

EFEK KOMBINASI EKSTRAK AIR DAUN *Physalis angulata* DAN ALBUMIN TERHADAP KADAR SERUM HIGH DENSITY LIPOPROTEIN PADA TIKUS STRAIN WISTAR (*Rattus norvegicus*) PASCA OVARIEKTOMI

Christian Ambrosius S¹, Nur Permatasari², dan Bayu Lestari³

1. Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

2. Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

3. Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Keadaan pasca menopause adalah berhentinya siklus menstruasi pada perempuan secara permanen karena ovarium sudah tidak memproduksi estrogen selama 12 bulan atau lebih. Keadaan ini menyebabkan turunnya kadar HDL dan menyebabkan keadaan hipoalbuminemia yang dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular. Pemberian *hormone replacement therapy* untuk mengatasi gejala pasca menopause masih memiliki keterbatasan karena mampu meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara, kanker endometrium, dll. Ekstrak air daun *Physalis angulata* diduga mengandung withanolides yang menunjukkan aktivitas estrogenik. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek kombinasi ekstrak air daun *Physalis angulata* dan albumin sebagai terapi untuk mengatasi turunnya kadar HDL pada tikus pasca ovariektomi. Ovariektomi adalah operasi pengangkatan ovarium secara bilateral untuk untuk menciptakan keadaan menopause pada tikus. Tikus dibagi menjadi 7 kelompok, 1 kelompok kontrol negatif (N), 2 kelompok kontrol positif dengan durasi keadaan ovariektomi yang berbeda (OVX5 dan OVX9), dan 4 kelompok perlakuan yang diberi terapi selama 4 minggu setelah 5 minggu keadaan ovariektomi dan terdiri dari 3 kelompok yang diberi kombinasi ekstrak air daun physalis dengan dosis albumin yang meningkat secara bertahap (D1, D2, D3) dan 1 kelompok yang diberi ekstrak air daun physalis saja (C). Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kadar HDL tikus OVX5 memiliki kadar HDL yang lebih tinggi dibanding tikus kelompok N dan OVX9. Kelompok D1 memiliki rata-rata kadar HDL yang lebih tinggi dibanding kelompok terapi lainnya. pada Hasil uji signifikansi dengan *One-Way ANOVA* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dan kontrol positif, juga antara kelompok yang diberi terapi dan kontrol positif OVX9. Uji korelasi *Pearson* menunjukkan bahwa penambahan dosis albumin menunjukkan hubungan yang sangat lemah, tidak signifikan dan berkorelasi negatif terhadap peningkatan kadar HDL serum tikus. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa formulasi kombinasi ekstrak air daun *Physalis angulata* dan albumin tidak mampu meningkatkan kadar HDL serum tikus *Rattus norvegicus* pasca ovariektomi secara signifikan.

Keyword: Albumin, HDL, Ovariektomi, Pasca menopause, *Physalis angulata*

COMBINATION EFFECT OF *Physalis angulata* EXTRACT AND ALBUMIN TOWARDS HIGH DENSITY LIPOPROTEIN SERUM LEVEL IN WISTAR STRAIN RATS (*Rattus norvegicus*) POST OVARECTOMY

Christian Ambrosius S¹, Nur Permatasari², dan Bayu Lestari³

1. Bachelor of Medicine Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya

2. Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya

3. Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya

Postmenopause is a condition which menstruation cycle stops permanently because ovaries has no longer produced estrogen for 12 months or more. This condition leads to decrement of HDL level and causing hypoalbuminemia which increase cardiovascular disease risk. Hormone replacement therapy to treat postmenopausal syndrome still has some limitations such as increasing risk of breast cancer, endometrial cancer, etc. *Physalis angulata* leaf extract is suggested contains withanolides which shows estrogenic activity. This research aims at proving the effect of combination of *Physalis* leaf extract with albumin as a therapy to overcome decreasing level of HDL in post ovariectomized rats. Ovariectomy is a surgical procedure to remove ovaries bilaterally to create menopausal condition in rats. Rats then were divided into 7 groups, 1 negative control group (N), 2 positive control groups with difference in duration of ovariectomy condition (OVX5 and OVX9), and 4 treatment groups whom were given therapies for 4 weeks after 5 weeks of ovariectomy condition which consist of 3 groups which were given combination of physalis leaf extract and albumin therapy with increment in albumin dose (D1, D2, D3) and 1 group that was given with physalis leaf extract only (C). Result of this research showed that group OVX5 has higher average of HDL level compared to group N and OVX9. Group D1 has higher average of HDL level compared to other group. One-Way ANOVA significancy test shows that there are no significant difference between negative control group with positive control groups, and between treatment groups with positive control group OVX9. Pearson correlation test also shows that increment of albumin dose has very weak and insignificant correlation and negative correlation towards increment of HDL level of rat serum. Therefore, it can be concluded that combination of physalis leaf extract and albumin cannot increasing HDL level of post ovariectomized *Rattus norvegicus* in a significant manner.

Keyword: Albumin, HDL, Ovariectomy, *Physalis angulata*, Postmenopause

PENDAHULUAN

Menopause adalah berhentinya siklus menstruasi secara permanen. Menopause terjadi karena ovarium sudah tidak melakukan produksi estrogen dan progesterone sehingga terjadi turunnya kadar estrogen dan progesterone wanita menopause¹. Bila tidak terjadi menstruasi (amenorrhea) selama 12 bulan, maka wanita itu sudah memasuki masa pasca menopause. Tambah lama pasca menopause dapat meningkatkan insiden terjadinya aterosklerosis, osteoporosis, meningkatnya indeks aterogenik dan juga dislipidemia².

Dislipidemia itu suatu kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan meningkat maupun menurun fraksi lipid dalam darah. Perubahan fisiologis yang terjadi pada wanita pascamenopause salah satunya adalah profil lemak yang mengarah ke sifat - sifat aterogenik seperti :meningkatnya trigliserida (TG), naiknya kolesterol total, naiknya *low density lipoprotein* (LDL), dan toerunnya HDL yang memiliki peran dalam timbulnya penyakit kardiovaskuler³. Hal ini disebabkan karena menurunnya produksi estrogen yang memiliki efek kardioprotektif dengan menjaga kadar HDL tetap tinggi dan kadar LDL dan TG tetap rendah⁴.

High Density Lipoproteins adalah partikel lipoprotein terkecil juga terpadat yang membawa kolesterol dari bagian tubuh laen untuk dimetabolisme di liver yang kemudian diekskresikan melalui empedu⁵. Pada wanita pasca menopause, defisit estrogen menyebabkan aktivitas enzim hepatic lipase mencapai titik tertinggi dan meningkatkan katabolisme dari HDL. Didapati juga penurunan Apolipoprotein A-1 yang merupakan konstituen protein terbesar dari HDL dan berperan dalam maturasi HDL. Demikian, wanita pasca menopause terdapat penurunan konsentrasi HDL plasma⁶. Penurunan kadar HDL dalam plasma menyebabkan akumulasi berlebih dari kolesterol pada jaringan perifer dan menghambat klirens kolesterol dari dinding pembuluh darah dan meningkatkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular⁷. Pada penanganan

postmenopausal syndrome, terapi yang biasa digunakan adalah estrogen sebagai terapi sulih hormone/*hormone replacement theraphy* (HRT) yang bertujuan meringankan gejala – gejala menopause dan mencegah osteoporosis. Namun, pemberian HRT dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara, kanker endometrium, penyakit tromboemboli vena, stroke dan kanker ovarium⁸. Untuk atasi masalah – masalah yang banyak tersebut, para peneliti mengembangkan studi terkait keefektifan fitoestrogen yang memiliki fungsi seperti estrogen⁹.

Fitoestrogen adalah senyawa yang punya struktur menyerupai 17- β estradiol dan bersumber dari tumbuhan. Senyawa ini berikatan dengan reseptor estrogen. Fitoestrogen yang sejauh ini ditemukan kebanyakan bersumber dari kacang-kacangan, seperti genistein dan daidzein¹⁰. Pada Penelitian Lestari *et al* (2016), diduga bahwa fitoestrogen jenis physalin dan withanolides terdapat pada ekstrak methanol daun tanaman ceplukan atau *Physalis* sp.

Physalis atau ceplukan merupakan tanaman tumbuh liar dan tumbuh bersama dengan herba dan semak – semak. *Physalis* biasanya digunakan sebagai obat pencahar, antihelmintik, antispasmodik, diuretik, sedatif, analgesik dan antipiretik. Ekstrak *Physalis* juga memiliki keamanan penggunaan yang baik berdasarkan hasil uji toksisitas akut dan subkronik¹¹ menurut berbagai penelitian. Ekstrak daun *Physalis* mengandung withanolides yang menunjukkan aktivitas estrogenik pada tikus yang telah diovariectomi¹². Penelitian *in vivo* menggunakan hewan model menopause menunjukkan pemberian ekstrak methanol *Physalis* secara signifikan memperbaiki beberapa *postmenopausal syndrome* seperti tekanan darah, volume air mata serum lipid, dan perilaku depresif¹³ derajat kecemasan⁹, fibrosis jantung¹². Menurut Permatasari *et al* (2010), terlihat adanya kesamaan cara kerja antara ekstrak *Physalis minima* dan 17- β estradiol, sehingga *P.minima* mungkin dapat digolongkan sebagai fitoestrogen dan diusulkan jadi sumber fitoestrogen baru.

Penelitian Huang *et al* (2011) menunjukkan bahwa pemberian flavonoid genistein pada tikus mampu meningkatkan kadar serum asam urat. Hal ini menunjukkan bahwa keamanan penggunaan flavonoid genistein masih terbatas karena kadar asam urat yang tinggi/hiperurisemia merupakan faktor resiko timbulnya gout, disfungsi renal, penyakit kardiovaskuler, hipertensi, hiperlipidemi, diabetes dan sindroma metabolik¹⁴. Untuk itu, diperlukanlah pengembangan obat berbasis fitoestrogen ini untuk mengatasi berbagai permasalahan pada terapi *postmenopausal syndrome* yang sudah ada.

Albumin merupakan protein plasma yang berjumlah sekitar 50% dari seluruh serum protein. Albumin berfungsi untuk menjaga tekanan osmotik plasma, mengikat kation, hormon¹⁵ dan juga meningkatkan kadar kalsium pada daerah diafisis tulang yang memineralisasi tulang¹⁶. Pada pengembangan sediaan obat, albumin merupakan carrier obat yang serbaguna, selain untuk terapi protein, juga mampu meningkatkan bioavailabilitas dan juga *half-life* obat¹⁵. Total serum protein dan kadar albumin menurun secara signifikan pada wanita menopause¹⁷. Pada penelitian yang dilakukan Pandey *et al* (2016), keadaan hipoalbuminemia pada nephrotic syndrome memiliki korelasi dengan gangguan profil lipid darah (HDL, LDL, TG).

Ovariektomi adalah tindakan operasi pengangkatan ovarium, oviduk, dan ujung dari cornu uteri secara bilateral. Ovariektomi merupakan metode paling akurat untuk model menopause pada wanita yang paling ideal untuk mengevaluasi efek spesifik dari hilangnya hormone gonadal¹⁸. Keberhasilan ovariektomi dilihat dari penurunan kadar estradiol serum dan penurunan kadar FSH yang terjadi 5 minggu setelah ovariektomi¹⁹.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek kombinasi ekstrak air daun *Physalis angulata* dan albumin sebagai obat untuk mengatasi turunnya kadar HDL pada tikus *Rattus novergicus* pasca ovariektomi.

BAHAN DAN METODE

Alat yang digunakan penelitian ini adalah kandang plastik berukuran 45 cm x 30 cm x 15 cm yang sudah diberi label sesuai kelompok perlakuan dan kontrol, botol air minum tikus, timbangan neraca digital merk Sartorius Melter, baskom, sonde hewan coba, gunting bedah, handscoon nitril, tali kur, spuit 1 cc merk Terumo untuk injeksi ketamine, jarum pentul, ketamine dosis 40 mg/kg BB 100 mL, silet, betadine, catgut plain + jarum, nebacetin powder, pinset anatomis, alkohol 70%, gentamisin intramuscular dosis 60-80 mg/kg BB, kassa steril, plester, kapas 500 g, papan alas, spuit 10 cc merk Terumo untuk ambil sampel darah, tabung vacutainer plain, Thermo Scientific CL 10 Centrifuge, microtube, pipet tetes, tabung reaksi, air keran, dan ABX Pentra HDL Direct 100 CP.

Tikus yang dipakai dalam penelitian ini adalah tikus *Rattus novergicus* galur Wistar dengan jenis kelamin betina, usia 12 minggu, dengan berat badan $\pm$ 200 gram, memiliki fisik sehat dan bisa dilihat dari tanda – tanda yaitu mata jernih, rambut putih mengkilap dan tidak rontok, aktif bergerak dan feses tidak lembek. Tikus pada penelitian ini diperoleh dari fakultas Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati Institut Teknologi Bandung. Bahan simplisia (bubuk kering) diperoleh dari bibit tanaman dari Universitas Brawijaya yang berumur 3 bulan dan albumin bubuk diperoleh dari PT Ismut Makassar.

Penentuan Jumlah Sampel

Berdasarkan rumus Federer (1977) untuk menentukan estimasi jumlah sampel per kelompok perlakuan, digunakanlah rumus $(n-1)(t-1) \geq 15$, dimana n adalah jumlah sampel, dan t adalah jumlah kelompok perlakuan. Jumlah kelompok pada penelitian ini ada 7, sehingga didapatkan minimal hewan coba 4 hewan coba/kelompok.

Pembuatan Ekstrak Air Daun *Physalis* dan Penyediaan albumin

Bahan simplisia daun (bubuk kering) didapat dari bibit tanaman UB yang

berumur 3 bulan dan dikeringkan menggunakan oven. Simplisia kemudian ditimbang (5 g) kemudian ditambah air mendidih (100°C) sebanyak 5 ml, ditunggu selama 1 jam kemudian disaring. Sisa ekstraksi kembali di ekstraksi dengan proses yang sama sebanyak 2 kali. Hasil saringan dicampur dan disimpan pada suhu 4°C.

Pemberian albumin untuk dosis 1,2,dan 3 secara berturut turut adalah 3,3 g/kgBB, 6,7 g/kgBB, dan 10 g/kgBB, yang kemudian dikombinasi dengan ekstrak air daun physalis dengan dosis 1500 mg/kgBB.

Prosedur Ovariektomi Tikus

Tikus dianestesi menggunakan ketamine dosis 40 mg/kg BB secara intramuskular. Rambut dicukur di area abdomen kira – kira 4 cm² di garis imajiner ovarium dan kulit dioles dengan betadine dan alcohol 70% menggunakan kapas kemudian dilakukan insisi lateral paralumbar. Ovarium sekaligus dengan oviduknya diambil, dan di ligasi di bagian cornu uteri. Kemudian kulit ditutup kembali dan dijahit dengan benang catgut dan ditutup dengan kassa steril. Pada hari ke 1,2, dan 3, tikus diberikan suntikan gentamisin dengan dosis 60 – 80 mg/kgBB.

Pembagian Kelompok Hewan Coba

Keseluruhan tikus yang sudah diovariektomi dibagi dalam 6 kelompok. Pada kelompok ovariektomi, diberikan ekstrak air physalis tunggal atau kombinasi dengan albumin diberikan pada minggu keempat pasca ovariektomi dan diberikan selama 4 minggu. Kelompok penelitian terdiri dari i) Kelompok tikus normal tanpa perlakuan (N), ii) keadaan ovariektomi selama 5 minggu (OVX5), iii) keadaan ovariektomi selama 9 minggu (OVX 9), iv) keadaan ovariektomi selama 5 minggu + ekstrak air physalis (EAP) 1500 mg/kgBB (C), (v),(vi),(vii) ovariektomi 5 minggu + EAP 1500 mg/kgBB + albumin dengan dosis : 3,3 g/kgBB (D1) , 6,7 g/kgBB (D2), 10 g/kgBB (D3).

Pemberian Perlakuan

Pemberian ekstrak air daun *Physalis angulata* (1500 mg/kgBB) dan formulasi kombinasi ekstrak air daun *Physalis angulata* dan albumin dosis 1 (3,3 g/kgBB), 2 (6,7 g/kgBB), 3 (10 g/kgBB) diberikan dengan alat sonde hewan coba selama 4 minggu mulai dari minggu ke 6 sampai minggu 9 secara intra gastrik.

Pembedahan untuk Memperoleh Sampel

Tikus di euthanasia menggunakan ketamine 40 mg/kgBB. Tikus diposisikan membentangkan keempat kakinya pada papan bedah dan difiksasi menggunakan jarum pentul pada keempat kakinya. Dilakukan insisi lapisan terluar kulit tikus dengan gunting lurus dan pisau bedah. Dilakukan insisi lapisan peritoneal dari daerah abdominal hingga toraks. Dilakukan suction darah tikus langsung pada ventrikel dextra tikus,kemudian spesimen darah dimasukkan dalam vacuntainer plain.

Pengukuran Kadar HDL Serum Darah

Sampel darah yang telah diperoleh dalam vacutainer disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rotation per minute (rpm) untuk memperoleh serum darah menggunakan alat Thermo Scientific tipe Heraeus Labofuge 300. Setelah selesai, serum diambil menggunakan pipet tetes dan letakkan di dalam microtube tanpa menyentuh lapisan eritrosit yang sudah tersedimentasi. Pengukuran kadar HDL dilakukan menggunakan minimal 1 cc serum darah tikus yang telah disentrifugasi. Pengukuran kadar HDL serum menggunakan alat ABX Pentra HDL Direct 100 CP yang merupakan metode homogen untuk menghitung kadar HDL di dalam serum.

Analisis Data

Analisis data statistik yang digunakan adalah Pearson Correlation Test , One Way Anova, dan Post Hoc LSD dengan tingkat signifikasi 0,05 (p value = 0,05) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,50$).

HASIL

Hasil Pengukuran Kadar HDL Serum Tikus dapat dilihat pada Tabel 1

Uji Normalitas Data dan Homogenitas Varian

Pada penelitian ini, analisa data dilakukan menggunakan program SPSS for Windows versi 24.00. Uji normalitas dilakukan untuk menilai sebaran data berdistribusi normal atau tidak. Uji normalitas dilakukan menggunakan Shapiro-Wilk Test. Jika nilai signifikansi $>0,05$, maka data berdistribusi normal. Pada uji Shapiro-Wilk, diperoleh bahwa data kadar HDL plasma tikus terdistribusi secara normal dengan nilai $p=0,119$. Uji homogenitas varian berdasarkan hasil uji Levene, didapatkan nilai $p=0,066$ sehingga dapat dikatakan data homogen. Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa sampel berdistribusi normal dan memiliki variasi homogen sehingga dapat dilakukan uji statistik parametrik yaitu uji One-way ANOVA.

Uji One-Way Anova

Uji One-Way Anova dilakukan sebanyak 2 kali. Pertama, untuk mengetahui pengaruh adanya perbedaan perlakuan antara kelompok tikus normal (kontrol negatif), kelompok tikus OVX5 dan OVX9 (kontrol positif) terhadap kadar HDL serum tikus. Berdasarkan hasil uji One Way-Anova, data kadar HDL serum diperoleh nilai Sig atau $p\text{-value}=0,082$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan secara signifikan antara perlakuan ovariectomi dengan kadar HDL serum tikus. Kedua, untuk mengetahui adanya perbedaan perlakuan antara kelompok tikus OVX9 (kontrol positif), kelompok D1,D2,D3, dan C terhadap kadar HDL serum tikus. Berdasarkan hasil uji One Way-Anova, data kadar HDL plasma diperoleh nilai Sig atau $p\text{-value}=0,633$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh secara signifikan antara perlakuan dengan kadar HDL serum tikus

Uji Post Hoc LSD

Uji Post Hoc Multiple Comparison dilakukan untuk dapat mengetahui perbandingan dua sampel antara kontrol negatif dan kontrol positif (OVX5 dan OVX9), serta antara kelompok kontrol positif OVX9 dan perlakuan (C,D1,D2,D3). Data hasil uji Post Hoc dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2 dan dapat disimpulkan bahwa : antara kelompok kontrol negatif dan kontrol positif OVX5 terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,028$), antara kontrol negative dan OVX9 tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,205$), antara kontrol positif OVX9 dan OVX5 tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,273$), antara kontrol positif OVX9 dengan perlakuan (D1,D2,D3,C) tidak terdapat perbedaan yang signifikan, dan antar kelompok perlakuan (D1,D2,D3,C) tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Uji Korelasi Pearson

Uji korelasi Pearson ditujukan untuk mengetahui hubungan antara dosis albumin dalam berbagai dosis terhadap kadar HDL serum tikus. Jika hasil uji korelasi Pearson mendekati angka 1, berarti hubungan antar variabel semakin kuat. Selain itu, jika hasil menunjukkan angka positif, berarti hubungan antar variabel memiliki korelasi positif. Sebaliknya, jika hasil menunjukkan angka negatif, maka hubungan antar variabel memiliki korelasi negatif. Hasil uji korelasi Pearson diperoleh angka signifikansi antara dua variabel yaitu 0,08 ($p<0,05$) yang berarti terdapat hubungan yang sangat lemah antara pemberian berbagai dosis albumin terhadap peningkatan kadar HDL serum tikus. Didapatkan juga koefisien korelasi antara pemberian berbagai dosis albumin dengan kadar HDL sebesar -0,400; yang merupakan bilangan negatif sehingga hal ini menunjukkan bahwa penambahan dosis albumin memiliki korelasi negative terhadap peningkatan kadar HDL serum tikus.

PEMBAHASAN

Kadar HDL Tikus Rattus novergicus Strain Wistar pada Kontrol Negatif dan Kontrol Positif OVX5 dan OVX9

Uji *One-Way Anova* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari ovariectomi terhadap kadar HDL serum tikus OVX5 dan OVX9 ($p = 0,082$). Hal ini mungkin disebabkan karena adanya perbedaan metabolisme HDL pada tikus dan manusia, dimana pemberian estrogen menurunkan kadar HDL dan LDL serum²⁰.

Kadar HDL Tikus Rattus novergicus Strain Wistar pada perlakuan C,D1,D2,dan D3

Pemberian ekstrak *Physalis angulata* yang mengandung fitoestrogen Withanolides, baik pemberian tunggal maupun dikombinasi dengan albumin dalam berbagai dosis justru menyebabkan turunnya kadar HDL pada tikus. Berdasarkan penelitian Lundeen *et al* (1997), estrogen secara drastis menurunkan kadar LDL dan HDL plasma pada tikus. Dengan demikian, diketahui bahwa salah satu kelemahan dari model tikus adalah hanya berguna untuk mengevaluasi efek estrogen dalam menurunkan kadar LDL. Hal ini disebabkan karena pada tikus, bentuk kolesterol yang paling dominan adalah HDL (sekitar 60 – 70% dari keseluruhan total kolesterol). Tetapi, baik kadar LDL maupun HDL menurun setelah pemberian terapi estrogen. Salah satu mekanisme yang dapat menjelaskan perbedaan metabolisme HDL pada tikus adalah bahwa HDL pada tikus memiliki jumlah Apoprotein E yang lebih tinggi daripada HDL manusia. Reseptor LDL tikus memiliki afinitas yang tinggi terhadap Apoprotein E. Ketika berikatan dengan reseptor LDL, HDL akan diinternalisasi melalui endositosis diperantarai-reseptor²¹. Selain itu, pemberian estrogen juga meningkatkan aktifitas reseptor LDL. Sehingga, partikel HDL yang mengandung Apoprotein E segera dieliminasi dari darah lebih banyak dibandingkan pada manusia setelah pemberian terapi estrogen.

Mekanisme kedua yang mungkin terlibat terhadap menurunnya kadar HDL pada tikus adalah keterlibatan estrogen terhadap enzim – enzim yang mempengaruhi metabolisme HDL. Estrogen mampu mengurangi aktivitas lipoprotein lipase (LPL) pada tikus. Berkurangnya aktivitas LPL menurunkan kadar HDL plasma. Hal ini disebabkan karena lipoprotein lipase berfungsi untuk mengkatalisis hidrolisis trigliserida dari triglyceride-rich lipoprotein (TGRL) seperti kilomikron dan very low density lipoprotein (VLDL) yang menghasilkan free fatty acid. Setelah hidrolisis TGRL oleh LPL, sisa – sisa permukaan seperti kolesterol bebas, apoprotein, dan fosfolipid diproduksi, yang memiliki peran sebagai substrat dalam maturasi partikel HDL²². Juga, hepatic lipase, yang mengalami *down-regulation* setelah pemberian terapi estrogen pada manusia, tidak diregulasi pada tikus. Sehingga, untuk meneliti efek estrogen terhadap metabolisme HDL, tidak bisa menggunakan model hewan tikus²⁰.

Terkait dengan formulasi albumin, hasil korelasi pearson menunjukkan korelasi yang negatif. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis albumin yang diberikan, akan berdampak kepada semakin menurunnya kadar HDL. Hal ini disebabkan karena albumin dapat mengikat hormone steroid dengan spesifisitas yang terbatas dan afinitas yang rendah, tetapi karena konsentrasinya yang tinggi di dalam plasma darah dan jumlahnya yang relatif konstan, maka albumin mampu memengaruhi fluktuasi hormon steroid dan fraksi bebasnya²³. Estrogen yang terikat albumin juga aktif secara biologis²⁴. Sehingga, semakin banyak fitoestrogen yang diregulasi oleh albumin, maka fitoestrogen yang berikatan dengan reseptor estrogen akan semakin banyak dan akan semakin menurunkan kadar HDL dengan jumlah yang lebih besar.

	Kontrol Negatif (N)	Kontrol Positif (OVX5)	Kontrol Positif (OVX9)
Kontrol Negatif (N)	-	0,028	0,205
Kontrol Positif (OVX5)	0,028	-	0,273
Kontrol Positif (OVX9)	0,205	0,273	-

Tabel 1. Hasil Uji *Post Hoc* LSD (Kontrol Negatif, Kontrol Positif OVX 5 dan Kontrol Positif OVX 9)

	Kontrol Positif (OVX9)	D1	D2	D3	C
Kontrol Positif (OVX9)	-	0,238	0,690	0,810	0,873
D1	0,238	-	0,121	0,160	0,183
D2	0,690	0,121	-	0,873	0,810
D3	0,810	0,160	0,873	-	0,936
C	0,873	0,183	0,810	0,936	-

Tabel 2. Hasil Uji *Post Hoc* LSD (Kontrol Positif OVX 9, Kelompok Perlakuan Ceplukan, D1,D2,D3)

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak *Physalis angulata* kurang efektif dalam meningkatkan kadar HDL serum tikus *Rattus novergicus* yang diovariectomi. Juga, penambahan dosis albumin secara bertingkat (3,3 g/kgBB, 6,7 g/kgBB, dan 10 g/kgBB) yang diberikan pada formulasi kombinasi dengan ekstrak *Physalis angulata* 1500 mg/kgBB memiliki korelasi negative dengan meningkatnya kadar HDL serum tikus *Rattus novergicus* strain Wistar yang diovariectomi.

SARAN

Diperlukan model hewan coba lain yang memiliki metabolisme HDL yang hamper menyerupai metabolisme HDL manusia

untuk melakukan uji efektivitas fitoestrogen terhadap kadar HDL serum pasca ovariektomi. Selain itu, diperlukan juga penelitian lebih lanjut tentang zat – zat selain withanolides yang berpotensi sebagai fitoestrogen dari tanaman *Physalis angulata*, maupun fitoestrogen withanolides dari tanaman lain yang dapat meningkatkan kadar HDL pada keadaan pasca menopause atau pasca ovariektomi.