

TESIS

**EFEK EKSTRAK BUNGA GEMITIR (*Tagetes erecta* L.)
TERHADAP KADAR PROFIL LIPID, *MALONDIALDEHYDE*
(MDA) DAN AKTIVITAS *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD)
RATTUS NORVEGICUS HIPERKOLESTEROLEMIA**



I Nyoman Bagus Aji Kresnapati
011814153005

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

TESIS

**EFEK EKSTRAK BUNGA GEMITIR (*Tagetes erecta* L.)
TERHADAP KADAR PROFIL LIPID, *MALONDIALDEHYDE*
(MDA) DAN AKTIVITAS *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD)
RATTUS NORVEGICUS HIPERKOLESTEROLEMIA**

**I Nyoman Bagus Aji Kresnapati
011814153005**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

PRASYARAT GELAR

**EFEK EKSTRAK BUNGA GEMITIR (*Tagetes erecta* L.)
TERHADAP KADAR PROFIL LIPID, *MALONDIALDEHYDE*
(MDA) DAN AKTIVITAS *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD)
RATTUS NORVEGICUS HIPERKOLESTEROLEMIA**

TESIS

Untuk Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**I Nyoman Bagus Aji Kresnapati
011814153005**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN
TESIS YANG TELAH DISAHKAN
PADA TANGGAL 29 APRIL 2021

Oleh

Pembimbing Utama



Prof. Dr. Indri Safitri Mukono, dr., MS.
NIP. 195306141981032001

Pembimbing Kedua



Dr. Siti Khaerunnisa, M.Si.
NIP. 198804262019113201

Mengetahui

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si.
NIP. 197009151998022001

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji
pada Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada tanggal 29 April 2021

Panitia Penguji:

Ketua : Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., M.S.,SpPK (K).

Anggota : 1. Prof. Dr. Indri Safitri Mukono, dr., MS.

2. Dr. Siti Khaerunnisa, M.Si.

3. Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si.

4. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : I Nyoman Bagus Aji Kresnapati

NIM : 011814153005

Program Studi : Ilmu Kedokteran Dasar

Judul Tesis : Efek Ekstrak Bunga Gemitir (*Tagetes erecta* L.) Terhadap Kadar Profil Lipid, *Malondialdehyde* (MDA) Dan Aktivitas *Superoxide Dismutase* (SOD) *Rattus norvegicus* Hiperkolesterolemia.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil karya peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain, tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa ada paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, Mei 2021



I Nyoman Bagus Aji Kresnapati
011814153005

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas karunia yang telah dilimpahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Efek Ekstrak Bunga Gemitir (*Tagetes erecta* L.) Terhadap Kadar Profil Lipid, *Malondialdehyde* (MDA) Dan Aktivitas *Superoxide Dismutase* (SOD) *Rattus norvegicus* Hiperkolesterolemia” ini dapat diselesaikan.

Terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Indri Safitri Mukono, dr., MS selaku pembimbing utama, atas peran dan jasanya meluangkan waktu, membimbing serta memberikan saran, yang dengan sabar mengajar dan memberikan pemahaman dalam penyusunan tesis ini. Terimakasih yang sebesar-besarnya juga kami ucapkan kepada Dr. Siti Khaerunnisa, M.Si selaku pembimbing kedua serta atas perannya mengajari kami, menjelaskan, memberikan bimbingan dengan sabar, memberikan bantuan dan memotivasi kami dalam menyelesaikan tesis ini. Terimakasih yang sebesar-besarnya juga kami ucapkan kepada Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia yang memberikan dana hibah penelitian tesis sehingga membantu kami dalam menyelesaikan tesis ini.

Banyak pihak yang juga berperan dalam penyusunan tesis ini, oleh karena itu, kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menjalani pendidikan di Universitas Airlangga.
2. Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Universitas Airlangga,

Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si dan KPS periode 2015-2020, Prof. Dr.Kuntaman, dr, MS, SpMK(K) beserta jajarannya, atas kesempatan dan kemudahan yang diberikan dalam pelayanan akademik selama pendidikan.

3. Koordinator IKD peminatan Biokimia saat ini, Dr. Ema Qurnianingsih, dr. M.Si, dan periode 2015-2020, Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS yang senantiasa mengarahkan dan membimbing selama pendidikan kami.
4. Dosen-dosen Departemen Biokimia dan IKD yang senantiasa memberikan ilmunya selama pendidikan kami.
5. Kedua Orang tua tercinta, Dr. Ir. Wayan Wariata, M.Si dan Nyoman Sowardini, kakak-kakak dr. Ni Wayan Suanita Kusumawardhani, Ni Made Paramita Budayaning Putri, Amd.Keb dan adik I Ketut Wisnuaji Jayawardhana, serta keluarga besar penulis atas doa dan bantuan moril sehingga penyusunan tesis ini bisa lancar.
6. Sahabat kontrakan, Angga, Anas, Bayu dan Dede yang senantiasa menemani penulis berdiskusi dan memberikan dukungan.
7. Sahabat-sahabat di Program Studi Magister IKD Angkatan 2018 atas bantuan dan kerjasamanya selama menjalani perkuliahan dan penyusunan tesis ini.
8. Sahabat-sahabat di IKD-Biokimia angkatan 2018, mbak Nia dan mbak Astari yang senantiasa memberikan masukan dan ide dalam penyusunan tesis ini.
9. Sahabat-sahabat alih jenjang S1 Biologi Medik, Universitas Nasional yang senantiasa menemani penulis selama menempuh pendidikan alih jenjang S1 Biologi Medik.
10. Sahabat-sahabat Program Studi D3 Analis Kesehatan, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan RI Mataram yang senantiasa menemani penulis

selama menempuh pendidikan D3 Analis Kesehatan.

11. Sahabat-sahabat Iis Rizka Afriani dan Fu'ad Elvi Syahrin yang senantiasa menemani penulis selama perkuliahan D3 hingga S1.
12. Seluruh pihak yang penulis tidak bisa sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan yang ada dalam penyusunan tesis ini, sehingga mengharapkan kritik dan masukan dari semua pihak agar dapat diperbaiki di masa mendatang. Akhir kata, semoga penyusunan tesis ini dapat bermanfaat dan memberikan kebaikan bagi kita semua.

Surabaya, April 2021

Penulis

RINGKASAN

EFEK EKSTRAK BUNGA GEMITIR (*Tagetes erecta* L.) TERHADAP KADAR PROFIL LIPID, *MALONDIALDEHYDE* (MDA) DAN AKTIVITAS *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD) *RATTUS NORVEGICUS* HIPERKOLESTEROLEMIA

Hiperkolesterolemia merupakan penyakit gangguan metabolisme lipid yang ditandai meningkatnya kadar kolesterol total dan *Low Density Lipoprotein* (LDL-C) di dalam darah. *World Health Organization* (WHO) di tahun 2008 menyebutkan, penderita hiperkolesterolemia pada orang dewasa di seluruh dunia sebesar 39% dan di Indonesia sebesar 35,9 % dan tiap tahunnya terus meningkat. Studi literatur menyebutkan, hiperkolesterolemia mengaktivasi *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) oksidase mitokondria sehingga menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), seperti *Anion Superoxide* ($O_2^{\cdot-}$).

Normalnya, terjadi keseimbangan *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti *Anion Superoxide* ($O_2^{\cdot-}$) terhadap sistem pertahanan seperti *Superoxide Dismutase* (SOD). Hiperkolesterolemia meningkatkan ROS *Anion Superoxide* ($O_2^{\cdot-}$) serta menurunkan sistem pertahanan seperti *Superoxide Dismutase* (SOD) sehingga memicu terjadinya stres oksidatif jaringan yang ditandai meningkatnya kadar *Malondialdehyde* (MDA). Metabolisme kolesterol diatur oleh Enzim *3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A* (HMG-CoA) *Reductase* dan sering menjadi target obat penurun hiperkolesterolemia seperti *simvastatin*, namun pengobatan jangka panjang dapat menyebabkan efek samping seperti kerusakan hati dan otot sehingga diperlukan pengobatan alternatif diantaranya bunga gemitir.

Bunga gemitir mengandung berbagai senyawa antioksidan seperti karotenoid, likopen, *quercetagetin* dan penelitian sebelumnya, yaitu pemberian ekstrak metanol bunga gemitir 200 dan 400 mg/kgBB dapat menurunkan kadar kolesterol total pada *Rattus norvegicus*. Penelitian ini sebagai efek preventif, yaitu pemberian *High Fat Diet* (HFD) dan ekstrak bunga gemitir dilakukan di hari yang bersamaan, namun untuk efek terapi yaitu ekstrak etanol bunga gemitir diberikan setelah hewan coba mengalami hiperkolesterolemia belum dilakukan, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Tujuan penelitian ini yaitu membuktikan apakah efek ekstrak etanol bunga gemitir dengan dosis berbeda (200, 400 dan 800 mg/kgBB) dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL-C, MDA serta meningkatkan kadar HDL-C dan aktivitas SOD pada *Rattus norvegicus* hiperkolesterolemia.

Jenis rancangan dalam penelitian ini yaitu *posttest only control group design*, merupakan penelitian *true experimental* dimana setelah kelompok di berikan *High Fat Diet* (HFD) dan *treatment* ekstrak etanol bunga gemitir, kemudian dilakukan pengambilan sampel kelompok tersebut. Penelitian ini diawali 48 ekor *Rattus norvegicus* diadaptasi selama 7 hari dan selanjutnya pembuatan model hewan coba *Rattus norvegicus* hiperkolesterolemia yaitu 35 hari pertama diberikan *High Fat Diet* (HFD) berturut-turut pada kelompok K+, P1, P2, P3, P4 dan pada hari 36 diperiksa kadar kolesterol darah yang diambil melalui ekor *Rattus norvegicus*. Pemberian *treatment* dilanjutkan di hari ke-37 hingga hari ke-50 yang terdiri dari *simvastatin* 10 mg/kgBB pada P1, ekstrak etanol bunga gemitir (*Tagetes*

erecta L) dosis 200, 400 dan 800 mg/kgBB berturut-turut pada P2, P3 dan P4. Hari ke 51 *Rattus norvegicus* dikorbankan untuk diperiksa kadar kolesterol total, LDL-C, HDL-C, SOD dan MDA. Hasil disajikan dalam bentuk rerata kadar antara kelompok perlakuan dan uji statistik dianalisis menggunakan *One Way ANOVA versi 25* dengan signifikansi $p < 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan secara bermakna kadar kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL-C), *Malondialdehyde* (MDA), *Superoxide Dismutase* (SOD), serta peningkatan secara tidak bermakna kadar *High Density Lipoprotein* (HDL-C). Hal ini disebabkan kandungan antioksidan likopen yang terdapat pada bunga gemitir dapat menekan aktivitas enzim *HMG-CoA Reductase* sehingga menurunkan biosintesis kolesterol beserta lipoprotein yang membawa kolesterol dari hati menuju peredaran darah (LDL-C). Penurunan kadar LDL-C menurunkan penumpukan kolesterol di jaringan yang dapat membentuk radikal bebas yang ditandai menurunnya kadar MDA. Selain likopen, *quercetagetin* yang terdapat pada bunga gemitir dan merupakan golongan flavonoid dapat meredam langsung radikal *Anion Superoxide* ($O_2^{\cdot-}$) sehingga mencegah terbentuknya radikal bebas di jaringan yang ditandai menurunnya aktivitas enzim *Superoxide Dismutase* (SOD) yang dimana enzim SOD dapat mengubah radikal *Anion Superoxide* ($O_2^{\cdot-}$) menjadi *Hidrogen Peroxide* (H_2O_2).

Pemberian ekstrak etanol bunga gemitir (*Tagetes erecta* L.) dengan dosis 200 dan 400 mg/kgBB selama 14 hari pada *Rattus norvegicus* hiperkolesterolemia dapat menurunkan kadar kolesterol total ($p=0,005$), LDL-C ($p=0,023$), MDA ($p=0,005$) dan SOD ($p=0,000$) secara bermakna ($p < 0,05$) serta meningkatkan kadar HDL-C namun tidak secara bermakna. Sedangkan pemberian ekstrak bunga gemitir dengan dosis 800 mg/kgBB justru meningkatkan kadar kolesterol, LDL-C, dan MDA. Ekstrak bunga gemitir (*Tagetes erecta* L.) dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL-C, MDA, dan aktivitas SOD, sehingga dapat disarankan sebagai alternatif terapi penurun hiperkolesterolemia.

SUMMARY

EFFECT OF GEMITIR FLOWER (*Tagetes erecta* L.) EXTRACT ON LIPID PROFILE, MALONDIALDEHYDE (MDA) AND SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) ACTIVITY *RATTUS NORVEGICUS* HYPERCHOLESTEROLEMIA

Hypercholesterolemia is a disease of lipid metabolism disorders characterized by increased levels of total cholesterol and *Low-Density Lipoprotein* (LDL-C) in the blood. Data *World Health Organization* (WHO) in 2008 stated that hypercholesterolemia in adults worldwide was 39% and in Indonesia it was 35.9% and each year continued to increase. A literature study states that hypercholesterolemia activates *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) mitochondrial oxidase to produce *Reactive Oxygen Species* (ROS), such as *Anion Superoxide* ($O_2^{\bullet-}$).

Normally, there is a balance of *Reactive Oxygen Species* (ROS) such as *Anion Superoxide* ($O_2^{\bullet-}$) in the defense system such as *Superoxide Dismutase* (SOD). Hypercholesterolemia increases ROS *Anion Superoxide* ($O_2^{\bullet-}$) and decreases defense systems such as *Superoxide Dismutase* (SOD), thereby triggering tissue oxidative stress marked by increased levels of *Malondialdehyde* (MDA). Cholesterol metabolism is regulated by *Enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A* (HMG-CoA) reductase and is often the target of anti-hypercholesterolemic drugs such as simvastatin, but long-term treatment causes side effects such as liver and muscle damage so alternative treatments are needed including marigold flowers.

Marigold flowers contain various antioxidant compounds such as carotenoids, lycopene, *quercetagenin*, and previous research, giving marigold flower methanol extract 200 and 400 mg / kgBW reduced total cholesterol levels in *Rattus norvegicus*. This research is a preventive effect, the *High Fat Diet* (HFD) and marigold flower extract are given on the same day, but the therapeutic effect is that the ethanol extract of the marigold flower is given after *Rattus norvegicus* has hypercholesterolemia has not been carried out, so further research is needed. This study aims to prove whether the effect of ethanol extract of marigold flowers with different doses (200, 400, and 800 mg/kgBW) can reduce level of total cholesterol, LDL-C, MDA and increase HDL-C level and SOD activity in hypercholesterolemia's *Rattus norvegicus*.

The research design was true experimental with *posttest only control group design*, when after the groups was given the *High Fat Diet* (HFD) and ethanol extract of the gemitir flower, then blood samples from that group are taken. This study started with 48 *Rattus norvegicus* which adapted for 7 days and then the hypercholesterolemia model of *Rattus norvegicus* was given the *High Fat Diet* (HFD) for 35 days to K+, P1, P2, P3, P4 group respectively, and on day 36, total cholesterol level was checked by took samples from *Rattus norvegicus*'s tail. The administration was continued on day 37 to day 50, which consist of *simvastatin* 10 mg/kgBW in P1, ethanol extract of gemitir flower (*Tagetes erecta* L.) with dose 200, 400, 800 mg/kgBW for P2, P3, P4 respectively. On Day 51, *Rattus norvegicus* was sacrificed to examine its total cholesterol, LDL-C, HDL-C, SOD and MDA level.

The results were then presented in the mean levels among the treatment groups and the data were analyzed using *One Way ANOVA* version 25 with a significance of $p < 0.05$.

The results showed a significant decrease in total cholesterol level, *Low-Density Lipoprotein* (LDL-C), *Malondialdehyde* (MDA), *Superoxide Dismutase* (SOD), as well as an insignificant increased in level of *High-Density Lipoprotein* (HDL-C). This is because the antioxidant lycopene in marigold flowers inhibits the activity of the *HMG-CoA Reductase* enzyme which causes a decreased in the biosynthesis of cholesterol and lipoproteins which transport cholesterol from the liver to the bloodstream (LDL-C). The decrease in LDL-C levels reduces the buildup of cholesterol in the tissue to form free radicals which are indicated by decreased MDA levels. *Quercetagenin* in marigold flowers and is a flavonoid group that can directly reduce *Anion Superoxide* ($O_2^{\cdot-}$) radicals so as to prevent the formation of free radicals in tissues which is shown to decrease the activity of the *Superoxide Dismutase* (SOD) enzyme where the SOD enzyme changes the *Anion Superoxide* radical ($O_2^{\cdot-}$) to *Hydrogen Peroxide* (H_2O_2).

Administration ethanol extract of gemitir flower (*Tagetes erecta* L.) at a dose of 200 and 400 mg/kgBW for 14 days on hypercholesterolemic *Rattus norvegicus* can reduce total cholesterol levels ($p = 0.005$), LDL-C ($p = 0.023$), MDA ($p = 0.005$) and SOD ($p = 0.000$) significantly ($p < 0.05$) and increased HDL-C levels but not significantly. Marigold flower extract (*Tagetes erecta* L.) can reduce levels of total cholesterol, LDL-C, MDA, and SOD activity, so it can be suggested as an alternative therapy for reducing hypercholesterolemia.