

**UJI AKTIVITAS SEDIAAN TABLET ANTIKOLESTEROL EKSTRAK
KULIT JERUK KEPROK (*Citrus reticulata*) TERHADAP KADAR HDL
DAN TRIGLISERIDA PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar Sarjana Farmasi



Oleh :

Nurvita Kartika Sari

33101800065

**PROGRAM STUDI FARMASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG**

2022

SKRIPSI

**Uji Aktivitas Sediaan Tablet Antikolesterol Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)
Terhadap Kadar HDL Dan Trigliserida Pada Tikus Jantan Galur Wistar**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Nurvita Kartika Sari
33101800065

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada Tanggal 31 Agustus 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

apt. Ika Buana Januarti, M. Sc.

Penguji I

apt. Fadzil Latifah, M. Farm.

Pembimbing II

apt. Rina Wijayanti, M. Sc.

Penguji II

Dr. apt. Anina Hussaana, M. Si

Semarang 31 Agustus 2022

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KE

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nurvita Kartika Sari

NIM : 33101800065

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“Uji Aktivitas Sediaan Tablet Antikolesterol Ekstrak Kulit Jeruk Keprok
(*Citrus reticulata*) Terhadap Kadar HDL Dan Trigliserida Pada Tikus Jantan
Galur Wistar”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyudutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 31 Agustus 2022

Yang Menyatakan



(Nurvita Kartika Sari)

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Nurvita Kartika Sari

NIM : 33101800065

Program studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran

Alamat Asal : Dusun. Krajan RT 06 RW 02 Desa Truwolu Kec. Ngaringan
Kab.Grobogan

No HP/Email : 085211961288/ nurvitakartikasari03@gmail.com

Dengan ini menyatakan karya tulis ilmiah berupa skripsi dengan judul :

**“Uji Aktivitas Sediaan Tablet Antikolesterol Ekstrak Kulit Jeruk Keprok
(*Citrus reticulata*) Terhadap Kadar HDL Dan Trigliserida Pada Tikus Jantan
Galur Wistar”**

Dan menyetujui menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non Eklusif untuk disimpan, dialih mediakan, dikelola dalam pangkalan data dan dipublikasikan di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap mencantumkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila di kemudian terbukti ada pelanggaran Hak Cipta Plagiarisme dalam karyatulis ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 31 Agustus 2022
Yang Menyatakan,



Nurvita Kartika Sari

PRAKATA

Assalamualaikum Wr. Wb

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “UJI AKTIVITAS SEDIAAN TABLET ANTIKOLESTEROL EKSTRAK KULIT JERUK KEPROK (*Citrus reticulata*) TERHADAP KADAR HDL DAN TRIGLISERIDA PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR” untuk memenuhi syarat menempuh program Pendidikan Sarjana Farmasi di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Sholawat serta salam tetap tercurahkan kepada Nabi Besar Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya.

Dengan terselesaikannya skripsi ini, terbuka kesempatan bagi penulis untuk menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar – besarnya kepada mereka yang telah membantu tersusunya skripsi ini. Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada:

1. Bapak Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H.,Sp.KF selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Ibu apt. Rina Wijayanti, M.Sc. selaku Ketua Prodi Farmasi Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Ibu apt. Ika Buana Januarti, M.Sc selaku dosen pembimbing I dan Ibu apt. Rina Wijayanti, M.Sc selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dengan sabar pada penulis dalam menyelesaikan penelitian skripsi ini.
4. Ibu apt. Fadzil Latifah, M.Farm selaku penguji I, dan Ibu Dr.apt. Atina Husaana, M.Si. selaku penguji II yang telah memberi masukan dan saran kepada penulis untuk perbaikan skripsi ini.
5. Seluruh dosen dan staff Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

6. Laboratorium Farmasi Terpadu, Laboratorium Balai Kesehatan Semarang, dan Laboratorium Ekologi dan Biosistematika UNDIP yang telah bersedia membantu kelancaran penelitian.
7. Kedua orang tua tersayang, Bapak Sukojo, Ibu Lastini dan kakak kakak tercinta Aditya Hermawan dan Dwi Cahyo Utomo serta yang saya cintai dan keluarga besar yang dengan tulus memberikan doa serta dukungan secara moril dan materil dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Sahabat terdekat (Octavian Adi Mahendra dan Putri Rifda Sari) teman curhat yang selalu mendoakan, mensupport tanpa hentinya. Terimakasih sudah menemani penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Sahabat seperjuangan Sasa, Lala, Siska, Rega, Dila yang telah memberikan semangat, motivasi dan mendoakan dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman-teman asisten laboratorium teknologi herbal yang selalu memberikan semangat, dan mendoakan dalam penyusunan skripsi ini.
11. Keluarga besar Formicidae 2018 yang menemani berjuang dari awal sampai akhir hingga dapat menempuh skripsi dan terselesaikannya skripsi ini.
12. Analis Laboratorium Farmasi FK UNISSULA (Mba Ninis dan Mba Indah) yang telah membantu persiapan penelitian skripsi ini.
14. Serta pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terima kasih atas bantuan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, karena itu saran dan kritik bersifat membangun dari berbagai pihak sangat penulis harapkan. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang farmasi.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 31 Agustus 2022

Penulis

Nurvita Kartika Sari

DAFTAR ISI

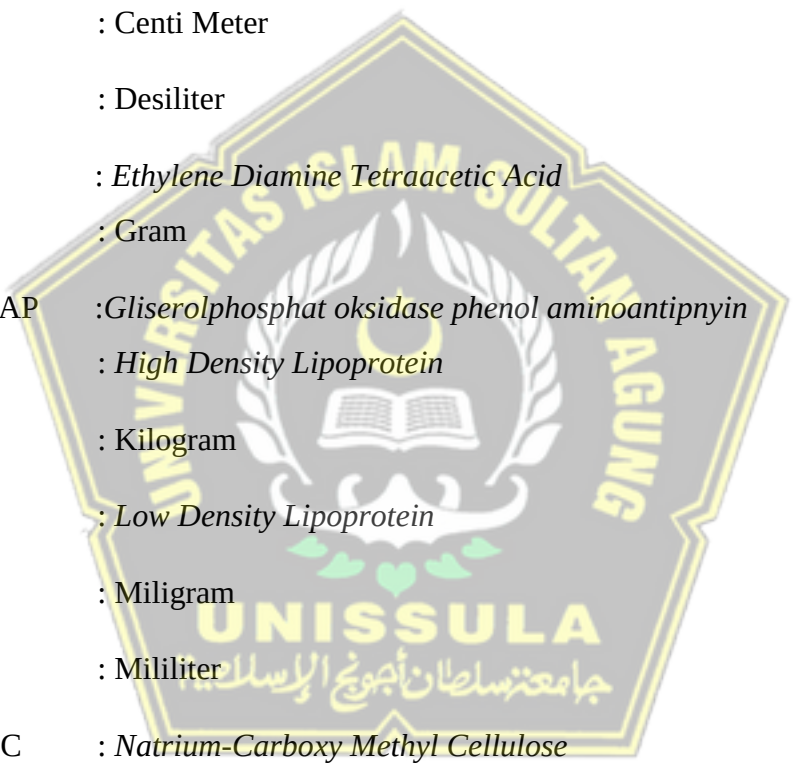
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN.....	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	3
1.4.2 Manfaat praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tanaman Jeruk Keprok	5
2.1.1 Taksonomi Tanaman Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>).....	5
2.1.2 Taksonomi Tanaman Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>).....	5
2.1.3 Morfologi Tanaman Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>)	6
2.1.4 Kandungan Kimia	6
2.1.5 Khasiat	8
2.2 Metode Ekstraksi	8

2.2.1 Soxhletasi.....	9
2.3 Tablet.....	10
2.3.1 Definisi.....	10
2.3.2 Metode pembuatan tablet.....	10
2.3.3 Bahan Tambahan Tablet	11
2.4 Fenofibrate.....	13
2.4.1 Pemerian	14
2.4.2 Mekanisme Aksi	14
2.4.3 Indikasi.....	14
2.4.4 Dosis	15
2.4.5 Interaksi Obat Fenofibrate	15
2.5 Hewan Uji.....	15
2.5.1 Deskripsi Tikus Jantan Galur Wistar	15
2.5.2 Biologis Tikus Jantan Galur Wistar.....	15
2.5.3 Induksi <i>Prophyltiourasil</i>	16
2.6 Dislipidemia	16
2.6.1 Definisi Dislipidemia.....	16
2.6.2 Macam – Macam Dislipidemia.....	17
2.6.3 Faktor Resiko Dislipidemia	18
2.7 <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL).....	18
2.7.1 Definisi HDL	18
2.7.2 Manfaat HDL.....	18
2.7.3 Faktor Mempengaruhi HDL	19
2.7.4 Mekanisme Metode CHOD – PAP	20
2.8 Triglicerida	21
2.8.1 Definisi Triglicerida.....	21
2.8.2 Manfaat Triglicerida	22
2.8.3 Faktor Mempengaruhi Triglicerida	22
2.8.4 Mekanisme Metode GPO – PAP	24
2.9 Hubungan antara Sediaan Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>) dengan Kadar HDL dan Triglicerida	24

2.10 Kerangka Teori.....	26
2.11 Kerangka Konsep	26
2.12 Hipotesis.....	27
BAB III METODE PENELITIAN.....	29
3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	29
3.1.1 Jenis Penelitian	29
3.1.2 Rancangan Penelitian.....	29
3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	29
3.2.1 Variabel.....	29
3.2.2 Definisi Operasional	29
3.3 Populasi dan Sampel	31
3.3.1 Populasi Penelitian.....	31
3.3.2 Sampel Penelitian	31
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
3.4 Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian.....	32
3.4.1 Instrumen Penelitian	32
3.4.2 Bahan Penelitian	32
3.5 Cara Penelitian	33
3.5.1 Determinasi Tanaman Kulit Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>).....	33
3.5.2 Preparasi Sampel.....	33
3.5.3 Pembuatan Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>)	33
3.5.4 Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Jeruk Keprok.....	34
3.5.5 Penentuan Flavonoid dengan Metode Spektrofotometri UV Vis	35
3.5.6 Preparasi Na CMC 1%.....	36
3.5.7 Preparasi Suspensi dan Formula Sediaan Tablet Antikolesterol	37
3.5.8 Preparasi Suspensi Fenofibrate	38
3.5.9 Preparasi Pakan Tinggi Kolesterol	38
3.5.10 Perlakuan Hewan Uji	38
3.5.11 Pengambilan Sampel Darah Hewan Uji	39
3.5.12 Analisis Kadar HDL	40
3.5.13 Analisis Kadar Trigliserida	40

3.6 Alur Penelitian.....	42
3.7 Tempat dan Waktu Penelitian	43
3.7.1 Tempat Penelitian	43
3.7.2 Waktu Penelitian.....	43
3.8 Analisa Data	44
BAB IV_HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	45
4.1 Hasil Penelitian.....	45
4.1.1 Determinasi Tanaman Kulit Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>).....	45
4.1.2 Uji Kadar Air	46
4.1.3 Ekstraksi.....	46
4.1.4 Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>).....	47
4.1.5 Hasil Penentuan Flavonoid dengan Metode Spektrofotometri UV Vis	47
4.1.6 Pemeriksaan Kadar HDL dan Trigliserida Pada Darah Tikus Jantan Galur Wistar.....	48
4.2 Pembahasan	53
4.2.1 Determinasi Tanaman Kulit Jeruk Keprok	53
4.2.2 Ekstraksi.....	53
4.2.3 Uji Skrining Fitokimia	55
4.2.4 Uji Penentuan Flavonoid	57
4.2.5 Pemeriksaan Kadar HDL Darah Tikus Jantan Galur Wistar	58
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	68
5.1 Kesimpulan	68
5.2 Saran.....	70
LAMPIRAN	76

DAFTAR SINGKATAN



CHOD-PAP	: <i>Cholesterol Oxidase</i>
Cm	: Centi Meter
dL	: Desiliter
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>
g	: Gram
GPO-PAP	: <i>Gliserolphosphat oksidase phenol aminoantipnyin</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
Kg	: Kilogram
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
mg	: Miligram
ml	: Mililiter
Na CMC	: <i>Natrium-Carboxy Methyl Cellulose</i>
P.S	: Pakan standar
PTU	: Propylthiouracil
UV	: Ultra Violet

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Kolesterol Total, HDL, LDL dan Trigliserida.....	17
Tabel 3. 1 Formula Sediaan Tablet	37
Tabel 4. 1 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>)	47
Tabel 4. 2 Pengukuran Kadar Flavonoid Total	47
Tabel 4. 3 Hasil Rerata Pre Post Peningkatan Kadar HDL.....	48
Tabel 4. 4 Hasil Uji Normalitas	49
Tabel 4. 5 Hasil Uji Homogenitas.....	49
Tabel 4. 6 Hasil Uji Pos Hoc.....	50
Tabel 4. 7 Hasil Rerata Pre Post Penurunan Kadar Trigliserida	51
Tabel 4. 8 Hasil Uji Normalitas	52
Tabel 4. 9 Hasil Uji Homogenitas.....	52
Tabel 4. 10 Hasil Uji Pos Hoc.....	52



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tanaman Jeruk Keprok	5
Gambar 2. 2 Mekanisme Kerja Flavonoid	7
Gambar 2. 3 Struktur Senyawa Flavonoid	8
Gambar 2. 4 Struktur Senyawa Fenofibrate	14
Gambar 2. 5 Kerangka Teori.....	26
Gambar 2. 6 Kerangka Konsep	26
Gambar 4. 1 Diagram Pre Post Perlakuan Peningkatan Kadar HDL	49
Gambar 4. 2 Diagram Pre Post Perlakuan Penurunan Kadar Trigliserida	51



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Ethical Clearance	76
Lampiran 2 Determinasi Tanaman.....	77
Lampiran 3 Perhitungan Hasil Rendemen	78
Lampiran 4 Hasil Kadar Air Simplisia dan Ekstrak Kental Kulit Jeruk.....	79
Lampiran 5 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Jeruk Keprok	80
Lampiran 6 Hasil Kadar Flavonoid Total	81
Lampiran 7 Hasil BB tikus sebelum dan setelah induksi kolesterol.....	84
Lampiran 8 Sertifikat Analisis Fenofibrate Murni.....	86
Lampiran 9 Perhitungan Dosis Ekstrak Kulit Jeruk Keprok.....	87
Lampiran 10 Perhitungan Fenofibrate	88
Lampiran 11 Pembuatan Larutan Na CMC 1% dan Pakan Kolesterol.....	89
Lampiran 12 Perhitungan Volume Pengambilan Suspensi Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok	90
Lampiran 13 Perhitungan Volume Pengambilan Fenofibrate Murni.....	91
Lampiran 14 Hasil Pemeriksaan Kadar HDL dan Trigliserida Pasca Induksi Kolesterol.....	92
Lampiran 15 Hasil Pemeriksaan Kadar HDL dan Trigliserida Pasca Perlakuan..	93
Lampiran 16 Hasil Analisis Kadar HDL.....	94
Lampiran 17 Hasil Analisis Kadar Trigliserida	96
Lampiran 18 Dokumentasi Penelitian.....	98

INTISARI

Displidemia merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan penurunan kadar HDL, peningkatan kadar LDL dan peningkatan kadar trigliserida. Ekstrak kulit jeruk keprok memiliki kandungan metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antikolesterol. Dalam rangka pengembangan sediaan dibuat suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antikolesterol suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) dilihat dari peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar trigliserida pada tikus jantan galur wistar.

Metode penelitian menggunakan *pre-post test control group design*. Tikus jantan galur wistar diberikan pakan penginduksi kuning telur bebek dan PTU selama 7 hari. Hewan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan. Pemberian pengobatan dilakukan selama 7 hari. Pengukuran kadar HDL dan trigliserida dilakukan pasca induksi dan pasca perlakuan dengan menggunakan metode *CHOD-PAP* untuk HDL dan *GPO-PAP* untuk trigliserida. Data dianalisis menggunakan uji *ANOVA* dilanjutkan uji *Pos Hoc* untuk melihat perbandingan tiap-tiap kelompok yang mempunyai perbedaan bermakna.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat selisih antara pre perlakuan dan post perlakuan peningkatan kadar HDL pada kelompok negatif 7,83 mg/dL, kelompok positif 12,16 mg/dL dan perlakuan 8,67 mg/dL. Sedangkan selisih pre perlakuan dan post perlakuan penurunan kadar trigliserida pada kelompok negatif 21,13 mg/dL, kelompok positif 46,1 mg/dL dan perlakuan 25,5 mg/dL.

Kesimpulannya suspensi tablet ekstrak kulit jeruk dapat meningkatkan kadar HDL, namun belum mampu menurunkan kadar trigliserida pada tikus jantan galur wistar pada dosis 250 mg/kgBB.

Kata Kunci : tablet ekstrak kulit jeruk keprok, fenofibrate, HDL, trigliserida

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ekstrak kulit jeruk keprok berpotensi sebagai antikolesterol karena pada penelitian Omer *et al.*, (2015) dosis 250 mg/dL ekstrak kulit jeruk keprok berpotensi dapat menurunkan kadar kolesterol total sebesar 42,86 %, kadar LDL dalam darah sebesar 89,95%, kadar trigliserida sebesar 115,05% dan meningkatkan kadar HDL dalam darah pada tikus jantan galur wistar. Senyawa metabolit yang mempunyai potensi sebagai antikolesterol adalah senyawa flavonoid. Aktivitas flavonoid mengaktifasi alipoprotein A1 dan lipoprotein lipase yang menyebabkan kolesterol berikatan dengan lipoprotein (Handayani *et al.*, 2017).

Penggunaan ekstrak kulit jeruk keprok secara langsung dikonsumsi oleh pasien dapat menyebabkan ketidakpatuhan pasien seperti penggunaan dosis tidak sesuai, adanya rasa tidak nyaman sehingga pengobatan menjadi kurang efektif. Jumlah pasien dislipidemia di Indonesia hingga saat ini mencapai 1.017.290 jiwa yang menunjukkan adanya penurunan kadar HDL sebesar 23%, peningkatan kadar trigliserida 26%, peningkatan kadar LDL 83% (Risikesdas,2018). Untuk itu diperlukan adanya alternatif pengobatan dislipidemia dengan memanfaatkan ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) yang dikembangkan menjadi sediaan padat berupa tablet. Tablet memiliki stabilitas fisika kimia yang lebih baik, mudah dikonsumsi dan dosis mudah diatur (Elisa, 2018). Preformulasi sediaan tablet dilihat dari sifat fisik

kimia ekstrak dan bahan tambahan. Senyawa aktif dalam ekstrak kulit jeruk keprok relatif tidak stabil terhadap panas dan terdegradasi pada suhu tinggi, oleh karena itu penambahan *crosscarmellose sodium* sebagai desintegran cocok untuk bahan bersifat higroskopis. Penggunaan *polyvinylpyrrolidone* sebagai pengikat dapat memberikan daya adhesi dan memperbaiki kompresibilitas serta sifat alir tablet (Sheskey, Cook *et al*, 2017). *Magnesium stearat* sebagai lubrikan memiliki sifat hidrofobik dapat mengurangi penempelan ekstrak kulit jeruk keprok pada saat pencetakan sehingga sesuai dengan karakteristik jeruk keprok yang higroskopis (Sheskey, Cook *et al.*, 2017) Selain itu *talk* dapat terdistribusi homogen sehingga memperbaiki penampilan fisik tablet (Puspadina *et al.*, 2021).

Suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok akan diuji pada hewan tikus dengan menggunakan serum darah untuk mengetahui aktivitas antikolesterol dilihat dari kadar HDL dan trigliserida. Penggunaan fenofibrate sebagai kontrol positif dapat meningkatkan sintesis apolipoprotein AI dan apolipoprotein AII sehingga kadar HDL menurun sebesar <40 mg/dL, trigliserida sebesar <300 mg/dL dan kadar LDL sebesar <180 mg/dL. Uji aktivitas antikolesterol dilakukan pada hewan tikus jantan galur wistar. Hal ini dikarenakan tikus memiliki metabolisme hampir sama dengan manusia dan tidak dipengaruhi hormon reproduksi (Himawan, Pramono *et al.*, 2017). Berdasarkan uraian di atas, perlu dilakukan penelitian pengaruh tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) dilihat dari peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar trigliserida pada tikus galur wistar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, dapat disusun suatu rumusan masalah sebagai berikut : “ Bagaimana aktivitas antikolesterol sediaan suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) terhadap kadar HDL dan trigliserida pada tikus jantan galur wistar?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antikolesterol sediaan suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) terhadap kadar HDL dan trigliserida pada tikus jantan galur wistar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui aktivitas antikolesterol suspensi tablet ekstrak kulit jeruk Keprok (*Citrus reticulata*) dilihat dari peningkatan kadar *High Density Lipoprotein* pada tikus jantan galur wistar.

1.3.2.2 Mengetahui aktivitas antikolesterol tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) dilihat dari penurunan kadar trigliserida pada tikus jantan galur wistar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai sumber referensi ilmiah dalam pemanfaatan sediaan tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) sebagai antikolesterol.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini sebagai pedoman dan petunjuk dalam pengembangan potensi tanaman herbal ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) serta memberikan alternatif yang berasal dari bahan tradisional sebagai antikolesterol.



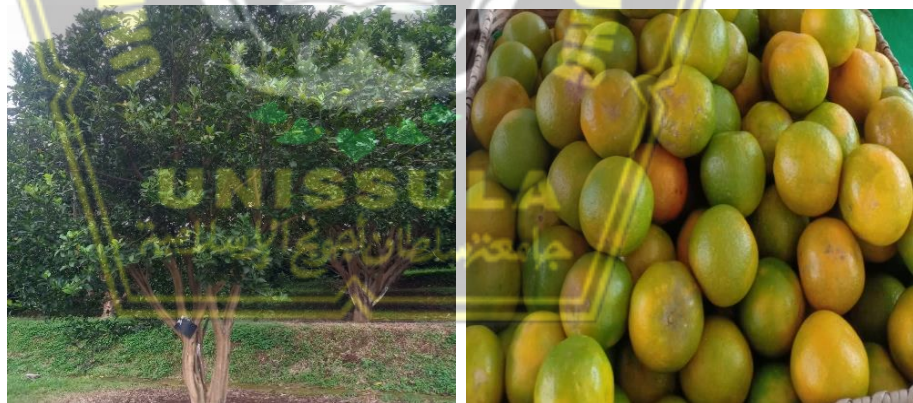
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Jeruk Keprok

2.1.1 Taksonomi Tanaman Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Tanaman jeruk berasal dari negara Asia Tenggara terutama Myanmar dan India. Jeruk disebarluaskan hingga ke Australia, Afrika dan Asia oleh Christoper Colombus. Bentuk jeruk keprok sangat bervariasi yaitu oval, bulat dan agak meruncing dengan perpaduan warna hijau kekuningan. Persebaran tanaman jeruk di Indonesia sangatlah luas sehingga terdapat berbagai macam jenis dan ukuran, salah satunya yaitu jeruk keprok (Indriyani, Susanto et al., 2017). Gambar tanaman jeruk keprok tersaji pada gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Tanaman Jeruk Keprok

2.1.2 Taksonomi Tanaman Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Menurut Integrated Taxonomic System (2012) jeruk keprok diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Tracheaophyta*

Subdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Sapindales</i>
Famili	: <i>Rutaceae</i>
Genus	: <i>Citrus L.</i>
Spesies	: <i>Citrus reticulata blanco</i>

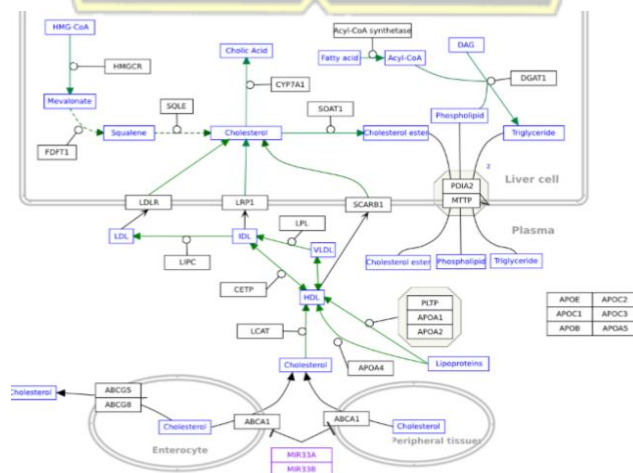
2.1.3 Morfologi Tanaman Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Tanaman jeruk keprok (*Citrus reticulata*) termasuk family *rutaceae*. Ketinggian tanaman jeruk keprok mencapai 9.24 m. Daun jeruk keprok berbentuk ovalis dengan tepi daun bergerigi, memiliki tulang daun menyirip berkisar 10 – 27 buah, ujung daun agak meruncing. Bunga jeruk keprok tumbuh majemuk yang muncul dari ujung ranting dan ketiak daun. Terdapat 2 – 3 bunga dengan mahkota bunga berwarna putih dengan diameter 1.6 cm (Nuryandani 2012).

Buah jeruk keprok memiliki ukuran berkisar 50 - 70 mm dengan berbentuk bulat agak runcing dan oval (Indriyani, Susanto, *et al* 2017). Jeruk keprok memiliki kulit berwarna hijau kekuningan agak tebal, kulit mudah dikupas, rasa jeruk asam manis. Pada permukaan kulit jeruk terdapat pori-pori yang mengandung kelenjar berisi pektin. Memiliki biji 12- 15 butir per buah dengan ukuran biji 5-10 mm yang berbentuk bulat (Purwito and Husni, 2015).

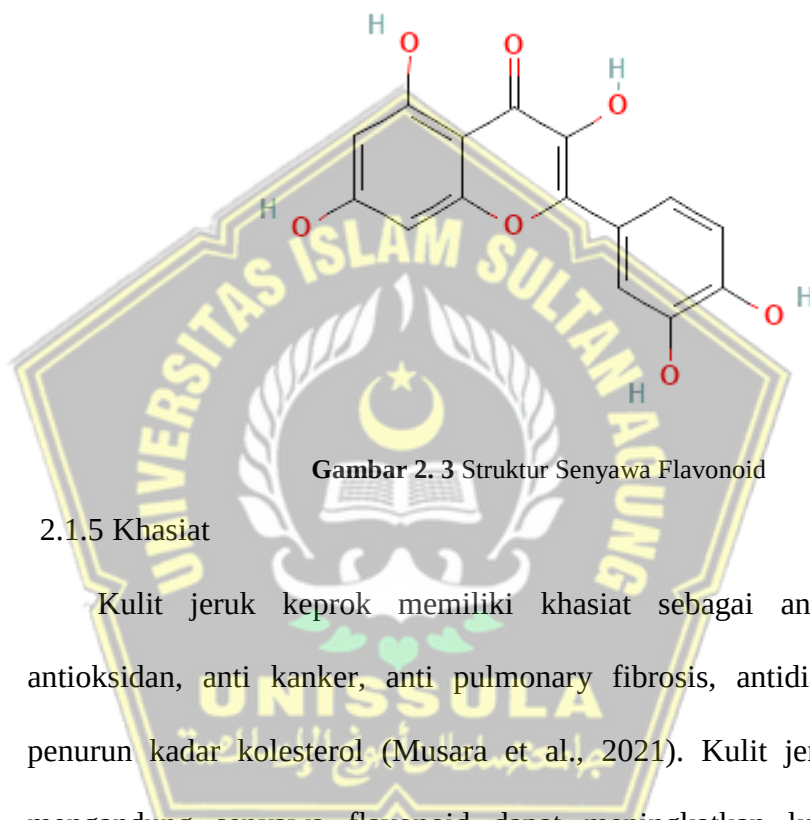
2.1.4 Kandungan Kimia

Tanaman jeruk keprok memiliki banyak kandungan metabolit sekunder. Kulit jeruk keprok mengandung berbagai senyawa kimia seperti tanin, flavonoid dan saponin (Omer et al., 2015). Pernyataan tersebut dibuktikan dengan penelitian Ali *et al.*, (2020) bahwa kulit jeruk keprok lebih potensial mengandung golongan *polymethoxy flavone* atau flavonoid dalam menurunkan kadar kolesterol. Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan dengan menghambat HMG CoA reduktase yang dapat menurunkan kadar LDL (Wijayanti & Narimo, 2020). Selain itu dalam peningkatan kadar HDL flavonoid dapat mengaktifasi alipoprotein (A1) yang merupakan penghubung antara ligan dengan reseptor lipoprotein pada HDL. Dimana semakin tinggi aliporotein 1 pada darah dapat meningkatkan kadar HDL dalam plasma. Dalam penurunan kadar kolesterol pada trigliserida flavonoid bekerja dengan mengaktifasi lipoprotein lipase. Enzim lipoprotein lipase berperan dalam proses hidrolis trigliserida diubah menjadi asam lemak dan gliserol (Handayani et al., 2017). Mekanisme kerja flavonoid tersaji pada gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Mekanisme Kerja Flavonoid

Absorpsi flavonoid dilakukan oleh usus dalam bentuk aglikon. Setelah dikonsumsi flavonoid mencapai plasma selama 3 jam dan mengalami titik puncak selama 5 hingga 7 jam. Flavonoid diekskresikan berupa urine dan feses melewati ginjal selama 24 jam. (Kuntić et al., 2014). Struktur senyawa flavonoid tersaji pada gambar 2.3.



Gambar 2. 3 Struktur Senyawa Flavonoid

2.1.5 Khasiat

Kulit jeruk keprok memiliki khasiat sebagai antiinflamasi, antioksidan, anti kanker, anti pulmonary fibrosis, antidiabetes dan penurun kadar kolesterol (Musara et al., 2021). Kulit jeruk keprok mengandung senyawa flavonoid dapat meningkatkan kadar HDL, menurunkan kadar trigliserida dan kadar LDL dalam darah (Haryanto & Sayogo, 2013).

2.2 Metode Ekstraksi

Ekstraksi merupakan metode pemisahan senyawa kimia berdasarkan kelarutan terhadap pelarut yang saling bercampur. Pemilihan metode ekstraksi berdasarkan bahan dan metabolit sekunder yang diambil.

Penentuan pelarut pada ekstraksi berdasarkan tingkat kelarutan suatu senyawa yang meliputi :

- A. Pelarut sangat polar: air, metanol, asam asetat, etanol
- B. Pelarut sedikit polar: etil asetat, aseton, diklorometan
- c. Pelarut tidak polar: petroleum eter, n-heksan, kloroform (Ibrahim et al., 2016)

2.2.1 Soxhletasi

Soxhletasi merupakan metode pemisahan senyawa menggunakan pelarut baru dilakukan secara berulang. Pada prinsipnya metode ini menggunakan alat soxhlet untuk menyaring ekstrak secara kontinyu dengan adanya pendingin balik atau kondensor jumlah pelarut yang digunakan tetap konstan. Efektivitas suatu ekstraksi tergantung pelarut yang digunakan dimana pelarut sesuai dengan tingkat kepolaran suatu senyawa senyawa (Pratama et al., 2017). Pelarut melalui proses pemanasan menghasilkan uap, dimana uap pelarut didinginkan oleh kondensor dengan membawa analit (Firyanto et al., 2020).

Adapun metode soxhletasi memiliki kelebihan yaitu menggunakan pelarut yang relative sedikit, cocok untuk bahan yang tahan terhadap pemanasan, waktu singkat, menghasilkan rendemen lebih besar. Sedangkan kekurangan metode ekstraksi yaitu dapat merusak pelarut atau bahan lainnya karena adanya pemanasan, tidak untuk pelarut yang memiliki titik didih tinggi (Pratama, Widarta et al., 2017). Titik

lebur hesperidin 262°C, sementara pemanasan dalam soxhletasi membutuhkan suhu sekitar 40-70°C sehingga metode cocok digunakan.

2.3 Tablet

2.3.1 Definisi

Tablet merupakan sediaan solid yang berbentuk padat kompak, dibuat dengan metode kempa cetak yang dimasukkan ke dalam tabung pipih, dimana permukaan tablet berupa datar atau melengkung, mengandung satu atau beberapa zat aktif dan ditambahkan zat eksipien.

Bahan eksipien melengkapi kekurangan tablet agar mencapai efektivitasnya. Adapun zat eksipien yang dimaksud meliputi pelicin, penghancur, pengisi, pengikat dan pengembang (Murtini & Elisa, 2018).

2.3.2 Metode pembuatan tablet

2.3.2.1 Metode Granulasi Kering

Metode granulasi kering dilakukan dalam pembuatan tablet karena zat aktif dalam ekstrak kulit jeruk keprok memiliki sifat termolabil terhadap panas dan lembab sehingga sesuai dengan metode ini. Selain itu metode granulasi kering dapat memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir tablet ekstrak kulit jeruk keprok. Prinsipnya melakukan *slugging* dengan menekan massa serbuk sehingga mendapatkan tablet lebih besar, kemudian tablet dipecah digiling dan diayak sesuai ukuran granul yang diinginkan (Murtini & Elisa, 2018).

Adapun keuntungan metode granulasi kering yaitu cocok untuk bahan tidak tahan panas atau lembab, bahan sifat alir buruk, untuk pembuatan tablet dosis tinggi (>100 mg). Hal ini sesuai dengan sifat ekstrak kulit jeruk keprok yang higroskopis dan tidak tahan panas. Sedangkan kekurangannya yaitu membutuhkan alat slugging, distribusi warna tidak merata dan dalam proses pencetakan menghasilkan debu sehingga memicu adanya kontaminasi (Zaman & Sopyan, 2020).

2.3.3 Bahan Tambahan Tablet

2.3.3.1 Bahan Pengisi

Bahan pengisi memiliki beberapa fungsi seperti penambah bobot pada massa tablet sehingga mendapatkan bobot yang sesuai untuk dikempa, pada bahan aktif yang sulit dikempa dapat memperbaiki kompresibilitas dan sifat alirnya. Selain itu apabila tablet langsung dikempa sehingga berfungsi memperbaiki daya kohesi tablet (Murtini & Elisa, 2018). Bahan yang digunakan yaitu manitol dengan konsentrasi 10–90%. Sifat bahan tidak higroskopis dan peka terhadap kelembapan. Selain itu manitol dapat mengeringkan granul saat granulasi kering (Sheskey et al., 2017).

2.3.3.2 Bahan Penghancur

Desintegran ditambahkan dalam pembuatan tablet karena dapat meningkatkan kecepatan disolusi dengan menghancurkan

tablet menjadi partikel kecil. Laju disolusi mempengaruhi proses absorpsi obat pada gastrointestinal dan permeabilitas obat melintasi membran (Murtini & Elisa, 2018). Bahan penelitian ini yaitu *Croscarmellose Sodium* pada rentang konsentrasi 0.5–5.0%. *Ac di sol* atau *Croscarmellose Sodium* memiliki pH 5 – 7, tidak larut dalam air dan toluen cocok untuk bahan yang higroskopis. Ukuran distribusi partikel *ac-di-sol* 44,5 µm sehingga dapat meningkatkan proses disolusi tablet (Sheskey, Cook et al., 2017).

2.3.3.3 Bahan Pengikat

Bahan pengikat berperan sebagai pemberi daya saling menarik antar molekul yang tidak sama pada proses penggranulan dan cetak langsung, selain itu juga memberi daya kohesi pada suatu bahan (Murtini & Elisa, 2018). Bahan yang digunakan yaitu polyvinylpyrrolidone (PVP). Dengan konsentrasi 0.5–5% PVP digunakan sebagai pengisi sekaligus pengikat pada tablet. PVP akan melebur pada suhu 150°C dengan tingkat kelembapan sangat rendah. Selain itu kelarutnya dalam etanol, asam, kloroform, metanol dan alkohol dapat melarutkan bahan aktif yang sukar larut (Sheskey, Cook et al., 2017).

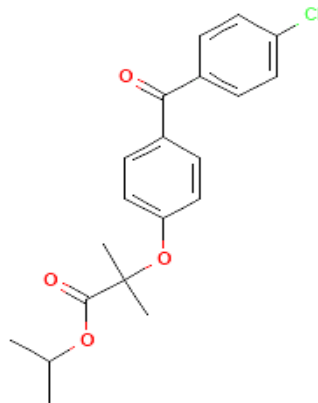
2.3.3.4 Bahan Pelicin

Bahan pelicin yang digunakan yaitu *Magnesium stearat* sebagai lubrikan, sifat hidrofob yang dimiliki dapat mengurangi sentuhan antara dinding tablet dan dinding cetakan saat proses

kompresi serta mencegah adanya penempelan masa tablet pada cetakan (Puspadina et al., 2021). Magnesium stearat yang digunakan adalah 0,25% hingga 5,0% (Sheskey, Cook et al., 2017). Untuk mengoptimalkan dari lubrikan dapat ditambahkan bahan glidan. Glidan yang digunakan pada formula yaitu talk. Talk menjadikan tablet keras karena meningkatnya kohesivitas antar partikel, mempengaruhi kerapuhan tablet. Selain itu talk dapat berfungsi sebagai antilengket dan bahan pelincir sehingga meningkatkan kinerja dari bahan pelicin lainnya. Konsentrasi yang digunakan pada formula sebesar 1-5%. Ekstrak kulit jeruk keprok berwarna agak gelap dengan adanya talk dapat mengurangi timbulnya tablet yang terdistribusi tidak homogen sehingga memperbaiki penampilan fisik tablet (Sheskey, Cook et al., 2017).

2.4 Fenofibrate

Fenofibrate merupakan turunan golongan fibrat, dimana fenofibrate dapat meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL), menurunkan kadar trigliserida dan menurunkan produksi apolipoprotein pada hati bekerja dengan mengaktifkan *peroksisom proliferasi-activated receptor alpha* (PPAR-alpha) yang merupakan reseptor nuklear (faktor transkripsi). Bioavailabilitas fenofibrate berkisar 60 hingga 90% dengan waktu paruh mencapai 20 jam. Metabolisme fenofibrate pada hati dan dieliminasi berupa urin (Ghosh et al., 2020). Struktur senyawa fenofibrate (Kemenkes RI, 2020) tersaji pada gambar 2.4.



Gambar 2. 4 Struktur Senyawa Fenofibrate

2.4.1 Pemerian

Fenofibrat merupakan serbuk hablur berwarna putih, tidak larut dengan etanol, larut pada air dan sangat mudah larut dengan metilen klorida (Kemenkes RI, 2020)

2.4.2 Mekanisme Aksi

Fenofibrate sebagai agonis yang diaktifkan oleh faktor transkripsi yang dipengaruhi ligan seperti peroksisom proliferator mengaktifkan reseptor alfa dengan meningkatkan sintesis apolipoprotein, protein menstaspor asam lemak dengan menghambat lipoprotein lipase yang menghasilkan peningkatan VLDL. Adanya penurunan kadar VLDL dapat mengeliminasi kadar trigliserida. Eliminasi trigliserida mengalami penurunan dengan sintesis lipoproteinnya. Trigliserida mengalami penurunan pada plasma total berkurang berkisar 30 hingga 60 %. Fenofibrate meningkatkan ekspresi apolipoprotein A dan apolipoprotein B sehingga mengakibatkan kadar kolesterol meningkat (AphA, 2012).

2.4.3 Indikasi

Fenofibrate dapat digunakan sebagai antidisplidemia. Fenofibrate menyebabkan penurunan kadar trigliserida plasma mencapai 30%, meningkatkan kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* mencapai 10%, serta menurunkan kadar LDL hingga 10% pada pasien yang memiliki kenaikan kadar LDL (Sari Asih *et al.*, 2020).

2.4.4 Dosis

Fenofibrate dapat digunakan sehari sekali 300 mg. Dosis maksimal fenofibrate sebesar 300 mg dalam sehari (Saragih, 2020).

2.4.5 Interaksi Obat Fenofibrate

Golongan fibrat (fenofibrate, gemfibrozil) dikombinasikan dengan golongan statin (simvastatin, lovastatin) yang merupakan penghambat HMG-CoA dapat menyebabkan interaksi. Interaksi fibrat dan statin menyebabkan peningkatan kelaianan pada otot (Meissy Handayani, 2019). Selain itu fenofibrate dapat meningkatkan risiko perdarahan jika dikombinasikan dengan warfarin. Penggunaan dosis warfarin dapat dikurangi untuk mencegah efek samping (AphA, 2012).

2.5 Hewan Uji

2.5.1 Deskripsi Tikus Jantan Galur Wistar

Tikus jantan galur wistar berwarna putih, mata merah, tubuh panjang, kepala lebih sempit, ekor lebih pendek dari tubuh dan telinga pendek terdapat rambut halus (Maula, 2014).

2.5.2 Biologis Tikus Jantan Galur Wistar

Tikus merupakan hewan yang digunakan sebagai hewan uji karena dampak perlakuan tidak berbeda dengan lainnya. terdapat perbedaan tikus putih dengan tikus liar yaitu cepat dewasa, cepat dalam berkembang biak, mudah dalam penanganan dan berukuran besar mudah untuk pengamatan (Maula, 2014). Penggunaan tikus jantan dikarenakan proses metabolisme yang cepat dan tidak dipengaruhi hormon reproduksi sehingga tidak mengganggu proses pengamatan yang disebabkan kehamilan (Himawan, Pramono et al., 2017) dan (Haidarjati, Fajriyah et al., 2020).

2.5.3 Induksi *Prophyltiourasil*

Prophyltiourasil merupakan golongan antitiroid memiliki aktivitas dengan menghambat hormon tiroid pada tubuh menyebabkan terjadinya penumpukan lemak sehingga mengakibatkan hipotiroidisme. Hipotiroidisme berpengaruh terhadap lipoprotein yaitu meningkatkan reseptor LDL pada hepar menyebabkan kadar LDL kolesterol meningkat (Hermayanti et al., 2013).

2.6 Dislipidemia

2.6.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia merupakan suatu keadaan abnormal pada kadar lipoprotein. Kadar lipoprotein tidak normal ditandai dengan meningkatnya total serum kolesterol, penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL), peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL)

dan peningkatan kadar trigliserida darah yang memicu terjadinya aterosklerosis atau penyakit kardiovaskular (Rabie'ah *et al.*, 2014).

Berikut daftar penggolongan kolesterol total, HDL, LDL dan trigliserida pada tabel 2.1 :

Tabel 2.1 Penggolongan Kolesterol Total, HDL, LDL dan Trigliserida

Lipid	Keterangan
Kadar Kolesterol Total	
< 200 mg/dL	Sedang
200-239 mg/dL	Agak tinggi
>240 mg/dL	Tinggi
Kadar HDL	
>60 mg/dL	Sedang
50-59 mg/dL	Agak rendah
40-49 mg/dL	Menuju optimal
<39 mg/dL	Tinggi
Kadar LDL	
<100 mg/dL	Sedang
100-129 mg/dL	Agak rendah
130-159 mg/dL	Menuju optimal
160-189 mg/dL	Tinggi
>190 mg/dL	Sangat tinggi
Kadar Trigliserida	
<150 mg/dL	Sedang
151-199 mg/dL	Agak rendah
200-499 mg/dL	Menuju tinggi
>500 mg/dL	Tinggi

2.6.2 Macam – Macam Dislipidemia

2.6.2.1 Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer ditandai dengan adanya kelainan kadar lipid dalam darah yang disebabkan oleh kelainan genetik. Adapun kelainan genetik seperti meningkatnya kadar trigliserida dan kolesterol, kelainan pada enzim lipoprotein dan kelainan bentuk heterozigot, homozigot kadar kolesterol. Kelainan ini dapat terjadi pada anak-anak atau remaja.

2.6.2.2 Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia yang ditandai dengan meningkatnya kadar lemak dalam darah yang disebabkan oleh diabetes mellitus, rendahnya kadar tiroid dan sindrom nefrotik (Rahmayanti S.M, 2016).

2.6.3 Faktor Resiko Dislipidemia

Faktor yang menyebabkan kadar lipid dalam darah abnormal seperti kebiasaan merokok, hipertensi, obesitas, diabetes tidak terkontrol, penggunaan alkohol, makanan tinggi lemak dan olahraga tidak teratur (Sulistyaningsih & Mulyati, 2015).

2.7 *High Density Lipoprotein (HDL)*

2.7.1 Definisi HDL

High Density Lypoprotein merupakan lipoprotein terkecil yang mengandung lebih banyak protein daripada kolesterol. Namun mengandung banyak Apo AI dan Apo AII. HDL berperan sebagai kolesterol baik yang membawa kelebihan kolesterol LDL dari jaringan tubuh menuju hati (Hakim, 2013). Kadar normal HDL pada manusia > 60 mg/dL sedangkan pada tikus sebesar 35-85 mg/dL. Semakin meningkat kadar HDL dapat mencegah terjadinya pengendapan lemak atau plak pada pembuluh darah yang menyebabkan adanya atherosklerosis (Birosma, 2018).

2.7.2 Manfaat HDL

HDL dalam tubuh berfungsi sebagai pengangkut kolesterol baik yang menyeimbangkan kadar LDL dengan membawanya dari jaringan menuju ke hati untuk dilakukan penghancuran. Dengan adanya penghancuran ini dapat mengurangi terjadinya aterosklerosis dengan mengurangi terjadinya plak dan endapan pada pembuluh darah (Hakim, 2013).

2.7.3 Faktor Mempengaruhi HDL

a. Merokok

Rokok mengandung nikotin yang dapat mempercepat penyumbatan pada pembuluh darah. Selain itu merokok dapat menurunkan kadar HDL dalam darah. Penurunan HDL disebabkan adanya nikotin yang menghambat proses penyaluran lemak dan jaringan menuju hati sehingga lemak akan kembali ke jaringan tubuh (Mamat and Sudikno 2014).

b. Aktivitas fisik atau Olahraga

Olahraga merupakan kegiatan yang baik dimana otot-otot bergerak menggunakan glukosa untuk menjaga kebugaran dan kesehatan jantung. Menurut WHO aktivitas fisik dilakukan 30 menit setiap hari selama satu minggu. Peningkatan kadar HDL, penurunan kadar LDL dan trigliserida disebabkan oleh rutinitas aktivitas fisik. Berkurangnya aktivitas lipasi untuk mengkatabolisme HDL sebagai penyebab peningkatan kadar HDL. Selain itu olahraga teratur dapat meningkatkan sensitivitas insulin

yang berpengaruh dalam metabolisme lipid (Mamat and Sudikno 2014).

c. Obesitas

Kelebihan energi makanan berupa lemak disimpan sebagai cadangan tubuh untuk melakukan aktivitas. Timbunan lemak pada tubuh menyebabkan terjadinya kelebihan berat badan. Pada orang gemuk kadar adinopektin dalam tubuh akan menurun. Efek antiaterogenik oleh adinopektin mencegah terjadinya penyumbatan pembuluh darah oleh kolesterol yang menyebabkan atherosklerosis (Mamat and Sudikno 2014).

d. Jenis Kelamin

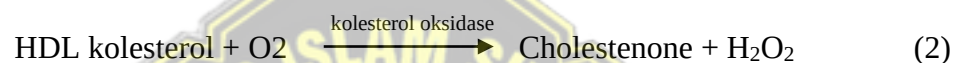
Laki laki memiliki resiko penyakit jantung lebih tinggi daripada perempuan. Resiko laki laki melebihi perempuan pada saat remaja. Perempuan mengalami penurunan kadar estrogen pada masa menopause menyebabkan kadar HDL menurun. Sehingga lebih resiko adanya gangguan jantung dan pembuluh darah (Mamat and Sudikno 2014).

2.7.4 Mekanisme Metode CHOD – PAP

Metode enzimatik *Cholesterol OxydasePhenyl Amino Phyrazolone* (CHOD-PAP) merupakan salah satu metode untuk menentukan kadar HDL pada serum darah. Prinsipnya yaitu HDL sampel dihirolisis oleh enzim kolesterol esterase menjadi HDL bebas kemudian dioksidasi oleh enzim kolesterol oksidase membentuk cholestenon (kolesterol 3one) dan

hydrogen peroksida. Hidrogen peroksida (H_2O_2) yang terbentuk direaksikan dengan *4-aminoantipirine* dan *(4-sulfobutyl)-m-toluodine* (Fenol) membentuk senyawa quinoneimine oleh enzim peroksida yang menghasilkan warna merah keunguan. Perubahan pada warna untuk mengukur absorbansi dengan fotometer pada campuran larutan (Deliara et al., 2020).

Reaksi metode CHOD PAP yaitu sebagai berikut :



2.8 Triglisierida

2.8.1 Definisi Triglisierida

Triglisierida merupakan salah satu lipid darah beredar didalam tubuh. Triglisierida sebagai tempat penyimpanan lipid dalam jaringan adipose. Lipid menjadi asam lemak bebas dan gliserol yang terhidrolisis oleh enzim lipase. Asam lemak sebagai sumber bahan bakar yang terikat oleh albumin serum dan pengangkutan ke seluruh jaringan (Watuseke et al., 2016).

Triglisierida terbentuk dari makanan dalam hati disimpan di bawah kulit dan organ lainnya. Dengan adanya rangsangan insulin triglisierida dibentuk oleh gliserol dan lemak yang berasal dari makanan. Triglisierida sebagai sumber utama energi untuk aktivitas tubuh (Santi,Wiadnya *et al.*, 2018). Peningkatan aktivitas lipoprotein lipase disebabkan oleh senyawa

flavonoid yang mengurangi peroksida pada lemak sehingga mempengaruhi penurunan kadar trigliserida. Peningkatan pada enzim lipoprotein lipase berperan dalam peningkatan kadar trigliserida (Kusuma *et al.*, 2017).

2.8.2 Manfaat Trigliserida

Trigliserida dalam tubuh berfungsi sebagai lipid yang menyediakan energi pada proses metabolisme tubuh. Trigliserida diubah menjadi fosfolipid, kolesterol dan lipid sebagai sumber energi tubuh. Selain itu trigliserida sebagai penopang organ vital, melindungi organ dari kerusakan dan bantalan tulang – tulang (Pangemanan & Marunduh, 2015).

2.8.3 Faktor Mempengaruhi Trigliserida

a. Kelebihan Berat Badan

Berat badan berlebih menyebabkan penimbunan lemak pada tubuh, dimana berpengaruh pada peningkatan kadar trigliserida. Pada lelaki memiliki lemak tubuh > 25% sedangkan pada perempuan lemak dalam tubuh > 33% mengakibatkan adanya dislipidemia. Lemak tubuh berlebih dibawa ke hepar oleh jaringan adiposa untuk dilakukan re-esterifikasi membentuk trigliserida. Pada orang obesitas kadar LDL dan VLDL meningkat disebabkan adanya peningkatan karbohidrat, akan tetapi kadar HDL mengalami penurunan (Fauziah, 2012).

b. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik merupakan suatu kegiatan menggerakkan otot-otot tubuh dapat meningkatkan kebugaran dan kesehatan. Banyak melakukan aktivitas fisik dapat menghindarkan tubuh dari penyakit kardiovaskuler seperti dislipidemia, selain itu dengan olahraga dapat menurunkan kadar trigliserida, LDL dan kolesterol total. Menurut WHO olahraga yang baik rutin dilakukan 30 menit selama satu minggu dengan memperhatikan durasi dan frekuensinya (Niza *et al.*, 2015).

c. Jenis kelamin

Kadar trigliserida pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan wanita. Laki-laki memiliki resiko terkena penyakit kardiovaskuler daripada wanita. Wanita manopause memiliki resiko terkena gangguan penyakit jantung yang menyebabkan kadar trigliserida meningkat. Terjadi perbedaan antara wanita sebelum manopause dan sesudah. Wanita sebelum manopause memiliki enzim esterogen sebagai pelindung dari peningkatan kadar trigliserida (Pangemanan & Marunduh, 2015).

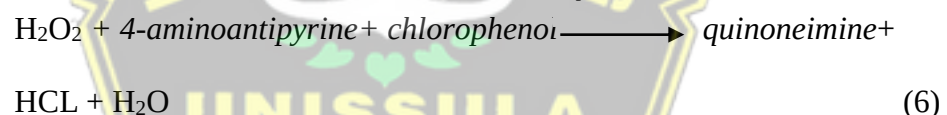
d. Konsumsi makanan berlemak dan alkohol

Asupan makanan berlebihan berpengaruh terhadap kadar trigliserida. Oleh karena itu konsumsi makanan dan minuman sehat dapat menghindari terjadinya peningkatan kadar trigliserida (Pangemanan & Marunduh, 2015).

2.8.4 Mekanisme Metode GPO – PAP

Metode enzimatik kolorimetri dengan *Glycerol-3-Phosphate Oxidase* (GPO-PAP) adalah metode untuk mengukur kadar trigliserida pada darah. Prinsipnya yaitu penguraian trigliserida secara enzimatik oleh lipoprotein lipase diubah menjadi gliserol, gliserol yang dihasilkan diubah menjadi *glycerol-3-phosphate* oleh gliserol kinase *glycerol-3-phosphate* oleh *gliserofosfoooksidase* diubah menjadi *dihydroxyacetone phosphate* dan hidrogen peroksida. Warna merah *quinoneimine* terbentuk dari 4-klorofenol dan 4-aminoantipyrin bereaksi dengan enzim peroksida (Antika, 2017).

Reaksi metode GPO-PAP yaitu sebagai berikut :

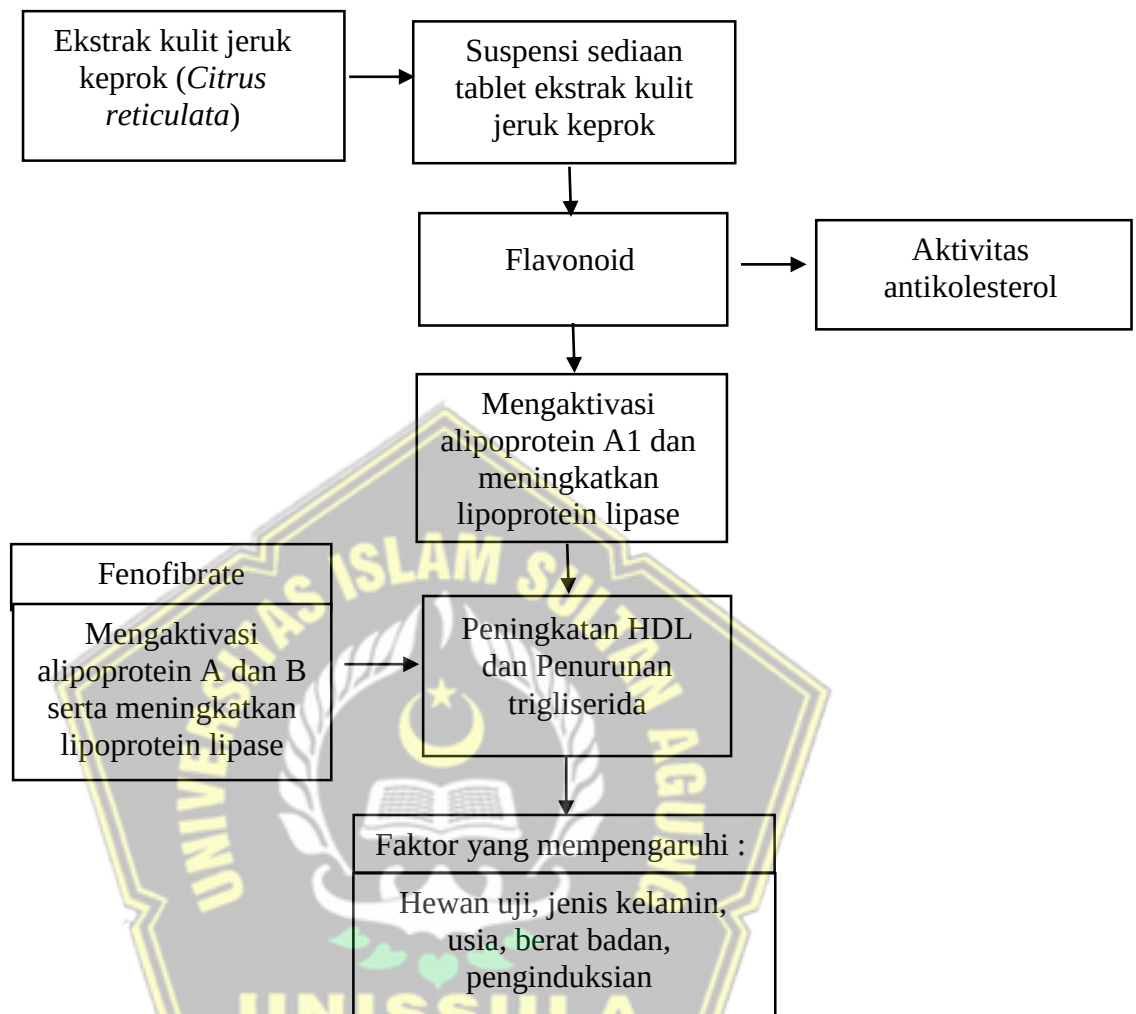


2.9 Hubungan antara Sediaan Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*) dengan Kadar HDL dan Trigliserida

Ekstrak kulit jeruk keprok merupakan tanaman yang mengandung senyawa kimia aktif seperti flavonoid, tanin, saponin dan terpenoid (Omer et al., 2015). Senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antikolesterol yaitu golongan flavonoid (Pangestuti, 2019). Flavonoid dalam ekstrak kulit jeruk keprok memiliki khasiat anti hiperkolesterolemik bekerja dengan menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL dalam darah.

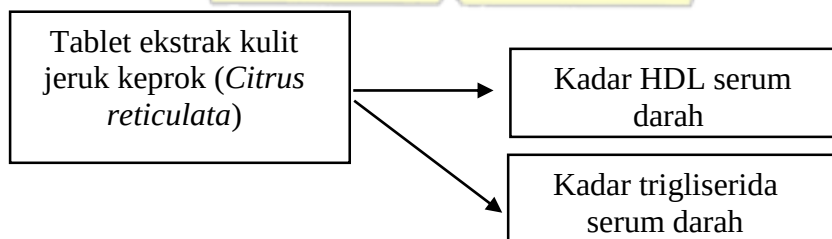
Mekanisme flavonoid dengan menghambat HMG-CoA reduktase, *asil CoA* kolesterol asiltransferase sehingga menekan eksresi asam empedu yang melewati perifer pada hepar sehingga meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar trigliserida (Rekha, Pradeepkiran *et al.*, 2019). Selain itu menurut Iqbal *et al* (2014) flavonoid berperan dalam menurunkan kadar trigliserida dengan meningkatkan *lipoprotein lipase* yang menghidrolisis trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak. Senyawa flavonoid merupakan aglikon lipofilik atau non polar sehingga mudah dalam menembus membran karena memiliki lipofilitas yang sama dengan lipid. Oleh karena itu, flavonoid larut dalam pelarut kloroform dan eter (Sulastri, Hafrizal *et al.*, 2019). Dalam pengembangan obat dari bahan alam perlu dikembangkan inovasi yang efektif dalam pengobatan anti hiperkolesterolemik yaitu dengan memanfaatkan kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) dalam sediaan tablet. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan kemudahan dalam penggunaan. Selain itu dalam bentuk sediaan tablet memiliki keuntungan diantaranya yaitu mudah dikonsumsi, praktis dalam penyimpanan, takaran tepat dan rapi dalam pengemasannya (Fadhilah & Saryanti, 2019). Senyawa aktif dalam ekstrak kulit jeruk keprok relatif tidak stabil terhadap panas dan terdegradasi pada suhu tinggi, oleh karena itu penambahan *crosscarmellose sodium* sebagai desintegran cocok untuk bahan bersifat higroskopis. Penggunaan *polyvinylpyrrolidone* sebagai pengikat dapat memberikan daya adhesi dan memperbaiki kompresibilitas serta sifat alir tablet (Sheskey *et al.*, 2017).

2.10 Kerangka Teori



Gambar 2. 5 Kerangka Teori

2.11 Kerangka Konsep



Gambar 2. 6 Kerangka Konsep

2.12 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini yaitu sediaan suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok mempunyai potensi aktivitas antikolesterol dengan meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar trigliserida pada tikus jantan galur wistar.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

3.1.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah jenis penelitian eksperimental.

3.1.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah rancangan penelitian *pre post-test only control group design*.

3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok.

3.2.1.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini yaitu kadar HDL dan trigliserida serum darah tikus jantan galur wistar.

3.2.1.3 Variabel kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini yaitu lama soxhletasi, suhu pengeringan, variasi dosis, jenis tikus dan usia tikus.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Suspensi Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok dibuat dengan melarutkan tablet ekstrak ke dalam na CMC hingga larut. Suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) merupakan sediaan tablet dari ekstrak kulit jeruk keprok yang didapatkan dari daerah Bawen Kabupaten Semarang. Pembuatan ekstrak kulit jeruk keprok dengan metode soxhletasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 24 jam pada suhu 70°C.

Skala yang digunakan : Rasio

3.2.2.2 Presentase peningkatan Kadar HDL Serum Darah Tikus Jantan

Galur Wistar

Presentase peningkatan kadar HDL dalam serum darah tikus jantan galur wistar yang diukur menggunakan metode CHOD-PAP pada hari ke 8 dan hari ke 15 dengan satuan HDL mg/dL. Sampel darah diambil pada tikus jantan galur wistar yang telah mendapatkan perlakuan sesuai prosedur penelitian.

Skala yang digunakan : Rasio

3.2.2.3 Presentase penurunan Kadar Trigliserida Serum Darah Tikus

Jantan Galur Wistar

Presentase penurunan kadar trigliserida serum darah tikus merupakan kadar trigliserida dari sampel tikus jantan galur wistar yang telah diberi perlakuan sesuai prosedur yang diukur

menggunakan metode GPO PAP pada hari 8 dan hari 15 dengan satuan kadar trigliserida mg/dL.

Skala yang digunakan : Rasio

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar dengan berat badan 100-200 gram dan berusia 2 – 3 bulan (Anonim, 2021)

3.3.2 Sampel Penelitian

Menurut Federer, rumus penentuan sampel tikus jantan galur wistar dengan berat badan 100-200 gram dan berusia 2-3 bulan adalah :

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(4-1) \geq 15$$

$$(n-1)(3) \geq 15$$

$$3n-3 \geq 15$$

$$3n \geq 15+3$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

Keterangan :

t = kelompok perlakuan

n = jumlah sampel minimal tiap kelompok

Jadi, jumlah sampel yang digunakan pada masing masing kelompok adalah 6 ekor ($n \geq 6$).

3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.3.3.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi merupakan karakteristik subjek penelitian yang mewakili populasi telah memenuhi kriteria seperti tikus jantan, berat badan 100-200 gram dan berusia 2-3 bulan (Anonim, 2021).

3.3.3.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi adalah tikus mati, tidak normal, tikus sakit saat penelitian.

3.4 Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini meliputi : lemari pengering, oven (Mommert, Jerman), blender (Krischef, Korea, baskom, kertas perkamen, *incubator*, timbangan (Henner BL-H2, Indonesia) kertas saring, alat soxhletasi, *rotary evaporator* (Heidolph WB.2000, German), effendrof, ayakan no 12 mesh, *waterbath* (HH-6, China), centong, aluminium foil, spuit 2 ml, pipa kapiler hematokrit (Nesco), *mouisturizer balance test* (Shimadzu 0,1%, jepang), alat pencetak tablet (Shanghai Develop MC, China), sonde lambung, kandang tikus, sentrifuge (PLC series, Taiwan), mikropipet, tip kuning, spektrofotometer, rak tabung reaksi dan alat alat gelas (Pyrex, Indonesia).

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit jeruk keprok, serbuk fenofibrate, serbuk kuersetin, etanol 96%, Na CMC 1 %, serum EDTA, pakan standar, etanol 70%, asam asetat, reagen KIT (*Diagnostic System International*) produk DSI (Diasy atau Protap) terdiri dari GPO PAP (*Glycerol Phosphate Oxidase-PPhenozone*), kuning telur bebek, *prophyltiourasil*, PVP, manitol, magnesium stearat dan *croscarmellose sodium*, dan $AlCl_3$.

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Determinasi Tanaman Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Determinasi tanaman kulit jeruk keprok dilakukan untuk membuktikan bahwa tanaman yang digunakan benar kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*). Determinasi dilakukan di Laboratorium Ekologi dan Biosistemika Universitas Diponegoro Semarang.

3.5.2 Preparasi Sampel

Kulit jeruk keprok sebanyak 7 kg cuci dengan air mengalir. Tahapan selanjutnya dilakukan sortasi basah dan tiriskan. Kemudian keringkan ke dalam lemari pengering selama 4 hari dengan suhu tidak lebih dari 60° C. Setelah itu dilakukan uji kadar air hingga kurang dari 10% dengan alat *moisture Balance*. Simplisia yang memenuhi kadar air dihaluskan menggunakan blender untuk mengurangi ukuran partikel dan memperlebar luas permukaan.

3.5.3 Pembuatan Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Metode pembuatan ekstrak kulit jeruk keprok menggunakan soxhletasi. Serbuk kulit jeruk keprok ditimbang sebanyak 100 gr, balut ekstrak dengan menggunakan kertas saring sesuai bentuk timbel, masukkan ke dalam tabung soxhlet. Etanol 96% 1250 mL dimasukkan ke dalam labu pada suhu 70°C lalu pasangkan pada tabung soxhlet. Ekstrak yang diperoleh uapkan dengan labu penguap didapatkan ekstrak kental (Omer et al., 2015). Rendemen ekstrak kulit jeruk keprok dapat dihitung dengan rumus :

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{berat ekstrak kental}}{\text{bobot serbuk simplisia}} \times 100\%$$

3.5.3.1 Penetapan Kadar Air

Penetapan kandungan air pada ekstrak kulit jeruk keprok menggunakan alat uji kelembapan. Pengoperasian alat dengan menekan tombol *power* , masukkan 5 gram ekstrak kental diatas punch. Secara otomatis persen kadar air muncul setelah menekan tombol start dengan kadar tidak lebih 10%.

3.5.4 Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

3.5.4.1 Flavonoid

Diambil ekstrak kulit jeruk keprok 0,3 gram dicampur dengan NaOH 10%. Terdapat perubahan warna kuning menandakan positif mengandung flavonoid (Pebrian et al., 2021).

3.5.4.2 Tanin

Dilarutkan ekstrak kulit jeruk keprok 0,3 gram dengan pelarut metanol aduk hingga merata. Ditambahkan tetesan larutan FeCl_3 1% sebanyak 2 hingga 3 tetes. Amati terjadinya perubahan warna menjadi hitam, biru, hijau, dan biru kehijauan menandakan positif mengandung tanin (Pebrian et al., 2021).

3.5.4.3 Saponin

Ditimbang 0,1 gram ekstrak kulit jeruk keprok tambahkan aquadest secukupnya hingga menutupi permukaan ekstrak, panaskan diatas kompor selama 2-3 menit kemudian kocok hingga merata. Munculnya busa yang konstan pada tabung reaksi menandakan adanya senyawa saponin (Pebrian et al., 2021).

3.5.4.4 Terpenoid

Diambil ekstrak sampel 2 gram larutkan ke dalam kloroform dan asam asetat anhidrat masing masing 0,5 mL kocok hingga merata. Kemudian teteskan asam sulfat pekat sebanyak 2 mL pada dinding tabung reaksi. Amati terjadinya perubahan warna menjadi cincin kecoklatan atau violet yang menandakan terdapat senyawa terpenoid pada ekstrak kulit jeruk keprok (Pebrian et al., 2021).

3.5.5 Penentuan Flavonoid dengan Metode Spektrofotometri UV Vis

3.5.5.1 Penentuan Panjang Gelombang Kuersetin

Dibuat larutan baku kuersetin dengan konsentrasi 100 ppm, diambil 1 mL larutan baku kuersetin tambahkan 8 mL asam asetat 5% dan AlCl_3 10% sebanyak 1 mL. Hasil pengenceran diukur dengan panjang gelombang 350-450 nm pada spektrofotometer UV Vis (Ramadhani et al., 2020).

3.5.5.2 Pembuatan Kurva Baku Kuersetin

Buat seri konsentrasi 20,40,80 dan 100 ppm dari larutan stok 100 ppm kuersetin. Diambil 1 mL pada tiap seri konsentrasi tuangkan ke dalam tabung reaksi, campurkan 8 mL asam asetat 5% dan AlCl_3 10% sebanyak 1 mL lalu diamkan selama 15 menit. Baca serapan dengan panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV-Vis (Ramadhani et al., 2020).

3.5.5.3 Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Penentuan kadar flavonoid menggunakan metode kolorimetri *aluminium trichlorida*. Ditimbang ekstrak kulit jeruk keprok sebanyak 100 mg larutkan dengan etanol 70% sebanyak 100 mL. Ambil 1 mL ditambahkan *aluminium trichlorida* (AlCl_3) sebanyak 1 mL dan 8 mL asam asetat 5% kemudian tunggu selama 15 menit. Ukur absorbansi larutan panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometri UV Vis (Ramadhani et al., 2020).

3.5.6 Preparasi Na CMC 1%

Timbang Na CMC 1000 mg gerus ke dalam mortir stemper, tuangkan 100 ml aquadest hangat ke dalam mortir aduk hingga homogen

3.5.7 Preparasi Suspensi dan Formula Sediaan Tablet Antikolesterol

Formula tablet ekstrak kulit jeruk keprok tersaji pada tabel 3.1.

Tabel 3. 1 Formula Sediaan Tablet

Bahan	Konsentrasi (mg)
Ekstrak kulit jeruk keprok	800
PVP	24
<i>Croscarmellos sodium</i>	60
Aerosil	12
Talk	24
Magnesium stearat	12
Manitol	q.s

Berdasarkan data di atas dosis ekstrak pada tikus sebesar 250 mg/Kg. Setelah disesuaikan dengan berat badan tikus dosis ekstrak yang digunakan pada formula sebesar 800 mg diberikan tiga kali sehari. Hal ini berdasarkan bioavailabilitas dari jus jeruk sebesar < 25% yaitu setelah dikonsumsi flavonoid mencapai plasma selama 2 jam dan mengalami titik puncak selama 3 hingga 5 jam. Oleh karena itu dapat diberikan 3x1 dimana jarak minum suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok selama 8 jam sehingga suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok diminum jam 06.00 maka aktivitas mengalami puncaknya jam 09.00, kemudian diantara jam 19.00-12.00 mengalami penurunan dan pada jam 12.00 diberikan suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok sehingga pada jam 15.00 mengalami peningkatan puncak dan jam 15.00-17.00 mengalami penurunan sehingga pada jam 18.00 diberikan suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok untuk mengatasi penurunan aktivitas.

Suspensi tablet antikolesterol ekstrak kulit jeruk keprok dibuat larutan baku ditimbang 10 tablet dilarutkan ke dalam Na CMC 20 mL, diberikan pada tiap tikus sebanyak 2 mL.

3.5.8 Preparasi Suspensi Fenofibrate

Terapi hiperlipidemia menggunakan dosis fenofibrate sebesar 300 mg (Saragih, 2020)..

3.5.9 Preparasi Pakan Tinggi Kolesterol

Pakan tinggi kolesterol yang digunakan pada penelitian ini yaitu kuning telur bebek dan propyltiourasil. Pakan dibuat dengan menimbang kuning telur bebek sebanyak 230,4 gr/24 ekor/hari, selanjutnya menggerus propyltiourasil sebanyak 2 mg larutkan ke dalam Na CMC. Semua bahan kombinasi penginduksi dibuat setiap harinya dan dilakukan 7 hari.

Kuning telur bebek mengandung 884 mg/100gr kolesterol dimana terdapat protein sebesar 17 gram dan lemak sebesar 35 gram. *Propyltiourasil* diberikan karena menekan aktivitas kelenjar tiroid. Semakin rendah kadar tiroid dapat meningkatkan kadar kolesterol (Anggraeni, 2016). Asupan kolesterol dan asam lemak berhubungan dengan penurunan kadar HDL dan peningkatan trigliserida (Niza *et al.*, 2015) dan (Musara, Aladejana *et al.*, 2021).

3.5.10 Perlakuan Hewan Uji

Sebanyak 28 ekor tikus jantan galur wistar terbagi menjadi 4 kelompok. Sebelum diberi perlakuan, tikus diadaptasikan selama 7 hari

dan diamati kesehatannya. Setiap harinya tikus diberi minum dan pakan standar BR II. Kandang tikus berbentuk persegi panjang dengan luas 1.500 cm². Masing- masing kandang terdiri 5 ekor tikus pada suhu ruang 20-26 °C.

Kelompok 1 : Kelompok Uji Normal, pakan standar BR II

Kelompok 2 : Kelompok kontrol negatif, (kuning telur bebek + PTU) sebanyak 2 ml.

Kelompok 3: Kelompok kontrol positif, (serbuk fenofibrate 5,4 mg/kgBB + Na CMC 1%)+(kuning telur bebek + PTU) sebanyak 2 ml.

Kelompok 4 : Kelompok uji perlakuan 1, (suspensi tablet ekstrak dosis 41,7 mg/200BB + Na CMC 1%) + (kuning telur bebek + PTU) sebanyak 2 mL.

Pemberian tablet ekstrak kulit jeruk keprok pada hari ke 8 pasca penginduksian pakan tinggi kolesterol. Pengambilan sampel darah kadar HDL dan trigliserida hari ke 8 dan hari ke 15.

3.5.11 Pengambilan Sampel Darah Hewan Uji

Sebelum pengambilan darah tikus dipuasakan selama 12 jam. Pengambilan darah tikus melalui *plexus retroorbitalis* diambil sebanyak 3 mL menggunakan pipa kapiler. Masukkan sampel darah ke dalam tube sentrifuge diamkan selama 15 menit. Kemudian sentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 - 20 menit untuk memisahkan plasma

dan serum. Ambil serum masukkan serum ke dalam tabung effendorf menggunakan pipet mikro, kemudian simpan dalam suhu -20°C .

3.5.12 Analisis Kadar HDL

Pengukuran presentase penurunan kadar HDL pada serum darah menggunakan metode CHOD-PAP. Proses pengukuran sesuai dengan prosedur dari kit DiaSys® (Diagnostic System International) cat no. 10 350 022. Campurkan reagen HDL 1000 μl dengan serum 500 μl dan inkubasi pada suhu ruang selama 10 menit. Sentrifuge pada kecepatan 1000 g selama 2 menit. Pisahkan supernatan ukur konsentrasi kolesterol menggunakan reagen FS dari DiaSys. Homogenkan supernatan 100 μl dengan penambahan 1000 μl reagen kolesterol. Inkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C atau selama 10 menit pada suhu ruang ($20-25^{\circ}\text{C}$). Hitung absorbansi sampel serum pada panjang gelombang 500 nm (Sa'adah & Pratiwi, 2016).

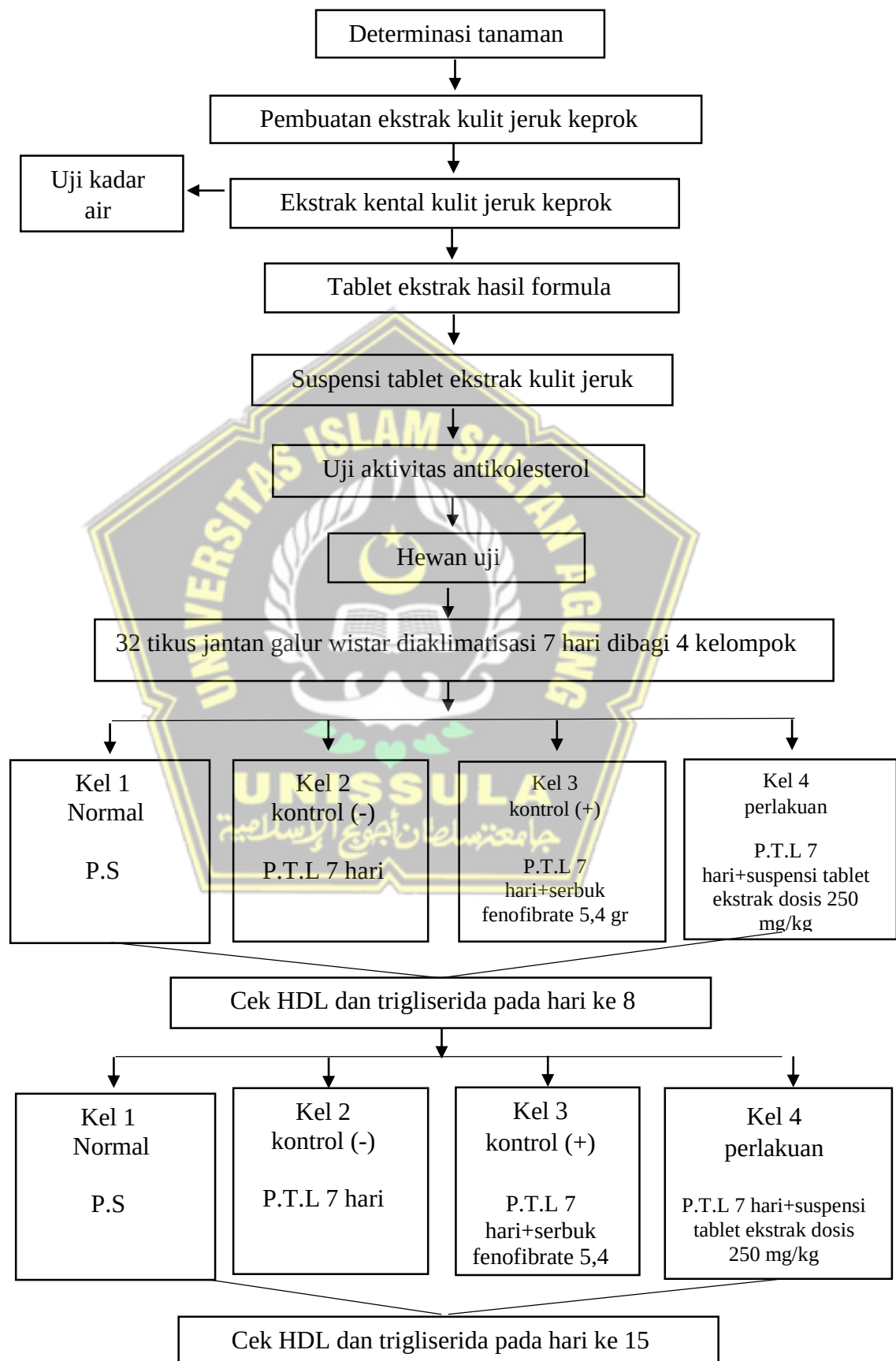
3.5.13 Analisis Kadar Trigliserida

Pengukuran presentase penurunan kadar trigliserida pada serum darah menggunakan metode *Glyserol Peroxidase Phosphat Acid* (GPO-PAP). Serum didapatkan dari darah yang telah disentrifuge selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Ambil serum yang telah mengendap untuk dilakukan pemeriksaan. Dalam pemeriksaan trigliserida pada serum darah perlu adanya micro pipet, tip kuning dan biru, rak tabung reaksi, incubator, fotometer, waterbath, spuit (3 ml), sentrifuge dan kapas alkohol. Bahan yang digunakan yaitu serum darah menggunakan

reagensia satu kit untuk kadar trigliserida produk DSI (Diasy atau Protap). Siapkan blanko dan standar sebagai pembanding, campurkan sampel dan lakukan inkubasi selama 10 menit pada suhu 37°C. Blanko reagen dibaca menggunakan fotometer dengan panjang gelombang 500 nm. Pada prinsipnya pengukuran kadar trigliserida dilakukan setelah adanya pemecahan secara enzimatik dengan lipoprotein lipase.



3.6 Alur Penelitian



Keterangan :

P.S : Pakan Standar

P.T.L : Pakan Tinggi Lemak

Kel 1,2,3,4 : Kelompok 1,2,3,4

3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Determinasi Tanaman Kulit di Laboratorium Ekologi dan Biosistemika Universitas Diponegoro Semarang. Sedangkan pengukuran kadar HDL dan trigliserida serum darah dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan Kota Semarang.

3.7.2 Waktu Penelitian

Rincian Kegiatan	Pelaksanaan bulan ke (Januari – Agustus 2022)							
	Ke-1	Ke-2	Ke-3	Ke-4	Ke-5	Ke-6	Ke-7	Ke-8
Penyusunan Proposal Penelitian								
Persiapan Alat Dan Bahan								
Pembuatan Ekstrak								
Pembuatan Sediaan Tablet								
Uji Aktivitas								
Analisis Data								
Penyusunan Laporan Akhir								

3.8 Analisa Data

Data hasil pengukuran presentase peningkatan kadar HDL dan presentase penurunan kadar trigliserida serum darah dianalisis menggunakan analisis statistik *SPSS* versi 24. Data dianalisis dengan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan homogenitas menggunakan *Levene Test*. Hasil uji didapatkan data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan data homogen ($p > 0,05$). Selanjutnya dianalisis dengan uji *ANOVA* dan dilanjutkan uji *Pos Hoc*. Data tersaji dalam bentuk tabel.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Maret 2022 – September 2022 di Laboratorium Farmasi Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Laboratorium Ekologi dan Biosistemika Universitas Diponegoro Semarang dan Balai Laboratorium Kesehatan Kota Semarang. Penelitian bertujuan untuk mengetahui aktivitas antikolesterol sediaan tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) terhadap kadar HDL dan trigliserida pada tikus jantan galur wistar dengan rancangan penelitian *pre post-test only control group design* dibagi menjadi 4 kelompok yang dilakukan pada 28 ekor tikus jantan galur wistar berumur 2 bulan dengan berat badan 120-200 gram. Adapun tahapan pada penelitian ini, yaitu determinasi tanaman kulit jeruk keprok, uji kadar air, ekstraksi, uji skrining fitokimia, uji kadar flavonoid, pemeriksaan kadar HDL dan trigliserida.

4.1.1 Determinasi Tanaman Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Ekologi dan Biosistemika Universitas Diponegoro Semarang. Hasil determinasi tanaman sebagai berikut, tersaji pada (Lampiran 2).

- Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)

Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Sub Kelas : Rosidae
Ordo : Sapindales
Famili : Rutaceae
Genus : *Citrus*
Spesies : *Citrus reticulata* (Jeruk Keprok)

Hasil determinasi menunjukkan bahwa tanaman Jeruk Keprok yang digunakan merupakan spesies *Citrus reticulata*.

4.1.2 Uji Kadar Air

Uji kadar air menggunakan alat *mousturizer test*. Hasil kadar air simplisia basah kulit jeruk keprok sebanyak 3,86 kg, setelah dikeringkan didapatkan simplisia kering 835 g dengan hasil uji kadar air 8,26 % (Lampiran 4). Ekstrak kental kulit jeruk keprok sebesar 180,47 g. Hasil uji kadar air ekstrak kental kulit jeruk keprok yaitu 4,55 % (Lampiran 2).

4.1.3 Ekstraksi

Ekstraksi dilakukan menggunakan metode soxhletasi, ditimbang serbuk kering 100 gram balut dengan kertas saring dimasukkan ke dalam tabung soxhlet. Dimasukkan pelarut etanol 96 % sebanyak 250 mL ke dalam labu soxhlet pada suhu 70°C selama 24 jam dalam 12 siklus. Filtrat dilakukan pengentalan dengan rotary evaporasi didapatkan ekstrak kental 180,47 g dengan hasil rendemen 21,61 % (Lampiran 3).

4.1.4 Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Skrining fitokimia ekstrak kulit jeruk keprok dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Islam Sultan Agung secara kualitatif dengan metode tabung. Hasil analisis skrining fitokimia ekstrak kental kulit jeruk keprok tersaji pada tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Parameter Uji	Reagen	Sebelum perlakuan	Sesudah perlakuan	Keterangan
Flavonoid	NaOH 10%	Jingga kecoklatan	Kuning jingga	Positif
Tanin	FeCl ₃	Jingga kecoklatan	Hijau kehitaman	Positif
Saponin	-	Tidak berbuih	Berbuih	Positif
Terpenoid	Asam Sulfat Pekat	Jingga kecoklatan	Coklat pekat	Positif

Berdasarkan pada tabel 4.1 menunjukkan bahwa kulit jeruk keprok mengandung senyawa flavonoid, tanin, saponin dan terpenoid.

4.1.5 Hasil Penentuan Flavonoid dengan Metode Spektrofotometri UV Vis

Penentuan kadar flavonoid ekstrak kulit jeruk keprok menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Islam Sultan Agung. Hasil analisis kadar flavonoid ekstrak kulit jeruk keprok tersaji pada tabel 4.2

Tabel 4. 2 Pengukuran Kadar Flavonoid Total

Sampel	Kadar Flavonoid Total
Replikasi 1	46,129 mgQE/g
Replikasi 2	46,351 mgQE/g
Replikasi 3	45,075 mgQE/g
Rata-rata $\pm$ SD	45,851 $\pm$ 0,55 mgQE/g

Berdasarkan pada tabel 4.2 dapat disimpulkan bahwa kadar flavonoid didalam ekstrak kulit jeruk keprok sebesar 45,851 mgQE/g.

4.1.6 Pemeriksaan Kadar HDL dan Trigliserida Pada Darah Tikus Jantan Galur Wistar

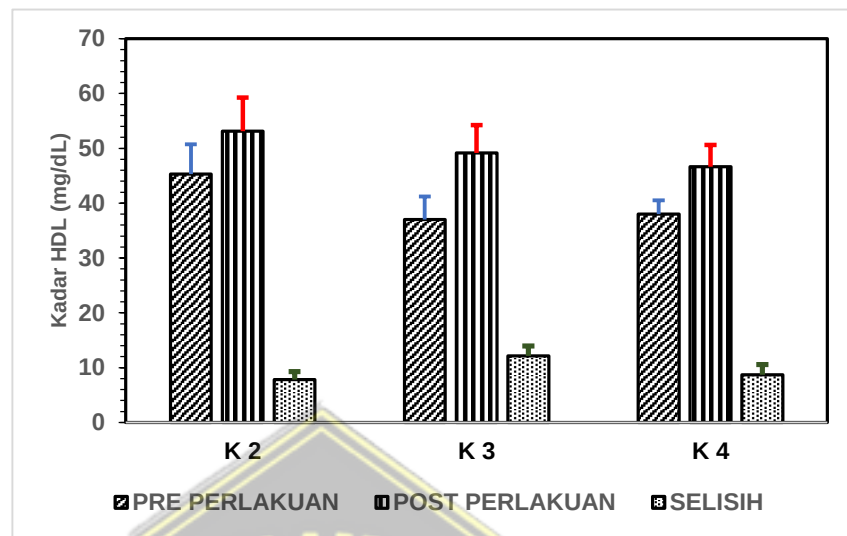
Pemeriksaan kadar HDL dan trigliserida menggunakan serum darah tikus jantan galur wistar yang diberi induksi kolesterol dan diambil darah melalui *plexus retroorbitalis* pada hari ke 8 dan 15. Pengambilan darah dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Islam Sultan Agung. Pemeriksaan kadar HDL menggunakan metode CHOD-PAP sedangkan trigliserida dengan metode GPO-PAP yang dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan Kota Semarang.

4.1.6.1 Analisis Pemeriksaan Kadar HDL

Kadar HDL pada tikus setelah di induksi pakan tinggi kolesterol dan perlakuan didapatkan rata rata HDL yaitu sebesar 36 mg/dL (Lampiran 14). Adapun berat badan tikus masing masing kelompok dilihat pada (Lampiran 7). Hasil rerata pre perlakuan, post perlakuan dan T test tersaji pada tabel 4.3 dan diagram rerata pre post perlakuan tersaji pada gambar 4.1.

Tabel 4. 3 Hasil Rerata Pre Post Peningkatan Kadar HDL

Kelompok	Rerata Kadar HDL		Selisih (mg/dL)	T Test Pre-Post
	Pre Perlakuan (mg/dL)	Post Perlakuan (mg/dL)		
K 2	45,33±5,40	53,16±6,09	7,83	0,057
K 3	37±4,20	49,16±5,11	12,16	0,002
K 4	38±2,51	46,66±3,98	8,67	0.002
Nilai HDL Kontrol Normal (n=6) sebesar 45,67 mg/dL selisih 4,8 mg/dL				



Gambar 4. 1 Diagram Pre Post Perlakuan Peningkatan Kadar HDL

Keterangan :

K 2 : Kelompok Kontrol Negatif

K 3 : Kelompok Kontrol Positif

K 4 : Kelompok Perlakuan (Suspensi Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok)

Tabel 4. 4 Hasil Uji Normalitas

Kelompok	Sig.	Keterangan
K 2	0,473	Normal
K 3	0,452	Normal
K 4	0,415	Normal

Keterangan :

K 2 : Kelompok Kontrol Negatif

K 3 : Kelompok Kontrol Positif

K 4 : Kelompok Perlakuan (Suspensi Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok)

Tabel 4. 5 Hasil Uji Homogenitas

Uji	Sig.	Keterangan
Levene Test	0,261	Homogen

Hasil uji normalitas tersaji pada tabel 4.4 dan hasil uji homogenitas pada tabel 4.5. Didapatkan data terdistribusi normal dengan nilai signifikan $p > 0,05$ dan data homogen dengan nilai signifikan $p < 0,05$ yaitu 0,261. Selanjutnya data dianalisis menggunakan uji ANOVA ($p=0,000$) dan dilanjutkan uji *Pos Hoc* untuk melihat perbedaan bermakna pada kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan. Data berbeda bermakna apabila $p < 0,05$ dan tidak berbeda bermakna jika $p > 0,05$. Hasil uji *Pos Hoc* tersaji pada 4.6.

Tabel 4. 6 Hasil Uji Pos Hoc

Kelompok	Sig	Keterangan
Kelompok 2 dan 3	0.000*	Berbeda Bermakna
Kelompok 2 dan 4	0.006 *	Berbeda Bermakna
Kelompok 3 dan 4	0.045*	Berbeda Bermakna

Keterangan :

K 2 : Kelompok Kontrol Negatif

K 3 : Kelompok Kontrol Positif

K 4 : Kelompok Perlakuan (Suspensi Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok)

(*) : Berbeda Bermakna

4.1.6.2 Analisis Pemeriksaan Kadar Trigliserida

Rata rata kadar trigliserida pada masing masing kelompok dapat dilihat pada (Lampiran 15) dan berat badan tikus dilihat pada lampiran (Lampiran 7).

Tabel 4. 7 Hasil Rerata Pre Post Penurunan Kadar Trigliserida

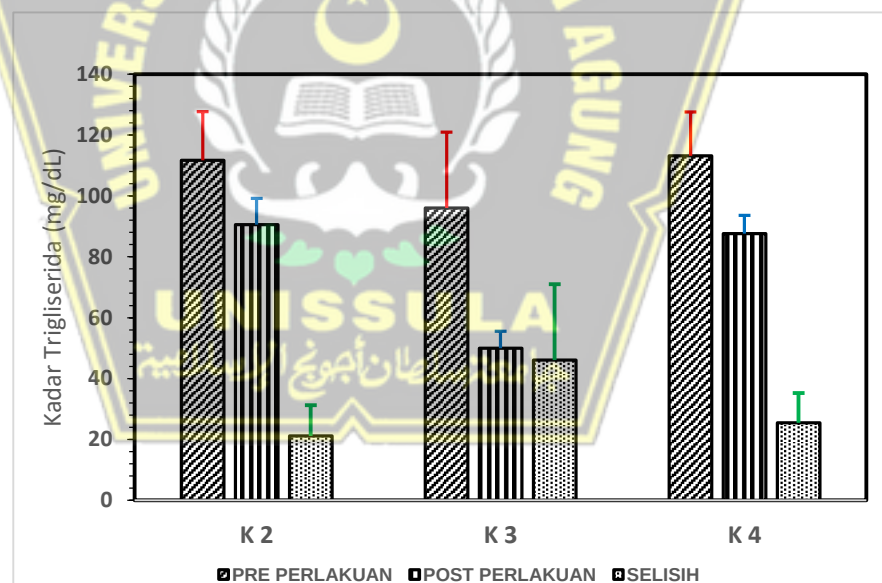
Kelompok	Rerata Kadar Trigliserida		Selisih (mg/dL)	T test Pre-Post
	Pre Perlakuan (mg/dL)	Post Perlakuan (mg/dL)		
K 2	111,71±15,97	90,58±8,55	21,13	0,026
K 3	96,06±24,91	49,96±5,59	46,1	0,002
K 4	113,15±14,46	87,65±5,98	25,5	0,005
Nilai Trigliserida Kontrol Normal (n=6) sebesar 106,86 mg/dL selisih 9,96 mg/dL				

Keterangan :

K 2 : Kelompok Kontrol Negatif

K 3 : Kelompok Kontrol Positif

K 4 : Kelompok Perlakuan (Suspensi Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok)

**Gambar 4. 2** Diagram Pre Post Perlakuan Penurunan Kadar Trigliserida

Keterangan :

K 2 : Kelompok Kontrol Negatif

K 3 : Kelompok Kontrol Positif

K 4 : Kelompok Perlakuan (Suspensi Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok)

Hasil rerata kadar trigliserida yang didapat dilakukan uji normalitas dan homogenitas dengan nilai signifikan $p > 0,05$. Hasil uji normalitas dan homogenitas tersaji pada tabel 4.8 dan 4.9.

Tabel 4. 8 Hasil Uji Normalitas

Kelompok	Sig.	Keterangan
K 2	0,788	Normal
K 3	0,183	Normal
K 4	0,441	Normal

Keterangan :

K 2 : Kelompok Kontrol Negatif

K 3 : Kelompok Kontrol Positif

K 4 : Kelompok Perlakuan (Suspensi Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok)

Tabel 4. 9 Hasil Uji Homogenitas

Uji	Sig.	Keterangan
Levene Test	0,004	Tidak Homogen

Didapatkan data normal $p > 0,05$ dan data tidak homogen $p < 0,05$ yaitu 0,005. Sehingga dilakukan uji ANOVA ($P=0,013$) dan dilanjutkan uji *Pos Hoc* untuk melihat perbedaan masing masing kelompok. Hasil uji *Pos Hoc* terdapat pada 4.10.

Tabel 4. 10 Hasil Uji Pos Hoc

Kelompok	Sig	Keterangan
Kelompok 2 dan 3	0.004*	Berbeda Bermakna
Kelompok 2 dan 4	0.232 *	Tidak Berbeda Bermakna
Kelompok 3 dan 4	0.048*	Berbeda Bermakna

Keterangan :

K 2 : Kelompok Kontrol Negatif

K 3 : Kelompok Kontrol Positif

K 4 : Kelompok Perlakuan (Suspensi Tablet Ekstrak Kulit
Jeruk Keprok)

(*) : Berbeda Bermakna

4.2 Pembahasan

4.2.1 Determinasi Tanaman Kulit Jeruk Keprok

Determinasi tanaman dilakukan untuk mengetahui identitas tanaman sehingga dapat menghindari adanya kesalahan dalam pengumpulan bahan yang digunakan dalam penelitian. Tanaman kulit jeruk keprok didapatkan dari daerah Bawen, Kabupaten Semarang. Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Ekologi dan Biosistemika Universitas Diponegoro. Hasil determinasi menunjukkan bahwa tanaman jeruk keprok benar merupakan famili *Rutaceae* dari spesies *Citrus reticulata*.

4.2.2 Ekstraksi

Ekstraksi dilakukan untuk mendapatkan ekstrak kental kulit jeruk keprok yang melewati beberapa tahap. Kulit jeruk keprok yang diperoleh dilakukan sortasi basah untuk memisahkan kulit yang busuk dan kering. Kemudian dilakukan pencucian dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran atau debu yang menempel. Kulit jeruk yang telah bersih diangin-anginkan lalu dikeringkan ke dalam oven dengan suhu 50°C bertujuan untuk mengurangi kadar air kulit jeruk keprok agar tidak ditumbuhi jamur atau kapang (Aulia & Widjanarko, 2018).

Simplisia kering dilakukan uji kadar air menggunakan *mousturizer test* untuk mengetahui besar kandungan air, didapatkan persen kadar air simplisia kering sebesar 8,26 %, hal ini sesuai dengan persyaratan yaitu $< 10\%$ (BPOM, 2014). Simplisia yang telah memenuhi kadar air diblender untuk memperluas permukaan saat berkontak dengan larutan penyari. Selanjutnya kulit jeruk keprok diekstraksi menggunakan metode soxhlet dengan perbandingan 1 : 2,5. Sebanyak 100 gram simplisia kering balut dengan kertas saring, masukkan kedalam labu soxhlet, alirkan pelarut etanol 96% sebanyak 250 mL kedalam soxhlet dengan suhu 70°C berlangsung selama 24 jam. Penggunaan etanol 96% sebagai cairan penyari karena dapat menyari kandungan ekstrak yang bersifat polar, semi polar dan non polar, lebih selektif, tidak beracun, sulit ditumbuhi jamur dan bakteri, proses absorpsi baik, tidak memerlukan banyak panas untuk pemekatan serta menghasilkan rendemen tinggi. Selain itu etanol 96% bersifat polar sehingga sesuai dengan sifat flavonoid yang terdapat dalam kulit jeruk keprok (Damanis et al., 2020).

Pemilihan metode soxhletasi pada penelitian ini karena waktu pelaksanaan singkat, membutuhkan pelarut sedikit serta menghasilkan rendemen lebih banyak (Pratama et al., 2017). Hasil ekstrak yang didapat dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C, hal ini untuk mengetahui senyawa yang terlarut akibat pelarut menguap sehingga didapatkan ekstrak kental. Selanjutnya ekstrak kental dilakukan uji kadar air untuk memberi batasan minimal kandungan air

terhadap ekstrak, jika semakin rendah kandungan air dalam ekstrak semakin sulit jamur dan kapang untuk tumbuh sehingga tidak mempengaruhi aktivitas biologis dalam penyimpanan. Proses pengeringan dapat dihentikan apabila kadar air $<10\%$, hal ini dikarenakan tidak adanya pertumbuhan mikroorganisme (Najib et al., 2017). Hasil penetapan kadar air ekstrak kulit jeruk keprok sebesar 4,55%, hal ini menunjukkan bahwa kadar air ekstrak telah memenuhi persyaratan kadar air yakni $<10\%$ (BPOM, 2014).

Perhitungan rendemen suatu ekstrak dilakukan untuk mengetahui jumlah senyawa yang terdapat dalam ekstrak, semakin besar nilai rendemen maka semakin banyak senyawa aktif terkandung dalam ekstrak (Usman et al., 2019). Ekstrak kering kulit jeruk keprok 180,47 g dilakukan perhitungan rendemen didapatkan hasil rendemen 21,61%, berdasarkan peneliti sebelumnya ekstrak kulit jeruk keprok menghasilkan rendemen sebesar 47,69% (Adiyasa et al., 2015).

4.2.3 Uji Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia ekstrak bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit yang terkandung dalam kulit jeruk keprok. Uji skrining fitokimia dilakukan secara kualitatif menggunakan metode tabung, prinsipnya terdapat perubahan warna yang disebabkan adanya penambahan suatu reaksi. Ketidaksesuaian pelarut yang digunakan dapat mempengaruhi tertariknya senyawa aktif pada ekstrak (Vifta & Advistasari, 2018). Berdasarkan hasil skrining fitokimia bahwa ekstrak

kulit jeruk keprok mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin, dan terpenoid. Hal ini sesuai dengan penelitian (Omer et al., 2015) yang menyatakan bahwa ekstrak kulit jeruk keprok memiliki kandungan flavonoid, saponin, tanin, terpenoid dan steroid. Kandungan flavonoid pada ekstrak diidentifikasi dengan adanya perubahan warna sampel menjadi jingga kecoklatan setelah diberi pereaksi natrium hidroksida (NaOH) 10%. Perubahan warna disebabkan adanya penguraian basa pada turunan flavon. Hasil tersebut sesuai dengan parameter uji, jika suatu sampel setelah diberikan pereaksi akan berubah warna menjadi merah, jingga dan coklat dinyatakan mengandung senyawa flavonoid (Lindawati & Ma'ruf, 2020).

Identifikasi senyawa tanin pada ekstrak kulit jeruk keprok dibuktikan dengan adanya perubahan warna menjadi hijau kehitaman. Perubahan warna disebabkan adanya penambahan FeCl_3 pada ekstrak. FeCl_3 mengandung senyawa fenol dimana tanin merupakan golongan polifenol yang membentuk senyawa kompleks dengan Fe_3 sehingga membentuk ligan. Hasil tersebut sesuai dengan parameter tanin yaitu terdapat perubahan warna menjadi hijau kehitaman, merah, hitam, ungu dan biru kehitaman (Pratama et al., 2017).

Ekstrak positif mengandung saponin ditunjukkan terdapat busa yang stabil setelah dilakukan pengocokan. Busa terbentuk karena adanya misel yang bersifat polar dan non polar yang saling bertolak belakang. Glikosida sebagai misel polar menghadap ke luar permukaan karena

mengikat air (hidrofil) menyebabkan terbentuknya busa dan steroid sebagai misel nonpolar menghadap ke dalam tidak mengikat air (hidrofob) (Habibi et al., 2018). Hasil skrining menunjukkan ekstrak kulit jeruk keprok mengandung senyawa terpenoid. Penambahan H_2SO_4 pada larutan mengubah warna menjadi coklat kemerahan. Perubahan warna tersebut dikarenakan senyawa terpenoid mampu berubah warna menjadi coklat setelah bereaksi dengan H_2SO_4 (Hafizh & Tukiran, 2020).

4.2.4 Uji Penentuan Flavonoid

Penentuan kadar flavonoid ekstrak kulit jeruk keprok menggunakan spektrofotometri UV Vis metode kolorimetri. Penggunaan reagen $AlCl_3$ menghasilkan warna merah yang bereaksi dengan senyawa flavonoid. $AlCl_3$ membentuk senyawa kompleks aluminium klorida dan gugus hidroksi. Pengukuran spektrofotometri UV Vis berdasarkan nilai absorbansi sebagai panjang gelombang suatu sampel. Quersetin sebagai senyawa baku pembanding dikarenakan membentuk senyawa kompleks antara $AlCl_3$ dan flavonoid. Selain itu senyawa quersetin memiliki gugus keto pada atom C dan gugus hidroksi pada atom C_3 dan C_5 yang termasuk golongan flavonol (Nofita et al., 2020).

Prinsip penetapan kadar flavonoid berdasarkan reaksi antara flavonoid dan $AlCl_3$ yang membentuk warna kuning karena adanya pergeseran panjang gelombang. Penambahan asam asetat membentuk rasa asam pada senyawa kompleks dan diukur absorbansi pada panjang

gelombang 414 nm (Ramadhani et al., 2020). Kurva kalibrasi dihasilkan persamaan regresi linear yaitu $y=0,0054x+0,1144$ dengan nilai koefisien korelasi (r) = 0,9627. Nilai r yang baik yaitu nilai yang mendekati 1 menyatakan kurva kalibrasi linear dan adanya hubungan antara konsentrasi larutan quersetin dengan nilai serapan. Kadar flavonoid total dinyatakan dalam QE (Quersetin Equivalent) yaitu jumlah kesetaraan miligram quersetin dalam mililiter sampel (Ramadhani et al., 2020). Hasil pengukuran kadar flavonoid tersaji pada tabel 4.3, dimana pada replikasi 1 sebesar 46,129 mgQE/g, replikasi 2 sebesar 46,351 mgQE/g dan pada replikasi 3 sebesar 45,075 mgQE/g. Hal ini menunjukkan besar kadar flavonoid pada ekstrak kulit jeruk keprok sebesar 45,8516 mgQE/g. Hal ini terdapat perbedaan kadar flavonoid pada peneliti terdahulu sebesar 66,51 mgQE/g (Widyasari & Handayani, 2020). Adanya perbedaan kadar flavonoid disebabkan faktor internal berupa perbedaan sampel yang digunakan pada peneliti terdahulu menggunakan kulit jeruk cui sedangkan penelitian ini menggunakan kulit jeruk keprok. Selain itu faktor eksternal berupa tempat tumbuh, suhu, paparan sinar matahari, metode ekstraksi yang mempengaruhi metabolit sekunder yang diambil.

4.2.5 Pemeriksaan Kadar HDL Darah Tikus Jantan Galur Wistar

Suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok berasal dari tablet ekstrak kulit jeruk keprok yang dilarutkan dengan Na CMC. Sediaan suspensi dibuat untuk mempermudah dalam pemberian tablet ekstrak kulit jeruk

keprok pada tikus jantan galur wistar. Pengaruh tablet ekstrak kulit jeruk keprok pada penelitian dilihat dari peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar trigliserida pada serum darah tikus jantan galur wistar. Penggunaan tikus jantan galur wistar dikarenakan memiliki metabolisme yang sama dengan manusia dan tidak dipengaruhi hormon reproduksi (Irfaniah et al., 2022). Pengujian kadar HDL dan trigliserida menggunakan serum darah tikus jantan galur wistar yang diambil melalui *sinus orbitalis* pada hari ke 8 setelah diberi induksi tinggi kolesterol dan pada hari ke 15 setelah diberi perlakuan. Pengambilan darah dilakukan setelah tikus dipuasakan selama 8-13 jam melalui *sinus orbitalis* dikarenakan pada area mata terdapat pembuluh darah besar sehingga menghasilkan volume darah lebih banyak selain itu mengurangi terjadinya lisis pada darah dan mengalami penyembuhan yang cepat (Noor, 2021). Analisa kadar HDL menggunakan metode *Cholesterol Oxydase Phenyl Amino Phyrazolone (CHOD- PAP)* sedangkan kadar trigliserida dianalisis dengan metode *Gliserolphosphat oksidase phenol aminoantipnyin (GPO-PAP)*.

Kadar HDL dalam darah tikus wistar dianalisis menggunakan metode *kolorimetri (CHOD PAP)*. Pada prinsipnya metode ini menghasilkan perubahan warna intens untuk melihat nilai absorbansi. Perubahan warna merah keunguan berasal dari senyawa *quinoneimine* yang terbentuk dari senyawa kolesterol dihidrolis oleh *kolesterolase*

esterase dan dioksidasi dengan kolesterol oksidase membentuk hydrogen peroksida (Antika, 2017).

Pasca pemberian pakan tinggi kolesterol pada kelompok kontrol negatif didapatkan kadar HDL 45,33 mg/dL, kelompok kontrol positif mendapatkan kadar HDL 37 mg/dL dan kelompok suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok didapatkan HDL 38 mg/dL. Sedangkan pada kelompok normal tanpa adanya induksi tinggi kolesterol didapatkan kadar HDL 36 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa kuning telur bebek dan PTU dapat meningkatkan kadar HDL namun tidak signifikan dikarenakan terdapat nilai signifikansi ($p=0,057$). Peningkatan kadar HDL disebabkan karena kuning telur bebek mengandung 884 mg/100gr kolesterol dimana terdapat protein sebesar 17 gram dan lemak sebesar 35 gram. Serta mengandung asam lemak jenuh yang dapat meningkatkan trigliserida dalam darah (Napitupulu et al., 2022). Selain itu prophythiourasil merupakan hormon yang menghambat produksi hormon tiroid sehingga tikus mengalami hipertiroid mekanismenya mempengaruhi metabolisme lipoprotein yang menyebabkan kadar kolesterol meningkat sehingga PTU berikatan dengan albumin yang dapat merangsang lipolisis menekan sintesis trigliserida (Untari & Pramukantoro, 2020).

Pemberian perlakuan selama 7 hari menyebabkan peningkatan kadar HDL pada seluruh tikus. Hasil uji T test pada data pre perlakuan dan post perlakuan didapatkan hasil kelompok kontrol negatif dengan

nilai ($p=0,057$). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar HDL tidak signifikan sehingga dapat meningkatkan kadar HDL secara maksimal. Pada kelompok kontrol positif mengalami peningkatan kadar HDL tertinggi dengan hasil uji T test didapatkan nilai ($p=0,002$). Peningkatan kadar HDL secara signifikan dikarenakan pengaruh fenofibrate sebagai kontrol positif. Fenofibrate dapat meningkatkan kadar trigliserida dengan menghambat alipoprotein A dan alipoprotein B yang berperan dalam peningkatan HDL dan trigliserida sebesar 10% (AphA, 2012). Sedangkan pada kelompok perlakuan dilakukan uji T test pada data pre perlakuan dan post perlakuan didapatkan signifikansi ($p=0,002$). Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok signifikan meningkatkan kadar HDL pada tikus jantan galur wistar.

Berdasarkan analisis hasil uji normalitas kadar HDL didapatkan data terdistribusi normal pada semua kelompok ($P>0,05$) dan uji homogenitas didapatkan data homogen 0,261 ($p>0,05$). Data normal dan homogen dilakukan uji ANOVA dan dilanjutkan uji *Pos Hoc* untuk melihat perbedaan bermakna pada kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan. Hasil uji *Pos Hoc* didapatkan adanya perbedaan bermakna pada masing masing kelompok. Terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok positif ($p=0,000$) dan kelompok

perlakuan ($p=0,045$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kuning telur bebek dan PTU selama 7 hari mampu meningkatkan kadar HDL.

Kadar prophyliourasil pada kelompok negatif mengalami peningkatan dengan menghambat produksi hormon tiroid sehingga kadar tiroid pada tikus meningkat dan mempengaruhi metabolisme lipoprotein. Selain itu PTU berikatan dengan albumin yang dapat merangsang lipolisis lipoprotein dan menekan sintesis trigliserida (Untari & Pramukantoro, 2020). Terdapat perbedaan bermakna kelompok kontrol positif terhadap kelompok perlakuan. Perbedaan tersebut mengandung makna bahwa kelompok fenofibrate dan kelompok suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok mampu meningkatkan kadar HDL.

Tablet ekstrak kulit jeruk keprok mampu meningkatkan kadar HDL secara bermakna dibanding dengan kelompok kontrol negatif disebabkan karena kandungan flavonoid dengan mekanisme penghambatan enzim HMG-CoA reduktase pada biosintesis kolesterol. Hal ini senada dengan penelitian yang dilakukan oleh (Puspitaningrum et al., 2016) yang menyimpulkan bahwa ekstrak kulit jeruk mengandung senyawa flavonoid dengan menghambat enzim HMG-CoA menjadi acetyl yang dapat meningkatkan kadar HDL.

Dari hasil uji *Pos Hoc* diperoleh perbedaan yang bermakna pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan dengan taraf signifikansi ($p=0,045$) artinya kemampuan suspensi tablet ekstrak kulit

jeruk keprok dalam meningkatkan kadar HDL belum maksimal sehingga aktivitas yang dimiliki suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok belum sama dengan aktivitas kontrol positif (fenofibrate) dalam meningkatkan kadar HDL. Hal ini disebabkan karena ketidaktepatan dalam pemberian dosis suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok pada masing masing tikus.

4.2.6 Pemeriksaan Kadar Trigliserida Darah Tikus Jantan Galur Wistar

Penurunan kadar trigliserida dalam darah tikus dianalisis menggunakan metode *Gliserolphosphat oksidase phenol aminoantipnyin* (GPO-PAP). Pada prinsipnya metode ini menghasilkan warna merah *quinoneimine* yang terbentuk dari 4-klorofenol dan 4-aminoantipyrin yang bereaksi dengan enzim peroksida yang dilakukan secara enzimatik (Antika, 2017).

Pasca pemberian pakan tinggi kolesterol didapatkan kadar trigliserida kelompok kontrol negatif meningkat hingga 90,58 mg/dL. Peningkatan kadar trigliserida pada kelompok kontrol positif sebesar 49,96 mg/dL dan kelompok suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok sebesar 87,65 mg/dL. Hal ini signifikan terhadap kadar normal trigliserida sebesar 106 mg/dL.

Pada semua kelompok dilakukan uji T test untuk melihat signifikansi antara pre perlakuan dan post perlakuan. Pada kelompok kontrol negatif didapatkan selisih antara pre perlakuan dan post perlakuan sebesar 21,13 mg/dL dan hasil uji T test dengan signifikansi

($p=0,026$). Hal ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif dapat menurunkan kadar trigliserida yang signifikan. Penurunan kadar trigliserida secara signifikan disebabkan oleh faktor fisiologis. Kelompok kontrol positif didapatkan signifikansi hasil uji T test ($p=0,002$), signifikansi menunjukkan penurunan kadar trigliserida secara maksimal. Kelompok perlakuan didapatkan hasil uji T test pre perlakuan dan post perlakuan ($p=0,005$). Berdasarkan hasil uji T test pre post perlakuan kelompok kontrol negatif dapat menurunkan kadar trigliserida pada tikus jantan galur wistar secara signifikan namun lebih rendah dari kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan.

Kadar trigliserida pada semua kelompok belum mengalami hipertrigliserid dan kadar yang stabil dikarenakan asupan makanan, berat badan dan ketidaktepatan pemberian dosis suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok. Asupan makanan mempengaruhi peningkatan berat badan yang nantinya asupan energi disimpan dalam bentuk lemak. Berdasarkan penelitian (Witosari & Widyastuti, 2014) kadar kolesterol pada tikus akan naik dengan signifikan menggunakan kuning telur bebek membutuhkan waktu 4 hingga 8 minggu. Waktu pemberian pakan tinggi kolesterol pada penelitian ini selama 7 hari. Hal ini dilakukan karena pemberian induksi pakan tinggi kolesterol terlalu lama dapat menyebabkan tikus mati karena keracunan yang disebabkan kolesterol akut. Durasi waktu pemberian pakan tinggi kolesterol kurang lama. Semakin lama waktu penginduksian maka semakin tinggi kadar

trigliserida yang didapat dalam bentuk lemak dan gliserol. (Ahidin et al., 2019).

Berdasarkan analisis hasil kadar trigliserida didapatkan data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan data homogen ($p > 0,05$). Data dilakukan uji ANOVA ($p = 0,013$) dan dilanjutkan uji *Pos Hoc* pada masing masing kelompok. Dari hasil uji *Pos Hoc* didapatkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok negatif dan kelompok kontrol positif ($p = 0,004$). Perbedaan bermakna disebabkan pemberian fenofibrate mampu menurunkan kadar trigliserida mengaktifasi peroksisom proliferasi alfa sehingga menurunkan alipoprotein C yang berperan dalam penghambatan lipoprotein trigliserida. Fenofibrate mentranspor asam lemak menyebabkan ketersediaan VLDL menurun. Penurunan kadar VLDL dapat menghidrolisis kadar trigliserida berkurang hingga 60% (AphA, 2012).

Secara deskriptif kelompok suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok mampu menurunkan kadar trigliserida dengan selisih 25,5 mg/dL akan tetapi secara statistik tidak berbeda bermakna dengan kelompok negatif. Suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok tidak mampu menurunkan kadar trigliserida. Hal ini disebabkan karena ketidaktepatan dalam pemberian dosis sehingga senyawa flavonoid pada suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok belum maksimal menurunkan kadar trigliserida. Selain itu kurangnya waktu pemberian suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok. Penelitian dilakukan oleh

(Omer et al., 2015) menyatakan bahwa ekstrak kulit jeruk keprok mampu menurunkan kadar trigliserida dalam durasi waktu 4 minggu. Sedangkan dalam penelitian ini pemberian sampel hanya dilakukan hanya 2 minggu, kemungkinan senyawa yang terdapat dalam suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok belum secara maksimal menurunkan kadar trigliserida.

Pemberian suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok pada tikus jantan galur wistar belum meningkatkan HDL dan menurunkan kadar trigliserida secara signifikan atau maksimal. Hal ini disebabkan karena adanya ketidakpatuhan dosis. Pada tikus jantan galur wistar dengan berat badan rata-rata 200 mg diberikan volume pemberian suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok sebanyak 41,7 mg/200BB.

Berdasarkan peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar trigliserida diketahui bahwa suspensi tablet ekstrak terdapat kandungan flavonoid sebesar 45,8516 mgQE/g. Flavonoid berpengaruh dalam antikolesterol. Menurut penelitian (Puspitaningrum et al., 2016) flavonoid dapat menurunkan kolesterol dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase pada biosintesis kolesterol. Diperkuat dengan penelitian (Handayani et al., 2017) flavonoid dapat mengaktivasi lipoprotein lipase yang menghidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Hal ini sesuai dengan penelitian (Omer et al., 2015) bahwa pada dosis 41,7 mg/200BB ekstrak kulit jeruk keprok dapat

meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar trigliserida pada tikus galur wistar.

Berdasarkan data kadar HDL dan trigliserida kelompok suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok dapat meningkatkan kadar HDL 8,67 mg/dL dan menurunkan kadar trigliserida 25,5 mg/dL pada tikus jantan galur wistar. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah ketidaktepatan dalam pemberian pakan tinggi kolesterol pada masing masing kelompok, kurangnya waktu pemberian kuning telur bebek dan prophyltiourasil sehingga terdapat beberapa hewan uji yang belum mengalami hipertrigliserida. Selain itu ketidaktepatan pemberian dosis suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok sehingga belum dapat menurunkan kadar trigliserida.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

5.1.1 Sediaan suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*citrus reticulata*) dapat meningkatkan kadar HDL 8,67 mg/dL dengan signifikansi ($p=0,002$) dibandingkan dengan kontrol negatif.

5.1.2 Sediaan suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*citrus reticulata*) menurunkan kadar trigliserida pada tikus jantan galur wistar sebesar 25,5 mg/dL dengan signifikansi ($p=0,005$) dibandingkan dengan kontrol negatif.

5.2 Saran

5.2.1. Perlu dilakukan perhitungan yang sesuai dalam pemberian kuning telur bebek dan PTU sehingga didapatkan tikus mengalami kolesterol secara merata.

5.2.2. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan perhitungan dosis suspensi tablet ekstrak kulit jeruk keprok agar dapat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar HDL secara maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiyasa, K. G. P., Wrasati, L. P., & Wartini, N. M. (2015). Efektivitas Jenis Pelarut Dan Lama Ekstraksi Terhadap Karakteristik Concrete Minyak Atsiri Kulit Jeruk Mandarin (*Citrus Reticulata*). *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, 3(4), 21–29.
- Ahidin, D., Firmansyah, D., & Khairunisah, G. (2019). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Kacang Merah (*Phaseolus Vulgaris L .*) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Pada Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan The Effectiveness Test Of Red Bean (*Phaseolus Vulgaris L .*) Ethanol Extract To Decrease Total Choles. 3(2), 67–74.
- Ali, A. M., Gabbar, M. A., Abdel-Twab, S. M., Fahmy, E. M., Ebaid, H., Alhazza, I. M., & Ahmed, O. M. (2020). Antidiabetic Potency, Antioxidant Effects, And Mode Of Actions Of Citrus Reticulata Fruit Peel Hydroethanolic Extract, Hesperidin, And Quercetin In Nicotinamide/Streptozotocin-Induced Wistar Diabetic Rats. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1730492>
- Anggraeni, D. (2016). Kandungan Low Density Lipoprotein (LDL) Dan High Density Lipoprotein (HDL) Pada Kerang Darah (Anadara Granosa) Yang Tertangkap Nelayan Sedati , Sidoarjo. *ADLN -Perpustakaan Universitas Airlangga, LDL*, 1–30.
- Anonim. (2021). WVU IACUC Guideline : Biomedical Research - Primary Enclosure Space And Density. *Institutional Animal Care And Use Committee*, 19–21.
- Antika, A. (2017). Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total Dalam Darah Pada Sampel Serum Dengan Metode CHOD-PAP. In *Skripsi*. <https://library.usu.ac.id>
- Apha. (2012). *Drug Information Handbook With International Trade Names Index 21st Edition* (21st Ed.). Lexicomp.
- Aulia, L. Putri, & Widjanarko, S. Bambang. (2018). Optimasi Proses Ekstraksi Daun Sirsak (*Annona Muricata L*) Metode MAE (Microwave Assisted Extraction) Dengan Respon Aktivitas Antioksidan Dan Total Fenol. *Jurnal Agroindustri Halal*, 4(1), 079–087. <https://doi.org/10.30997/Jah.V4i1.1142>
- Birosma, P. (2018). (*Citrus Sinensis*) Terhadap Kadar Hdl-Kolesterol Serum.
- BPOM. (2014). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2014 Tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan*, 1–25.

- Damanis, F. V. M., Wewengkang, D. S., & Antasionasti, I. (2020). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Ascidian *Herdmania Momus* Dengan Metode Dpph (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil). *Pharmacon*, 9(3), 464. <https://doi.org/10.35799/Pha.9.2020.30033>
- Deliara, H., Kartikadewi, A., & Nugraheni, D. M. (2020). Ekstrak Ethanol Kulit Jeruk Purut (*Citrus Hystrix*) Berpotensi Sebagai Agen Penurun Kolesterol : Studi In Vivo. *Medica Arteriana (Med-Art)*, 2(1), 1. <https://doi.org/10.26714/Medart.2.1.2020.1-9>
- Fadhilah, I. N., & Saryanti, D. (2019). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Tablet Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia* L.) Secara Granulasi Basah. *Smart Medical Journal*, 2(1), 25. <https://doi.org/10.13057/Smj.V2i1.29676>
- Fauziah, Y. N. (N.D.). *Perbedaan Kadar Trigliserid Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol Dengan Diabetes Melitus Tipe 2 Tidak Terkontrol The Different Of Trigliserid Level In Controlled Diabetes Mellitus Tipe 2 And Uncontrolled Diabetes Mellitus Tipe 2 Patients*. 188–194.
- Firyanto, R., Kusumo, P., & Yuliasari, I. E. (2020). Journal Of Chemical & Engineering. *Analytical Chemistry*, 64(17), 850A-850A. <https://doi.org/10.1021/Ac00041a742>
- Ghosh, M. K., Wahed, M. I. I., Khan, R. I., Habib, A., & Barman, R. K. (2020). Pharmacological Screening Of Fenofibrate-Loaded Solid Dispersion In Fructose-Induced Diabetic Rat. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 72(7), 909–915. <https://doi.org/10.1111/Jphp.13267>
- Habibi, A. I., Firmansyah, R. A., & Setyawati, S. M. (2018). Skrining Fitokimia Ekstrak N-Heksan Korteks Batang Salam (*Syzygium Polyanthum*). *Indonesian Journal Of Chemical Science*, 7(1), 1–4.
- Hafizh, I. A., & Tukiran, T. (2020). Skrining Fitokimia Ekstrak Diklorometana Kulit Batang Tumbuhan Jambu Semarang (*Syzygium Samarangense*). *Unesa Journal Of Chemistry*, 9(1), 49–53.
- Haidarjati, A., Fajriyah, N. N., & Slamet. (2020). Uji Aktivitas Nafsu Makan Ekstrak Etanol , Etil Asetat Dan N-Heksan Daun Singkong (*Manihot Utilisima*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). *University Research Colloquium*, 484–487.
- Hakim, R. A. S. (2013). Hubungan Antara Dislipidemia Dengan Kejadian Stroke Di Bangsal Rawat Inap Irna B1 Bagian Neurologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang. *Universitas Muhammadiyah Semarang*, 18–20.
- Handayani, S., Saryono, & Hernayanti. (2017). Efek Daun Alpukat (*Persea Americana* M.) Dan Daun Kelor (*Moringa Oleifera* L.) Terhadap Peningkatan

- Kadar HDL Pada Model Tikus Putih Hiperlipidemia. *Jurnal Keperawatan Soedirman*, 12(1), 47–55.
- Haryanto, A., & Sayogo, S. (2013). Hiperkolesterolemia : Bagaimana Peran Hesperidin ? *Cdk-200*, 40(1), 12–16.
- Himawan, H. C., Pramono, P., & Resti, D. A. (2017). Uji Farmakologis Ekstrak Kental Daun Meniran(*Phyllanthus Niruri* Linn) Untuk Membantu Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus* Strain Sprague-Dawley). *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 2(1), 30–39. <https://doi.org/10.47219/Ath.V2i1.30>
- Ibrahim, W., Mutia, R., Nurhayati, N., Nelwida, N., & Berliana, B. (2016). Penggunaan Kulit Nanas Fermentasi Dalam Ransum Yang Mengandung Gulma Berkhasiat Obat Terhadap Konsumsi Nutrient Ayam Broiler. *Jurnal Agripet*, 16(2), 76. <https://doi.org/10.17969/Agripet.V16i2.4142>
- Indriyani, L., Susanto, W., & Riana, D. (2017). Aplikasi Matlab Pada Pengukuran Diameter Buah Jeruk Keprok. *IJCIT (Indonesian Journal On Computer And Information Technology)*, 2(1), 46–52.
- Iqbal, H., Ulilalbab, A., P, A. D., & Estiasih, T. (2014). Effervescent Rosela Ungu Mencegah Penurunan Nilai SOD Dan Mencegah Nekrosis Hepar Tikus Wistar Yang Diberi Minyak Jelantah Purple Rosella Effervescent Prevents The Decrease Of SOD Value And Prevents Liver Necrosis Of Wistar Which Exposed By Waste Cooking. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28(2), 85–90.
- Irfaniah, F. N., Nurviana, V., & Nofianti, T. (2022). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Melon (*Cucumis Melo* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total. *Pengaruh Pemberian Ekstrak ... Journal Of Pharmacopolium*, 5(1), 90–95.
- Journal, J. I., Science, P., & Vol, T. (2013). *JSTFI Indonesian Journal Of Pharmaceutical Science And Technology Vol.II, No.2, Juli 2013*. 2, 22–33.
- Kemenkes RI. (2020). Farmakope Indonesia Edisi VI. In *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*.
- KuntiĆ, V., Brborić, J., Holclajtner-Antunović, I., & Uskoković-Marković, S. (2014). Ocena Bioaktivnih Efekata Flavonoida Hesperidina - Pregled Podataka Iz Novije Literature. *Vojnosanitetski Pregled*, 71(1), 60–65. <https://doi.org/10.2298/VSP1401060K>
- Kusuma, A. M., Asarina, Y., Rahmawati, Y. I., & Susanti, S. (2017). Efek Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L.) Merr) Dan Ubi Ungu (*Ipomoea Batatas* L) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Dan Trigliserida Darah Pada Tikus Jantan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 6(2), 108–116.

<https://doi.org/10.22435/Jki.V6i2.6225.108-116>

- Lindawati, N. Y., & Ma'ruf, S. H. (2020). Penetapan Kadar Total Flavonoid Ekstrak Etanol Kacang Merah (*Phaseolus Vulgaris* L.) Secara Spektrofotometri Visibel. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 6(1), 83. <https://doi.org/10.51352/Jim.V6i1.312>
- Mamat, & Sudikno. (2014). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kadar Kolesterol Hdl (Analisis Data Of The Indonesian Family Life Survey 2007/2008). *Gizi Indonesia*, 33(2), 143–149. <https://doi.org/10.36457/Gizindo.V33i2.90>
- Maula, I. F. (2014). Uji Antifertilisasi Ekstrak N-Heksan Biji Jarak Pagar (*Jatropha Curcas* L.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley Secara In Vivo. In *Skripsi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta*.
- Meissy Handayani, A. S. (2019). The Use Of Station In Hypercholesterolemia. *Majalah Kedokteran UKI*, XXXV(3), 96–103.
- Murtini, G., & Elisa, Y. (2018). *Teknologi Sediaan Solid* (E. Krisnadi (Ed.)). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Musara, C., Aladejana, E. B., & Mudyawa, S. M. (2021). Review Of The Nutritional Composition, Medicinal, Phytochemical And Pharmacological Properties Of Citrus Reticulata Blanco (Rutaceae) [1–12. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.27208.1>
- Najib, A., Malik, A., Ahmad, A. R., Handayani, V., Syarif, R. A., & Waris, R. (2017). Standarisasi Ekstrak Air Daun Jati Belanda Dan Teh Hijau. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(2), 241–245.
- Napitupulu, H., Saputri, M., Lubis, S., Fujiko, M., & Ginting, E. (2022). Efek Antihiperlipidemia Kombucha Daun Kari (*Murraya Koenigii* (L.) Spreng) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Dengan High Fat Dan PTU. *Jurnal Indah Sains Dan Klinis*, 2(3), 57–64. <https://doi.org/10.52622/Jisk.V2i3.42>
- Niza, R. S., Asni, E., FW, W. A., & Ismawati. (2015). Hubungan Lama Pemberian Diet Aterogenik Terhadap Kadar Trigliserida. *Jom FK Volume 2 No.2 Oktober 2015*, 2(2), 1–12.
- Nofita, D., Sari, S. N., & Mardiah, H. (2020). Penentuan Fenolik Total Dan Flavonoid Ekstrak Etanol Kulit Batang Matoa (*Pometia Pinnata* J.R. & G. Forst) Secara Spektrofotometri. *Chimica Et Natura Acta*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.24198/Cna.V8.N1.26600>
- Noor, S. M. (2021). *Penanganan Rodensia Dalam Penelitian Sesuai Kaidah Kesejahteraan Hewan*.

- Omer, S. S. A., Elsiddig, I. M. E., Mohammed, A. E. H. H., & Ayoub, S. M. H. (2015). *Phytochemical Screening , Antioxidant Activity And Lipid Profile Effects Of Citrus Reticulata Fruit Peel , Zingiber Officinale Rhizome And Sesamum Indicum Seed Extracts*. 9(12), 797–804.
- Pangemanan, D. H. C., & Marunduh, S. (2015). Pengaruh Latihan Beban Terhadap Kadar Trigliserida. *Jurnal E-Biomedik*, 3(April), 8–12.
- Pangestuti, D. (2019). Pengaruh Pemberian Air Perasan Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia Swingle*) Terhadap Kadar Kolesterol Pada Mencit Hiperkolesterolemia. *Jurnal Riset Hesti Medan Akper Kesdam I/BB Medan*, 4(1), 42. <https://doi.org/10.34008/Jurhesti.V4i1.88>
- Pebrian, R. F., Partiwi, S., Nangka, K. P., & Fitokimia, P. (2021). *Pengaruh Perbedaan Metode Maserasi Dan Remaserasi Kulit*. 3(2), 89–95.
- Pebriti Anjar Santi, N. L. P., Rai Wiadnya, I. B., & Fikri, Z. (2018). Analisis Kadar Trigliserida Pelari Berdasarkan Jenis Lari. *Quality : Jurnal Kesehatan*, 11(2), 92–96. <https://doi.org/10.36082/Qjk.V11i2.75>
- Pratama, R., Widarta, I. Wayan, & Darmayanti, L. P. (2017). Effect Of The Solvent Type And Extraction Time With Soxhlet Method Of Antioxidant Activity Of Avocado (*Persea Americana Mill.*) Seed Oil. *Media Ilmiah Teknologi Pangan*, 4(2), 85–93.
- Purwito, A., & Husni, A. (2015). Radiosensitivitas Dan Seleksi Mutan Putatif Jeruk Keprok Garut (*Citrus Reticulata L.*) Berdasarkan Penanda Morfologi. *Jurnal Agronomi Indonesia (Indonesian Journal Of Agronomy)*, 43(2), 126. <https://doi.org/10.24831/Jai.V43i2.10417>
- Puspadina, V., Legowo, D. B., Fitriany, E., Priyoherianto, A., & Damayanti, W. (2021). *Effect Of Variation Of Lubricant Concentration (Magnesium Stearate) On The Physical Quality Of Metoclopramid Hcl Tablets With Direct Printing Method*. 1(2), 67–75. <https://doi.org/10.37311/Ijpe.V1i2.10567>
- Puspitaningrum, I., Kusmita, L., & Setyani, W. (2016). Efek Antihiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Herba Alfafa (*Medicago Sativa*) Pada Tikus Putih Jantan Antihypercholesterolemia Effect Of Ethanol Extract Of Alfafa (*Medicago Sativa*) In White Male Rats Kekuningan Dan Berupa Seperti Lilin Kolesterol Merupakan. *Efek Antihiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Herba Alfafa (Medicago Sativa) Pada Tikus Putih Jantan*, 13(1), 51–57.
- Rabie'ah, Carlos, F. K., S, J. G., Sari, W. P., Kusumawardhani, S., & Tandean, M. (2014). Tatalaksana Terkini Dislipidemia. *Tinjauan Pustaka*, 20(54), 28–33.
- Rahmayanti S.M. (2016). Hubungan Parameter Antropometri Dan Resistensi

Insulin Dengan Profil Lipid Pada Dislipidemia. *Skripsi. Medan : Universitas Sumatera Utara*, 1–78.

- Ramadhani, N., Samudra, A. G., & Pratiwi, L. W. I. (2020). Analisis Penetapan Kadar Flavonoid Sari Jeruk Kalamansi (*Citrofortunella Microcarpa*) Dengan Metode Spektrofotometri UV-VIS. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 6(01), 53–58. <https://doi.org/10.35311/Jmpi.V6i01.57>
- Rekha, S. S., Pradeepkiran, J. A., & Bhaskar, M. (2019). Bioflavonoid Hesperidin Possesses The Anti-Hyperglycemic And Hypolipidemic Property In STZ Induced Diabetic Myocardial Infarction (DMI) In Male Wister Rats. *Journal Of Nutrition And Intermediary Metabolism*, 15(October 2018), 58–64. <https://doi.org/10.1016/J.Jnim.2018.12.004>
- Sa'adah, N. N., & Pratiwi, R. (2016). Profil Lipid Dan Indeks Aterogenik Tikus Putih (*Rattus Norvegicus Berkenhout* , 1769) Hiperlipidemia Dengan Asupan Pelet Nasi Dan Bekatul Beras Hitam (*Oryza Sativa* L.) Cempo Ireng. *Seminar Nasional Biodiversitas VI*, IV, 814.
- Saragih, A. D. (2020). Terapi Dislipidemia Untuk Mencegah Resiko Penyakit Jantung Koroner. *Indonesian Journal And Health Sciences*, 1(1), 15–24.
- Sari Asih, R., Alifiar, I., Purwandy, Y., & Studi Farmasi Stikes Bakti Tunas Husada, P. (2020). Pengaruh Kronofarmakologi Terhadap Kadar Kolesterol Total Dan Trigliserida Dalam Darah Pasien Pengguna Obat Golongan Statin Dan Fibrat Effects Of Chronopharmacology On Total Cholesterol Levels And Triglycerides In Blood Users Of Medication I N Statins And. *JFL Jurnal Farmasi Lampung*, 9(2), 78–84.
- Sheskey, P. J., Cook, W. G., & Cable, C. G. (2017). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Eighth Edition* (Eighth). Pharmaceutical Press And American Pharmacists Association.
- Sulastri, S., Hafrizal, R., & Inarah, F. (2019). Studi In Silico Senyawa Turunan Flavonoid Terhadap Enzim HMG- Coa Reduktase. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 4(1).
- Sulistyaningsih, I. W., & Mulyati, T. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Kacang Hijau Terhadap Kadar Kolestrol Total Pada Wanita Hiperkolesterolemia. *Journal Of Nutrition College*, 4(2), 154–161. <https://doi.org/10.14710/Jnc.V4i2.10060>
- Untari, M. K., & Pramukantoro, G. E. (2020). Aktivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Daun Stevia Rebaudiana Bertoni Pada Tikus Putih Jantan. *Journal Syifa Sciences And Clinical Research*, 2(1), 11–20. <https://doi.org/10.37311/Jsscr.V2i1.2700>

- Usman, S., Hasnaeni, & Wisdawati. (2019). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen Dan Kadar Fenolik Ekstrak Tanaman Kayu Beta-Beta (*Lunasia Amara Blanco*) (The Effect Of Extraction Method On Yield Value And Phenolic Content Of Beta-Beta. *Jurnal Farmasi Galenika*, 5(2), 175–182. <https://doi.org/10.22487/J24428744.2019.V5.I2.13149>
- Vifta, R. L., & Advistasari, Y. D. (2018). Skrining Fitokimia, Karakterisasi, Dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla Speciosa B.*). *Prosiding Seminar Nasional Unimus*, 1, 8–14.
- Watusoke, A. E., Polii, H., & Wowor, P. M. (2016). Gambaran Kadar Lipid Trigliserida Pada Pasien Usia Produktif Di Puskesmas Bahu Kecamatan Malalayang Kota Manado Periode November 2014 – Desember 2014. *Jurnal E-Biomedik*, 4(2), 2–6. <https://doi.org/10.35790/Ebm.4.2.2016.13913>
- Widyasari, R., & Handayani, S. (2020). Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Metanol Kulit Jeruk Sambal Secara Spektrofotometri Uv-Visibel *Determination Of Total Flavonoids Of Methanol Extract Of Bunge Peels By Spectrophotometry Uv-Visible*. 4(2), 111–118.
- Wijayanti, T., & Narimo, N. (2020). Aktivitas Teh Kulit Buah Jeruk Bali (*Citrus Maxima Merr*) Sebagai Penurun Kadar Kolesterol Total Untuk Pencegahan Preeklampsia Selama Kehamilan. *Dinamika Kesehatan: Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan*, 11(1), 353–361. <https://doi.org/10.33859/Dksm.V11i1.620>
- Witosari, N., & Widyastuti, N. (2014). Pengaruh Pemberian Jus Daun Ubi Jalar (*Ipomoea Batatas (L.) Lam*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*) Yang Diberi Pakan Tinggi Lemak. *Journal Of Nutrition College*, 3 Nomor 4, 638–646.
- Zaman, N. N., & Sopyan, I. (2020). Tablet Manufacturing Process Method And Defect Of Tablets. *Majalah Farmasetika*, 5(2), 82–93. <https://doi.org/10.24198/Mfarmasetika.V5i2.26260>