

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Determinasi Tanaman

Tanaman yang digunakan merupakan rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) yang diperoleh dari Balai Pengujian Standar Instrumen Tanaman Rempah, Obat dan Aromatik (BPSI TROA). Tanaman kemudian dilakukan determinasi yang bertujuan untuk mengetahui kebenaran dari tanaman yang akan digunakan untuk penelitian, sehingga dapat meminimalisir adanya kesalahan pada saat pengumpulan bahan. Selain itu, determinasi juga bertujuan agar tidak tercampurnya tanaman yang akan digunakan dengan tanaman lain (Klau & Hesturini, 2021). Hasil determinasi tanaman yang dilakukan di Departemen Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Padjajaran dengan No. 31/HB/02/2024. Hasil determinasi dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.2. Pembuatan Simplisia

Rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) segar yang diperoleh dari Balai Pengujian Standar Instrumen Tanaman Rempah, Obat dan Aromatik (BPSI TROA) dilakukan sortasi basah, hal ini bertujuan untuk memisahkan kotoran atau benda asing lainnya dari bahan simplisia. Selanjutnya terhadap simplisia dilakukan proses pencucian dengan menggunakan air mengalir, hal ini bertujuan untuk menghilangkan tanah dan kotoran lain yang melekat pada bahan simplisia. Kemudian simplisia yang telah dicuci, dikeringkan dengan menggunakan oven, metode ini digunakan karena menurut penelitian Winangsih tahun 2013 melaporkan bahwa karakteristik mutu simplisia menggunakan oven lebih baik dibandingkan dengan metode lainnya. Tujuan dari pengeringan ini adalah untuk mengurangi kadar air yang ada pada simplisia sehingga didapatkan simplisia yang tidak mudah rusak dan dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Kadar air yang berkurang akan mencegah penurunan mutu simplisia karena kandungan air pada kadar tertentu dapat menjadi media pertumbuhan mikroba (Hikmawanti, 2019).

4.3. Pembuatan Ekstrak

Proses ekstraksi bertujuan untuk mengekstrak seluruh zat aktif juga senyawa kimia yang terkandung pada simplisia. Pembuatan ekstrak ini dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Dilakukan metode maserasi dikarenakan cara ini bisa digunakan untuk mengekstraksi senyawa yang bersifat termolabil karena dilakukan tanpa pemanasan, sehingga senyawa yang ada di dalam rimpang kencur tidak rusak (Agustini, 2018). Pelarut yang digunakan yaitu pelarut etanol 96%, hal ini dikarenakan pelarut etanol merupakan pelarut universal yang dapat menarik senyawa-senyawa yang larut dalam pelarut polar hingga non polar serta bersifat non toksik (Marjoni, 2016). Tingginya kadar etanol dapat menurunkan kepolaran pelarut yang digunakan, sehingga etanol bersifat semipolar yang dapat menambah kemampuan pelarut dalam mengekstraksi senyawa yang polar maupun nonpolar. Pelarut yang kurang polar dapat menyebabkan dinding sel yang memiliki sifat kurang polar terdegradasi sehingga senyawa aktif yang terdapat pada sampel menjadi lebih mudah terekstraksi (Permatasari *et al.*, 2020).

Pembuatan maserasi dilakukan dengan cara menimbang 2000 g simplisia kemudian dilarutkan dengan 20 liter etanol 96% selama 3×24 jam dengan pengadukan. Pengadukan dilakukan pada saat 1 jam pertama perendaman, hal ini dilakukan untuk memastikan bahwa semua permukaan serbuk dapat kontak dengan cairan penyari, sehingga zat aktif yang terdapat dalam simplisia dapat terlarut dengan sempurna. Kemudian direndam selama 3×24 jam dan setiap 24 jam dilakukan pergantian pelarut dengan jenis dan jumlah yang sama untuk menghindari pelarut etanol jenuh yang mengakibatkan pelarut tidak dapat menarik senyawa aktif yang terdapat dalam rimpang kencur. Sehingga dengan digantinya pelarut yang baru dapat menarik senyawa secara maksimal. Proses ekstraksi pada dasarnya adalah proses pemindahan senyawa bentuk murni dari zat padat ke dalam pelarut organik yang digunakan. Pelarut organik menembus dinding sel dan kemudian memasuki rongga sel tanaman yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut dalam pelarut organik dari dalam sel dan berdifusi ke dalam pelarut. Proses ini berlanjut hingga tercapai keseimbangan antara konsentrasi zat aktif intraseluler dan ekstraseluler (Marjoni, 2016). Hasil maserasi kemudian disaring dan filtratnya diangkat dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator*. Ekstrak diuapkan dengan

rotary evaporator pada suhu 40-45°C hingga ekstrak kental, karena suhu $\leq 50^\circ\text{C}$ dianggap suhu optimum untuk menguapkan pelarut etanol tanpa merusak metabolit sekunder yang terdapat pada simplisia.

Rendemen ekstrak didapatkan dengan cara menghitung berat akhir bahan yang dihasilkan dari proses ekstraksi dan dibandingkan dengan berat awal sebelum mengalami proses ekstraksi. Hasil rendemen dari suatu sampel sangat diperlukan karena untuk mengetahui banyaknya ekstrak yang diperoleh selama proses ekstraksi (Hasnaeni, 2019). Hasil rendemen ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) dengan bobot awal simplisia seberat 2 kg hingga menghasilkan ekstrak sebanyak 235,8 g didapatkan persen rendemen sebesar 11,79%. Nilai rendemen yang baik mencapai lebih dari 10% karena semakin tinggi rendemen maka semakin tinggi kandungan zat yang akan tertarik pada simplisia (Kemenkes RI, 2017). Sehingga dapat dikatakan bahwa hasil rendemen memenuhi syarat. Hasil dan rumus perhitungan rendemen ekstrak dapat dilihat pada Lampiran 4.

4.4. Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia bertujuan untuk mengetahui golongan senyawa yang terkandung pada ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.). Hasil skrining fitokimia dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Hasil Skrining Fitokimia Rimang Kencur

Jenis Pengujian	Hasil	Berdasarkan Literatur (Julianti <i>et al.</i> , 2022)	Keterangan
Alkaloid	+	+	Terbentuk endapan jingga
Flavonoid	+	+	Terbentuk warna jingga
Tanin	+	+	Terbentuk warna hijau kehitaman
Saponin	-	-	Tidak terbentuk buih setinggi 1-10 cm
Triterpenoid	+	+	Terbentuk warna kecokelatan antara permukaan
Steroid	-	-	Tidak terbentuk warna hijau atau biru
Keterangan: (+) = Positif mengandung senyawa (-) = Negatif mengandung senyawa			

Dari hasil yang tertera pada Tabel 4.1 menunjukkan bahwa ekstrak rimpang kencur memiliki kandungan senyawa golongan alkaloid, tanin, flavonoid, dan triterpenoid. Sedangkan untuk golongan steroid tidak terdeteksi pada ekstrak tersebut. Hasil ini didukung oleh penelitian yang telah dilakukan oleh Julianti pada tahun 2022 mengenai skrining fitokimia ekstrak rimpang kencur. Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa skrining fitokimia yang telah dilakukan memiliki kesamaan hasil dengan beberapa penelitian skrining fitokimia ekstrak rimpang kencur sebelumnya. Senyawa yang mampu menunjukkan aktivitas hiperurisemia adalah flavonoid dengan mekanisme menghambat enzim xantin oksidase (Sutomo *et al.*, 2021). Menurut Julianti (2022), hal ini disebabkan oleh adanya senyawa bioaktif, yaitu flavonol. Hasil dari studi tersebut dengan jelas menunjukkan potensi penghambatan xantin oksidase dari ekstrak *K. galanga*. Ekstrak dalam penelitian ini memiliki potensi untuk digunakan sebagai alternatif baru dengan hasil pengobatan yang lebih baik dan efek samping yang lebih sedikit. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan pengujian antihiperurisemia secara *in vivo* menggunakan hewan uji. Adapun hasil skrining fitokimia dapat dilihat pada Lampiran 8.

4.5. Pemeriksaan Flavonoid Total

Pada penelitian ini, flavonoid dianalisis secara kuantitatif. Pendeteksian flavonoid total dilakukan dengan metode Ordon, yaitu menggunakan aluminium klorida sebagai bahan pembentuk kompleks untuk membentuk warna dengan flavonoid. Intensitas warna diukur dengan spektrofotometri, dan absorbansi yang diukur mengungkapkan flavonoid. Kadar flavonoid dihitung dengan kuersetin sebagai pembanding. Prinsip metode kolorimetri menggunakan aluminium klorida adalah aluminium klorida membentuk kompleks asam yang stabil dengan C-4, C-3 atau C-5. Selain itu, $AlCl_3$ membentuk kompleks asam-labil dengan gugus hidroksil yang berdekatan di cincin A atau cincin flavonoid B (Amjad *et al.*, 2021). Pengujian kadar flavonoid total ini menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 442 nm sesuai dengan hasil pengujiannya menggunakan baku kuersetin. Penggunaan kuersetin sebagai baku karena memiliki struktur kimia yang lebih stabil dan reaktif, sehingga ketika ditambah $AlCl_3$ reaksinya akan lebih konsisten dan kuersetin juga merupakan senyawa murni yang mudah diperoleh dengan

tingkat kemurnian yang tinggi dengan spektrum UV-Vis yang jelas (Soniman *et al.*, 2022). Hasil pemeriksaan flavonoid total dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Pemeriksaan Flavonoid Total

Ekstrak Tanaman	Kadar Flavonoid Total	Rata-rata Kadar Flavonoid Total (mgQE/g Ekstrak)
Rimpang Kencur	7,70	7,79 ± 0,10
	7,89	
	7,76	

Hasil pemeriksaan flavonoid total rimpang kencur adalah 7,79±0,10 mgQE/g ekstrak. Dari penelitian terbaru yang sudah dilakukan sebelumnya mendapatkan kadar flavonoid total sebesar 2,9 mg QE/g (Arifin *et al.*, 2018). Hasil tersebut lebih rendah disebabkan karena beberapa faktor seperti jenis pelarut, kondisi geografis tanaman kencur yang diperoleh dan perbedaan analisis.

4.6. Pengujian Aktivitas Antihiperurisemia

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) dalam menurunkan kadar asam urat terhadap model hewan sindrom metabolik. Pada penelitian ini yang digunakan sebagai model hewan uji penelitian adalah tikus putih jantan galur Wistar yang telah diadaptasikan dengan lingkungan selama 10 hari. Penggunaan tikus putih sebagai hewan uji dikarenakan tikus putih telah dikenal sebagai model hewan percobaan yang dapat dikelola dengan mudah, diperoleh dalam jumlah yang besar, dan memberi hasil pengujian yang reliabel (Lahamendu *et al.*, 2019).

Galur Wistar dipilih karena kemampuan metabolismenya yang relatif cepat sehingga lebih sensitif bila digunakan dalam penelitian yang berhubungan dengan metabolisme tubuh. Menurut Pujiatiningsih (2014), penggunaan tikus putih jantan sebagai hewan percobaan memiliki profil hormonal yang lebih stabil dibanding dengan tikus betina, yang siklus estrusnya dapat mempengaruhi hasil penelitian. Tikus putih jantan juga memiliki metabolisme obat lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil sehingga mengurangi variabilitas dalam penelitian. Selain itu, ukuran dan bobot tikus jantan lebih besar dari tikus betina memudahkan pengambilan darah dan jaringan (Lahamendu *et al.*, 2019).

4.6.1 Parameter Kenaikan Bobot

Aktivitas antihiperurisemia diawali dengan aklimatisasi selama 10 hari, aklimatisasi ini bertujuan agar hewan uji dapat beradaptasi dengan kondisi lingkungan selama penelitian. Pengujian dimulai dengan pengecekan kekakuan arteri, kadar asam urat, kadar trigliserida dan kadar glukosa darah puasa awal yang bertujuan untuk memastikan hewan coba dalam kondisi normal dan seragam. Hewan coba dipuasakan selama 12 jam sebelum diperiksa kadar asam urat, kadar glukosa dan kadar trigliseridnya. Hal ini bertujuan agar darah tetap stabil dan tidak terdapat perubahan kadar karena adanya makanan yang dapat meningkatkan kadar dari ketiga parameter tersebut dalam darah. Pengujian kekakuan arteri, pengujian kadar asam urat, kadar trigliserida dan kadar glukosa darah awal tertera pada gambar 4.1-4.5. Hewan coba kemudian diinduksi dengan fruktosa 25% dalam air minum *ad libitum* selama 28 hari. Kemudian, diperiksa kenaikan bobot badan tikus dan dihitung persentase kenaikan bobot sebagai parameter keberhasilan pemodelan hewan sindrom metabolik. Kenaikan berat badan tikus tertera pada Tabel 4.3.

Tabel 4. 3 Hasil Kenaikan Bobot Badan Tikus

Kelompok Perlakuan	Bobot Badan (g) $\pm$ SD					%Kenaikan
	T0	T7	T14	T21	T28	
Normal	213,2 $\pm$ 2,86	217,4 $\pm$ 3,78 ^β	223 $\pm$ 3,74 ^β	225,8 $\pm$ 1,79 ^β	229,6 $\pm$ 2,07 ^β	7,48
Positif	213,4 $\pm$ 3,29	238,8 $\pm$ 5,17*	255,4 $\pm$ 11,82*	268,6 $\pm$ 10,53*	279 $\pm$ 3,87*	27,9
ERK 50	213,2 $\pm$ 6,57	229,2 $\pm$ 10,13*	232 $\pm$ 5,79 ^β	234,2 $\pm$ 6,72* ^β	235 $\pm$ 8,54 ^β	10,02
ERK 100	212,8 $\pm$ 11,34	229,4 $\pm$ 9,96*	232 $\pm$ 9,85 ^β	231,6 $\pm$ 2,70 ^β	231 $\pm$ 3,54 ^β	8,50

ERK: ekstrak rimpang kencur 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB

(*) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Normal ($p < 0,05$)

(^β) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Positif ($p < 0,05$)

Pada Tabel 4.3 menunjukkan hasil rata-rata bobot badan tikus berbagai kelompok perlakuan selama periode 28 hari. Hasil rata-rata bobot badan tikus menunjukkan bahwa seluruh bobot badan tikus sebelum diinduksi memiliki bobot badan yang hampir seragam yaitu tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) dari setiap kelompok perlakuannya. Sedangkan, pada data setelah induksi, setiap kelompok pengujian, kelompok kontrol positif memiliki nilai bobot badan yang berbeda bermakna dengan kontrol normal yang menunjukkan bahwa induksi ini dapat menaikkan bobot badan tikus.

Hasil statistik pada rimpang kencur dosis 50 mg/KgBB tikus menunjukkan kenaikan bobot badan bertahap dari $213,2 \pm 6,57$ g menjadi $235 \pm 3,54$ g, dengan perbedaan signifikan pada T14 dan T28. Kelompok ERK 100 mg mengalami kenaikan bobot badan dari $212,8 \pm 11,34$ g menjadi $231,1 \pm 3,54$ g, dengan perbedaan signifikan secara statistik pada berbagai titik waktu. Kedua kelompok dosis ekstrak jika dibandingkan dengan kelompok positif mengalami penurunan bobot badan dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Sedangkan pada kelompok normal, kedua kelompok dosis ekstrak tidak ada perbedaan yang bermakna yang berarti ekstrak rimpang kencur dapat mengembalikan bobot badan pada kondisi normal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak rimpang kencur mempengaruhi penurunan bobot badan tikus sindrom metabolik.

Persentase kenaikan bobot tikus selama 28 hari pada kelompok normal meningkat secara rata-rata dengan persentase kenaikan sebesar 7,48%. Persentase ini menandakan kondisi fisiologis yang stabil dan homeostasis, yang menjadi *baseline* untuk membandingkan efek perlakuan lain dalam penelitian ini. Tikus dikatakan sindrom metabolik apabila mengalami kenaikan bobot badan $>20\%$ (Kuate *et al.*, 2015). Teori tersebut sesuai dengan hasil yang ditunjukkan pada kelompok positif sebesar 27,89%. Peningkatan bobot badan yang drastis ini konsisten dengan studi yang melaporkan bahwa induksi fruktosa selama 28 hari menyebabkan peningkatan lipogenesis (pembentukan lemak) dan resistensi insulin. Fruktosa meningkatkan produksi trigliserida di hati, yang disimpan sebagai lemak *visceral*, mengarah pada obesitas dan peningkatan bobot badan yang cepat (Softic *et al.*, 2017; Choo *et al.*, 2018).

Asupan fruktosa cair menyebabkan perubahan metabolik dan *vascular* yang lebih berbahaya dibandingkan dengan asupan glukosa walaupun glukosa meningkatkan asupan kalori lebih besar dibandingkan fruktosa (Pereira dan Cardoso, 2015). Fruktosa yang berlebihan dapat difosforilasi oleh fruktokinase untuk meningkatkan kadar AMP (*Adenosine Monophosphate*) dan aktivitas *xanthine oxidase*, yang keduanya menghasilkan konsentrasi asam urat yang lebih tinggi dalam serum. Namun, fruktosa yang berlebihan akan menyebabkan cedera ginjal dan mengganggu sistem transportasi asam urat, menghambat ekskresi asam urat dan meningkatkan reabsorpsi asam urat. Oleh karena itu, fruktosa

meningkatkan produksi asam urat dan menurunkan ekskresi asam urat. Pemodelan hiperurisemia pada hewan yang diinduksi fruktosa sangat cocok untuk penelitian hiperurisemia yang disertai dengan berbagai komplikasi seperti diabetes atau hiperlipidemia (sindrom metabolik) (Zhou *et al.*, 2024).

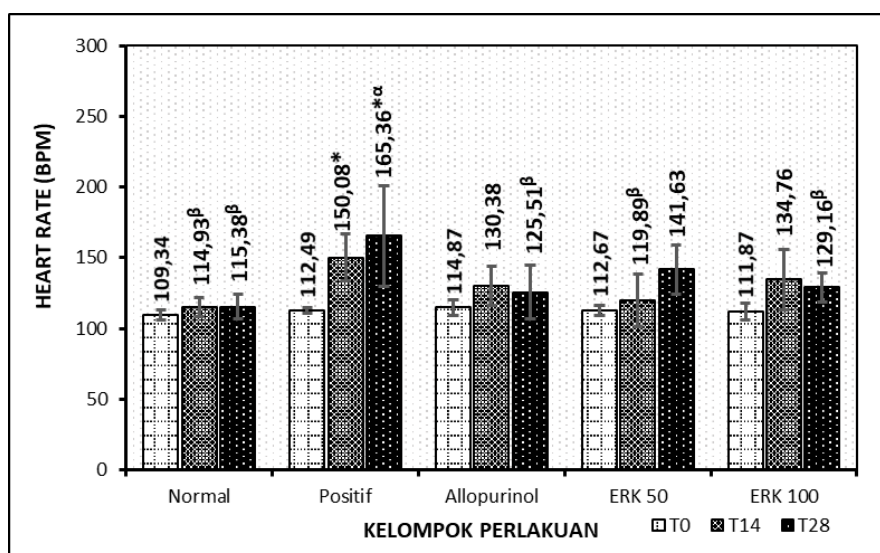
Pemberian ekstrak etanol rimpang kencur pada dosis 50 dan 100 mampu menekan kenaikan bobot masing-masing sebesar 10,02% dan 8,50%. Rimpang kencur mengandung berbagai senyawa bioaktif, termasuk flavonoid dan terpenoid, yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan kuat. Berdasarkan mekanismenya telah dilaporkan oleh Yamazaki *et al.* (2020), rimpang kencur dapat meningkatkan sensitivitas insulin yang penting untuk pengaturan glukosa darah dan metabolisme energi dengan mekanisme mempengaruhi jalur sinyal insulin dan meningkatkan aktivitas transporter glukosa seperti GLUT4, yang meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel-sel otot dan lemak, sehingga mengurangi kadar glukosa darah dan meningkatkan metabolisme energi. Kencur (*Kaempferia galanga* L.) juga memiliki efek anti-inflamasi, antioksidan dan regulasi metabolik, dengan flavonoid dan senyawa bioaktif lainnya yang berkontribusi dalam sindrom metabolik (Singh *et al.*, 2014; Pan *et al.*, 2011).

Setelah induksi fruktosa 25% selama 28 hari, hewan coba kemudian diinduksi dengan kalium oksonat. Tujuan diberikan induksi kombinasi kalium oksonat dan fruktosa adalah karena kedua induksi ini apabila dikombinasi akan menghasilkan hiperurisemia yang sangat mirip dengan patogenesis hiperurisemia pada manusia. Mekanisme kombinasi induksi ini yaitu fruktosa yang akan menyebabkan sindrom metabolik dan kalium oksonat dengan dosis 250 mg/kgBB akan menghambat urikase yang berperan dalam mengubah asam urat menjadi allantoin, yang lebih larut dalam air dan lebih mudah diekskresi. Kombinasi kalium oksonat dan fruktosa akan membentuk model sindrom metabolik pada hewan dengan keunggulan efisiensi yang lebih tinggi, stabilitas yang lebih besar, dan keberlanjutan yang lebih lama dibandingkan dengan satu zat (Liu *et al.*, 2018). Digunakan dosis kalium oksonat 250 mg/kgBB dikarenakan pada penelitian yang dilakukan oleh Afia tahun 2023 menunjukkan bahwa pada dosis 250 mg/kgBB dapat meningkatkan kadar asam urat.

4.6.2 Pengukuran *Heart Rate*

Setelah hewan coba diberi kalium oksonat, kemudian dibiarkan selama 1 jam. Hal ini bertujuan untuk menunggu waktu kerja kalium oksonat setelah pemberian injeksi intraperitoneal (Zhang *et al.*, 2021). Setelah 1 jam, kemudian dilakukan pengukuran kekakuan arteri. Hasil pengukuran kekakuan arteri dengan 2 parameter perhitungan yaitu menghitung *heart rate* dan *pulse wave velocity* dapat dilihat pada Gambar 4.1 dan Gambar 4.2.

Pengukuran dilakukan secara *non-invasive* dengan metode yang telah dipublikasi sebelumnya (Zakaria dan Hasimun, 2017). Jangka waktu pengukuran dilakukan pada hari ke-0, hari ke-14 dan hari ke-28. Hal ini dilakukan untuk mengatasi variabilitas harian dan memastikan bahwa data yang dikumpulkan mencerminkan kondisi sebenarnya dari subjek penelitian (Podrug *et al.*, 2023).



ERK: ekstrak rimpang kencur 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB

(*) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Normal ($p < 0,05$)

(^β) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Positif ($p < 0,05$)

(^α) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Allopurinol ($p < 0,05$)

Gambar 4. 1 Hasil Pengukuran *Heart Rate*

Pada Gambar 4.1 menunjukkan peningkatan bertahap dari T0, T14, dan T28 pada kelompok normal tetapi tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Ini menunjukkan bahwa *heart rate* tetap stabil pada tikus yang tidak mendapatkan perlakuan induksi fruktosa dan kalium oksonat. Pada kelompok positif secara

signifikan ($p < 0,05$) meningkatkan *heart rate* pada T14 dan T28 dibandingkan dengan kelompok normal. Peningkatan ini juga signifikan ($p < 0,05$) berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok allopurinol pada T28. Kalium oksonat menginduksi hiperurisemia yang memicu peningkatan tekanan darah dan *heart rate* melalui mekanisme stress oksidatif dan inflamasi (Liu *et al.*, 2023).

Allopurinol dengan dosis 1,8 mg/kgBB menunjukkan penurunan *heart rate* dari T14 ke T28 dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok normal meskipun secara rata-rata memiliki selisih yang cukup jauh dari dua interval waktu tersebut, namun hasil ini tidak berarti secara statistik. Hal ini menandakan bahwa allopurinol tidak sepenuhnya mengembalikan detak jantung ke tingkat normal. Selain itu, allopurinol tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok ekstrak uji dosis 50 mg/kgBB dan dosis 100 mg/kgBB. Pada kelompok ekstrak uji dengan dosis rendah (50 mg/kgBB) menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap kelompok positif ($p > 0,05$) di hari ke 28. Ini menandakan dosis ekstrak 50 mg/kgBB masih belum dapat menekan peningkatan *heart rate* tikus sindrom metabolik dan aktivitas hiperurisemia masih mungkin terjadi. Sedangkan, pada ekstrak uji dengan dosis tinggi (100 mg/kgBB) mengalami penurunan dengan perbedaan yang bermakna di T28 dibandingkan dengan kelompok positif ($p < 0,05$). Hal ini menandakan adanya pengaruh ERK 100 terhadap penurunan jumlah detak jantung setelah diberikan selama 28 hari.

Dari kedua dosis ekstrak uji menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) dengan normal yang terjadi pada T14 dan T28. Hal ini disebabkan oleh data yang bervariasi sehingga menghasilkan standar deviasi yang cukup tinggi. Pada ERK 50, *heart rate* meningkat menjadi 141,63 bpm di T28, masih lebih rendah dari kelompok positif, namun mengalami peningkatan yang cukup signifikan. Sedangkan pada ERK 100, *heart rate* meningkat menjadi 129,16 bpm di T28, yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok ERK 50 dan kelompok positif, menunjukkan pengendalian *heart rate* yang lebih baik. Namun, jika dilihat dari hasil statistik ERK 50 dengan 100 tidak berbeda bermakna, yang artinya baik ERK 50 maupun ERK 100 memberikan hasil yang setara secara efikasi. Maka dapat disimpulkan bahwa dari pengukuran *heart rate*, dengan ERK 50 sudah

mampu menurunkan *heart rate* yang menjadi salah satu gambaran potensi menderita kekakuan arteri. Sehingga dosis ekstrak uji yang optimal pada pengukuran ini yaitu ERK 50 mg/kgBB.

Menurut Sudisma *et al.*, (2023) frekuensi denyut jantung tikus normal tanpa anestesi, yaitu berkisar antara 250-450 bpm. Adapun dari hasil penelitian ini nilainya lebih rendah dari literatur disebabkan karena pemberian inhalasi CO₂. Fungsi CO₂ adalah untuk menurunkan kesadaran hewan uji supaya mudah ditangani dan diukur kekakuan arterinya dalam EKG, yang diharapkan hasilnya baik dan nilainya merujuk pada literatur.

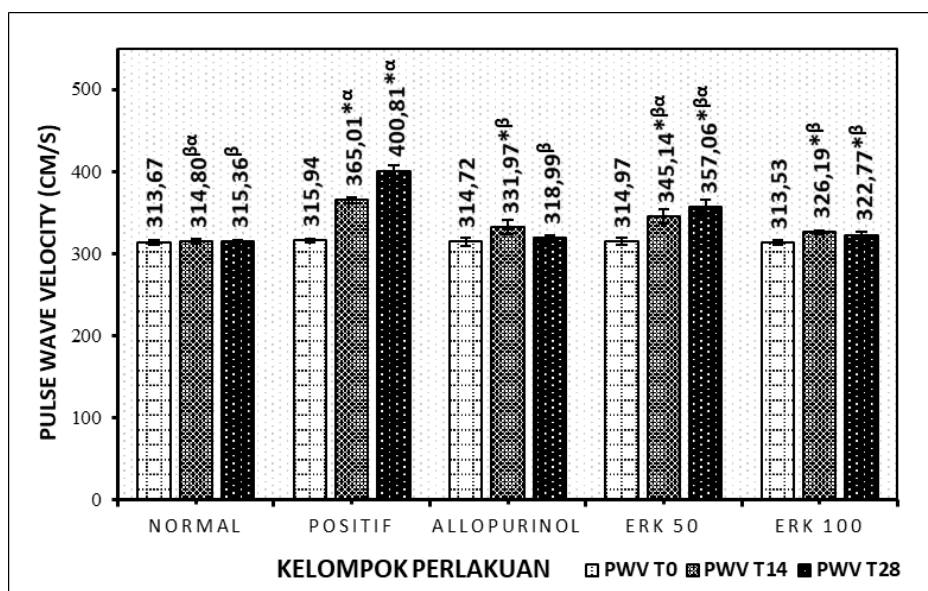
Sindrom metabolik seringkali disertai dengan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, yang dapat menyebabkan peningkatan *heart rate*. Pemantauan *heart rate* menjadi perhatian khusus karena sering mencerminkan perubahan dinamis fungsi jantung yang menjadi faktor risiko terjadinya sindrom metabolik. *Heart rate* dan PWV menjadi 2 parameter yang dapat menggambarkan kondisi elastisitas arteri di dalam tubuh. *Heart rate* menggambarkan jumlah banyaknya detak jantung dalam satu waktu. Jantung berdetak bertujuan untuk memompa darah yang telah bersih dari ventrikel kiri ke seluruh pembuluh darah tubuh melalui aorta. Pada umumnya, detak jantung diukur dalam kurun waktu satu menit, sehingga detak jantung memiliki satuan *beats per minute* (Faisal *et al.*, 2019). Sedangkan PWV, menggambarkan seberapa cepat denyut tekanan darah melakukan perjalanan dari satu titik ke titik lain dalam tubuh (Zakaria dan Hasimun, 2017).

Menurut Chandra *et al.*, (2014) melaporkan bahwa terdapat hubungan linier positif antara *heart rate* dengan *pulse wave velocity* (PWV). Terjadinya peningkatan *heart rate* berkorelasi dengan peningkatan *pulse wave velocity*. Pada model hewan sindrom metabolik, peningkatan *heart rate* berkorelasi dengan PWV yang menunjukkan bahwa pengelolaan *heart rate* dapat menjadi kunci dalam mengurangi risiko kardiovaskular. Mekanisme korelasinya terjadi apabila *heart rate* yang tinggi akan memicu respon baroreseptor yang berusaha menstabilkan tekanan darah sehingga dapat mempengaruhi *tonus vascular*. Selain itu, distensibilitas arteri akan menurun atau lebih kaku sehingga meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular (Starzak *et al.*, 2022).

4.6.3 Pengukuran PWV (*Pulse Wave Velocity*)

Prinsip dari metode pengukuran PWV ini yaitu berdasarkan penggunaan sensor *electrocardiogram* (ECG) dan *photoplethysmogram* (PPG). Elektrokardiogram merupakan suatu sinyal yang dihasilkan oleh aktivitas listrik otot jantung dengan cara memasang elektroda pada telapak tangan kanan, telapak tangan kiri, kaki kanan, dan kaki kiri. Sedangkan sensor PPG terletak di pangkal ekor untuk mengukur perubahan volume darah, dimana sinyal PPG digunakan sebagai titik referensi kedua pada saat darah masuk akibat dipompa dari jantung (Zakaria dan Hasimun, 2017).

Metode PWV merupakan metode yang mudah untuk menentukan kekakuan arteri secara akurat, tanpa memerlukan pembedahan hewan uji. Nilai PWV yang diperoleh menjadi gambaran seberapa keras jantung bekerja dan juga dapat menjadi acuan untuk menentukan diagnosis kekakuan arteri. Tingginya nilai PWV menunjukkan adanya kekakuan arteri yang semakin tinggi. Kekakuan arteri menyebabkan ketidak fleksibelan dinding arteri karena energi dari denyut nadi setiap tekanan darah tidak dapat disimpan dalam dinding pembuluh darah yang lentur (Hasimun *et al.*, 2020).



ERK: ekstrak rimpang kencur 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB

(*) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Normal ($p < 0,05$)

(β) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Positif ($p < 0,05$)

(α) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Allopurinol ($p < 0,05$)

Gambar 4. 2 Hasil Perhitungan PWV (*Pulse Wave Velocity*)

Pengukuran ini bertujuan untuk mengevaluasi efek antihiperurisemia dari ekstrak etanol rimpang kencur (ERK) pada tikus yang sindrom metabolik, dengan menggunakan *pulse wave velocity* (PWV) sebagai indikator utama untuk menilai kekakuan arteri. PWV adalah ukuran penting dalam penelitian kardiovaskular karena berkaitan erat dengan elastisitas arteri, yang jika meningkat dapat mengindikasikan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular seperti hipertensi dan aterosklerosis. Gambar 4.2 menunjukkan PWV pada kelompok normal tetap stabil dari T0 hingga T28, dengan nilai 313,67 cm/s di T0 dan 315,36 cm/s di T28. Kestabilan ini menunjukkan bahwa dalam kondisi normal tanpa adanya sindrom metabolik, tidak terjadi perubahan signifikan dalam elastisitas arteri. Hal ini konsisten dengan literatur yang menyatakan bahwa arteri yang sehat dan elastis menunjukkan nilai PWV yang rendah dan stabil (Agarwal *et al.*, 2013).

Nilai PWV meningkat signifikan pada kelompok positif (induksi kalium oksonat) dari 315,94 cm/s di T0 menjadi 400,81 cm/s di T28. Peningkatan ini menandakan kekakuan arteri yang diinduksi fruktosa 25% menyebabkan sindrom metabolik. Sindrom metabolik, yang ditandai dengan kondisi seperti resistensi insulin, hipertensi, dan obesitas, diketahui dapat menyebabkan perubahan struktural pada dinding arteri, termasuk peningkatan deposisi kolagen dan penurunan elastisitas (López-Otín *et al.*, 2013). Ini menunjukkan bahwa sindrom metabolik secara signifikan mempengaruhi kekakuan arteri melalui mekanisme yang kompleks, termasuk inflamasi dan stres oksidatif.

Adapun pada kelompok Allopurinol, nilai PWV menurun dari 331,97 cm/s di T14 menjadi 318,99 cm/s di T28 dan signifikan berbeda bermakna ($p < 0,05$) dengan kelompok positif yang menandakan efek protektif terhadap kekakuan arteri. Allopurinol adalah inhibitor *xanthine oxidase* yang mengurangi produksi asam urat dan radikal bebas, sehingga menurunkan stres oksidatif dan inflamasi (Zhang *et al.*, 2020). Studi terbaru menunjukkan bahwa allopurinol dapat memperbaiki fungsi endotel dan mengurangi kekakuan arteri, yang sejalan dengan hasil penelitian ini. Penurunan nilai PWV ini menunjukkan efek positif allopurinol dalam mengurangi kekakuan arteri yang disebabkan oleh sindrom metabolik (Qazi *et al.*, 2023).

Ekstrak etanol rimpang kencur mengandung senyawa aktif seperti flavonoid yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang kuat (Umar *et al.*, 2012;

Wang *et al.*, 2023). Flavonoid dalam ERK dapat mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase. Penurunan nilai PWV ini menunjukkan bahwa ERK dosis 50 mg kurang efektif dalam mengurangi kekakuan arteri karena nilai PWV meningkat dari 345,14 cm/s di T14 menjadi 357,06 cm/s di T28. Namun berbeda bermakna dengan kelompok positif ($p < 0,05$) artinya ERK 50 masih mampu untuk menekan terjadinya kekakuan arteri pada model hewan sindrom metabolik. Hal yang berbeda ditunjukkan dosis tinggi ERK 100. Nilai PWV yang dihasilkan menunjukkan penurunan signifikan dalam kekakuan arteri, meskipun tidak seefektif allopurinol. Senyawa aktif dalam dosis tinggi ERK kemungkinan meningkatkan aktivitas antioksidan tubuh dan mengurangi inflamasi secara lebih efektif. Dari hasil statistik juga menunjukkan ERK 100 dengan ERK 50 signifikan berbeda bermakna ($p < 0,05$). Perbedaan ini menandakan ERK 100 menunjukkan aktivitas antihiperurisemia yang lebih baik dibanding ERK 50 terhadap kekakuan arteri. Maka dapat disimpulkan bahwa dari pengukuran *pulse wave velocity*, dengan ERK 100 sudah mampu menurunkan dan menekan terjadinya kekakuan arteri yang menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskular. Sehingga dosis ekstrak uji yang optimal pada pengujian ini adalah dosis ERK 100 mg/kgBB.

Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa *Kaempferia galanga* dapat menghambat terjadinya stres oksidatif melalui penghambatan aktivitas *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) yang menghambat terjadinya inflamasi. *Kaempferia galanga* mengandung senyawa aktif seperti flavonoid dan terpenoid yang dapat menghambat aktivitas enzim iNOS. iNOS biasanya diinduksi oleh faktor-faktor inflamasi dan bertanggung jawab untuk produksi NO dalam jumlah besar selama respon inflamasi. Dengan menghambat aktivitas enzim ini, *K. galanga* mengurangi produksi NO berlebih yang dapat menyebabkan nekrosis dan stres oksidatif (Wang *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2023).

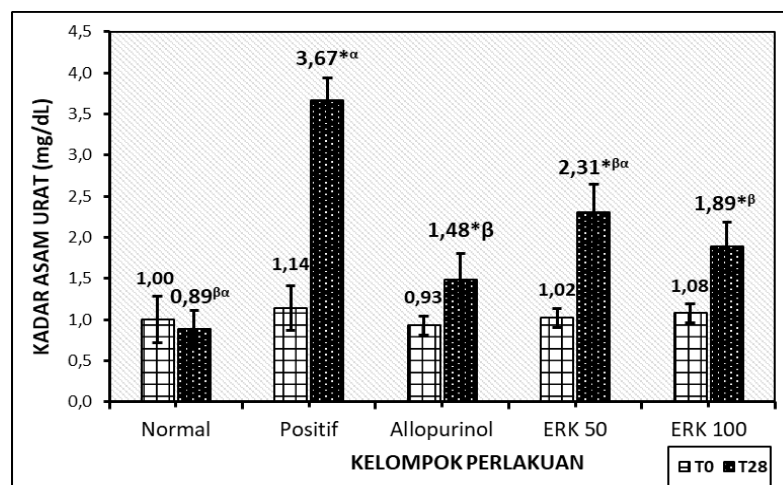
Senyawa dalam *Kaempferia galanga*, seperti *trans-ethyl p-methoxycinnamate*, memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Senyawa ini mampu menangkap radikal bebas dan mengurangi ROS, yang dapat mengurangi aktivasi iNOS secara tidak langsung. Dengan menurunkan ROS, stres oksidatif berkurang dan ini dapat mencegah induksi lebih lanjut dari iNOS. Jalur sinyal NF- κ B adalah

salah satu jalur utama yang mengatur ekspresi iNOS. *Kaempferia galanga* dapat menghambat aktivasi jalur NF- κ B, sehingga mengurangi transkripsi gen iNOS. Penghambatan jalur ini mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi yang biasanya mendorong ekspresi iNOS. *Kaempferia galanga* juga dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti superoxide dismutase (SOD), katalase (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx). Peningkatan aktivitas enzim-enzim ini membantu mengurangi kadar ROS dalam sel, yang pada gilirannya mengurangi kebutuhan tubuh untuk menginduksi iNOS sebagai mekanisme pertahanan terhadap stres oksidatif (Wang *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2023).

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa penuaan pada organ jantung secara fisiologis menurunkan toleransi jantung terhadap stres oksidatif, sehingga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Hal ini terjadi karena kerusakan sel endotel pembuluh darah yang menyebabkan peningkatan kekakuan arteri (Hasimun *et al.*, 2020). Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa salah satu mekanisme kerja rimpang kencur dalam menurunkan hiperurisemia sebagai faktor risiko sindrom metabolik adalah dengan mengurangi kekakuan arteri.

4.6.4 Hasil Pengukuran Kadar Asam Urat Pada Model Hewan Sindrom Metabolik

Parameter pengujian berikutnya yaitu mengukur kadar asam urat, glukosa dan trigliserida. Pengukuran dilakukan sebelum tikus diinduksi fruktosa dan setelah tikus diinduksi kalium oksonat yaitu pada hari ke 28. Pengambilan darah dilakukan melalui vena sinus orbitalis di bagian sudut mata. Vena sinus orbital dipilih karena pengambilan darah pada bagian vena orbital lebih mudah, dan meminimalisir kemungkinan darah lisis saat pengambilan darah, pengambilan darah pada vena orbital sering dilakukan untuk penelitian dengan desain *pre-test* and *post-test*. Apabila sel darah merah lisis maka serum akan menjadi berwarna dan warna tersebut dapat ikut terserap panjang gelombangnya dan kadar yang diperoleh menjadi besar atau tidak sesuai (Fatimah *et al.*, 2017). Pada Gambar 4.3 terlampir hasil rata-rata kadar asam urat tikus yang diukur menggunakan Microlab 300.



ERK: ekstrak rimpang kencur 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB

(*) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Normal ($p < 0,05$)

(β) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Positif ($p < 0,05$)

(α) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Allopurinol ($p < 0,05$)

Gambar 4. 3 Hasil Uji Kadar Asam Urat

Analisis data pengukuran kadar asam urat darah dianalisis menggunakan SPSS *One Way Anova* dengan metode LSD (*Least Significant Different*) dan nilai signifikansi 0,05. Pada Gambar 4.3, T0 menunjukkan bahwa hasil signifikansi seluruh kelompok uji memiliki nilai ($p > 0,05$) yang artinya setiap kelompok tidak berbeda bermakna. Sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai kadar asam urat tiap kelompok pada T0 seragam. Pada T28 pasca induksi, terlihat bahwa seluruh kelompok uji memiliki nilai ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol normal yang berarti terdapat perbedaan bermakna. Hal yang sama juga ditunjukkan kelompok positif yang memiliki nilai ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa tiap kelompok memiliki nilai yang berbeda bermakna dengan kelompok positif yang diinduksi kalium oksonat. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa induksi yang diberikan berhasil dan dapat meningkatkan kadar asam urat. Hal ini dapat terjadi karena kalium oksonat menghambat enzim urikase dalam proses pemecahan asam urat menjadi allantoin. Allantoin adalah produk akhir yang lebih larut dalam air dan mudah diekskresikan melalui urin (Yun *et al.*, 2017).

Pada kelompok allopurinol dengan dosis 1,8 mg/kgBB tikus menunjukkan efek penurunan kadar asam urat yang signifikan dibandingkan dengan kelompok positif ($p < 0,05$), yang bermakna efektivitas allopurinol sebagai obat antihiperurisemia. Kelompok ERK 50 mg dan ERK 100 mg juga menunjukkan

penurunan signifikan kadar asam urat dibandingkan dengan kelompok positif ($p < 0,05$), menunjukkan potensi ekstrak rimpang kencur dalam menurunkan kadar asam urat. Namun, penurunan kadar asam urat pada kelompok ERK 100 mg lebih rendah dibandingkan dengan kelompok allopurinol yang menunjukkan bahwa dosis ERK 100 mg masih belum setara efektivitasnya dengan allopurinol.

Kencur (*Kaempferia galanga* L.) diketahui mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, fenolik dan minyak atsiri yang memiliki potensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Studi yang dilakukan oleh Mohos *et al.*, 2020 menunjukkan bahwa flavonoid dapat menghambat aktivitas xantin oksidase, enzim yang berperan dalam pembentukan asam urat, sehingga berpotensi menurunkan kadar asam urat. Potensi rimpang kencur sebagai antioksidan dan antiinflamasi ini dapat membantu mengurangi resistensi insulin dan peradangan kronis yang merupakan ciri khas sindrom metabolik. Hiperurisemia dapat menyebabkan stress oksidatif dan peradangan yang kemudian berkontribusi terhadap resistensi insulin. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan kadar asam urat melalui peningkatan reabsorpsi ginjal. SLC2A9 (GLUT9) dan URAT1 adalah transporter utama yang terlibat dalam reabsorpsi asam urat di ginjal. Peningkatan aktivitas transporter ini dapat meningkatkan reabsorpsi asam urat menyebabkan hiperurisemia. Penelitian oleh Bobulescu dan Moe (2012) menyoroti peran penting transporter ini dalam pengaturan kadar asam urat dan menunjukkan bahwa perubahan dalam fungsi transporter ini dapat mempengaruhi ekskresi asam urat dan memicu hiperurisemia.

Enzim xantin oksidase memiliki peran dalam produksi asam urat melalui konversi hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Penghambatan enzim ini mengurangi produksi asam urat. Flavonoid dalam ekstrak kencur seperti kuersetin dan kaempferol mengikat situs aktif enzim xantin oksidase, sehingga menghambat aktivitas enzim ini. Hal ini mengurangi interaksi antara enzim dan substrat (*hypoxanthine* dan *xanthine*) yang pada akhirnya menurunkan produksi asam urat. Mekanisme tersebut juga didukung oleh penelitian Julianti *et al.*, (2022) menunjukkan bahwa flavonoid dalam *Kaempferia galanga* memiliki aktivitas penghambatan signifikan terhadap *xanthine oxidase*. Selain itu, penelitian yang telah dilakukan oleh Umar *et al.*, 2012 juga menemukan bahwa etil *p*-metoksisinamat (EPMS) dalam *Kaempferia galanga* secara non selektif

menunjukkan penghambatan aktivitas siklooksigenase 1 dan 2 yang relevan dengan mekanisme antiinflamasi dan pengurangan produksi asam urat dalam tubuh.

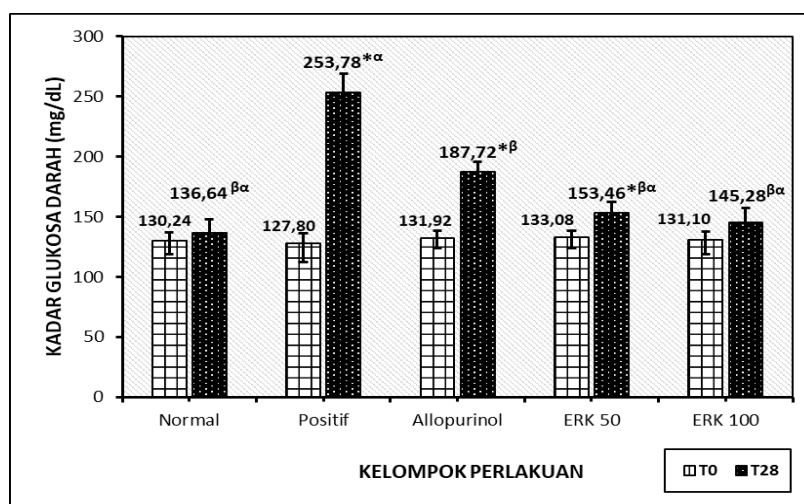
Mekanisme lain karena efek antioksidan pada rimpang kencur. Stress *oxidative* terjadi akibat radikal bebas atau ROS (*Reactive Oxygen Species*) melebihi kapasitas sistem antioksidan tubuh yang berkontribusi terhadap kerusakan sel dan perkembangan sindrom metabolik. Senyawa fenolik dan flavonoid dalam kencur bertindak sebagai pengikat radikal bebas, mengurangi jumlah ROS dan melindungi sel-sel dari kerusakan oksidatif. Senyawa tersebut juga meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD), katalase, dan *glutathione peroxidase*. Penelitian oleh Riastri (2024) menunjukkan bahwa ekstrak rimpang kencur dapat mengurangi kadar ROS dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, sehingga mengurangi stress oksidatif dan peradangan.

Selain itu, asam urat juga dapat menginduksi respon inflamasi melalui aktivasi inflammasome NLRP3. Inflammasome NLRP3 adalah kompleks protein multimerik yang melalui bentuk kematian sel inflamasi memicu pelepasan sitokin proinflamasi IL-1 β dan IL-18 (Kelley *et al.*, 2019). Flavonoid dan senyawa aktif lainnya dalam kencur dapat menghambat jalur NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), yang mengatur ekspresi gen inflamasi. Selain itu, mengurangi produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan CRP. Penelitian oleh Srivastava *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa ekstrak rimpang kencur dapat menurunkan kadar TNF- α dan IL-6 pada model tikus yang diinduksi inflamasi, menunjukkan efek antiinflamasi yang signifikan. Maka, dari pengujian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak rimpang kencur dengan dosis tinggi (100 mg/kgBB) dapat lebih efektif dibandingkan dosis rendah (50 mg/kgBB) melalui mekanisme inhibisi *xanthine oxidase*, efek antioksidan dan efek anti inflamasinya.

4.6.5 Pengujian Kadar Glukosa Darah Pada Model Hewan Sindrom Metabolik

Berikutnya dilakukan pengukuran kadar glukosa darah dengan tujuan untuk mengevaluasi potensi antihiperglikemik dari ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) dalam konteks sindrom metabolik juga untuk menilai pengaruh

berbagai dosis ekstrak (50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB) dalam menurunkan kadar glukosa darah, serta menentukan dosis optimal untuk pengendalian glukosa.



ERK: ekstrak rimpang kencur 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB

(*) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Normal ($p < 0,05$)

(β) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Positif ($p < 0,05$)

(α) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Allopurinol ($p < 0,05$)

Gambar 4. 4 Hasil Uji Kadar Glukosa

Hasil pengukuran kadar glukosa darah dapat dilihat pada Gambar 4.4. Tidak ada perubahan yang signifikan pada kadar glukosa darah antara T0 dan T28 pada kelompok normal, menunjukkan homeostasis glukosa yang stabil pada tikus yang tidak diinduksi fruktosa dan kalium oksonat. Sedangkan pada kelompok positif (induksi kalium oksonat), terjadi peningkatan signifikan pada kadar glukosa darah dari T0 ke T28 ($p < 0,05$), menunjukkan bahwa kalium oksonat menyebabkan hiperglikemia. Kalium oksonat adalah agen yang menginduksi hiperurisemia dan sindrom metabolik yang dapat mengganggu metabolisme glukosa. Pada kelompok allopurinol dengan dosis 1,8 mg/200gBB tikus meningkat secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok normal, tetapi lebih rendah dibandingkan dengan kalium oksonat ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa allopurinol memiliki efek dalam mengurangi peningkatan kadar glukosa darah akibat fruktosa 25%.

Terjadinya hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa darah melebihi kadar normalnya disebabkan oleh penyerapan glukosa yang dikonsumsi berlebih oleh tubuh sehingga masuk ke dalam darah. Konsumsi glukosa berlebih menyebabkan sel β tidak dapat bekerja optimal menghasilkan hormon insulin sebagai respon dari tingginya kadar glukosa darah (Kondoy *et al.*, 2013). Pemberian

induksi fruktosa dipilih karena fruktosa 25% dibandingkan glukosa 25% mampu meningkatkan lipogenesis *de novo* dan adipositas *visceral*, meningkatkan dislipidemia dan menurunkan sensitivitas insulin. Fruktosa juga merupakan satu-satunya gula yang diketahui meningkatkan kadar asam urat (Malik & Hu, 2015).

Pemberian fruktosa dapat menyebabkan keadaan resistensi insulin melalui 2 jalur. Jalur yang pertama yaitu dengan cara pembentukan asam urat, Fruktosa yang masuk kedalam tubuh melalui fosforilasi oleh enzim ketoheksokinase (KHK) dan ATP akan membentuk asam urat. Asam urat yang terbentuk menyebabkan kadar nitrit oksida (NO) menurun, adanya penurunan kadar NO tersebut menyebabkan pembuluh darah menyempit dan serapan glukosa pada sel jaringan menurun. Selain itu, asam urat yang terbentuk juga dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh sehingga terjadi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dengan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh yang kemudian mengakibatkan keadaan resistensi insulin.

Jalur yang kedua yaitu melalui *de novo lipogenesis* (DNL), fruktosa dapat menginduksi DNL dengan menyediakan atom karbon yaitu asil KoA dan Gliserol 3 fosfat untuk diubah menjadi monoasilgliserol dan diasilgliserol (DAG). Diasilgliserol akan diubah menjadi trigliserida (TG) dan VLDL yang mengakibatkan keadaan resistensi insulin atau menurunnya sensitivitas insulin. Selain itu, DAG juga dapat mengaktivasi novel-PKC yang dapat mengakibatkan menurunnya tirosin terfosforilasi dari *Insulin Receptor Substrat* (IRS) yang mengakibatkan keadaan resistensi insulin. Fruktosa yang berlebih dalam tubuh akan mengganggu metabolisme dan ambilan glukosa kedalam jaringan karena fruktosa lebih dimetabolisme sebagai lemak dibandingkan glikogen sehingga menyebabkan terjadinya resistensi insulin (Susilawati *et al.*, 2018; Susilawati *et al.*, 2020).

Dari Gambar 4.4 juga menunjukkan bahwa pada ERK 50 terjadi peningkatan kadar glukosa darah dari T0 ke T28 yang signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok normal dan positif ($p < 0,05$). Hal ini menandakan ekstrak rimpang kencur memiliki efek mencegah peningkatan kadar glukosa darah dan lebih baik pengaruhnya dibandingkan dengan kelompok allopurinol dengan signifikansi ($p < 0,05$) berbeda bermakna secara statistik. Sementara itu, pada ERK

100 menunjukkan hasil yang sedikit berbeda dengan ERK 50, dimana ERK 100 menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) secara statistik dengan kelompok positif namun tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) secara statistik dengan kelompok normal, walaupun secara nilai rata-rata lebih tinggi dari normal. Namun, dari segi hasil statistik menunjukkan ERK 100 mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus sindrom metabolik yang sebanding dengan tikus normal yang tidak diberi zat uji. Hasil ini justru berbanding terbalik dengan allopurinol, dimana ERK 100 berbeda bermakna ($p < 0,05$) dengan kelompok allopurinol. Dari hasil perbedaan yang bermakna secara signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok allopurinol sebagai obat pembanding dengan kelompok ekstrak uji (ERK 50 dan 100) ini, menandakan bahwa allopurinol sangat kecil pengaruhnya terhadap kadar glukosa.

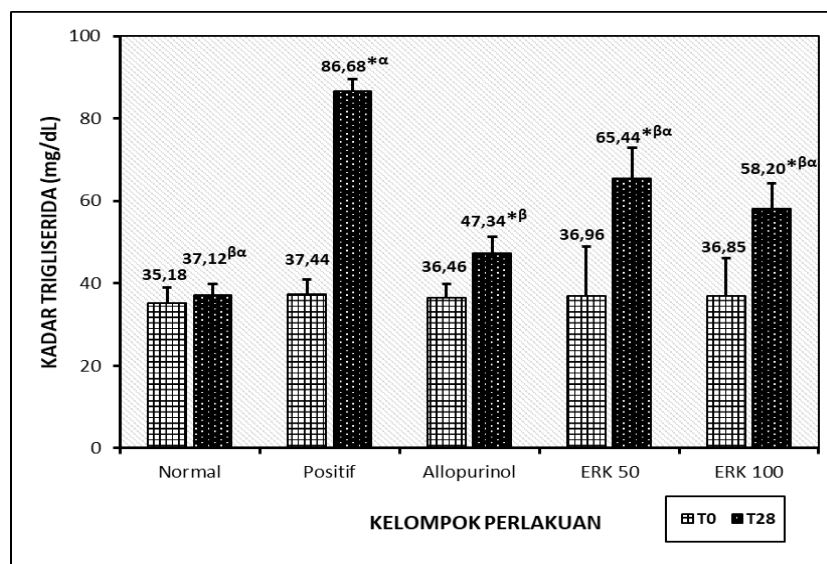
Maka dari itu, dapat disimpulkan bahwa pengujian kadar glukosa kelompok ERK 100 sudah mampu menurunkan dan menekan terjadinya hiperglikemia dan resistensi insulin yang menjadi faktor risiko penyakit sindrom metabolik. Namun, jika dilihat dari hasil statistik ERK 50 dengan 100 tidak berbeda bermakna, yang artinya baik ERK 50 maupun ERK 100 memberikan hasil yang setara. Sehingga dosis ekstrak uji yang optimal pada pengujian ini adalah dosis ERK 50 mg/kgBB.

4.6.6 Pengujian Kadar Trigliserida Pada Model Hewan Sindrom Metabolik

Berikutnya dilakukan pengukuran kadar trigliserida dengan tujuan untuk mengevaluasi potensi antidislipidemia dari ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) dalam konteks sindrom metabolik juga untuk menilai pengaruh variasi dosis ekstrak (50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB) dalam menurunkan kadar trigliserida, serta menentukan dosis optimal untuk pengendalian profil lipid.

Trigliserida merupakan salah satu jenis lemak yang berada di dalam darah dan berbagai organ tubuh lainnya. Trigliserida terbentuk dari gliserol dan lemak yang berasal dari makanan. Terdapat dua jalur dalam mentransportasikan trigliserida, yaitu jalur endogen dan jalur eksogen (Arifnaldi, 2014). Transportasi melalui jalur endogen yaitu trigliserida yang terbentuk dari asam lemak hasil pengubahan karbohidrat dalam hati akan dibawa melewati aliran darah dalam bentuk *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL). Transpostasi jalur eksogen yaitu trigliserida yang berada di dalam usus dikemas dalam kilomikron. Trigliserida dalam kilomikron tersebut akan mengalami penguraian yang diakibatkan oleh

enzim lipoprotein lipase (Arifnaldi, 2014). Kadar trigliserida dalam darah akan meningkat dikarenakan terjadinya peroksidasi lipid akibat jumlah radikal bebas dalam tubuh yang meningkat. Peningkatan radikal bebas tersebut dikarenakan proses sintesa asam empedu yang meningkat (Kinenda, 2017). Data pengujian disajikan pada Gambar 4.5 yang menunjukkan perubahan kadar trigliserida (mg/dL) pada lima kelompok perlakuan.



ERK: ekstrak rimpang kencur 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB

(*) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Normal ($p < 0,05$)

(β) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Positif ($p < 0,05$)

(α) Berbeda signifikan secara statistik dengan kelompok Allopurinol ($p < 0,05$)

Gambar 4. 5 Hasil Uji Kadar Trigliserida

Kadar trigliserida kelompok normal sedikit meningkat dari 35,18 mg/dL pada T0 menjadi 37,12 mg/dL pada T28. Sedangkan, pada kelompok positif terjadi peningkatan dari 37,44 mg/dL pada T0 menjadi 86,68 mg/dL pada T28. Pada T28 kadar trigliserida kelompok normal secara statistik berbeda bermakna dengan kelompok positif ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa induksi fruktosa dan kalium oksonat berhasil meningkatkan kadar trigliserida secara signifikan. Kalium oksonat digunakan untuk menginduksi hiperurisemia dan fruktosa digunakan untuk pemodelan sindrom metabolik pada tikus. Peningkatan signifikan kadar trigliserida pada kelompok positif sesuai dengan literatur yang menunjukkan bahwa hiperurisemia dan sindrom metabolik seringkali disertai dengan dislipidemia, termasuk peningkatan kadar trigliserida (Peng *et al.*, 2015).

Penurunan kadar trigliserida yang diamati dalam penelitian ini menunjukkan efektivitas Allopurinol dalam mengurangi komplikasi metabolik yang terkait dengan hiperurisemia, seperti yang ditunjukkan oleh studi sebelumnya (Johnson *et al.*, 2013). Hasil tersebut ditunjukkan pada tabel 4.9 penurunan kadar trigliserida kelompok allopurinol dari 36,46 mg/dL pada T0 menjadi 47,34 mg/dL pada T28. Perubahan ini signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok normal dan kalium oksonat.

Sementara itu, ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) pada kedua dosis menunjukkan penurunan kadar trigliserida dibandingkan kelompok positif, namun meningkat dibandingkan kelompok Normal dan Allopurinol. Hal ini menunjukkan bahwa ERK memiliki potensi untuk mengurangi trigliserida, tetapi tidak seefektif Allopurinol pada dosis yang diuji. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kencur memiliki sifat antihiperlipidemia, yang dapat berkontribusi pada penurunan kadar trigliserida (Subbaian & Balliah, 2020). Flavonoid dalam kencur diketahui memiliki efek menguntungkan pada metabolisme lipid (Liao *et al.*, 2023). Namun, jika dibandingkan antara dosis 50 mg/kgBB dengan 100 mg/kgBB, secara rata-rata efektivitas penurunan kadar trigliserida lebih baik ekstrak rimpang kencur dosis 100 mg/kgBB. Hal ini terjadi karena peningkatan dosis memberikan efek farmakologis yang lebih kuat karena konsentrasi zat aktif yang lebih tinggi dalam tubuh. Pada ekstrak rimpang kencur, flavonoid dan senyawa aktif lainnya dalam dosis yang lebih tinggi dapat lebih efektif dalam menghambat sintesis trigliserida atau meningkatkan pemecahan trigliserida.

Dengan dosis yang lebih tinggi ada saturasi lebih efektif pada reseptor target atau enzim yang terlibat dalam metabolisme lipid. Ini berarti lebih banyak molekul aktif yang bisa berikatan dan mengaktifkan atau menginhibisi jalur metabolik yang relevan, yang berkontribusi pada penurunan kadar trigliserida yang lebih signifikan. Menurut Liebert dan Kujawska, (2018) efek dosis respon pada senyawa tanaman sering menunjukkan bahwa peningkatan dosis hingga titik tertentu dapat meningkatkan efek terapeutik sebelum mencapai dosis toksik.

Adapun dosis toksik dari ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga*) telah diteliti dalam beberapa studi. Studi menunjukkan bahwa ekstrak etanol

rimpang kencur pada dosis akut tunggal hingga 5000 mg/kgBB tidak menunjukkan toksisitas yang signifikan terkait dengan morbiditas dan mortalitas. Dalam uji toksisitas subakut (pemberian dosis harian selama 30 hari), dosis hingga 1000 mg/kgBB masih dianggap aman dan tidak menunjukkan efek toksik yang signifikan. Namun, pada dosis yang lebih tinggi (3000 dan 5000 mg/kgBB), ditemukan kematian pada tikus, meskipun tidak ada perubahan signifikan pada berat badan, organ internal, atau tanda-tanda abnormalitas pada organ internal secara makroskopik dan mikroskopik (Wang *et al.*, 2021; Amuamuta *et al.*, 2017). Oleh karena itu, dosis hingga 1000 mg/kgBB dianggap sebagai dosis maksimum yang dapat ditoleransi untuk penggunaan lebih lanjut dalam evaluasi aktivitas farmakologinya. Berdasarkan studi tersebut, dapat disimpulkan bahwa dosis 100 mg/kgBB yang digunakan dalam penelitian ini berada jauh di bawah batas toksik yang dilaporkan dalam literatur, sehingga aman untuk digunakan pada model tikus sindrom metabolik tanpa risiko toksisitas yang signifikan.

Penurunan kadar trigliserida serum darah pada kelompok dosis uji dapat terjadi akibat efek dari senyawa yang terdapat pada ekstrak rimpang kencur yaitu flavonoid (Wang *et al.* 2023). Flavonoid dapat menurunkan sintesis kolesterol dengan cara menghambat kerja dari HMG-CoA reduktase, yang merupakan enzim yang berperan dalam pembentukan kolesterol di hati. Selain itu, flavonoid juga dapat menurunkan aktivitas enzim *acyl-coA cholesterol acyltransferase* (ACAT), yang merupakan enzim yang berperan dalam pengaturan absorpsi kolesterol di usus dan produksi lipoprotein di hati (Maryani *et al.*, 2016). Kandungan flavonoid juga dapat meningkatkan hidrolisis lipid oleh enzim lipase sehingga asam lemak, monogliserida, kolesterol diabsorpsi lewat sel mukosa usus dan lipid dapat dikeluarkan bersama feses yang mengakibatkan kadar kolesterol dan trigliserida menurun (Ilyas *et al.*, 2020).

Diet tinggi fruktosa telah diketahui sebagai salah satu faktor utama terjadinya sindrom metabolik baik secara langsung maupun tidak langsung. Hal tersebut akan mengganggu fungsi jaringan dan organ. Dampak bahaya secara langsung akibat asupan fruktosa adalah hasil metabolismenya di hati yaitu trigliserida dan asam lemak bebas yang memicu hipertrigliseridemia. Selanjutnya, fruktosa dan metabolitnya menyebabkan penurunan jumlah ATP di hati yang

memicu stress oksidatif. Hal tersebut berkaitan dengan meningkatnya inflamasi kronis, disfungsi endotel yang memperburuk sindrom metabolik dan disfungsi organ (Zhang *et al.*, 2017). Hasil ini menguatkan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa diet fruktosa meningkatkan kekakuan arteri serta denyut jantung dan menyebabkan hiperlipidemia (Hasimun *et al.*, 2019).

Hiperlipidemia merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan kenaikan salah satu atau lebih parameter: kadar kolesterol total, LDL, trigliserida dan atau penurunan HDL. Rasio kadar trigliserida terhadap kolesterol HDL sebagai estimasi indeks aterogenik, dapat memprediksi kekakuan arteri dan resiko kejadian kardiovaskular. Terdapat hubungan positif antara kenaikan rasio TG/HDL dengan kekakuan arteri. Semakin tinggi rasio menunjukkan semakin tinggi kekakuan arteri termasuk pada usia muda 18 tahun. Saat ini, kekakuan arteri (aorta) telah diketahui sebagai faktor penting prediktor risiko CDV (Hasimun dan Zakaria, 2019).

Hubungan antara kadar lipid serum dengan kekakuan arteri telah banyak diteliti dan dilaporkan. Salah satu mekanisme tersebut adalah adanya perkembangan plak aterosklerosis sebagai akibat adanya oksidasi kolesterol LDL (bersifat proinflamasi). Hal tersebut meningkatkan stress oksidatif yang berakibat hilangnya elastisitas arteri karena rusaknya komponen elastin pada arteri. Selain itu, hiperkolesterolemia sangat terkait dengan disfungsi endotel dan berkurangnya bioavailabilitas NO dalam darah (Hasimun dan Zakaria, 2019). Oleh karena itu, pentingnya pemantauan kekakuan arteri selain target kadar kolesterol yang harus dicapai oleh pasien hiperlipidemia yang menjalani terapi dengan obat-obat penurun kolesterol. Upaya menurunkan kadar kolesterol khususnya kadar trigliserida bermanfaat dalam menurunkan kekakuan arteri (Hasimun dan Zakaria, 2019).