien DM<sup>7</sup>. Penggunaan OAD dalam penatalaksanaan DM memiliki banyak efek samping diantaranya timbulnya hipoglikemi pada pemberian obat golongan sulfonilurea. Sedangkan golongan biguanid dan acarbose dapat menimbulkan gangguan gastrointestinal seperti flatulensi, nyeri perut dan kembung<sup>8,9</sup>. Banyaknya efek samping yang di timbulkan pada penggunaan OAD, maka diperlukan upaya untuk mencari sumber obat alternatif yang berasal dari bahan alam.

Biji kedelai (*Glycine max*) dan Rimpang jahe (*Zingiber officinale*) adalah herbal yang di kenal

memiliki khasiat untuk pengobatan. Berdasarkan data empirik, *Zingiber officinale* sering digunakan untuk penambah stamina, mengobati radang tenggorokan, diabetes dan penguat lambung. Sedangkan biji kedelai sering dimanfaatkan untuk mengurangi gejala *menopause*, osteoporosis, dan menurunkan kadar kolesterol<sup>10</sup>. Hasil uji preklinik menunjukkan bahwa biji kedelai diduga berpotensi sebagai anti diabetes melalui mekanisme peningkatan sekresi insulin yang dikendalikan oleh senyawa isoflavon seperti daidzen dan genistein<sup>11</sup>. Rimpang jahe berpotensi anti hiperglikemik melalui peningkatan sekresi insulin oleh senyawa shogaol dan gingerol yang juga berperan sebagai antioksidan<sup>12</sup>. Sebagian besar para Pengobat Tradisional (BATRA) menggunakan kombinasi herbal sebagai upaya untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi efek sampingnya. Pengujian potensi herbal dalam bentuk kombinasi kedelai dan jahe masih jarang dilakukan dan sebagian besar masih dalam komposisi tunggal. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka diperlukan pengujian ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya pada tikus model DM dengan mengamati kadar LDL dan HDL. Pemberian herbal tersebut diharapkan dapat menghambat dislipidemia pada DM.

## M E T O D E

Penelitian ini menggunakan metode *in vivo* dengan desain control group test only. Penelitian dilakukan laboratorium Biosains Universitas Brawijaya, laboratorium Patologi Klinik UB, dan laboratorium terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Penelitian ini telah disetujui oleh konisi etik universitas brawijaya malang dengan sertifikat etik No.823-KEP-UB tahun 2017.

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan jenis *Sprague dawley* dengan usia 12 minggu dengan berat badan 180 – 200 gram yang ditempatkan pada kandang individual (*single cage*) dengan suhu  $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  serta diberikan air minum dan pakan standart secukupnya. Tikus dibedakan menjadi 6 kelompok yang terdiri dari kelompok normal (KN), kelompok kontrol perlakuan (KP) dan 4 kelompok perlakuan

### Pem buatan Tikus M odel Diabetes

Setelah dilakukan adaptasi tikus selama 7 hari, kelompok perlakuan dan kelompok kontrol perlakuan diinduksi diet tinggi lemak-fruktosa (DTLF) 25 g/ekor/ hari selama 7 minggu. DTLF terdiri dari susu pap 60%, lemak kambing 10%, lemak sapi 25%, kuning telur bebek 5% dan fruktosa 25% yang terlarut dalam 50 ml air per hari. Setelah 2 minggu diberikan DTLF, tikus di injeksi dengan Streptozotocin (STZ) dengan dosis 25 mg/kgBB intraperitoneal (i.p)<sup>13</sup>. kadar gula darah puasa

(KGDP) diukur setelah 1 minggu pasa injeksi. Tikus dinyatakan DM apabila kadar KGDP  $\geq 126\text{ mg/dl}$ <sup>14</sup>.

### Pem buatan Ektrak Biji Kedelai, Rimpang Jahe dan kombinasinya

Biji kedelai (*Glycine max*) yang dipakai berasal dari varietas Argo Mulyo dengan surat keterangan determinasi No.074/241/102.7/2017 yang dikeluarkan oleh Balai Materi Medika (BMM). Sedangkan serbuk rimpang jahe yang diperoleh dari Balai Materi Medika dengan surat keterangan determinasi 074/211/102.7/2017. Dosis kedelai yang diberikan untuk penyondean adalah 5000 mg/kgBB<sup>15</sup>. Ekstrak biji kedelai dibuat dengan cara mencampur 80 gram biji kedelai yang sudah bersih dengan air sebanyak 80 ml kemudian blender selama 10 menit dan hasilnya diperas diatas penyaring. Selanjutnya tambahkan air bersih hingga volumenya menjadi 100 ml. Sedangkan dosis pemberian ekstrak rimpang jahe adalah 500 mg/kgBB<sup>16</sup>. Ekstrak jahe dibuat dengan cara memanaskan 15 ml air hingga suhu  $90^{\circ}\text{C}$  kemudian ditambahkan 1500 mg ekstrak biji kedelai dan dibiarkan selama 15 menit. Hasil dari ekstraksi di tunggu hingga dingin kemudian di saring dan di buang ampasnya. Bentuk kombinasi kedelai dan jahe dibuat menjadi 2 kombinasi pemberian yaitu 2500:250 mg/kgBB dan 5000:500 mg/kgBB.

### Preparasi Sampel Serum

Setelah dilakukan pengorbanan hewan coba dengan cara dislokasi leher, selanjutnya dilakukan pengambilan darah dari intrakardiak dan aorta abdominal dengan menggunakan spuit 3 ml. Darah yang didapatkan selanjutnya dimasukan kedalam vacuntainer non EDTA didiamkan selama 30 menit dalam suhu ruang kemudian di dicentrifuge selama 10-15 menit dengan kecepatan 3000 rpm untuk mendapatkan supernatan dari serum darah.

### Pengukuran kadar HDL

Pengukuran kadar HDL serum dilakukan dengan cara memasukan serum sejumlah 0,2 mL serum dan 0,5 mL reagen (A/*Cholesterol* HDL kit) kedalam tabung, kemudian sentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 4000 rpm dalam suhu ruangan dan ambil supernatanya. Selanjutnya tambahkan *Distilled water*, HDL *Cholesterol Standard (S)*, *Sample supernatan* dan Reagen (A/*Cholesterol* HDL kit) kedalam tabung Selanjutnya dihomogenkan dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar dan Ukur nilai absorbansi sampel menggunakan Spektrofotometer pada  $\lambda = 500\text{ nm}$ <sup>17</sup>.

### Pengukuran Kadar LDL

Penentuan kadar LDL dilakukan secara *Indirect* menggunakan rumus Friedewald dengan melibatkan

parameter lipid lainnya seperti High Density Lipoprotein (HDL), Total Cholesterol (TC), dan Trigliserida (TG) dengan rumus<sup>18</sup> :

$$LDL = TC - (HDL + \frac{TG}{5})$$

Keterangan :

LDL : Low Density Lipoprotein (mg/dl)  
TC : Total Cholesterol (mg/dl)  
HDL : High Density Lipoprotein (mg/dl)  
TG : Trigliserida (mg/dl)

#### Pengukuran Kadar Kolesterol Total

Kolesterol total diukur dengan menggunakan metode CHOD-PAP dan dianalisis menggunakan spektrofotometer. Serum diambil sebanyak 10 µl, kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi. Kemudian ditambahkan 1 µl reagen kolesterol test dan kolesterol standard sebanyak 10 µl kemudian dikocok hingga homogen dan didiamkan selama 5 menit pada suhu 37°C dengan λ = 500 nm<sup>19</sup>.

#### Pengukuran Kadar Trigliserida

Kadar trigliserida serum diukur menggunakan metode GPO-PAP serta dianalisis dengan menggunakan Spektrofotometer. Serum diambil sebanyak 10 µl kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi dan ditambahkan 1 ml reagen Trilyseride test serta 10 µl Triglyseride standard, lalu campur dan diamkan selama 5 menit pada suhu 37°C. Nilai absorbansi diukur pada λ = 500 nm<sup>20</sup>.

#### Analisa Statistik

Data yang telah diperoleh terlebih dulu dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas. Setelah data dinyatakan terdistribusi normal, selanjutnya dilakukan uji statistik menggunakan metode *One way ANOVA*, dilanjutkan dengan uji *Beda Nyata Terkecil (BNT)* untuk mengetahui perbandingan antar perlakuan. Hasil dinyatakan bermakna apabila  $p < 0,05$ . Analisa data dilakukan dengan menggunakan software statistik SPSS versi 24.

### HASIL DAN ANALISA DATA

Karakteristik hewan coba yang digunakan dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Karakteristik sampel**

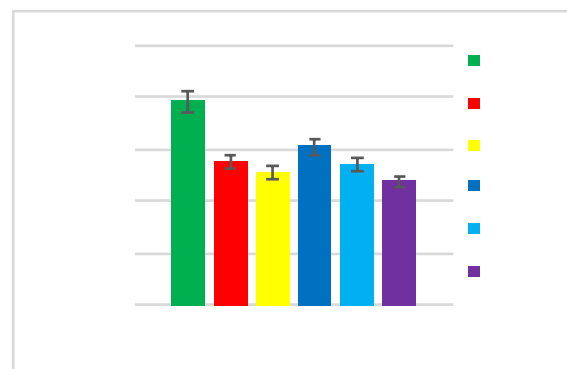
| n = 5                   | KN                      | KP                      | G. max<br>5000 mg/kgBB  | Z. off<br>500 mg/kgBB   | Delja I<br>2500:250 mg/kgBB | Delja II<br>5000:500 mg/kgBB |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| BB-awal (g)             | 285.4±18.6              | 246.5±26.5              | 217.2±19.9              | 224.3±19.0              | 254.6±20.7                  | 233±19.3                     |
| BB pre-treat (g)        | 352.7±29.7              | 300.5±31.0              | 244.8±17.7              | 225±36.0                | 300.5±19.6                  | 297.3±30.5                   |
| BB post treat (g)       | 336.6±29.7 <sup>a</sup> | 335.3±38.7 <sup>a</sup> | 253.2±33.1 <sup>b</sup> | 282.5±45.3 <sup>c</sup> | 312±24.5 <sup>d</sup>       | 317.5±31.8 <sup>d</sup>      |
| Asupan Pakan (%)        | 74.7±8.0                | 68.3±13                 | 89±8                    | 87±11                   | 72±27                       | 78,5±27                      |
| KGDP awal (mg/dL)       | 92.6±5.9                | 83.0±0.8                | 85.0±8.5                | 80.5±5.1                | 87.75±                      | 82.3±5.7                     |
| KGDP pre-treat (mg/dL)  | 105.4±7.5               | 201.3±35                | 182.6±43.1              | 168.5±35.8              | 205.8±56.5                  | 163.5±11.5                   |
| KGDP post-treat (mg/dL) | 105.4±7.5 <sup>a</sup>  | 139.0±14.9 <sup>b</sup> | 109.0±13.2 <sup>c</sup> | 132.3±17.9 <sup>b</sup> | 129.5±9.4 <sup>b</sup>      | 124.0±12.5 <sup>d</sup>      |

Keterangan : a,b,c... = huruf berbeda menunjukkan perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ , LSD)

Berdasarkan tabel 1, terdapat penurunan berat badan pada kelompok kedelai, jahe, kombinasi delja I dan II dibandingkan kelompok kontrol perlakuan ( $p < 0.05$ ). Sedangkan pada kelompok kontrol normal tidak didapatkan perbedaan BB dibandingkan dengan kelompok kontrol perlakuan (KP). Asupan pakan pada semua kelompok perlakuan cenderung meningkat dibanding dengan kelompok kontrol perlakuan, tetapi pada kelompok kombinasi delja lebih rendah dibandingkan herbal tunggalnya. Kelompok kontrol perlakuan mengalami penurunan asupan pakan dibandingkan dengan kelompok normal. Kadar gula darah puasa (KGDP) pada kelompok kedelai dan kombinasi delja II mengalami penurunan ( $p < 0.05$ ), sedangkan kelompok jahe dan kombinasi delja I tidak berbeda jika dibandingkan dengan kelompok kontrol perlakuan ( $p > 0.05$ ). KGDP pada kelompok kontrol perlakuan mengalami peningkatan dibandingkan dengan kelompok normal ( $p < 0.05$ ).

#### Efek Ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) atau Kombinasinya terhadap Kadar HDL Serum Tikus Model Diabetes Melitus

Efek ekstrak biji kedelai (*Glycine*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*), dan kombinasinya terhadap kadar HDL serum tikus model DM dapat dilihat pada gambar 1.



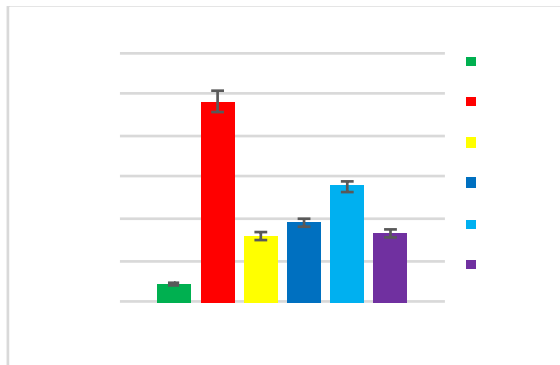
Keterangan : a,b,c... = huruf berbeda menunjukkan perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ , LSD)

**Gambar 1. Histogram kadar HDL serum tikus model diabetes yang telah diberikan ekstrak biji kedelai (*Glycine Max*), rimpang jahe (*Zingiber Officinale*) atau kombinasinya**

Pemberian ekstrak rimpang jahe 500 mg/kgBB meningkatkan signifikan kadar HDL sekitar 10 % ( $p < 0,05$ ), sedangkan ekstrak biji kedelai 5 gram/kgBB dan kombinasi delja II menurunkan kadar HDL berturut-turut sekitar 6 % dan 10 % dibandingkan dengan kelompok kontrol perlakuan ( $p < 0,05$ ). Sementara kadar HDL pada kombinasi delja I tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol perlakuan ( $p > 0,05$ ). Sedangkan pada kelompok kontrol perlakuan (KP) pemberian induksi DTLF dan STZ secara signifikan menurunkan kadar HDL serum sekitar 1,4 kali lipat dibandingkan dengan kelompok kontrol normal ( $p < 0,05$ ).

#### Efek Ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) atau Kombinasinya terhadap Kadar LDL Serum Tikus Model Diabetes Melitus

Efek pemberian ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*), dan kombinasinya terhadap kadar LDL serum tikus model DM dapat dilihat pada gambar 2.



Keterangan : a,b,c... = huruf berbeda menunjukkan perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ , LSD)

**Gambar 2. Histogram kadar LDL serum tikus model diabetes Yang telah diberikan ekstrak biji kedelai (*Glycine Max*) dan ekstrak rimpang jahe (*Zingiber Officinale*) atau kombinasinya**

Pemberian Ekstrak biji kedelai 5 gram/kgBB dan ekstrak rimpang jahe 500 mg/kgBB menurunkan signifikan kadar LDL Serum tikus DM berturut-turut sekitar 70 % dan 60 % dibandingkan kelompok kontrol perlakuan ( $p < 0,05$ ). Sementara itu kombinasi delja I dan II menurunkan secara signifikan kadar LDL serum tikus DM berturut-turut sekitar 40 % dan 65 % dibandingkan dengan kelompok kontrol perlakuan ( $p < 0,05$ )

Pemberian ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasi delja II tidak berbeda signifikan dalam menurunkan kadar LDL serum tikus model DM ( $p > 0,05$ ). Sedangkan potensi kombinasi delja I lebih rendah dalam menurunkan LDL dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain ( $p < 0,05$ ). Sementara induksi DTLF dan STZ pada kelompok kontrol perlakuan secara signifikan meningkatkan kadar LDL serum sekitar 11 kali lipat dibandingkan dengan kelompok kontrol normal ( $p < 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

### Efek ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya terhadap kadar HDL

Pemberian ekstrak rimpang jahe meningkatkan kadar HDL serum tikus model DM. Efek tersebut dikendalikan oleh kandungan zat aktif dalam jahe yang berperan sebagai antioksidan dan insulin sensitizer. Senyawa gingerol pada jahe berfungsi sebagai antioksidan yang melindungi sel- $\beta$  pankreas dari kerusakan sehingga dapat mempertahankan sekresi insulin. Jumlah insulin yang cukup akan menurunkan kadar asam lemak bebas dalam darah sehingga meningkatkan aktivasi enzim LCAT (Lecithine Cholesterol Acyl Transferase) yang berperan dalam proses maturasi HDL. Senyawa shogaol pada jahe dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin melalui mekanisme penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada obesitas atau hiperlipidemia. Peningkatan sensitivitas insulin menghambat lipase peka hormon sehingga terjadi penurunan asam lemak bebas dalam darah sehingga proses pembentukan HDL tidak terganggu<sup>21,22</sup>.

Pemberian ekstrak biji kedelai pada tikus DM justru terjadi menurunkan kadar HDL serum. Penurunan kadar HDL kemungkinan terjadi akibat dosis dan lama pemberian ekstrak herbal yang kurang. Faktor yang lain adalah proses ekstraksi herbal yang tidak dapat menarik zat aktif secara maksimal. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, pelarut yang digunakan untuk menarik zat aktif dalam kedelai adalah metanol 80%. Pelarut tersebut bersifat semi polar sehingga efektif menarik senyawa aktif yang bersifat polar maupun non polar. Sedangkan dalam penelitian ini pelarut ekstraksi yang digunakan adalah air yang bersifat polar sehingga senyawa non polar tidak terekstraksi<sup>11,23</sup>.

Kombinasi delja I tidak memberikan efek terhadap kadar HDL tikus model DM. Hal tersebut kemungkinan akibat dosis dan lama pemberian yang kurang sehingga tidak mampu memodulasi kadar HDL. Sedangkan herbal kombinasi delja II justru menurunkan kadar HDL tikus model diabetes. Hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya interaksi antar zat aktif dalam kedua herbal yang bersifat antagonistik. Interaksi tersebut menghasilkan efek yang saling melemahkan satu

sama lain sehingga menurunkan aktivitas biologisnya. Berdasarkan hasil tersebut, Maka diperlukan penelitian untuk mengetahui interaksi zat aktif yang terdapat dalam ekstrak biji kedelai dan ekstrak rimpang jahe secara *in silico* <sup>24</sup>.

Tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa (DTLF) dan *streptozotocin* (STZ) mengalami penurunan kadar HDL serum. Pemberian DTLF akan meningkatkan kadar asam lemak bebas dalam darah sehingga menghambat sintesis Apolipoprotein A1 (ApoA1). Penurunan sintesis ApoA1 akan mengganggu aktivasi enzim Lecitin cholesterol Acyl transferase (LCAT) yang berperan dalam proses maturasi HDL. Induksi STZ akan menyebabkan kerusakan sel- $\beta$  pankreas sehingga terjadi penurunan sekresi insulin. Sekresi hormon insulin yang rendah akan mengaktifasi lipase peka hormon sehingga memicu terjadinya lipolisis dan peningkatan asam lemak bebas. Peningkatan asam lemak bebas akan menyebabkan gangguan maturasi HDL sesuai dengan mekanisme diatas. Apabila maturasi HDL terganggu maka jumlahnya juga akan mengalami penurunan <sup>25,26,27,28</sup>.

#### **Efek ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya terhadap kadar LDL**

Pemberian ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya menurunkan kadar LDL serum tikus model DM. Efek ini dikendalikan oleh zat aktif yang terkandung di dalam kedua herbal yang bersifat antioksidan, insulin *sensitizer* dan anti-lipemika <sup>29,30</sup>. Adapun mekanisme kerja herbal uji dapat dilihat pada penjelasan di bawah ini.

Senyawa gingerol pada jahe berperan sebagai antioksidan yang mencegah kerusakan sel- $\beta$  pankreas dari radikal bebas sehingga sekresi hormon insulin dapat dipertahankan. Jumlah insulin yang cukup akan menghambat lipase peka hormon sehingga terjadi penurunan asam lemak bebas dalam darah. Penurunan asam lemak bebas dalam darah akan menurunkan pembentukan TG di hepar sehingga sintesis LDL menurun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Indayani, 2018 (Unpublished) bahwa pemberian jahe dapat menurunkan kadar TG pada tikus model DM. Selain itu, senyawa polifenol dalam jahe juga bersifat anti-lipemika yang dapat menurunkan kadar LDL melalui peningkatan aktivitas enzim 7 $\alpha$ -Hydroxylase dalam biosintesis asam empedu sehingga kolesterol di ubah menjadi asam empedu <sup>7,22</sup>.

Ekstrak biji kedelai mengandung senyawa aktif yang dapat menurunkan LDL melalui aktivitas antioksidan dan insulin sekretagog. Senyawa isoflavon yang terkandung di dalam kedelai bersifat sebagai antioksidan sehingga dapat memproteksi sel- $\beta$  pankreas dari sitokin pro inflamasi dan apoptosis. Kadar insulin yang cukup dapat menghambat terjadinya lipolisis sehingga tidak terjadi peningkatan kadar LDL. Selain itu, Isoflavon

mampu menginduksi PPAR- $\alpha$  ( *Peroxisome Proliferator activated receptor- $\alpha$* ) yang berperan dalam metabolisme lipid sehingga dapat mengendalikan kadar LDL melalui penurunan pembentukan VLDL. Saponin dalam kedelai meningkatkan kadar insulin melalui regenerasi sel- $\beta$  pankreas yang telah rusak. Peningkatan sekresi hormon insulin akan menurunkan asam lemak bebas dalam darah melalui inhibisi LPL. Penurunan asam lemak bebas akan mengakibatkan kadar LDL dalam darah menurun. Fitosterol dalam kedelai bersifat anti-lipemika dengan mekanisme menghambat pembentukan HMG CoA reduktase sehingga sintesis kolesterol menjadi terhambat dan terjadi penurunan perubahan VLDL menjadi LDL. Mekanisme tersebut mendasari terjadinya penurunan LDL dalam darah. Selain itu, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Taufiq, 2018 (Unpublished) senyawa fitosterol dalam jahe terutama stigmasterol dapat menghambat enzim *Dipeptidyl Peptidase-4* (DPP-4) sehingga sekresi insulin bisa dipertahankan. Kadar insulin yang cukup akan menurunkan pemecahan lipid dan LDL serum <sup>31,32,33,35</sup>.

Kombinasi delja II tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan bentuk tunggalnya dalam menurunkan LDL. Hal tersebut kemungkinan disebabkan interaksi antar zat aktif yang bersifat antagonis sehingga mengurangi efektifitas zat aktif yang terkandung di dalamnya untuk menurunkan kadar LDL. Kombinasi delja I lebih rendah dalam menurunkan LDL dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena dosis yang digunakan kurang pada sediaan kombinasi delja I, sehingga efek farmakologinya menjadi tidak maksimal. Kombinasi herbal delja II menurunkan LDL lebih kuat dibandingkan kelompok delja I. Hal ini kemungkinan disebabkan karena dosis delja II lebih tinggi dibandingkan kombinasi delja I <sup>24,34</sup>.

Induksi DTLF dan STZ dapat meningkatkan kadar LDL serum tikus model DM. Pemberian DTLF akan mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah yang selanjutnya akan di bawa ke hepar untuk dibentuk menjadi TG. TG yang telah disintesis oleh hepar akan diangkut oleh VLDL menuju ke sirkulasi darah untuk di hidrolisis oleh enzim LPL. IDL merupakan suatu lipoprotein yang disintesis dari VLDL dan merupakan zat yang menjadi bakal dari LDL, sehingga apabila terjadi peningkatan TG dari lipid eksogen maka akan terjadi peningkatan LDL. Induksi STZ akan menyebabkan terjadinya penurunan sekresi insulin sehingga juga akan meningkatkan kadar asam lemak bebas dalam darah yang selanjutnya juga akan meningkatkan kadar TG <sup>27,29</sup>. Hal tersebut diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh Indayani, 2018 (Unpublished) yang menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi DTLF dan STZ mengalami peningkatan kadar TG.

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian dan pembahasan diatas maka dapat disimpulkan bahwa

1. Pemberian ekstrak rimpang jahe 500 mg/kgBB meningkatkan kadar HDL serum tikus model DM
2. Ekstrak biji kedelai, rimpang jahe, kombinasi herbal delja I dan II menurunkan kadar LDL Serum tikus model DM
3. Pemberian ekstrak kombinasi delja II tidak berbeda signifikan dalam menurunkan kadar LDL serum dibandingkan dengan dosis tunggalnya

## SARAN

1. Diperlukan penelitian lanjutan dengan menggunakan pelarut semi polar seperti etanol.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in silico* untuk mengetahui mekanisme kerja zat aktif dalam herbal sebagai anti diabetes dan anti hiperlipidemia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Perkeni. Konsensus Pengelolaan DM di Indonesia. Jakarta, PERKENI. 2006
2. Darmono, Suhartono T, Pemaayun TGD, Padmomartono FS. Naskah lengkap diabetes mellitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam. Semarang: Badan Penerbit universitas Diponegoro. 2007
3. Ma'rufi, R., dan Rosita, L. Hubungan Dislipidemia dan Kejadian Penyakit Jantung Koroner. JK K I. 2014 (vol. 6)
4. Smeltzer & Bare. Teksbook Of Medical Surgical Nursing Vol. 2 Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. 2008
5. Guyton A.C. and J.E. Hall. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 9. Jakarta: EGC. 2007
6. Ashen, M. D., & Blumenthal, R. S. Low HDL Cholesterol Levels. New England Journal of Medicine. 2005. 353(12), 1252-1260.
7. Sari, Firni D, Inayah M Yulis Hamid. Pola Penggunaan Obat Anti Hiperlikemik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2014. Fakultas Kedokteran Universitas Riau. 2016
8. Primadianti, A., & Andayani, T.M. Analisis Efektif Biaya Penggunaan Insulin vs Insulin-Metformin Pada Pasien DM Tipe-2. Jurnal Farmasi Indonesia. 2009
9. Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bloomgarden, Z. T., Bush, M. A., Davidson, M. H.. AACE/AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2015. Endocrine Practice, 21(4), 438-447. doi:10.4158/ep15693.2015
10. Wathan, Nasrul. M anfaat kedelai (Glycine max) sebagai fitpterapi pada wanita. Universitas Lambung mangkurat. 2016
11. Mustofa, samsul m et al. Pengaruh kedelai (glycine max (L) Merrill) Terhadap kadar glukosa darah dan ekspresi insulin sel  $\beta$  pankreas pada tikus diabetik. Jakarta : Faculty of medicine, Y ARSI University. 2010
12. Yanto, A.R. Nurul Mahmudati, Rr. Eko Susetyorini. *Steeping Of Ginger (Zingiber Officinale Rosce) Lowers Blood Glucose In Rat Model Type-2 Diabetes (NIDDM) As A Learning Resource Biology*. Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia. 2016.
13. Xiang X, Wang Z, Zhu Y, Bian LY, Yang Y. Dosage of streptozocin in inducing rat model of type 2 diabetes mellitus. Institute for Nutrition and Food Safety, China CDC, Beijing. 2010
14. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of water bark extract of Garuga pinnata Roxb. in streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. *Journal of ethnopharmacology*. 2006;107(2):285-290.
15. FDA. U.S. Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition, Foodborne, Pathogenic, Microorganism and Natural Toxins Handbook. <http://www.cfsan.fda.gov/~mow/app3a.html>. 1992
16. Al-Amin Z.M., Thomson M, Al-Qattan KK, Peltonen-Shalaby R, Ali M. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (Zingiber officinale) in streptozotocin-induced diabetic rats. Br. J. Nutr. 2006;96: 660-666
17. Biosystem. Reagen Instrument. Cholesterol Hdl Precipitating Reagent. Biosystems S.A. Costa Brava, 30. 08030 Barcelona (Spain). 2013.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972, 18;499-502. Pubmed ID: 4337382
19. N.S Biotec Medical Equipment. 2011. Cholesterol CHOP-PAP enzymatic Calorimetric determination of serum cholesterol. Alexandria - Egypt
20. Medichem Midle east Clinic Chemistry Reagent liquid Stable reagen. 2010. Triglyceride (GPO-PAP). Enzimatic calorimetric method. Aleppo, Syria.
21. Kang, M.-S., Hirai, S., Goto, T., Kuroyanagi, K., Kim, Y.-I., Ohshima, K., ... Kawada, T. Dehydroabietic acid, a diterpene, improves diabetes and hyperlipidemia in obese diabetic KK-Ay mice. 2009 BioFactors, 35(5), 442-448

22. Li ,yiming . Van H. Tran, Colin C. Duke, and Basil D. Roufogalis.Preventive and Protective Properties of Zingiber officinale (Ginger) in Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, and Associated Lipid and Other Metabolic Disorders: A Brief Review .2012
23. Ariani, S.R.D. Efektivitas Ekstraksi Isoflavon (Faktor-2,Daidzein, Glisitein Dan Genistein) Dari Ekstraketanol Dan Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanoltempe Kedelai Kuning (*Glycine Max L Merril* ). Seminar Nasional Kimia Dan Pendidikan Kimia V.2013.
24. Syahrir,Hilal. Farit Mochamad Afendi, Budi Susetyo. Efek Sinergis Bahan Aktif Tanaman Obat Berbasiskan Jejaring Dengan Protein Target. Jurnal Jamu Indonesia.2016
25. Calabresi, L and Guido Franceschini. Lecithin:Cholesterol Acyltransferase, High Density Lipoproteins, and Atheroprotection in Humans.2010.Tcm Vol.20
26. Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, et al.: Role of LCAT in HDL remodeling: investigation of LCAT deficiency states. Lipid Res 48:592–599. 2007
27. Prahastuti, S. .Konsumsi Fruktosa Berlebihan dapat Berdampak Buruk bagi Kesehatan Manusia, JKM Volume 10(2).2011
28. Rascati, K. L., Richards, K. M., Lopez, D., Cheng, L.-I., & Wilson, J. P. Progression to Insulin for Patients with Diabetes Mellitus Using the Texas Medicaid Database. Clinical Therapeutics, 33(12).2011
29. Handayani W, Lyrawati D, Andarini S, Rudijanto A, Pengaruh kombinasi susu kedelai dan jahe terhadap peningkatan sensitivitas insulin pada tikus model resistensi insulin (studi in silico dan in vivo). Disertasi. Program Doktor Ilmu Kedokteran. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 2018.
30. Kusumaningati, RW . Analisa Kandungan fenol Jahe (Zingiber officinale roscoe) secara invitro.Fakultas kedokteran Program studi pendidikan dokter.Universitas Indonesia. 2009
31. Atun,Sri Potensisenyawa Isoflavon Dan Derivatnya Dari Kedelai (*Glycine Max.L*)Serta Manfaatnya Untuk Kesehatan. Prosiding Seminar Nasional Penelitian, Pendidikan dan Penerapan MIPA .UNY.2009
32. Mezei, O., Banz, W. J., Steger, R. W., Peluso, M. R., Winters, T. A., & Shay, N. Soy Isoflavones Exert Antidiabetic and Hypolipidemic Effects through the PPAR Pathways in Obese Zucker Rats and Murine RAW 264.7 Cells. The Journal of Nutrition, 133(5).2003
33. Hey, S. J., Powers, S. J., Beale, M. H., Hawkins, N. D., Ward, J. L., & Halford, N. G. (2006). Enhanced seed phytosterol accumulation through expression of a modified HMG-CoA reductase. Plant Biotechnology Journal, 4(2), 219–229.
34. Brantley, S. J., Argikar, A. A., Lin, Y. S., Nagar, S., & Paine, M. F. (2013). Herb-Drug Interactions: Challenges and Opportunities for Improved Predictions. Drug Metabolism and Disposition, 42(3), 301–317. doi:10.1124/dmd.113.055236
35. Aziza, Samy. Saponins and their potential role in diabetes mellitus.2018