

**PENGARUH PEMBERIAN VCO (*Virgin Coconut Oil*)
TERHADAP KADAR KOLESTEROL HDL,
LDL DAN IL-6**

**(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Jantan dengan
Hiperkolesterol)**

Tesis



Magister Ilmu Biomedik

Meli Maulidia
MBK 19.14.01.0156

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2021**

**PENELITIAN
PENGARUH PEMBERIAN VCO TERHADAP KADAR
KOLESTEROL HDL, LDL, DAN IL-6**

(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Jantan dengan Hiperkolesterol)

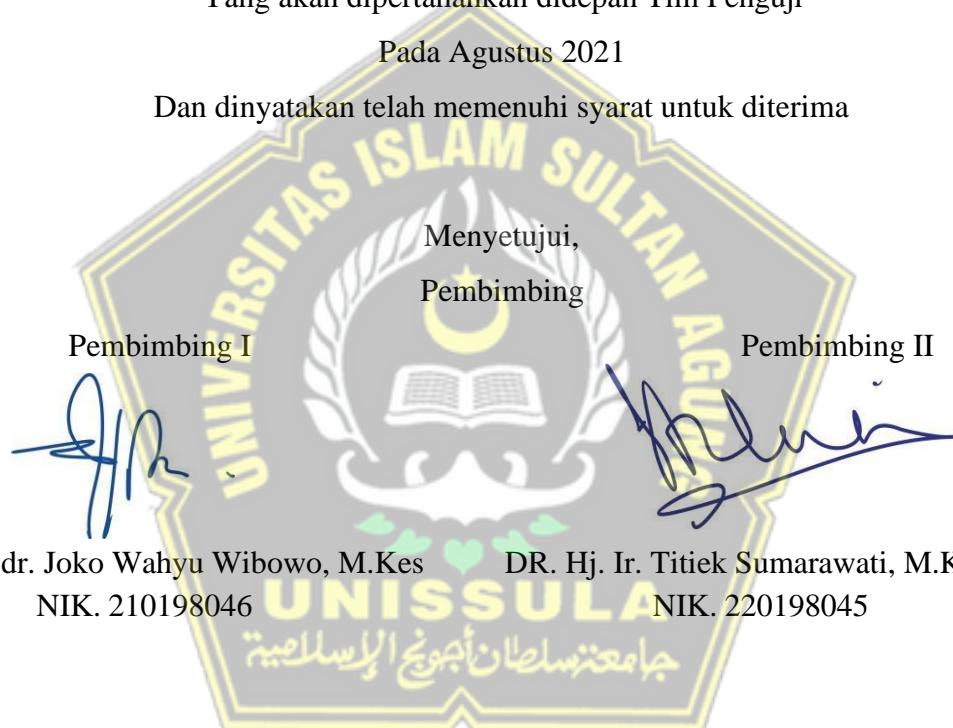
Disusun oleh :

**Meli Maulidia MBK
19.14.01.0156**

Yang akan dipertahankan didepan Tim Penguji

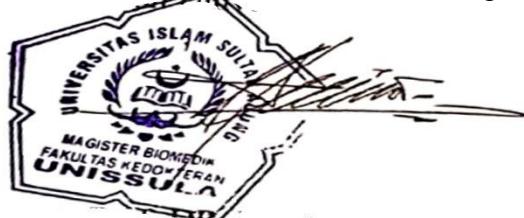
Pada Agustus 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima



Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang



Assoc. Prof. DR. dr. Agung Putra, Msi. Med

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.



RIWAYAT HIDUP

1. Identitas Diri

Nama : Meli Maulidia
Tempat / tanggal lahir : Pemalang, 25 Februari 1991
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

2. Riwayat Pendidikan Formal

1. SDN 02 Tanahbaya : Lulus tahun 2002
2. SMPN 02 Randudongkal : Lulus tahun 2005
3. SMAN 01 Randudongkal : Lulus tahun 2008
4. S1 Kedokteran Umum UNISSULA : Lulus tahun 2012
5. Profesi Dokter UNISSULA : Lulus tahun 2014
6. Magister Ilmu Biomedik FK UNISSULA : 2019 - Sekarang

3. Riwayat Keluarga

Nama Orang Tua
Ibu : Maftuhah
Ayah : Imron Taufik

KATA PENGANTAR

Puji syukur terpanjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia dan ridho-NYA, sehingga proposal tesis dengan judul “Pengaruh Pemberian VCO Terhadap Kadar HDL, LDL dan IL-6 (Studi Experimental pada Tikus Wistar Jantan dengan Hipercolesterol) ini dapat penulis selesaikan.

Proposal Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik di program studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya, kepada :

1. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Drs. H. Bedjo Santoso, M.T.,Ph.D
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak DR. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF. SH.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Assoc. Prof. DR. dr. Agung Putra, Msi. Med
4. Bapak DR. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes atas bimbingan, arahan dan waktu yang telah diluangkan kepada penulis untuk berdiskusi selama menjadi dosen pembimbing pertama.
5. Ibu DR. Hj. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.
6. Ibu DR. Siti Thomas Zulaikhah, SKM, M.Kes selaku penguji I yang banyak memberikan masukan dalam pelaksanaan penulisan tesis.
7. Bapak DR. dr. Hadi Sarosa, M.Kes selaku penguji II yang telah memberikan banyak saran dalam penyelesaian tesis.
8. Bapak DR. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF. SH. Selaku penguji III yang selalu memberikan banyak motivasi dalam penyelesaian tesis.
9. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik, yang telah memberikan arahan dan bimbingan untuk mendalami ilmu Biomedik.

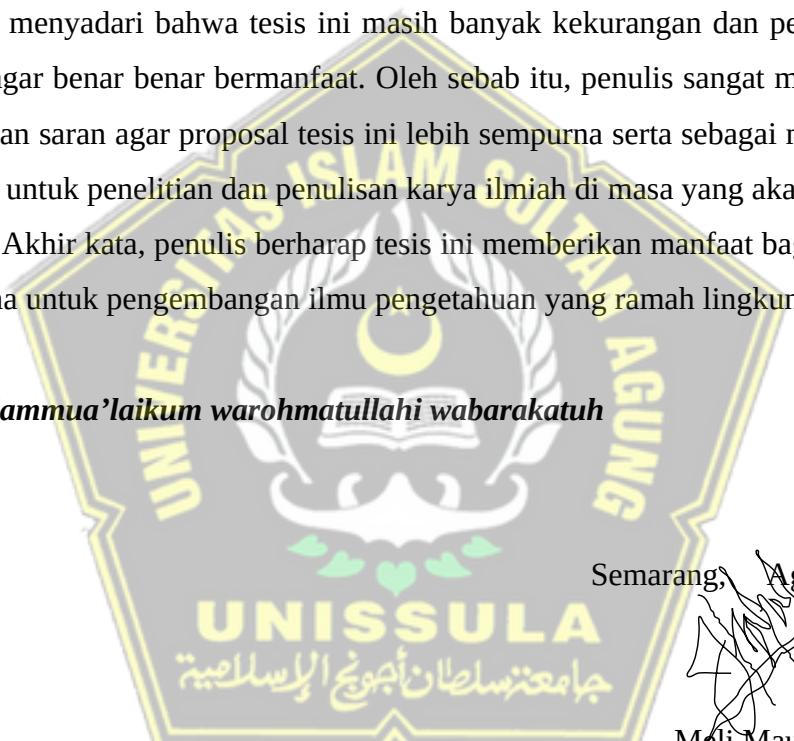
10. Segenap staf administrasi progam Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
11. Kedua orang tua dan seluruh keluarga saya yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu atas segala dukungan dan doanya.
12. Kepada semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Dengan keterbatasan pengalaman, ilmu maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan dan pengembangan lanjut agar benar benar bermanfaat. Oleh sebab itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar proposal tesis ini lebih sempurna serta sebagai masukan bagi penulis untuk penelitian dan penulisan karya ilmiah di masa yang akan datang.

Akhir kata, penulis berharap tesis ini memberikan manfaat bagi kita semua terutama untuk pengembangan ilmu pengetahuan yang ramah lingkungan.

Wassallammua'laikum warohmatullahi wabarakatuh

Semarang, Agustus 2021



Meli Maulidia

DAFTAR ISI

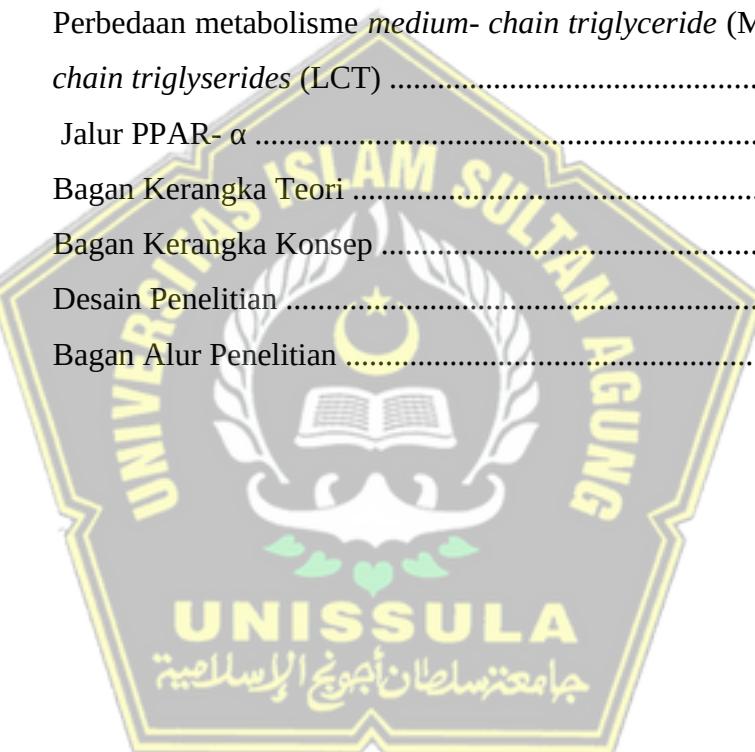
	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR	
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Umum	4
1.4 Tujuan Khusus.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.6 Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kolesterol	9
2.2IL-626	
2.3 Virgin Coconut OIL (VCO).....	28
2.4 Pengaruh VCO terhadap kadar HDL, LDL, dan IL-6 pada Hiperkolesterolemia.....	34
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Teori.....	41

3.2	Kerangka Konsep.....	43
3.3	Hipotesis.....	44
BAB IV METODE PENELITIAN		
4.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	45
4.2	Populasi.....	46
4.3	Sampel.....	46
4.4	Besar Sampel.....	47
4.5	Varibel dan Definisi Operasional.....	47
4.6	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	49
4.7	Dosis VCO.....	49
4.8	Pemberian Makanan Diet Tinggi Kolesterol.....	50
4.9	Cara Kerja Penelitian.....	50
4.10Alur Penelitian.....	53
4.11Tempat dan Waktu Penelitian.....	54
4.12Analisis Data.....	54
DAFTAR PUSTAKA		55



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Jenis Lipoprotein berdasarkan Densitas.....	9
2.2 Jalur Metabolisme Kilomikron.....	14
2.3 Jalur Metabolisme Eksogen dan Endogen	17
2.4 Metabolisme HDL dan Reverse Cholesterol Transfer	20
2.5 Perbedaan metabolisme <i>medium-chain triglyceride</i> (MCT) dan <i>long chain triglycerides</i> (LCT)	33
2.6 Jalur PPAR- α	37
3.1 Bagan Kerangka Teori	46
3.2 Bagan Kerangka Konsep	47
4.1 Desain Penelitian	48
4.2 Bagan Alur Penelitian	56



DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1.1	Originalitas Penelitian.....	5
2.1	Kadar Kolesterol	12
2.2	Kandungan VCO	31



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Tabel Konversi Dosis Hewan dan Manusia.....	73
Lampiran 2	Tabel Berat Badan Tikus.....	74
Lampiran 3	Tabel Hasil Kolesterol Tikus.....	75
Lampiran 4	Olah Data SPSS.....	76



DAFTAR SINGKATAN

TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-18	: <i>Interleukin-18</i>
SM	: Sindrom Metabolik
VCO	: <i>Virgin Coconut Oil</i>
MCT	: <i>Medium Chain Triglycerides</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
Riskesdas	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TLR-4	: <i>Toll Like Receptor 4</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
HMG-CoA	: <i>Hidroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
NCEP	: <i>National Cholesterol Education Program</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
GPx	: <i>glutation peroksidase</i>
Th1	: <i>T helper 1</i>
Th2	: <i>T helper 2</i>
Treg	: <i>T regulator</i>
IR	: <i>Insulin Resistensi</i>
ETC	: <i>Electron Transport Chain</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh

ApoE	: <i>Apolipoprotein E</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
TACE	: <i>TNF-Converting Enzyme</i>
NFkB	: <i>Nuclear factor kappa b</i>
NF-AT	: <i>Nuclear factor activated T cells</i>
DD	: <i>Death domain</i>
TRADD	: <i>TNFR-Associated Death Domain</i>
TNFR1	: <i>TNF-Receptor 1</i>
FADD	: <i>Fas-Associated Death Domain</i>
RAIDD	: <i>RIP-Associated ICH-1</i>
MADD	: <i>MAPK Activating Death Domain</i>
BID	: <i>BH3 Interacting Death Domain</i>
tBID	: <i>Truncated BID</i>
CytoC	: <i>Cytochrome-C</i>
APAF1	: <i>Apoptotic Protease Activating Factor-1</i>
TRAF2	: <i>TNF Receptor-Associated Factor-2</i>
MEKK	: <i>MEK Kinase</i>
NIK	: <i>NF-KappaB-Inducing Kinase</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinases</i>
ERK2	: <i>Extracellular signal-Regulated Kinases</i>
SODD	: <i>Silencer of Death Domains</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
HPA	: <i>Hypothalamus-pituitary-adrenal</i>
WBC	: <i>White Blood Cells</i>
TPO	: <i>Thrombopoietin</i>
STAT	: <i>Signal Transduction and activator of transcription</i>
CREB	: <i>Cyclic AMP response element binding protein</i>
EPO	: <i>Erythropoietin</i>
TPO	: <i>Thrombopoietin</i>
IL	: <i>Interleukins</i>

SCF	: <i>Stem cell factor</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte colony stimulating factor</i>
M-CSF	: <i>Monocyte colony stimulating factor</i>
CPT I	: <i>Carnitine Palmitoyl Transferase</i>
LCAT	: <i>Lecithin cholesterol acyltransferase</i>
FFA	: <i>Free fatty acid</i>



**PENGARUH PEMBERIAN VCO (*Virgin Coconut Oil*)
TERHADAP KADAR KOLESTEROL HDL, LDL
DAN IL-6**

(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Jantan dengan Hiperkolesterol)

ABSTRAK

Latar Belakang : Hiperkolesterol merupakan perubahan kadar profil lipid darah, dari meningkatnya kadar kolesterol yang dapat dipicu dengan seringnya konsumsi makanan berlemak. Hiperkolesterol menyebabkan jaringan adiposa dan makrofag melepaskan sitokin inflamasi, kemudian sel adiposa melepaskan IL-6 dan memacu pembentukan CRP.

Tujuan : Untuk mengetahui pengaruh pemberian *Virgin Coconut oil* (VCO) terhadap perubahan kadar HDL, LDL, dan IL-6 pada tikus hiperkolesterol.

Metode : Penelitian menggunakan *True eksperimental design* dengan rancangan penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Subjek penelitian berjumlah 24 ekor tikus jantan galur *wistar* yang dibagi secara acak menjadi 4 kelompok yaitu K0, K1, P1 dan P2. Kelompok K0 diberi pakan standar tanpa diberi diet tinggi kolesterol dan K1 diberi pakan standar dengan diet tinggi kolesterol. P1 dan P2 diberi VCO dengan dosis 0,9 mL/200 g BB/ hari dan 0,45 mL/200 g BB/ hari, 86,4mg/hari Pada hari ke 22 dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar LDL, HDL, dan IL-6. Data di analisis menggunakan uji normalitas dengan uji Shapiro Wilk dan uji homogenitas data dengan uji Levene test.

Hasil : Rerata kadar LDL dan HDL tertinggi pada kelompok P1 dibanding kelompok P2, K0, dan K1. Uji *One Way Anova* pada kadar HDL menunjukkan perbedaan signifikan terhadap antar kelompok dengan nilai $p = 0,001$. Hasil uji *One Way Anova* pada kadar LDL dan IL-6 menunjukkan perbedaan bermakna diantara kelompok ($p=0,000$) dan ($p=0,004$).

Kesimpulan: Pemberian VCO dengan dosis 0,9 mL/ 200 g BB/ hari 0,45 mL/ 200 g BB/ hari, dan 86,4 mg/200g dapat meningkatkan kadar HDL dan IL-6 pada tikus jantan galur *wistar* dengan hiperkolesterol. Dan menurunkan kadar LDL dengan dosis yang sama pada tikus jantan galur *wistar* dengan hiperkolesterol.

Kata Kunci : Hiperkolesterol, HDL, LDL, IL-6

**EFFECT OF VCO (*Virgin Coconut Oil*)
AGAINST HDL, LDL, and IL-6
(Study Experimental in Male Wistar Rats with Hypercholesteroleterol)**

ABSTRACT

Background: Hypercholesterol is a change in blood lipid profile levels, from rising cholesterol levels that can be triggered by frequent consumption of fatty foods. Hypercholesterol causes adipose tissue and macrophages to release inflammatory cytokines, then adipose cells release IL-6 and spur the formation of CRP.

Goal: To determine the effect of virgin *coconut oil* (VCO) on changes in HDL, LDL, and IL-6 levels in hypercholesterol mice.

Method: Research uses *True experimental design* with Post Test Only Control Group Design research design. The study subjects numbered 24 male wistar strain rats that were randomly divided into 4 groups, namely K0, K1, P1 and P2. The K0 group was fed standard without being given a high-cholesterol diet and K1 was fed standard with a high-cholesterol diet. P1 and P2 are given VCO at doses of 0.9 mL/200 g BB/ day and 0.45 mL/200 g BB/ day, 86.4mg / day on the 22nd day blood intake is carried out for examination of LDL, HDL, and IL-6 levels. The data in the analysis used a normality test with the Shapiro Wilk test and a data homogeneity test with the Levane test.

Results: Average LDL and HDL levels are highest in the P1 group compared to the P2, K0, and K1 groups. The *One Way Anova* test on HDL levels showed a significant difference between groups with a value of $p = 0.001$. One Way Anova test results on LDL and IL-6 levels showed significant differences between the groups ($p=0.000$) and ($p=0.004$).

Conclusion: Administering VCO at a dose of 0.9 mL/ 200 g BB / day 0.45 mL / 200 g BB / day, and 86.4 mg / 200 g can increase HDL and IL-6 levels in male rats *wistar* strain with hypercholesterol. And lowered LDL levels by the same dose in male mice with hypercholesterol.

Kata Kunci : Hiperkolesterol, HDL, LDL, IL-6

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperkolesterol merupakan perubahan kadar profil lipid darah, yang dapat dipicu dengan pola hidup diet tinggi kolesterol.¹ Diet tinggi kolesterol menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan dalam sistem metabolisme lemak yang mengakibatkan kadar LDL dan HDL dalam kisaran tidak normal yang merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular.² Selain itu, diet tinggi kolesterol menyebabkan peningkatan akumulasi lemak pada jaringan adiposa. Lemak yang menumpuk mensekresikan sejumlah sitokin proinflamasi dan sekitar 25% adalah sitokin IL-6.³ Peningkatan kadar IL-6 pada kondisi tersebut menyebabkan inflamasi sistemik tingkat rendah. Sitokin IL-6 dapat menghambat aktivitas lipoprotein lipase (LPL), meningkatkan aktivitas lipolitik endotel lipase, yang berkaibat kepada penurunan kadar HDL.⁴ Upaya terapi farmakologis ternyata dapat menimbulkan efek samping, oleh karena itu diperlukan adanya alternatif pengobatan alami dalam mengobati hiperkolesterolemia.⁵ VCO mengandung *Medium Chain Triglycerides* (MCT) yang dapat berfungsi sebagai anti lipidemik yang berperan langsung pada PPAR- α Dependent Pathway.⁶ VCO memiliki efek anti inflamasi dan dapat memperbaiki hiperkolesterol, namun hingga saat ini masih sedikit data mengenai pemberian VCO terhadap kadar lipid seperti HDL, LDL, dan IL-6 pada kondisi hiperkolesterol.⁷

Penyakit kardiovaskular masih menjadi penyebab kematian utama di banyak negara. Angka kematian akibat penyakit kardiovaskular periode 1990 sampai 2020, meningkat 137% pada laki-laki dan 120% pada perempuan di negara berkembang, sedangkan peningkatannya lebih rendah, 48% pada laki-laki dan 29% pada perempuan di negara maju.⁸ Tingginya insiden penyakit kardiovaskuler berhubungan erat dengan profil lipid atau hiperkolesterol.⁹ Penyebab terjadinya hiperkolesterol pada saat ini berpengaruh terhadap kebiasaan hidup seseorang, seperti meningkatnya konsumsi makanan yang berlemak, kurang aktivitas fisik, dan merokok.¹⁰ Data dari *The National Health and Nutrition Examination Survey* menunjukkan 53% dari 105,3 juta penduduk Amerika memiliki kadar lipid yang abnormal.¹¹ Di Indonesia data dari Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) populasi dengan kadar kolesterol ≥ 240 mg/dl diperkirakan 31,9 juta orang (13,8 %) dari populasi.¹² Data di Indonesia yang diambil dari riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) Jawa Tengah menunjukkan 58,41% populasi yang berusia ≥ 3 tahun mempunyai mempunyai kebiasaan konsumsi makanan berlemak yang dapat mempengaruhi kadar kolesterol, dan 1,56 % prevalensi penyakit jantung.¹³

VCO merupakan minyak kelapa murni yang berasal dari buah kelapa segar, yang diproses secara alamiah tanpa menggunakan zat kimia atau bahan sintetik lainnya.¹⁴ VCO meregulasi oksidasi asam lemak via *PPAR- α -dependent pathways*. Kandungan antioksidan pada VCO didominasi oleh gugus polifenol. Komponen polifenol diketahui dapat mencegah oksidasi LDL. Komponen polifenol yang ditemukan pada VCO yaitu terdiri dari asam ferulat, asam p-kumarat, asam kafeat

dan *catechin*. Makanan yang mengandung polifenol memiliki efek yang menguntungkan terhadap fungsi endotel.¹⁵ Asam lemak pada VCO dapat dihidrolisis lebih cepat oleh enzim lipase untuk menghasilkan monoasilglicerol dan asam lemak bebas, kemudian diserap melalui mukosa dan melalui vena portal yang diangkut langsung ke hati.¹⁶ Salah satu penelitian dilakukan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi VCO ini dengan menguji ekspresi gen pada sel RAW 264,7 yang diinduksi lipopolisakarida secara *in vitro* menggunakan Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (*RT-PCR*). Berdasarkan hasil penelitian pemberian VCO dapat menurunkan nilai densitas IL-6, TNF- α , iNOS, IL1 β , dan COX-2.¹⁷ Penelitian sebelumnya mengenai efek VCO pada tikus Wistar diabetes, yang mendapat diet VCO 10% selama 3 minggu menunjukkan adanya perbaikan profil lipid yang signifikan.¹⁸

Hipercolesterol dapat mengalami oksidasi dan terjadi reaksi inflamasi yang menyebabkan terjadinya kalsifikasi, trombosis, ulserasi dan pendarahan lokal pada dinding arteri.¹⁹ Inflamasi terlokalisasi yang diakibatkan oleh peningkatan massa jaringan adiposa, menginduksi pembentukan ROS serta sekresi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6. Peningkatan ROS menyebabkan hidroperoksidasi HDL dan LDL.²⁰ Asupan tambahan dari bahan alami yang berfungsi sebagai antioksidan dan anti inflamasi seperti fitosterol pada VCO sangat dibutuhkan.²¹ Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Gusrin menggunakan VCO pada Tikus Obesitas yang diinduksi lemak, dimana dosis terbaik dalam menurunkan berat badan adalah 0,45 ml /hari dalam waktu 28 hari.²² Berdasarkan penelitian sebelumnya, peneliti tertarik untuk

melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian VCO terhadap kadar kolesterol LDL, HDL, dan IL-6 pada keadaan hiperkolesterol dengan dosis bertingkat (0,45 ml /hari dan 0,9 ml /hari) dengan waktu yang lebih singkat.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian VCO terhadap peningkatan kadar kolesterol HDL, penurunan kadar LDL, dan IL-6 pada tikus Wistar jantan dengan hiperkolesterol?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan pengaruh pemberian VCO terhadap peningkatan kadar kolesterol HDL, penurunan pada LDL, dan IL-6 pada tikus hiperkolesterol.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui rerata kadar HDL, LDL, dan IL-6 pada kelompok tikus yang hanya mendapat pakan standar.

1.3.2.2 Mengetahui rerata kadar HDL, LDL, dan IL-6 pada kelompok tikus hiperkolesterol yang mendapat kuning telur.

1.3.2.3 Mengetahui rerata kadar HDL, LDL, dan IL-6 pada kelompok tikus hiperkolesterol yang mendapat pakan kuning telur dan VCO sebanyak 0,45 mL /hari.

1.3.2.4 Mengetahui rerata kadar HDL, LDL, dan IL-6 pada kelompok tikus hiperkolesterol yang mendapat pakan kuning telur dan VCO sebanyak 0,9 mL /hari.

1.3.2.5 Mengetahui perbedaan kadar HDL, LDL, dan IL-6 pada keseluruhan kelompok tersebut.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Dapat membuktikan pengaruh pemberian *Virgin Coconut Oil* terhadap kadar kolesterol HDL, LDL, dan IL-6 pada Tikus Wistar jantan dengan keadaan hiperkolesterol

1.4.2 Manfaat Praktis

Mengembangkan pemanfaatan pemberian *Virgin Coconut Oil* sebagai antioksidan meningkatkan imunitas tubuh

1.5 Originalitas Penelitian

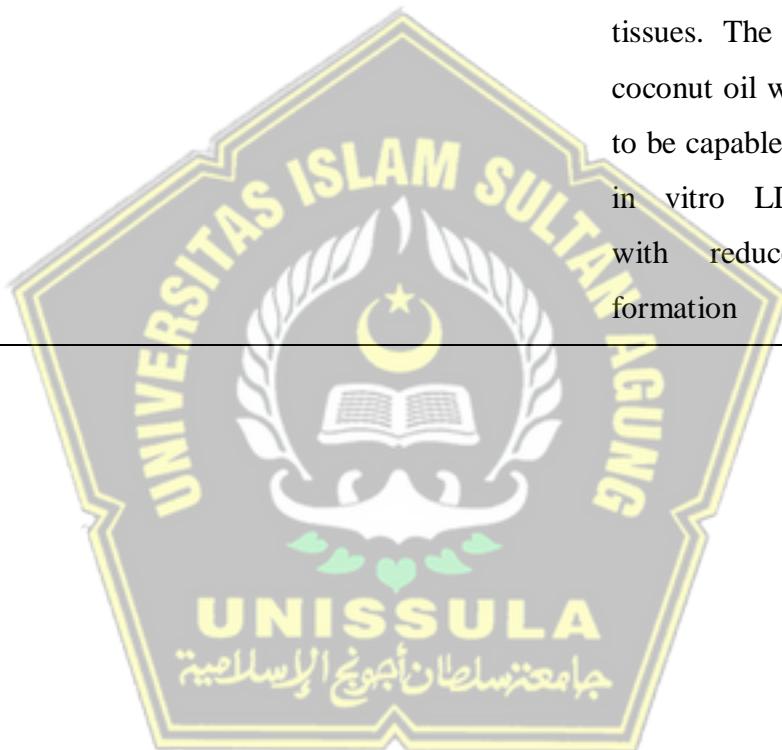
Sepengetahuan penulis, penelitian tentang Pengaruh Pemberian VCO (*Virgin Coconut Oil*) Terhadap Kadar Kolesterol HDL, LDL, dan IL-6 ini belum pernah dilakukan secara bersamaan. Penelitian ini adalah penelitian eksperimen yang difokuskan pada tikus hiperkolesterol. Adapun penelitian yang terkait dengan penelitian ini adalah :

Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Venti, Augus Dkk, 2016	Efek Pemberian Virgin Coconut Oil (<i>Cocos Nucifera</i>) Terhadap Hiperkolesterol Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i>) Jantan Diberi Diet Tinggi Kolesterol.	Penelitian eksperimental dengan <i>post-test only group design</i>	Rerata kolesterol total (113,49±4,31 mg/dl) vs 222,61±6,41 mg/dl (p<0,05). Rerata trigliserida kelompok perlakuan lebih rendah dari kelompok kontrol (91,46±5,56 mg/dl vs 153,51±5,40 mg/dl) (p<0,05). Rerata kolesterol LDL kelompok perlakuan lebih rendah dari kelompok kontrol (37,94±3,32 mg/dl vs 71,25±2,76 mg/dl) (p<0,05). Rerata kolesterol HDL kolesterol total kelompok perlakuan lebih tinggi dari kelompok kontrol (41,62±1,58 mg/dl vs 25,02±2,59 mg/dl) (p<0,05).
Bolang, Sammy L.	Pengaruh Virgin Coconut Oil terhadap menggunakan HDL darah setelah	Penelitian ini menggunakan HDL darah setelah	kadar kolesterol

Dkk, 2012	Kadar Kolesterol HDL Darah	<i>Randomized control group post-test design</i>	mengonsumsi VCO (hari ke-15) lebih tinggi secara <i>pre-test and bermakna</i> ($P < 0,05$) dibandingkan dengan rerata kadar HDL-C darah sebelum mengonsumsi VCO (hari ke-1), dengan peningkatan sebesar 10,45%. Rerata kenaikan kadar HDL-C darah hari ke-15 setelah mengonsumsi VCO ($p < 0,05$) lebih tinggi secara bermakna ($P < 0,05$) dibandingkan selisih antara kadar kolesterol HDL darah hari ke-1 dan ke-15 kelompok kontrol.
Famurewa, Ademola C et al, 2018	Benefical role virgin coconut oil supplementation against acute methotrexate chemotherapy-induced oxidative toxicity and inflammation in rats	Penelitian eksperimental dengan <i>pretest-posttest control group design</i>	VCO supplementation may be beneficial in MTX chemotherapy by reducing oxidative stress and pro-inflammatory responses.
Nevin, K.G and T. Rajamohan	Benefical effects of virgin coconut oil on lipid parameters and in vitro LDL oxidation	Penelitian eksperimental dengan <i>post-effect</i> in lowering lipid	VCO obtained by wet process has a beneficial effect in lowering lipid

, 2004

test only components compared to control CO. It reduced total group design cholesterol, triglycerides, phospholipids, LDL, and VLDL cholesterol levels and increased HDL cholesterol in serum and tissues. The PF of virgin coconut oil was also found to be capable of preventing in vitro LDL oxidation with reduced carbonyl formation

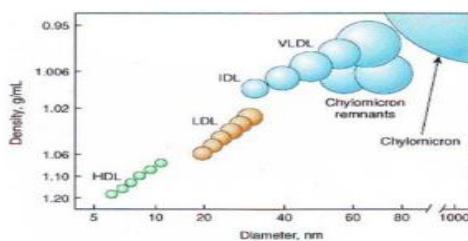


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kolesterol

Kolesterol merupakan komponen utama membran sel, sebagai prekursor hormon steroid, asam empedu dan vitamin D.²³ Sumber kolesterol 15 % berasal dari makanan, 85% dari asetil KoA di hati. Kolesterol dikeluarkan dari tubuh ketika dikatabolisme dan disekresi dalam garam empedu, yang akhirnya diekskresi melalui feses.²⁴ Terdapat 6 jenis lipoprotein, yaitu *high density lipoprotein* (HDL) atau α -lipoprotein sebagai pengangkut kolesterol, *very low density lipoprotein* (VLDL) atau pre β -lipoprotein berasal dari hati untuk mengeluarkan trigliserida, *intermediate density lipoprotein* (IDL) sebagian besar trigliseridanya sudah dikeluarkan, *low density lipoprotein* (LDL) atau β -lipoprotein, merupakan tahap akhir katabolisme VLDL dimana hampir semua trigliserida telah dikeluarkan, kilomikron yang berasal dari penyerapan trigliserida di usus, dan lipoprotein kecil.²⁵



Gambar 2.1. Jenis lipoprotein berdasarkan densitas.²⁶

Setiap kelas lipoprotein terdiri dari partikel dengan densitas, ukuran, dan komposisi protein yang berbeda-beda. Densitas lipoprotein ditentukan oleh jumlah lipid per partikel (Gambar 2.1). Kolesterol HDL merupakan lipoprotein yang paling kecil dan padat, kilomikron dan VLDL merupakan lipoprotein yang paling besar dan kurang padat. Trigliserida plasma ditranspor dalam kilomikron atau VLDL, dan kebanyakan kolesterol plasma diangkut sebagai kolesterol teresterifikasi dalam LDL dan HDL.²⁶

2.1.1 Jenis Kolesterol

a. Kilomikron (*Chylomicron*)

Kilomikron merupakan alat pengangkut lemak utama dari usus ke seluruh tubuh, misalnya adalah trigliserida. Kilomikron mengandung 86% trigliserida, 8,5% fosfolipid, 3% kolesterol dan 2% protein. Kilomikron merupakan lipoprotein paling besar ukurannya dan mempunyai densitas paling rendah. Pembentukan kilomikron dalam dinding usus sesuai dengan jumlah trigliserida yang diserap.²⁷

b. HDL

HDL atau α -lipoprotein adalah lipoprotein terkecil yang berdiameter 8-11 nm, namun mempunyai berat jenis terbesar dengan inti lipid terkecil.²⁷ Unsur lipid yang paling dominan dalam HDL ialah kolesterol dan fosfolipid. Komponen HDL 20% kolesterol, <5% trigliserid, 30% fosfolipid, dan 50% protein. HDL mengandung protein yang tinggi,

rendah kolesterol dan fosfolipid. HDL merupakan lipoprotein yang mengandung Apo A, yang memiliki efek anti arterogenik, sehingga disebut kolesterol baik. Fungsi utamanya adalah membawa kolesterol bebas dari dalam endotel dan mengirimkannya ke pembuluh darah perifer, lalu keluar tubuh lewat empedu. Dengan demikian, penimbunan kolesterol di perifer menjadi berkurang.²⁷

c. LDL

LDL berguna sebagai pengangkut kolesterol ke jaringan perifer, sintesis membran dan hormon steroid. LDL mengandung 10% trigliserida 50% kolesterol. LDL dalam tubuh dipengaruhi kadar kolesterol dalam makanan, kandungan lemak jenuh, dan tingkat kecepatan sintesis dan pembuangan LDL dan VLDL dalam tubuh. LDL merupakan lipoprotein yang mengangkut kolesterol terbesar untuk disebarluaskan keseluruh jaringan tubuh dan pembuluh darah. LDL mempunyai efek arterogenik (mudah melekat pada dinding pembuluh darah), sehingga dapat menyebabkan arterosklerosis. Kadar LDL didalam darah tergantung dari lemak jenuh yang masuk, karena LDL merupakan lemak jenuh yang tidak mudah larut.²⁷

d. VLDL

VLDL merupakan lipoprotein yang terdiri 60% trigliserida, 10-15% kolesterol dan berfungsi membawa kolesterol dari hati ke jaringan perifer. VLDL sebagian dibentuk di dinding usus dan sisanya disintesis di dalam

hati. VLDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung trigliserida yang diangkut dari usus ke seluruh jaringan tubuh. VLDL di jaringan tubuh melepaskan trigliserida dengan bantuan lipoprotein lipase untuk digunakan sebagai sumber energi dan sebagai lemak cadangan. Lepasnya trigliserida mengakibatkan VLDL dapat mengikat kolesterol, fosfolipid dan protein dari lipoprotein lain dalam aliran darah dan dengan demikian VLDL berubah menjadi LDL.²⁷

2.1.2 Kadar Kolesterol

Tabel 2.1. Kadar Kolesterol.²⁸

	Baik	Batas Maksimal	Buruk
Kolesterol Total	< 200	200 – 240	> 240
HDL	> 45	35 – 45	< 35
Trigliserid	> 200	200 – 400	> 400
LDL	< 130	130 – 160	> 160

2.1.3 Metabolisme Kolesterol

Metabolisme lipoprotein dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, endogen, dan jalur reverse cholesterol transport. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol LDL dan trigliserida, sedangkan jalur reverse cholesterol transport dikhkususkan ke metabolisme kolesterol-HDL.²⁴

a. Jalur Metabolisme Eksogen

Lipid eksogen merupakan lipid dalam usus yang berasal dari makanan. Lipid yang terdapat dalam makanan yaitu trigliserida, fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesterol. Selain dari makanan, kolesterol juga berasal dari hati. Lipid mengalami emulsifikasi oleh empedu menjadi partikel kecil sehingga enzim pencernaan dapat bekerja di lambung. Didalam usus, Trigliserida dihidrolisis oleh lipase pankreas menjadi asam lemak bebas dan monoglycerida. Asam lemak bebas dan monoglycerol dalam bentuk miselus masuk ke brush border enterosit untuk diabsorbsi bersama empedu, kemudian dilepas kembali untuk didaur ulang dalam proses pengangkutan.²⁹

Asam lemak bebas akan diubah menjadi trigliserida didalam enterosit, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester. Bersama fosfolipid dan apoprotein-B akan membentuk lipoprotein (kilomikron nascent).¹ Kilomikron diakumulasi dan disekreasi ke sisi lateral enterosit, masuk ke saluran limfa, dan kedalam aliran darah melalui duktus torasikus. Kilomikron nascent memiliki apoB, apoA-1, apoA-IV, dan mendapat apo C-II dan apoE dari HDL di kelenjar limfa. Trigliserida dalam kilomikron akan di hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), diaktifkan oleh apoC-II yang berasal dari endotel kapiler di jaringan adiposa, jantung, serta otot rangka, dan melepaskan asam lemak bebas atau free fatty acid (FFA). Asam lemak bebas yang dilepaskan akan

dioksidasi untuk menghasilkan energi atau diesterifikasi oleh miosit dan adiposit, dan disimpan sebagai trigliserida dalam jaringan adiposa. Apabila FFA terdapat dalam jumlah besar, sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan pembentuk trigliserida. Kilomikron yang kehilangan sebagian besar trigliseridanya akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati melalui ligan apoE (Gambar 2.2).²⁴



Gambar 2.2. Jalur Metabolisme Kilomikron.²³

UNISSULA
جامعة سلطان عبد العزiz الإسلامية

Remnant kilomikron merupakan kolesterol ester, komponen lipid utama pada lesi aterosklerosis yang dapat masuk ke subendotel dan selanjutnya difagositosis oleh makrofag.³⁰ Remnant kilomikron dibersihkan dari plasma oleh reseptor lipoprotein dan diambil oleh hepatosit. Pembersihan plasma termasuk sekuestrasi dalam celah Disse oleh heparan sulfat proteoglikan, keterlibatan LPL dalam proses lebih

lanjut dan mengikat sel permukaan, dan internalisasi yang dimediasi oleh heparan sulfat proteoglikan.³⁰

b. Jalur Metabolisme Endogen

Lipid dalam hepatosit dimetabolisme menjadi trigliserida dan kolesterol ester. Trigliserida dimediasi oleh enzim MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*) di hati dengan komponen VLDL nascent. Trigliserida dan fosfolipid yang digunakan untuk pembentukan VLDL disintesis dalam retikulum endoplasma, menyatu dengan permukaan lumen hepatosit, melepaskan VLDL ke celah Disse, dan masuk ke kapiler jaringan adiposa dan otot sebagai lipoprotein VLDL nascent dengan apoB-100. Lipoprotein VLDL terdiri dari 85-90% lipid (55% trigliserida, 20% kolesterol, 15% fosfolipid) dan 10-15% protein. VLDL juga berisi apoE dan apoC yang didapat dari HDL dalam sirkulasi. Trigliserida VLDL akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) dan hepatic lipase (HL) menjadi asam lemak bebas. Lipoprotein VLDL dikonversi ke IDL yang hanya mengandung apoB dan apoE. Lipoprotein IDL dapat diambil oleh reseptor LDL (low density lipoprotein receptorrelated proteins / LRP) di hati. Lipoprotein IDL dengan apoE normal dihidrolisis oleh LPL dan HL menjadi LDL.³⁰

LDL merupakan lipoprotein paling banyak mengandung kolesterol dan merupakan produk akhir dari hidrolisis VLDL. LDL mengandung 70% kolesterol plasma total. LDL terdiri dari 75% lipid

(35% kolesterol ester, 20% fosfolipid, 10% trigliserida, 10% kolesterol bebas) dan 25% protein.⁸ Sebagian kolesterol LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor kolesterol LDL, dimediasi oleh apoB-100. Lipoprotein LDL didegradasi di hepatosit dan akan melepaskan kolesterol yang digunakan untuk biosintesis VLDL dan sintesis membran atau menjadi prekursor biosintesis asam empedu. Sebagian kecil kolesterol LDL masuk ke subendotel, mengalami oksidasi, ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SR-A) makrofag, dan difagositosis oleh makrofag yang akan menjadi sel busa (foam cell). Semakin banyak kadar kolesterol LDL dalam plasma, maka makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung dalam LDL .³⁰



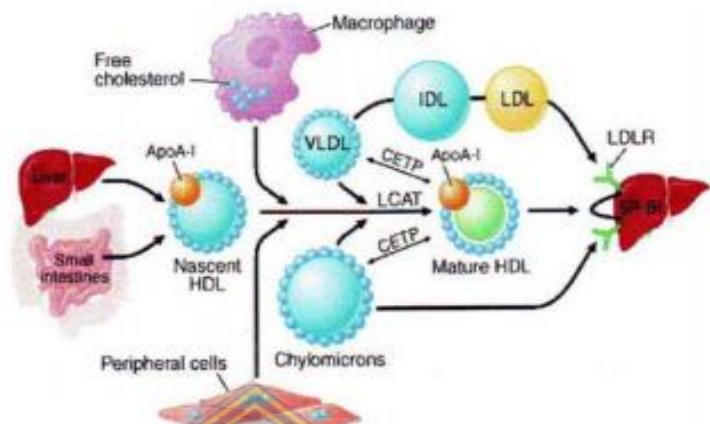
Gambar 2.3. Jalur Metabolisme Eksogen dan Endogen. ³¹

c. Metabolisme HDL dan *Reverse Cholesterol Transport*

HDL merupakan partikel paling kecil yang disintesis dalam hati dan usus. HDL mengandung 50% lipid dan 50% protein, dengan apoprotein apoA-I dan apoA-II.³¹ Hepatosit dan enterosit mengeluarkan kolesterol dari tubuh melalui saluran empedu dan usus. Di hati, kolesterol diekskresi ke empedu secara langsung atau sesudah konversi ke asam empedu. Kolesterol dalam sel-sel perifer ditranspor dari membran sel perifer ke hati dan usus melalui proses reverse cholesterol transport yang difasilitasi oleh HDL.³²

Lipoprotein HDL nascent disintesis dalam usus dan hati. HDL dilepaskan sebagai partikel kecil yang minim kolesterol dan mengandung apoA-I, apoC, dan apoE. HDL nascent akan mengambil kolesterol dari makrofag. Kolesterol di bagian dalam makrofag dibawa ke permukaan membran makrofag oleh transporter adenosine-triphosphate binding cassette A-1 (ABCA-1). Proses ini menghasilkan bentuk cakram HDL dan mendapat tambahan kolesterol unesterified dari perifer. Dalam HDL, kolesterol diesterifikasi oleh lecitin-cholesterol acyltransferase (LCAT) menjadi kolesterol ester. Kolesterol ester yang lebih hidrofobik akan pindah ke inti HDL, dan HDL yang telah mendapat lebih banyak kolesterol ester menjadi bentuk sferis. Tambahan apoprotein dan lipid ditransfer ke HDL dari permukaan kilomikron dan VLDL selama lipolisis.³²

HDL ester ditransfer ke lipoprotein yang berisi apoB (VLDL, IDL, LDL) untuk pertukaran dengan trigliserida oleh cholesterol ester transfer protein (CETP). Kolesterol ester ditranspor ke hati setelah konversi VLDL ke IDL dan ke LDL, kemudian diambil oleh reseptor LDL. Kolesterol HDL ditranspor ke hepatosit secara langsung dan tidak langsung. HDL secara langsung yaitu melalui reseptor permukaan sel yang memediasi transfer selektif dari lipid ke dalam sel, dengan bantuan scavenger receptor class BI (SR-BI) oleh hepatosit.¹ HDL melalui jalur tidak langsung karena transfer kolesterol ester lipoprotein-apoB menghasilkan partikel kaya kolesterol yang diambil oleh sel busa dalam plak aterosklerosis sebelum dibersihkan oleh hati dan dibersihkan dari sirkulasi melalui endositosis yang dimediasi reseptor LDL.²³ Lipoprotein HDL mengalami remodeling dalam plasma oleh berbagai protein transfer lipid dan lipase. Protein transfer fosfolipid berefek pada transfer fosfolipid dari lipoprotein lain ke HDL. Setelah pertukaran lipid yang dimediasi CETP, HDL yang kaya trigliserida menjadi substrat yang lebih baik dari lipase hati, yang menghidrolisis trigliserida dan fosfolipid untuk menghasilkan smaller HDL. Enzim yang berperan yaitu endothelial lipase menghidrolisis fosfolipid HDL, dan menghasilkan smaller HDL yang dikatabolisme lebih cepat. Remodeling HDL memengaruhi metabolisme, fungsi, dan konsentrasi HDL plasma.³⁰



Gambar 2.4. Metabolisme HDL dan Reverse Cholesterol Transfer.³⁰

Pada jalur *Reverse Cholesterol Transport*, HDL mengantar kolesterol ke hati melalui tiga mekanisme, yaitu :

- Sebagian kolesterol ester HDL ditransfer dari HDL ke VLDL, IDL, dan LDL oleh cholesterol ester transfer protein (CETP). Kemudian VLDL, IDL, dan LDL remnant diambil oleh hati. Sehingga secara tidak langsung HDL mengantar kolesterol ester ke hati.
- HDL dapat terikat ke reseptor SR-BI, yang memfasilitasi pemindahan langsung kolesterol dari HDL oleh hati.
- Reseptor hepatosit dapat berinteraksi dengan HDL untuk memindahkan HDL dari plasma.³⁰

2.1.4 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kolesterol

Kadar kolesterol dalam darah yaitu :³³

- Genetik

Kelainan genetik pada gen-gen yang mengatur metabolisme lemak dapat mempengaruhi kadar kolesterol. Kelainan reseptor LDL menyebabkan pembentukan LDL yang tinggi (*hiperkolesterolemia familiar*). Keturunan heterozigot hanya memiliki setengah jumlah reseptor LDL normal. Pada hiperkolesterolemia familiar, reseptor LDL hepatis ini berkurang atau tidak ada sehingga menyebabkan penderita tidak dapat mengatur kadar LDL di dalam darah dan menghasilkan konsentrasi LDL plasma yang sangat tinggi pada usia yang sangat muda.

- Usia

Semakin meningkatnya usia, kadar kolesterol akan relative tinggi. Hal ini dikarenakan reseptor LDL yang terdapat di hati akan semakin berkurang, sehingga dapat meningkatkan kolesterol dalam sirkulasi darah.

- Jenis kelamin

Jenis kelamin dapat mempengaruhi kadar kolesterol terkait dengan hormon yang dimilikinya. Pada wanita terdapat hormon estrogen yang dapat meningkatkan kadar kolesterol, sedangkan pada pria memiliki hormon testosteron dapat menurunkan kadar kolesterol.

- Aktifitas Fisik

Aktivitas fisik yang cukup dan dilakukan setiap hari, akan menyebabkan energi harian yang dikeluarkan semakin besar, sehingga lemak dan berat badan akan mengalami penurunan secara berkala. Pengurangan energi dan lemak juga membantu menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Untuk dapat mempertahankan kadar kolesterol normal pada wanita sedikitnya dibutuhkan 1500-1700 kalori lemak yang dibakar sehari, sementara pada pria dibutuhkan 2000-2500 kalori lemak yang dibakar dalam sehari

- Asupan Zat Gizi

Zat-zat gizi yang dapat mempengaruhi kadar kolesterol darah yaitu :

- Karbohidrat

Karbohidrat merupakan sumber energi utama yang diperlukan oleh tubuh. Sebagian karbohidrat di dalam tubuh berada dalam sirkulasi darah sebagai glukosa untuk kebutuhan energi segera, sebagian disimpan di hati dan jaringan otot dalam bentuk glikogen dan sebagian lagi diubah menjadi lemak untuk kemudian disimpan dalam jaringan lemak sebagai cadangan energi. Apabila kebutuhan energi telah terpenuhi dan cadangan glikogen sudah penuh, maka sel-sel hati berperan untuk mengubah glukosa yang tersisa menjadi trigliserida, kemudian akan disimpan dalam lemak tubuh. Seseorang

yang memiliki kebiasaan mengonsumsi karbohidrat secara berlebihan dapat menyebabkan peningkatan lemak dalam tubuh, sehingga kadar kolesterol dalam tubuh meningkat.

- Protein

Konsumsi protein secara berlebihan dapat membahayakan kesehatan tubuh. Jumlah protein yang berlebihan dalam tubuh akan mengalami proses deaminasi. Kemudian nitrogen dikeluarkan dari tubuh dan sisa-sisa ikatan karbon akan diubah menjadi lemak dan disimpan di dalam tubuh. Jumlah lemak yang tinggi di dalam tubuh dapat menyebabkan kadar kolesterol meningkat.

- Lemak

Asupan lemak yang meningkat juga dapat menyebabkan peningkatan asupan kolesterol total karena lemak yang terkandung dalam makanan sebagian besar berupa trigliserida akan mengalami proses hidrolisis menjadi gliserol dan asam lemak. Untuk menghasilkan energi maka asam lemak ini akan mengalami oksidasi menjadi asetil-KoA. Senyawa ini yang akan diubah oleh tubuh untuk membentuk kolesterol, sehingga apabila asupan lemak tidak dikontrol maka asetil-KoA di dalam tubuh juga akan terus mengalami peningkatan.

- Serat

Serat dapat membantu menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh.

Serat mempengaruhi proses metabolisme asam empedu. Asam empedu dan steroid netral disintesis dalam hati dari kolesterol kemudian disekresi ke dalam empedu dan biasanya kembali ke hati melalui reabsorbsi dalam usus halus. Serat yang terkandung dalam makanan akan menghalangi siklus ini dengan cara menyerap asam empedu sehingga akan diganti dengan cara pembuatan asam empedu baru dari kolesterol persediaan yang ada di dalam tubuh.

- Vitamin C

Vitamin C berperan dalam pemecahan kolesterol di dalam tubuh.

Vitamin C akan memecah kolesterol menjadi asam dan garam empedu sehingga pengeluaran kolesterol dari saluran pencernaan feses menjadi lebih mudah. Kurangnya asupan vitamin C menyebabkan kolesterol sulit untuk dikeluarkan dari dalam tubuh.

Hal ini dapat menimbulkan peningkatan kadar kolesterol dalam darah. Konsumsi sayuran dan buah-buahan yang mengandung vitamin C juga dapat meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan kolesterol LDL.

- Status Gizi

Kebiasaan mengonsumsi makanan secara berlebihan dapat menyebabkan seseorang mengalami status gizi lebih. Status gizi lebih diakibatkan karena ketidakseimbangan asupan energi (intake) dengan energi yang diperlukan oleh tubuh. Kelebihan energi akan disimpan oleh tubuh dalam bentuk lemak. Semakin banyak lemak yang tertimbun terutama dibagian tengah tubuh dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi terhadap insulin, hipertensi dan hiperkolesterolemia. Peningkatan berat badan akan diiringi pula dengan peningkatan serum kolesterol dalam tubuh. Setiap peningkatan 1 kg/m² Indeks Massa Tubuh (IMT) akan meningkatkan kolesterol total plasma sebesar 7,7 mg/dl dan menurunkan HDL sebesar 0,8 mg/dl. Kejadian obesitas yang dialami oleh seseorang dapat mengakibatkan sintesis kolesterol endogen sebanyak 20 mg setiap hari untuk setiap kilogram kelebihan berat badan, peningkatan sintesis VLDL dan produksi trigliserida.

- Obat-obatan

Kadar kolesterol dalam darah dapat dipengaruhi oleh kebiasaan mengonsumsi obat-obatan. Obat-obatan tersebut dibagi menjadi dua yakni obat yang dapat memicu pembentukan kolesterol dan obat yang dapat menekan kadar kolesterol dalam darah. Obat-obatan yang dapat

memicu kadar kolesterol yaitu steroid, beta-blocker dan diuretik. Sedangkan fibrat, niasin, dan statin merupakan contoh dari obat-obatan yang dapat menekan kadar kolesterol darah. Statin dapat berperan untuk menggantikan tempat HMG KoA (Hidroksi Metil Glutaril) dalam enzim HMG KoA reduktase. Kondisi ini mengakibatkan penurunan produksi mevalonat sehingga menurunkan kadar kolesterol dalam darah.

- Merokok

Kebiasaan merokok juga dapat meningkatkan penggumpalan sel-sel darah dan melekat pada lapisan dalam pembuluh darah. Keadaan ini akan mengakibatkan risiko penggumpalan darah meningkat yang cenderung terjadi di daerah-daerah yang terpengaruh oleh adanya aterosklerosis. Tingginya kadar nikotin dalam darah dapat mengakibatkan terjadinya kelainan di pembuluh darah. Kondisi ini akan semakin memperbesar kemungkinan seseorang mengalami hiperkolesterolemia.

2.2 Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) termasuk dalam salah satu kelompok sitokin proinflamasi sehingga sitokin ini berpeluang untuk dijadikan indikator menilai tingkat inflamasi yang dialami oleh sel endotel pembuluh darah.³⁴ IL-6 beredar

dalam bentuk multiple glycosylated dengan ukuran bervariasi antara 22-27 kDa.³⁵

Peningkatan kadar IL-6 serum dapat menyebabkan penurunan regulasi produksi NO dengan menghambat endothelial nitric oxide synthase (eNOS) sehingga memfasilitasi pembentukan trombus dan akibatnya meningkatkan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler. Peningkatan kadar penanda inflamasi berhubungan dengan disfungsi endotel dan untuk mengidentifikasi pasien dengan kondisi yang lebih parah.³⁶

IL-6 (Interleukin-6) meningkat pada pasien dengan obesitas dan resistensi insulin serta berkorelasi baik dengan IMT. Interleukin-6 terutama disekresi oleh adiposit terutama dari jaringan adiposa visceral, yang menghasilkan dua sampai tiga kali lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan adiposa subkutan. Produksi interleukin-6 meningkat oleh jaringan adiposa selama obesitas. Peningkatan asam lemak dan interleukin-6 melalui sirkulasi hati menghasilkan peningkatan akumulasi lipid hati, hal ini berkontribusi terhadap perkembangan lesi aterosklerotik oleh efek parakrin, autokrin, dan endokrin.³⁷

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi kuat yang dihasilkan oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag yang teraktivasi, sel T, sel endotel, dan sel otot polos untuk merangsang respon kekebalan tubuh selama infeksi telah diakui sebagai penanda potensial terkait dengan kejadian penyakit kardiovaskuler. Selain itu, IL-6 juga mempengaruhi tindakan beragam seluler, termasuk efek pada trombosit, endotelium, faktor metabolisme, dan koagulasi. Interleukin-6 memainkan peran penting dalam proses ruptur atau erosi plak aterosklerotis dan

kadar IL-6 serum yang meningkat selama peristiwa ini.³⁶ Peningkatan kadar IL-6 berkorelasi dengan kerusakan jaringan dan inflamasi yang terjadi.³⁸ Secara umum IL-6 berhubungan dengan IL-1 dan TNF- α , yang artinya ketiga sitokin ini dapat saling berkoordinasi pengeluarannya dari monosit aktif, terutama di daerah inflamasi sehingga sering disebut sitokin proinflamasi (proinflammatory-cytokine).³⁹

Nilai normal kadar interleukin-6 dalam serum adalah < 4 pg/ml. Jika kadar interleukin-6 dalam serum adalah ≥ 4 pg/ml dapat dikatakan meningkat.⁴⁰ Hal ini menandakan bahwa telah terjadi suatu proses inflamasi. Peningkatan IL-6 juga memiliki efek yang merugikan seperti meningkatkan suhu tubuh dan dalam peningkatan kronis IL-6 menyebabkan kerusakan jaringan yang ditandai dengan terjadinya proses inflamasi.⁴¹ Kadar IL-6 dalam serum dapat meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pada usia 65- 74 tahun, kadar IL-6 rata – rata adalah 1,4 pg/ml pada laki – laki dan 1,1 pg/ml pada wanita. Pada usia diatas 85 tahun, kadar IL-6 rata – rata pada laki – laki adalah 3,5 pg/ml dan 2,1 pg/ml pada wanita. Peningkatan kadar IL-6 terkait usia diakibatkan stimulasi produksi IL-6 terkait peningkatan jumlah radikal bebas oksigen.⁴²

2.3 Virgin Coconut Oil (VCO)

Dalam dunia kekerabatan dunia tumbuh-tumbuhan, tanaman kelapa diklasifikasikan sebagai berikut.⁴³

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super Divisio	: <i>Spermatophyta</i>
Divisio	: <i>Magnoliophyta</i>
Class	: <i>Liliopsida</i>
Subclass	: <i>Arecidae</i>
Ordo	: <i>Arecales</i>
Famili	: <i>Arecaceae</i>
Genus	: <i>Cocos L.</i>
Spesies	: <i>Cocos nucifera L.</i>

Virgin coconut oil (VCO) atau minyak kelapa murni merupakan salah satu hasil olahan dari buah kelapa (*Cocos nucifera*) yang diperoleh tanpa proses pemanasan sehingga dapat mempertahankan komponen alami dari minyak kelapa. Proses pembuatan VCO yang berbeda menyebabkan kandungan senyawa bioaktif yang terdapat di dalamnya juga berbeda.⁴⁴ Produk VCO yang berkualitas mengandung senyawa antioksidan, vitamin dan asam laurat.⁴⁵ VCO juga diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol dalam serum darah karena kandungan asam laurat dan aktivitas antioksidan yang tinggi.⁴⁵ Selain itu, VCO yang diperoleh melalui proses fermentasi santan diketahui mengandung bakteri asam laktat (BAL)

yang memiliki aktivitas antimikroba terhadap bakteri patogen, yakni *Lactobacillus plantarum* dan *Lactobacillus thermobacterium*.⁴⁶

2.3.1 Manfaat VCO

Penelitian pada tikus, *virgin coconut oil* memiliki efek anti-inflamasi, analgesik serta antipiretik. Sebagai anti bakteri, VCO secara efektif melawan *Staphylococcus aureus* pada tikus.⁴⁷ Sebagai anti fungi, VCO secara *in vitro* dapat melawan spesies *Candida*.

Virgin coconut oil juga mengandung antioksidan. Kandungan antioksidan pada VCO didominasi oleh gugus polifenol. Komponen polifenol juga dapat mencegah oksidasi LDL *in vitro* pada tikus.⁴⁸ Kadar polifenol total dalam VCO sekitar 84 mg per 100 gram minyak.⁴⁹ Komponen polifenol utama yang ditemukan pada VCO yaitu asam ferulatdanasm p-kumarat. Selain itu juga ditemukan asam kafeat, *cathechin*, *tocopherols*, *tocotrienols*, dan *phytosterols* dalam jumlah kecil. Efek antioksidan dari VCO dikatakan berimbang dengan vitamin E dalam mencegah peroksidasi lipid.⁵⁰

VCO (*Virgin Coconut Oil*) juga dapat mencegah terjadinya hipertensi pada tikus dikarenakan polifenol dapat menstimulasi pengeluaran *nitric oxide* (NO).⁴⁸ VCO mampu meningkatkan sekresi insulin pada tikus diabetes, hal ini dikarenakan asam laurat memiliki efek *insulino-tropic*.⁵¹

Proses pembuatan VCO ada 2 yaitu metode basah (*wet-method*) dan

metode kering (*dry-method*). Pada metode kering, minyak berasal dari daging kelapa yang telah dikeringkan atau yang dikenal dengan copra. Daging kelapa dikeringkan terlebih dahulu, lalu minyak kelapa dipres dengan mesin. Pada metode basah, daging kelapa segar tidak melalui proses pengeringan.⁵² Pada metode basah atau yang dikenal dengan *wet-milling*, daging kelapa yang sudah diparut, diperas sehingga menghasilkan santan. Emulsi krim santan harus dipecah agar minyak dapat dipisahkan dari air dengan beberapa cara yaitu: dengan perebusan (*boiling*), fermentasi, pembekuan (*chilling and thawing*), enzimatik dan dengan sentrifugasi.⁵³

Pada VCO yang tidak dipanaskan berulang kali, tidak ada efek merugikan terhadap tekanan darah maupun biomarker inflamasi pada tikus. VCO yang dipanaskan berulang kali akan meningkatkan tekanan darah dan biomarker inflamasi pada tikus. VCO harus dikonsumsi dalam keadaan segar dan tidak dipanaskan berulang kali agar dapat memberi manfaat bagi kesehatan.⁵⁴

Virgin coconut oil terdiri dari dua fraksi utama, yaitu fraksi lipid dan fraksi non-lipid. Fraksi lipid terdiri dari 93% asam lemak jenuh (dimana sekitar 70% merupakan asam lemak rantai sedang), 5% asam lemak tak jenuh tunggal atau MUFA, dan 2% asam lemak tak jenuh ganda atau PUFA. Fraksi non-lipid terdiri dari komponen antioksidan fenolik yang dapat menurunkan risiko penyakit jantung koroner.⁵⁵

2.3.2 Kandungan VCO

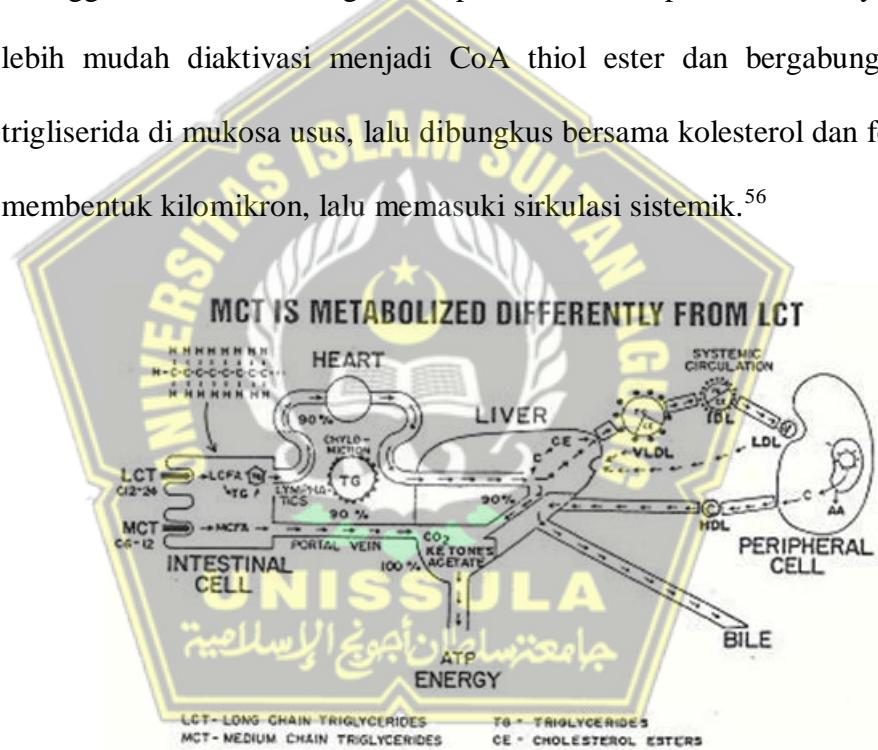
Asian and Pacific Coconut Community menetapkan standar komposisi asam lemak yang terkandung dalam *virgin coconut oil* disajikan pada tabel 2.2 berikut.

Tabel 2.2. Profil Standar Asam Lemak pada VCO

Nama Asam Lemak	Komposisi	Konsentrasi (%)
Asam Kaproat	C 6:0	0.10 – 0.95
Asam Kaprilat	C 8:0	4 – 10
Asam Kaprat	C 10:0	4 – 8
Asam Laurat	C 12:0	45 – 56
Asam Miristat	C 14:0	16 – 21
Asam Palmitat	C 16:0	7.5 – 10.2
Asam Stearat	C18:0	2 – 4
Asam Oleat	C 18:1	4.5 – 10
Asam Linoleat	C 18:2	0.7 – 2.5

Minyak diklasifikasikan berdasarkan profil komposisi asam lemak yang terkandung. Minyak kelapa murni atau VCO diklasifikasikan sebagai *medium-chain triglyceride* (MCT) oil oleh karena komposisi asam lemaknya lebih dari 65% adalah *medium-chain fatty acids* (MCFA) atau asam lemak rantai sedang. Asam lemak yang tergolong MCT yaitu asam kaprilat, asam kaprat dan asam laurat. Minyak kelapa adalah satu-satunya minyak dengan komposisi asam lemak C12 atau asam laurat sebanyak kurang lebih 50%.⁵⁶

Asam lemak ada yang didistribusikan melalui sistem limfatisik dan ada yang langsung menuju vena porta. Asam lemak hasil hidrolisis trigliserida memiliki daya kelarutan dalam air yang berbeda, tergantung dari panjang rantai asam lemak tersebut sehingga mempengaruhi kecepatan metabolisme. MCFA memiliki daya kelarutan dalam air yang lebih tinggi di dalam air sehingga MCFA cenderung ditransportasi ke vena porta. Sebaliknya, LCFA lebih mudah diaktivasi menjadi CoA thiol ester dan bergabung dengan trigliserida di mukosa usus, lalu dibungkus bersama kolesterol dan fosfolipid membentuk kilomikron, lalu memasuki sirkulasi sistemik.⁵⁶



Gambar 2.5. Perbedaan metabolisme *medium-chain triglyceride* (MCT) dan *long chain triglycerides* (LCT).⁵⁶

Metabolisme MCT ini berbeda dengan minyak sumber nabati lainnya yang mengandung banyak LCT. Hidrolisis MCT intralumen usus lebih cepat

dan lebih efisien daripada hidrolisis LCT. Absorpsi MCFA juga lebih cepat dan lebih efisien dari LCFA. Di usus halus, MCT akan segera dihidrolisis menjadi gliserol dan asam lemak, tetapi tidak diresintesis menjadi triasilglicerol. Hal ini dikarenakan MCFA kebanyakan berikatan dengan albumin sebagai asam lemak bebas, lalu langsung dibawa ke vena porta menuju ke hati, memasuki mitokondria untuk mengalami proses β -oksidasi. MCFA ini langsung menembus dinding sel mitokondria di hati tanpa membutuhkan karnitin. Sebagian besar MCT ini tidak memasuki siklus kolesterol sehingga tidak dideposit di jaringan lemak. MCFA ini lebih bersifat sebagai sumber energi instan daripada sebagai cadangan lemak. Kandungan energi pada MCT sepuluh persen lebih rendah yaitu 8,3 kkal per gram jika dibandingkan dengan LCT yang kandungan energinya 9 kkal per gram.⁵⁷

Asam laurat C12 dapat berdifusi secara bebas melewati membran mitokondria (difusi pasif). Penambahan 2 gugus karbon pada rantai asam lemak akan memperlambat laju difusi sebanyak 100x lipat. Asam lemak yang lebih pendek dari C12 dapat melalui difusi pasif ataupun dengan bantuan karnitin. Metabolisme asam laurat C12 berbeda dengan metabolisme asam lemak jenuh jenis lain dalam hal *cross-membrane transport*.⁵⁶

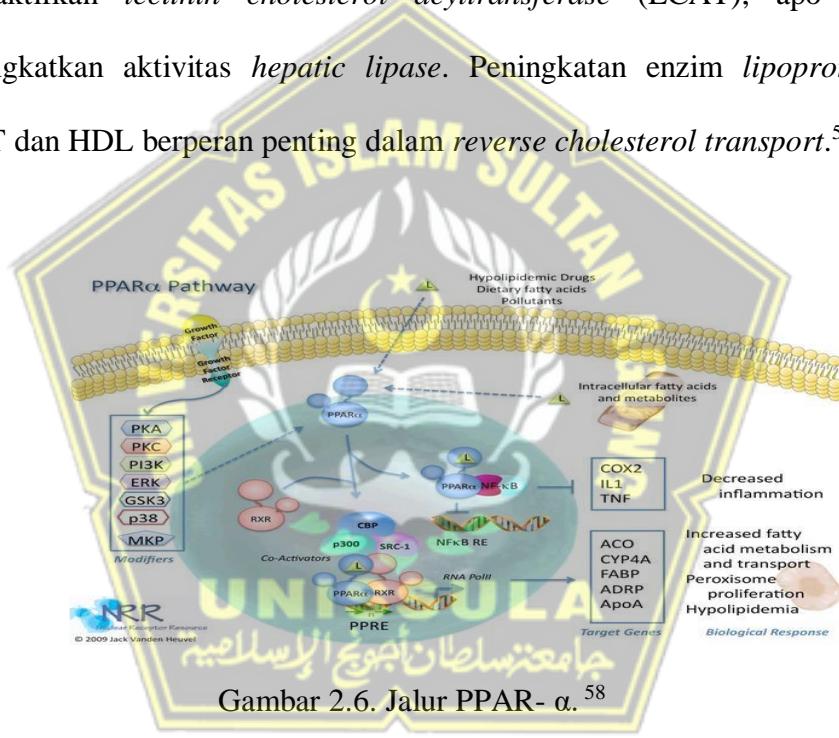
2.4 Pengaruh VCO terhadap Kadar HDL, LDL, dan IL 6

Pemberian VCO mengobati hiperkolesterol melalui mekanisme menekan lipogenesis pada hepar, meningkatkan β -oksidasi di mitokondria dan peroksisom dan meningkatkan *reverse cholesterol transport*. VCO yang terdiri dari *medium chain triglycerides* (MCT) dan komponen polifenol bekerja secara sinergis dalam mencegah hiperkolesterol. MCT atau asam lemak rantai sedang adalah ligan natural PPAR- α . VCO meregulasi oksidasi asam lemak via *PPAR- α - dependent pathways*. Penelitian pada tikus, VCO meningkatkan β -oksidasi di mitokondria dan peroksisom. Hal ini diketahui terlihat dari peningkatan aktivitas enzim *carnitine palmitoyl transferase I* (CPT I), *acyl CoA oxidase* dan enzim lain yang terlibat dalam β -oksidasi di mitokondria, serta diikuti *up-regulating* ekspresi mRNA dari PPAR- α dan gen targetnya yang terlibat dalam oksidasi asam lemak, sehingga VCO meningkatkan laju katabolisme asam lemak pada tikus.⁵⁸ PPAR- α mengontrol seluruh gen yang meregulasi katabolisme lipid.⁴⁹

PPAR- α (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha*) merupakan reseptor di nukleus. PPAR- α ini adalah faktor transkripsi yang jika diaktifkan akan memicu proliferasi peroksisom. PPAR- α dahulu ditemukan karena berikatan dengan obat hipolipidemik golongan fibrat, sehingga menyebabkan proliferasi peroksisom di hepatosit. Ekspresi gen PPAR- α paling tinggi ditemukan di jaringan yang memiliki katabolisme asam lemak yang aktif seperti hepar, jantung, *brown adipose tissue*, usus kecil, usus besar dan otot rangka.⁵⁸

Saat PPAR- α diaktifkan, aktivitas apo C-III akan menurun. Apoprotein C-

III menghambat aktivitas enzim *lipoprotein lipase* dan klirens lipoprotein remnant, sehingga aktivasi PPAR- α akan meningkatkan aktivitas enzim *lipoprotein lipase* di hepar dan otot rangka, klirens trigliserida akan meningkat. Aktivasi PPAR- α juga akan menginduksi ekspresi ABCA1 dan SR-B1. Apo A-I dan apo A-II yang berkaitan dengan HDL merupakan target langsung PPAR- α . Apo A-I akan mengaktifkan *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT), apo A-II akan meningkatkan aktivitas *hepatic lipase*. Peningkatan enzim *lipoprotein lipase*, LCAT dan HDL berperan penting dalam *reverse cholesterol transport*.⁵⁸



Diet mengandung MCT dapat meningkatkan kadar adiponektin pada serum dan jaringan adiposit. Peningkatan kadar adiponektin akan menurunkan akumulasi lemak, memperbaiki sensitivitas insulin dan meningkatkan oksidasi oksidasi asam lemak pada otot. Adiponektin akan mengaktivasi AMP atau *activated adenosin*

monofosfat protein kinase (AMPK) yang dimediasi melalui AdipoR1 dan juga adiponektin akan meningkatkan ekspresi gen-gen dari PPAR- α via AdipoR2, sehingga meningkatkan aktivitas enzim seperti *acyl CoA oxidase* yang terlibat dalam oksidasi asam lemak dan UCP2 yang terlibat dalam pembentukan energi.⁵⁹

AMPK saat diaktivasi akan mengalihkan sel dari proses biosintesis asam lemak dan kolesterol yang memerlukan ATP ke proses oksidasi asam lemak yang menghasilkan ATP.⁶⁰ AMPK akan menon-aktifkan *acetyl-CoA carboxylase* sehingga konsentrasi *malonyl-CoA* menurun. *Malonyl-CoA* merupakan inhibitor enzim CPT I. Penurunan *malonyl CoA* akan menyebabkan peningkatan oksidasi asam lemak di mitokondria. AMPK juga akan menginhibisi kerja enzim HMG-KoA reduktase.

VCO menurunkan kolesterol dengan menurunkan lipogenesis dari hepar, yang direfleksikan dari penurunan aktivitas enzim *HMG-CoA reductase*, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*, *isocitrate dehydrogenase* dan *malic* pada tikus.⁵⁸ HMG-KoA reduktase adalah enzim yang mengkatalisis perubahan 3- hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-KoA) menjadi asam mevalonat, salah satu tahapan penting dalam jalur biosintesis kolesterol. Penghambatan terhadap enzim HMG-CoA reduktase meningkatkan ekspresi reseptor LDL dalam mengikat partikel LDL dalam hepar dan mengeluarkannya dari sirkulasi.⁵⁸

Prekusor yang digunakan oleh hati untuk biosintesis kolesterol adalah asetil Koenzim-A (asetil KoA) yang merupakan hasil metabolisme karbohidrat, protein atau lemak. Biosintesis kolesterol terbagi menjadi lima tahap, yakni :⁵⁸

1. Tahap pertama (biosintesis mevalonat)

Asetil KoA diubah menjadi 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA) yang dikatalisis oleh enzim HMG-KoA sintase, kemudian dilanjutkan sintesis mevalonat yang dikatalisis oleh enzim HMG-KoA reduktase.

2. Tahap kedua (formasi unit isoprenoid)

Mevalonat mengalami fosforilasi membentuk isopentenyl diphospat.

3. Tahap ketiga (pembentukan skualen).

4. Tahap keempat (pembentukan lanosterol)

5. Tahap kelima (pembentukan kolesterol)

Enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase dan malic merupakan enzim-enzim penghasil NADPH. NADPH sangat penting dan harus ada untuk mensintesis asam lemak maupun kolesterol. NADPH menjadi donor untuk reduksi enzim *3-ketoacyl* dan enzim *2,3-unsaturated*. Sumber utama NADPH untuk lipogenesis adalah dari *pentose phosphate pathway* (PPP). Enzim *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD) terlibat dalam *pentose phosphate pathway* (PPP). Ekspresi abnormal dari G6PD berhubungan dengan kelainan metabolisme lipid. Ekspresi berlebihan dari G6PD akan menstimulasi adipogenesis dan lipogenesis.⁵⁸

VCO (*Virgin Coconut Oil*) juga menurunkan aktivitas enzim yang diperlukan dalam lipogenesis, yaitu *acetyl CoA carboxylase* dan *fatty acid synthase* (FAS). VCO menurunkan sintesis de novo dari asam lemak dengan

down-regulation ekspresi mRNA dari enzim FAS dan faktor transkripsinya *sterol regulatory element-binding protein 1c* atau SREBP-1 pada tikus.⁵⁸

Fatty acid synthase merupakan suatu kompleks multienzim, berupa dimer yang terdiri dari dua monomer yang identik. Setiap monomer berupa polipeptida yang terdiri dari tujuh jenis enzim. Enzim *acetyl-CoA carboxylase* merupakan enzim yang paling penting dalam regulasi lipogenesis *Acetyl-CoA carboxylase* dipengaruhi oleh hormon-hormon seperti glukagon, epinefrin, dan insulin.⁵⁸

Mekanisme regulasi utama dalam sintesis kolesterol adalah mengukur kolesterol intraseluler di retikulum endoplasma oleh protein SREBP. SREBP adalah sekumpulan protein yang akan berpindah ke nukleus pada sel yang kekurangan kolesterol untuk mengubah beberapa faktor transkipsi gen. Ketika kadar kolesterol intraseluler rendah, SREBP-1 akan mendorong atau meningkatkan ekspresi gen untuk mensintesis kolesterol dan reseptor LDL untuk memindahkan kolesterol dari sirkulasi. Sebaliknya, ketika kadar kolesterol intraseluler tinggi, SREBP-1 tidak diaktivasi dan *down-regulation* gen yang mensintesis kolesterol dan reseptor LDL. SREBP-1 juga mengaktifkan promotor gen yang terlibat dalam sintesis asam lemak dan penyimpanan lemak.⁶¹

Minyak kelapa murni mengandung asam laurat yang berfungsi sebagai prekusor dari monolaurin yang mana dapat memodulasi proliferasi sel imun. Asam laurat (C-12) merupakan komponen utama dalam minyak kelapa dapat mencapai 46,64 - 48,80%.⁶² Komponen alami dari minyak kelapa ini dapat berfungsi sebagai anti inflamasi, analgesik, dan antipiretik, karena kemampuannya mengurangi

pembentukan transudat, pembentukan granuloma, dan aktivitas serum alkali fosfatase. Dalam kondisi Hiperkolesterol, jaringan adiposa dan makrofag yang infiltrasi ke dalamnya melepaskan sitokin inflamasi, kemudian mengakumulasi kolesterol dalam makrofag, sehingga sel adiposa mempertahankan keseimbangan energi dengan melepaskan IL-6 dan memacu pembentukan CRP.²

Makrofag yang teraktivasi akan melepaskan beberapa mediator inflamasi yaitu TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2 yang dapat merangsang terjadinya inflamasi. Makrofag yang teraktivasi juga mengalami proses fagositosis untuk membunuh mikroba dengan menghasilkan *Reactive Oxigen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS). ROS akan merangsang mediator inflamasi sehingga terjadi inflamasi. RNS yang dihasilkan yaitu *Nitric Oxide* (NO) yang disintesis oleh *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS). NO yang dihasilkan secara berlebihan akan mengakibatkan inflamasi. Hal ini secara keseluruhan merupakan respon inflamasi alami tubuh terhadap antigen tetapi jika aktivasi berlebihan maka akan merespon sistem imun. Kandungan asam laurat dalam VCO dapat memodulasi proliferasi sel imun sehingga mampu menekan proses inflamasi. Dengan demikian pemberian VCO dapat menghambat ekspresi dari IL-6.⁶³

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESA

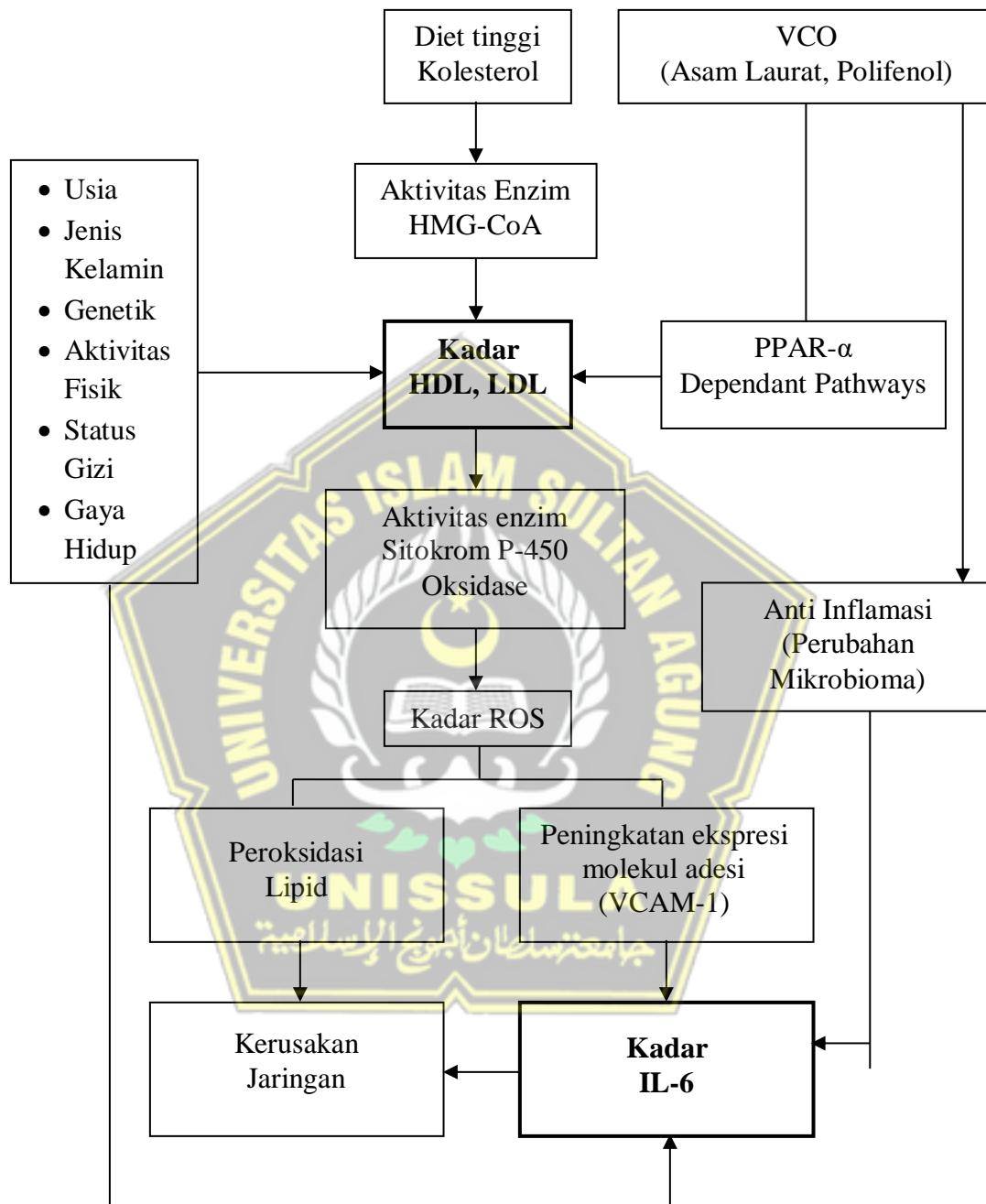
3.1. Kerangka Teori

Hiperkolesterol merupakan suatu kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL), kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL).⁶⁴ Peningkatan kadar kolesterol telah dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular yang ditandai dengan aktivasi dari enzim HMG-CoA. Enzim HMG-CoA reduktase mengkatalisis jalur kunci dalam jalur biosintesis kolesterol. Peningkatan profil lipid juga didasari oleh adanya metabolisme secara *in vivo* di hepar yang terjadi akibat induksi enzim mikrosomal hati yaitu sitokrom P450.⁶⁵

Hiperkolesterol dipercepat oleh reaksi stress oksidatif (ROS).⁶⁶ Stres oksidatif berhubungan erat dengan proses inflamasi sistemik, proliferasi sel endotel, apoptosis, serta vasokonstriksi. Stres oksidatif memiliki peran dalam terjadinya berbagai penyakit khususnya penyakit degeneratif seperti kanker, diabetes melitus, aterosklerosis yang merupakan penyebab penyakit jantung koroner ataupun gagal jantung.⁶⁷ ROS memicu meningkatkan peroksida lipid yang berperan pada proses terjadinya aterosklerosis sehingga menimbulkan terjadinya kerusakan jaringan. ROS juga merangsang mediator inflamasi berupa molekul adesi seperti *Intercellulare Adhesion Molecule* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesi on molecule-1* (VCAM-1). Zat ini merangsang penempelan monosit pada dinding endotel yang merupakan tahap

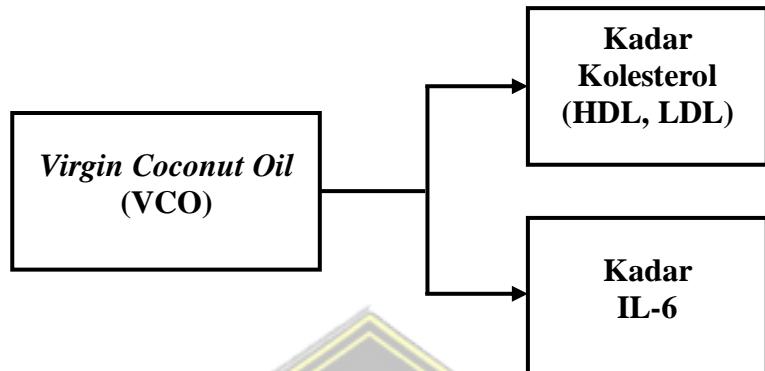
awal aterogenesis. Jaringan makrofag yang diaktifkan akan melepaskan sitokin diantaranya IL-1 (interleukin-1) yang menginduksi perubahan lokal dan sistemik.⁶⁸

VCO yang terdiri dari *medium chain triglycerides* (MCT) merupakan ligan natural PPAR- α . MCT pada VCO meningkatkan kadar adiponektin pada serum dan jaringan adiposit yang meningkatkan aktivitas enzim seperti *acyl CoA oxidase* yang terlibat dalam oksidasi asam lemak dan pembentukan energi. VCO dapat menurunkan kolesterol dengan menurunkan lipogenesis dari hepar yang direfleksikan dari penurunan aktivitas enzim *HMG-CoA reductase*, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*, *isocitrate dehydrogenase* dan *malic*. VCO juga menurunkan aktivitas enzim yang diperlukan dalam lipogenesis, yaitu *acetyl CoA carboxylase* dan *fatty acid synthase*.⁶⁹ *Fatty acid synthase* merupakan proses pembentukan asam lemak yang berlangsung dalam sitoplasma sel-sel hepar & jaringan adiposa. Reaksi dimulai dengan membawa asetil KoA keluar dari mitokondria melalui torak sitrat (*citrate shuttle*). Kandungan fitosterol dalam VCO juga membantu menghambat absorpsi lipid dan meningkatkan ekskresi asam empedu melalui feses sehingga dapat mencegah terjadinya Hiperkolesterol.⁷⁰



Gambar 3.1. Skema Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Skema Kerangka Konsep

3.3 Hipotesa

VCO (*Virgin Coconut Oil*) berpengaruh terhadap kadar kolesterol HDL, LDL, dan IL-6.

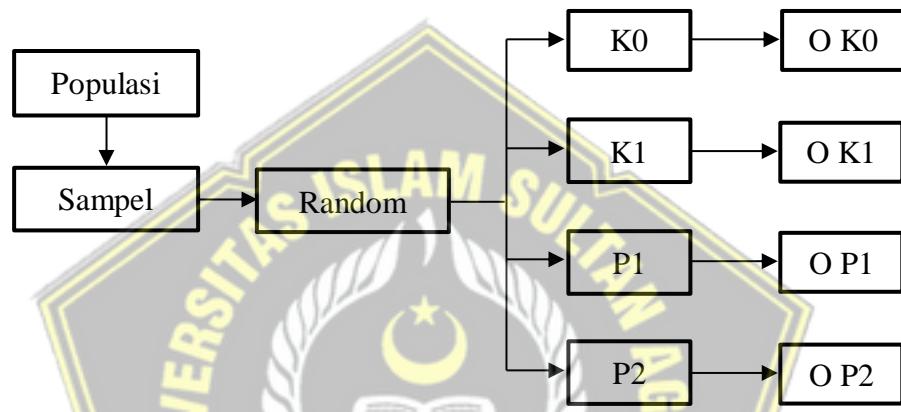


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *True eksperimental design* dengan rancangan penelitian *Post Test Only Control Group Design*.



Gambar 4.1. Desain Penelitian

Keterangan:

- K0 : Kelompok dengan pemberian pakan standar tanpa diberi diet tinggi kolesterol.
- K1 : Kelompok dengan pemberian pakan standar yang diberi diet tinggi kolesterol.
- P1 : Kelompok perlakuan diberi VCO dengan dosis 0,9 mL/200 g BB/ hari dan diberi diet tinggi kolesterol.
- P2 : Kelompok perlakuan diberi VCO dengan dosis 0,45 mL/200 g BB/ hari dan diberi diet tinggi kolesterol.
- O K0 : Observasi kadar kolesterol LDL, HDL, dan IL-6 pada kelompok kontrol negatif.
- O K1 : Observasi kadar kolesterol LDL, HDL, dan IL-6 pada kelompok kontrol positif.
- O P1 : Observasi kadar kolesterol LDL, HDL, dan IL-6 pada kelompok perlakuan dengan pemberian VCO dosis 0,9 mL/200 g BB/ hari.
- O P2 : Observasi kadar kolesterol LDL, HDL, dan IL-6 pada kelompok perlakuan dengan pemberian VCO dosis 0,45 mL/200 g BB/ hari.

4.2 Populasi

Populasi penelitian ini menggunakan tikus Wistar jantan berumur 2-3 bulan, dengan berat 150-200 gram, yang diperoleh dari Laboratorium Gizi PSPG Universitas Gajah Mada.

4.3 Sampel

Pengambilan sampel penelitian menggunakan cara *simple random sampling* dan yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan drop out.

4.3.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus Wistar jantan
- b. Tikus dalam keadaan aktif, sehat, tingkah laku, dan aktivitas normal
- c. Umur 2-3 bulan
- d. Berat badan 150-200 gram

4.3.2 Kriteria Eksklusi

- a. Memiliki kelainan anatomic

4.3.3 Drop Out

- a. Mati saat penelitian
- b. Tidak mau makan/sakit dalam penelitian

4.4 Besar Sampel

Besar sampel menurut WHO minimal 5 ekor perkelompok dengan cadangan 10% (1 ekor). Sehingga jumlah keseluruhan sampel yang digunakan sebanyak 20 ekor dan 4 ekor cadangan, yaitu 24 ekor sampel.

4.5 Variabel dan Defenisi Operasional

4.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis VCO 0,9 mL/200 gr BB/ hari, dan 0,45 mL/200 gr BB/ hari.

4.5.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar kolesterol HDL, LDL, dan IL-6 pada tikus Wistar jantan.

4.5.3 Variabel Prakondisi

Tikus dibuat hiperkolesterol dengan pemberian makanan diet tinggi kolesterol yaitu menggunakan telur puyuh diberikan sebanyak 4 ml secara peroral selama 7 hari.

4.5.4 Defenisi Operasional

a. Virgin Coconut Oil (VCO)

VCO yang digunakan dalam penelitian ini adalah merek SIOLA dari Desa Oting, Sulawesi Barat yang sudah memiliki standar pembuatan dan sudah terdaftar BPOM DepKes No. PIRT 207602010080-20 dengan komposisi lemak jenuh mencapai 60%.

Pemberian VCO dengan dosis VCO 0,9 mL /200 grBB /hari, dan 0,45 mL /200 grBB /hari didapatkan dari hasil konversi dosis 50 mL dan 25 mL dari manusia dengan berat 70 kg ke tikus dengan berat 200 g, diberikan secara oral setelah diberikan diet tinggi kolesterol selama 7 hari.

Skala : Ordinal.

b. Kolesterol HDL dan LDL

Serum untuk pemeriksaan kadar kolesterol HDL dan LDL sebanyak 10 μ L didapatkan dari hasil sentrifuge darah tikus Wistar jantan. Diperiksa pada hari ke 22 yaitu dengan mengukur kadar HDL dan LDL menggunakan spektrofotometer, panjang gelombang λ 546 nm dengan satuan mg/ dL, menggunakan reagen dyasis. Pengukuran kadar kolesterol HDL dan LDL di Laboratorium PSPG Universitas Gajah Mada.

Skala : Rasio.

c. IL-6

IL-6 adalah salah satu sitokin proinflamasi yang berperan dalam regulasi sistem imun. Serum untuk pemeriksaan kadar IL-6 volume 100 μ L didapatkan dari hasil sentrifuge darah tikus wistar jantan. Diperiksa pada hari ke 21 dengan mengukur kadar IL-6 menggunakan *ELISA kit Rat IL-6* dengan satuan ng/L.

Skala : Rasio.

4.6 Instrumen dan Bahan Penelitian

4.6.1 Intrumen Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang hewan coba, objek glass, jarum oval (Gavage), sputit ukuran 1 cc, bak bedah, *dissecting Set*, tabung reaksi, pipet tetes, mikro plate, mikro pipet, yellow tipe, blue tipe, *Spektrofotometer ELISA Reader*, Fotometer darah.

4.6.2 Bahan Penelitian

- a. Tikus Wistar jantan usia 2-3 bulan dengan berat 150-200 gram, 24 ekor.
- b. *Virgin Coconut Oil* (VCO)
- c. Pakan hiperkolesterol menggunakan kuning telur puyuh
- d. Serum, darah tikus
- e. *Reagen dyasis*
- f. *ELISA kit Rat IL-6* جامعه سلطان احمد
- g. EDTA 10%
- h. Larutan Turk
- i. Aquades

4.7 Dosis VCO

Dosis VCO yang dianjurkan adalah 2,5-3 sendok makan 3 kali sehari atau setara dengan 37,5 - 45 mL /hari untuk orang dewasa dengan berat badan 45-67

kg⁷¹ dan 50 mL untuk orang dewasa dengan berat badan 70 kg.⁷² Dosis optimal jika dikonversi dengan ketentuan : manusia 70 kg setara dengan tikus 200 gr adalah 0,018.⁷² Dosis VCO yang diberikan pada penelitian ini adalah 50 mL x 0,018 = 0,9 mL /200 g BB (dosis optimal) dan 25 mL x 0,018 = 0,45 mL /200 gr BB (dosis sedang) selama 14 hari.

4.8 Pemberian Makanan Diet Tinggi Kolesterol

Pemberian pakan pada hewan coba hiperkolestolemia menggunakan kuning telur puyuh diberikan sebanyak 4 mL secara peroral selama 7 hari.⁷³ kuning telur puyuh mengandung kolesterol sebanyak 2.139,17mg/ 100g, kandungan kolesterol tersebut lebih tinggi dibanding bahan makanan lain.⁷⁴

4.9 Cara Kerja Penelitian

4.9.1 Prosedur Hewan Coba

Dipilih 24 ekor tikus berumur 2-3 bulan dengan 150-200 gram dan dibagi menjadi 4 kelompok; kelompok kontrol dan perlakuan dengan masing-masing terdiri atas 6 ekor tikus perkelompok.

K0 : Kelompok dengan pemberian pakan standar tanpa diberi diet tinggi kolesterol selama 20 hari

K1 : Kelompok dengan pemberian diet tinggi kolesterol selama 7 hari dan pakan standar hingga 20 hari

P1 : Kelompok perlakuan diberi VCO dengan dosis 0,9 mL/ 200g

BB/ hari yang diberi diet tinggi kolesterol pada hari ke 8 sampai hari ke 20.

P2 : Kelompok perlakuan diberi VCO dengan dosis 0,45 mL/ 200g BB/ hari yang diberi diet tinggi kolesterol pada hari ke 8 sampai hari ke 20.

Pada hari ke 21, tikus wistar jantan kemudian diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan kadar HDL, LDL, dan IL-6.

4.9.2 Cara Pengambilan Sampel Hewan Coba

- a. Tikus Wistar jantan setelah 21 hari diberi perlakuan, pada hari ke 22 dilakukan pengambilan darah tikus melalui penusukan pada sinus orbitalis ditampung ke dalam vaculab untuk pemeriksaan kadar LDL, HDL, dan IL-6.
- b. Pengambilan darah tikus selesai, maka tikus dimatikan secara *dislocation*. Darah tikus yang didapat dicentrifuge 3000 rpm selama 10 menit sampai terbentuk serum.⁷⁵

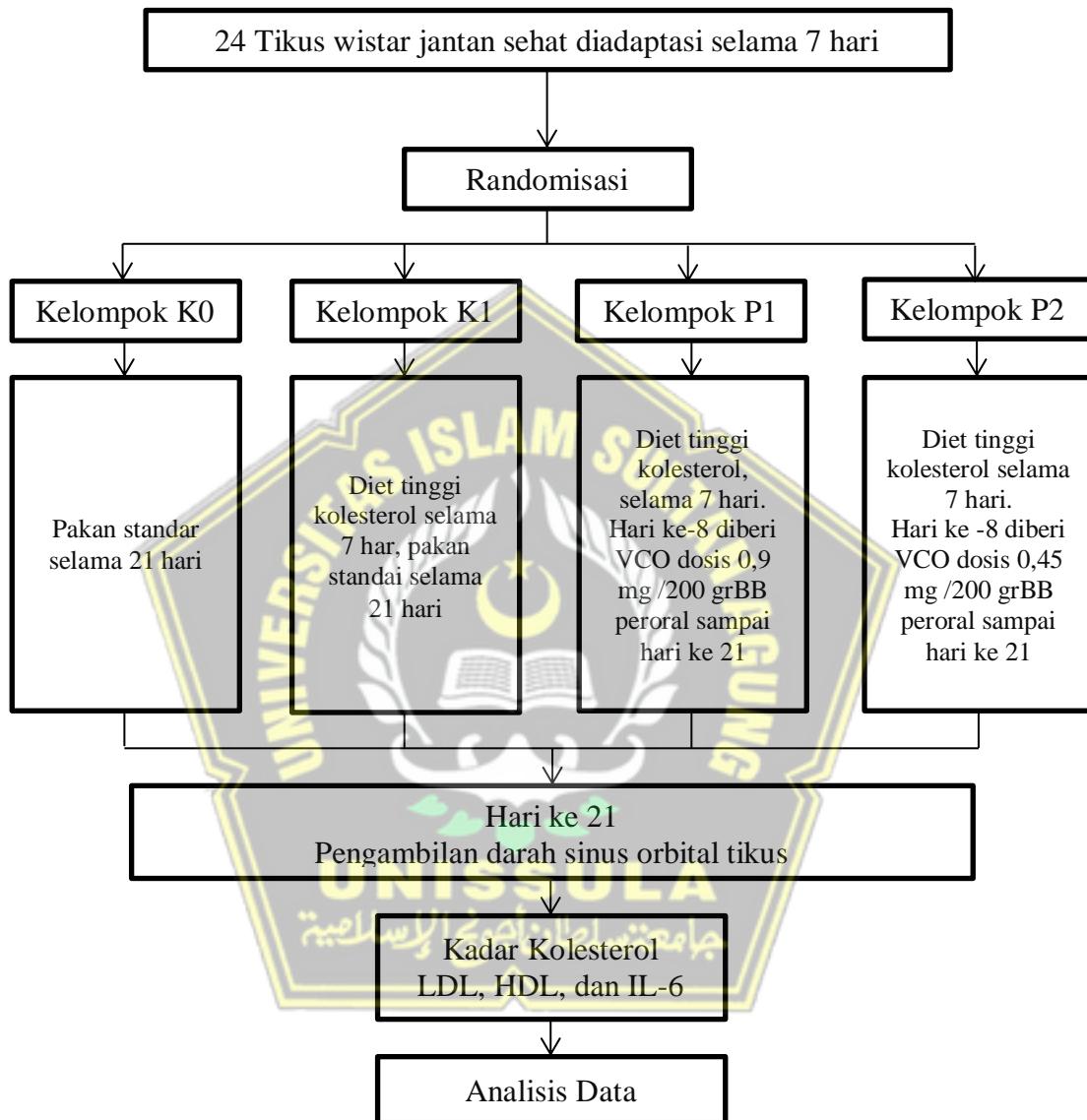
4.9.3 Pengukuran Kadar HDL dan LDL

- a. Siapkan blangko, standart dan sampel serum darah tikus.
- b. Masukkan reagent LDL dan HDL sebanyak 1000 µl kedalam tiga tabung (masing-masing 1000 µl tiap tiga tabung)
- c. Masukkan sampel standar kolesterol sebanyak 10 µl kedalam tabung yang berisi 1000 µl reagen HDL dan LDL.

- d. Masukkan sampel serum sebanyak 10 μl kedalam reagen LDL, HDL.
- e. Inkubasi selama 10 menit di suhu 37 °C.
- f. Setelah 60 menit, baca pada spektrofotometer dengan panjang gelombang 546 nm.⁵



4.10 Alur Penelitian



Gambar 4.2. Bagan Alur Penelitian

4.11 Tempat dan Waktu Penelitian

- a. Penelitian menggunakan hewan coba Tikus Wistar jantan dilakukan di Laboratorium Gizi PSPG UGM
- b. Pemeriksaan kadar HDL, LDL, dan IL-6 dilakukan di Laboratorium Gizi PSPG UGM.

4.12 Analisa Data

Data rerata kadar HDL, LDL, dan IL-6 disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan grafik. Kemudian data di uji normalitas dengan uji Shapiro Wilk dan uji homogenitas data dengan uji Levene test. Distribusi data kadar kolesterol kolesterol HDL dan LDL didapatkan hasil normal dan homogen, sehingga dilanjutkan menggunakan uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p<0.05$ dilanjut dengan uji *Post Hoc* dengan uji *Tukey*. Distribusi data kadar IL-6 menunjukkan hasil tidak normal dan homogen sehingga dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis* antar kelompok, didapatkan nilai $p<0.05$ dilanjut dengan uji beda non parametric dua kelompok menggunakan uji *Mann Whitney*.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian pemberian VCO (*Virgin Coconut Oil*) terhadap kadar kolesterol HDL, LDL, dan interleukin-6 (IL-6) pada tikus jantan galur wistar dengan hiperkolesterol yang telah dilakukan selama 21 hari. Hasil penelitian tersebut tertera pada tabel 5.1.

Hasil analisis rerata kadar kolesterol HDL, LDL, dan IL-6 setelah perlakuan tertera pada tabel 5.1

Tabel 5.1 Hasil analisis rerata kadar kolesterol HDL, LDL, dan IL-6

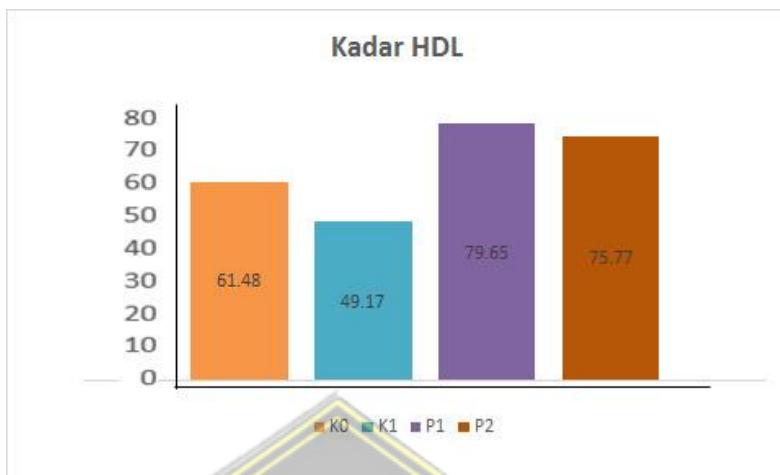
Variabel	Kelompok				Sig.(p)
	K0 N=6 Mean	K1 N=6 Mean	P1 N=6 Mean	P2 N=6 Mean	
Kadar HDL	7.47	8.94	7.20	7.70	
Std.deviasi	0.6220	0.2602	0.3901	0.3977	
Shapiro Wilk	0.376*	0.503*	0.694*	0.791*	
Levene Test					0.475**
One Way Anova					0.001***
Kadar LDL	50,24	69.77	12.21	20.36	
Std.deviasi	1.579	3.550	3.433	3.737	
Shapiro Wilk	0.877*	0.792*	0.192*	0.059*	
Levene Test					0.128**
One Way Anova					0.000***
Kadar IL-6	7.67	8.24	7.18	6.97	
Std.deviasi	0.5888	0.4491	0.3924	0.7398	
Shapiro Wilk	0.413*	0.730*	0.008	0.974*	
Levene Test					0.533**
Kruskal Wallis					0,010***
Keterangan:	*Normal p>0,05 **Homogen p>0,05 ***Signifikan p<0,05				

5.1.1 Kadar HDL

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa rerata kadar HDL terendah yaitu pada kelompok K1, kemudian berturut-turut diikuti dengan kelompok perlakuan kedua (P2) dan kelompok kontrol (K0). Kelompok perlakuan (P1) mendapatkan rerata kadar HDL terendah. Mengingat pada seluruh kelompok kadar HDL berdasarkan uji *shapiro wilk* menunjukkan data berdistribusi normal ($p>0.05$) dan uji homogenitas dengan menggunakan *levene test* hasilnya homogen ($p>0,05$) maka analisis data menggunakan uji parametrik *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,001$). Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *post Hoc dengan uji Tukey* seperti yang disajikan di tabel 5.3.

Tabel 5.2 Perbedaan kadar HDL antar 2 kelompok menggunakan uji Tukey

Kelompok	p-Value
K0 vs K1	0.312
K0 vs P1	0.071
K0 vs P2	0.199
K1 vs P1	0.001*
K1 vs P2	0.005*
P1 vs P2	0.942



Gambar 5.1 Rerata Kadar Kolesterol HDL (mg /dL)

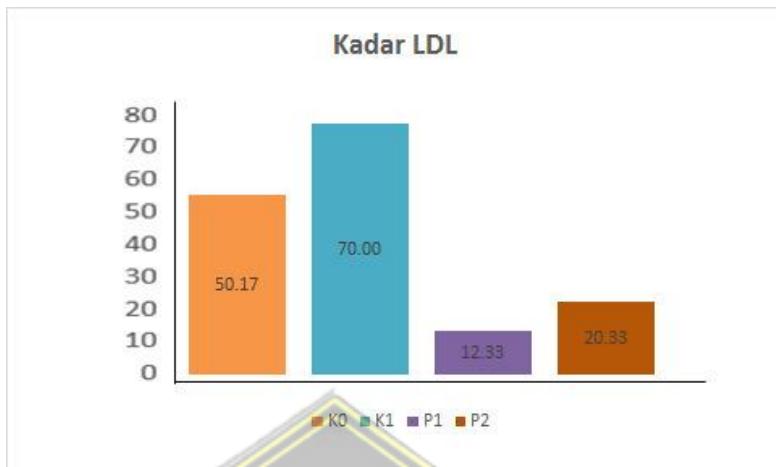
Hasil uji Tukey pada tabel 5.3 menunjukkan kadar HDL pada kelompok kontrol (K0) tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol negative (K1) dengan nilai ($p=0.312$), kelompok kontrol (K0) tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan P1 ($p=0.071$), K0 tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan Kelompok P2 ($p=0.199$). K1 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan P1 ($p=0.001$), K1 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok P2 ($p=0.005$). Kelompok P1 tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok P2 ($p=0.942$) dengan berdasarkan data diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian VCO dengan dosis dosis VCO 0,9 mL /200 grBB /hari, berpengaruh secara signifikan diikuti oleh dosis 0,45 mL /200 grBB /hari terhadap penurunan kadar HDL pada tikus wistar jantan dengan hiperkolesterol sehingga pernyataan hipotesis dapat diterima.

5.1.2 Kadar LDL

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa rerata kadar LDL terendah yaitu pada kelompok perlakuan (P1), kemudian berturut-turut diikuti kelompok perlakuan kedua (P2) dan kelompok kontrol (K0). Kelompok perlakuan (K1) mendapatkan rerata kadar LDL tertinggi. Kelompok diuji menggunakan uji *shapiro wilk* dengan hasil data ada yang berdistribusi normal ($p>0.05$) dan menggunakan uji *levene test* untuk homogenitas menunjukkan hasil homogen ($p=0.128$) maka analisis data menggunakan *one way anova* dan menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0.000$) untuk mengetahui kelompok mana yang bermakna dilakukan uji *post Hoc dengan uji Tukey* seperti yang disajikan pada tabel 5.3

Tabel 5.3 Perbedaan kadar LDL antar 2 kelompok menggunakan uji Tukey

Kelompok	p-Value
K0 vs K1	0.000*
K0 vs P1	0.000*
K0 vs P2	0.000*
K1 vs P1	0.000*
K1 vs P2	0.000*
P1 vs P2	0.001*



Gambar 5.2 Rerata Kadar Kolesterol LDL (mg /dL)

Hasil uji Tukey pada tabel 5.4 menunjukkan kadar LDL pada kelompok kontrol (K0) terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol negative (K1) dengan nilai ($p=0.000$), kelompok kontrol (K0) terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan P1 ($p=0.000$), K0 terdapat perbedaan yang signifikan dengan Kelompok P2 ($p=0.000$). K1 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan P1 ($p=0.000$), K1 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok P2 ($p=0.000$). Kelompok P1 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok P2 ($p=0.001$) dengan berdasarkan data diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian VCO dengan dosis dosis VCO 0,9 mL/200 gr BB/ hari, berpengaruh secara signifikan diikuti oleh dosis 0,45 mL/200 gr BB/ hari terhadap penurunan kadar LDL pada tikus wistar jantan dengan hyper kolesterol sehingga pernyataan hipotesis dapat diterima.

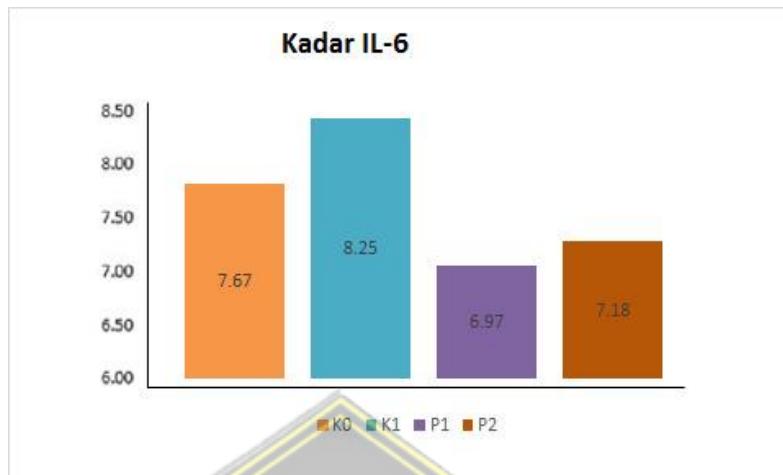
5.1.3 Kadar Interleukin 6 (IL-6)

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa rerata kadar IL-6 terendah yaitu pada kelompok perlakuan kedua (P2), kemudian berturut-turut diikuti kelompok perlakuan (P1) dan kelompok kontrol (K0). Kelompok perlakuan (K1) mendapatkan rerata kadar IL-6 tertinggi. Kelompok diuji menggunakan uji *shapiro wilk* dengan hasil data berdistribusi tidak normal ($p<0.05$) dan menggunakan uji *levene test* untuk homogenitas menunjukkan hasil homogen ($p=0.533$) maka analisis data yang digunakan adalah uji *Kruskal Wallis* dan menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0.010$) untuk mengetahui kelompok mana yang bermakna dilakukan uji *Mann Whitney* seperti yang disajikan pada tabel 5.5

Tabel 5.4 Perbedaan kadar IL-6 antar 2 kelompok menggunakan

uji Mann Whitney

Kelompok	p-Value
K0 vs K1	0.092
K0 vs P1	0.107
K0 vs P2	0.109
K1 vs P1	0.016*
K1 vs P2	0.004*
P1 vs P2	0.521



Gambar 5.3 Rerata Kadar Interleukin 6 (ng /L)

Hasil uji Mann whitney pada tabel 5.2 menunjukkan kadar kolesterol total pada kelompok kontrol (K0) tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol negative (K1) dengan nilai ($p=0.092$), kelompok kontrol (K0) tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan P1 ($p=0.107$), K0 tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan Kelompok P2 ($P=0.109$), K1 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan P1 ($p=0.016$), K1 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan P2 ($p=0.004$), P1 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok P2 ($p=0.521$). Berdasarkan data diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian VCO dengan dosis VCO 0,9 mL/200 gr BB/ hari, berpengaruh secara signifikan, kemudian diikuti oleh dosis 0,45 mL/200 gr BB/ hari terhadap penurunan kadar kolesterol total pada tikus wistar jantan dengan hiperkolesterol sehingga pernyataan hipotesis dapat diterima.

5.2 Pembahasan

Penelitian ini menggunakan sampel 24 ekor tikus wistar jantan yang terbagi menjadi 4 kelompok masing-masing berjumlah 6 ekor tikus, yaitu kelompok kontrol (K0) dengan pemberian pakan standar tanpa diberi diet tinggi kolesterol, kelompok kontrol negative (K1) dengan pemberian pakan standar yang diberi diet tinggi kolesterol, kelompok perlakuan (P1) diberi VCO dengan dosis 0,9 mL/ 200 gr BB/ hari yang diberi diet tinggi kolesterol, dan kelompok perlakuan (P2) diberi VCO dengan dosis 0,45 ml/ 200 gr BB/ hari yang diberi diet tinggi kolesterol. Hari ke 21 dilakukan pemeriksaan kadar HDL, LDL, dan IL-6. Penelitian ini menggunakan tikus Wistar karena mempunyai kemiripan dengan manusia dalam hal fisiologi, anatomi, dan banyak gejala dan kondisi manusia yang dapat direplikasikan pada tikus.

Hiperkolesterol adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar kolesterol di dalam darah dan yang menjadi pemicunya adalah pola hidup *High fat diet*. Hiperkolesterol berkontribusi terhadap terjadinya stress oksidatif yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada jaringan atau inflamasi. Kelompok perlakuan K1, P1, dan P2 menunjukkan adanya peningkatan kadar kolesterol (>200 mg/dL) setelah diberikan masing-masing diet tinggi kolesterol sebanyak 4 mL secara peroral selama 7 hari.

Peningkatan kadar kolesterol HDL, terdapat pada kelompok perlakuan P1 yang diberi diet tinggi kolesterol dan diberi VCO dengan dosis 0,9 mL/ 200 g BB/ hari mengalami perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok kontrol

dan kelompok P2 yang diberi diet tinggi kolesterol dan diberi VCO dengan dosis 0,45 mL/ 200 g. Sedangkan penurunan kadar kolesterol LDL terdapat pada kelompok perlakuan P1 yang diberi diet tinggi kolesterol dan diberi VCO dengan dosis 0,9 mL/ 200 g BB/ hari mengalami perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol dan kelompok P2 yang diberi diet tinggi kolesterol dan diberi VCO dengan dosis 0,45 mL/ 200 g. Hal ini disebabkan karena VCO mempunyai kandungan berupa MCT yang dapat berfungsi sebagai ligan yang dapat mengaktifasi reseptor PPAR- α yang sangat berperan penting dalam metabolisme lipid. Aktivasi dari PPAR- α akan meningkatkan regulasi gen-gen yang berkaitan dengan oksidasi asam lemak seperti *carnitine palmitoyl transferase* (CPT 1) dan *acyl CoA oxidase* sehingga dapat mensupresi lipidemia postprandial dan akumulasi lipid, serta akan meningkatkan aktivitas *reserve cholesterol transport*.⁹ Hasil penelitian sebelumnya juga mengatakan bahwa pemberian VCO 10% pada tikus diabetes selama 3 minggu menunjukkan bahwa terjadi penurunan konsentrasi trigliserida, kolesterol total, LDL, VLDL, dan peningkatan pada parameter HDL.²⁰

Hasil pemeriksaan kadar kolesterol LDL pada kelompok K1 yang diberikan diet tinggi kolesterol tanpa pemberian VCO mengalami peningkatan yang signifikan dibanding dengan kelompok kontrol (K0), kelompok yang diberi VCO dengan dosis 0,9 mL /200 g BB /hari (P1) dan 0,45 mL /200 g BB /hari (P2) seperti pada tabel 5.2. Hal tersebut dikarenakan diet tinggi kolesterol dapat meningkatkan sintesis kolesterol di hati melalui peningkatan aktivitas

enzim HMG-CoA, yang merupakan katalisator dari tahap pertama dalam biosintesis kolesterol sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan kadar kolesterol LDL dalam darah.⁵⁸ Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Venti dimana pada hasil penelitiannya menyebutkan bahwa pemberian VCO 0,8 mL /hari pada tikus putih jantan galur wistaryang diberi diet tinggi kolesterol, mampu menurunkan profil lipid.⁷⁶

Hasil pemeriksaan kadar IL-6 pada kelompok yang diberi diet tinggi kolesterol tanpa pemberian VCO (K1) mengalami peningkatan yang signifikan dibanding dengan kelompok kontrol (K0), kelompok perlakuan yang diberi VCO dengan dosis 0,9 mL /200 gr BB/hari (P1) dan 0,45 mL /200 gr BB/hari (P2) seperti pada tabel 5.2. Hal ini menunjukkan adanya keterkaitan erat antara hiperkolesterol dengan produksi IL-6 sebagai sitokin proinflamasi. Hiperkolesterol menyebabkan jaringan adiposa dan makrofag melepaskan sitokin inflamasi, kemudian sel adiposa melepaskan IL-6 yang mampu menghambat aktivitas lipoprotein lipase (LPL), meningkatkan aktivitas lipolitik endotel lipase, sehingga terjadi penurunan HDL.³ Kadar IL-6 pada kelompok yang diberi diet tinggi kolesterol dengan pemberian VCO (K1) dengan dosis 0,9 mL/ 200 g BB/ hari (P1) mengalami penurunan yang signifikan disusul dengan pemberian VCO 0,45 mL/ 200 g BB/ hari (P2) dibanding kelompok perlakuan tanpa diberi VCO (K1) seperti pada tabel 5.2. Pemberian VCO terbukti dapat menekan IL-6 sebagai sitokin proinflamasi yang mampu menyebabkan inisasi inflamasi atau peradangan, dimana hal ini disebabkan oleh kondisi stress oksidatif akibat

pemberian diet tinggi kolesterol. Kandungan VCO berupa asam laurat memegang peranan penting dalam proses tersebut. Asam yang masuk ke dalam tubuh akan diubah menjadi monolaurin. Monolaurin tersebut dapat memodulasi proliferasi sel imun, yang mampu menekan proses inflamasi di dalam tubuh.⁵⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Nasution secara invitro pada sel Raw 264.7 menggunakan VCO dengan konsentrasi 62,5 mikrogram /mL menunjukkan hasil bahwa VCO mampu menghambat IL-6, dan sitokin lainnya. Kesimpulan akhir VCO efektif memiliki aktivasi antiinflamasi.¹⁹

5.3 Keterbatasan Penelitian

- Peneliti tidak menggunakan kontrol positif, sehingga diharapkan dapat dilakukan penelitian menggunakan kontrol positif farmakoterapi yang fungsinya hampir sama dengan VCO, misalnya dengan menggunakan obat golongan fibrat, sehingga dapat diketahui efek dari perbedaan keduanya.
- Peneliti tidak melakukan uji komposisi terhadap VCO sehingga diharapkan dapat dilakukan pengujian terlebih dahulu untuk peneliti selanjutnya.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan mengenai pengaruh pemberian VCO terhadap kadar kolesterol HDL, LDL, dan IL-6 selama 21 hari dapat disimpulkan bahwa :

- 6.1.1 Pemberian VCO dengan dosis 0,9 mL/ 200 g BB/ hari 0,45 mL /200 grBB/ hari dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL darah pada tikus wistar jantan dengan hiperkolesterol
- 6.1.2 Pemberian VCO dengan dosis 0,9 mL/ 200 g BB/ hari 0,45 mL/200 grBB /hari dapat menurunkan kadar kolesterol LDL darah pada tikus wistar jantan dengan hiperkolesterol
- 6.1.3 Pemberian VCO dengan dosis 0,9 mL /200 g BB/ hari 0,45 mL /200 grBB /hari dapat meningkatkan kadar kolesterol IL-6 darah pada tikus wistar jantan dengan hiperkolesterol

6.2 Saran

- Perlu dilakukan kontrol positif, yang fungsinya hampir sama dengan VCO, misalnya dengan menggunakan obat golongan fibrat, sehingga dapat diketahui efek dari perbedaan keduanya.

- Perlu melakukan uji komposisi terhadap VCO sehingga diharapkan dapat dilakukan pengujian terlebih dahulu untuk peneliti selanjutnya.



DAFTAR PUSTAKA

1. Romdhoni, Fadhol. Studi Farmakodinamik Ekstrak Etanol Akar Seledri (*Apium Graveolens*) terhadap Profil Lipid dan Apo-A1 Serum Tikus Putih Stain Wistar (*Ratus Novergicus Strain Wistar*). Universitas Airlangga. Thesis. Published online 2014.
2. Lingga, Lanny. Bebas Hipertensi Tanpa Obat. Jakarta : Agro Media Pustaka. 2012
3. Zuliani, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults. National Institutes of Health. Published online 2007.
4. Tiwuk, Syazili. Ekspresi IL-6 dan TNF- α Pada Obesitas. JK Unila, volume 2. No.2. Universitas Lampung. Publish Online 2018.
5. Putu. Hiperkolesterol : Panduan Terapi Untuk Penyakit Kronis, Bagian Farmasi, Universitas Udayana. Published Online 2012. Dalam https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_penelitian_1_dir/0b523549585b1fee9e3185725e724400.pdf. Diakses 10 Agustus 2021
6. Khaw K-T, Sharp SJ, Finikarides L, et al. Randomised Trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women. BMJ Open. Published Online 2018. Dalam <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/8/3/e020167.full.pdf> diakses 3 april 2021.
7. Arunima, S. Rajamohan, T. Virgin Coconut Oil Improves HepaticLipid Metabolism in Rats- Comparedwith Copra Oil, Olive Oil and SunflowerOil. Indian J Exp Biol. Published Online 2012. Nov : 50(11) : 802-9.
8. PERKI. Pedoman Tatalaksana Hiperkolesterol Edisi-1. Pengurus Besar PERKI, PB PERKI, Indonesia, 2013.
9. Capewell S, Ford ES. Cardiovascular risk factor trend and potential for reducing coronary heart disease mortality. Bulletin the World Health Organization. Published Online 2010. 88:81-160.
10. Ozra. Prevalence Of Dyslipidemia In Iran : A Systematic Review and Meta Analysis Study. International Journal Of Preventif Medicine. 2014 Vol 5, No.4
11. Toth P, Potter, D. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. J Clin Lipidol. 2012. 4, 325-30
12. PERKENI. Panduan Pengelolaan Hiperkolesterol di Indonesia 2015. Pengurus Besar PERKENI, PB PERKENI, Indonesia. 2015.
13. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), Jawa Tengah, 2018
14. Liau, Lee. An Open-Label Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Virgin Coconut Oil in Reducing Visceral Adiposity. ISRN Pharmacology. 2011: 949686.9.

15. Abujazia, Muhammad. The Effects of Virgin Coconut Oil on Bone Oxidative Status in Ovariectomised Rat. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2012. Article 525079.11.
16. Nurul, Kamisah. VirginCoconut Oil Prevents Blood Pressure Elevation and Improves EndothelialFunction in Rats Fed with Repeatedly Heated Palm Oil. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013. 629329
17. Nasution MA. Aktivitas Antiinflamasi Minyak Kelapa Murni Dan Hasil Hidrolisisnya Secara In Vitro Terhadap Sel Raw 264.7.Published online 2020.
18. Akinnuga, A. M., Jeje. Dietary Consumption of Virgin Coconut Oil Ameliorates Lipid Profiles in Diabetic Rats. Hindawi Publishing Corporation Physiology Journal. Published Online 2014
19. Grassi D, Desideri G. Flavonoid : Antioksidans Against Atherosclerosis. Nutrients. 2010. 2:889-02
20. Dosumu, Akinola. Alcohol-Induced Testicular Oxidative Stress and Cholesterol Homeostasis in Rats – The Therapeutic Potential of Virgin CoconutOil. Middle East Fertility Society Journal. Published Online 2012. 17, 122-128.
21. Dayrit, F. Standards for essential composition and quality factors of commercial virgin coconut oil and its differentiation from RBD (refined bleached and deodorized). Philipp. J. Sci. Philipp. 2007.
22. Gustrin, Sri. Pengaruh Pemberian VCO (Virgin Coconut Oil) terhadap Berat Badan Tikus Putih (Rattus Norvegicus). Mutiara Medika. 2009;9(1);33-41.
23. Fatiah, R. A. Ganie, dan A. P. Ketaren. 2017. Perbedaan kadar interleukin-6 pada pasien dengan dan tanpa stenosis koroner signifikan. Majalah Kedokteran Nusantara. 2017;50(2).
24. Yu, G. J., Choi, I. W. Anti-inflammatory potential of saponins derived from cultured wild ginseng roots in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. International journal of molecular medicine, 2015; 35(6): 1690-1698.
25. Semenkovich CF, Goldberg AC. Disorders of lipid metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia : Elsevier Saunders. 2011; p.1633-74.
26. Adam JM. Hiperkolesterol. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Interna Publishing, 2010; p.1984-1992.
27. David M. Lipids and Cardiovascular Disease. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. In : John R Burnett, Amanda J Hooper, Robert A Hegele, editors. Textbook of Pathology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2019; p.165-176.
28. Klaus G, Prof. DR. Med. The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. In : David Roseveare, editor. Germany, 2016; 113(15): 261–268. Dalam <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860871/> diakses 21 april 2021

29. Saragih. Kolesterol dan Usaha Penurunannya. In : Bambang, editors. Bimotry. Yogyakarta, 2011.
30. Kementerian Kesehatan. Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2017
31. Botham KM, Mayes PA. Bioenergetika dan metabolisme karbohidrat serta lipid. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. Biokimia Harper (Edisi 27). Jakarta: EGC, 2012; p.95-249.
32. Edmon. Metabolisme Lipoprotein. Jurnal Biomedik, Manado, Indonesia, 2013. Vol 5, No 3 (2013). Dalam <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/biomedik/article/view/4335/3864> diakses 21 april 2021
33. Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGrawHill Medical. 2008; p.2416-28.
34. Ernst JS. HDL metabolism, composition, function and deficiency. In : Curr Opin Lipidol, editor. NCBI. Author manuscript; available in PMC, Boston, 2017. Dalam <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5489068/> diakses 21 april 2021
35. Adhiyani C. Hubungan Usia dan Konsumsi Makanan Berlemak dengan Kolesterol Total Pada Lansia Kelurahan Serengan Surakarta. Journal of Pharmacy. 2013;2(1), p.12-18, ISSN 2302-7436
36. Yuniarti, E. Pengaruh Latihan Submaksimal Terhadap Kadar Interleukin-6 Pada Siswa Pusat Pendidikan Latihan Pelajar Sumatera Barat. Jurnal Sainstek. 2014;6(2); p.189-192. <https://media.neliti.com/media/publications/128752-ID-none.pdf>. diakses pada tanggal 22 april 2021
37. Siagian, D. Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 Pada Kanker Paru Perokok dan Tidak Perokok di RSUPH. 2018. Dalam <http://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/8347>. diakses pada tanggal 22 april 2021
38. Fatiah, R. Ganie. Perbedaan kadar interleukin-6 pada pasien dengan dan tanpa stenosis koroner signifikan. Majalah Kedokteran Nusantara. 2017 ;50(2). Dalam <https://jurnal.usu.ac.id/index.php/jms/article/viewFile/18129/7681>. diakses pada tanggal 22 april 2021
39. Fihn S. D, J.C. Blankenship, K. P. Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;4;64(18):1929-49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077860><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077860>. diakses pada tanggal 22 april 2021
40. Tania O, A., D. Simamora, W. D. Kadar Interleukin 6 (IL-6) Sebagai Indikator Progresivitas Penyakit Reumatoid Arthritis (RA). Jurnal Ilmiah Kedokteran 2014;3(1). Dalam : <https://journal.uwks.ac.id>. diakses pada tanggal 22 april 2021

41. Kawayana, S. Interleukin-6 Yang Tinggi Sebagai Faktor Risiko Terhadap Kejadian Osteoporosis Pada Wanita Pascam Enopause Defisiensi Estrogen. *Journal of Internal Medicine.* 2014;10(10). Dalam : <https://ojs.unud.ac.id/index.php/jim/article/view/3876/2871>. diakses pada tanggal 22 april 2021
42. Siagian, D.. Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 Pada Kanker Paru Perokok dan Tidak Perokok di RSUPH. 2018. Dalam : <http://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/8347>. diakses pada tanggal 22 april 2021
43. Niu W., Liu Y. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach. *International Journal of Cardiology.* 2012;157:243-252. Dalam : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261689>. diakses pada tanggal 22 april 2021
44. Kusumaningrum W. Peran Interleukin 6 dalam Menentukan Keluaran Modifield Rankin Scale pada Sirkulasi Parsial Anterior Stroke Iskemik Akut. [Tesis]. Jakarta : Fakultas Kedokteran Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Universitas Indonesia. 2014. <http://lib.ui.ac.id/file?file=digital/2016-4/20391185-SPWinda%20Kusumaningrum.pdf>. diakses pada tanggal 22 april 2021
45. United States Department of Agriculture (USDA) National Nutrient Database. Cocos nucifera. National Agricultural Library. USA. 2014.
46. Mansor, T. S. T. Physicochemical properties of virgin coconut oil extracted from different processing methods. *International Food Research Journal.* 2012;19 (3): 837-845.
47. Syukur, S., Syafrizayanti, S. Virgin Coocnut Oil Increase HDL, Lower Triglyceride and Fatty Acids Profile in Blood Cerum of Mus musculus, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* 2017;8 (2): 1077.
48. Suryani, A. Dharmawati, Y. Antimicrobial an antifungal Activity of Lactic Acid Bacteria Isolated from Coconut Milk Fermentation. *Rsearch Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Sciences.* 2014; 5 (6): 1592.
49. Manohar, V. et al. 'In vitro and in vivo effects of two coconut oils in comparison to monolaurin on *Staphylococcus aureus*: Rodent studies', *Journal of Medicinal Food.* 2013;16(6), pp. 499–503. doi: 10.1089/jmf.2012.0066
50. Nurul-Iman, B. S. Virgin Coconut Oil Prevents Blood Pressure Elevation and Improves Endothelial Function in Rats Fed with Repeatedly Heated Palm Oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2013: 629329.
51. Jaarin, K., Norliana, M., Kamisah, Y. Potential Role of Virgin Coconut Oil in Reducing Cardiovascular Risk Factors. *Exp Clin Cardiol.* 2014;20(8); p.3399-3410.
52. Krishna, Gopala. Coconut Oil: Chemistry, Production and Its Applications - A Review. *Indian Coconut Journal.* 2010

53. Iranloye, B., Oludare, G. Anti-Diabetic and Antioxidant Effects of Virgin Coconut Oil in Alloxan Induced Diabetic Male Sprague Dawley Rats, *Int. J. Diabetes. Mellit.* 2013; 3(4), 221-226.
54. Arumugam, M., Raman, M. Cold Pressed Virgin Coconut Oil From Full Fat Coconut Flakes A Functional Oil. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2014;6(6): 186-90
55. Shilhavy, B. MCT Oil vs. Coconut Oil: The Truth Exposed. *Health Impact News.* 2014
56. Hamsi M A. Effect of consumption of fresh and heated virgin coconut oil on the blood pressure and inflammatory biomarkers : An experimental study in Sprague Dawley rats. *Alexandria Journal of Medicine.* 2015;51, 53–63.
57. Kumudini Shaveen Jeewandara. Coconut oil: It's good for you after all Groundbreaking research carried out by Prof. Kapila Seneviratne and his team at Kelaniya University may restore this maligned oil to its past glory.2011
58. Dayrit, F. M. Lauric Acid is a Medium-Chain Fatty Acid, Coconut Oil is a Medium-Chain Triglyceride. *Philippine Journal of Science.* 2014;143(2): 157-166.
59. Dean dan English. Medium Chain Triglycerides (MCTs). Beneficial Effect on Energy, Atherosclerosis and Aging, *Nutrition Review.* 2013
60. Arunima, S. & Rajamohan, T. Virgin Coconut Oil Improves Hepatic Lipid Metabolism in Rats- Compared with Copra Oil, Olive Oil and Sunflower Oil. *Indian J Exp Biol.* 2012;50(11):802-9.
61. Okada-Iwabu, M., Iwabu, M. Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity. *Diabetes Metab J.* 2015;39(5):363-372.
62. King et al. The Impact of endurance exercise on global and AMPK gene-specific DNA methylation. Elsevier. 20016;27;474(2):284-290. Doi : 10.1016/j.bbrc.2016.04.078
63. Bisht Asha, Madhav S.N., Upadhyaya K. An Huge Update Review on Dyslipidemia Etiology with Various Approaches for Its Treatment. India: Pharmacophore. 2012;3(5), pp. 244-264
64. Karoww. S., Trivanail.. Hidrolisis Enzimatis Minyak Kelapa dengan Lipase dari Rhyzomucor miehei. *Buletin Palma.* 2016;17(1) : 35 – 40.
65. Yu, G. J., Choi, I. W., Kim, G. Anti-inflammatory potential of saponins derived from cultured wild ginseng roots in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *International journal of molecular medicine.* 2015; 35(6): 1690-1698.
66. Arsana PM, dkk. Panduan Pengelolaan Hipertensi di Indonesia. PERKENI, 2015
67. Nadkarni J, Uike D, Sharma U, Dwivedi R. Effect of antiepileptic drugs on lipid profile in children with Epilepsy. *International Journal of Medical Research and Review.* 2014

68. Jim, Edmond L. Metabolisme Lipoprotein. Jurnal Biomedik. 2013;3(5): 149-156.
69. Rani V, Yadav UCS, editor. Free radicals in human health and disease. India: Springer; 2015.
70. Abbas, A.K., Lichtman, S. Cellular and molecular immunology. Elsevier. 2015; 8:1-12
71. Arunima, S. & Rajamohan, T. Influence of Virgin Coconut Oil - Enriched Diet on the Transcriptional Regulation of Fatty Acid Synthesis and Oxidation in Rats – A Comparative Study. Br J Nutr. 2014;111(10): 1782-90
72. Jaarin, K., Norliana, M. Potential Role of Virgin Coconut Oil in Reducing Cardiovascular Risk Factors. Exp Clin Cardiol. 2014;20(8) pages 3399-3410.
73. Bolang SL, Wongkar D. Pengaruh Virgin Coconut Oil Terhadap Kadar Kolesterol HDL Darah. 2012;104-110.
74. Cendhikalistya GO, Nabawiyati S. Pengaruh Pemberian VCO (*Virgin Coconut Oil*) terhadap Berat Badan The Influence of VCO (*Virgin Coconut Oil*) to Body Weight in Rat. 2009;9(1):33-41.
75. Eka-Pratiwi IGAP, Soetjiningsih S. Virgin Coconut Oil Compared to Corn Oil in World Health Organization Formula on Glutathione, TNF- α , and Body Weight Gain in Severe Malnourished Wistar Rat. Bali Med J. Published online 2016. doi:10.15562/bmj.v5i3.321
76. Agustina D. Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Rasio Kolesterol LDL, HDL Tikus Sprague Dawley Hiperkolesterol. 2013.
77. Rosidah U. Pengaruh Pemberian N-Acetyl Cysteine (Nac) Terhadap Profil Lipid Dan Tnf-A (Studi In Vivo Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol). 2021
78. Venty A, Made Aman IG, Pangkahila W. Efek Pemberian Virgin Coconut Oil (*Cocos nucifera*) terhadap Hiperkolesterol pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol. WMJ (Warmadewa Med Journal). 2017;1(2):58. doi:10.22225/wmj.1.2.28.58-65.

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1

Tabel Konversi Dosis Hewan dan Manusia

	20 g Mencit	200 g Tikus	400 g Marmot	1,5 kg Kelinci	1 kg Kucing	4kg Kera	12 kg Anjing	70 kg Manusia
20 g mencit	1,00	7,00	12,29	27,80	23,70	64,10	124,20	287,90
200 g Tikus	0,14	1,00	1,74	3,30	4,20	9,20	17,80	56,00
400 g Marmot	0,08	0,57	1,00	2,25	2,0	5,20	10,20	31,50
1,5 kg Kelinci	0,04	0,25	1,44	1,00	1,08	2,40	4,50	14,20
1 kg Kucing	0,03	0,23	0,41	0,92	1,00	2,20	4,10	13,00
4 kg Kera	0,016	0,11	0,19	0,42	0,5	1,00	1,90	6,10
12 kg Anjing	0,008	0,06	0,10	0,22	0,2	0,52	1,00	3,10
70 kg Manusia	0,0026	0,018	0,31	0,07	0,13	0,16	0,32	1,00

UNISSULA
 جامعه علوم اسلامیة (Sumber : Anisah⁷⁴)

LAMPIRAN 2

Tabel Berat Badan Tikus (gram)

Sebelum Perlakuan			
Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV
I (1) : 169 gr	II (1) : 177 gr	III (1) : 164 gr	IV (1) : 158 gr
I (2) : 163 gr	II (2) : 178 gr	III (2) : 160 gr	IV (2) : 163 gr
I (3) : 165 gr	II (3) : 169 gr	III (3) : 161 gr	IV (3) : 162 gr
I (4) : 167 gr	II (4) : 161 gr	III (4) : 161 gr	IV (4) : 161 gr
I (5) : 163 gr	II (5) : 166 gr	III (5) : 164 gr	IV (5) : 173 gr
I (6) : 162 gr	II (6) : 164 gr	III (6) : 168 gr	IV (6) : 160 gr

Setelah Perlakuan			
Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV
I (1) : 160 gr	II (1) : 172 gr	III (1) : 167 gr	IV (1) : 170 gr
I (2) : 168 gr	II (2) : 186 gr	III (2) : 160 gr	IV (2) : 168 gr
I (3) : 174 gr	II (3) : 176 gr	III (3) : 166 gr	IV (3) : 176 gr
I (4) : 166 gr	II (4) : 170 gr	III (4) : 169 gr	IV (4) : 170 gr
I (5) : 165 gr	II (5) : 172 gr	III (5) : 162 gr	IV (5) : 172 gr
I (6) : 165 gr	II (6) : 165 gr	III (6) : 177 gr	IV (6) : 165 gr

LAMPIRAN 3

Hasil Kolesterol Tikus (mg /dL)

Sebelum Pemberian Diet Tinggi Kolesterol (31 Agustus 2021)				
Kelompok I		Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV
I (1) : 118		II (1) : 139	III (1) : 137	IV (1) : 100
I (2) : 133		II (2) : 114	III (2) : 114	IV (2) : 110
I (3) : 120		II (3) : 110	III (3) : 122	IV (3) : 124
I (4) : 118		II (4) : 134	III (4) : 115	IV (4) : 132
I (5) : 107		II (5) : 111	III (5) : 100	IV (5) : 103
I (6) : 121		II (6) : 120	III (6) : 130	IV (6) : 101

Setelah Pemberian Diet Tinggi Kolesterol (6 Agustus 2021)				
Kelompok I		Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV
I (1) : 114		II (1) : 200	III (1) : 211	IV (1) : 280
I (2) : 130		II (2) : 244	III (2) : 230	IV (2) : 240
I (3) : 122		II (3) : 260	III (3) : 223	IV (3) : 216
I (4) : 117		II (4) : 224	III (4) : 260	IV (4) : 220
I (5) : 104		II (5) : 253	III (5) : 249	IV (5) : 251
I (6) : 120		II (6) : 210	III (6) : 217	IV (6) : 234

LAMPIRAN 4

OLAH DATA SPSS

1. Rerata (Mean) dan Standar Deviasi

- Kolesterol HDL

Statistics

	K0	K1	P1	P2
N	Valid 6	6	6	6
	Missing 7	7	7	7
Mean	7.4733	8.9400	7.1950	7.7000
Std. Deviation	.62202	.26015	.39006	.39769

- Kolesterol LDL

Statistics

	K0	K1	P1	P2
N	Valid 6	6	6	6
	Missing 0	0	0	0
Mean	50.24	69.77	12.21	20.36
Std. Deviation	1.579	3.550	3.433	3.737

- IL-6

Statistics

	K0	K1	P1	P2
N	Valid 6	6	6	6
	Missing 7	7	7	7
Mean	7.6683	8.2450	7.1767	6.9733
Std. Deviation	.58878	.44908	.39241	.73983

2. Uji Normalitas (Shapiro Wilk)

- Kolesterol HDL

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
K0	.251	6	.200*	.900	6	.376
K1	.224	6	.200*	.920	6	.503
P1	.247	6	.200*	.944	6	.694
P2	.227	6	.200*	.956	6	.791

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

- Kolesterol LDL

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
K0	.163	6	.200*	.968	6	.877
K1	.152	6	.200*	.956	6	.792
P1	.282	6	.147	.861	6	.192
P2	.317	6	.060	.800	6	.059

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

- **IL-6**

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
K0	.190	6	.200*	.906	6	.413
K1	.207	6	.200*	.949	6	.730
P1	.331	6	.039	.712	6	.974
P2	.148	6	.200*	.985	6	.008

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

3. Uji Homogenitas (*Levene Test*)

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
HDL (mg/dl)	.866	3	20	.475
LDL (mg/dl)	2.134	3	20	.128
IL-6 (ng/l)	.754	3	20	.533

Jadi dapat disimpulkan bahwa

- Kadar HDL menunjukkan normal dan homogen sehingga dilakukan uji One Way Anova kemudian dilanjut dengan uji post hoc dengan uji Tukey
- Kadar LDL menunjukkan normal dan homogen sehingga dilakukan uji One Way Anova kemudian dilanjut dengan uji post hoc dengan uji Tukey
- Kadar IL-6 menunjukkan tidak normal dan homogen sehingga dilakukan uji Kruskal Wallis kemudian dilanjut dengan uji Mann Whitney.

4. Uji One Way Anova pada Kolesterol HDL

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
HDL (mg/dl)	Between Groups	3506.787	3	1168.929	8.133	.001
	Within Groups	2874.418	20	143.721		
	Total	6381.204	23			

5. Uji Post Hoc pada Kolesterol HDL

Multiple Comparisons							
Dependent Variable	(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	95% Confidence Interval		
					Lower Bound	Upper Bound	
HDL (mg/dl)	K0	K1	12.315	6.921	.312	-7.06	31.69
		P1	-18.170	6.921	.071	-37.54	1.20
		P2	-14.285	6.921	.199	-33.66	5.09
		K0	-12.315	6.921	.312	-31.69	7.06
	K1	P1	-30.485*	6.921	.001	-49.86	-11.11
		P2	-26.600*	6.921	.005	-45.97	-7.23
		K0	18.170	6.921	.071	-1.20	37.54
		P1	30.485*	6.921	.001	11.11	49.86
	P1	K1	3.885	6.921	.942	-15.49	23.26
		P2	14.285	6.921	.199	-5.09	33.66
		K0	26.600*	6.921	.005	7.23	45.97
		P1	-3.885	6.921	.942	-23.26	15.49

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

6. Uji One Way Anova pada Kolesterol LDL

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
LDL (mg/dl)	Between Groups	12812.254	3	4270.751	418.226	.000
	Within Groups	204.232	20	10.212		
	Total	13016.486	23			

7. Uji Post Hoc pada Kolesterol LDL

Multiple Comparisons						
Dependent Variable	(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
			(I-J)			Lower Bound
LDL (mg/dl)	K0	K1	-19.523*	1.845	.000	-24.69
		P1	38.035*	1.845	.000	32.87
		P2	29.885*	1.845	.000	24.72
	K1	K0	19.523*	1.845	.000	14.36
		P1	57.558*	1.845	.000	52.39
		P2	49.408*	1.845	.000	44.24
	P1	K0	-38.035*	1.845	.000	-43.20
		K1	-57.558*	1.845	.000	-62.72
		P2	-8.150*	1.845	.001	-13.31
	P2	K0	-29.885*	1.845	.000	-35.05
		K1	-49.408*	1.845	.000	-54.57
		P1	8.150*	1.845	.001	2.99
						13.31

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

8. Uji Kruskal Wallis pada Kadar Interleukin-6

Test Statistics ^{a,b}	
	IL-6 (ng/l)
Chi-Square	11.356
df	3
Asymp. Sig.	.010

- a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Kelompok

9. Uji Mann Whitney pada Interleukin-6 antar Kelompok

- K0 dengan K1

Test Statistics ^a	
	IL-6 (ng/l)
Mann-Whitney U	7.500
Wilcoxon W	28.500
Z	-1.684
Asymp. Sig. (2-tailed)	.092
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.093 ^b

- a. Grouping Variable: Kelompok
b. Not corrected for ties.

- K0 dengan P1

Test Statistics ^a	
	IL-6 (ng/l)
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	29.000
Z	-1.601
Asymp. Sig. (2-tailed)	.109
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.132 ^b

- a. Grouping Variable: Kelompok
b. Not corrected for ties.

- **K0 dengan P2**

Test Statistics ^a	
	IL-6 (ng/l)
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	29.000
Z	-1.613
Asymp. Sig. (2-tailed)	.107
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.132 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

- **K1 dengan P1**

Test Statistics ^a	
	IL-6 (ng/l)
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	24.000
Z	-2.402
Asymp. Sig. (2-tailed)	.016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.015 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Test Statistics ^a	
	IL-6 (ng/l)
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.887
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

- **P1 dengan P2**

-K
1
den
gan
P2

Test Statistics^a

	IL-6 (ng/l)
Mann-Whitney U	14.000
Wilcoxon W	35.000
Z	-.642
Asymp. Sig. (2-tailed)	.521
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.589 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

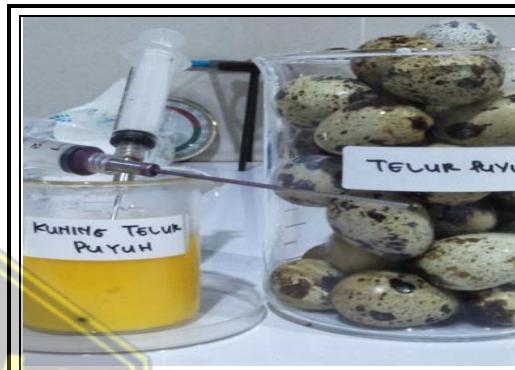
b. Not corrected for ties.



LAMPIRAN 5
DOKUMENTASI PENELITIAN



Pembagian tikus *wistar* secara random menjadi 4 Kelompok



Bahan-bahan makanan diet tinggi kolesterol



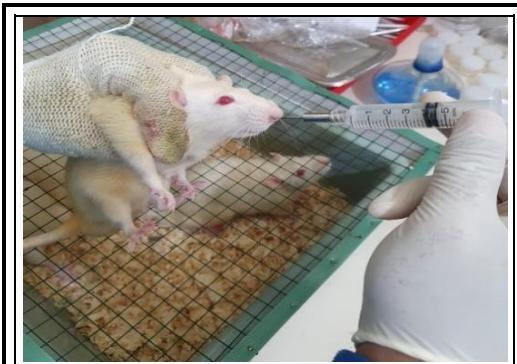
Ekstra Virgin Coconut Oil (VCO)
Merek Siola



Pengambilan darah melalui sinus orbital



Pemberian diet tinggi kolesterol melalui oral dengan cara di Sonde



Pemberian larutan dosis VCO melalui oral dengan cara di Sonde



Laboratorium PSPG



Serum tikus yang berjumlah 24 sampel

LAMPIRAN 6

ETHICAL CLEARANCE

**KOMISI BIOETIKA PENELITIAN KEDOKTERAN/KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN**

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG

Sekretariat : Gedung C Lantai I Fakultas Kedokteran Unissula
Jl. Raya Kaligawe Km 4 Semarang, Telp. 024-6583584, Fax 024-6594366

Ethical Clearance

No. 253/VIII/2021/Komisi Bioetik

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, setelah melaksanakan pengkajiannya atas usulan penelitian yang berjudul :

**PENGARUH PEMERIAN VCO (Virgin Coconut Oil)
TERHADAP KADAR KOLESTEROL HDL, LDL DAN IL-6
(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Jantan dengan Hipertolesterolemia)**

Peneliti Utama : Meli Maulida

Pembimbing : DR. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes
DR. Hj.Ir. Titiek Sumarayati, M.Kes

Tempat Penelitian : Laboratorium PSPG Universitas Gajah Mada

dengan ini menyatakan bahwa usulan penelitian diatas telah memenuhi prasyarat etik penelitian. Oleh karena itu Komisi Bioetika merekomendasikan agar penelitian ini dapat dilaksanakan dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki dan panduan yang tertuang dalam Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI Edision 2004.

Samarang, 15 Agustus 2021

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan

Fakultas Kedokteran Unissula

Ketua,



(dr. Sofwan Dahlani, Sp.F(K))

LAMPIRAN 7
SURAT KETERANGAN PENELITIAN



**UNIVERSITAS GADJAH MADA
 PUSAT STUDI PANGAN DAN GIZI**

Alamat: Gedung PAU-UGM, Jalan Teknika Utara, Barek, Yogyakarta 55281, Telp./Fax. (0274) 569242 <http://cfns.ugm.ac.id>, E-mail: cfns@ugm.ac.id

SURAT KETERANGAN

No. : 90/UN.I/PSPG/Sket/VIII/2021

Yang bertanda tangan di bawah ini, Kepala Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada menerangkan bahwa mahasiswa berikut :

Nama	:	Meli Maulidia
NIM	:	MBK 1914010156
Institusi	:	S-2 Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung
Judul Penelitian	:	Pengaruh Pemberian VCO (Virgin Coconut Oil) terhadap Kadar Kolesterol HDL, LDL, dan IL-6 (Studi Eksperimental pada Tikus Hiperkolesterolemia)

Telah melakukan penelitian di Laboratorium Gizi (Kandang Hewan Coba) di Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada pada bulan Agustus 2021.

Demikian Surat Keterangan ini kami buat untuk dapat digunakan sebagaimana perlunya.

Yogyakarta, 20 Agustus 2021
 Kepala,



Prof. Dr. Ir. Endang Sutriswati Rahayu, M.S.
 NIP 195402221980032001