

POTENSI EKSTRAK BIJI KEDELAI (*Glycine max*), RIMPANG JAHE (*Zingiber officinale*) SERTA KOMBINASINYA TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA DAN KOLESTEROL TOTAL SERUM TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS

Lufi Indayani*, Helm in Elyani**, Yudi Purnomo**

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

**Staff Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Email : Luviinda60@gmail.com

ABSTRAK

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by increased plasma glucose levels and contributes to the onset of lipid metabolic disorders. Soybean seeds (*Glycine max*) and ginger rhizomes (*Zingiber officinale*) are used as an alternative to DM treatment and its complications, but research on the combination of both is still rare. This study to prove the effect of soybean seeds, ginger rhizomes, and their combinations on total cholesterol and serum triglyceride levels of DM mice.

Methods: This study used Sprague dawley male rats aged 4 weeks, weight 180-200 grams divided into 2 control groups and 4 test groups (n = 5 tails). High fructose lipid Diet (DTLF) and streptozotocine 25 mg / kg multiple dose BB were used as induction of DM. Soybean seed extract 5000 mg / kg BB, ginger rhizome extract 500 mg / kg BB, combination delja 1 2500: 250 mg / kg BB and delja 2 5000 combination: 500 mg / kg BB given orally for 30 days. Serum total cholesterol levels were measured by the CHOD-PAP method and serum triglyceride levels were measured by the GPO-PAP method. Data analysis using One Way Anova followed by LSD test (p < 0.05).

Results: The administration of soybean seed extract, ginger rhizome, delja combination delja 1 and 2 decreased total cholesterol levels by approximately 10%, 15%, 25% and 20% compared to the positive group (p < 0.05). While triglyceride levels can be reduced by about 40%, 50%, 60% and 60% compared to the positive group (p < 0.05). Meanwhile the effect of DM induction on the positive control group increased total cholesterol and serum triglyceride levels 1.2 and 3 times compared to the normal control group (p < 0.05).

Conclusion: The administration of soybean seed extract, ginger rhizome and its combination can reduce total cholesterol and triglyceride levels in DM models

Keywords: Soybean seeds, ginger rhizome, combination, diabetes mellitus, serum total cholesterol, serum triglyceride

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia pada diabetes melitus (DM) merupakan faktor risiko dari penyakit kardiovaskular¹. Hiperlipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol, trigliserida dan *low density lipoprotein* (LDL) dalam plasma². Prevalensi hiperlipidemia pada DM sangat tinggi yaitu sekitar 85,5% pada laki-laki dan 97,5% pada perempuan³. Hiperlipidemia berperan terhadap komplikasi kardiovaskuler yang merupakan penyebab kematian utama pada DM¹. Hampir 7,2 juta kematian terjadi setiap tahunnya akibat komplikasi kardiovaskuler pada DM⁴.

DM berkontribusi terhadap timbulnya gangguan metabolisme lipid. DM terjadi akibat resistensi insulin, penurunan sekresi insulin, atau kombinasi keduanya⁵. Penurunan sekresi insulin mengaktifasi lipase peka hormon^{6,7}. Dan meningkatkan lipolisis jaringan sehingga *free fatty acid* meningkat dan memicu peningkatan sintesis kolesterol dan trigliserida hepar. Peningkatan jumlah VLDL kaya trigliserida dan kolesterol berkontribusi terhadap terjadinya

hiperlipidemia yang merupakan faktor resiko terjadinya komplikasi kardiovaskuler⁶.

Pengendalian kadar glukosa darah pada DM berperan terhadap penurunan resiko hiperlipidemia. Oral anti diabetes (OAD) sering digunakan untuk keperluan pengobatan diabetes dan komplikasinya tetapi efek samping yang ditimbulkan sering merugikan pasien. Hal ini mendorong pencarian alternatif pengobatan DM yang memiliki efek samping lebih ringan dan aman. Herbal merupakan salah satu alternatif terapi DM dengan keunggulan efek samping yang ditimbulkan lebih ringan, murah, dan mudah didapatkan masyarakat luas sehingga diharapkan penggunaan herbal mampu mengobati dan komplikasinya.

Herbal yang memiliki khasiat anti DM dan komplikasinya adalah biji kedelai (*Glycine max*) dan rimpang jahe (*Zingiber officinale*). Biji kedelai dan rimpang jahe sering digunakan masyarakat sebagai bahan makanan, minuman serta untuk keperluan pengobatan salah satunya DM. Pada uji praklinik biji kedelai menunjukkan aktifitas hipoglikemi serta memperbaiki profil lipid pada tikus DM yang dikendalikan oleh saponin, isoflavon dan asam fitat^{10,11}.

Sedangkan ekstrak rimpang jahe memiliki potensi anti-hiperlipidemia dan antioksidan oleh senyawa gingerol dan shogaol¹². Kombinasi herbal sering digunakan Pengobat Tradisional (Batra) untuk terapi penyakit dengan tujuan meningkatkan efektifitas dan menurunkan efek sampingnya. Namun, penelitian tentang kombinasi herbal masih jarang dilakukan dan sebagian besar penelitian herbal dilakukan dalam bentuk komposisi tunggal.

Berdasarkan latar belakang diatas perlu dilakukan penelitian tentang efek pemberian biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya untuk menghambat hiperlipidemia pada DM dengan mengamati kadar trigliserida dan kolesterol total.

M A T E R I A L D A N M E T O D E

Penelitian eksperimental ini menggunakan metode *in vivo* dengan desain *control group test only*. Penelitian ini dikerjakan di Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya, Laboratorium Patologi Klinik Universitas Brawijaya dan Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari – Juli 2017 dan telah disetujui oleh komisi etik Universitas Brawijaya Malang dengan sertifikat etik No.823-KEP-UB tahun 2017. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian adalah tikus jenis *Sprague dawley* berjumlah 30 ekor. Pada awal percobaan berat badan tikus yang dipilih berkisar 180-200 gram dengan usia tikus 12 minggu. Proses adaptasi hewannf coba dilakukan selama 7 hari. Selama adaptasi tikus hanya diberi pakan dan minum standar laboratorium. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok terdiri dari 2 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan.

Pembuatan Tikus Model DM

Tikus diberikan Diet Tinggi Lemak Fruktosa (DTLF) selama 7 minggu dengan komposisi susu pap (60%), kuning telur (5%), lemak sapi (25%) dan lemak kambing (10%) sebanyak 25 gram/ekor/hari. Sedangkan fruktosa 20% dicampur air minum 50 ml/ekor/hari³⁴. Sebelum injeksi Streptozotocine (STZ), tikus dipuasakan selama 72 jam. Tikus diinjeksi STZ 25 mg/kgBB *multiple dose* intraperitoneal¹⁴. Tikus dinyatakan hiperglikemia apabila kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl³⁶.

Pembuatan Ekstrak Biji Kedelai, Rimpang Jahe Dan Kombinasinya

Penelitian ini menggunakan biji kedelai (*Glycine max*) varietas argomulyo dengan surat keterangan determinasi nomer 074/241/102.102.7/2017, serbuk jahe (*Zingiber officinale*) dengan surat keterangan determinasi nomer 074/211/102.7/2017 dan telah dideterminasi oleh Balai Materia Medika, Batu, Jawa Timur. Dosis ekstrak biji kedelai yang diberikan untuk hewan coba adalah 5 gram / kg BB²⁰. Pembuatan ekstrak biji kedelai dilakukan dengan metode maserasi

dengan cara biji kedelai 80 gram dipanaskan 15 menit kemudian didiamkan selama 12 jam dan dicuci sampai kulit ari lepas lalu diblender dan ditambahkan 80 ml air. Ekstrak biji kedelai yang telah diperoleh kemudian ditambahkan air hingga 100 ml dan dipanaskan pada suhu 50⁰ C. Sedangkan dosis ekstrak rimpang jahe yang diberikan adalah 500 mg/kg BB²³. Ekstrak jahe dibuat secara infudasi dengan cara 1500 mg serbuk jahe dimasukkan pada air yang telah dipanaskan pada suhu 90⁰ C dalam 15 ml air selama 15 menit dan dibiarkan hingga dingin. Bentuk kombinasi didapatkan melalui pencampuran ekstrak biji kedelai dan rimpang jahe dengan 2 kombinasi dosis yaitu delja 1 2500 : 250 mg/kg BB dan delja 2 5000 : 500 mg/kg BB kemudian dihangatkan pada suhu 50⁰ C^{13,34}.

Preparasi Sampel Serum

Setelah hewan coba dikorbankan dengan cara dislokasi leher, dilakukan pengambilan darah dari intracardiac dan aorta abdominal dengan spuit 3 ml. Darah yang didapat dimasukkan dalam vountainer non EDTA didiamkan 30 menit pada suhu ruang lalu *dicentrifuge* selama 10-15 menit dengan kecepatan 3000 rpm untuk mendapatkan supernatan dari serum darah.

Pengukuran Kadar Kolesterol Total

Pengukuran kadar kolesterol total serum menggunakan metode CHOD-PAP dan dianalisis menggunakan spektrofotometer. Serum diambil sebanyak 10 μ l, kemudian dimasukkan dalam tabung reaksi. Kemudian ditambahkan 1 μ l reagen *cholesterol test* serta *cholesterol standard* 10 μ l lalu dikocok hingga homogen dan didiamkan selama 5 menit pada suhu 37⁰ C. Absorbansi sampel diukur pada λ =500 nm¹⁵.

Pengukuran Kadar Trigliserida

Pengukuran kadar trigliserida serum menggunakan metode GPO-PAP dan dianalisis menggunakan spektrofotometer. Serum diambil 10 μ l lalu dimasukkan dalam tabung reaksi dan ditambahkan 1 ml reagen *tryglyceride test* serta 10 μ l *tryglycerides standard*, lalu dicampur dan didiamkan selama 5 menit pada suhu 37⁰C. Absorbansi sampel diukur pada λ =500 nm¹⁶.

Analisa Statistik

Data dilakukan uji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu kemudian setelah dinyatakan terdistribusi normal dapat dilakukan uji statistik dengan metode *one way ANOVA*. Selanjutnya dilakukan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) untuk mengetahui perbandingan antar perlakuan. Hasil dinyatakan bermakna apabila nilai p <0,05. Analisa data dilakukan dengan memakai software statistik SPSS versi 20.

HASIL DAN ANALISA DATA

Karakteristik hewan coba yang digunakan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

	K N	K P	Biji kedelai (5000 mg)	Rimpang jahe (500 mg)	Delja 1 (2500 mg : 250 mg)	Delja 2 (5000 mg : 500 mg)
BB awal (g)	285.4 ± 18.6	246.5 ± 26.5	217.2 ± 19.9	224.3 ± 19	254.6 ± 20.7	233 ± 19.3
BB pre treat (g)	352.7 ± 15.8	300.5 ± 31	244.8 ± 17.7	225 ± 36	300.5 ± 19.6	297.3 ± 30.5
BB post treat (g)	336.6 ± 29.7 ^a	335.3 ± 38.7 ^a	253.2 ± 33.1 ^b	282.5 ± 45.3 ^c	312.5 ± 24.5 ^d	317.5 ± 31.8 ^d
% asupan pakan	75 ± 8	68.3 ± 13	89 ± 8	87 ± 11	72 ± 27	78.5 ± 27
K GDP awal (mg/dL)	74.6 ± 3	83 ± 0.8	85 ± 8.5	80.5 ± 5.1	87.7 ± 4.5	82.3 ± 5.7
K GDP pre-treat (mg/dL)	92.6 ± 5.9	201 ± 35	182.6 ± 43.1	168.5 ± 35.8	205.7 ± 56.5	163.5 ± 11.5
K GDP post treat (mg/dL)	105.4 ± 7.5 ^a	139 ± 14.9 ^b	109 ± 13.2 ^c	132.3 ± 17.9 ^b	129.5 ± 9.4 ^b	124 ± 12.5 ^d

Keterangan a,b,c,... = huruf berbeda menunjukkan perbedaan efek (P<0,05, LSD).

Berdasarkan data tabel diatas, terdapat penurunan berat badan pada kelompok kedelai, jahe,kombinasi delja 1 dan 2 dibandingkan kelompok kontrol positif (p<0,05). Sedangkan pada kelompok kontrol normal tidak terdapat perbedaan berat badan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Asupan pakan pada semua kelompok perlakuan cenderung mengalami peningkatan dibandingkan kelompok kontrol positif. Tetapi pada kelompok kombinasi delja 1 dan 2 lebih

rendah dibandingkan herbal tunggalnya. Sementara kelompok kontrol positif mengalami penurunan asupan pakan dibandingkan kontrol normal. Kadar gula darah puasa pada kelompok biji kedelai dan kombinasi delja 2 mengalami penurunan, sedangkan kelompok rimpang jahe dan kombinasi delja 1 tidak berbeda dibandingkan kontrol positif. Sementara kadar gula darah puasa pada kelompok kontrol positif mengalami peningkatan dibandingkan kontrol normal (p<0,05).

Efek Ekstrak Biji Kedelai, Rimpang Jahe dan Kombinasinya Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Model DM

Efek ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya terhadap kadar kolesterol total tikus model DM dapat dilihat pada tabel 2 dan gambar 1.

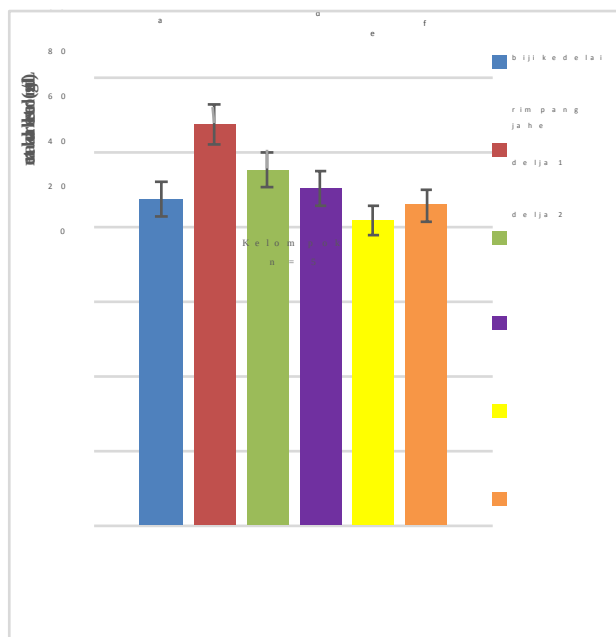
Tabel 2. Rata-Rata Kadar Kolesterol Total yang Diberi Ekstrak Glycine Max, Zingiber Officinale dan Kombinasinya Pada Tikus DM

Perlakuan	N	Rerata ± SD (mg/dL)
K N Kontrol normal	5	87.20 ± 3.564 ^a
K P Kontrol perlakuan (Induksi DTLF & STZ)	5	107.4 ± 3.647 ^b
Biji kedelai Tikus DM (induksi DTLF & STZ) + ekstrak G.max 5000 mg	5	95.20 ± 6.140 ^c
Rimpang jahe Tikus DM (induksi DTLF & STZ) + ekstrak Z.officinale 500 mg	5	90.20 ± 8.075 ^d
Delja 1 Tikus DM (induksi DTLF & STZ) + ekstrak G.max	5	81.40 ± 8.877 ^e

2500 mg & Z.officinale 250 mg			
Delja 2	Tikus DM (induksi DTLF & STZ) + ekstrak G.max 5000 mg & Z.officinale 500 mg	5	85.60 ± 7.987 ^f

Keterangan :

a,b,c,... = huruf berbeda menunjukkan perbedaan efek (P<0,05, LSD).



Gambar 1. Histogram Kadar Kolesterol Total pada Tikus DM yang Diberikan Perlakuan Berupa Ekstrak G.M ax, Z.O fficinale dan Kombinasinya.

Keterangan :

a,b,c,... = huruf berbeda menunjukkan perbedaan efek ($P < 0,05$, LSD).

Pemberian ekstrak biji kedelai dosis 5000 mg/kg BB dan rimpang jahe dosis 500 mg/kg BB secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total serum tikus model DM berturut-turut sekitar 10% dan 15% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Sementara kelompok kedelai jahe (delja) kombinasi 1 dan kombinasi 2 menurunkan kadar kolesterol total berturut-turut sekitar 25 % dan 20% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Pemberian ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya menurunkan kadar kolesterol total yang berbeda signifikan antar kelompok perlakuan dengan efek terkuat pada kelompok delja kombinasi 1 ($p < 0,05$). Sementara induksi DM dengan DTLF dan STZ meningkatkan kadar kolesterol total secara signifikan sekitar 1,2 kali lipat dibandingkan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$).

Efek Ekstrak Biji Kedelai, Rimpang Jahe Dan Kombinasinya Terhadap Kadar Trigliserida Tikus Model DM.

Efek ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya terhadap kadar trigliserida serum tikus model DM dapat dilihat pada tabel 3 dan gambar 2.

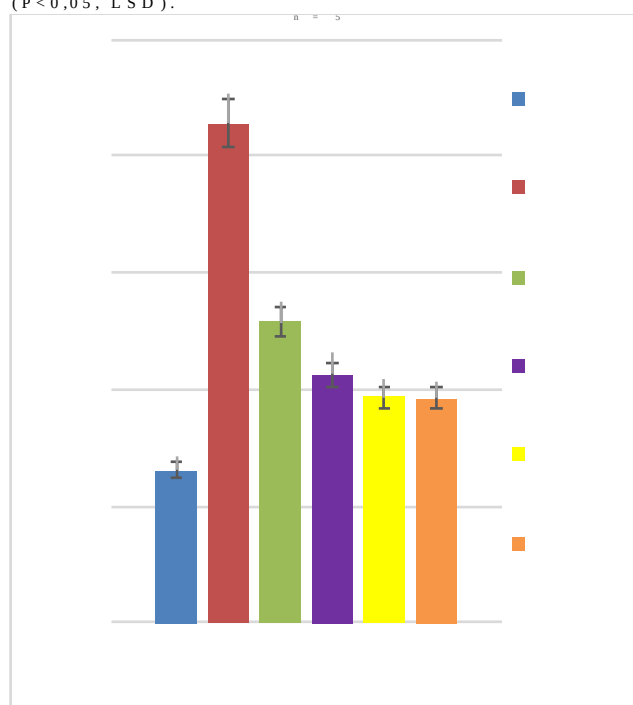
Tabel 3. Rata-Rata Kadar Trigliserida yang Diberi Ekstrak *Glycine max*, *Zingiber officinale* dan Kombinasinya Pada Tikus DM

Perlakuan	N	Rerata ± SD (mg/dL)
KN	5	65.20 ± 7.120 ^a
KP	5	214.20 ± 52.461 ^b
Biji kedelai	5	128.60 ± 17.170 ^c
Rimpang jahe	5	106.40 ± 16.742 ^d
Delja 1	5	96.60 ± 11.718 ^e
Delja 2	5	96.20 ± 12.091 ^e

KN	Kontrol normal	5	65.20 ± 7.120 ^a
KP	Kontrol perlakuan (Induksi DTLF & STZ)	5	214.20 ± 52.461 ^b
Biji kedelai	Tikus DM (induksi DTLF & STZ) + ekstrak G.max 5000 mg	5	128.60 ± 17.170 ^c
Rimpang jahe	Tikus DM (induksi DTLF & STZ) + ekstrak Z.officinale 500 mg	5	106.40 ± 16.742 ^d
Delja 1	Tikus DM (induksi DTLF & STZ) + ekstrak G.max 2500 mg & Z.officinale 250 mg	5	96.60 ± 11.718 ^e
Delja 2	Tikus DM (induksi DTLF & STZ) + ekstrak G.max 5000 mg & Z.officinale 500 mg	5	96.20 ± 12.091 ^e

Keterangan :

a,b,c,... = huruf berbeda menunjukkan perbedaan efek ($P < 0,05$, LSD).



Keterangan :

a,b,c,...=huruf berbeda menunjukkan perbedaan efek ($P < 0,05$, LSD)

Gambar 2. Histogram Kadar Trigliserida pada Tikus DM yang Diberikan Perlakuan Berupa Ekstrak G.M ax, Z.O fficinale dan Kombinasinya.

Pemberian ekstrak biji kedelai dosis 5000 mg/kg BB, rimpang jahe dosis 500 mg/kg BB secara signifikan menurunkan kadar trigliserida serum tikus model DM berturut-turut sekitar 40% dan 50% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$).

Sedangkan kelompok delja kombinasi 1 dan 2 menurunkan kadar kolesterol total dengan nilai yang sama sekitar 60% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Pemberian ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya menurunkan kadar trigliserida yang berbeda signifikan antar kelompok perlakuan dengan efek paling kuat pada kelompok kombinasi delja 1 dan 2 ($p < 0,05$). Kelompok delja kombinasi 1 dan 2 tidak berbeda signifikan dalam menurunkan kadar trigliserida ($p > 0,05$). Sementara induksi DM dengan pemberian DTLF dan STZ meningkatkan kadar trigliserida secara signifikan sekitar 3 kali lipat dibandingkan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Efek Ekstrak Biji Kedelai, Rimpang Jahe dan Kombinasinya Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Model DM

Pemberian ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya menurunkan kadar kolesterol total serum pada tikus model DM. Efek tersebut berhubungan dengan kandungan zat aktif yang bekerja sebagai anti hiperlipidemia dan antioksidan¹⁰. Adapun mekanisme kerja dari herbal tersebut dijelaskan sebagai berikut

Ekstrak biji kedelai mengandung zat aktif isoflavin berupa daidzein dan genestein yang dapat menurunkan kadar kolesterol dengan mekanisme penghambatan HMG coA *reductase* sehingga menurunkan sintesis kolesterol hepar^{11,17}. Ekstrak biji kedelai juga mampu menghambat lipolisis dengan cara menghambat aktivasi HSL di jaringan adiposa yang dikendalikan oleh zat aktif saponin^{11,18}. Dengan demikian tidak akan terjadi peningkatan FFA yang akan memicu hepar untuk mensintesis kolesterol.

Ekstrak rimpang jahe mengandung senyawa polifenol yang mampu meningkatkan enzim 7 α *hydroxylase* dan menginduksi perubahan kolesterol hepar menjadi garam empedu, sehingga terjadi penurunan sintesis kolesterol hepar²¹. Turunan senyawa fenolik seperti gingerol dan shogaol dalam jahe memiliki efek antioksidan dengan pengambilan anion superoksida dari radikal bebas sehingga mengurangi kerusakan oksidatif sel β pankreas dan produksi insulin tetap terjaga. Dengan demikian metabolisme lemak tidak terganggu sehingga tidak terjadi peningkatan kolesterol dalam darah²². Selain itu kandungan gingerol dan shogaol juga mampu menghambat HMG coA *reductase* sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol³⁷. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Al Amin (2006) bahwa pemberian ekstrak rimpang jahe dosis 500 mg/kg BB mampu menurunkan kadar kolesterol total pada hewan coba yang diinduksi DM.

Pemberian kombinasi delja 1 maupun delja 2 menurunkan kadar kolesterol total tikus model DM lebih kuat dibandingkan bentuk tunggalnya. Efek hipokolesterolemik kemungkinan dikendalikan oleh masing-masing zat aktif yang terkandung dalam kedua

ekstrak herbal tersebut dengan mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya. Zat aktif dari ekstrak biji kedelai dan rimpang jahe berinteraksi sinergis sehingga meningkatkan aktifitas biologis keduanya dalam menurunkan kadar kolesterol total³³. Kombinasi delja 1 menurunkan kadar kolesterol total lebih kuat dibandingkan pemberian kombinasi delja 2 bahkan mampu menurunkan kadar kolesterol total hingga mendekati kadar normal. Kemungkinan hal tersebut dikarenakan kombinasi delja 2 diberikan pada dosis yang lebih besar sehingga terjadi desensitisasi dan menurunkan efek kerja dari zat aktif yang terkandung di dalamnya³⁰. Pemberian kombinasi delja pada dosis rendah lebih kuat dalam menurunkan kolesterol total. Hal tersebut dapat dihubungkan dengan terjadinya proses desensitisasi dimana terjadi penurunan respon dari reseptor akibat pemberian dosis tinggi³⁰.

Induksi STZ dan DTLF meningkatkan kadar kolesterol total serum. Induksi DTLF pada hewan coba dapat menginduksi resistensi insulin melalui mekanisme *de novo* lipogenesis^{24,25,26}. Banyaknya Fruktosa yang dimetabolisme hati meningkatkan sintesis trigliserida yang akan dikeluarkan dalam bentuk VLDL ke dalam sirkulasi darah. Pemberian diet tinggi lemak meningkatkan jumlah trigliserida dalam kilomikron yang diangkut ke dalam sirkulasi darah. Kilomikron yang ada di sirkulasi akan dihidrolisis oleh LPL dan dipecah menjadi FFA dan monoasil gliserol. Sebagian FFA akan masuk ke jaringan dan sebagian lagi akan dimetabolisme hepar. Peningkatan kadar FFA yang dimetabolisme oleh hepar meningkatkan sintesis kolesterol. Induksi STZ dapat merusak sel β pankreas dengan mekanisme peningkatan oksigen reaktif. Penurunan jumlah sel β pankreas akan menurunkan sintesis insulin sehingga terjadi aktivasi HSL yang akan menghidrolisis trigliserida jaringan menjadi FFA dan gliserol. Peningkatan FFA yang masuk ke hepar memicu peningkatan sintesis kolesterol^{25,26,27}.

Efek Ekstrak Biji Kedelai, Rimpang Jahe dan Kombinasinya Terhadap Kadar Trigliserida Tikus Model DM

Ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya menurunkan kadar trigliserida serum pada tikus model DM. Efek tersebut kemungkinan dikendalikan kandungan zat aktif dalam herbal yang bekerja sebagai anti hiperlipidemia, insulin *sensitizer*, insulin *secretagogues* dan antioksidan.

Ekstrak biji kedelai meningkatkan sekresi insulin sel β pankreas yang dikendalikan zat aktif isoflavin berupa glisin dan arginin^{17,19}. Produksi insulin yang cukup menstimulasi LPL untuk mengkatabolisme VLDL dan kilomikron sehingga tidak terjadi peningkatan kadar trigliserida darah³⁰. Kandungan glisin dan arginin dalam ekstrak biji kedelai juga dapat mengikat trigliserida dalam makanan sehingga penyerapan trigliserida oleh usus berkurang¹¹. Ekstrak biji kedelai juga mengandung lanosterol yang mampu mengurangi kejadian resistensi insulin melalui peningkatan ekspresi GLUT4 sehingga ambilan glukosa

ke dalam sel dapat ditingkatkan dan tidak terjadi lipolisis, yang sesuai dengan uji insilico yang dilakukan Taufiq (*Unpublished*)¹¹.

Pemberian ekstrak rimpang jahe menunjukkan efek antioksidan yang dikendalikan oleh zat aktif fenolik seperti gingerol dan shogaol. Cara kerja dari fenolik sebagai antioksidan melalui pengambilan anion superoksida dari radikal bebas sehingga kerusakan oksidatif sel β pankreas dapat dihambat dan kinerja sel β pankreas tetap terjaga²². Kandungan fenolik dalam ekstrak rimpang jahe meningkatkan sekresi insulin sehingga LPL yang ada di endotel pembuluh darah tetap aktif mengkatabolisme trigliserida dalam VLDL dan kilomikron³¹. Selain itu fenolik dapat menurunkan kadar gula darah melalui peningkatan ambilan glukosa ke dalam sel melalui peningkatan ekspresi GLUT 4³⁵.

Kombinasi delja 1 dan 2 menurunkan kadar trigliserida tikus model DM lebih kuat dibandingkan bentuk tunggalnya. Hal ini terjadi melalui interaksi sinergistik dari masing-masing zat aktif yang terkandung dalam kedua herbal tersebut seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya. Pemberian herbal dosis tinggi memiliki efek sama dengan dosis rendah, kemungkinan karena adanya proses desensitisasi dimana terjadi penurunan respon pada pemberian berulang dalam dosis besar^{32,33}.

Induksi STZ dan DTLF meningkatkan kadar trigliserida serum. Pemberian diet tinggi fruktosa pada hewan coba dapat menginduksi resistensi insulin melalui mekanisme *de novo* lipogenesis^{23,24,25}. Peningkatan fruktosa yang dimetabolisme hati meningkatkan sintesis trigliserida yang akan dikeluarkan dalam bentuk VLDL ke dalam sirkulasi darah²⁶. Sementara pemberian diet tinggi lemak meningkatkan trigliserida dalam kilomikron yang diangkut ke dalam sirkulasi darah. Peningkatan jumlah kilomikron yang ada di sirkulasi akan meningkatkan kadar FFA yang dapat menginduksi terjadinya resistensi insulin. Induksi STZ meningkatkan oksigen reaktif yang berperan tinggi terhadap kerusakan sel β pankreas. Penurunan jumlah sel β pankreas mengurangi jumlah sintesis insulin sehingga menghambat kerja dari LPL yang berperan terhadap hidrolisis VLDL dan kilomikron dan meningkatkan trigliserida dalam serum.^{25,26,27}

KESIMPULAN

1. Pemberian ekstrak biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya mampu menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida serum pada tikus model DM dengan efek paling kuat pada kombinasi delja.
2. Kombinasi delja lebih kuat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida dibandingkan herbal tunggalnya.

SARAN

Melakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode insilico untuk mengetahui mekanisme kerja zat aktif yang terkandung di dalam herbal tersebut sehingga memberikan efek terapi yang lebih baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada IOM dan FK UNISMA yang telah mendanai penelitian ini, serta kepada dosen pembimbing, staf laboratorium serta teman-teman kelompok penelitian yang telah membantu jalannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robert, H., Nelson. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. 2013. 40(1): 195–211.
2. Nirosha, K., Divya, M., Vamsi, S. et al., A review on hyperlipidemia. International journal of novel trends in pharmaceutical science vol 4 no5. 2014.
3. Parikh, R.M., Joshi, S.R., Menon, P.S., Shah, N.S. Prevalence and pattern of diabetic dyslipidemia in Indian type 2 diabetic patients. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2010. 4: 10–12.
4. WHO. Global status report on noncommunicable disease. 2011
5. Sidartawan, S. Farmakoterapi pada Pengendalian Glikemia Diabetes Mellitus Tipe 2. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed 4. Jilid 3. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2006. Hal 1882–5.
6. Jonathan, D., Schofield, Liu, Y. et al., Diabetes Dyslipidemia. Diabetes Ther. 2016. 7:203–219
7. Bardini, G., Rotella, C., Giannini, S. Dyslipidemia and Diabetes: Reciprocal Impact of Impaired Lipid Metabolism and Beta-Cell Dysfunction on Micro- and Macrovascular Complications. The review of Diabetic Study. 2012. vol 9 no 2–3
8. Katzung, Bertram G. Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10. EGC, Jakarta. 2012
9. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Panduan Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia. Jakarta. 2015
10. Villegas, R.; Gao, Y. T.; Yang, G.; Li, H. L.; Elasy, T. A.; Zheng, W. & Shu, X. O. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 87, 2008, pp. 162–167
11. Tzi Bun. Soybean-Biochemistry, Chemistry, and Physiology. Croatia: InTech. 2011
12. Nammi, S., et al. Protective Effects of Ethanolic Extract of *Zingiber officinale* Rhizome on the Development of Metabolic Syndrome in High-Fat Diet-Fed Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2009. Volume 104, Issue 5, pages 366–373
13. Purnomo, Y. Potensi Oral Glukosa Estrak Biji Kedelai, Rimpang Jahe Dan Kombinasinya Pada Tikus Model Diabetes. *Jurnal Kesehatan Islam*. 2018
14. Reheim et al. Fatty Sucroed Diet/Minimal Dose of Streptozotocine Treated Rat: A Novel Model Of Gestational Diabetes Mellitus, Metabolic and

InflammatoryInsighht. Research Article: Diabetes & Metabolism. 2014.

15. N.S Biotec Medical equipment,Cholesterol (CHOD - PAP) Enzymatic Calorimetric Determination of Serum Cholesterol. Alexandria – Egypt. 2011
16. Medichem Midle East Clinic Chemistry Reagent Liquid Stable Reagents. Triglicerides GPO-PAP. Enzymatic Calorimetric Method. Aleppo, Syria. 2010.
17. Franz, M.,. Medical Nutrition Therapy for Diabetes Mellitus and Hypoglycemia of Nondiabetic Origin. In: Krause's Food and the Nutrition Care Process. 13th ed. s.l.:Elsevier : Saunders,. 2012. pp. 675-710
18. Lichtenstein AH. Soybean protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *J Nutr*. 1998;128: 1589-1592.
19. Villegas, R.; Gao, Y. T.; Yang, G.; Li, H. L.; Elasy, T. A.; Zheng, W. & Shu, X. O. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 87, 2008, pp. 162-167
20. Bolla, K. Soybean consumption and health benefits. *International journal of scientific & Technology research*.2015.
21. Al-Azhary, D.B.Ginger Enhances Antioxidant Activity and Attenuates Atherogenesis in Diabetic Cholesterol-Fed Rats. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2011.5(12): 2150-2158
22. Dugasani,S., Pichika,M.R., Nadarajah,V.D., Balijepalli,M.K., Tandra,S., Korlakunta,J.N. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *Journal of ethnopharmacology*. 2010.127(2):515-20.
23. 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
24. Basciano, H., Federico, L., and Adeli, K. Fructose, Insulin Resistance, and Metabolic Dyslipidemia, *Nutrition & Metabolic*, 2005. 2(5):1-1
25. Johnson R.J., S.E. Perez-Pozo, Y.Y. Sautin, J. Manitius, L.G. Lozada, and D.L. Feig. Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes?. *Endocrine Reviews*. 2009.30(1):96-116
26. Sulistyoningrum, E. 2010. Tinjauan Molekuler Aspek Klinis Resistensi Insulin.*Mandala of Health* 4(2): 131-138
27. Akpan, J.O., Wright, P.H., Dulin, W.E.A. Comparison Of The Effects Of Streptozotocin, N-Methylnitrosourea And Alloxan On Isolated Islets Of Langerhans.*Diabetes & Metabolism*. 1987.13(2):122-128
28. Szkudelski, T. 2012. Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetes in The Rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental Biology and Medicine*, 481-490.
29. Suharjo, Hasto. P. Hubungan Rasio Lingkar Pinggang Pinggul Dengan Profil Lipid Pada Pasien Penyakit Jantung Koroner Di Poliklinik Jantung RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Skripsi. Program Studi Gizi. FIK. UMS.Surakarta. 2010.
30. Guyton, A. C., Hall, J. E., 2014. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 12. Jakarta : EGC, 1022
31. Priya,R.M., Padmakumari,K.P., Sankarikutty,B., Lijo,C.O., Nisha,V.M., Raghu,K.G. Inhibitory Potential of Ginger Extracts Against Enzymes Linked to Type 2 Diabetes, Inflammation and Induced Oxidative Stress. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2011. 62(2):106-110.
32. Neal, M.J.At a Glance Farmakologi Medis. Jakarta: Penerbit Erlangga. 2007
33. Achmad,A.,Novakinanda, D., Regar, Harwoko. Efektivitas Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia*) dan Buncis (*Phaseolus vulgaris*) untuk Penurunan Kadar Gula Darah dan AUC (*Area Under Curve*) Tikus. *PHARMACEUTICAL JOURNAL OF INDONESIA* 2016. 2(1): 25-29
34. Handayani W, Indra MR, Rudijanto A, Soybean milk reduces insulin resistant in rattus norvegicus of type 2 model diabetes mellitus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2009; 25(2).
35. Li, Yiming et al. GingerolsofZingiber officinale Enhance GlucoseUptake by Increasing Cell Surface GLUT4 in Cultured L6 Myotubes (Abstract). <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1315041.2012>
36. 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.
37. Nammi,S., et al. Protective Effects of Ethanolic Extract of Zingiber officinale Rhizome on the Development of Metabolic Syndrome in High-Fat Diet-Fed Rats.*Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2009. Volume 104. Issue 5 pages 366-373