

**PENGARUH PEMBERIAN JUS LABU SIAM
(*Sechium edule*) TERHADAP KADAR MDA DAN
*INTERLEUKIN-6***

**(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* yang
diinduksi Diet Tinggi Lemak)**

Tesis



Magister Ilmu Biomedik

Ayu Chasmirahayu
MBK.21.18.01.0251

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2023**

TESIS
PENGARUH PEMBERIAN JUS LABU SIAM
(*Sechium edule*) TERHADAP KADAR MDA DAN INTERLEUKIN-6
(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* yang diinduksi Diet Tinggi Lemak)


disusun oleh :


Ayu Chasmirahayu
MBK.21.18.01.0251

Menyetujui,
Pembimbing

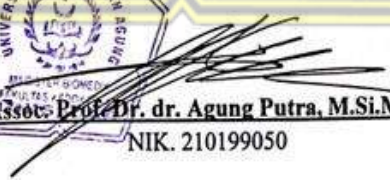
Pembimbing I,

Pembimbing II,


Dr. dr. H. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes
NIK. 210198046


Dr. Ir. Hj. Titiek Sumarawati, M.Kes
NIK. 220198045

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


Assoc. Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.Si.Med
NIK. 210199050

PERNYATAAN

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

Semarang, 12 September 2023

Ayu Chasmirahayu



RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr.Ayu Chasmirahayu
 Tempat / tanggal lahir : Pekalongan / 11 Oktober 1988
 Agama : Islam
 Jenis kelamin : Perempuan

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. TK PERTIWI DORO : Tahun 1993 – 1995
PEKALONGAN
2. SD N 1 DORO : Tahun 1995 – 2001
PEKALONGAN
3. SMP N 1 DORO : Tahun 2001 – 2004
PEKALONGAN
4. SMA N 1 KAJEN : Tahun 2004 – 2005
PEKALONGAN
5. SMA N 1 DORO : Tahun 2005 – 2007
PEKALONGAN
6. S1 PROFESI DOKTER : Tahun 2007 – 2013
FK UNISSULA
SEMARANG
7. MAGISTER ILMU BIOMEDIK : September 2021 –Sekarang
FK UNISSULA
SEMARANG

C. RIWAYAT PEKERJAAN

Juni 2014 – September 2014	Internsip di Puskesmas Kusuma Bangsa Kota Pekalongan
Oktober 2014 – Mei 2015	Dokter Internsip di RSUD Bendan Kota Pekalongan
Juni 2015 – Agustus 2016	Dokter Mitra di Klinik Pratama PMI Kota Pekalongan
Juni 2015 – Desember 2015	Dokter UKS SMA N 2 Pekalongan
Januari 2016 – November 2018	Dokter BLUD Puskesmas Pekalongan Selatan Kota Pekalongan

	(dr. Penanggung Jawab Rawat Inap)
November 2018 – Desember 2019	Dokter BLUD Puskesmas Medono
	(dr. Penanggung Jawab UKP)
Januari 2016 – Desember 2019	Dokter Mitra di RS Karomah Holistic Kota Pekalongan
Februari 2016 – Desember 2018	Dokter Mitra di RS Budi Rahayu Kota Pekalongan
Februari 2019 – sekarang	Dokter Klinik Pratama
Jan 2021 – sekarang	Dokter Praktek Mandiri

D. DATA KELUARGA

1. Nama Orang Tua :
 - Ayah : M.Ayin Supartono, ST.
 - Ibu : Leni Utari
2. Nama Saudara
 - Kakak 1 : Apt. Alifa C., S.Farm.
 - Kakak 2 : Apt. Nok Uri, S.Farm.
 - Kakak 3 : Nok Ura , ST
 - Kakak 4 : Soka Mukmin, S.KM
3. Nama Suami : dr. Shaktana Kusumaningrat
- Nama Anak : Qonita Asheeqa Adreana K.



KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin, Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT., atas segala karunia, rahmat, taufik, hidayah, inayah dan Ridho-Nya, sehingga Tesis dengan judul “Pengaruh Pemberian Jus Labu Siam (*Sechium edule*) Terhadap Kadar MDA Dan *Interleukin-6*” (Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* yang diinduksi Diet Tinggi Lemak) ini dapat diselesaikan.

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

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

1. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Prof. Dr. H. Gunarto, S.H., M.Hum.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF. SH.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Assoc. Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.Si.Med.
4. Bapak Dr. dr. H. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku dosen pembimbing pertama yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.
5. Ibu Prof.Dr.Ir.Hj.Titiék Sumarawati, M.Kes atas bimbingan, arahan dan waktu yang telah diluangkan kepada penulis untuk berdiskusi selama menjadi dosen pembimbing kedua.
6. Ibu Dr. Hj. Siti Thomas, M.Kes, S.KM selaku penguji pertama yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.

- 7 Bapak Dr. dr. Israhanto Isradji, M.Si selaku penguji kedua yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.
8. Bapak Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH, Sp.KF selaku penguji ketiga yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan tesis.
- 9 Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik, yang telah memberikan arahan dan bimbingan untuk mendalami ilmu Biomedik.
10. Orang tua, mertua, suami, anak dan keluarga besar atas doa, dukungan dan bantuannya
- 11 Semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

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

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

Wassalamua'laikum warohmatullahi wabarakatuh

UNISSOLA
جامعة سلطان أبوبنوع الإسلامية

Semarang, September 2023



Ayu Chasmirahayu

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	<i>i</i>
HALAMAN PERNYATAAN.....	<i>ii</i>
HALAMAN PERSETUJUAN.....	<i>iii</i>
RIWAYAT HIDUP	<i>iv</i>
KATA PENGANTAR.....	<i>vi</i>
DAFTAR ISI.....	<i>viii</i>
DAFTAR GAMBAR.....	<i>xi</i>
DAFTAR TABEL.....	<i>xii</i>
DAFTAR LAMPIRAN.....	<i>xiii</i>
DAFTAR SINGKATAN.....	<i>xiv</i>
ABSTRAK.....	<i>xvi</i>
ABSTRACT.....	<i>xvii</i>
 BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Umum	3
1.4. Tujuan Khusus	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.6. Originalitas Penelitian.....	5
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. <i>Malondialdehyde</i> (MDA)	7
2.1.1. Definisi MDA	7
2.1.2. Mekanisme Pembentukan MDA.....	7
2.1.3. Cara Pengukuran MDA	8
2.2. <i>Interleukin – 6</i> (IL-6)	9
2.2.1. Definisi <i>Interleukin – 6</i> (IL-6)	9

2.2.2. Peran <i>Interleukin – 6</i> (IL-6)	10
2.2.3. Faktor Yang Mempengaruhi Kadar <i>Interleukin – 6</i> (IL-6).....	11
2.3. Labu Siam.....	12
2.3.1. Definisi Labu Siam.....	12
2.3.2. Kandungan Gizi Labu Siam	14
2.3.3. Manfaat Labu Siam	14
2.3.4. Antioksidan Dalam Labu Siam	15
2.4. Displidemia	18
2.4.1. Definisi Displidemia	18
2.4.2. Klasifikasi Displidemia.....	19
2.4.3. Metabolisme Lipoprotein.....	19
2.4.3.1. Jalur Metabolisme Eksogen.....	20
2.4.3.2. Jalur Metabolisme Endogen	21
2.4.3.3. Jalur Reverse Cholestrol Transpor	21
2.4.4. Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi.....	22
2.4.5. Diet Tinggi Lemak	25
2.5. Peroksidasi Lipid.....	26
2.5.1. Definisi Peroksidasi Lipid.....	26
2.5.2. Definisi ROS	27
2.5.3. Definisi Stress Oksidatif	27
2.6. Pengaruh Labu Siam Terhadap MDA pada Displidemia.....	28
2.7 . Pengaruh Labu Siam Terhadap IL-6 pada Displidemia.....	29

BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori.....	31
3.2. Kerangka Konsep	34
3.3. Hipotesis.....	35

BAB IV. METODE PENELITIAN

4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	36
4.2. Populasi Penelitian.....	37
4.2.1. Jumlah Sampel	37

4.2.2. Kriteria Inklusi	37
4.2.3. Kriteria Eklusi	37
4.2.4. Kriteria Drop Out	37
4.2.5. Teknik Pengambilan Sampel	37
4.3. Variabel dan Definisi Operasional	38
4.3.1. Variabel Penelitian	38
4.3.2. Definisi Operasional	38
4.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	39
4.4.1. Instrumen Penelitian	39
4.4.2. Bahan Penelitian	39
4.5. Cara Penelitian	40
4.5.1. Cara Persiapan Sebelum Perlakuan	40
4.5.2. Cara Pemberian Diet Tinggi Lemak	40
4.5.3. Cara Pemberian dan Pembuatan Dosis Jus Labu Siam	42
4.5.4. Prosedur Pemeriksaan MDA	42
4.5.5. Prosedur Pemeriksaan IL-6	43
4.5. Alur Penelitian	40
4.6. Tempat dan Waktu Penelitian	46
4.7. Analisis Data	46
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
5.1. Hasil Penelitian	47
5.2. Pembahasan.....	50
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1. Kesimpulan	54
6.2. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55

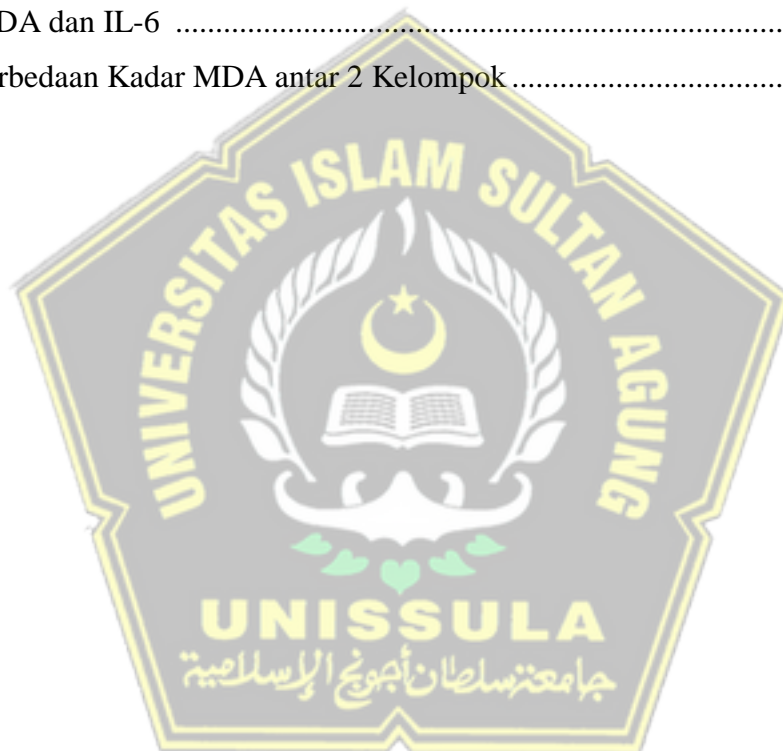
DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Gambar Labu Siam	14
2.2. Metabolisme Lemak.....	19
3.1. Skema Kerangka Teori.....	34
3.2. Skema Kerangka Konsep	35
4.1. Skema Rancangan Penelitian	36
4.2. Alur Penelitian	45
5.1. Grafik rerata Kadar MDA antar kelompok	49



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1.1. Originalitas Penelitian.....	6
2.1. Kandungan Gizi Labu Siam Mentah Setiap 100 gram.....	14
5.1. Hasil Analisis rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas pada Kadar MDA dan IL-6	47
5.2. Perbedaan Kadar MDA antar 2 Kelompok.....	49



DAFTAR LAMPIRAN

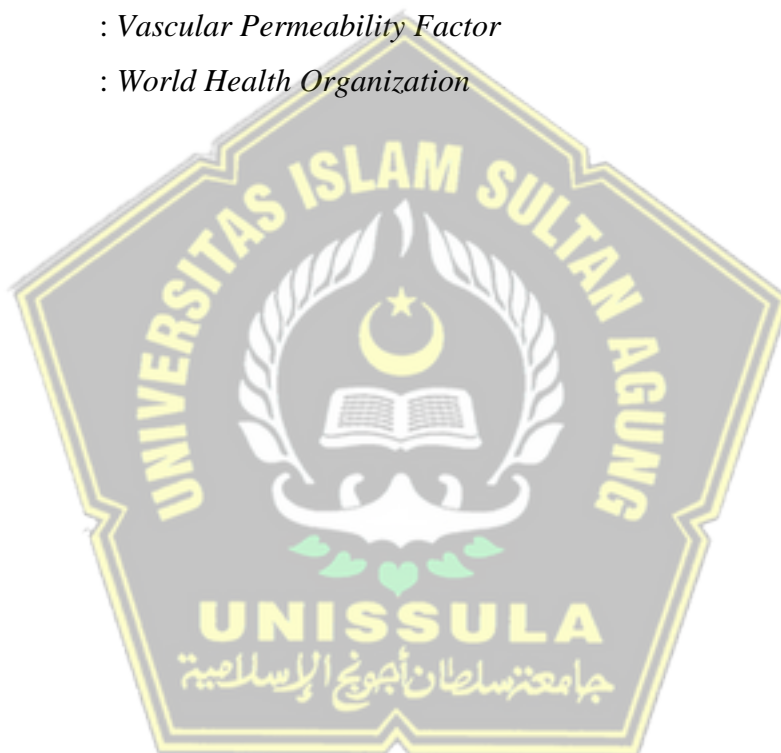
Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Berat Badan Tikus Jantan Galur Wistar	61
Lampiran 2. Certificate Of Strains Wistar	65
Lampiran 3. Surat Keterangan Kesehatan Hewan	66
Lampiran 4. Ethical Clearance	67
Lampiran 5. Surat Permohonan Ijin Penelitian	68
Lampiran 6. Dokumentasi Kegiatan Penelitian	69
Lampiran 7. Olah Data SPSS	71
Lampiran 8. Data Hasil Analisis	75



DAFTAR SINGKATAN

Ang	: <i>Angiopoietins</i>
ATP	: <i>Adenosin Tri Phospat</i>
Ca	: <i>Kalsium</i>
CFU	: <i>Colony Forming Unit In Culture Medium</i>
CMC	: <i>Carboxy Methyl Cellulose</i>
CO ₂	: <i>Karbon dioksida</i>
CSF	: <i>Cerebro Spinal Fluid</i>
DAMPs	: <i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ER	: <i>Reticulum Endoplasma</i>
Fe	: <i>Zat Besi</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
HSF	: <i>Hepatocyte Stimulating Factor</i>
IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
IFN-β ₂	: <i>Interferon-Beta2</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-β	: <i>Interleukin 1β</i>
Na	: <i>Natrium</i>
NO-	: <i>Nitric Oxide</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
O ₂	: <i>Oksigen</i>
OH-	: <i>Hidroksil superoksida (O₂•-),</i>
OOH-	: <i>Peroxyl Radikal</i>
PCr	: <i>Phosphocreatine</i>
pCRP	: <i>Pantameric CRP</i>
PGF	: <i>Plasmacytoma Growth Factor</i>

PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Spesies</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Spesies</i>
SFLT-1	: <i>Soluble Fins-Like Tyrosinekinase-1</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor – beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor – alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
VPF	: <i>Vascular Permeability Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



**PENGARUH PEMBERIAN JUS LABU SIAM
(*Sechium edule*) TERHADAP KADAR MDA DAN INTERLEUKIN-6**

(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* yang diinduksi Diet Tinggi Lemak)

ABSTRAK

Latar Belakang : Displidemia adalah peningkatan kolesterol total akibat konsumsi lemak menyebabkan metabolisme asam lemak bebas sehingga terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan. Keadaan ini merupakan stress oksidatif mengakibatkan kerusakan jaringan memicu reaksi inflamasi yang melepaskan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan pencetus MDA akibat adanya oksidasi lipid pada jaringan. Kondisi ini dapat dinetralkan dengan mengkonsumsi antioksidan dari luar tubuh seperti jus labu siam.

Tujuan : mengetahui pengaruh pemberian jus labu siam terhadap kadar MDA dan IL-6 pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak.

Metode : Penelitian ekperimental dengan *post test only control group design*. Subyek penelitian berjumlah 24 ekor tikus jantan galur *wistar* yang secara acak menjadi 4 kelompok. Kelompok K1 pemberian pakan standard dan aquadest. Kelompok K2 tanpa pemberian jus labu siam namun diberi diet tinggi lemak. Kelompok K3 dan K4 diberi diet tinggi lemak dan jus labu siam masing-masing dengan dosis 1,8mL/200gBB/hari dan 3,6mL/200gBB/hari. Penelitian dilakukan selama 29 hari untuk pemeriksaan kadar MDA menggunakan metode TBARS dan IL-6 menggunakan metode ELISA.

Hasil : Rerata kadar MDA terendah yaitu kelompok K4 (0,058 ng/L) dan rerata kadar IL-6 terendah pada kelompok K3 (4,513 ppm). Uji *One way anova* menunjukkan perbedaan bermakna pada kadar MDA dengan nilai $p=0,021$ ($p<0,05$). Uji *Tamhane* kadar MDA pada K1 dan K4 menunjukkan perbedaan signifikan terhadap K2 ($p<0,05$). Uji *One way anova* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna $p=0,108$ ($p>0,05$) pada kadar IL-6.

Kesimpulan: Pemberian jus labu siam terbukti berpengaruh terhadap kadar MDA dan tidak berpengaruh terhadap IL-6 pada kelompok tikus yang mendapat diet tinggi lemak.

Kata Kunci : jus labu siam, MDA, IL-6

THE INFLUENCE OF CHAYOTE JUICE GIVING (*Sechium edule*) AGAINST MDA AND INTERLEUKIN-6 LEVELS

(Experimental Study on Male White Rats *Wistar* Strains Induced by a High Fat Diet)

ABSTRACT

Background: Dysplidemia is an increase in total cholesterol due to fat consumption causing free fatty acid metabolism resulting in an imbalance between free radicals and antioxidants. This state is oxidative stress resulting in tissue damage triggering inflammatory reactions that release proinflammatory cytokines such as IL-6 and trigger MDA due to lipid oxidation in tissues. This condition can be neutralized by consuming antioxidants from outside the body such as chayote juice. **Objective:** determine the effect of giving chayote juice on MDA and IL-6 levels in male rats of *wistar* strains given a high-fat diet.

Method: Experimental research with *post test only control group design*. The subjects of the study amounted to 24 male rats of the *wistar* strain which were randomly assigned into 4 groups. Group K1 standard feeding and aquadest. Group K2 was without chayote juice but was given a high-fat diet. The K3 and K4 groups were given a high-fat diet and chayote juice at doses of 1.8 mL/200gBB/day and 3.6mL/200gBB/day, respectively. The study was conducted for 29 days to check MDA levels using the TBARS method and IL-6 using the ELISA method.

Results: The lowest average MDA levels were in the K4 group (0.058 ng/L) and the lowest average IL-6 levels in the K3 group (4.513 ppm). *The One way anova* test showed a significant difference in MDA levels with a value of $p = 0.021$ ($p < 0.05$). *The Tamhane* test of MDA levels on K1 and K4 showed significant differences against K2 ($p < 0.05$). *The one-way anova* test showed no significant difference $p = 0.108$ ($p > 0.05$) in IL-6 levels.

Conclusion: Giving chayote juice was shown to have an effect on MDA levels and no effect on IL-6 in a group of rats that received a high-fat diet.

Keywords: *chayote juice, MDA, I*



BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dislipidemia adalah peningkatan kolesterol total, trigliserid, *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL).¹ Penyakit kardiovaskuler akibat dislipidemia terjadi karena stres oksidatif, oksidasi LDL serta perubahan status inflamasi.^{2,3} Peningkatan LDL akibat konsumsi lemak menyebabkan terjadinya metabolisme asam lemak bebas sehingga radikal bebas dengan antioksidan dalam tubuh tidak seimbang yang mengakibatkan suatu kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif mengakibatkan kerusakan pada endotel pembuluh darah yang memicu reaksi inflamasi.⁴ Salah satu alternatifnya dengan tanaman alami seperti labu siam (*Sechium edule*).⁶ Potensi *Sechium edule* sebagai agen hipolipidemia terhadap penurunan stres oksidatif yang ditandai dengan kadar *Malondealdehyde* (MDA) serta penanda inflamasi seperti IL-6 belum banyak dilakukan, maka dapat dilaksanakan penelitian lebih lanjut.

Global Burden of Disease Study melaporkan bahwa hampir dari 17.6 juta kematian disebabkan oleh *Cardiovascular Disease* (CVD).⁷ Penyakit kardiovaskuler menyumbang kematian tertinggi di dunia dimana sekitar 80% angka kematian global berasal dari negara berkembang.⁸ Penyakit kardiovaskuler penyebab utama kematian di Asia Tenggara.^{9,10} Prevalensi penyakit kardiovaskuler di Indonesia ditahun 2013 sebanyak 0,5% (883.447

jiwa) sementara itu pada tahun 2018 dimana angka ini menjadi 1,5% (1.017.290 jiwa) lebih tinggi.^{11,12} Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa manajemen yang efektif dari pasien dengan dislipidemia yaitu mengurangi kejadian, kematian, dan beban penyakit *Cardiovascular Disease (CVD)*.⁷

Labu siam (*Sechium edule*) merupakan tanaman herbal yang memiliki kandungan antioksidan alami seperti flavonoida, polifenol, karotenoid, vitamin C dan E. Antioksidan alami ini memiliki manfaat melindungi tubuh terhadap kerusakan sel yang disebabkan ROS, mampu menurunkan profil lipid.¹³ Dislipidemia salah satu penyebab terjadinya stres oksidatif karena akumulasi kolesterol meningkat kemudian memicu produksi ROS sehingga antioksidan endogen menjadi berkurang.¹⁴ Biomarker dari peroksidasi lipid adalah peningkatan kadar MDA. Penelitian sebelumnya yang dilakukan Listianasari (2017) membuktikan pemberian jus labu siam dosis 1 ml/100 g BB mencit/hari bisa membuat kadar kolesterol total menurun, trigliserida, LDL pada tikus yang diberi *High Fat Diet (HFD)*.¹⁶

Diet tinggi lemak menyebabkan peningkatan Lipopolisakarida (LPS) plasma dan mengaktifkan *toll-like receptor 4 (TLR4)* sehingga IL-6 sebagai sitokin pr-inflamasi meningkat.¹⁷ Labu siam dapat mencegah terjadinya stres oksidatif karena mampu berperan sebagai antioksidan yaitu bekerja secara langsung dengan kandungan flavonoid yang dapat mencegah stres oksidatif, sehingga mampu mengurangi kerusakan jaringan, mengurangi kerusakan oksidatif, peroksidasi lipid dan inflamasi.^{18,19} Dengan latar belakang tersebut diatas penelitian mengenai pengaruh pemberian jus labu siam (*Sechium edule*)

terhadap kadar MDA dan *interleukin-6* pada tikus yang diberi diet tinggi lemak.

1.2. Perumusan Masalah

Adakah pengaruh pemberian jus labu siam (*Sechium edule*) terhadap kadar MDA dan IL-6 pada tikus putih jantan galur *wistar* yang diinduksi diet tinggi lemak?

1.3. Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian jus labu siam (*Sechium edule*) terhadap kadar MDA dan *interleukin-6* pada tikus putih jantan galur *wistar* yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4. Tujuan Khusus

- 1.4.1. Mengetahui pengaruh pemberian jus labu siam dosis 1,8mL/200 gBB/hari pada kelompok tikus yang diberi diet tinggi lemak terhadap penurunan kadar MDA.
- 1.4.2. Mengetahui pengaruh pemberian jus labu siam dosis 3,6mL/200 gBB/hari pada kelompok tikus yang diberi diet tinggi lemak terhadap penurunan kadar MDA.
- 1.4.3. Mengetahui pengaruh pemberian jus labu siam dosis 1,8mL/200 gBB/hari pada kelompok tikus yang diberi diet tinggi lemak terhadap penurunan kadar *interleukin-6*.

- 1.4.4. Mengetahui pengaruh pemberian jus labu siam dosis 3,6mL/200 gBB/hari pada kelompok tikus yang diberi diet tinggi lemak terhadap penurunan kadar *interleukin-6*.
- 1.4.5. Menganalisis perbedaan kadar MDA dan *interleukin-6* antara kelompok yang mendapat jus labu siam dengan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan diet tinggi lemak.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Dapat mengetahui pengaruh pemberian jus labu siam (*Sechium edule*) terhadap kadar MDA dan *interleukin-6* pada tikus putih jantan galur *wistar* yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.5.2. Manfaat Praktis

Mengembangkan pemanfaatan jus labu siam (*Sechium edule*) sebagai anti inflamasi dan antioksidan dengan cara mencegah/mengurangi stres oksidatif.

1.6. Originalitas Penelitian

Pemberian air kelapa muda dengan dosis 4 mL/200 gBB/hari dan dosis 8 mL/200 gBB/hari terbukti berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar IL-6 pada hewan pengerat *wistar* jantan yang menjalani pola makan tinggi lemak pada tabel 1.1

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Yanita Listianasari, 2017 ¹⁶	Efektivitas Pemberian Jus Labu Siam (<i>Sechium Edule</i>) Terhadap Profil Lipid Tikus (<i>Rattus Novergicus</i>) Model Hiperlipidemia	Penelitian menggunakan - <i>postest only control group design</i>	Dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL serta meningkatkan HDL adalah dengan memberikan jus labu siam pada tikus setiap hari dengan konsentrasi 1 mililiter per 100 gram berat badan.
Paska Ramawati Situmorang 2017 ²⁰	Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Labu Siam (<i>Sechium Edule Jacq.Swartz.</i>) Terhadap Kadar Interleukin 6 Dan Histopatologi Pankreas Mencit Hiperqlikemia Yang Diinduksi <i>Streptozotocin</i> (STZ)	Penelitian menggunakan - <i>postest only control group design</i>	Hasilnya menunjukkan penurunan tingkat IL6, meskipun tidak terlalu besar jika dibandingkan dengan tingkat IL6 kontrol positif. Peningkatan ekspansi diameter sel pankreas diamati pada sediaan histopatologi.
Soni Hendra S 2019 ²¹	Pengaruh Pemberian Jus Labu Siam Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Pada Kasus Hiperkolesterolemia	penelitian <i>quasi experiment</i> dengan menggunakan rancangan <i>pre and post test</i>	Pada penderita hiperkolesterolemia, pemberian jus labu siam mempunyai efek menurunkan kolesterol total.
Febriana Himawati 2020 ²²	Analisis Perbedaan Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Pemberian Biskuit Berbasis Labu Siam (<i>Sechium Edule</i>) pada Tikus (<i>Rattus Norvegicus</i>)	penelitian <i>experimental</i> dengan analisis laboratorium	perbedaan kadar glukosa pada tiga kali perlakuan yaitu sebelum dan hari ke 7 ($p = 0,016$), sebelum dan hari ke 14 intervensi ($p = 0,002$), setelah hari ke 7 intervensi, dan setelah hari ke 14 intervensi ($p = 0,007$)
Maria Eka Patri Yulianti, 2022 ²³	Ekstrak Labu Siam (<i>Sechium edule</i>) Dapat menurunkan kadar Serum <i>Malondialdehid</i> pada Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) yang diberikan pakan kolesterol	Penelitian menggunakan - <i>postest only control group design</i>	Ekstrak labu siam dengan porsi 0,75 g/kg BB dapat menurunkan kadar MDA serum darah mencit putih yang disebabkan oleh hiperkolesterolemia..

sehingga perbedaan dari penelitian-penelitian pada tabel 1.1 adalah belum ada yang meneliti tentang pengaruh pemberian jus labu siam (*Sechium edule*) terhadap kadar MDA dan *interleukin-6* pada tikus putih jantan galur *wistar* yang diinduksi diet tinggi lemak.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Malondialdehyde (MDA)

2.1.1. Definisi MDA

Malondialdehyde adalah senyawa ketoaldehida yang dihasilkan dari peroksidase lipid dalam tubuh. Hasil paling sederhana dan paling awal diketahui dari aktivitas radikal bebas adalah peroksidasi lipid. Transportasi ion dapat diubah, proses metabolisme dapat diperlambat, struktur membran dapat diubah, dan permeabilitas dapat diubah oleh peroksidasi lipid. Produk akhir salah satunya MDA diukur untuk mengetahui kadar peroksidasi lipid. Jika kadar MDA plasma tinggi berarti terjadi oksidasi pada membran sel, dan jika kandungan antioksidan tinggi maka kadar MDA plasma akan menurun.²⁴

2.1.2. Mekanisme Pembentukan MDA

Karena waktu paruhnya yang pendek, radikal bebas sulit diukur di laboratorium. Senyawa MDA dapat digunakan untuk mempelajari kerusakan jaringan lipid yang disebabkan oleh ROS. Malondialdehid merupakan senyawa yang terbentuk ketika radikal bebas (radikal hidroksi) dengan PUFA bereaksi di sel membran. Sejumlah radikal lipid dan senyawa yang sangat sitotoksik terhadap endotel diproduksi sebagai hasil dari reaksi berantai ini.²⁵

Aldehida beracun seperti MDA diproduksi ketika radikal lipid ini bereaksi Fe^{2+} dan Cu^{2+} yang merupakan logam transisi bebas dalam darah. Pada tikus, enzim hati aldehida dehidrogenase dan tiokinase menghilangkan MDA

dari aliran darah dalam waktu dua jam. Tingginya reaktivitas pada MDA memperluas tingkat keracunan MDA terutama terhadap protein dan DNA.²⁶

2.1.3. Cara Pengukuran MDA

Teknik pendugaan MDA biasanya TBARS (Ski lift) dan memakai spektrofotometri mengingat retensi variasi yang dibingkai dari reaksi Ski lift dan MDA. Pengujian ini didasarkan pada reaksi kondensasi yang terjadi pada pH rendah antara dua molekul TBARS dan satu molekul MDA. Selama reaksi yang berlangsung pada suhu 90-100 o C dalam lingkungan asam, TBARS mengeluarkan cat merah muda-kromogen bisa dilihat dengan cara spektrofotometri di 530-535 nm atau secara fluorensi pada 553nm. MDA yang berbeda banyak memperlihatkan seberapa banyak peroksidase lemak. Uji lift Ski, dapat memperkirakan totalMDA yang disebabkan oleh peroksidase lemak, benda-benda tidak stabil yang terbentuk juga diukur karena intensitas yang dihasilkan sambil memperkirakan kadar MDA plasma sebenarnya.²⁷

Pengukuran MDA dipengaruhi oleh variasi diurnal, spesimen hemolisis dan jenis spesimen. Sampel hemolisis dapat menyebabkan peningkatan kadar MDA oleh karena itu pemisahan sampel harus dilakukan secepat mungkin dalam waktu kurang dari 30 menit. Penggunaan sampel serum mendapatkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan sampelplasma dengan antikoagulan.²⁸

2.2. Interleukin – 6 (IL-6)

2.2.1. Definisi IL-6

IL-6 dikenal sebagai interferon-beta2 (IFN- β 2), elemen animasi hepatosit (HSF) dan faktor pengembangan plasmacytoma (PGF). Interleukin-6 merangsang hepatosit untuk menghasilkan protein tingkat tinggi (Aplikasi) bersamaan dengan CSF (cairan serebospinal) menstimulasi sel-sel di sumsum tulang untuk menghasilkan neutrofil. Dengan mensintesa protein fase akut di hati dan induksi proliferasi seluler pembentuk antibodi, interleukin-6 mendorong TGF-B menjadi sel mast, yang bertanggung jawab untuk produksi antibodi dalam imunitas spesifik. Interleukin-6 adalah sitokin aktif pleiotropik yang berperan dalam mengatur siklus pertumbuhan, pemisahan dan perkembangan pembentuk hematopoietik dan berperan dalam aktivitas metabolisme sel.²⁹

Pasien dengan resistensi insulin dan obesitas mengalami peningkatan kadar interleukin-6, yang berkorelasi baik dengan BMI. Adiposit terutama mengeluarkan interleukin-6 yang menghasilkan hingga tiga kali lebih tinggi dibanding yang ditemukan di jaringan adipose sub-kutan. Penghasil IL-6 diperluas oleh jaringan lipid selama berat badan. Melalui efek parakrin, autokrin, dan endokrin, peningkatan asam lemak dan IL-6 dalam sirkulasi hepatic meningkatkan sekumpulan lemak hepatic, yang pada gilirannya berkontribusi terhadap pembentukan lesi aterosklerotik.³⁰

2.2.2 Peran atau Fungsi *Interleukin-6*

Sitokin Interleukin-6 (IL-6) memiliki 184 asam amino. Sel endotel, fibroblas, dan hepatosit, serta sel stroma teraktivasi dan sel imun seperti sel T, monosit atau makrofag, mensekresi IL-6. IL-6 akan dikomunikasikan ketika

terjadi stres sel, seperti iritasi, kontaminasi, cedera dan penyakit. Tingkat IL-6 dapat meningkat berkali-kali saat menghadapi stres sel dan membantu mengatur reaksi terhadap disregulasi homeostasis jaringan.³¹

IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi yang memainkan peran penting dalam fase respons akut dan dalam proses transisi dari fase akut ke fase peradangan inflamasi / kronis. Limfosit T helper dibagi menjadi Th1 yang menghasilkan sitokin proinflamasi interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), tumor necrosis factor- β (TNF- β), disebut juga lymphotoxin (LT), interleukin-1, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-12 yang berfungsi untuk mengaktifkan imunitas seluler dan imunitas non-spesifik. Th2 menghasilkan sitokin antiinflamasi interleukin-4, interleukin-10 yang berfungsi mengaktifkan imunitas humoral.³²

2.2.3. Faktor yang Memengaruhi Kadar *Interleukin-6*

interleukin-6 dipengaruhi oleh beberapa faktor didalam tubuh seseorang, berikut:

a. Usia

Usia dapat menyebabkan kadar IL-6 serum meningkat. Pria memiliki rata-rata kadar IL-6 sebesar 1,4 pg/ml dan wanita memiliki rata-rata 1,1 pg/ml antara usia 74 dan 65 tahun. Rerata kadar IL-6 laki-laki berusia >85 tahun sebanyak 3,5 pg/ml sedangkan rerata jumlah IL-6 pada wanita adalah 2,1 pg/ml. IL-6 yang meningkat berkaitan dengan usia disebabkan oleh perasaan penciptaan IL-6 yang terkait dengan

peningkatan jumlah revolusioner bebas oksigen. Hal tersebut disebabkan oleh regulasi normal ekspresi gen yang mengontrol produksi IL-6.³³

b. Jenis kelamin

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kondisi proinflamasi ringan pada orang lanjut usia disebabkan oleh penurunan produksi hormon steroid dan tingkat sirkulasi. Inilah sumber hubungan antara tingkat IL-6 dan gender. Dehydroepiandrosterone (DHEA) dan GHEA sulfate, misalnya, menghambat sekresi IL-6 dari sel mononuklear dan mempunyai hubungan dengan kadar serum IL-6. Akibatnya, produksi hormon seks dalam tubuh berhubungan dengan hubungan antara kadar IL-6 dan jenis kelamin. Kadar IL-6 akan lebih tinggi pada wanita menopause. Memberikan pengobatan esterogen perempuan pascamenopause bisa menyebabkan aliran kadar IL-6 menurun.³²

c. Merokok

Leukosit dapat memproduksi IL-6 ketika mereka merokok. IL-6 berperan penting dalam kombinasi CRP dan protein tahap intens lainnya di hati. IL-6 mempunyai kualitas yang berbeda dari cytokine lain.³⁴

d. Hipertensi

Patogenesis hipertensi melalui jalur angiotensin II (ANG II) diperankan oleh IL-6.³⁵

e. Diabetes Mellitus

Peningkatan IL-6 mengubah sensitivitas insulin dan meningkatkan pengambilan glukosa basal, IL-6 juga mengubah metabolisme glukosa dalam tubuh.³⁶

f. Penyakit Jantung

Patogenesis penyakit jantung koroner dilibatkan oleh aterosklerosis dan IL-6. Kematian pasien dengan kondisi koroner berat berhubungan dengan kadar IL-6 yang tinggi.³⁷

2.3. Labu Siam

2.3.1. Definisi Labu Siam (*Sechium edule*)

Tanaman merambat seperti *Sechium edule* banyak ditemukan di Indonesia. Jawa Barat menyebut labu siam dengan sebutan gambas, Jawa Tengah menyebutnya waluh jipang, dan seluruh dunia menyebutnya labu siam. Labu siam mempunyai rasa khas yang nikmat sekaligus menyegarkan dan mengandung vitamin A, B,C.³⁸

Secheum edule merupakan produk yang murah dan mudah untuk didapatkan. Banyak orang sudah mengetahui bahwa labu siam merupakan sayuran umum yang mudah didapat dan digunakan dalam masakan.³⁹



Gambar 2.1 Labu siam³⁹

Klasifikasi ilmiah buah labu siam adalah sebagai berikut:⁴⁰

Kingdom	: <i>Plantae</i> (Tumbuhan)
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i> (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i> (Menghasilkan biji)
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i> (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i> (berkeping dua / dikotil)
Sub Kelas	: <i>Dicotyledonae</i>
Ordo	: <i>Cucurbitales</i>
Famili	: <i>Cucurbitaceae</i> (suku labu-labuan)
Genus	: <i>Sechium</i>
Species	: <i>Sechium edule</i>

2.3.2. Kandungan Gizi Labu Siam

Air adalah kandungan terbesar dari labu siam yang mencapai 95,5%.⁴¹

Tabel 2.1 Kandungan Gizi Labu Siam Mentah Setiap 100 gram:

Kandungan	Nilai Gizi	Presentase Saran Penyajian
Energi	19 Kcal	<1%
Karbohidrat	4.51 g	3.5 %
Protein	0.82 g	1.5%
Total Lemak	0.13 g	<1%
Kolestrol	0 mg	0%
Serat	1.7 g	4.5%
Vitamin	Nilai Gizi	Presentase Saran Penyajian
Folat	93 µg	23%
Niacin	0.470 mg	3%
Asam Pantothenic	0.249 mg	5%
Pyridoxine	0.076 mg	6%

Riboflavin	0.029 mg	2%
Thiamin	0.025 mg	2%
Vitamin A	0 IU	0%
Vitamin C	7.7 mg	13%
Vitamin E	0.12 mg	<1%
Vitamin K	4.1 mg	4%
Elektrolit	Nilai Gizi	Presentase Saran Penyajian
Sodium	2 mg	<1%
Potassium	125 mg	2.5%
Mineral	Nilai Gizi	Presentase Saran Penyajian
Calcium	17 mg	1.7%
Zat Besi	0.34 mg	4%
Magnesium	12 mg	3%
Zat Mangan	0.189 mg	8%
Fosfor	18 mg	2.5%
Selenium	0.2 µg	<1%
Zinc	0.74 mg	7%

Sumber: Manfaat Labu Siam bagi Kesehatan⁴²

2.3.3. Manfaat Labu Siam

Beberapa manfaat labu siam sebagai berikut:

1. Menurunkan risiko penyakit Jantung

Labu siam mengandung senyawa penguat sel dan serat yang bisa membuat kolesterol menurun dan zat lemak, sehingga dapat membantu mengurangi risiko penyakit jantung. Kandungan labu siam berupa potasium yang dapat membantu menjaga denyut nadi tetap stabil.⁴³

2. Mengurangi risiko Diabetes

Sensivitas insulin meningkat dan kadar gula menurun disebabkan oleh labu siam mengandung senyawa flavonoid dan polisakarida. Hal ini bisa membantu menurunkan resiko diabetes tipe 2.⁴³

3. Menurunkan risiko Kanker:

Kandungan labu siam senyawa antioksidan misalnya beta-karoten, vit C, serta flavonoida yang dapat menolong melawan radikal bebas dan

menghambat pertumbuhan kanker. Banyak studi mengatakan bahwa senyawa cucurbitacin didalam labu siam memiliki aktivitas antitumor.⁴³

4. Menjaga kesehatan Kulit:

Labu siam mengandung senyawa antioksidan dan vitamin A yang dapat membantu melindungi kulit dari kerusakan akibat sinar matahari dan membantu produksi kolagen.⁴³

2.3.4. Antioksidan Dalam Labu Siam

Secheum edule adalah barang cukup atau relatif murah dan mudah ditemui. Banyak orang pasti tahu kalau labu siam merupakan salah satu sayuran khas yang mudah didapat dan digunakan dalam masakan.⁴⁵

Flavonoid adalah pemulung radikal yang efektif dari radikal hidroksi dan superoksida dan menghambat berbagai reaksi oksidasi. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa peran yang melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas dan memberikan efek antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker adalah flavonoid.⁴⁵

Membran sel terlindung dari serangan radikal bebas berkat peran vitamin E sebagai garis pertahanan pertama melawan peroksidasi lipid⁴⁶. Dengan menyumbangkan satu atom hidrogen dari gugus OH, vitamin E, yang ditemukan di lapisan fosfolipid membran sel, mencegah oksidasi radikal bebas asam lemak polisaturasi dan komponen membran sel lainnya dengan memutus rantai lipid peroksida, yang sering kali terbentuk sebagai akibat reaksi antara lipid dan radikal bebas. di ring untuk membebaskan kaum revolusioner,

sehingga membentuk kaum revolusioner vitamin E yang stabil dan tidak merugikan.⁴⁷

Asam askorbat akan kembali menstabilkan vitamin E setelah teroksidasi. Melalui reaktivasi -tokoferol dari radikal tokoferol, vitamin C atau asam L-askorbat dapat mengaktifkan antioksidan lain seperti vitamin E. Asam L-askorbat atau L-askorbat korosif merupakan penguat sel pelarut air. Vitamin ini berperan sebagai donor elektron yang dapat menetralsir dan menurunkan ROS sehingga sel terproteksi dari kerusakan radikal bebas. ROS secara langsung dapat ditangkap oleh askorbat baik dengan ataupun tanpa enzim katalis.⁴⁸ Antioksidan enzimatik bekerja dengan menggunakan katalis berupa metal seperti Cu, Zn, Mn, Fe, Se, dengan cara membatasi konsentrasi mencegah kerusakan oksidatif dan sel radikal bebas terlalu besar, contohnya antioksidan *superoxide dismutase* (SOD), CAT, serta GPx.⁴⁹

Asam askorbat nama lain dari vitamin C, yang mana adalah vitamin larut air yang dibutuhkan oleh manusia menjaga kesehatan yang optimal. Vitamin C ditemukan secara ditemukan pada buah jeruk, kiwi, stroberi, dan mangga, sayuran (seperti brokoli, paprika, bayam, dan kubis), dan hati .⁴⁹

Peran penting vitamin C yaitu dalam proses biologis di dalam tubuh, seperti produksi kolagen, penyerapan zat besi, imunitas tiap individu. Vit C juga memiliki efek antioksidan, sehingga dapat melindungi sel dari radikal bebas dan stres oksidatif.⁴⁹

Polifenol adalah senyawa kimia yang berasal dari tumbuhan dengan sifat antioksidan kuat. Polifenol merupakan kumpulan antioksidan yang

biasanya terdapat pada sayur mayur, buah, kacang, minyak zaitun, dan minuman (misalnya teh, espresso, coklat). Ion logam yang dapat mengkatalisis peroksidasi lemak dihambat oleh antioksidan polifenol yang berperan sebagai penghambat radikal bebas.⁴⁹ Karena berfungsi sebagai agen pereduksi dan donor atom hidrogen, senyawa polifenol disebut sebagai antioksidan alami. Polifenol dapat menekan, mencegah, mengurangi oksidasi oleh kaum revolusioner bebas.⁴⁹

Berdasarkan data *International Plant Genetic Resources Institute* (IPGRI) didapatkan beberapa nutrisi yang tergantung di dalam buah labu siam (table 2.1). Selain itu, penelitian Vieira mengenai senyawa aktif labu siam dalam jurnal *food chemistry* juga membandingkan jumlah senyawa aktif tersebut pada bagian buah, kulit, daun, batang dan akar. Dari tabel tersebut dapat diketahui bahwa aktivitas antioksidan yang diuji dengan metode *Diphenylpicrylhydrazyl* (DPPH) pada bagian buah labu siam menunjukkan antioksidan paling tinggi (tabel 2.2).⁵⁰

Tabel 2.2 Senyawa Aktif yang terdapat di dalam Labu siam (*Sechium edule*)

No	Senyawa Aktif	Buah	Kulit	Daun	Akar
1	Flavonoid	2.33g QE/100g dw	4.86 g QE/100g dw	6.72 g QE/100g dw	0.31 g/100g dw
2	Polifenol	5.85 g GAE/100g dw	6.6 g GAE/100g dw	8.93 g GAE/100g dw	-
3	Vitamin C	5.5 mg/100g dw	4.2 mg/100g dw	4.6 mg/100g dw	-
4	Karotenoid	8.3 mg BE/100g dw	9.7 mg BE/100g dw	4.5 mg BE/100g dw	-
5	Antioksidan	DPPH (IC ₅₀):0.7 mg/ml FRAP (IC ₅₀): 830 μM Fe (II)/ 100g	DPPH (IC ₅₀):0.4 mg/ml FRAP (IC ₅₀): 1740 μM Fe (II)/	DPPH (IC ₅₀):0.5 mg/ml FRAP (IC ₅₀): 2230 μM Fe (II)/	-

dw	ABTS	100g	dw	100g	dw
(IC ₅₀):	0.1	ABTS	(IC ₅₀):	ABTS	(IC ₅₀):
mg/ml		0.7 mg/ml		0.7 mg/ml	

Sumber : Vieira, 2018⁵⁰

2.4. Displidemia

2.4.1. Definisi Displidemia

Dislipidemia adalah kelainan pada kadar lipid dalam darah, termasuk kadar kolesterol yang meningkat dan LDL. Terlebih lagi, kadar minyak lemak, serta penurunan kadar HDL (High Thickness Lipoprotein), yang merupakan faktor risiko besar penyakit jantung koroner dan stroke. Dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit jantung koroner. Dislipidemia merupakan salah satu bagian dari gangguan metabolik selain diabetes dan hipertensi.⁵¹

2.4.2. Klasifikasi Displidemia

1. Dislipidemia Primer

Dislipidemia dikarenakan oleh kondisi gen atau keturunan yang mengubah jumlah lemak dalam darah disebut dislipidemia primer. Komposisi abnormal, peningkatan trigliserida, dan penurunan kadar HDL dan LDL dari dislipidemia primer yang disebabkan oleh obesitas merupakan ciri-ciri dari kondisi ini.⁵²

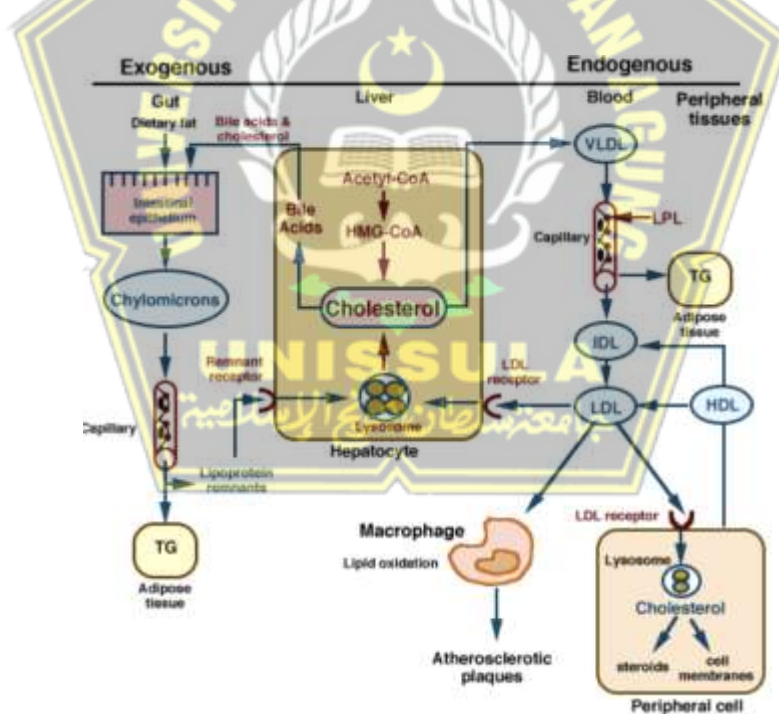
2. Dislipidemia Sekunder

Kondisi seperti hiperkolesterolemia yang disebabkan oleh hipotiroidisme, penyakit nefrotik, kehamilan, anoreksia nervosa, dan penyakit hati obstruktif, hipertrigliseridemia yang disebabkan oleh DM, konsumsi alkohol, gagal ginjal persisten, kematian jaringan

miokard, kondisi nefrotik, gagal ginjal berat, penyakit hati, dan akromegali dapat terjadi. pada dislipidemia tambahan..⁵³

2.4.3. Metabolisme Lipoprotein

Jalur transpor kolesterol terbalik, jalur metabolisme eksogen, dan jalur metabolisme endogen adalah tiga jalur yang terlibat dalam pencernaan lipoprotein. Jalur metabolisme eksogen dan endogen berhubungan dengan asimilasi kolesterol LDL dan TG, sedangkan jalur transpor kolesterol bergantian berhubungan dengan pemrosesan HDL. Gambar diagram metabolisme lemak menurut Adam pada gambar 2.1.⁵⁴



Gambar 2.2 Metabolisme Lemak (Adam, 2014)⁵⁴

2.4.3.1. Jalur Metabolisme Eksogen

Kolesterol beserta trigliserida terkandung dalam asupan nutrisi program penggemukan. Kolesterol terdapat di usus halus yang berasal dari hepar dan dilepaskan melalui asam empedu selain kolesterol yang berasal dari makanan. Trigliserida akan diserap ke dalam mukosa usus halus sebagai asam lemak bebas, sedangkan kolesterol akan diserap sebagai kolesterol. Di usus halus, asam lemak akan diubah kembali menjadi TG, dan kolesterol akan diesterifikasi menjadi ester kolesterol. Kilomikron terdiri dari keduanya, fosfolipid, dan apolipoprotein. Kilomikron kemudian akan masuk ke sistem limfatik dan masuk ke aliran darah melalui saluran toraks. Dalam kilomikron, TG akan dihidrolisis oleh lipoprotein lipase mulai dari endotel hingga menjadi lemak tak jenuh bebas. Asam lemak bebas ini dapat disimpan sebagai TG di jaringan adiposa atau, jika jumlahnya banyak, hati akan menggunakannya untuk membuat TG hati.⁵⁵

2.4.3.2. Jalur Metabolisme Endogen

Lipoprotein VLDL akan disekresikan ke dalam aliran darah oleh TG dan kolesterol hati. Enzim lipoprotein lipase akan menghidrolisis VLDL dalam tubuh, mengubahnya menjadi IDL, yang selanjutnya akan terhidrolisis menjadi LDL. LDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Hati, kelenjar adrenal, testis, dan ovarium semuanya mengandung reseptor kolesterol LDL, sehingga sebagian LDL akan diangkut ke sana. Beberapa akan menjadi sel busa akibat oksidasi.

Semakin banyak kolesterol LDL dalam plasma, maka semakin banyak pula yang teroksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag.⁵⁶

Beberapa hal yang dapat mempengaruhi tingkat oksidasi:⁵⁷

- Pada sindroma metabolik dan diabetes melitus (DM) jumlah *small dense* LDL meningkat.
- Sifat perlindungan terhadap oksidasi LDL menyebabkan kadar kolesterol HDL makin tinggi.

2.4.3.3. Jalur Reverse Cholesterol Transport

HDL yang baru jadi mulai saluran pencernaan kecil dan hepar mengandung apolipoprotein A1. HDL awal mengambil kolesterol bebas yang disimpan di makrofag. HDL yang masih dalam tahap awal berkembang menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Transporter yang dikenal sebagai transporter kaset pengikat adenosin trifosfat 1 (ABC 1) harus membawa kolesterol di dalam makrofag ke permukaan membran sel makrofag agar dapat diserap oleh HDL yang baru lahir. Esterifikasi kolesterol bebas menjadi ester kolesterol akan terjadi setelah pembuangan kolesterol bebas dari sel makrofag. oleh protein lesitin kolesterol asiltransferase (LCAT). Ester kolesterol pembawa HDL kemudian akan bergerak dalam dua arah berbeda. Reseptor pemulung kelas B tipe I, atau SR-B1, memblokir rute pertama ke hati.⁵⁸

2.4.4. Faktor-faktor yang Mempengaruhi

Beberapa faktor yang mempengaruhi dislipidemia misalnya:

- 1) Faktor Jenis Kelamin

Jenis kelamin merupakan faktor yang berhubungan dengan rendahnya kolesterol HDL. Resiko terjadinya dislipidemia pada wanita lebih besar daripada pria. Sebagaimana penelitian Cooper pada 589 perempuan didapatkan respon peningkatan kolesterol sedikit berbeda yaitu kadar LDL kolesterol meningkat lebih cepat sedangkan kadar HDL kolesterol juga meningkat sehingga rasio kadar kolesterol total/HDL menjadi rendah.⁵⁹

2) Faktor Usia

Semakin tua usia seseorang maka fungsi organ tubuhnya semakin menurun, begitu juga dengan penurunan aktivitas reseptor LDL, sehingga bercak perlemakan dalam tubuh semakin meningkat dan menyebabkan kadar kolesterol total lebih tinggi, sedangkan kolesterol HDL *relative* tidak berubah. Pada usia 10 tahun bercak perlemakan sudah dapat ditemukan di pembuluh darah. Prevalensi hiperkolesterolemia pada kelompok usia 25-34 tahun adalah 9,3% dan meningkat sesuai dengan penambahan usia hingga 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun.⁶⁰

3) Faktor Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu faktor terjadinya dislipidemia. Dalam ilmu genetika menyebutkan bahwa gen diturunkan secara berpasangan memerlukan satu gen dari ibu dan satu gen dari ayah.⁶¹

4) Faktor Kegemukan

Salah satu penyebab kolesterol naik adalah karena kelebihan berat badan atau juga bisa disebut dengan penyakit obesitas. Kelebihan berat badan ini juga bisa disebabkan oleh makanan yang terlalu banyak yang mengandung

lemak jahat tinggi di dalamnya. Kelebihan berat badan dapat meningkatkan trigliserida dan dapat menurunkan HDL.⁶²

5) Faktor Olahraga

Manfaat berolahraga secara teratur dapat membantu untuk meningkatkan kadar kolesterol baik atau HDL dalam tubuh. Selain itu berolahraga mampu memproduksi enzim yang berperan untuk membantu proses memindahkan kolesterol LDL dalam darah terutama pada pembuluh arteri kemudian dikembalikan menuju ke hati untuk diubah menjadi asam empedu. Asam empedu ini diperlukan melancarkan proses pencernaan kadar lemak dalam darah. Semakin rutin berolahraga dengan teratur maka kadar kolesterol LDL dalam tubuh akan semakin berkurang sampai menuju ke titik normal.⁶³

6) Faktor Merokok

Merokok dapat meningkatkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan menurunkan kolesterol HDL. Ketika pengguna rokok menghisap rokok maka secara otomatis akan memasukkan karbon monoksida ke dalam paru-paru dan akan merusak dinding pembuluh darah. Nikotin yang terkandung dalam asap rokok akan merangsang hormone adrenalin.⁶⁴

2.4.5. Diet Tinggi Lemak

Pada manusia, pola makan tinggi lemak dapat menyebabkan sejumlah gangguan metabolisme, antara lain obesitas, resistensi insulin, apoptosis neuron hipotalamus, penurunan aktivitas lipolisis, serta penurunan sekresi dan

sensitivitas leptin. Mengonsumsi makanan tinggi lemak, lemak trans, MUFA (Omega-9), atau PUFA (Omega-6) dapat menghancurkan resistensi insulin. Pola mempengaruhi kualitas artikulasi pembawa glukosa di jaringan lemak otot.⁶⁶

Minyak yang berada di hati karena pembentukan lemak tak jenuh trans bersifat multifaktorial dan dapat terjadi karena peningkatan peroksidasi lipid, berkurangnya efektivitas bahan kimia penguat sel, peningkatan susunan zat antara beracun, pengumpulan zat revolusioner O₂-dan H₂O₂ yang menyusun radikal bebas dalam organel, mendorong makrofag untuk memberikan dukungan terhadap sitokin provokatif seperti TNF- α , IL-6, IL-1, dan CRP, meningkatkan kerusakan lemak tak jenuh bebas, berkurangnya kemampuan mitokondria dan oksidasi α peroksimal, perkembangan spesies oksigen responsif yang dapat menyebabkan steatosis, kerusakan hati, dan pelepasan sel hati.⁶⁷

2.5. Peroksidasi Lipid

2.5.1. Peroksidasi Lipid

Peroksidase lemak yaitu proses yang terjadi pada seluruh makhluk hidup. Senyawa aldehida dihasilkan sebagai hasil dari proses ini, yang juga melibatkan jumlah O₂, penataan ulang ikatan rangkap pada lemak tak jenuh, dan pada penghancuran membran lemak.⁶⁸

Oksigen reaktif dan nitrogen diproduksi pada tingkat yang lebih tinggi dari normal dalam kondisi patologis, menyebabkan berbagai kerusakan pada membran sel biologis dan organel secara konsisten. Stres oksidatif reversibel

dan ireversibel adalah dua jenis kerusakan dan toksisitas yang disebabkan oleh senyawa reaktif dalam sistem biologis.⁶⁹

Pembentukan hidroperoksida melalui reaksi asam lemak tak jenuh ganda yang membentuk fosfolipid dalam membran sel dengan senyawa oksigen reaktif (ROS) inilah yang menyebabkan peroksidasi lipid, suatu proses yang rumit. Dalam keadaan dasarnya, senyawa yang berasal dari oksigen dan lebih reaktif dibandingkan oksigen dikenal sebagai ROS. Selain atom reaktif dengan elektron yang sesuai, spesies oksigen reaktif (ROS) mencakup partikel oksigen revolusioner hidroksil (OH), revolusioner superoksida (O), dan revolusioner oksida nitrat (NO). Molekul oksigen dengan pasangan elektron termasuk asam hipoklorit (HOCl), hidrogen peroksida (H₂O₂-), dan anion peroksinitrit (ONOO-).⁷⁰

2.5.2. Reactive Oxygen Species (ROS)

ROS dengan gugus radikal bebas dan non-radikal, ROS sangat reaktif. Anion superoksida, radikal hidroksil, dan radikal peroksil semuanya merupakan anggota keluarga radikal bebas. Bahan-bahan non-revolusioner, misalnya hidrogen peroksida dan peroksida alami. Hidroperoksil, alksil, karbonat, karbon dioksida, atom klorin, dan nitrogen dioksida adalah beberapa radikal bebas lainnya.⁷¹

2.5.3. Stres Oksidatif

Tekanan oksidatif terjadi ketika jumlah kaum revolusioner bebas melebihi jumlah agen pencegahan kanker. Situasi yang sedang berlangsung menyebabkan sejumlah besar radikal bebas yang kemudian akan merespons

dengan lemak, protein, asam nukleat sel, menyebabkan kerusakan terus-menerus pada organ tertentu. Dengan demikian, tekanan oksidatif dapat dianggap sebagai pengaruh yang mengganggu keselarasan antara penciptaan oksidan dan penjaga penguatan sel atau pemusnahan oleh ROS seperti anion superoksida (O_2^-), ektrimis hidroksil (OH^\bullet), hidrogen peroksida (H_2O_2), oksida nitrat revolusioner (NO^\bullet), dan peroksinitrit ($ONOO^\bullet$). Stres oksidatif juga menyebabkan kanker, yang merupakan dampak lainnya.⁷²

Dalam kondisi fisiologis, zat antara oksigen reaktif (ROI) dan zat antara nitrogen reaktif (RNI) diproduksi secara konstan dan dapat bereaksi dengan protein, karbohidrat, dan lemak untuk mengubah homeostasis intraseluler dan antar sel serta menyebabkan kematian dan regenerasi sel. Sejumlah kecil spesies oksigen reaktif (ROS) mungkin mampu bertahan dari kehancuran dan membentuk radikal hidroksil yang lebih reaktif jika sistem pertahanan antioksidan kewalahan oleh berbagai faktor patologis atau lingkungan. DNA dan biomolekul lain yang rusak akibat peningkatan ROS dapat mengganggu fungsi sel normal, menyebabkan penuaan dan berbagai penyakit.⁷³

2.6. Pengaruh Labu Siam Terhadap MDA pada Displidemia

Pemberian diet tinggi lemak dapat menyebabkan kelainan metabolisme lipid (lemak), di mana terjadi peningkatan kadar kolesterol yang disebut dengan displidemia. Keadaan ini memicu terjadinya stres oksidatif sebagai pemicu kerusakan struktur protein, lipid, disfungsi sel, dan meningkatkan superoksida yang memicu timbulnya peroksidasi lipid.

Dengan menurunkan stres oksidatif, labu siam dapat membantu menurunkan kadar MDA dari kerusakan oksidatif dan mengurangi produksi radikal bebas yang dapat merusak lemak. Kandungan antioksidan seperti flavonoid, polifenol, karotenoid, vitamin C, vitamin E dalam labu siam merupakan sumber antioksidan yang bersifat alami.¹³ Antioksidan tersebut bisa memproteksi tubuh dari ROS dan mampu menghambat peroksidasi lipid.⁷⁴

2.7. Pengaruh Labu Siam Terhadap IL-6 pada Displidemia

Pemberian diet tinggi lemak akan menyebabkan kelainan metabolisme lipid (lemak), di mana terjadi peningkatan kadar kolestrol yang disebut dengan displidemia. Mekanisme antioksidan dalam labu siam dalam menurunkan kadar IL-6) yaitu dengan cara menurunkan stres oksidatif dimana kandungan labu siam yaitu antioksidan misalnya flavonoid, polifenol, karotenoid, vitamin C dan E yang dapat membantu menurunkan stres oksidatif dalam tubuh. Stres oksidatif dapat meningkatkan produksi IL-6. Tahap kedua adalah menekan aktivitas enzim COX-2, dimana Enzim COX-2 adalah enzim yang terlibat dalam produksi prostaglandin dan sitokin inflamasi seperti IL-6, flavonoid dalam labu siam dapat membantu menekan aktivitas enzim COX-2, sehingga produksi prostaglandin dan IL-6 dapat ditekan. Hal ini dapat membantu menurunkan kadar IL-6 dalam tubuh. Tahap ketiga adalah dengan menghambat aktivasi NF- κ B.. Senyawa flavonoid dalam labu siam dapat membantu menghambat aktivasi NF- κ B, sehingga produksi IL-6 dapat

ditekan. Hal ini juga dapat membantu menurunkan kadar IL-6 dalam tubuh.⁷⁵



BAB III

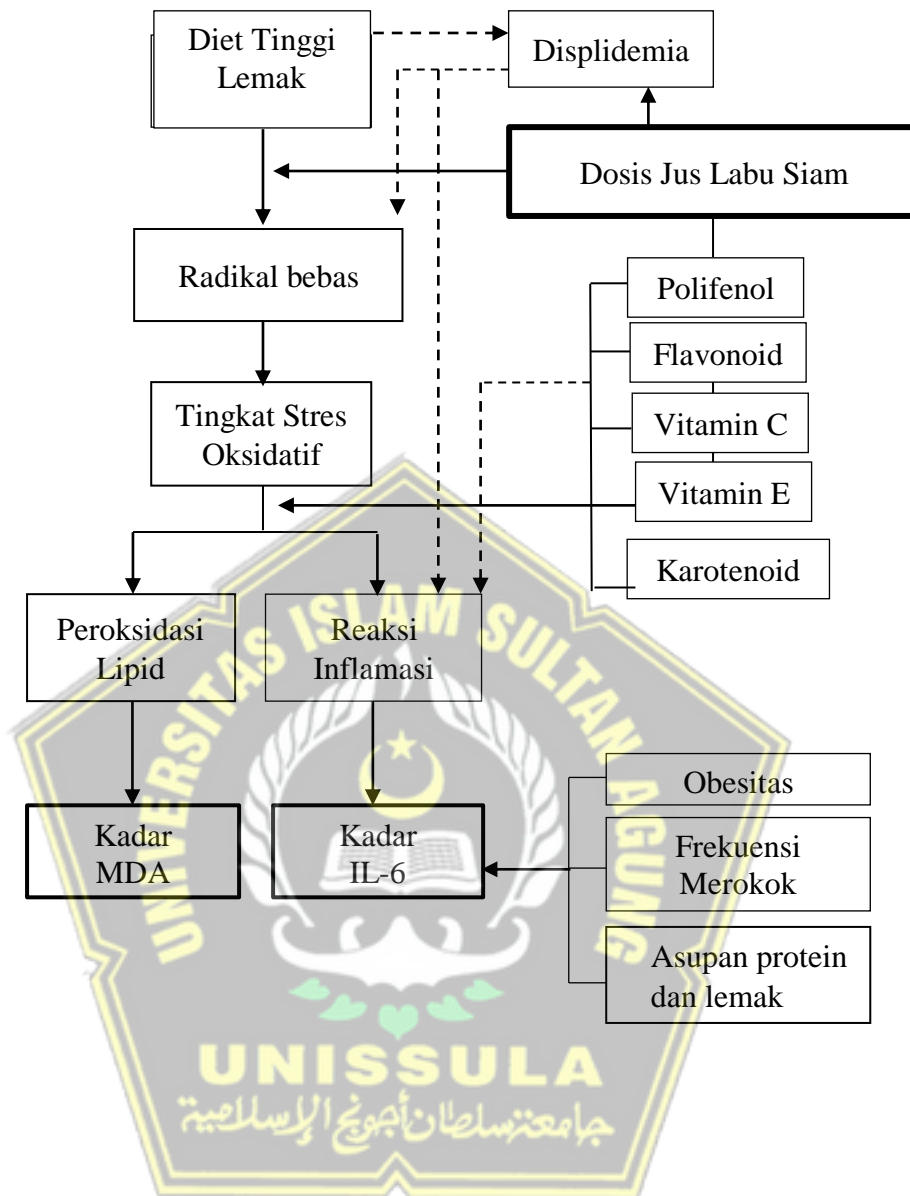
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

Pemberian diet tinggi lemak dapat menyebabkan kelainan metabolisme lipid (lemak), di mana terjadi peningkatan kadar kolesterol yang disebut dengan displidemia. Diet tinggi lemak memicu terjadinya stres oksidatif sebagai pemicu kerusakan struktur protein, lipid, disfungsi sel, dan meningkatkan superoksida yang memicu timbulnya peroksidasi lipid. Hal itu ditandai dengan peningkatan *Free fatty acid* (FFA) yang mengalami β -oksidasi untuk membentuk TG dalam hepatosit menghasilkan VLDL yang selanjutnya diubah menjadi LDL.⁷⁵ β -oksidasi dari FFA yang mengalami peningkatan mengarah pada kelebihan produksi ROS. ROS mengaktifasi faktor transkripsi NF- κ B sehingga melibatkan aktivasi cytokine pro-inflamasi sebagai berikut yaitu IL-6, IL-1 β serta TNF- α .¹⁷

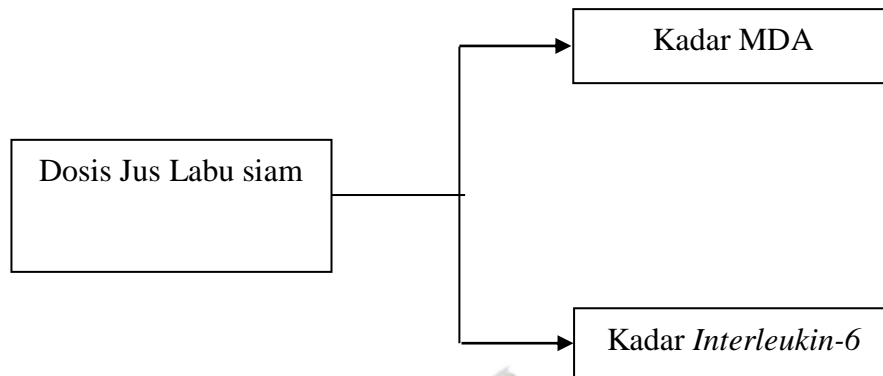
Kondisi ini dapat membangun perkembangan oksigen responsif dan mengintensifkan ROS (receptive oksigen spesies) dalam tubuh. Stres oksidatif merupakan akibat peningkatan ROS yang tidak seimbang dengan aktivitas antioksidan tubuh. Tubuh manusia memiliki agen pencegahan kanker secara teratur untuk mencegah pergerakan bebas ekstrim. Namun antioksidan dari luar tubuh, seperti labu siam, diperlukan jika radikal bebas di dalam tubuh terlalu banyak dan tubuh tidak mampu menetralsirnya.⁷⁴

Flavonoid memiliki sifat antioksidan yang kuat, dapat menetralkan radikal bebas dan molekul oksidan dalam tubuh yang dapat memicu oksidasi lipid dan kerusakan sel. Dengan menghambat oksidasi lipid, flavonoid dapat mengurangi pembentukan MDA, yang merupakan produk oksidasi lipid. Flavonoid dapat menghambat jalur peradangan dalam tubuh, seperti jalur NF- κ B (nuclear factor-kappa B), yang mengatur produksi IL-6 dan sitokin pro-inflamasi lainnya.¹³ Karotenoid adalah antioksidan alami dapat menangkap radikal bebas dan molekul oksigen reaktif yang dapat merusak sel, Ini membantu mengurangi proses oksidasi lipid, yang dapat menghasilkan MDA, Karotenoid juga melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif yang dapat memicu peradangan yang memproduksi IL-6, dengan mengurangi stres oksidatif, karotenoid dapat membantu mengurangi peradangan yang berkaitan dengan produksi IL-6.⁷⁴ Polifenol adalah antioksidan kuat yang dapat membantu melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif, bekerja dengan menangkap radikal bebas dan mencegah oksidasi lipid yang dapat menghasilkan MDA, Polifenol juga dapat memiliki efek anti-inflamasi yang dapat mengurangi aktivitas IL-6, Ini dapat membantu mengurangi respon peradangan dalam tubuh.⁷⁴ Vitamin C dan E, sebagai antioksidan, dapat membantu mengurangi peroksidasi lipid dengan menetralkan radikal bebas dan mengurangi pembentukan MDA, membantu mengurangi peradangan dalam tubuh dengan mengurangi produksi radikal bebas dan molekul reaktif yang dapat merangsang produksi IL-6.⁷³



Gambar 3.1. Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Skema Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

Pemberian jus labu siam (*Sechium edule*) berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA dan *interleukin-6* pada tikus putih jantan galur *wistar* yang diinduksi diet tinggi lemak

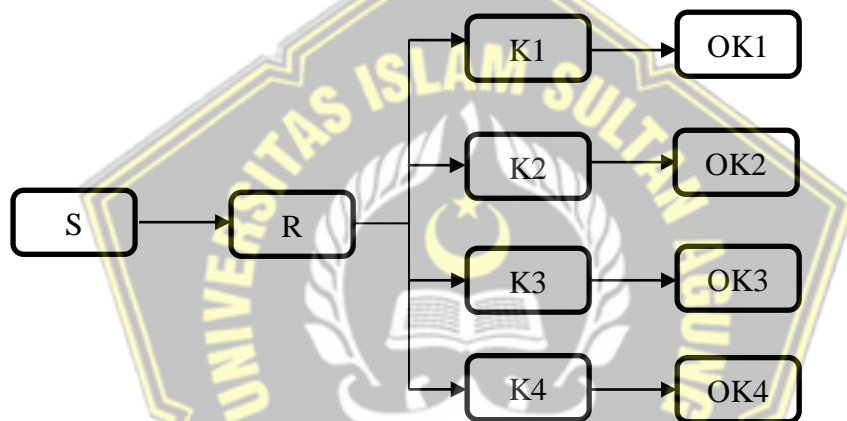


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Jenis ujiannya adalah ujian. Desain kelompok kontrol post-test-only dengan menggunakan tikus percobaan Wistar merupakan strategi penelitian yang tepat untuk masalah ini.



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

- S : Subyek penelitian
 R : Randomisasi menjadi 4 kelompok
 K1 : Kelompok kontrol dengan pemberian pakan standar tanpa diet tinggi lemak.
 K2 : Kelompok kontrol dengan pemberian pakan standar yang diberi diet tinggi lemak.
 K3 : Kelompok perlakuan diberi jus labu siam dengan dosis 1,8mL/200 gBB/hari yang diberi diet tinggi lemak.
 K4 : Kelompok perlakuan diberi jus labu siam dengan dosis 3,6mL/200 gBB/hari yang diberi diet tinggi lemak.
 OK1 : Observasi pada kelompok kontrol negatif
 OK2 : Observasi pada kelompok kontrol positif

- OK3 : Observasi pada kelompok perlakuan 1
OK4 : Observasi pada kelompok perlakuan 2

4.2 Populasi Penelitian

Populasi penelitian yaitu tikus jantan galur *wistar* berumur 10-12 minggu, dengan berat 180-250 gram, yang di dapat dari Laboratorium Hewan IBL UNISULLA. Tikus dipelihara dengan pakan *pellet merk* Citrafeed yang terstandar dan air minum berupa air putih suhu ruangan pemeliharaan berkisar 23° – 26° C dengan ventilasi dan ruangan yang cukup. Tikus kemudian dilakukan adaptasi selama 7 hari sebelum diberi perlakuan.

4.2.1 Jumlah Sampel

Besar sampel menurut WHO kelompok minimal 5 ekor dengan cadangan 10% (1 ekor). Sampel kemudian diambil secara acak menggunakan cara *simple random sampling*, dibagi dalam menjadi 4 kelompok yaitu 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Jumlah keseluruhan sampel tikus yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 24 ekor.⁷⁶

4.2.2 Kriteria Inklusi

- a. Tikus dalam keadaan aktif
- b. Tikus tidak ada kelainan morfologi

4.2.3 Kriteria Eksklusi

Tikus menjadi sakit saat penelitian

4.2.4 Kriteria Drop out

Tikus mati saat penelitian

4.2.5 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel penelitian ini menggunakan cara *simple random sampling*. Tikus jantan galur *wistar* sebanyak 24 ekor yang masuk kriteria inklusi dibagi menjadi 4 kelompok secara acak sederhana, dengan dua kelompok kontrol dan dua sebagai kelompok perlakuan.

4.3 Variabel dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

a. Variabel Bebas

Pemberian jus labu siam (*Sechium edule*)

b. Variabel Tergantung

1. Kadar *Malondialdehyde* (MDA)
2. Kadar *interleukin-6* (IL-6)

c. Variabel Prakondisi

Tikus diberikan pakan tinggi lemak berupa kuning telur puyuh sebanyak 2 mL selama 14 hari.

4.3.2 Definisi Operasional

a. Pemberian jus labu siam

Pemberian jus labu siam dengan dosis 1,8mL/200 gBB/hari dan 3,6mL/200 g/BB/hari yang diberikan secara per oral (*sonde*) selama 14 hari. Skala data ordinal.

b. Kadar *Malondialdehyde* (MDA)

Kadar MDA diperiksa dari sampel darah diambil dari sinus orbital pada hari ke 15 dengan menggunakan metode TBARS yang dilakukan di laboratorium IBL UNISSULA dibaca menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 532 nm dengan satuan mg/dL.

Skala data ratio.

c. Kadar *interleukin-6* (IL-6)

Kadar IL-6 diperiksa dari sampel darah diambil dari sinus orbital pada hari ke 15 dengan *kit Rat IL-6* dengan menggunakan metode ELISA yang dilakukan di laboratorium IBL UNISSULA satuan ng/L. Skala data ratio.

4.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

4.4.1 Instrumen Penelitian

Kandang tikus dengan tempat pakan dengan ukuran P: 40 cm, L: 30 cm, T: 30 cm, timbangan tikus, sarung tangan, pipet tetes, tabung *ependorf*, camera digital, spektrofotometer, mikropipet, ELISA *reader*, sonde oral, spuit, dan juicer.

4.4.2 Bahan Penelitian

- a. Tikus putih jantan galur wistar
- b. Pakan standar tikus
- c. Labu siam
- d. Kuning telur puyuh

- e. *Aquadest*
- f. Reagen TBA untuk mengukur MDA
- g. Reagen *Kit* IL-6

4.5 Cara Penelitian

4.5.1 Cara Persiapan Sebelum Perlakuan

- a. Sampel penelitian yaitu hewan coba harus masuk dalam kriteria inklusi, diambil secara acak sederhana sebanyak 24 ekor dibagi menjadi 4 kelompok dengan jumlah masing-masing sampel tiap kelompoknya adalah 6 ekor, terdiri dari dua kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan, kemudian diadaptasikan terlebih dahulu selama satu minggu.
- b. Sampel sebanyak 24 ekor tikus jantan galur wistar diaklimatisasi di laboratorium IBL UNISSULA.
- c. Diberikan pakan standar *pellet merk* Citrafeed terdiri dari protein 20-25%, pati 45-55%, lemak 10-12%, dan serat kasar 4% serta aquades *ad libitum* setiap hari selama 7 hari.⁷⁷

4.5.2 Cara Pemberian Diet Tinggi Lemak

Tikus dibuat hiperkolesterolemia dengan pemberian pakan hiperkolesterol dari kuning telur puyuh mentah diblender dan diberikan melalui sonde sebanyak 2 ml/ekor/hari serta diberikan pakan standar sebanyak 20 g/hari. Pemilihan kuning telur puyuh sebagai pakan tinggi kolesterol dikarenakan kandungan kolesterol kuning telur puyuh lebih tinggi dibanding bahan makanan lain yaitu sebanyak 2.139,17mg/100gram bahan makanan.⁵³

Pakan tinggi kolesterol dapat memicu hewan coba menjadi hiperkolesterolemia (kadar kolesterol > 54 mg/dl) yang muncul setelah 14 hari.⁷⁸

Validasi hiperkolesterolemia menggunakan pemeriksaan LDL, HDL dan kolesterol total dengan kadar di atas 54 mg/dl pada hari ke lima belas setelah diberikan diet tinggi lemak.

- **Pemeriksaan HDL (*High-density Lipoprotein*)**

Pembuatan reagen yang berfungsi: Untuk menggabungkan empat bagian reagen kolesterol sebanyak 4000 l dan satu bagian air suling 1000 l, siapkan botol kosong. Memproduksi supernatan: dua silinder digunakan untuk silinder utama sebagai standar, yang berisi 500 μ l reagen kerja. Sampel ada di tabung kedua yang membutuhkan 200 l serum agar bisa dihomogenisasi. Induk selama 10 menit pada suhu 20-25°C dan rotator dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit. Cara kerja kolesterol HDL: Tambahkan 100 ml larutan supernatan standar ke dalam tiga tabung. Contoh tabung supernatan diisi dengan 100 μ l pengaturan supernatan uji. Masing-masing supernatan sampel, supernatan standar, dan tabung kosong ditempatkan dalam 1000 l reagen kerja. Tetaskan selama 10 menit pada suhu 37°C. Bacalah hasilnya dengan spektrofotometer frekuensi 546 nm.

- **Pemeriksaan LDL (*Low-density Lipoprotein*)**

Siapkan sampel serum darah tikus, standar, dan blanko. Isi tiga tabung reaksi dengan hingga 1000 l reagen LDL, dengan 1000 l di setiap tabung. Sebuah tabung berisi 1000 l reagen LDL dapat menampung hingga 10 l standar LDL. Reagen LDL dapat ditambahkan hingga 10 liter serum.

Pada suhu 37°C, inkubasi selama sepuluh menit. Baca menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 546 nm^{59,60}

- **Pemeriksaan Kolesterol Total**

Siapkan sampel serum darah tikus, standar, dan blanko. Tempatkan sebanyak 1000 µl reagen kolesterol ke dalam tiga tabung reaksi, khususnya masing-masing silinder berisi 1000 µl. Masukkan 10 µl standar kolesterol ke dalam silinder yang berisi 1000 µl reagen kolesterol. Reagen kolesterol dapat ditambahkan hingga 10 liter serum. Pada suhu 37°C, inkubasi selama sepuluh menit. Baca dengan teliti pada spektrofotometer dengan frekuensi 546 nm setelah satu jam.⁵⁹

4.5.3 Cara Pemberian dan Pembuatan Dosis Jus Labu Siam

Labu siam yang digunakan adalah labu siam varietas viridis (labu siam) umur 5-7 bulan dan diperoleh dari lingkungan penelitian. Cara pembuatan jus labu siam adalah 100 g buah labu siam dikupas, dicuci bersih lalu dijus. didapatkan hasil 100 mL dengan konsentrasi 100%. Penentuan dosis jus labu siam 100 mL/hari dan 200 ml/hari dari manusia dengan berat 70kg, berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis oleh Laurence & Bacharach⁷⁹ dengan perhitungan dosis konversi pada tikus (BB= 200 g) maka di dapat angka $100\text{mL} \times 0,018 = 1,8 \text{ mL}/200 \text{ g BB/hari}$.

$$\begin{aligned} \text{Dosis 1 kali untuk tikus} &= 0,018 \times 100\text{ml} \\ &= 1,8 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 2 kali untuk tikus} &= 2 \times 0,018 \\ &= 3,6 \text{ ml} \end{aligned}$$

Kedua kelompok perlakuan tersebut diberikan sehari sekali secara peroral (sonde) selama 14 hari.⁸⁰

4.5.4 Prosedur Pemeriksaan MDA

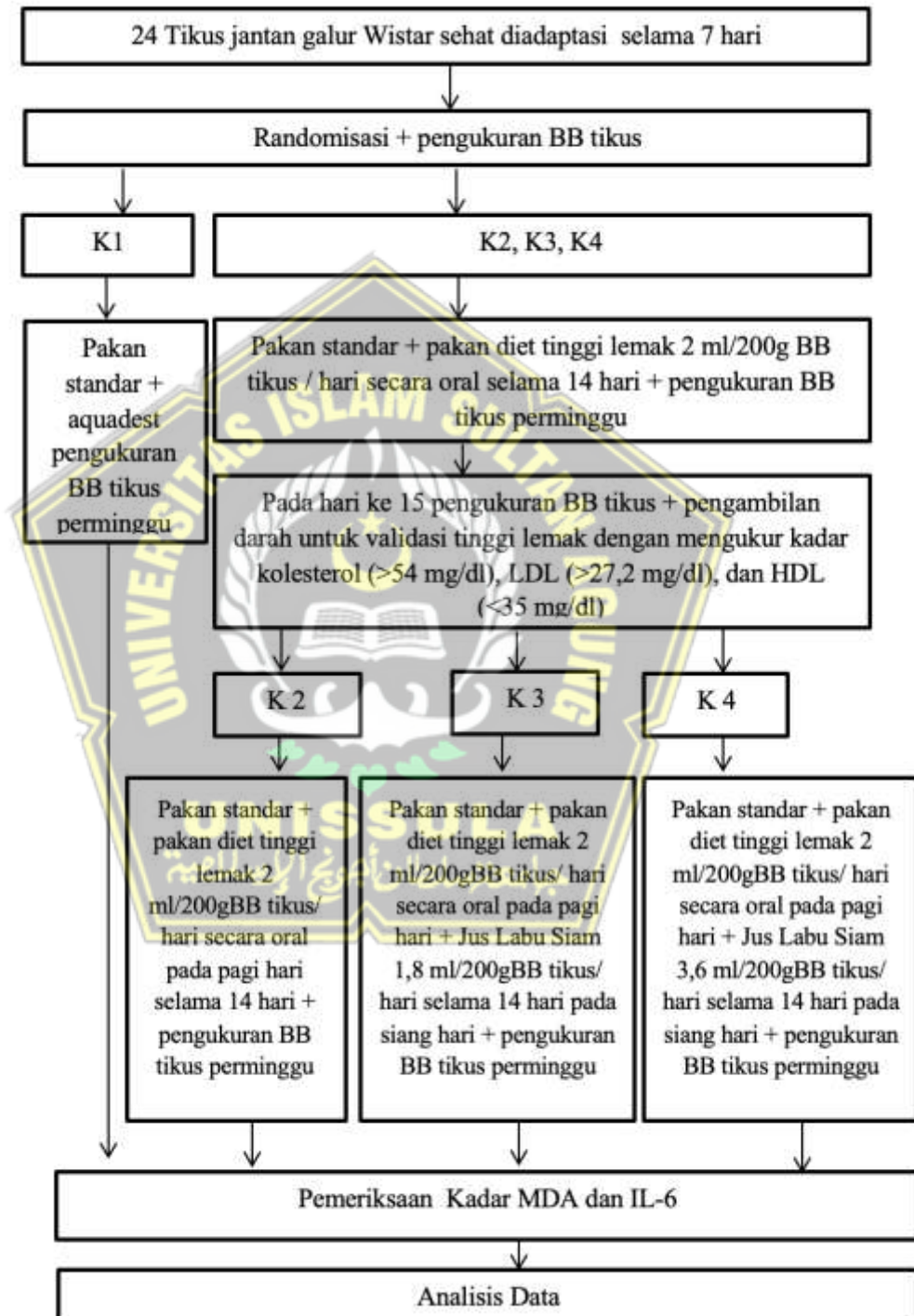
1. Darah tikus diambil sebanyak 1 ml melalui sinus orbital. Sampel darah disentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 30 menit diambil serum sebanyak 200 μ L.
2. Ditambahkan larutan TCA 15% sebanyak 2000 μ L dan tambahkan larutan TBA 0,37% dalam HCl 0,25 N sebanyak 2000 μ L.
3. Dipanaskan selama 60 menit pada suhu 95°C dalam penangas air. Setelah itu dinginkan hingga suhu 30 derajat celcius, lalu masukkan ke dalam kolom Sep-Park C18. Sebelum digunakan ruas tersebut dicuci dengan 5 ml metanol dan air kemudian dibuang.
4. Campuran sampel dimasukkan ke dalam kolom kemudian dibuang. TBA dilemahkan dari ruas tersebut dengan menambahkan 4 ml metanol kemudian ditampung dalam kuvet. Variasi ketebalan diteliti menggunakan spektrofotometri pada frekuensi 532 nm.

4.5.4 Prosedur Pemeriksaan IL-6

1. Mengambil darah tikus sebanyak 2 ml dengan kapiler mikrohematokrit dari sinus orbitalis, kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi.
2. Tabung reaksi kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum dan sel-sel darah.
3. Disiapkan reagen, sampel dan larutan *standart*. Diusahakan sudah berada dalam suhu ruang +/- 30 menit sebelum larutan dipakai.

4. Diambil *plate* dan *strip* yang berisi sumuran sesuai kebutuhan, untuk *strip* yang tidak dipakai bisa disimpan dalam pendingin dengan suhu 2-8°C.
5. Dimasukkan 50µl larutan *standart* ke dalam sumuran. Dimasukkan 40µl sampel kedalam sumuran dan tambahkan 10µl anti-IL-6 antibodi ke dalam sumuran yang berisi sampel, setelah itu tambahkan 50µl streptavidin-HRP kedalam sumuran standart dan sampel (kecuali kontrol negatif), campur larutan dan tutup dengan sealer lalu inkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 1jam.
6. Dibuka *sealer* dan cuci sumuran selama 5x dengan buffer cuci sebanyak 0,35 ml setiap sumuran sampai sumuran penuh, dan serap menggunakan tisu hingga kering.
7. Dimasukkan 50µl larutan substrat A dan 50µl larutan substrat B kedalam semua sumuran, lalu inkubasi kedalam inkubator dengan suhu 37°C dengan kondisi tertutup (gelap) selama 10 menit (hingga larutan berubah dari bening menjadi biru).
8. Dikeluarkan *plate* berisi sumuran tambahkan 50 µl larutan stop kedalam sumuran, larutan akan berubah dari warna biru menjadi kuning. selanjutnya masukkan *plate* ke dalam ELISA *reader* untuk dibaca absorbansi warnanya dengan panjang gelombang baca 450 nm (hasil valid jika pembacaan dilakukan dibawah 10 menit).

4.5.5 Alur Penelitian



Gambar 4.1. Alur Penelitian

4.6 Tempat dan Waktu Penelitian

- a. Penelitian menggunakan hewan coba tikus dilakukan di IBL FK UNISSULA pada bulan Juni – Juli 2023.
- b. Pemeriksaan kadar MDA dan IL-6 dilakukan di IBL FK UNISSULA pada bulan Juli 2023.

4.7 Analisis Data

Data rerata kadar MDA dan IL-6 disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel (grafik). Data kadar MDA di uji normalitas dengan uji *Shapiro Wilk* menunjukkan distribusi data normal dan uji homogenitas data dengan uji *Levene test* menunjukkan tidak homogen. Distribusi data normal dan tidak homogen dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* maka dilanjut dengan uji *post hoc* dengan uji Tamhane. Data kadar IL-6 di uji normalitas dengan uji *Shapiro Wilk* menunjukkan distribusi data normal dan uji homogenitas data dengan uji *Levene test* menunjukkan homogen. Distribusi data normal dan homogen dilanjutkan dengan uji *One Way Anova*.

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

Penelitian pengaruh pemberian jus labu siam terhadap kadar MDA dan *interleukin-6* (IL-6) pada tikus yang diberi diet tinggi lemak telah dilakukan selama 29 hari. Hasil penelitian tersebut tertera pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas pada Kadar MDA dan IL-6

Variabel	Kelompok				Sig.(p)
	K1 N=6	K2 N=6	K3 N=6	K4 N=6	
Kadar MDA (ppm)					
Mean	0.072	0.096	0.065	0.058	
Std.deviasi	0.011	0.003	0.033	0.020	
<i>Shapiro Wilk</i>	0.073*	0.050*	0.644*	0.627*	
<i>Levene Test</i>					0.001
<i>One Way Anova</i>					0.021***
Kadar IL-6 (ng/L)					
Mean	5.043	5.760	4.513	4.812	
Std.deviasi	0.985	0.543	0.966	0.861	
<i>Shapiro Wilk</i>	0.154*	0.993*	0.612*	0.118*	
<i>Levene Test</i>					0.334**
<i>One Way Anova</i>					0.108
Keterangan: *Normal $p > 0,05$ **Homogen $p > 0,05$ ***Signifikan $p < 0,05$					

Tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata kadar MDA terendah yaitu pada kelompok perlakuan (K4) dengan pemberian jus labu siam dosis 3,6mL/200gBB/hari dan diet tinggi lemak, kemudian diikuti oleh kelompok perlakuan (K3) dengan pemberian jus labu siam dosis 1,8mL/200gBB/hari

dan diet tinggi lemak, kemudian kelompok kontrol (K1) dengan pemberian pakan *standard* dan *aquadest*. Kelompok kontrol (K2) yang diberi diet tinggi lemak dan *aquadest* memperoleh rerata kadar MDA yang paling tinggi. Seluruh kelompok kadar MDA berdasarkan uji *shapiro wilk* menunjukkan berdistribusi normal dengan nilai $p\text{-value} < 0.05$ dan uji homogenitas dengan menggunakan *levene test* hasilnya tidak homogen nilai $p\text{-value} = 0.001$ ($p < 0.05$) maka analisis data menggunakan uji parametrik *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna semua kelompok dengan nilai $p\text{-value} = 0.021$ ($p < 0.05$).

Rerata kadar IL-6 terendah pada tabel 5.1 yaitu pada kelompok perlakuan (K3) dengan pemberian jus labu siam dosis 1,8mL/200gBB/hari dengan diet tinggi lemak, kemudian berturut-turut diikuti oleh kelompok perlakuan (K4) dengan pemberian jus labu siam dosis 3,6mL/200gBB/hari dengan diet tinggi lemak dan kelompok kontrol (K1) dengan pemberian pakan *standard* dan *aquadest*. Kelompok kontrol (K2) yang diberi diet tinggi lemak dan *aquadest* memperoleh rerata kadar IL-6 yang paling tinggi. Seluruh kelompok kadar IL-6 berdasarkan uji *shapiro wilk* menunjukkan berdistribusi normal dengan nilai $p > 0.05$ dan uji homogenitas dengan menggunakan *levene test* hasilnya homogen dengan nilai $p = 0.334$ ($p > 0.05$) maka analisis data menggunakan uji parametrik dengan *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna semua kelompok dengan nilai $p\text{-value} = 0.108$ ($p > 0.05$), sehingga tidak dilanjutkan uji beda dua kelompok

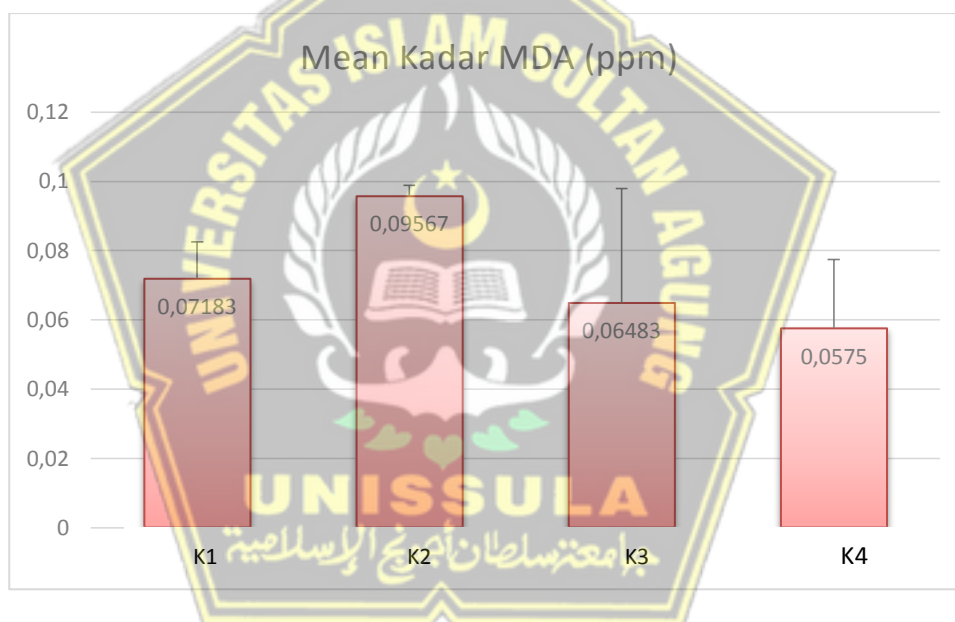
5.1.1. Perbedaan Kadar MDA Antar Kelompok

Perbedaan kadar MDA antar 2 kelompok diketahui uji *Post Hoc* dengan uji *Tamhane* seperti yang disajikan di tabel 5.2.

Tabel 5.2 Perbedaan Kadar MDA Antar 2 Kelompok

Kelompok	<i>p-Value</i>
K1 vs K2	0.012*
K1 vs K3	0.998
K1 vs K4	0.649
K2 vs K3	0.360
K2 vs K4	0.029*
K3 vs K4	0.998

*Uji *Tamhane* dengan nilai signifikan $p < 0.05$



Gambar 5.1 Grafik Rerata Kadar MDA Antar Kelompok

Hasil uji *Post Hoc* dengan Uji *Tamhane* pada tabel 5.2 menunjukkan kadar MDA pada kelompok (K1) terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok (K2) dengan nilai *p-value* 0.012 ($p < 0.05$) sedangkan tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok (K3) dengan nilai *p-value* 0.998 dan kelompok (K4) dengan nilai *p-value* 0.649 ($p > 0.05$). Kelompok (K2) tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok (K3) dengan nilai *p-value*

0.360 ($p > 0.05$) namun terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok (K4) dengan nilai p -value 0.029 ($p < 0.05$). Kelompok (K3) dengan kelompok (K4) tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai p -value 0.998 ($p > 0.05$). Berdasarkan data diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian jus labu siam dengan dosis 1,8mL/200gBB/hari dan 3,6mL/200gBB/hari berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar MDA pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak sehingga pernyataan hipotesis diterima.

5.2. Pembahasan

Asupan tinggi lemak dapat menyebabkan akumulasi adiposit yang menginduksi displidemia. Asupan yang tinggi tersebut juga dapat meningkatkan ester kolesterol terutama LDL, trigliserida, dan kadar *reactive oxygen species* (ROS).⁴ Ketidakseimbangan asupan energi dengan energi yang digunakan pada aktivitas fisik akan menambah deposit jaringan lemak, sehingga terjadi obesitas dan akumulasi lemak visceral.¹ Kondisi ini menyebabkan stres oksidatif serta berpengaruh terhadap perubahan tubuh.¹⁶ Kelompok perlakuan menunjukkan kadar kolesterol meningkat (>54 mg/dL), LDL ($>27,2$ mg/dL) dan HDL (<35 mg/dL) akibat pemberian diet tinggi lemak menggunakan kuning telur sebanyak 2 ml/ekor/hari dengan cara di *soude* selama 14 hari pada (K2), (K3), dan (K4).

Hasil pemeriksaan kadar MDA pada kelompok kontrol (K2) yang diberi diet tinggi lemak tanpa pemberian jus labu siam mengalami peningkatan yang signifikan dibanding dengan kelompok kontrol (K1),

kelompok yang diberi jus labu siam dengan dosis 1,8 mL/200 gBB/hari (K3) dan 3,6 mL/200 gBB/hari (K4) seperti pada tabel 5.1. Hal ini menunjukkan bahwa keadaan hiperkolestroemia akan memicu terjadinya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid merupakan reaksi yang terjadi antara radikal bebas dengan asam lemak tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acid*, PUFA) yang terdapat pada membran sel dan LDL. Akibatnya pembuluh darah dapat semakin tebal membentuk produk yang bersifat toksik bagi tubuh yaitu *Malondialdehid* (MDA).⁷⁰

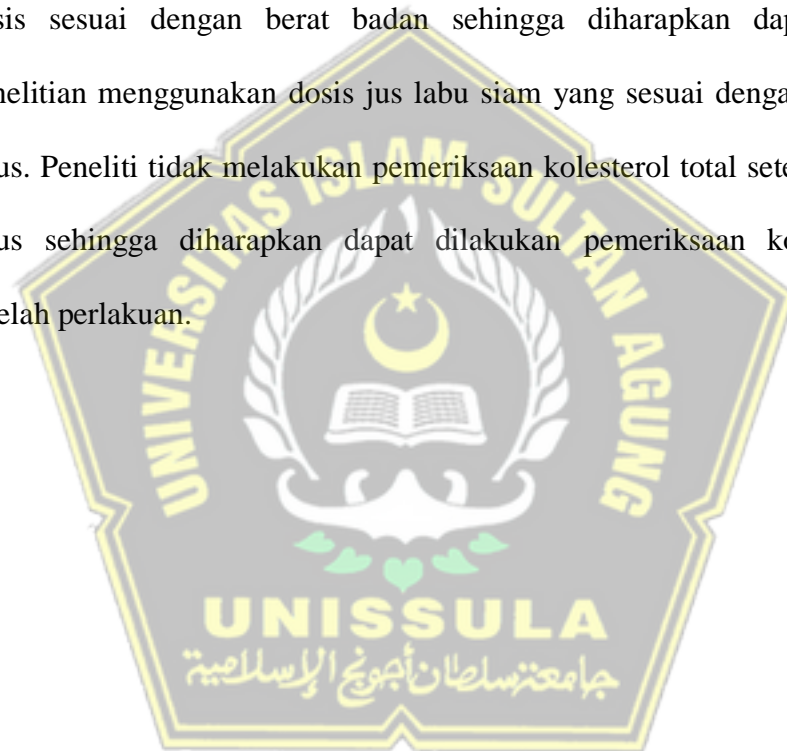
Kadar MDA pada kelompok yang diberi diet tinggi lemak dan pemberian jus labu siam dengan dosis 1,8 mL/200 gBB/hari dan 3,6 mL/200 gBB/hari mengalami penurunan seperti pada tabel 5.1. Labu siam mengandung senyawa aktif flavonoid, polifenol, vitamin C, vitamin E, karotenoid. Flavonoid pada labu siam dengan 3 c-glikosida dan 5 o-glikosida dapat menurunkan kolesterol total dengan mekanisme menghambat absorpsi kolesterol di usus. Polifenol sebagai antioksidan mendonasikan gugus -OCH₃ dan -OH dapat menjadikan radikal bebas menjadi senyawa yang stabil.⁷⁰

Hasil pemeriksaan kadar IL-6 pada kelompok (K2) yang diberi diet tinggi lemak tanpa pemberian jus labu siam mengalami peningkatan yang signifikan dibanding dengan kelompok (K1), kelompok yang diberi jus labu siam dengan dosis 1,8 mL/200 gBB/hari (K3) dan 3,6 mL/200 gBB/hari (K4) seperti pada tabel 5.1. Pemberian pakan lemak mampu menginduksi ROS yang akan berdampak pada metabolisme lipid. Saat terjadi gangguan metabolisme lipid akan terjadi peningkatan massa jaringan adiposa yang

disebabkan oleh energi yang masuk lebih tinggi dari pada energi yang dikeluarkan, sehingga terjadi peningkatan ukuran dan jumlah pada jaringan adiposa. Terjadinya peningkatan ukuran dan jumlah pada jaringan adiposa, menghantarkan produksi sitokin pro inflamatori salah satunya IL-6. Hal tersebut diakibatkan adanya stres oksidatif yang akan mengaktivasi Bax pada mitokondria sehingga terjadi pelepasan *cytochrome-c*.⁷² Pelepasan tersebut berdampak pada penghambatan aliran elektron pada rantai respirasi. Level β -*oksidasi* dan FFA juga mengalami peningkatan sehingga adanya peningkatan pada kadar NADH, FADH, dan pengiriman elektron menuju ke rantai respirasi. Ketidakseimbangan pengiriman elektron dan pengeluaran elektron tersebut menimbulkan adanya akumulasi elektron pada rantai respirasi yang akan membentuk kelebihan *nitric oxide* (NO) oleh *nitric oxide synthase* (iNOSS) yang selanjutnya terjadi aktivasi ekspresi NF- κ B untuk menginduksi IL-6.⁶⁴

Kadar IL-6 pada kelompok yang diberi diet tinggi lemak dan pemberian jus labu siam dengan dosis 1,8 mL/200gBB/hari dan 3,6 mL/200gBB/hari mengalami penurunan seperti pada tabel 5.1. Labu siam memiliki manfaat sebagai antibakterial, antioksidan dan antiinflamasi bergantung pada senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya. Enzim COX-2 adalah enzim yang terlibat dalam produksi prostaglandin dan sitokin inflamasi seperti IL-6, flavonoid dalam labu siam dapat membantu menekan aktivitas enzim COX-2, sehingga produksi prostaglandin dan IL-6 dapat ditekan. Hal ini dapat membantu menurunkan kadar IL-6 dalam tubuh.

Kemudian senyawa flavonoid dalam labu siam dapat membantu menghambat aktivasi NF- κ B, sehingga produksi IL-6 dapat ditekan. Hal ini juga dapat membantu menurunkan kadar IL-6 dalam tubuh.⁷⁵ Keterbatasan penelitian ini adalah stabilnya berat badan tikus sebelum perlakuan dan setelah perlakuan, ini disebabkan adanya pemberian dosis yang tidak sesuai dengan berat badan tikus. Berat badan tikus yang menjadi rata-rata 250 gram seharusnya diberikan dosis sesuai dengan berat badan sehingga diharapkan dapat dilakukan penelitian menggunakan dosis jus labu siam yang sesuai dengan berat badan tikus. Peneliti tidak melakukan pemeriksaan kolesterol total setelah perlakuan tikus sehingga diharapkan dapat dilakukan pemeriksaan kolesterol total setelah perlakuan.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

- 6.1.1 Terdapat pengaruh pemberian jus labu siam dosis 1,8mL/200 gBB/hari terhadap penurunan kadar MDA pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak.
- 6.1.2 Terdapat pengaruh pemberian jus labu siam dosis 3,6mL/200 gBB/hari terhadap penurunan kadar MDA pada tikus jantan galur *wistar* yang diberi diet tinggi lemak.
- 6.1.3 Kadar MDA dan IL-6 kelompok yang diberi jus labu siam lebih rendah secara signifikan dibanding dengan kelompok kontrol positif.

6.2 Saran

- 6.2.1. Perlu dilakukan penelitian menggunakan dosis jus labu siam yang sesuai dengan berat badan tikus.
- 6.2.2. Perlu dilakukan pemeriksaan kolesterol total setelah perlakuan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
2. Lu L, Sun RR, Liu M, Zheng Y, Zhang P. The Inflammatory Heart Diseases: Causes, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72(3):851-855. doi:10.1007/s12013-015-0550-7
3. Rivera-Mancía S, Jiménez-Osorio AS, Medina-Campos ON, Colin-Ramirez Eloisa, Vallejo M, Alcantara-Gaspar A, Cartas-Rosado R, Vargas-Barron J, Pedraza-chaverri J. Activity of antioxidant enzymes and their association with lipid profile in Mexican people without cardiovascular disease: An analysis of interactions. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12). doi:10.3390/ijerph15122687
4. Wahyudi T, Widyastuti SK, Suarsana IN. Profil Lipoprotein Plasma Tikus dalam Kondisi Hiperglikemia. *Indones Med Veterinus*. 2015;4(2):116-121.
5. Dasofunjo K., Nwodo O. F. C., Johnson J. T., Ukpanukpong R. U., Ugwu M. N. and Ayo V. I. Phytochemical screening and effect of ethanolic leaf extract of *Piliostigma thonningii* on serum lipid profile of male albino rats. *J Nat Prod Plant Resour*. 2013;3(2):5-9.
<http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>
6. Listyawati DI. *Efek Terapi Perasan Buah Labu Siam (Sechium edule) Terhadap Aktivitas Protease Dan Ekspresi TNF- α Pada Jejunum Tikus (Rattus Norvegicus) Inflammatory Bowel Disease (IBD) Hasil Induksi Indometasin*. Universitas Brawijaya Malang; 2014.
7. Wei Feng, Yong Wang, Kui Liu, Yanyan Ying, Sixuan Li, Hui Li. Exploration of dyslipidemia prevalence and its risk factors in a coastal city of china: A population-based cross-sectional study. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(3):2729-2737.
8. Alshamiri M, Ghannaim MMA, Barter P, Chang KC, Matawaran BJ, Santoso A, Shaheen S, Suastika K, Thongtang N, Yusof AKM. Expert opinion on the applicability of dyslipidemia guidelines in Asia and the middle east. *Int J Gen Med*. 2018;11:313-322. doi:10.2147/IJGM.S160555
9. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):276-289. doi:10.1038/nrcardio.2014.26
10. Narain JP, Garg R, Fric A. Non-communicable diseases in the South-East Asia Region: Burden, strategies and opportunities. *Natl Med J India*. 2011;24(5):280-287.
11. Mansbridge J. RISKESDAS. *Ris Kesehatan DASR*. 2013;7(5):803-809. doi:10.1517/13543784.7.5.803

12. Kemenkes RI. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. *Kementeri Kesehatan RI*. Published online 2018:1-582.
13. Sateesh G, Rao. Anti-Ulcer Activity of Sechium edule Ethanolic Fruit Extract. *Pharma Innov.* 2012;1(5):77-81. http://www.thepharmajournal.com/vol1Issue5/Issue_july_2012/8.8.pdf%5Cn2277%5Cn-%5Cn7695
14. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: Part 2. *Nat Rev Urol.* 2013;10(1):26-37. doi:10.1038/nrurol.2012.198
15. G Morabito , P Kucan MS. Endocrine , Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets. *J food Microbiol.* 2015;15(1):1-2.
16. Listianasari Y, Dirgahayu P, Wasita B, Patriadi M. Efektivitas pemberian jus labu siam [Sechium edule]. *Penelit Gizi dan Makanan.* 2017;40(1):35-43.
17. Peluso I, Raguzzini A, V Villano D, et al. High Fat Meal Increase of IL-17 is Prevented by Ingestion of Fruit Juice Drink in Healthy Overweight Subjects. *Curr Pharm Des.* 2012;18(1):85-90. doi:10.2174/138161212798919020
18. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: The need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):150-159. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.09.006
19. Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griendling KK. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circ Res.* 2018;122(6):877-902. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311401
20. Revilla G. Pengaruh Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Terhadap Sekresi VEGF pada Penyembuhan Luka Bakar Tikus. *J Kesehat Andalas.* 2018;6(3):702. doi:10.25077/jka.v6.i3.p702-706.2017
21. S SH, Zuraida. Pengaruh Pemberian Jus Labu Siam terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total pada Kasus Hiperkolesterolemia. *garuda kemdikbud.* Published online 2019:519-524.
22. Febriana Himawati, Jamaluddin Sakung, Ayu Lestari. Analisis Perbedaan Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Pemberian Biskuit Berbasis Labu Siam (Sechium edule) Pada Tikus (Rattus Norvegicus). *J Kolaboratif Sains.* 2020;3(5):236-242. doi:10.56338/jks.v3i5.1721
23. Yulianti MEP. Ekstrak Labu Siam (Sechium edule) dapat Menurunkan Kadar Serum Malondialdehid pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) yang Diberikan Pakan Kolesterol. *J Telenursing.* 2022;4(1):128-134.
24. Deepthi A Cherian, Tim Peter, Anjhana Narayanan, Sanupa S Madhavan, Sylvana Achammada GPV. Malondialdehyde as a marker of oxidative stress in periodontitis patients. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(6):297-300.
25. Melanie Morales SMB. Malondialdehyde: Facts and artifacts. *Plant Physiol.* 2019;180:1246-1250.
26. Wiwekowati W, Ma'ruf M, Waliyanto S, Sabir A WI. Indonesian propolis reduces malondialdehyde level and increase osteoblast cell number in alveolar bone of wistar rats with orthodontic tooth movement. *Open Access*

- Maced J Med Sci.* 2020;8:100-104.
27. Nazmun Nahar, Suhaila Mohamed, Noordin Mohamed Mustapha, SengFong Lau NIMI& NSU. Metformin attenuated histopathological ocular deteriorations in a streptozotocin-induced hyperglycemic rat model. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* Published online 2021:457–467. doi:https://doi.org/10.1007/s00210-020-01989-w
 28. Situmorang N, Zulham. Malondialdehyde (MDA). 2020;2(2).
 29. Georg Obermayer, Taras Afonyushkin, Laura Goderle, Florian Puhm, Waltraud Schrottmaier, Soreen Taqi, Michael Schwameis, Cihan Ay, Ingrid Pabinger, Bernd Gilma, Alice Assinger, Nigel Mackman CJB. Natural IgM antibodies inhibit microvesicle-driven coagulation and thrombosis. *Blood.* 2021;137(10):1406-1415.
 30. Huashu Ma, Zongxu Qiao, Na Li, Yefang Zhao SZ. The relationship between changes in vitamin A, vitamin E, and oxidative stress levels, and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus. *Ann Palliat Med.* 2021;10(6):6630-6636. doi:10.21037/apm-21-1036
 31. Ahmadwirawan Mp. Analisis Kadar Interleukin-6 (IL-6) Serum Dan Histopatologi Jaringan Jantung Dan Arteri Koroner Pada Tikus Model Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Published Online 2021.
 32. Zulaikhah ST, Wahyuwibowo J, Suharto MN, Enggartiasto BH, Ortanto MIR, Pratama AA. Effect of tender coconut water (TCW) on TNF- α , IL-1 and IL-6 in streptozotocin (STZ) and nicotinamid (NA) induced diabetic rats. *Pharmacogn J.* 2021;13(2):500-505. doi:10.5530/pj.2021.13.63
 33. Cortez M, Carmo LS, Rogero MM, Borelli P, Fock RA. A high-fat diet increases IL-1, IL-6, and TNF- α production by increasing NF-kb and attenuating PPAR- γ expression in bone marrow mesenchymal stem cells. *Inflammation.* 2013;36(2):379-386. doi:10.1007/s10753-012-9557-z
 34. Masfufatun M, Tania POA, Raharjo LH BA. Kadar IL-6 dan IL-10 Serum pada Tahapan Inflamasi di *Rattus norvegicus* yang terinfeksi *Candida albicans*. *J Kedokt Brawijaya.* 2018;30(1):19. doi:10.21776/ub.jkb.2018.030.01.4.
 35. Tallan FM, Mariana M. Gambaran Peningkatan Kadar Inter Leukin-10 (IL-10) dan Tumor Necrosis Faktor – Alfa (TNF- α) dengan Gejala Klinis pada Penderita Malaria. *Bul Penelit Kesehat.* 2019;44(3):181-186.
 36. Tanaka T, Narazaki M KT. IL-6 In Inflammation, Immunity, And Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10). doi:10.1101/cshperspect.a016295
 37. Kuo YH, Chiang HL, Wu PY, et al. Protection against ultraviolet a-induced skin apoptosis and carcinogenesis through the oxidative stress reduction effects of n-(4-bromophenethyl) caffeamide, a propolis derivative. *Antioxidants.* 2020;9(4). doi:10.3390/antiox9040335
 38. Siahaan JM. *Impresi Ekstrak Etanol Buah Labu Siam.* (Kholik N, Ed.). Edu Publisher; 2020.
 39. Díaz-de-Cerio E, Verardo V FGA. New insight into phenolic composition of chayote (*Sechium edule*). *Food Chem.* 2019;295:514–519. doi:10.1016/j.foodchem.2019.05.146

40. Chaniago R. *Ragam Olahan Sayur Indigenous Khas Luwuk*. Deepublish; 2019.
41. Jamaludin M, Sakung, Sitti Rahmawati N& HM. Analysis of Flavanoids in Flour and Biscuit based on Chayote. *J Akad Kim*. 2020;9(4):219-223.
42. Elsa F.Vieiraa, Olívia Pinhob, Isabel M.P.L.V.O.Ferreirac CDM. Chayote (*Sechium edule*): A review of nutritional composition, bioactivities and potential applications. *Food Chem*. 2019;275(1):557-568.
43. Victor Costa Castro-Alves, Tânia Misuzu Shiga, João Roberto Oliveira do Nascimento. Polysaccharides from chayote enhance lipid efflux and regulate NLRP3 inflammasome priming in macrophage-like THP-1 cells exposed to cholesterol crystals. *Int J Biol Macromol*. 2019;127:502-510. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.01.048
44. Tanti Tatang Irianti K. *Antioksidan Dan Kesehatan*. UGM PRESS; 2021.
45. Rahmat Rukmana HY. *Budidaya Sayuran Lokal*. (Irwan Kurniawan, ed.). Penerbit Nuansa Cendekia; 2023.
46. Hidayati1 E, Berata IK, Samsuri, , I Made Merdana LMS. Gambaran Histopatologi Limpa Tikus Putih yang Diberi Deksametason dan Vitamin E. *Bul Vet Udayana*. 2018;10(1):18-25. doi:10.24843/bulvet.2018.v10.i01.p03
47. Nina Olivia. Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadap Gambaran Histologis Tubulus Proksimal Ginjal Pada Mencit Betina Dewasa (*Mus musculus L*) Yang Mendapat Latihan Fisik Maksimal. *J Ris Hesti Medan*. 2019;1(1):30-36.
48. Andarina R, Djauhari T. Antioksidan dalam dermatologi. *JKK*. 2018;4(1):39-48.
49. Irianti TT, Kuswandi, Nuranto S, Purwanto. *Antioksidan Dan Kesehatan*. (Alfiansari Aisyah Putri, ed.). Gadjah Mada University Press; 2021.
50. Vieira EF, Pinho O, Ferreira IMPLVO, Delerue-Matos C. Chayote (*Sechium edule*): A review of nutritional composition, bioactivities and potential applications. *Food Chem*. 2019;275:557-568. doi:10.1016/j.foodchem.2018.09.146
51. Venty A, Made Aman IG, Pangkahila W. Efek Pemberian Virgin Coconut Oil (*Cocos nucifera*) terhadap Dislipidemia pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol. *WMJ (Warmadewa Med Journal)*. 2017;1(2):58. doi:10.22225/wmj.1.2.28.58-65
52. Hutagalung MS. *Dislipidemia, Kejadian Stroke Dan Tentang Hematologi*. Nusamedia; 2021.
53. Agustina D. *Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (Carica papaya L.) Terhadap Rasio Kolesterol LDL, HDL Tikus Sprague Dawley Dislipidemia*. Universitas Diponegoro; 2013.
54. Hastuti P, Martantiningtyas DC, . *Lipoprotein, Apolipoprotein, Dan Sindrom Metabolik*. UGM press; 2021.
55. Jim EL. Metabolisme Lipoprotein. *J Biomedik*. 2018;5(3):149-156.
56. Senge CE, Moeis ES, Sugeng CEC. Hubungan Kadar Lipid Serum dengan Nilai Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus pada Penyakit Ginjal Kronik. *J e-CliniC*. 2018;5(1):44-50. doi:https://doi.org/10.35790/ecl.v5i1.14779

57. Starry H. Rampengan. Meningkatkan Kolesterol HDLParadigma baru dalam pencegahan penyakit kardiovaskular. *J Biomedik*. 2020;7(2):89-98.
58. Latifa Octadiani Putri, Hermayanti D, S F. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Nanas (*Ananas comosus L.*) Peroral Terhadap Perbaikan Profil Lipid Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Strain Wistar Dislipidemia. *Saintika Med*. 2019;9(1):25-32. doi:<https://doi.org/10.22219/sm.v9i1.4122>
59. Saragih AD. Terapi Dislipidemia Untuk Mencegah Resiko Penyakit Jantung Koroner. *Indones J Heal Sci*. 2020;1(1):15-24. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/IJNHS%0ATERAPI>
60. Wulandari, Nora, Retnosari Andrajati and SS. Faktor risiko umur lansia terhadap kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki pada pasien hipertensi, diabetes, dislipidemia di Tiga Puskesmas di Kota Depok. *J Kefarmasian Indones*. 2019;6(1):60-67. doi:<https://doi.org/10.22435/jki.v6i1.2918>
61. Danarsih DE. Variasi Genetik Apolipoprotein A-I pada Penderita Dislipidemia Etnis Jawa di Yogyakarta. *Dr Diss Univ Gadjah Mada*. Published online 2022.
62. Nanis A BR. Dislipidemia Dengan Riwayat Pengobatan Tradisional: Studi Kasus Dengan Pendekatan Kedokteran Keluarga. *J Kedokt Mulawarman*. 2020;7(3):34. doi:<https://doi.org/10.30872/j.ked.mulawarman.v7i3.4615>
63. Sutanto K KI. Hubungan antara obesitas sentral dengan kejadian dislipidemia pada karyawan Universitas Tarumanagara pengunjung poliklinik Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara November 2016 - April 2017. *Tarumanagara Med J*. 2019;1(2):352-360. doi:<https://journal.untar.ac.id/index.php/tmj/article/view/3836>
64. Ma'rufi R RL. Hubungan Dislipidemia Dan Kejadian Penyakit Jantung Koroner. *J Kedokt dan Kesehat Indones*. 2019;6(1):47-53. doi:10.20885/jkki.vol6.iss1.art7
65. Heriwijaya I, Jawi I SB. Uji efektivitas ekstrak air daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas*) terhadap profil lipid tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi pakan dislipidemia. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(2):452. doi:<https://doi.org/10.15562/ism.v11i2.584>
66. Teuku Heriansyah. Pengaruh Berbagai Durasi Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lipid Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) Jantan. *J Kedokt Syiah Kuala*. 2018;13(3):144-150.
67. I Made Subhawa Harsa. Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lemak Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Ilm Kedokt*. 2019;3(1):21-28.
68. Abadiatul C, Widyarti S. Uji Kemampuan Antioksidan Ekstrak Etanol dan Kloroform Rumput Laut *Gracilaria verrucosa* melalui Penghambatan Peroksidasi Lipid Homogenat Hepar Mencit (*Mus musculus*). *J Biotropika*. 2013;1(6):252-256.
69. Zulkifli F, Agustini SM, Hasanah A. Pengaruh Ekstrak Biji Cokelat (*Theobroma Cacao L*) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) Dengan Induksi Hiperkolesterol. *Saintika Med*. 2016;12(1):7. doi:10.22219/sm.v12i1.5262

70. Retno, T., Widyastuti, S. K., & Suarsana nyoman. Pengaruh pemberian isoflavon terhadap peroksidasi lipid pada hati tikus normal. *Indones Med Veterinus*. 2021;1(4):483-491.
71. Hülya B. Reactive oxygen species. *Crit Care Med*. 2020;33(12):498-501.
72. Wibawa JC, Arifin MZ, Herawati L. Mekanisme Vitamin C Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Aktivitas Fisik. *J Sport Sci Educ*. 2020;5(1):1. doi:10.26740/jossae.v5n1.p1-11
73. Rusiani E, Junaidi S, Subiyono HS, Sumartiningsih S. Suplementasi Vitamin C Dan E Untuk Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Melakukan Aktivitas Fisik Maksimal. *Media Ilmu Keolahragaan Indones*. 2019;9(2):32-37. doi:10.15294/miki.v9i2.23582
74. Oktasari R. *Pengaruh Pemberian Jus Labu Siam (Sechium edule (Jacq.) Swartz) Terhadap Profil Lipid Tikus (Rattus norvegicus) Model Hiperlipidemia*. Universitas Sebelas Maret; 2015.
75. Kesh SB, Sarkar D, Manna K. High-fat diet-induced oxidative stress and its impact on metabolic syndrome: A review. *Asian J Pharm Clin Res*. 2016;9(1):38-43.
76. Ferdian J, Wijayahadi N. Pengaruh Pemberian Ekstrak Rimpang Rumpuk Teki (*Cyperus rotundus L.*) Terhadap Kuantitas Asi Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Betina. *Diponegoro Med J (Jurnal Kedokt Diponegoro)*. 2018;7(2):655-666.
77. Upa FT, Saroyo S, Katili DY. Komposisi Pakan Tikus Ekor Putih (*Maxomys hellwandi*) di Kandang. *J Ilmu Sains*. 2017;17(1):7. doi:10.35799/jis.17.1.2017.14900
78. Wulandari FR, Mamfalutfi T, Dasrul, Rajuddin. Pengaruh Ekstrak Buah Tomat (*Lycopersicum esculentum L.*) terhadap Kadar Hormon Testosteron Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) yang diberi Pakan Tinggi Kolesterol. *J Kedokt dan Kesehat Malikussaleh*. Published online 2018:31-43. <https://ojs.unimal.ac.id/index.php/averrous/article/viewFile/412/336>
79. Sanders D. Perbandingan Efek Pemberian Madu dan *N-acetylcysteine* terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang diberikan paparan asap rokok. *Pattimura Med Rev*. 2019;1(April).