

**PENGARUH PEMBERIAN ASAM LEMAK OMEGA-3  
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA DAN  
SUPEROKSIDA DISMUTASE  
Studi Eksperimental pada Tikus Dislipidemia**

**TESIS**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar Magister (S2)**



**Magister Ilmu Biomedik**

**Ahmad Yassir  
MBK2118010249**

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

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN ASAM LEMAK OMEGA-3  
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA DAN  
SUPEROKSIDA DISMUTASE**  
**Studi Eksperimental Pada Tikus Dislipidemia**

Disusun oleh

**Ahmad Yassir**

**(MBK2118010249)**

Menyetujui,  
Pembimbing

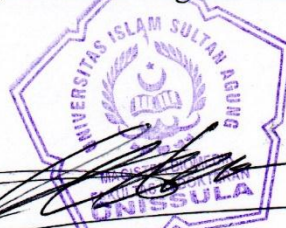
Pembimbing I,

Pembimbing II,

**Dr. Siti Thomas Zulaikhah, S.K.M., M.Kes.** **Dr. dr. Minidian Fasitasari, M.Sc., Sp.GK.**  
NIK. 620056403 NIK. 604047501

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik



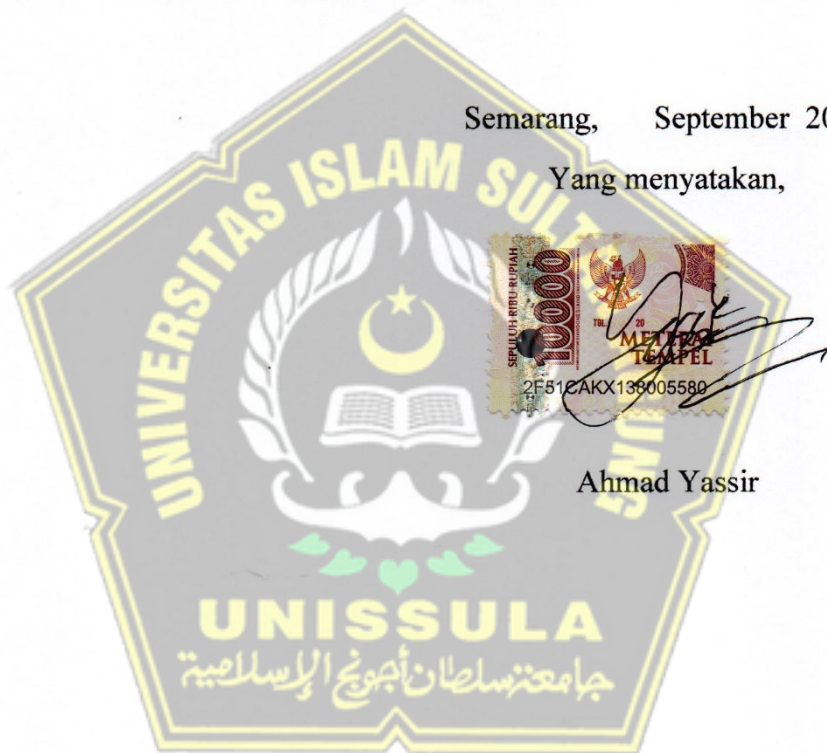
**Assoc. Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.Si.Med.**  
NIK. 210199050

## 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, September 2023

Yang menyatakan,



Ahmad Yassir

## RIWAYAT HIDUP

### I. Identitas Diri

Nama : Ahmad Yassir  
Tempat/tanggal lahir : Sumbawa Besar, 27 September 1995  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Laki - laki

### II. Riwayat Pendidikan Formal

1. SD Negeri 2 Sumbawa Besar : Lulus tahun 2008
2. SMP Negeri 1 Sumbawa Besar : Lulus tahun 2011
3. SMA Negeri 1 Sumbawa Besar : Lulus tahun 2014
4. S1 Kedokteran Umum FK UNISSULA : Lulus tahun 2018
5. Profesi Dokter FK UNISSULA : Lulus tahun 2020
6. S1 Sejarah Dan Peradaban Islam FAI UNISSULA : Lulus tahun 2021
7. S2 Manajemen Rumah Sakit FM Universitas ARS : Lulus tahun 2023
8. S2 Ilmu Biomedik FK UNISSULA : 2021 – Sekarang

### III. Riwayat Keluarga

Nama Orang Tua  
Ayah : Muhammad Tahir  
Ibu : Rita M



## KATA PENGANTAR

*Assalammua'laikum warohmatullahi wabarakatuh*

Puji syukur terpanjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia dan ridho-NYA, sehingga proposal tesis dengan judul “Pengaruh Pemberian Asam Lemak Omega-3 Terhadap Kadar Malondialdehida dan Superoksida Dismutase (Studi Eksperimental Pada Tikus Dislipidemia)” ini dapat penulis selesaikan.

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

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

1. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Prof. Dr. Gunarto SH., M.Hum.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr. dr. H. Setyo Trisnadi SH., Sp.KF. .
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Assoc. Prof. Dr. dr. H. Agung Putra M.Si.Med.
4. Ibu Dr. Siti Thomas Zulaikhah SKM., MKes. sebagai pembimbing pertama atas bimbingan, arahan dan waktu yang telah diluangkan kepada penulis untuk berdiskusi selama menjadi dosen pembimbing pertama.

5. Ibu Dr. dr. Minidian Fasitasari, M.Sc, Sp.GK selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan masukan dan saran serta menyempatkan waktu kesibukannya saat bimbingan proposal.
6. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik, yang telah memberikan arahan dan bimbingan untuk mendalami ilmu Biomedik.
7. Segenap staf administrasi progam Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
8. Kedua orang tua dan seluruh keluarga saya yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu atas segala dukungan dan doanya.
9. Kepada semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

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

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

***Wassalammua'laikum warohmatullahi wabarakatuh***

Semarang, September 2023

**Ahmad Yassir**

## DAFTAR ISI


|  |      |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL.....                               | i    |
| HALAMAN PENGESAHAN.....                          | ii   |
| PERNYATAAN.....                                  | iii  |
| RIWAYAT HIDUP.....                               | iv   |
| KATA PENGANTAR .....                             | v    |
| DAFTAR ISI.....                                  | vii  |
| DAFTAR SINGKATAN .....                           | x    |
| DAFTAR TABEL.....                                | xii  |
| DAFTAR GAMBAR .....                              | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN.....                             | xiv  |
| ABSTRAK.....                                     | xv   |
| <i>ABSTRACT</i> .....                            | xvi  |
| BAB I PENDAHULUAN.....                           | 1    |
| 1.1. Latar Belakang.....                         | 1    |
| 1.2. Perumusan Masalah.....                      | 5    |
| 1.3. Tujuan Umum.....                            | 5    |
| 1.4. Tujuan Khusus .....                         | 5    |
| 1.5. Manfaat Penelitian.....                     | 6    |
| 1.5.1. Manfaat Teoritis.....                     | 6    |
| 1.5.2. Manfaat Praktis .....                     | 6    |
| 1.6. Orisinalitas Penelitian.....                | 6    |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....                     | 8    |
| 2.1. Superoksida Dismutase (SOD) .....           | 8    |
| 2.1.1. Definisi.....                             | 8    |
| 2.1.2. Mekanisme Kerja SOD .....                 | 9    |
| 2.1.3. Sintesis SOD .....                        | 10   |
| 2.1.4. Jenis-Jenis SOD .....                     | 10   |
| 2.1.5. Faktor-faktor yang Mempengaruhi SOD ..... | 11   |
| 2.2. <i>Malondiadehyda</i> (MDA) .....           | 12   |

|  |  |           |
|--|--|-----------|
| 2.2.1.   | Definisi.....  | 12        |
| 2.2.2.   | Pembentukan dan Metabolisme MDA.....   | 13        |
| 2.3.   | Asam Lemak Omega 3.....  | 15        |
| 2.3.1.   | Sumber Asam Lemak Omega 3 .....  | 17        |
| 2.3.2.   | Manfaat Asam Lemak Omega 3 .....   | 18        |
| 2.4.   | Pengaruh Pemberian Asam Lemak Omega 3 terhadap kadar MDA dan SOD pada tikus dengan dislipidemia..... | 24        |
| 2.5.   | Dislipidemia.....  | 27        |
| 2.5.1.   | Definisi.....  | 27        |
| 2.5.2.   | Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Dislipidemia .....  | 28        |
| 2.5.3.   | Faktor Risiko.....   | 30        |
| 2.6.   | Kolesterol.....  | 31        |
| 2.6.1.   | Jenis Kolesterol.....  | 33        |
| 2.6.2.   | Metabolisme Kolesterol.....  | 35        |
| 2.7.   | Penggunaan Tikus Sebagai Hewan Coba .....  | 35        |
| <b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....</b> |  | <b>36</b> |
| 3.1.   | Kerangka Teori .....   | 36        |
| 3.2.   | Kerangka Konsep.....   | 38        |
| 3.3.   | Hipotesis .....  | 38        |
| <b>BAB IV METODE PENELITIAN.....</b>                               |  | <b>39</b> |
| 4.1.   | Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....   | 39        |
| 4.2.   | Populasi.....  | 40        |
| 4.3.   | Sampel.....  | 40        |
| 4.3.1.   | Kriteria Inklusi .....   | 40        |
| 4.3.2.   | Kriteria Eksklusi.....   | 40        |
| 4.3.3.   | <i>Drop Out</i> .....  | 40        |
| 4.4.   | Besar Sampel .....   | 41        |
| 4.5.   | Variabel dan Defenisi Operasional .....  | 41        |
| 4.5.1.   | Variabel Bebas .....   | 41        |
| 4.5.2.   | Variabel Tergantung.....   | 41        |
| 4.5.3.   | Variabel Prakondisi.....   | 41        |



|  |           |
|--|-----------|
| 4.5.4. Definisi Operasional.....   | 41        |
| 4.6. Instrumen dan Bahan Penelitian .....                                  | 42        |
| 4.6.1. Instrumen Penelitian.....   | 42        |
| 4.6.2. Bahan.....  | 42        |
| 4.7. Induksi Dislipidemia.....   | 43        |
| 4.8. Cara Penelitian .....   | 44        |
| 4.8.1. Cara Persiapan Sebelum Perlakuan.....                               | 44        |
| 4.8.2. Prosedur Hewan Coba.....  | 44        |
| 4.9. Alur Penelitian .....   | 46        |
| 4.10. Tempat dan Waktu Penelitian.....                                     | 47        |
| 4.11. Analisis Hasil .....   | 47        |
| <b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>                                     | <b>48</b> |
| 5.1. Hasil Penelitian.....   | 48        |
| 5.1.1. Perbedaan Kadar Profil Lipid dan Berat Badan Antar<br>Kelompok..... | 52        |
| 5.1.2. Perbedaan Kadar MDA Antar Kelompok.....                             | 54        |
| 5.1.3. Perbedaan Kadar SOD Antar Kelompok.....                             | 55        |
| 5.2. Pembahasan.....   | 56        |
| <b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>                                    | <b>62</b> |
| 6.1. Kesimpulan.....   | 62        |
| 6.2. Saran .....   | 63        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>   | <b>64</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>   | <b>71</b> |

## DAFTAR SINGKATAN



|                               |   |
|-------------------------------|---|
| AA                            | : <i>Arachidonat Acid</i>                           |
| ABCA1                         | : <i>ATP Binding Cassette Transporter A1</i>        |
| ALA                           | : <i>Alpha-linolenat</i>                            |
| CPT I                         | : <i>Carnitine Palmitoyl Transferase I</i>          |
| CTGF                          | : <i>Connective Tissue Growth Factor</i>            |
| DGAT                          | : <i>Diacil Gliserol Transferase</i>                |
| DHA                           | : <i>Asam Dokosaheksaenoik</i>                      |
| DM                            | : <i>Diabetes Mellitus</i>                          |
| EPA                           | : <i>Eikosapentanoik</i>                            |
| FFA                           | : <i>Free Fatty Acid</i>                            |
| GSH                           | : <i>Reduced Glutathione</i>                        |
| GSSG                          | : <i>Oxidised Glutathione</i>                       |
| GPx                           | : <i>Glutation Peroksidase</i>                      |
| GRed                          | : <i>Glutation Reduktase</i>                        |
| H <sub>2</sub> O              | : <i>Hidrogen</i>                                   |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | : <i>Hidrogen Peroksida</i>                         |
| HHT                           | : <i>12-1-hydroxy-5,8,10-heptadecatrienoic acid</i> |
| HDL                           | : <i>High Density Lipoprotein</i>                   |
| IBL                           | : <i>Integrated Biomedical Laboratory</i>           |
| IDL                           | : <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>           |
| IL-6                          | : <i>Interleukin-6</i>                              |
| IL-13                         | : <i>Interleukin-13</i>                             |
| IL-17                         | : <i>Interleukin-17</i>                             |
| IL-1 $\beta$                  | : <i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>            |
| KGDH                          | : <i>Dana-Ketoglutarate Dehydrogenase</i>           |
| LCAT                          | : <i>Lechitin-Cholesterol Acyltransferase</i>       |
| LDL                           | : <i>Low Density Lipoprotein</i>                    |
| LPL                           | : <i>Lipoprotein Lipase</i>                         |
| LPS                           | : <i>Lipopolysaccharides</i>                        |

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| MDA                         | : <i>Malondialdehyda</i>                                    |
| MPTP                        | : <i>Mitochondrial permeability transition pore</i>         |
| NADPH                       | : <i>Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phospate</i> |
| NPD                         | : <i>Neuroprotektin D1</i>                                  |
| O <sub>2</sub> <sup>-</sup> | : <i>Superoksida</i>  |
| O <sub>2</sub>              | : <i>Anion Superoksida</i>                                  |
| PAP                         | : <i>Phosphatidic Acid Phosphohydrolase</i>                 |
| PDH                         | : <i>Pyruvate Dehydrogenase</i>                             |
| PDGF                        | : <i>Platelet Derived Growth Factor</i>                     |
| PJK                         | : <i>Penyakit Jantung Koroner</i>                           |
| PUFA                        | : <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>                         |
| RISKESDAS                   | : <i>Riset Kesehatan Dasar</i>                              |
| ROO*                        | : <i>Radikal peroksida</i>                                  |
| ROOH                        | : <i>Hidroperoksida</i>                                     |
| SGR                         | : <i>Sel ganglion retina</i>                                |
| SOD                         | : <i>Superoxide Dismutase</i>                               |
| SOD1                        | : <i>Superoxide Dismutase 1</i>                             |
| SOD2                        | : <i>Superoxide Dismutase 2</i>                             |
| SOD3                        | : <i>Superoxide Dismutase 3</i>                             |
| SR-B1                       | : <i>Scavenger Reseptor Class B Type 1</i>                  |
| TG                          | : <i>Trigliserida</i>                                       |
| TGF-β                       | : <i>Transforming Growth Factor- β</i>                      |
| TNF-α                       | : <i>Tumor Necrosis Factor- α</i>                           |
| TLR4                        | : <i>Toll-like receptor 4</i>                               |
| VLDL                        | : <i>Very Low Density Lipoprotein</i>                       |

## DAFTAR TABEL

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Tabel 1.1. | Orisinalitas Penelitian .....   | 6  |
| Tabel 2.1. | Klasifikasi Asam Lemak Omega 3 dan Sumber .....   | 17 |
| Tabel 2.2. | Sumber Asam Lemak Omega 3 .....   | 18 |
| Tabel 5.1. | Hasil analisis rerata, uji normalitas, uji homogenitas dan uji beda perubahan BB pra dan post perlakuan Omega-3 antar kelompok .... | 48 |
| Tabel 5.2. | Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas pada Kadar Kolesterol Total, HDL, LDL, TG, Uji Beda .....                    | 50 |
| Tabel 5.3. | Perbedaan Kadar Kolesterol Total Antar 2 Kelompok .....   | 52 |
| Tabel 5.4. | Perbedaan Kadar HDL Antar 2 Kelompok .....  | 53 |
| Tabel 5.5. | Perbedaan Kadar LDL Antar 2 Kelompok .....  | 53 |
| Tabel 5.6. | Perbedaan Kadar TG Antar 2 Kelompok .....   | 53 |
| Tabel 5.7. | Perbedaan Kadar BB Antar 2 Kelompok .....   | 54 |
| Tabel 5.8. | Perbedaan Kadar MDA Antar 2 Kelompok .....  | 54 |
| Tabel 5.9. | Perbedaan Kadar SOD Antar 2 Kelompok .....  | 55 |



## DAFTAR GAMBAR

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Gambar 2.1. | Superoksida Dismutase (18).....  | 8  |
| Gambar 2.2. | Perubahan superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen <sup>(15)</sup> ..... | 9  |
| Gambar 2.3. | Pembentukan dan Metabolisme MDA (28).....  | 15 |
| Gambar 2.4. | Jalur PPAR- $\alpha$ .....   | 22 |
| Gambar 2.5. | Asam lemak omega-3 menurunkan aktivitas enzim <i>HMG-CoA Reductase</i> .....       | 23 |
| Gambar 2.6. | Omega 3 menekan status oksidasi dan inflamasi (48).....                            | 27 |
| Gambar 2.7. | Jenis lipoprotein berdasarkan densitas (56).....                                   | 32 |
| Gambar 3.1. | Bagan Kerangka Teori.....  | 38 |
| Gambar 3.2. | Bagan Kerangka Konsep.....   | 38 |
| Gambar 4.1. | Desain Penelitian.....   | 39 |
| Gambar 4.2. | Bagan Alur Penelitian.....   | 46 |
| Gambar 5.1. | Rerata perubahan BB pra dan post perlakuan omega-3 antar kelompok.....             | 49 |
| Gambar 5.2. | Grafik Rerata Kadar MDA.....   | 51 |
| Gambar 5.3. | Grafik Rerata Kadar SOD.....   | 51 |



## DAFTAR LAMPIRAN

|   |    |
|---|----|
| Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....                                | 71 |
| Lampiran 2. Surat Keterangan telah Melaksanakan Penelitian .....          | 72 |
| Lampiran 3. Surat Permohonan Ijin Penelitian .....                        | 73 |
| Lampiran 4. Perkembangan Berat Badan Tikus .....                          | 74 |
| Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Profil Lipid Sebelum Pemberian Omega-3..... | 75 |
| Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Kadar MDA .....                             | 76 |
| Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Kadar SOD.....                              | 77 |
| Lampiran 8. Hasil Analisis Kadar MDA dan Kadar SOD .....                  | 77 |
| Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian.....                                   | 80 |



## ABSTRAK

**Pendahuluan :** Dislipidemia adalah abnormalitas profil lipid yang ditandai dengan peningkatan *low density lipoprotein* (LDL), kolesterol total, trigliseridaa (TG) dan *penurunan high density lipoprotein* (HDL). Dislipidemia menyebabkan terjadinya stress oksidatif yang dapat ditunjukkan dengan meningkatnya kadar *malondialdehyde* MDA dan penurunan kadar antioksidan *superoxide dismutase* (SOD). **Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian asam lemak omega-3 terhadap kadar MDA dan SOD pada tikus dyslipidemia. **Metode :** Penelitian eksperiemntal ini dilaksanakan dengan rancangan *post test only control group design*. 24 ekor tikus jantan galur wistar dibagi menjadi 4 kelompok secara random yaitu K0 (kontrol); K1 (tikus dyslipidemia tanpa pemberian asam lemak omega-3); K2 (tikus dislipidemia dan pemberian asam lemak omega-3 dosis 36mg/kgBB/hari); dan K3 (tikus dislipidemia dan pemberian asam lemak omega-3 dosis 72mg/kgBB/hari); Induksi dyslipidemia dengan pemberian kuning telur puyuh 4ml/kgBB/hari selama 14 hari kemudian dilanjut dengan pemberian asam lemak omega-3 pada K2 dan K3 masing-masing dosis 36mg/kgBB/hari dan 72mg/kgBB/hari selama 14 hari. Data kadar MDA dianalisis dengan uji *One Way Anova* dan *Posthoc* sedangkn kadar SOD dianlisis dengan uji *One Way Anova* dan *Tamnhane*; **Hasil :** Kadar MDA lebih tinggi pada K2 dibandingkan dengan K1, dan K3 dengan nilai  $p > 0.05$ . Kadar SOD pada K2 meningkat dibandingkan dengan K1 dan K3 dengan nilai  $p > 0.05$ . **Kesimpulan :** Pemberian asam lemak omega-3 dosis 36mg/kgBB/hari dan 72mg/kgBB/hari selama 14 hari tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA dan tidak berpengaruh terhadap peningkatan kadar SOD pada tikus dislipidemia.

**Kata Kunci :** Asam lemak omega-3, kadar MDA, kadar SOD



UNISSULA  
جامعة سلطان أبجوج الإسلامية

## ABSTRACT

**Introduction:** Dyslipidemia is an abnormality of the lipid profile characterized by an increase in low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol, triglycerides (TG), and a decrease in high-density lipoprotein (HDL). Dyslipidemia causes oxidative stress which can be indicated by increased levels of malondialdehyde (MDA) and decreased levels of the antioxidant superoxide dismutase (SOD). **Objective:** This study aims to determine the effect of omega-3 fatty acid administration on MDA and SOD levels in dyslipidemic rats. **Method:** This experimental research is carried out with a post-test-only control group design. 24 male rats of the Wistar strain were divided into 4 groups randomly, namely K0 (control); K1 (dyslipidemic rats without administration of omega-3 fatty acids); K2 (dyslipidemic rats and administration of omega-3 fatty acids dose 36mg/kgBB/day); and K3 (dyslipidemic rats and administration of omega-3 fatty acids dose 72mg/kgBB/day); Induction of dyslipidemia by giving quail egg yolks 4ml / kg BB/day for 14 days then continued with the administration of omega-3 fatty acids at K2 and K3 at doses of 36 mg/kg/day and 72 mg/kg BB/day for 14 days, respectively. MDA level data was analyzed with One Way Anova and Posthoc tests while SOD levels were analyzed with One Way Anova and Tamhane tests; **Results:** MDA levels were higher in K2 compared to K1, and K3 with a  $p > 0.05$  value. SOD levels in K2 increased compared to K1 and K3 with a  $p > 0.05$  value. **Conclusion:** Administration of omega-3 fatty acids doses of 36mg/kgBB/day and 72mg/kgBB/day for 14 days did not affect reducing MDA levels and did not affect increasing SOD levels in dyslipidemic rats.

**Keywords:** Omega-3 fatty acids, MDA levels, SOD levels



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Gangguan dalam proses metabolisme lemak ditandai oleh perubahan fraksi lipid dalam darah yang dikenal sebagai dislipidemia, yang bisa berupa peningkatan atau penurunan (1). Dislipidemia merujuk pada kondisi yang tidak normal di mana terjadi peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL), kolesterol total, dan trigliserida (TG), sementara kadar *high density lipoprotein* (HDL) menurun di aliran darah. Kondisi ini dipengaruhi oleh akselerasi dari reaksi oksidatif yang disebabkan oleh stres, dan sebaliknya, juga dapat mempercepat terjadinya stress oksidatif. Timbulnya stress oksidatif dikarenakan adanya produksi berlebihan radikal bebas dan kurangnya antioksidan di aliran darah yang dapat mengakibatkan oksidasi lipid dalam membran sel, gangguan fungsi endotel, serta peningkatan respons peradangan (2). Respons oksidatif yang terpicu oleh stres memicu peningkatan peroksidasi lipid yang memiliki peran penting dalam mendorong perkembangan aterosklerosis. Lebih lanjut, respons ini juga berkontribusi terhadap peningkatan sakit degeneratif pada jantung atau stroke, mempercepat proses penuaan, serta mendukung kemungkinan timbulnya berbagai mekanisme penyakit, termasuk risiko terkena penyakit kanker (3).

Saat ini, peningkatan kadar kolesterol yang tinggi disebabkan oleh gaya hidup individu, termasuk kecenderungan untuk mengonsumsi makanan

berlemak lebih banyak, kurangnya aktivitas fisik, dan kebiasaan merokok (4). Data yang berasal dari *The National Health and Nutrition Examination Survey* menyatakan sebanyak 53% dari total populasi Amerika yang berjumlah 105,3 juta orang memiliki kelainan kadar lipid. (5). Dislipidemia atau ketidaknormalan dalam kadar lipid di dalam darah memegang peran sentral dalam proses terbentuknya aterosklerosis dalam pembuluh darah, yang menjadi pemicu jantung koroner serta stroke (6). Berdasarkan data dari RISKESDAS, ditemukan bahwa tingkat kejadian penyakit jantung koroner (PJK) mencapai 1,5%, dan angka ini meningkat sejalan dengan penambahan usia, terutama di kelompok usia 65-74 tahun yang memiliki angka tertinggi. Sementara itu, jumlah individu yang terkena stroke di Indonesia sekitar 2,5%, atau sekitar 250 ribu jiwa yang mengalami kematian, dan selebihnya mengalami dampak cacat ringan (7)

Ketidaknormalan dalam kadar lipid, yang dikenal sebagai dislipidemia, menyebabkan gangguan dalam proses metabolisme lipoprotein. Hal ini sering kali diindikasikan oleh produksi lipoprotein yang berlebihan atau bahkan sebaliknya, yaitu penurunan produksi lipoprotein. Kondisi dislipidemia menciptakan radikal bebas dan antioksidan tubuh tidak seimbang. Semakin tinggi kadar radikal bebas dalam tubuh *malondialdehyda* (MDA), sementara antioksidan endogen seperti *superoxide dismutase* (SOD) mengalami penurunan. SOD merupakan enzim endogen untuk antioksidan yang memiliki potensi dalam tubuh sebagai pertahanan utama antioksidan. Enzim tersebut berperan yang signifikan



untuk menurunkan kemungkinan aterosklerosis akibat dari tekanan oksidatif (8).

Kebutuhan akan suplemen alami yang berperan sebagai antioksidan, seperti asam lemak omega-3 dalam minyak ikan, menjadi penting untuk dipertimbangkan (9). Asam lemak omega-3 dapat mempengaruhi penyusunan lipoprotein dalam hati yang kemudian disalurkan melalui peredaran darah sehingga menurunkan kadar kolesterol (10). Omega 3 dapat disebut sebagai faktor penambah dalam pertahanan antioksidan terhadap ROS (11). Asam lemak omega-3 diperoleh dari sumber makanan seperti minyak ikan, yang mengandung jumlah yang signifikan dari asam eikosapentanoik (EPA) dan asam dokosaheksaenoik (DHA), serta dari asam alfa-linolenat (ALA) yang berasal dari tumbuhan (12). Penelitian mengenai penambahan asam lemak omega 3 pada kadar MDA dan SOD pada tikus yang diinduksi dislipidemia tergolong masih sedikit.

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pemberian suplemen asam lemak omega-3 selama 7 hari sebanyak 36 mg/kgBB pada tikus hiperkolesterol paling efektif untuk menekan kadar kolesterol darah dibandingkan terhadap dosis 72mg/kgBB dan 144mg/kgBB, karena untuk menentukan efektifitas adalah dosis yang paling terkecil. Oleh karena itu, pemberian dosis omega-3 sebanyak 36 mg/kgBB terbukti paling efektif dalam mengurangi kadar kolesterol total pada tikus galur Wistar yang mengalami aloksan sebagai indusen. Hasil penelitian ini juga mengungkapkan bahwa semakin tinggi dosis asam lemak omega-3 yang

diberikan, semakin efektif pula dalam menurunkan kadar kolesterol dalam darah pada tikus galur Wistar (10). Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari herba krokot (*Portulaca oleracea L.*) memiliki kemampuan dalam menurunkan kadar trigliserida pada tikus obesitas sebagai agen hipolipidemik. Dosis ekstrak etanol herba krokot yang paling optimal dalam menurunkan kadar trigliserida pada tikus obesitas adalah 100 mg/kgBB, dibandingkan dengan dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB. Ekstrak etanol mengandung banyak asam alfa-linolenat, suatu bentuk asam lemak omega-3. Berdasarkan kedua penelitian di atas menimbulkan pertanyaan sesungguhnya dosis berapa yang paling efektif untuk memperbaiki kadar profil lipid, apakah asam lemak omega-3 hanya memiliki pengaruh pada kadar kolesterol total atau berpengaruh pula terhadap kadar LDL, TG, dan HDL. Lebih jauh dari itu, pada kedua penelitian tersebut tidak mengukur status oksidasi terkait keberadaan lipid yang dimana status oksidasi ini sangat penting untuk diukur. Memperbaiki profil lipid sesungguhnya memiliki tujuan yang lebih penting yaitu memperbaiki status oksidasi. Muncul pertanyaan apakah dengan semakin tinggi dosis dan semakin lama pemberian asam lemak omega 3 maka akan semakin menekan kadar radikal bebas dan semakin meningkatkan kadar antioksidan di dalam tubuh pada kondisi dislipidemia.

Oleh sebab itu, penelitian ini sangat penting dilakukan untuk mengeksplorasi dampak pemberian asam lemak omega-3 terhadap tingkat MDA dan SOD pada kondisi dislipidemia. Penelitian ini akan mencakup

pemberian dosis asam lemak omega-3 dosis 36 mg/kgBB/hari dan 72 mg/kgBB/hari selama 2 minggu.

## 1.2. Perumusan Masalah

Apakah pemberian asam lemak omega-3 berpengaruh terhadap kadar MDA dan SOD pada tikus dislipidemia?

## 1.3. Tujuan Umum

Untuk membuktikan pengaruh pemberian asam lemak omega-3 terhadap kadar MDA dan SOD pada tikus dislipidemia.

## 1.4. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar MDA dan SOD pada kelompok tikus yang hanya mendapat pakan standar.
2. Mengetahui rerata kadar MDA dan SOD pada kelompok tikus dislipidemia yang hanya mendapat pakan standar.
3. Mengetahui rerata kadar MDA dan SOD pada kelompok tikus dislipidemia dan pemberian asam lemak omega-3 sebanyak 36 mg/kgBB
4. Mengetahui rerata kadar MDA dan SOD pada kelompok tikus dislipidemia dan pemberian asam lemak omega-3 sebanyak 72 mg/kgBB
5. Membandingkan perbedaan rerata kadar MDA dan SOD antar kelompok.

## 1.5. Manfaat Penelitian

### 1.5.1. Manfaat Teoritis

1. Dapat membuktikan pengaruh pemberian asam lemak omega-3 terhadap kadar MDA dan SOD pada tikus dislipidemia.
2. Hasil dari penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan ataupun referensi untuk penelitian selanjutnya.

### 1.5.2. Manfaat Praktis

Mengembangkan pemanfaatan asam lemak omega-3 sebagai antioksidan.

## 1.6. Orisinalitas Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian asam lemak omega 3 terhadap kadar MDA dan SOD pada tikus dislipidemia ini masih sedikit dilakukan. Penelitian ini adalah penelitian eksperimen yang difokuskan pada tikus dislipidemia. Adapun penelitian yang terkait dengan penelitian ini adalah:

**Tabel 1.1. Orisinalitas Penelitian**

| No | Peneliti, tahun                 | Judul   | Metode                                 | Hasil  |
|----|---------------------------------|---|--|--|
| 1. | Chung <i>et al</i> , 2016 (13). | Omega-3 fatty acids reduce obesity-induced tumor progression independent of GPR120 in a mouse model of postmenopausal breast cancer | Uji Sitotoksik dengan Metode MTT Assay | Pengaruh asam lemak Omega 3 pada obesitas mendorong perkembangan tumor payudara dalam model kanker payudara pascamenopause ini dan bahwa PUFA menghambat perkembangan tumor susu pada tikus gemuk, terlepas dari GPR120. |

| No | Peneliti, tahun                    | Judul  | Metode   | Hasil  |
|----|------------------------------------|--|--|--|
| 2  | Hartono dan Simanjutak, 2022 (10). | Efektivitas pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar kolesterol total pada tikus galur wistas ( <i>Rattus norvegicus</i> ) yang diinduksi aloksan               | Post-test with control group design                        | Dapat disimpulkan bahwa pemberian suplemen omega-3 dengan dosis 36 mg/kgBB paling baik dalam menurunkan kadar kolesterol darah dibandingkan dengan suplementasi omega-3 dosis 72mg/kgBB dan 144 mg/kgBB. |
| 3  | Sri Miati <i>et al.</i> 2017 (14). | Konsumsi Minyak Ikan Lele ( <i>Clarias gariepinus</i> ) yang Diperkaya Omega 3 Memperbaiki <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL) dan Kolesterol Total pada Lansia | Eksperimental dengan <i>Randomized Control Trial</i> (RCT) | Konsumsi minyak ikan lele 1000 mg/hari yang diperkaya omega 3 dapat memperbaiki nilai LDL dan kolesterol total   |
| 4  | Lestiono <i>et al.</i> 2019 (15).  | Efek Penggunaan Kapsul Marine Omega-3 Terhadap Kadar Trigliserida Pada Pasien Hiperlipidemia   | Kohort Prospektif  | Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar Trigliserida sebelum dan sesudah mengkonsumsi kapsul marine omega-3.   |
| 5  | Hani <i>et al.</i> , 2019 (16).    | Pengaruh Pemberian Suplemen Omega 3 terhadap kadar <i>TNF-alpha</i> serum, Massa Otot, Kekuatan Otot, dan Performa pasien PPOK                                   | Uji klinis acak terkontrol tersamar ganda                  | Pemberian suplemen omega-3 dapat menurunkan kadar <i>TNF-alpha</i> , meningkatkan massa otot, kekuatan otot, dan performa pasien dengan PPOK sarkopenia setelah 12 minggu pemakaian.                     |



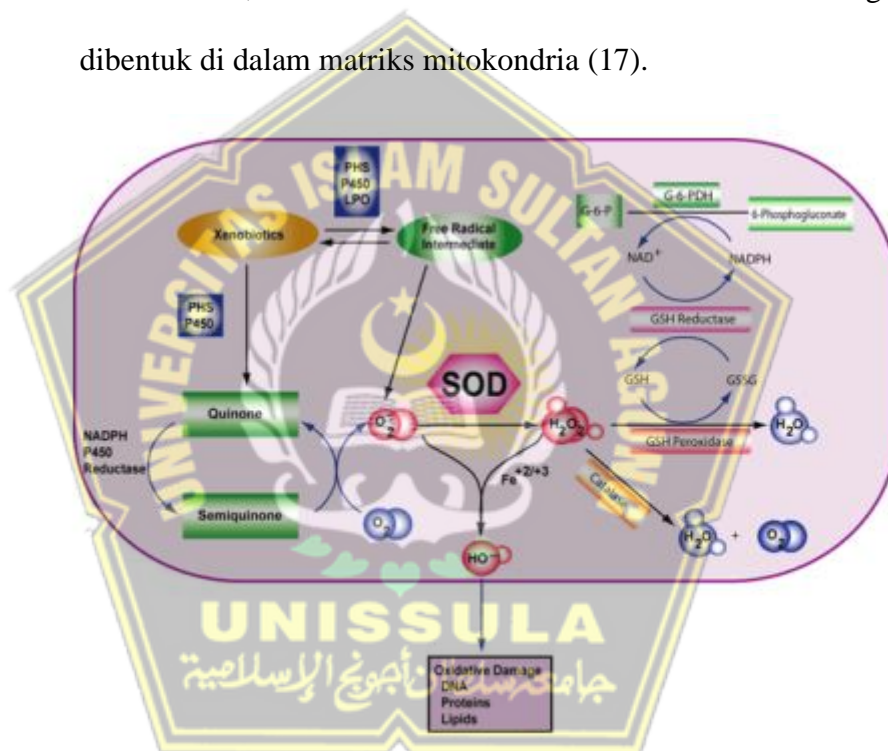
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Superoksida Dismutase (SOD)

##### 2.1.1. Definisi

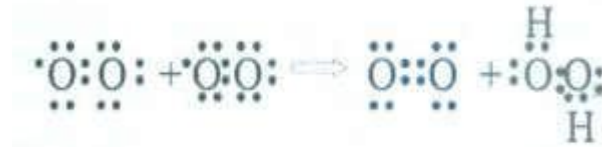
SOD tersusun atas tembaga, seng, atau besi adalah jenis metaloenzim, terbentuk dalam sitosol serta tersusun atas mangan jika dibentuk di dalam matriks mitokondria (17).



**Gambar 2.1.** Superoksida Dismutase (18).

Enzim SOD sering disebut sebagai pembersih radikal bebas, dan kehadirannya dapat dijumpai hampir di seluruh jaringan atau organ dalam tubuh (19). SOD muncul di berbagai organ dan jaringan tubuh seperti sel darah merah, tiroid, hati dan sebagainya. Kehadiran SOD dimiliki oleh seluruh organisme hidup dan memiliki peran utama dalam melindungi sistem aerobik dari efek beracun dari

oksigen. Aktivitas SOD digunakan untuk mengukur tingkat stress oksidatif dalam tubuh (20).



**Gambar 2.2.** Perubahan superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen <sup>(15)</sup>.

Enzim SOD sering disebut sebagai pembersih radikal bebas, dan kehadirannya dapat dijumpai hampir di seluruh jaringan atau organ dalam tubuh (19). SOD hadir di berbagai organ dan jaringan tubuh seperti hati, sel darah merah, tiroid dan sebagainya. Kehadiran SOD dimiliki oleh seluruh organisme hidup dan memiliki peran utama dalam melindungi sistem aerobik dari efek beracun dari oksigen. Aktivitas SOD dapat digunakan sebagai indikator untuk mengukur tingkat stress oksidatif dalam tubuh (20).

### 2.1.2. Mekanisme Kerja SOD

Fungsi utamanya adalah memecah anion superoksida ( $\text{O}_2^-$ ) menjadi  $\text{O}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}_2$ . SOD efektif meredam anion superoksida, mengubahnya menjadi  $\text{H}_2\text{O}_2$  melalui glutathione. Normalnya, kadar SOD pada manusia berkisar antara 0,79-1,01 u/mL. Enzim SOD dalam sitosol dan mitokondria mengubah  $\text{O}_2^-$  menjadi  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Enzim glutathione peroksidase serta katalase memodifikasi  $\text{H}_2\text{O}_2$ . CAT menggunakan  $\text{H}_2\text{O}_2$  untuk menghasilkan 2  $\text{H}_2\text{O}$  dan  $\text{O}_2$ . GPx

melindungi sel dari oksidasi dengan GSH (*reduce glutathione*), menghancurkan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dan lipid hidroperoksida. GSH dioksidasi menjadi GSSG (*oxidised glutathione*), direduksi kembali oleh GRed. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dapat membentuk OH• jika tidak diubah.

### 2.1.3. Sintesis SOD

Enzim SOD dihasilkan oleh sel-sel yang menghasilkan antioksidan alami, terutama di dalam inti dan sitoplasma sel. SOD tersebar hampir di seluruh jaringan atau organ tubuh, termasuk hati, ginjal, otak, pankreas, dan otot, dengan jumlah terbesar di hati dan otot (21). Dalam penelitian tersebut, inti sel hati diamati secara kuantitatif dengan memberikan hasil positif pada berbagai tingkat keberadaan Cu,Zn-SOD, sementara menunjukkan hasil negatif terhadap antioksidan lainnya (22).

### 2.1.4. Jenis-Jenis SOD

Hingga sekarang, berdasarkan analisis biokimia dan molekuler pada hewan mamalia, terdapat tiga varian enzim superoksida dismutase, yakni SOD1, SOD2, dan SOD3:

- a. SOD1 (*Superoxide Dismutase 1*) (CuZnSOD) adalah enzim pertama yang diidentifikasi, berbentuk homodimer dan mengandung unsur tembaga dan seng. Ditemukan di mitokondria dan sitoplasma sel. Fungsinya sebagai antioksidan yang mempercepat konversi superoksida menjadi hidrogen peroksida.

Baru-baru ini, penelitian mengindikasikan peran SOD1 dalam sinyal oksidatif: sebagai tanggapan terhadap peningkatan ROS, SOD1 berpindah ke nukleus dengan cepat untuk menjaga kestabilan genom (20).

- b. SOD2 (*Superoxide Dismutase 2*) (MnSOD) adalah tetramer dengan mangan yang terbentuk di mitokondria. Ini berperan sebagai antioksidan internal, menangkap dan mereduksi radikal bebas di dalam sel. Stress oksidatif menyebabkan kerusakan lipid yang bisa diukur melalui kenaikan MDA dalam sel.
- c. SOD3 (*Superoxide Dismutase 3*) (ECSOD) merupakan enzim dengan tembaga dan seng, dibentuk dengan sinyal peptide berperan untuk keluar dari sel. Fungsinya adalah melindungi sel dari stress oksidatif dengan bekerja di permukaan sel (23).

#### 2.1.5. Faktor-faktor yang Mempengaruhi SOD

##### a. Usia

Pada fase transisi (35-45 tahun), gejala klinis mulai timbul dan hormon menurun sekitar 25 persen. Pembentukan radikal bebas menghasilkan risiko penyakit seperti kanker, arthritis, diabetes, dan gangguan arteri koronaria.

##### b. Obesitas

Stress oksidatif lebih tinggi pada kegemukan karena adiposa merespon dengan memproduksi spesies oksigen reaktif (ROS) melalui sintesis sitokin pro-inflamasi. Jumlah berlebihan

ROS menyebabkan oksidasi lipid membran sel dan peroksidasi lipid. (24).

c. **Aktivitas Fisik Berat**

Jika produksi radikal bebas melebihi kemampuan pertahanan antioksidan seluler, ini dapat menyebabkan stress oksidatif. Salah satu penyebabnya adalah dampak aktivitas fisik yang berpotensi merusak sel-sel.

## **2.2. Malondiadehyda (MDA)**

### **2.2.1. Definisi**

*Malondialdehyde* (MDA) adalah dialdehida akhir dari peroksidasi lipid yang terjadi secara enzimatik atau non-enzimatik. Tingginya tingkat MDA sejalan dengan tingkat oksidasi yang ada di membrane sel. Tubuh manusia mempunyai sistem antioksidan yang tersusun, baik dalam bentuk enzimatik maupun non-enzimatik dan beroperasi bersamaan. Selain itu, kadar MDA yang meningkat juga menunjukkan proses penuaan (25).

MDA banyak ditemukan dalam peredaran darah dan merupakan hasil akhir dari peroksidasi lemak. Ini terjadi saat rantai asam lemak terputus, menghasilkan senyawa beracun bagi sel. Produksi MDA ini terjadi secara berkelanjutan sejalan dengan tingkat peroksidasi lipid yang terjadi. Pengukuran langsung radikal bebas sangat sulit karena sifatnya yang tidak stabil dan cepat menghilang dalam waktu singkat. MDA sering digunakan sebagai



penanda stress oksidatif dalam situasi klinis terkait peroksidasi lipid. Awalnya, senyawa ini dikenal sebagai indikator kerusakan makanan pada tahun 1950-an (26).

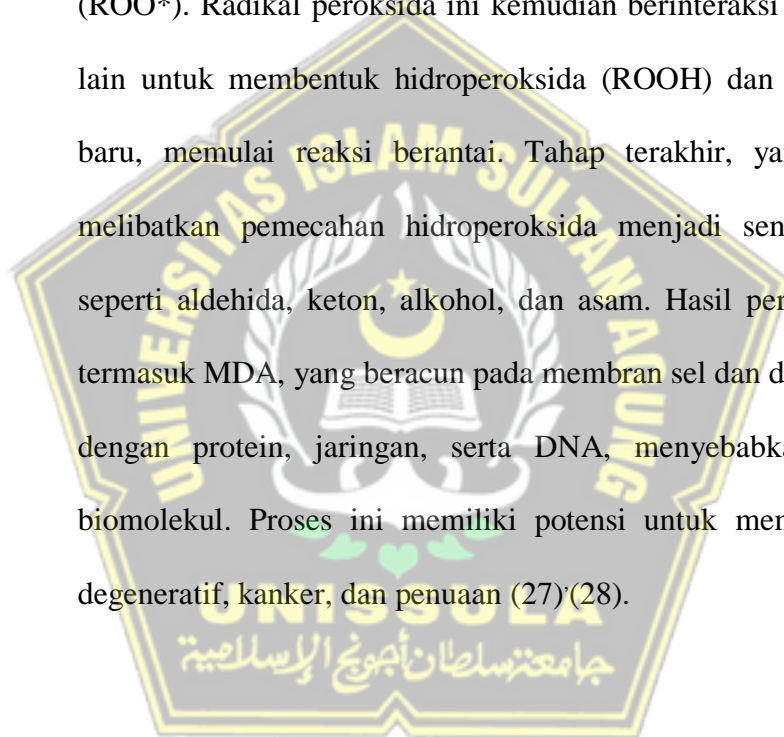
MDA menghambat *brain mitochondrial complex I, II, dan V*. Dampaknya merusak potensi membran mitokondria, yang penting bagi produksi energi sel. MDA juga menghambat enzim *pyruvate dehydrogenase* (PDH) dan *alpha-ketoglutarate dehydrogenase* (KGDH), esensial dalam siklus Krebs dan reaksi oksidasi fosforilasi. Studi pada hipokampus tikus menunjukkan toksisitas MDA pada sel, dimana ia bereaksi dengan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase membran, membuka saluran tegangan, mengizinkan masuknya  $\text{Ca}^{2+}$ , dan memicu apoptosis. Dalam neuron kortikal, MDA dapat menghidupkan sinyal p53, cyclins D1 serta D3, yang berakhir dengan aktivasi protease caspase 3. Apoptosis lebih banyak di otak oleh MDA meningkatkan risiko gangguan(25)(26).

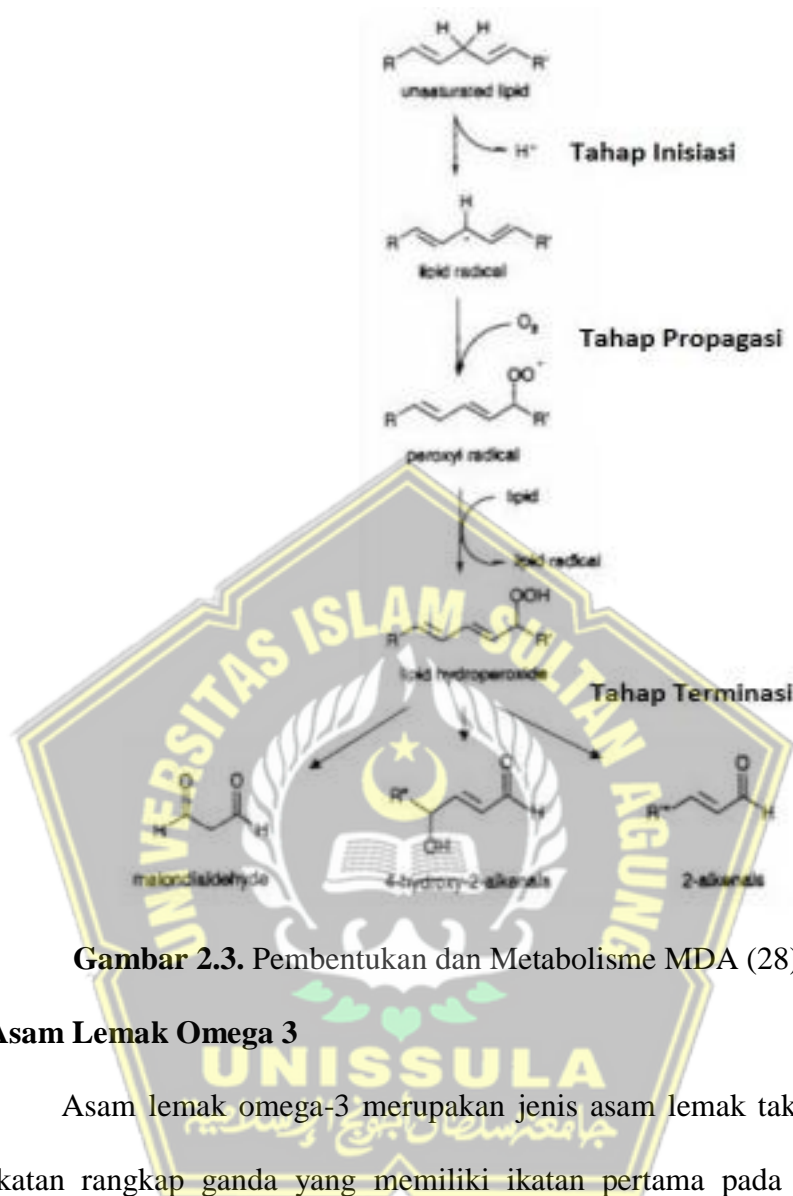
### 2.2.2. Pembentukan dan Metabolisme MDA

MDA dapat terbentuk melalui jalur enzimatik dan non-enzimatik. Dalam jalur enzimatik, asam arakhidonat dan PUFA diubah menjadi MDA berdasarkan biosintesis tromboksan A2 dan *12-1-hydroxy-5,8,10-heptadecatrienoic acid* (HHT) yang terjadi dengan alami. Pembentukan MDA dalam jalur non-enzimatik terjadi akibat peroksidasi lipid melalui tahap awal dari aktivitas radikal bebas pada ikatan lemak tak jenuh di membran sel. Proses inisiasi

pertama melibatkan pembentukan radikal bebas ( $R^*$ ) saat lipid berinteraksi dengan panas, cahaya, ion logam, dan oksigen. Hal tersebut biasanya terdapat dalam grup metilen dekat ikatan rangkap –  $C=C$  (27) (28).

Proses propagasi terjadi ketika radikal lipid ( $R^*$ ) dari tahap inisiasi bereaksi dengan oksigen, menghasilkan radikal peroksida ( $ROO^*$ ). Radikal peroksida ini kemudian berinteraksi dengan lipida lain untuk membentuk hidroperoksida ( $ROOH$ ) dan radikal lipida baru, memulai reaksi berantai. Tahap terakhir, yaitu terminasi, melibatkan pemecahan hidroperoksida menjadi senyawa pendek seperti aldehida, keton, alkohol, dan asam. Hasil peroksidasi lipid termasuk MDA, yang beracun pada membran sel dan dapat berikatan dengan protein, jaringan, serta DNA, menyebabkan kerusakan biomolekul. Proses ini memiliki potensi untuk memicu penyakit degeneratif, kanker, dan penuaan (27)(28).





**Gambar 2.3.** Pembentukan dan Metabolisme MDA (28)

### 2.3. Asam Lemak Omega 3

Asam lemak omega-3 merupakan jenis asam lemak tak jenuh ganda ikatan rangkap ganda yang memiliki ikatan pertama pada atom karbon ketiga dari gugus metil omega dan ikatan berikutnya pada karbon ketiga dari ikatan sebelumnya. Gugus metilomega terletak di ujung rantai asam lemak. Jenis ini memegang peran utama dalam otak, sebagai sumber gizi krusial bagi pertumbuhan serta perkembangan sel-sel saraf otak, krusial bagi perkembangan kecerdasan pada bayi. Jenis ini berasal dari asam lemak essential, yaitu linoleat dan linolenat sebagai prekursoranya. Melalui proses elongasi dan desaturasi, prekursor membentuk ALA, EPA, serta DHA (27).

ALA merupakan induk asam lemak omega-3. Melalui enzim delta-6-desaturase, ALA dikonversi menjadi stearidonat, selanjutnya dikonversi menjadi EPA oleh enzim delta-5-desaturase, serta DHA melalui enzim delta-4-desaturase. Pembentukan DHA dan AA melibatkan enzim desaturase dan elongase. Aktivitas dari jenis ini umumnya tidak tinggi pada bayi prematur hingga usia 4-6 bulan. Oleh karena itu, disarankan untuk menambahkan DHA dan AA pada bayi prematur sesuai konsentrasi asam lemak dalam ASI. Komposisi lemak dalam makanan memengaruhi aktivitas enzim desaturase dan elongase. Minyak ikan dengan kandungan DHA yang tinggi dapat menurunkan aktivitas enzim ini dan penyusunan AA. Sebaliknya, minyak jagung atau safflower dapat merangsang aktivitas enzim desaturase dan membuat peningkatan penyusunan AA.

DHA dan AA, inti asam lemak tak jenuh rantai panjang (LC-PUFA), penting untuk sistem saraf. DHA membangun jaringan saraf, AA berfungsi sebagai neurotransmitter, diperlukan dalam makanan. Suplemen awal hayat asam lemak meningkatkan mental dan penglihatan bayi, direkomendasikan 17 mg/100 kkal DHA dan 34 mg/100 kkal AA dalam susu formula bayi, serupa dengan rata-rata ASI global. DHA harian disarankan 20 mg/kg berat badan. Namun, berlebihan DHA dan EPA bisa menghambat AA dari asam linoleat, menurunkan aktivitas enzim siklooksigenase dalam penyusunan prostaglandin. Kelebihan DHA merusak ginjal, memperpanjang peradangan, kurangi enzim pengendali ginjal menurut Badan POM (27).

### 2.3.1. Sumber Asam Lemak Omega 3

Ikan laut mengandung nutrisi tinggi: protein, vitamin, mineral, dan omega-3. Omega-3 dari minyak ikan bermanfaat dalam mencegah maupun menyembuhkan penyakit jantung koroner. Penelitian internasional banyak, namun penelitian dalam negeri tentang peran hasil laut sebagai upaya dalam mencegah serta mengobati penyakit jantung koroner masih jarang. Potensi sumberdaya laut Indonesia yang luas, sekitar 5,8 juta km persegi, mencapai 6,7 juta ton per tahun. Manajemen dan pemanfaatan yang baik sangat berpengaruh dalam mencegah penyakit jantung koroner (29).

**Tabel 2.1. Klasifikasi Asam Lemak Omega 3 dan Sumber**

| Nomenklatur Umum                         | Istilah kimia   | Nomenklatur pendek | Sumber  |
|--|---|--------------------|---|
| Tidak jenuh ganda Omega - 3 Linoleat **) | Asam 9,12,15 - Oktadekatrieonat                       | 18:3(n-3/w-3)      | Minyak kacang kedelai, Kecambah, Gandum                 |
| Eikosa-pentaenoat/ EPA                   | Asam 5,8,11,14,17 - Eikosapentaenoat                  | 20:5(N-3/w-3)      | minyak ikan tertentu (dapat dibuat dari asam linolenat) |
| Dokosa-heksanoat/ DHA                    | Asam 4,7,10,13, 16,19 - 22:6(N-3/w-3) Dokosaheksanoat | 22:6(n-3/w-3)      | ASI, Minyak ikan tertentu                               |

Asam lemak dengan seluruh ikatan hidrogen di rantai karbon disebut jenuh, sementara yang memiliki ikatan rangkap disebut tak jenuh. Asam lemak tak jenuh tunggal punya satu ikatan rangkap, sementara tak jenuh ganda punya dua atau lebih. Klasifikasi asam

lemak berdasarkan panjang rantai dan kejenuhan dapat ditemukan di Tabel 2.2.

**Tabel 2.2. Sumber Asam Lemak Omega 3**

| <b>Sumber</b>            | <b>Jumlah Kandungan Omega 3 per<br/>100 gram</b> |
|--------------------------|--|
| Makarel                  | : 2,5 gram                                       |
| Herring                  | : 1,7 gram                                       |
| Salmon                   | : 1,2 gram                                       |
| <i>Crustacea/lobster</i> | : 0,2 gram                                       |
| Cumi-cumo                | : 0,6 gram                                       |
| <i>Salmon oil</i>        | : 19,9 gram                                      |
| <i>Cod liver oil</i>     | : 18,5 gram                                      |
| <i>Herring oil</i>       | : 11,4 gram                                      |

Ikan adalah makanan kaya protein, lemak, vitamin, dan mineral yang bermanfaat. Ikan memiliki kandungan asam lemak omega-3 (EPA dan DHA) dalam kadar sehat. Makan ikan terbukti mencegah penyakit di berbagai negara. Komponen fungsional ikan, seperti omega-3, kalsium dari tulang, karotenoid, dan vitamin D, digunakan dalam makanan fungsional saat ini (30). Komposisi kimia ikan bervariasi karena faktor seperti jenis ikan, usia, ukuran, jenis kelamin, musim, makanan, dan suhu perairan saat penangkapan (31).

### 2.3.2. Manfaat Asam Lemak Omega 3

Husaini (1989) menyebutkan bahwa asam lemak omega-3 ialah jenis asam lemak tak jenuh (Polyunsaturated Fatty Acids) dengan beberapa ikatan rangkap, termasuk linoleat (C18: n-3), EPA (C20:5, n-3), dan DHA (C22:6, n-3), yang lebih tinggi ditemukan di dalam lemak ikan. Menurut Kinsella dkk. (1990), asam lemak omega-3 memiliki peran untuk menekan kadar kolesterol dengan



cara mempengaruhi pembentukan lipoprotein di hati yang dieksresikan ke dalam aliran darah. Asam lemak tak jenuh, terutama omega-3, mampu menekan pembentukan VLDL, sehingga produksi LDL berkurang. Kadar VLDL dan LDL yang tinggi ketika dilepaskan dapat menyebabkan penumpukan kolesterol dalam aliran karena VLDL dan LDL berperan dalam sebagai penghantar trigliserida, kolesterol, dan fosfolipid dari hati ke semua jaringan tubuh. Sebaliknya, HDL membawa kolesterol kembali di hati, dan dikonversi menjadi asam empedu, yang kemudian dikeluarkan dari tubuh. (32).

Asam lemak omega-3 akan mengurangi produksi trigliserida di hati, yang berdampak pada penurunan VLDL dalam darah. Selain itu, asam lemak omega-3 juga memengaruhi pemecahan lemak di jaringan lemak, mencegah pembentukan trigliserida melalui reaksi antara asam lemak bebas dan gliserol (33).

Kandungan EPA dan DHA dalam suplemen dapat mengurangi kolesterol darah. Asam lemak omega-3 berperan sebagai prekursor eikosanoid anti-inflamasi yang meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase (LPL), menghambat pelepasan asam lemak bebas dan gliserol, serta meningkatkan pemecahan lipoprotein-trigliserida untuk menurunkan kadar trigliserida dalam darah (34).

Omega-3 berperan menurunkan trigliserida darah dengan mengurangi produksi VLDL dalam hati serta meningkatkan aktivitas

lipoprotein lipase sehingga dapat mengurangi produksi trigliserida di hati (35).

Asam lemak omega-3 berkontribusi dalam meningkatkan kadar kolesterol HDL. Kolesterol HDL memiliki peran dalam mengatur kadar kolesterol LDL dan trigliserida (1). Sifat antiinflamasi dan perlindungan terhadap stress oksidatif dari asam lemak omega 3 juga termasuk kemampuannya sebagai antioksidan dari luar tubuh (antioksidan eksogen) (36).

Penelitian telah menunjukkan bahwa omega 3 memiliki efek menekan kadar trigliserida (TG). Menurut Jacobson (2008), berikut adalah cara penurunan trigliserida (TG) :

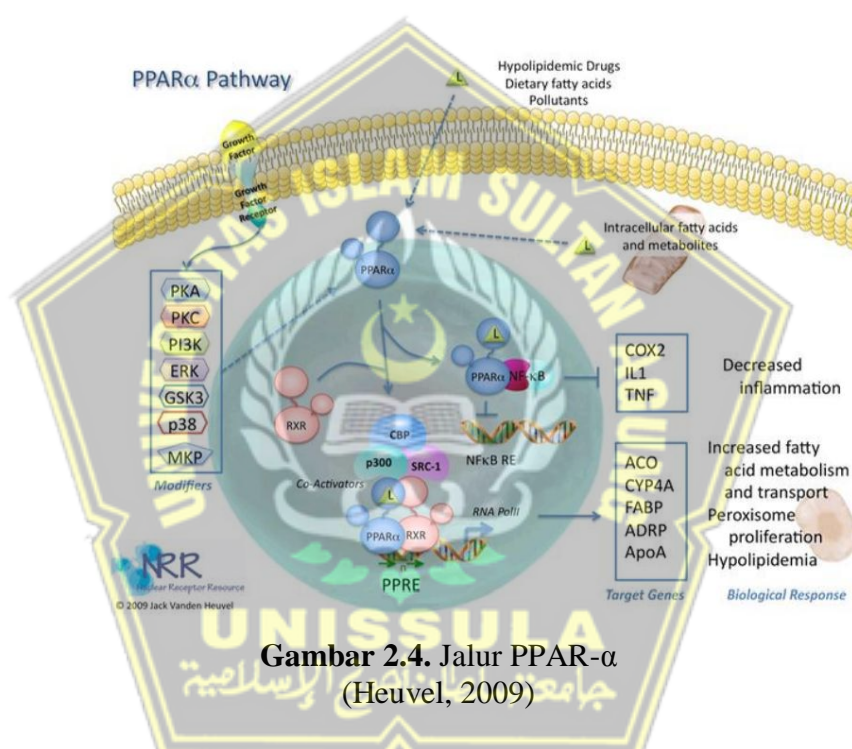
- a. Menghambat produksi triasilgliserol : Omega 3 mengurangi aktivitas enzim *diacyl gliserol transferase* (DGAT) atau enzim *phosphatidic acid phosphohydrolase* (PAP), mengakibatkan pengurangan sintesa TG dan penurunan pelepasan VLDL.
- b. Memulai oksidasi asam lemak : Omega 3 merangsang aktivasi PPAR $\alpha$  (*Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$* ) yang memicu proses  $\beta$ -oksidasi asam lemak. Tambahan, omega 3 mengurangi ketersediaan asam lemak yang diperlukan untuk produksi TG, mengakibatkan penurunan TG dalam plasma.
- c. Perantara klirens lipoprotein lipase (LPL) asam lemak omega-3 meningkatkan aktivitas lipolisis dalam plasma dan laju penghilangan TG. Partikel VLDL yang mengandung omega-3

lebih mudah beralih menjadi LDL melalui tindakan lipase (41).

Pemberian minyak kelapa kaya asam lemak omega-3 memiliki dampak pencegahan dislipidemia melalui beberapa mekanisme. Ini termasuk menghambat pembentukan lemak di hati, meningkatkan pembakaran lemak dalam mitokondria dan peroksisom, serta meningkatkan perpindahan kolesterol dari jaringan perifer ke hati. Asam lemak omega-3 mengatur proses oksidasi asam lemak dengan melibatkan jalur PPAR- $\alpha$ . Penelitian pada tikus mengungkapkan bahwa omega 3 meningkatkan proses pembakaran lemak di mitokondria dan peroksisom, yang tercermin dari tingginya kerja enzim seperti carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) dan *acyl CoA oxidase*. Hal ini juga sejalan dengan peningkatan ekspresi gen PPAR- $\alpha$  dan gen yang turut serta dalam pembakaran lemak. Oleh karena itu, asam lemak omega-3 memiliki peran dalam meningkatkan laju pemecahan asam lemak pada tikus dengan mengendalikan gen-gen yang mengontrol metabolisme lipid melalui PPAR- $\alpha$ .

PPAR- $\alpha$  adalah reseptor di dalam inti sel. Aktivasi PPAR- $\alpha$  mempengaruhi proliferasi peroksisom dan diawali dengan penemuan obat golongan fibrat yang terikat pada reseptor ini. Gen PPAR- $\alpha$  memiliki aktivitas tinggi dalam jaringan dengan katabolisme asam lemak, seperti hepar, jantung, lemak coklat, usus, dan otot. Aktivasi PPAR- $\alpha$  mengurangi apo C-III yang menghambat lipoprotein lipase,

sehingga meningkatkan aktivitas enzim tersebut di hati dan otot, yang pada gilirannya meningkatkan klirens trigliserida. Aktivasi PPAR- $\alpha$  memicu ekspresi ABCA1 dan SR-B1 yang selanjutnya mempengaruhi apo A-I dan apo A-II yang berperan untuk HDL. Enzim lipoprotein lipase, LCAT, dan HDL penting dalam proses reverse cholesterol transport.

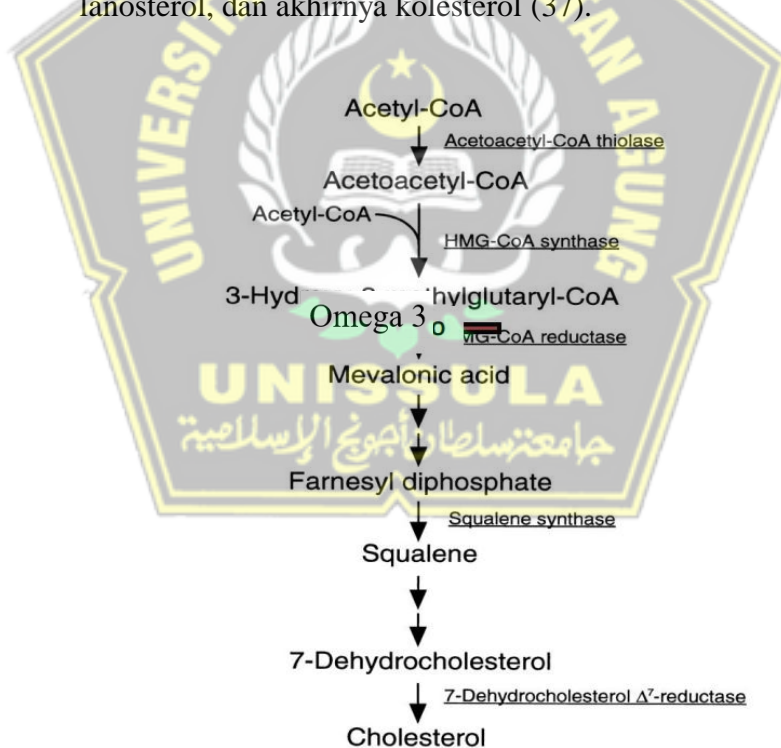



**Gambar 2.4.** Jalur PPAR- $\alpha$   
(Heuvel, 2009)

Omega 3 mengurangi kolesterol dengan mengurangi lipogenesis *hepar*, yang tercermin dalam penurunan aktivitas beberapa enzim seperti *HMG-CoA reductase*, *glucose6-phosphate dehydrogenase*, *isocitrate dehydrogenase*, dan malic pada tikus (Arunima dan Rajamohan, 2012). *HMG-CoA reductase* merupakan enzim berperan untuk memediasi perubahan HMG-CoA menjadi asam mevalonat, langkah penting dalam sintesis kolesterol.

Terhambatnya *HMG-CoA reductase* dapat memicu aktivitas reseptor LDL yang berfungsi mengikat partikel LDL di hati dan menghilangkannya dari sirkulasi darah.

Hati menggunakan *asetil Coenzim-A (asetil CoA)* sebagai bahan awal untuk memproduksi kolesterol melalui jalur biosintesis. Proses biosintesis kolesterol terdiri dari lima langkah, yaitu (Botham dan Mayes, 2009) yaitu, sintesis kolesterol dimulai dengan *asetil CoA* yang diubah menjadi *mevalonat* melalui beberapa tahap secara berurutan, termasuk pembentukan unit isoprenoid, squalen, lanosterol, dan akhirnya kolesterol (37).



Keterangan:  = penurunan aktivitas

**Gambar 2.5.** Asam lemak omega-3 menurunkan aktivitas enzim *HMG-CoA Reductase*

#### **2.4. Pengaruh Pemberian Asam Lemak Omega 3 terhadap kadar MDA dan SOD pada tikus dengan dislipidemia**

Dislipidemia adalah ketidaksesuaian kadar lemak di darah, termasuk tingginya LDL, kolesterol total, trigliserida, dan menurunnya HDL. Kondisi ini dipercepat oleh stress oksidatif dan berujung pada meningkatnya stress oksidatif. Stress oksidatif muncul akibat kondisi radikal bebas berlebih dan kekurangan antioksidan dalam darah, kemudian dapat merusak lipid di membran sel, menyebabkan disfungsi endotel, dan meningkatkan respons inflamasi (38).

Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara oksigen reaktif atau Spesies Nitrogen (RNS) dengan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh. Sistem antioksidan berusaha menetralkan bahaya ini untuk menjaga keseimbangan. Stress oksidatif terjadi saat produksi berlebihan ROS mempengaruhi metabolisme sel, organ, atau tubuh secara keseluruhan. ROS diketahui berperan dalam beberapa penyakit seperti kardiovaskular, diabetes, stroke, dan kanker. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa asam lemak omega 3 dalam diet mampu menekan stress oksidatif serta inflamasi (11).

Asam lemak omega 3, terutama EPA dan DHA, penting diperoleh dari makanan karena tidak diproduksi oleh tubuh dan memiliki efek positif pada fungsi mitokondria, yang terkait dengan penyakit seperti Parkinson, Alzheimer, penyakit kardiovaskular, diabetes, dan kerusakan akibat ROS (44). Penelitian pada hewan model penyakit Alzheimer, Parkinson, dan



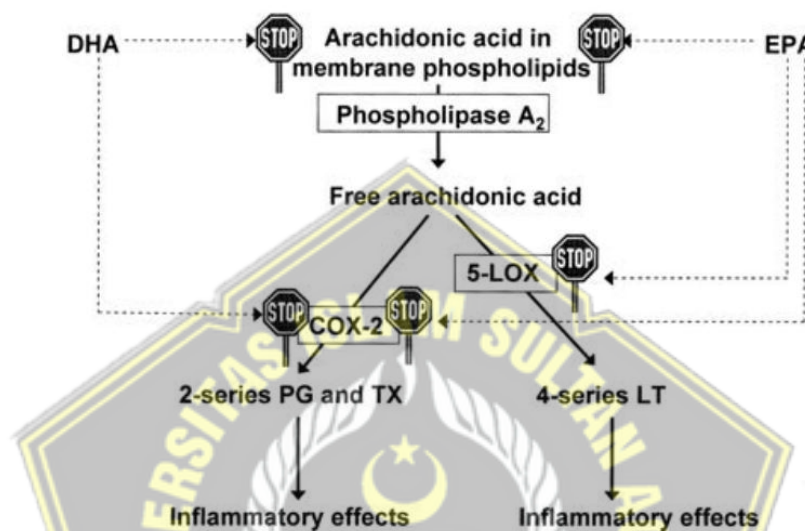
Huntington menunjukkan perbaikan fungsi mitokondria serta potensi mencegah apoptosis neuron oleh omega 3 (39). Kemampuan regenerasi sistem saraf pusat terbatas, mengakibatkan degenerasi progresif akson cedera dan defisit neurologis. Keselamatan neuron setelah cedera krusial untuk regenerasi akson berhasil. Penelitian menunjukkan omega 3 dapat mengurangi risiko kehilangan neuron pasca cedera otak dan medula spinalis. Studi oleh Zhang et al. menyebut suplemen omega 3 mendorong terbentuknya neurovaskular serta fungsi neurologis pengidap stroke. Perlindungan neurologis omega 3 melibatkan pengurangan peradangan, stress oksidatif, dan aktivasi jalur kelangsungan sel (40). Gizi dan pola makan mempengaruhi fungsi mitokondria yang berkaitan terhadap disfungsi. Kekurangan asam lemak EPA dan DHA umumnya berkaitan dengan gangguan seperti Parkinson, Alzheimer, masalah kardiovaskular, diabetes, dan kerusakan akibat ROS. Omega 3 melimpah di sel-sel otak. Penelitian pada model Alzheimer, Parkinson, dan Huntington menunjukkan peningkatan fungsi mitokondria usai pemberian omega 3. Penelitian terkini mengisyaratkan bahwa omega 3 dapat menghambat kematian sel saraf (41).

Omega 3 mengatur enzim antioksidan dan memiliki efek antioksidan langsung, mengurangi ROS. Penelitian Anderson et al menemukan rendahnya hidrogen peroksida di mitokondria sel jantung tikus dengan suplemen omega 3 (42). Menurut Firat et al., suplemen omega 3 pada tikus dengan regenerasi hati menurunkan malondialdehida dan membuat

peningkatan enzim antioksidan dalam darah (katalase, superoksida dismutase, dan glutathion peroksidase) (43).

Asam lemak omega 3 mencegah apoptosis dengan mengatur *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP) dan kaskade apoptosis. Omega 3 mencegah pembukaan MPTP oleh ion kalsium, menghambat kaskade apoptosis. DHA dan EPA dalam omega 3 meningkatkan resistensi terhadap pembukaan MPTP oleh ion kalsium. Selain itu, DHA memicu pembentukan neuroprotektin D1 (NPD1) yang mencegah kaskade apoptosis dengan memicu protein antiapoptosis Bcl-2, mengurangi protein proapoptosis Bax, dan mencegah kaspase 3, menurut penelitian O'Shea dan Belayev et al. (44). Penelitian Georgiou et al. pada tikus model neuropati optik iskemia anterior mengindikasikan asam lemak omega 3 meningkatkan densitas sel ganglion retina (SGR), menunjukkan efek neuroprotektif yang mungkin disebabkan oleh sifat antiapoptosis omega 3 (45). Asam lemak omega 3 mempunyai efek antiinflamasi dengan mengganggu metabolisme asam arakidonat, prekursor mediator inflamasi. Omega 3 dapat menggeser posisi asam arakidonat dalam membran sel, bersaing dengan enzim sintesis mediator inflamasi, seperti tromboksan, prostaglandin, dan leukotrien. Meskipun inflamasi penting sebagai tanggapan tubuh terhadap infeksi, kontrol yang buruk dapat berkontribusi pada patologi berbagai penyakit (46). Mekanisme utama dari efek antiinflamasi asam lemak omega 3 adalah kemampuannya menginterfere dengan metabolisme asam arakidonat.

EPA dan DHA dalam omega-3 minyak ikan memicu gen NRF2 yang meningkatkan sintesis enzim SOD, glutathion peroxidase, dan katalase, mengurangi produksi ROS melalui aksi antioksidan endogen oleh enzim SOD (47).



**Gambar 2.6.** Omega 3 menekan status oksidasi dan inflamasi (48).

Terdapat penelitian lain yang menyebutkan konsumsi DHA dosis tinggi meningkatkan risiko gangguan plasenta sehingga menyebabkan preeklampsia (49). Sedangkan penelitian lain menyebutkan konsumsi minyak ikan dapat meningkatkan stress oksidatif (50).

## 2.5. Dislipidemia

### 2.5.1. Definisi

Dislipidemia ditandai dengan tingginya kolesterol, LDL, dan/atau trigliserida, serta rendahnya HDL, berperan besar sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner dan stroke (55)(56). Dislipidemia memainkan peran sentral sebagai faktor risiko penyakit

jantung koroner dan merupakan komponen sindrom metabolik bersama dengan diabetes dan hipertensi. Klasifikasi dislipidemia dalam mekanisme tanggapan terhadap penyakit diantaranya:

### 1. Dislipidemia Primer

Kelainan penyakit genetik yang memicu abnormalitas kadar lemak dalam darah

### 2. Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder terkait kondisi seperti hiperkolesterolemia dapat disebabkan oleh hipotiroidisme dsb, serta hipertrigliseridaemia berkaitan dengan diabetes mellitus dsb. Dislipidemia terbagi menjadi hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridaemia (51).

#### 2.5.2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Dislipidemia

Dislipidemia dipengaruhi beberapa faktor (52):

##### 1. Faktor Genetik

Dalam suatu keluarga, dislipidemia menunjukkan kemungkinan faktor genetik sebagai pemicunya. Dalam bidang medis, dislipidemia turunan disebut FD (Familial Dislipidemia). FD adalah terjadi secara dominan autosomal dalam sel manusia. Kondisi ini disebabkan oleh mutasi pada reseptor kolesterol LDL, yang berfungsi sebagai pengatur homeostasis kolesterol dan pemeliharaan sel.

## 2. Pola Makan

Lemak berlebihan dalam pola makan, terutama dari makanan cepat saji yang kaya sodium, lemak jenuh, dan kolesterol, berujung pada penumpukan lipid dalam dinding pembuluh, sehingga memicu penyempitan pembuluh arteri koroner dan otak. Gaya hidup ini telah menjadi kebiasaan umum di masyarakat Indonesia, dan lemak jenuh dalam *junkfood* dapat merangsang produksi kolesterol berlebihan oleh hati, mengganggu aliran darah dan oksigen, serta mengganggu fungsi jantung dan otak.

## 3. Obesitas

Individu yang mengalami obesitas memiliki kecenderungan untuk mengumpulkan lemak berlebihan di dalam tubuh. Timbunan lemak memicu penyempitan pembuluh darah, yang pada gilirannya menimbulkan tingginya kadar kolesterol total dan LDL.

## 4. Kebiasaan Merokok

Nikotin dalam rokok bisa menurunkan HDL menambah LDL, sementara nikotin dapat memicu penyempitan pembuluh dengan cepat, meningkatkan risiko plak kolesterol membentuk sumbat pada jantung dan otak, serta meningkatkan risiko serangan jantung dan stroke pada perokok.

## 5. Aktivitas Fisik

Gerakan fisik melibatkan pergerakan tubuh dan pendukungnya, termasuk berolahraga, yang dapat meningkatkan kolesterol HDL, memperbaiki performa paru-paru dan sistem pernapasan, mengurangi berat badan dan kolesterol LDL, menurunkan tekanan darah, serta meningkatkan kebugaran fisik secara keseluruhan.

## 6. Faktor Stres

Stres adalah ketidakseimbangan dalam tubuh. Studi menunjukkan risiko PJK 1,5 kali lebih tinggi pada individu stres karena kolesterol dan tekanan darah meningkat.

### 2.5.3. Faktor Risiko

Menurut Wahjuni (2015) penyakit dyslipidemia akan memicu penyakit lain sebagai berikut (9) :

#### 1. Stroke

Stroke adalah dampak klinik dari penyumbatan atau pendarahan di arteri yang memasok otak, menyebabkan kerusakan jaringan (infark). Stroke berhubungan dengan masalah pembuluh darah. Terbentuknya penumpukan plak (ateroma) adalah sumber utama pembentukan gumpalan yang memicu stroke. Penelitian menunjukkan bahwa gangguan lipid seperti tingginya kolesterol LDL, rendahnya kolesterol HDL, dan



trigliserida yang tinggi adalah faktor risiko utama dalam timbulnya stroke jenis tromboembolis.

## 2. Penyakit Arteri Perifer

Gangguan pada arteri ekstremitas bawah merupakan gejala umum dari aterosklerosis sistemik, di mana lumen arteri perlahan tersumbat oleh plak. Kadar lipoprotein yang tinggi berperan penting dalam perkembangan penyakit ini. Telah terungkap bahwa aterosklerosis dalam sirkulasi ekstremitas memiliki efek serupa dengan aterosklerosis pada sirkulasi jantung

## 3. Sindroma Metabolik

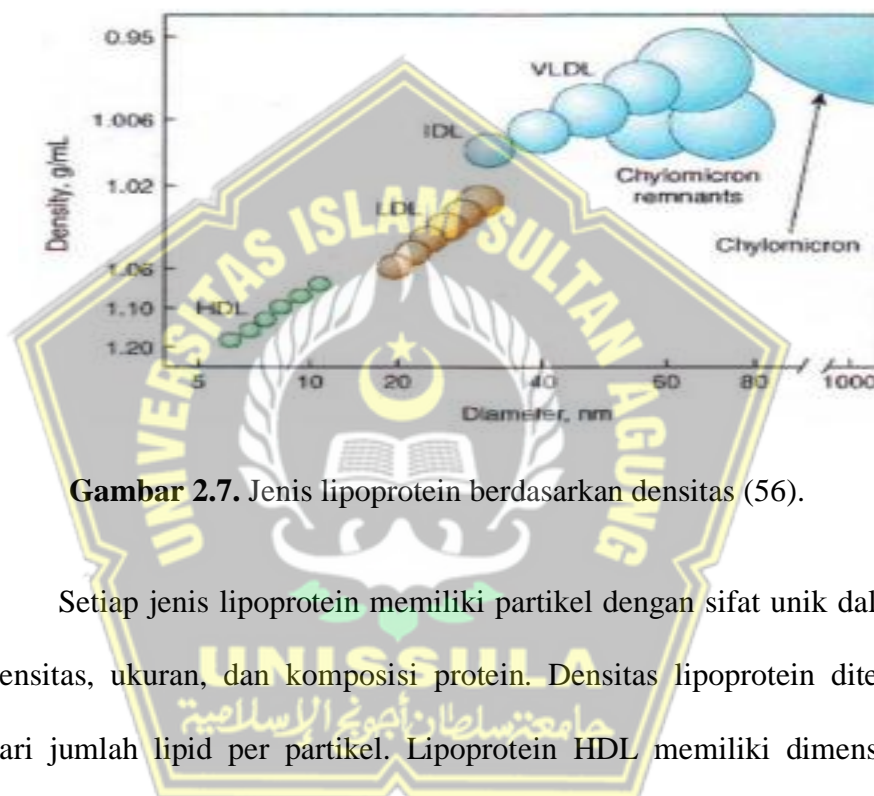
Tanda sindrom metabolik sebagai berikut:

- (a) Peningkatan aliran asam lemak bebas,
- (b) Peningkatan trigliserida,
- (c) Penurunan HDL,
- (d) Peningkatan LDL.

## 2.6. Kolesterol

Kolesterol adalah elemen utama dalam struktur sel, berperan sebagai bahan dasar untuk hormon steroid, asam empedu, dan produksi vitamin D (53). Sebanyak 15% didapatkan dari konsumsi makanan, sementara 85% dihasilkan dari asetil KoA di hati. Kolesterol dieksresikan melalui proses pemecahan serta dilepaskan bersama garam empedu, dan berujung dikeluarkan dari tubuh melalui feses (54). Ada enam jenis lipoprotein yang berperan dalam transportasi lemak, termasuk HDL yang membawa

kolesterol, VLDL yang membawa trigliserida dari hati, *intermediate density lipoprotein* (IDL) dengan sebagian trigliseridanya dilepaskan, LDL yang akhir dari pemecahan VLDL dan memiliki sedikit trigliserida, kilomikron yang membawa trigliserida dari usus, dan lipoprotein kecil (55).



**Gambar 2.7.** Jenis lipoprotein berdasarkan densitas (56).

Setiap jenis lipoprotein memiliki partikel dengan sifat unik dalam hal densitas, ukuran, dan komposisi protein. Densitas lipoprotein ditentukan dari jumlah lipid per partikel. Lipoprotein HDL memiliki dimensi yang paling kecil dan padat, sementara kilomikron dan VLDL merupakan lipoprotein dengan ukuran paling besar dan densitas lebih rendah. Trigliserida dalam plasma diangkut oleh kilomikron atau VLDL, sedangkan mayoritas kolesterol plasma teresterifikasi dalam lipoprotein LDL dan HDL (56).

### 2.6.1. Jenis Kolesterol

#### a. Kilomikron (*Chylomicron*)

Kilomikron memiliki peran sentral dalam mengangkut lemak, terutama trigliserida dalam usus ke seluruh tubuh. Komposisi kilomikron mencakup 86% trigliserida, 8,5% fosfolipid, 3% kolesterol, dan 2% protein. Kilomikron merupakan lipoprotein terbesar dengan densitas terendah. Pembentukan kilomikron di usus berhubungan langsung dengan jumlah trigliserida yang diserap.

#### b. HDL

HDL atau  $\alpha$ -lipoprotein merupakan lipoprotein terkecil dengan diameter 8-11 nm dan densitas tinggi, mengandung inti lipid kecil. Komponen utama HDL adalah kolesterol dan fosfolipid, dengan sekitar 20% kolesterol, kurang dari 5% trigliserida, sekitar 30% fosfolipid, dan 50% protein. Terdiri atas banyak protein, sementara kolesterol dan fosfolipid rendah. HDL mengandung Apo A, yang memiliki sifat anti-penyumbatan pembuluh darah, dan dikenal sebagai kolesterol baik. Fungsinya adalah mengangkut kolesterol bebas yang berasal dari endotel menuju darah perifer, lalu diekskresikan melalui empedu untuk mengurangi penumpukan kolesterol di pembuluh darah.

c. LDL

LDL memiliki peran mengangkut kolesterol ke seluruh tubuh untuk pembentukan membran dan hormon steroid, dengan komposisi 10% trigliserida dan 50% kolesterol. Kadar LDL berkaitan dengan kadar kolesterol serta pengeluaran LDL dan VLDL dalam tubuh. LDL merupakan lipoprotein terbesar yang membawa kolesterol ke jaringan dan pembuluh darah, memiliki potensi untuk melekat pada dinding pembuluh dan berkontribusi pada pembentukan arterosklerosis. Kadar LDL dalam darah juga terkait dengan asupan lemak jenuh, karena LDL adalah jenis lemak jenuh yang kurang larut.

d. VLDL

VLDL adalah lipoprotein dengan komposisi sekitar 60% trigliserida dan 10-15% kolesterol, bertugas membawa kolesterol dari hati menuju darah perifer. Sebagian VLDL terbentuk di usus dan sisanya dibentuk di hati. Dengan kandungan trigliserida tertinggi, VLDL membawa trigliserida dari usus menuju seluruh bagian tubuh dan melepaskan trigliserida di jaringan, membantu energi dan cadangan lemak. Proses ini juga mengubahnya menjadi LDL dengan ikatan kolesterol, fosfolipid, dan protein dari lipoprotein lain dalam sirkulasi darah.

### 2.6.2. Metabolisme Kolesterol

Metabolisme lipoprotein terdiri dari tiga jalur: secara eksogen, endogen serta jalur transport balik kolesterol. Dua jalur berkaitan kolesterol LDL dan trigliserida, sementara jalur transport balik kolesterol berkaitan dengan kolesterol-HDL (54).

### 2.7. Penggunaan Tikus Sebagai Hewan Coba

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) umum digunakan karena ketersediaan yang melimpah, responsif, dan biayanya yang terjangkau. Sekitar 40% penelitian memanfaatkan tikus sebagai model laboratorium. Tikus umumnya dipilih dalam penelitian di bidang fisiologi, farmakologi, patologi, toksikologi, histopatologi, dan psikiatri. Keunggulan tikus mencakup singkatnya siklus hidup, kelahiran banyak anak per kali, kemudahan dalam penanganan, kesamaan sifat reproduksi dengan mamalia lain, serta miripnya struktur anatomi, fisiologi, dan genetiknya dengan manusia (57).

## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

#### 3.1. Kerangka Teori

Dislipidemia timbul dari faktor genetik dan juga akibat kondisi seperti hiperkolesterolemi terkait hipotiroidisme, sindrom nefrotik, kondisi hamil, anoreksia, serta permasalahan hati. Hipertrigliseridaemia dapat diakibatkan oleh diabetes, konsumsi alkohol, gagal ginjal kronik serta akut, infark miokard, masalah hati, dan akromegali. Dislipidemia terbagi menjadi hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia (51).

Pada kondisi tersebut, sebagai kompensasinya keseimbangan kadar kolesterol plasma dilakukan melalui perubahan kolesterol menjadi asam empedu. Peningkatan konsentrasi kolesterol plasma akan berbanding lurus dengan sintesis asam empedu, dimana pada biosintesis tersebut memerlukan enzim sitokrom P-450 oksidase sebagai bagian dari katalisator reaksi pada tahap awal yaitu reaksi 7  $\alpha$ -hidroksilasi. Produk samping dari peningkatan aktivitas P-450 oksidase adalah terbentuknya lebih banyak radikal bebas atau ROS (58)

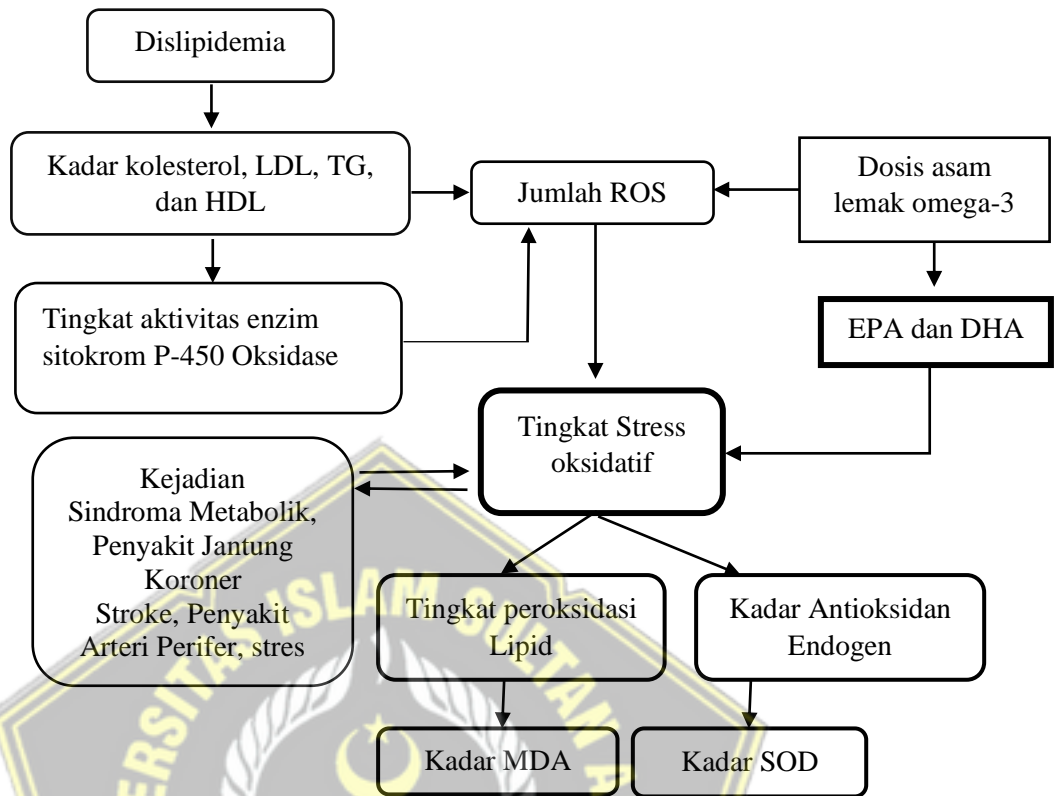
ROS berinteraksi terhadap lemak tak jenuh ganda penyusun fosfolipid membran sel, rangkaian proses tersebut dinamakan peroksidasi lipid. Proses peroksidasi lipid dapat pula terjadi akibat terjadinya stress oksidatif. Peroksidasi lipid kemudian akan menyebabkan kerusakan oksidatif, mengakibatkan penumpukan *free fatty acid* (FFA) dalam tubuh yang dalam waktu berkepanjangan dapat menjadi salah satu sebab terjadinya sindrom



metabolik. Induksi peroksidasi lipid yang berlebihan menyebabkan peningkatan jumlah radikal bebas termasuk MDA sebagai marker stress oksidatif (59)(60). Selain itu, keadaan stress oksidatif ditandai dengan oksidan berlebih dan antioksidan SOD menurun yang menyebabkan kerusakan sel (61).

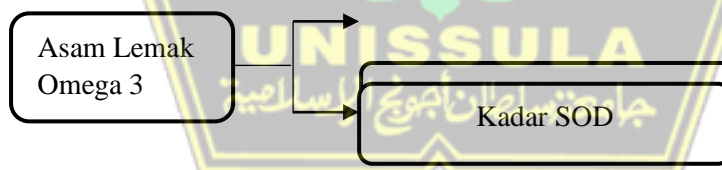
EPA dan DHA memiliki dampak menguntungkan terhadap kerja mitokondria. Omega-3 dapat menekan proses kematian sel neuron serta bersifat antiinflamasi. Selain itu, omega-3 berperan dalam melindungi sel terhadap tekanan oksidatif (62).





**Gambar 3.1.** Bagan Kerangka Teori

### 3.2. Kerangka Konsep



**Gambar 3.2.** Bagan Kerangka Konsep

### 3.3. Hipotesis

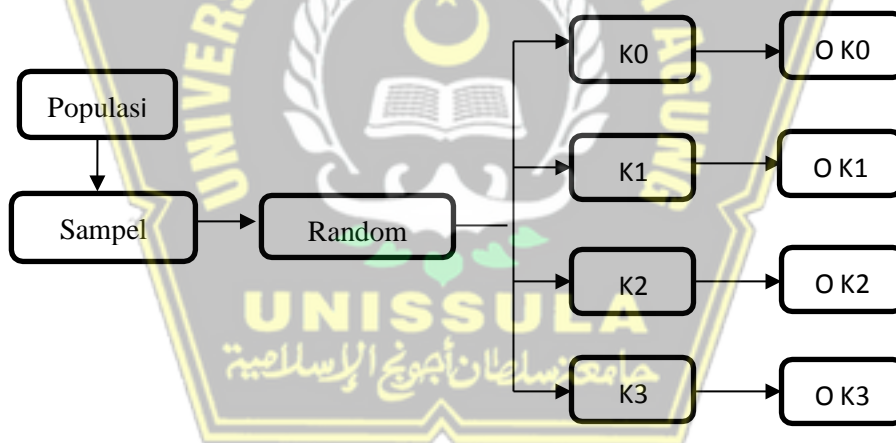
Asam lemak omega 3 dapat menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar SOD pada tikus putih jantan galur wistar dengan dislipidemia.

## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan eksperimen di laboratorium yang mengadopsi *post test only control group design*, dengan menggunakan tikus putih jantan galur Wistar sebagai subjek coba yang diinduksi dislipidemia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan kadar MDA dan SOD antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan setelah pemberian asam lemak omega-3.



**Gambar 4.1.** Desain Penelitian

Keterangan :

$K_0$  : Kelompok dengan pemberian pakan standar tanpa diinduksi dislipidemia

$K_1$  : Kelompok dengan pemberian pakan standar diinduksi dislipidemia dan tidak diberi asam lemak omega 3

$K_2$  : Kelompok dengan pemberian pakan standar diinduksi dislipidemia dan diberi asam lemak omega 3 sebesar 36 mg/kgBB

- $K_3$  : Kelompok dengan pemberian pakan standar diinduksi dislipidemia dan diberi asam lemak omega 3 sebesar 72 mg/kgBB
- $OK_0$  : Observasi kelompok kadar MDA dan SOD kelompok kontrol
- $OK_1$  : Observasi kelompok perlakuan 1
- $OK_2$  : Observasi kelompok perlakuan 2
- $OK_3$  : Observasi kelompok perlakuan 3

#### 4.2. Populasi

Populasi penelitian ini menggunakan tikus putih jantan galur wistar yang diperoleh dari *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

#### 4.3. Sampel

Metode *simple random sampling* digunakan dalam penentuan sampel serta kriteria inklusi, eksklusi, dan *drop out* harus terpenuhi.

##### 4.3.1. Kriteria Inklusi

1. Tikus dalam keadaan aktif, sehat, tingkah laku, dan aktivitas normal
2. Usia 2-3 bulan
3. Berat badan 150-200 gram

##### 4.3.2. Kriteria Eksklusi

1. Tidak terjadi abnormalitas profil lipid setelah diinduksi kuning telur puyuh

##### 4.3.3. Drop Out

1. Tikus mati saat penelitian

2. Tidak mau makan atau sakit saat penelitian berlangsung

#### **4.4. Besar Sampel**

Menurut pedoman WHO, ukuran sampel minimal adalah 5 ekor per kelompok dengan cadangan 10% (1 ekor), sehingga total jumlah sampel yang digunakan adalah 20 ekor dengan tambahan 4 ekor cadangan, atau 24 ekor sampel (63).

#### **4.5. Variabel dan Defenisi Operasional**

##### **4.5.1. Variabel Bebas**

Penelitian ini menggunakan dosis asam lemak omega 3 sebagai variabel bebas.

##### **4.5.2. Variabel Tergantung**

Penelitian ini menggunakan kadar MDA dan SOD sebagai variabel tergantung.

##### **4.5.3. Variabel Prakondisi**

Tikus dibuat dislipidemia selama 14 hari.

##### **4.5.4. Definisi Operasional**

- a. Asam Lemak Omega 3

Pada penelitian ini menggunakan suplementasi asam lemak omega 3 merek Wellness. Pemberian asam lemak omega 3 sebesar 36 mg/kgBB dan 72 mg/kgBB secara oral selama 14 hari setelah tikus diinduksi dislipidemia. Skala : Ordinal

b. Malondialdehida

MDA merupakan zat dialdehida sebagai produk akhir peroksidase lipid. Diperiksa pada hari ke 29 dengan mengukur kadar MDA menggunakan ELISA kit Rat MDA dengan satuan ng/L. Skala : Rasio.

c. Superoksida Dismutase

SOD suatu enzim endogen dalam tubuh yang paling pertama melawan ROS atau benda asing yang masuk ke tubuh. Diperiksa pada hari ke 29 dengan mengukur kadar SOD menggunakan ELISA kit Rat SOD dengan satuan ng/L. Skala : Rasio

#### 4.6. Instrumen dan Bahan Penelitian

##### 4.6.1. Instrumen Penelitian

Penelitian ini akan menggunakan Mikroskop, kandang hewan coba, pipet leukosit, kamar hitung improve neubaecur, objek glass, jarum oval (Gavage), spuit ukuran 1 cc, bak bedah, dissecting Set, tabung reaksi, pipet tetes, mikro plate, mikro pipet, sonde, yellow tipe, blue tipe, ELISA Reader, Fotometer darah, Spektrofotometer.

##### 4.6.2. Bahan

- a. Tikus wistar jantan umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram sebanyak 24 ekor
- b. Asam lemak omega 3



- c. Pakan pellet
- d. Sampel darah tikus
- e. Reagen dyasis
- f. ELISA kit Rat MDA
- g. ELISA kit Rat SOD
- h. EDTA 10%
- i. Larutan Turk
- j. Aquades

#### 4.7. Induksi Dislipidemia

Pemberian pakan pada hewan coba dislipidemia menggunakan pemberian kuning telur puyuh sebanyak 4 mL/kgBB/hari secara peroral selama 14 hari. Kuning telur puyuh mengandung kolesterol sebanyak 2.100,17 mg/100g, kandungan kolesterol tersebut lebih tinggi dibanding bahan makanan lain (64). Menurut Harini (2009) tikus memiliki kadar kolesterol total normal 10-54mg/dL. Menurut Schaerfer dkk (2008) kadar HDL darah tikus yang normal yaitu  $\geq 35$  mg/dL. Menurut Herwiyarirasanta (2010) kadar normal LDL pada tikus adalah 7-27,2 mg/dL (65). Menurut Bresnahan (2004) nilai normal TG pada tikus 26-145mg/dL (66). Pengukuran kadar profil lipid menggunakan alat spektrofotometer (67). Dislipidemia adalah gangguan di mana terjadi ketidaknormalan dalam kandungan lipid dalam darah, termasuk peningkatan kolesterol, LDL, dan/atau trigliserida, serta penurunan kadar HDL (52).

## 4.8. Cara Penelitian

### 4.8.1. Cara Persiapan Sebelum Perlakuan

- a. Sampel wajib memenuhi kriteria inklusi dan dipilih secara acak. Total 24 hewan coba akan diikutsertakan, yang terbagi menjadi 4 kelompok. Setiap kelompok akan memiliki 6 sampel, mencakup kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Sebelumnya, semua hewan akan mengalami adaptasi selama 7 hari.
- b. Sampel sejumlah 24 ekor tikus jantan galur wistar diaklimitasi di IBL Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
- c. Seluruh kelompok mendapat pakan standar yang terdiri dari komposisi protein (20-25%), lemak (10-12%), karbohidrat (45-55%), dan serat kasar (4%) dan pasokan air putih yang konsisten setiap harinya.

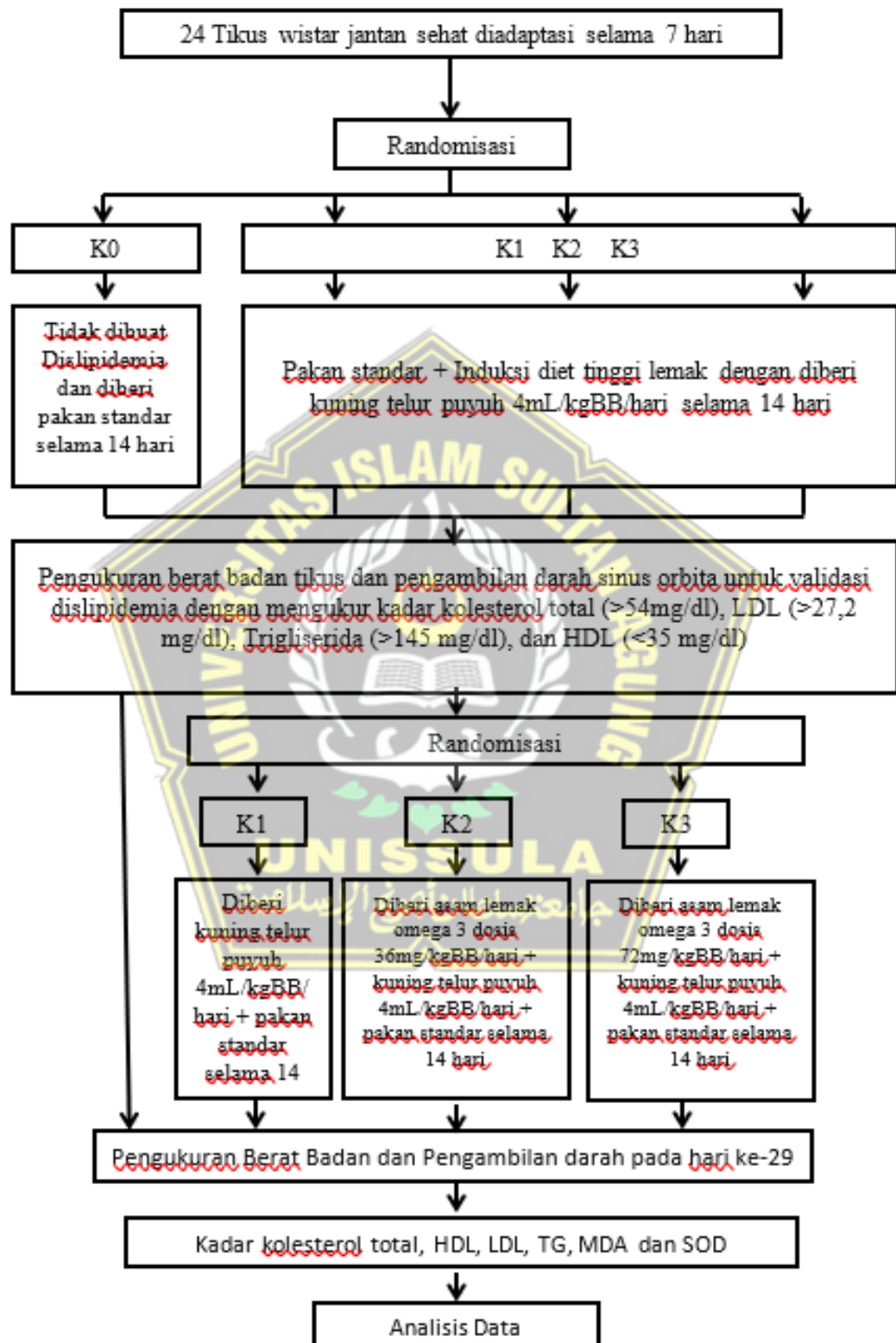
### 4.8.2. Prosedur Hewan Coba

Berikut adalah pengaturan pembagian kelompok:

- 1) Seluruh kelompok dilakukan pengukuran berat badan awal.
- 2) Kelompok 0 : 6 ekor tikus jantan wistar dengan pakan standard selama 28 hari tanpa diinduksi dislipidemia.
- 3) Kelompok 1 : 6 ekor tikus jantan wistar dengan pakan standard selama 28 hari dan diinduksi dislipidemia selama 14 hari tanpa pemberian asam lemak omega 3 selama 14 hari.

- 4) Kelompok 2 : 6 ekor tikus jantan wistar dengan pakan standard selama 28 hari dan diinduksi dislipidemia selama 14 hari dan pemberian asam lemak omega 3 dosis 36 mg/kgbb selama 14 hari.
- 5) Kelompok 3 : 6 ekor tikus jantan wistar dengan pakan standard selama 28 hari dan diinduksi dislipidemia selama 14 hari dan pemberian asam lemak omega 3 dosis 72 mg/kgbb selama 14 hari.
- 6) Pada hari ke-15, tikus jantan wistar kemudian diambil darahnya guna pemeriksaan kadar kolesterol total, HDL, LDL, dan TG.
- 7) Pemberian induksi dyslipidemia dengan kuning telur puyuh dan pemberian asam lemak omega 3 menggunakan sonde.
- 8) Kelompok yang tidak diberi induksi dislipidemia dan tidak diberi asam lemak omega 3 tetap diberi perlakuan dengan sonde.
- 9) Pada hari ke-29, tikus jantan wistar dilakukan pengukuran berat badan kemudian diambil darahnya guna pemeriksaan kadar profil lipid, MDA dan SOD.

#### 4.9. Alur Penelitian



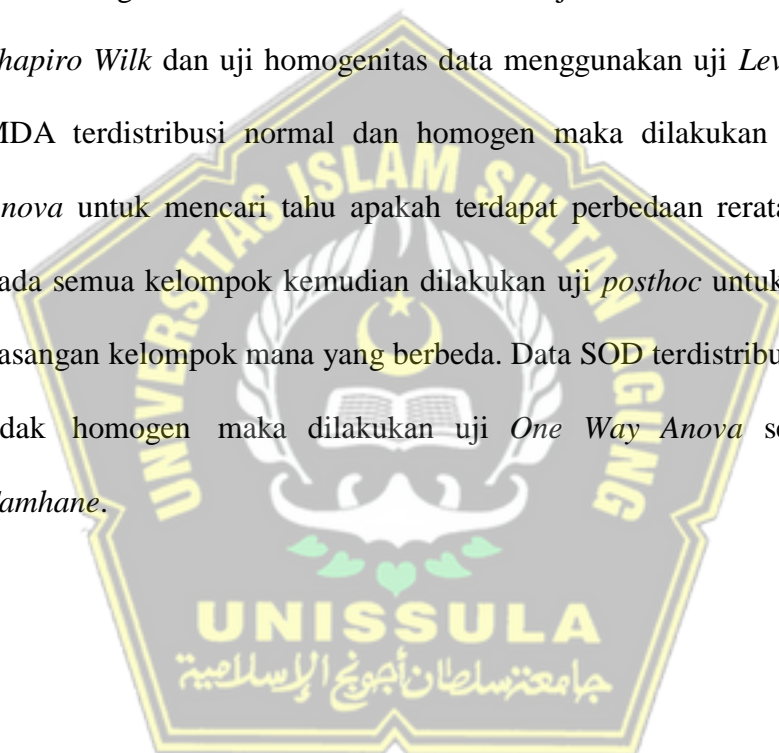
Gambar 4.2. Bagan Alur Penelitian

#### 4.10. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di IBL Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang Juli - Agustus 2023.

#### 4.11. Analisis Hasil

Data rerata kadar MDA dan SOD ditampilkan secara deskriptif dalam tabel dan grafik. Kemudian data MDA diuji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas data menggunakan uji *Levene test*. Data MDA terdistribusi normal dan homogen maka dilakukan uji *One Way Anova* untuk mencari tahu apakah terdapat perbedaan rerata kadar MDA pada semua kelompok kemudian dilakukan uji *posthoc* untuk mencari tahu pasangan kelompok mana yang berbeda. Data SOD terdistribusi normal dan tidak homogen maka dilakukan uji *One Way Anova* selanjutnya uji *Tamhane*.



## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 5.1. Hasil Penelitian

Selama penelitian tidak didapatkan tikus yang mati atau dieksklusi.

Hasil penelitian tersebut tertera pada Tabel 5.1, Tabel 5.2, Tabel 5.3, Tabel 5.4, Tabel 5.5, Tabel 5.6, Gambar 5.1 dan Gambar 5.2.

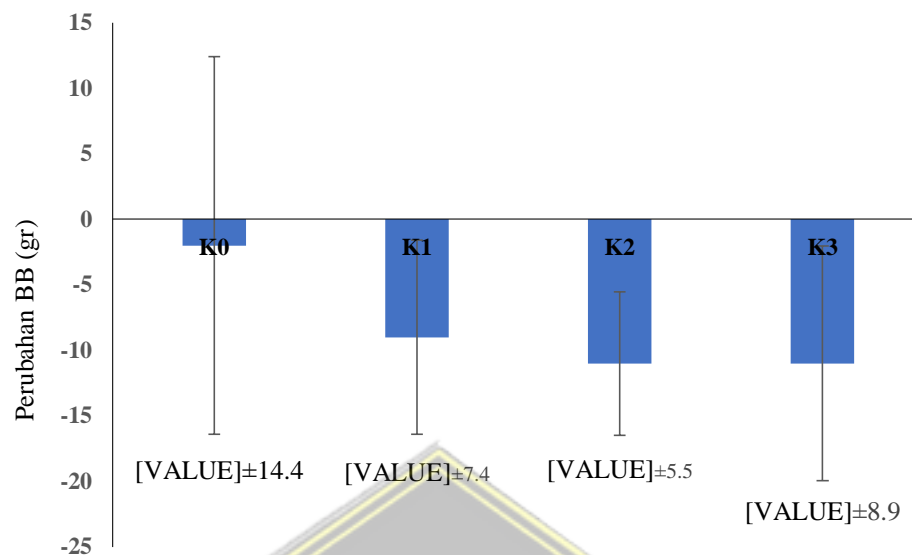
**Tabel 5.1. Hasil analisis rerata, uji normalitas, uji homogenitas dan uji beda perubahan BB pra dan post perlakuan Omega-3 antar kelompok**

| Perubahan BB (gr)    | Kelompok     |             |             |             | <i>p-value</i> |
|----------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
|                      | K0           | K1          | K2          | K3          |                |
| Rerata±SD            | -2,00 ± 14,4 | -9,00 ± 7,4 | -11,0 ± 5,5 | -11,0 ± 8,9 |                |
| <i>Shapiro Wilk*</i> | 0,269*       | 0,777*      | 0,135*      | 0,377*      |                |
| <i>Levene test</i>   |              |             |             |             | 0,279**        |
| <i>One way anova</i> |              |             |             |             | 0,427          |

Keterangan: \* = *p-value*

Hasil penelitian mendapatkan bahwa tiap kelompok mengalami penurunan BB post perlakuan omega-3. Kelompok K2 dan K3 mengalami penurunan BB masing-masing sebesar  $11 \pm 5,5$  dan  $11 \pm 8,9$  gr, penurunan BB tersebut tampak lebih tinggi daripada penurunan BB pada kelompok K1 ( $9,00 \pm 7,4$  gr) dan K0 ( $2,00 \pm 14,4$  gr). Deskripsi rerata perubahan BB pra dan post perlakuan omega-3 antar kelompok juga dapat dilihat pada grafik berikut:



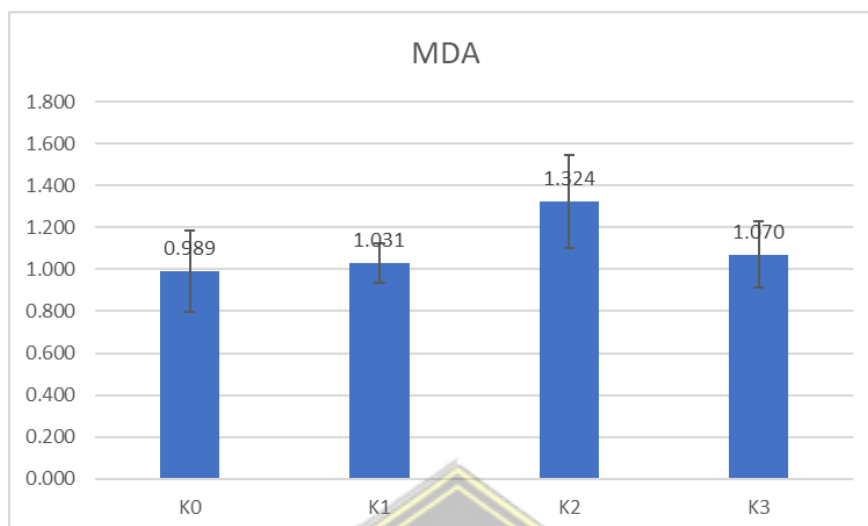


**Gambar 5.1.** Rerata perubahan BB pra dan post perlakuan omega-3 antar kelompok

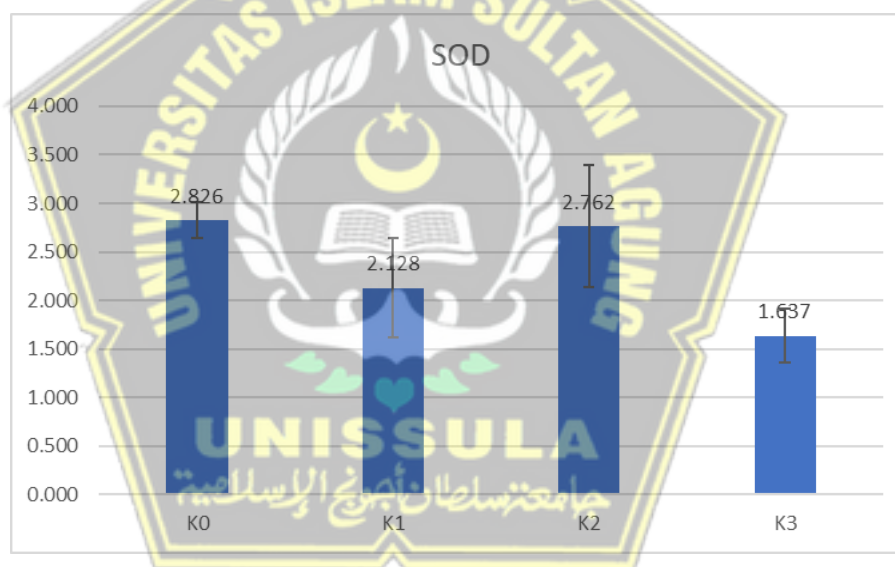
Hasil analisis normalitas sebaran data menggunakan uji *Shapiro Wilk* diperoleh nilai  $p > 0,05$  untuk tiap-tiap kelompok, menandakan bahwa perubahan BB pada keempat kelompok semuanya normal. Analisis homogenitas varian dengan uji Levene juga diperoleh nilai  $p > 0,05$  yaitu 0,279 menandakan bahwa varian data perubahan BB sebelum dan setelah perlakuan omega-3 homogen. Berikutnya dengan uji *one way anova* diperoleh nilai  $p$  sebesar 0,427 ( $p > 0,05$ ) sehingga dinyatakan tidak terdapat perbedaan perubahan BB pra dan post perlakuan omega-3 yang signifikan antara kelompok K0, K1, K2 dan K3.

**Tabel 5.2. Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas pada Kadar Kolesterol Total, HDL, LDL, TG, Uji Beda**

| Variabel  | Kelompok  |           |           |           | Sig.(p)  |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|   | K0<br>N=5 | K1<br>N=5 | K2<br>N=5 | K3<br>N=5 |          |
| <b>Kadar KT</b>   |           |           |           |           |          |
| Mean  | 23.660    | 59.364    | 50.122    | 56.736    |          |
| Std.deviiasi  | 10.716    | 21.329    | 13.974    | 3.917     |          |
| <i>Shapiro Wilk</i>   | 0.198*    | 0.818*    | 0.080*    | 0.103*    |          |
| <i>Levene Test</i>  |           |           |           |           | 0.006**  |
| <i>One Way Anova</i>  |           |           |           |           | 0.004*** |
| <b>Kadar HDL</b>  |           |           |           |           |          |
| Mean  | 23.582    | 171.958   | 93.398    | 185.182   |          |
| Std.deviiasi  | 6.389     | 91.427    | 74.252    | 24.359    |          |
| <i>Shapiro Wilk</i>   | 0.984*    | 0.505*    | 0.063*    | 0.458*    |          |
| <i>Levene Test</i>  |           |           |           |           | 0.003**  |
| <i>One way anova</i>  |           |           |           |           | 0.002*** |
| <b>Kadar LDL</b>  |           |           |           |           |          |
| Mean  | 92.702    | 212.754   | 54.920    | 21.636    |          |
| Std.deviiasi  | 26.050    | 74.166    | 39.437    | 6.661     |          |
| <i>Shapiro Wilk</i>   | 0.228*    | 0.785*    | 0.042*    | 0.471*    |          |
| <i>Levene Test</i>  |           |           |           |           | 0.007**  |
| <i>Kruskal Wallis</i>   |           |           |           |           | 0.002*** |
| <b>Kadar TG</b>   |           |           |           |           |          |
| Mean  | 85.482    | 193.220   | 149.638   | 190.714   |          |
| Std.deviiasi  | 23.024    | 86.095    | 65.615    | 41.656    |          |
| <i>Shapiro Wilk</i>   | 0.692*    | 0.493*    | 0.030*    | 0.026*    |          |
| <i>Levene Test</i>  |           |           |           |           | 0.059**  |
| <i>Kruskal Wallis</i>   |           |           |           |           | 0.017*** |
| <b>Kadar MDA</b>  |           |           |           |           |          |
| Mean  | 0.989     | 1.030     | 1.324     | 1.069     |          |
| Std.deviiasi  | 0.193     | 0.095     | 0.223     | 0.157     |          |
| <i>Shapiro Wilk</i>   | 0.462*    | 0.763*    | 0.989*    | 0.398*    |          |
| <i>Levene Test</i>  |           |           |           |           | 0.382**  |
| <i>One Way Anova</i>  |           |           |           |           | 0.033*** |
| <b>Kadar SOD</b>  |           |           |           |           |          |
| Mean  | 2.825     | 2.128     | 2.762     | 1.637     |          |
| Std.deviiasi  | 0.185     | 0.510     | 0.627     | 0.283     |          |
| <i>Shapiro Wilk</i>   | 0.731*    | 0.419*    | 0.414*    | 0.222*    |          |
| <i>Levene Test</i>  |           |           |           |           | 0.019    |
| <i>One Way Anova</i>  |           |           |           |           | 0.002*** |
| <b>Keterangan:</b> *Normal $p > 0,05$ **Homogen $p > 0,05$ ***Signifikan $p < 0,05$ |           |           |           |           |          |



**Gambar 5.2.** Grafik Rerata Kadar MDA



**Gambar 5.3.** Grafik Rerata Kadar SOD

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa rerata kadar MDA tertinggi pada kelompok K2 yang diberi pakan standar dan diinduksi dislipidemia dan mendapat omega 3 dosis 36/kgBB/hari (1.324 ppm). Kelompok K0 memperoleh kadar MDA terendah (0.989 ppm) dengan pemberian pakan standar tanpa diinduksi dislipidemia, kemudian diikuti oleh kelompok K1 dengan pemberian pakan *standard* dan diinduksi dislipidemia namun tidak

diberi omega-3, lalu kelompok K3 dengan pemberian pakan standar dan diinduksi dislipidemia serta diberi asam lemak omega 3 dosis 72mg/kgBB/hari. Uji *One Way Anova* menunjukkan nilai p-value 0.033 ( $p < 0.05$ ) maka terdapat perbedaan bermakna semua kelompok.

Rerata kadar SOD tertinggi pada tabel 5.2 yaitu pada kelompok K0 yang diberi pakan standar tanpa diinduksi dislipidemia (2.825 ng/ml). Kelompok perlakuan K3 dengan pemberian asam lemak omega-3 dosis 72mg/kgBB/hari dengan diinduksi dislipidemia memperoleh rerata kadar SOD terendah (1.637 ng/ml), kemudian berturut-turut diikuti oleh kelompok K1 dengan pemberian pakan standar serta diinduksi dislipidemia dan kelompok K2 dengan pemberian pakan *standard* diinduksi dislipidemia dan diberi asam lemak omega-3 dosis 36mg/kgBB. Uji *One Way Anova* menunjukkan nilai p-value 0.002 ( $p < 0.05$ ) maka terdapat perbedaan bermakna semua kelompok.

### 5.1.1. Perbedaan Kadar Profil Lipid dan Berat Badan Antar Kelompok

Perbedaan kadar Kolesterol Total antar 2 kelompok diketahui dengan uji *Pos Hoc Tamhane* seperti yang disajikan di tabel 5.3.

**Tabel 5.3. Perbedaan Kadar Kolesterol Total Antar 2 Kelompok**

| <b>Kelompok</b> | <b>p-Value</b> |
|-----------------|----------------|
| K0 vs K1        | 0.092          |
| K0 vs K2        | 0.064          |
| K0 vs K3        | 0.008*         |
| K1 vs K2        | 0.971          |
| K1 vs K3        | 1.000          |
| K2 vs K3        | 0.930          |

\*Uji *Pos Hoc Tamhane* dengan nilai signifikan  $p < 0.05$

Perbedaan kadar HDL antar 2 kelompok diketahui dengan uji

*Pos Hoc Tamhane* seperti yang disajikan di tabel 5.4.

**Tabel 5.4. Perbedaan Kadar HDL Antar 2 Kelompok**

| Kelompok | <i>p-Value</i> |
|----------|----------------|
| K0 vs K1 | 0.125          |
| K0 vs K2 | 0.480          |
| K0 vs K3 | 0.000*         |
| K1 vs K2 | 0.686          |
| K1 vs K3 | 1.000          |
| K2 vs K3 | 0.256          |

\*Uji *Pos Hoc Tamhane* dengan nilai signifikan  $p < 0.05$

Perbedaan kadar LDL antar 2 kelompok diketahui dengan uji

*Mann Whitney* seperti yang disajikan di tabel 5.5.

**Tabel 5.5. Perbedaan Kadar LDL Antar 2 Kelompok**

| Kelompok | <i>p-Value</i> |
|----------|----------------|
| K0 vs K1 | 0.016*         |
| K0 vs K2 | 0.175          |
| K0 vs K3 | 0.009*         |
| K1 vs K2 | 0.016*         |
| K1 vs K3 | 0.009*         |
| K2 vs K3 | 0.028*         |

\*Uji *Mann Whitney* dengan nilai signifikan  $p < 0.05$

Perbedaan kadar TG antar 2 kelompok diketahui dengan uji

*Mann Whitney* seperti yang disajikan di tabel 5.6.

**Tabel 5.6. Perbedaan Kadar TG Antar 2 Kelompok**

| Kelompok | <i>p-Value</i> |
|----------|----------------|
| K0 vs K1 | 0.016*         |
| K0 vs K2 | 0.028*         |
| K0 vs K3 | 0.009*         |
| K1 vs K2 | 0.602          |
| K1 vs K3 | 0.917          |
| K2 vs K3 | 0.117          |

\*Uji *Mann Whitney* dengan nilai signifikan  $p < 0.05$

Perbedaan kadar BB antar 2 kelompok diketahui dengan uji

*Mann Whitney* seperti yang disajikan di tabel 5.7.

**Tabel 5.7. Perbedaan Kadar BB Antar 2 Kelompok**

| Kelompok | <i>p-Value</i> |
|----------|----------------|
| K0 vs K1 | 0.142          |
| K0 vs K2 | 0.166          |
| K0 vs K3 | 0.288          |
| K1 vs K2 | 0.729          |
| K1 vs K3 | 0.650          |
| K2 vs K3 | 0.817          |

\*Uji Mann Whitney dengan nilai signifikan  $p < 0.05$

### 5.1.2. Perbedaan Kadar MDA Antar Kelompok

Perbedaan kadar MDA antar 2 kelompok diketahui dengan uji

*Pos Hoc* seperti yang disajikan di tabel 5.8.

**Tabel 5.8. Perbedaan Kadar MDA Antar 2 Kelompok**

| Kelompok | <i>p-Value</i> |
|----------|----------------|
| K0 vs K1 | 0.981          |
| K0 vs K2 | 0.035*         |
| K0 vs K3 | 0.884          |
| K1 vs K2 | 0.073          |
| K1 vs K3 | 0.984          |
| K2 vs K3 | 0.138          |

\*Uji *Pos Hoc* dengan nilai signifikan  $p < 0.05$

Uji *Pos Hoc* pada tabel 5.8 bahwa kadar MDA pada kelompok K0 ditemukan perbedaan signifikan terhadap kelompok K2 dengan nilai *p-value* 0.035. Sedangkan kelompok K0 tidak berbeda signifikan terhadap kelompok K1 dengan nilai *p-value* 0.981, kelompok K0 terhadap kelompok K3 dengan nilai *p-value* 0.884, kelompok K1 terhadap kelompok K2 dengan nilai *p-value* 0.073, kelompok K1 terhadap kelompok K3 dengan nilai *p-value* 0.984, dan kelompok K2 terhadap kelompok K3 dengan nilai 0.138. Maka disimpulkan pemberian asam lemak omega-3 dengan dosis



36mg/kgBB dan 72mg/kgBB tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA pada tikus dislipidemia.

### 5.1.3. Perbedaan Kadar SOD Antar Kelompok

Perbedaan kadar SOD antar 2 kelompok diketahui dengan uji *post hoc Tamhane* seperti yang disajikan di tabel 5.9.

**Tabel 5.9. Perbedaan Kadar SOD Antar 2 Kelompok**

| Kelompok | <i>p-Value</i> |
|----------|----------------|
| K0 vs K1 | 0.190          |
| K0 vs K2 | 1.000          |
| K0 vs K3 | 0.001*         |
| K1 vs K2 | 0.533          |
| K1 vs K3 | 0.292          |
| K2 vs K3 | 0.071          |

\*Uji *post hoc Tamhane* dengan nilai signifikan  $p < 0.05$

Hasil uji *post hoc Tamhane* pada tabel 5.9 menunjukkan kadar SOD pada kelompok K0 tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok K1 dengan nilai *p-value* 0.190 dan kelompok K2 dengan nilai *p-value* 1.000 sedangkan terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok K3 dengan nilai *p value* 0.001 ( $p < 0.05$ ). Kelompok K1 tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok K2 dengan nilai *p value*  $p = 0.533$  ( $p < 0.05$ ) dan K3 dengan nilai *p value*  $p = 0.492$ . Kelompok K2 dengan kelompok K3 tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai *p value*  $p = 0.071$  ( $p < 0.05$ ). Berdasarkan data tersebut diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian asam lemak omega-3 dengan dosis 36mg/kgBB/hari dan dosis 72mg/kgBB/hari tidak berpengaruh terhadap peningkatan

kadar SOD pada tikus jantan galur *wistar* yang diinduksi dislipidemia.

## 5.2. Pembahasan

Pemeriksaan Berat Badan (BB) tikus diperiksa pada hari ke-15 dan hari ke-29. Pemeriksaan profil lipid (kadar kolesterol, HDL dan LDL dan Trigliserida) tikus diperiksa pada hari ke-15. Hari ke-29 pemeriksaan kadar MDA, SOD dan profil lipid. Tikus jantan galur *wistar* mempunyai kemiripan dengan manusia dalam hal fisiologi, anatomi, dan banyak gejala dan kondisi manusia yang dapat direplikasikan pada tikus sehingga dipilih untuk penelitian ini.

Kondisi dislipidemia mengakibatkan peningkatan akumulasi lipid di hati, sehingga mengurangi kemampuan tubuh dalam menurunkan lemak darah (72). Akumulasi kolesterol dalam sel endotel, hepatosit, leukosit, eritrosit, dan trombosit memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan mengurangi mekanisme pertahanan antioksidan (73). Kondisi ini mengakibatkan stress oksidatif dan berpengaruh terhadap perubahan tubuh (74). Konsumsi makanan yang tinggi kolesterol dan tinggi karbohidrat menyebabkan perubahan profil lipid, stress oksidatif, dan inflamasi.(75) Kelompok K1, K2, K3 menunjukkan abnormalitas profil lipid akibat pemberian diet tinggi lemak menggunakan kuning telur puyuh sebanyak 4ml/kgBB/hari dengan cara disonde selama 14 hari.

Konsumsi tinggi lemak mengakibatkan peningkatan *Lipopolysaccharides* (LPS) plasma serta mengaktifkan *toll-like receptor* 4

(TLR4) sehingga menyebabkan peningkatan kadar sitokin inflamasi, seperti interleukin (IL-6, IL-17 dan TNF- $\alpha$ ) yang dapat memicu peningkatan ROS (76). Beberapa penelitian menyebutkan umlah ROS dapat dinetralkan dengan konsumsi antioksidan dari luar tubuh seperti asam lemak omega-3. Asam lemak omega-3 memiliki kandungan antiinflamasi dan antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas di dalam tubuh dan diharapkan mencegah peningkatan kadar MDA dan mencegah penurunan kadar SOD.

Hasil pemeriksaan kadar MDA pada kelompok K1 yang diinduksi dislipidemia tanpa pemberian asam lemak omega-3 mengalami peningkatan dibanding dengan kelompok K0. Namun kelompok K3 dan K2 diberi dosis asam lemak omega 3 justru mengalami peningkatan kadar MDA seperti pada tabel 5.2. Kondisi dislipidemia akan memicu terjadinya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah reaksi antara radikal bebas dengan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang terdapat pada membran sel dan LDL. Asam lemak tak jenuh ganda mengalami peroksidasi kemudian membentuk produk yang toksik bagi tubuh yaitu MDA (77).

Kadar MDA kelompok yang diinduksi dislipidemia dan mendapat asam lemak omega 3 dengan dengan dosis 36mg/kgBB dan 72mg/kgBB justru terjadi peningkatan seperti pada tabel 5.2. Efek omega 3 terhadap lipid dan lipoprotein plasma umumnya dapat menurunkan kadar trigliserida 20-50% orang sehat, penderita hipertrigliseridaemia maupun diabetes. Asam lemak golongan PUFA yang banyak terkandung pada minyak ikan adalah asam lemak omega-3 terutama EPA dan DHA juga berperan baik

pada metabolisme mikrosomal dan berperan sebagai antioksidan (78). Sebaliknya terdapat penelitian lain yang menyebutkan pemberian asam lemak omega-3 dosis kecil justru dapat menambah perburukan malnutri dan inflamasi (75). Dalam penelitian ini MDA tidak mengalami penurunan kemungkinan karena beberapa faktor. Dapat diduga berhubungan dengan jalur pembentukan MDA. MDA terbentuk melalui jalur enzimatik dan non enzimatik. Jalur non enzimatik adalah jalur yang melalui peroksidasi lipid sehingga berhubungan dengan kadar lipid. Jika profil lipid dapat diperbaiki maka MDA yang terbentuk melalui jalur peroksidasi lipid akan mengalami penurunan. Selain ini MDA terbentuk melalui jalur enzimatik yaitu jalur asam arakidonat yang sangat dipengaruhi faktor stres (27)(28). Pada penelitian ini kemungkinan terbentuknya MDA melalui jalur enzimatik ini yang belum dapat dikontrol dan diturunkan. Pada penelitian ini asam lemak omega-3 yang digunakan berasal dari minyak ikan. Terdapat penelitian yang menyebutkan bahwa konsumsi minyak ikan meningkatkan status stress oksidatif karena terjadinya hiperoksidasi membran fosfor dan menurunnya system pertahanan antioksidan dalam *tocopherol* dibandingkan dengan tikus yang mendapatkan minyak safflower (50). Penelitian lain juga menyebutkan konsumsi DHA dosis terlalu tinggi meningkatkan risiko gangguan plasenta sehingga menyebabkan preeklampsia (49). Pada table 5.1 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna BB pra dan post perlakuan asam lemak omega-3 pada semua kelompok, meskipun demikian tidak menutup kemungkinan adanya perbedaan massa lemak tubuh tikus yang

pada penelitian ini tidak diperiksa. Penumpukan jaringan adiposa dapat menyebabkan produksi ROS berlebihan dan menyebabkan meningkatkan sitokin pro inflamasi yang juga akhirnya akan menyebabkan stress oksidatif meningkat (24). Selain itu, faktor genetik tikus belum dapat disingkirkan. Faktor lingkungan dan factor genetic berpengaruh terhadap kondisi stress oksidatif yang ditandai dengan MDA dan SOD (76). Berdasarkan data diatas dapat disimpulkan pemberian asam lemak omega-3 dosis 36mg/kgBB/hari dan 72mg/kgBB/hari tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA tikus dislipidemia.

Dislipidemia secara signifikan meningkatkan ROS dan menurunkan antioksidan seperti SOD, menginduksi sekresi sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF yang dapat menambah kerusakan parenkim hepar dan menginduksi apoptosis. Respon inflamasi terus meningkat seiring keluarnya sitokin proinflamasi, seperti TNF, IL-6, dan IL-1 $\beta$ , beserta faktor pertumbuhan seperti PDGF, CTGF, TGF- $\beta$  dan IL-13. SOD merupakan enzim yang dapat menekan ROS dengan mekanisme menghasilkan oksigen molekuler dari oksidasi hidrogen peroksida yang disebut disproporsionasi. Aktivitas enzim SOD bergantung pada konformasi structural dari tiga domain esensial, bagian heme pada sisi aktif, ikatan NADPH yang tereduksi dalam domain pengikatan NADPH dan struktur sekunder kompleks yang dibentuk oleh jalinan dan jalinan loop peptida panjang selama tetramerisasi. Terjadinya peningkatan ukuran dan jumlah jaringan adiposa akibat dislipidemia menghantarkan produksi sitokin pro inflamatori salah satunya

IL-6 dan hal ini menyebabkan stress oksidatif yang akan mengaktivasi Bax pada mitokondria sehingga terjadi pelepasan *cytochrome-c* dan menurunnya produksi SOD (80). Asam lemak omega-3 berperan penting ekspresi gen PPARs sebagai antioksidan yang diharapkan dapat melawan kondisi stress oksidatif (79).

Hasil pemeriksaan kadar SOD pada kelompok K2 yang diinduksi dislipidemia dengan pemberian asam lemak omega 3 dosis 36 mg/kgBB/hari mengalami peningkatan yang signifikan dibanding dengan kelompok kontrol (K0), kelompok yang diberi pakan tanpa diinduksi dislipidemia (K1) dan yang diberi asam lemak omega 3 dosis 72 mg/kgBB/hari (K3) seperti pada tabel 5.2.

Pemberian asam lemak omega-3 dapat meningkatkan *gen nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2)* yang berperan dalam peningkatan sintesis antioksidan endogen dengan meningkatkan enzim-enzim antioksidan seperti SOD, *gluthation peroxidase* dan katalase (53). Kadar SOD pada kelompok yang diinduksi dislipidemia dan pemberian asam lemak omega 3 dengan dosis 36 mg/kgBB/hari lebih meningkat dibanding dengan dosis 72 mg/kgBB/hari seperti pada tabel 5.2. Sehubungan dengan hasil tersebut terdapat penelitian lain yang menyebutkan pemberian DHA yang terlalu tinggi yang bersumber dari minyak ikan akan menyebabkan peradangan dan stress oksidatif (30). Hal ini dapat berhubungan dengan kadar SOD yang lebih rendah pada kelompok K3 yang mendapat asam lemak omega-3 72mg/kgBB/hari. Asam lemak



golongan PUFA yang banyak terkandung pada minyak ikan adalah asam lemak omega-3 terutama EPA dan DHA yang memiliki efek kesehatan bagi tubuh. Sebaliknya terdapat penelitian yang menyebutkan bahwa konsumsi minyak ikan meningkatkan status stress oksidatif karena terjadinya hiperoksidasi membran fosfor dan menurunnya system pertahanan antioksidan dalam *tocopherol* dibandingkan dengan tikus yang mendapatkan minyak safflower(50). Terdapat penelitian yang menyebutkan bahwa asam lemak omega-3 dapat optimal fungsinya dalam meningkatkan antioksidan apabila dikombinasikan dengan vitamin E (79). Kemungkinan hasil akhir penelitian ini juga dipengaruhi oleh tidak ada perbedaan bermakna BB pra dan post perlakuan asam lemak omega-3 sebagaimana pada tabel 5.1, sehingga faktor genetik tikus diduga mempengaruhi hasil penelitian ini. Peneliti hanya melakukan pemeriksaan kolesterol, LDL, Trigliseridaa dan HDL pada beberapa sampel setelah akhir perlakuan sehingga diharapkan dapat dilakukan pemeriksaan profil lipid seluruh sampel penelitian setelah perlakuan. Berdasarkan data diatas dapat disimpulkan pemberian asam lemak omega-3 dosis 36mg/kgBB/hari secara deskriptif dapat meningkatkan kadar SOD namun secara statistic tidak berpengaruh terhadap peningkatan kadar SOD pada tikus dislipidemia sedangkan pemberian asam lemak omega-3 dosis 72mg/kgBB/hari tidak berpengaruh terhadap peningkatan kadar SOD tikus dislipidemia.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Kesimpulan

- 6.1.1.** Pemberian asam lemak omega 3 dosis 36mg/kgBB/hari dan 72mg/kgBB/hari tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA dan tidak berpengaruh terhadap peningkatan kadar SOD pada tikus dislipidemia.
- 6.1.2.** Pada kelompok kontrol rerata kadar MDA adalah  $0.989 \pm 0.193$  nmol/ml dan rerata kadar SOD adalah  $2.825 \pm 0.185$  ng/ml.
- 6.1.3.** Pada kelompok tikus dislipidemia tanpa pemberian asam lemak omega-3 rerata kadar MDA adalah  $1.030 \pm 0.095$  nmol/ml dan rerata kadar SOD adalah  $2.128 \pm 0.510$  ng/ml.
- 6.1.4.** Pada kelompok tikus dislipidemia dan diberi asam lemak omega-3 dosis 36mg/kgBB/hari rerata kadar MDA adalah  $1.324 \pm 0.223$  nmol/ml dan rerata kadar SOD adalah  $2.762 \pm 0.627$  ng/ml.
- 6.1.5.** Pada kelompok tikus dislipidemia dan diberi asam lemak omega-3 dosis 72mg/kgBB/hari rerata kadar MDA adalah  $1.069 \pm 0.157$  nmol/ml dan rerata kadar SOD adalah  $1.637 \pm 0.283$  ng/ml.
- 6.1.6.** Terdapat perbedaan yang signifikan rerata kadar MDA pada kelompok kontrol terhadap kelompok tikus dislipidemia yang mendapatkan asam lemak omega3 dosis 36mg/kgBB/hari dan terdapat perbedaan yang signifikan rerata kadar SOD pada kelompok

kontrol terhadap kelompok tikus dislipidemia yang mendapatkan asam lemak omega3 dosis 72mg/kgBB/hari.

## 6.2. Saran

- 6.2.1. Perlu dilakukan penelitian kadar MDA dan SOD pre dan post perlakuan asam lemak omega-3.
- 6.2.2. Perlu dilakukan penelitian dengan pemeriksaan profil lipid pre dan post perlakuan asam lemak omega-3.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Wahjuni S. Dislipidemia Menyebabkan Stress Oksidatif Ditandai oleh Meningkatnya Malondialdehid. Denpasar: Udayana University Press; 2015.
2. Krisnansari D, Kartasurya MI, Rahfiludin MZ. Suplementasi Vitamin E dan Profil Lipid Penderita Dislipidemia: Studi Pada Pegawai Rumah Sakit Profesor Dokter Margono Soekarjo Purwokerto. Pemberian Cairan Karbohidrat Elektrolit, Status Hidrasi dan Kelelahan pada Pekerja Wanita. 2012;46(1):6–11.
3. Berawi KN, Agverianti T. Efek aktivitas fisik pada proses pembentukan radikal bebas sebagai faktor risiko aterosklerosis. Jurnal Majority. 2017;6(2):86–91.
4. Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M, Samavat T, Sharifi F, Larijani B, Fakhrzadeh H. Prevalence of Dyslipidemia in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. Int J Prev Med. 2014;5.
5. Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. J Clin Lipidol. 2012;6(4):325–30.
6. Lin CF, Chang YH, Chien SC, Lin YH, Yeh HY. Epidemiology of Dyslipidemia in the Asia Pacific Region. Int J Gerontol. 2018;12(1):2–6.
7. PERKENI. Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019. PB Perkeni. 2019;9.
8. Wahjuni S. Superoksida Dismutase (SOD) Sebagai Prekursor Antioksidan Endogen pada Stress Oksidatif. Denpasar: Udayana University Press; 2015.
9. Dr. Ir. Sri Wahjuni MK. Dislipidemia Menyebabkan Stress Oksidatif Ditandai dengan Malondialdehida. Buku. 2015;
10. Hartono RI, Simanjuntak K. Efektivitas pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar kolesterol total pada tikus galur wistas (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Jurnal Kedokteran Syiah Kuala. 2022;10(3):26–32.
11. Heshmati J, Morvaridzadeh M, Maroufizadeh S, Akbari A, Yavari M, Amirinejad A, et al. Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2019;149:104462.
12. Fonda G, Pranata R, Deka H. Role of Omega-3 Fatty Acids in Dyslipidemia and Cardiovascular Diseases. Jurnal Kardiologi Indonesia •. 2016;37(4):213–35.

13. Lichtman RR, Taylor SE, Wood J V, Lichtman RR, Taylor SE, Wood J V. Omega-3 fatty acids reduce obesity-induced tumor progression independent of GPR120 in a mouse model of postmenopausal breast cancer. *Health and Human Services*. 2016;7332(March):3504–13.
14. Srimati M, Kusharto CM, Tanziha I, Suseno SH. Konsumsi Minyak Ikan Lele (*Clarias gariepinus*) yang Diperkaya Omega 3 Memperbaiki Low Density Lipoprotein (LDL) dan Kolesterol Total pada Lansia. *Jurnal Gizi dan Pangan*. 2017 Jul;12.
15. Lestiono, Amitasari Damayanti AKF. EFEK PENGGUNAAN KAPSUL MARINE OMEGA-3 TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA PADA PASIEN HIPERLIPIDEMIA. *Pharmacy Science*. 2019;2(1):97–101.
16. SZ H, Fauzar, Zulkarnain, M R. Pengaruh Pemberian Suplemen Omega 3 terhadap kadar TNF-alpha serum, Massa Otot, Kekuatan Otot, dan Performa pasien PPOK. *Indonesian Jurnal Chest*. 2019;6(2).
17. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*. 2018;54(4):287–93.
18. Puspwardojo I, Ngestiningsih D, Johan A. Pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella Sativa*) terhadap kadar superoxide dismutase (Sod) plasma pada tikus sprague. *Universitas Diponegoro*. 2016;5(4):791–9.
19. Sheilaadji MU, Listiawan MY, Ervianti E. Hubungan Kadar Antioksidan Superoxide Dismutase ( SOD ) dengan Indeks Bakterial ( IB ) pada Pasien Kusta Baru Tipe Multibasiler ( MB ) tanpa Reaksi ( Correlation of Superoxide Dismutase ( SOD ) Antioxidant Level with Bacterial Index ( IB ) in New Multibac. *Jurnal Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2019;31(3):100–9.
20. Simanjuntak EJ, Zulham Z. Superoksida Dismutase (Sod) Dan Radikal Bebas. *Jurnal Keperawatan Dan Fisioterapi (Jkf)*. 2020;2(2):124–9.
21. Yunarsa IPPA. Kadar Antioksidan Superoksida Dismutase ( SOD ) Hati Tikus Pada Aktivitas Fisik Berat. *Jurnal Medika Udayana*. 2018;7(4):143–7.
22. WRESDIYATI TUTIK, ASTAWAN MADE, HASTANTI LY. Profil Imunohistokimia Superoksida Dismutase (SOD) pada Jaringan Hati Tikus dengan Kondisi Hiperkolesterolemia. *Hayati*. 2006;13(3):85–9.
23. Kim SH, Kim SH, Lee JH, Lee BH, Yoon HJ, Shin DH, et al. Superoxide dismutase gene (SOD1, SOD2, and SOD3) polymorphisms and antituberculosis drug-induced hepatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;7(1):88–91.



24. Damayanthi E, Anwar F. Jurnal Gizi Indonesia Status antioksidan dan oksidatif laki-laki yang mengalami kegemukan dengan pemberian minuman rosela ungu. *Jurnal Gizi Indonesia*. 2019;7(2):76–85.
25. Situmorang N, Zulham Z. Malondialdehyde (Mda) (Zat Oksidan Yang Mempercepat Proses Penuaan). *Jurnal Keperawatan Dan Fisioterapi (Jkf)*. 2020;2(2):117–23.
26. Anggraeni S, Setyaningrum T, Listiawan Y. Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) sebagai Petanda Stress oksidatif pada Berbagai Derajat Akne Vulgaris. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology*. 2017;29(1):36–43.
27. Diana FM. Omega 3. *Agro Food Ind Hi Tech*. 2012;17(1):29–31.
28. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014.
29. Sukarsa DR. A Study of Activity of Omega -3 Fatty Acid of Some Marine Fish in Mice as the Experimental Animals. A Study of Activity of Omega -3 Fatty Acid of Some Marine Fish in Mice as the Experimental Animals. 2014;7(1):68–79.
30. Larsen R, Eilertsen KE, Elvevoll EO. Health benefits of marine foods and ingredients. *Biotechnol Adv*. 2011;29(5):508–18.
31. Bontjura SD, Pontoh J, Rorong JA. KANDUNGAN LEMAK DAN KOMPOSISI ASAM LEMAK OMEGA-3 PADA IKAN KAKAP MERAH (*Aphareus furca*). *Chemistry Progress*. 2020;12(2):99–103.
32. Sukarsa DR. Studi Aktivitas Asam Lemak Omega-3 Ikan Laut pada Mencit Sebagai Model Hewan Percobaan (A Study of Activity of Omega-3 Fatty Acid of Some Marine Fish in Mice as the Experimental Animals). *Journals of Bogor Agricultural University*. 2004;VII.
33. Nur AR, Putra B, Tobis R. Aktivitas Hipolipidemik Ekstrak Etanol Herba Krokot (*Portulaca oleracea L.*) pada Tikus Obesitas dengan Parameter Trigliserida. *As-Syifaa*. 2018;10.
34. Hartono RI, Simanjuntak K. Efektivitas Pemberian Suplemen Omega-3 terhadap Kadar Kolesterol Total pada Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2022;10.
35. Zahrotun Nisa F, Probosari E, Yudi Fitranti D. Hubungan Asupan Omega-3 dan Omega-6 dengan Kadar Trigliserida pada Remaja 15-18 Tahun. *Journal of Nutrition College*. 2017;6.
36. Arief Handy, Aris MW. Peranan Stress oksidatif Pada Proses Penyembuhan Luka. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 2017;5.



37. Venty A. Pemberian Virgin Coconut Oil (*Cocos Nucifera*) Mencegah Dislipidemia pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol. [Denpasar]: Universitas Udayana; 2016.
38. Nurcahyo AS. PENGARUH Propoelix<sup>TM</sup> TERHADAP KADAR HDL (High Density Lipoprotein) DARAH PADA TIKUS STRAIN WISTAR ALBINO MODEL DISLIPIDEMIA. Naskah Publikasi. 2020;
39. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *Journal of Nutrition*. 2012;142(3).
40. Peng S, Shi Z, Su H, So KF, Cui Q. Increased production of omega-3 fatty acids protects retinal ganglion cells after optic nerve injury in mice. *Exp Eye Res*. 2016;148:90–6.
41. Hegde M V., Zanwar AA, Adekar SP. Omega-3 fatty acids: Keys to nutritional health. *Omega-3 Fatty Acids: Keys to Nutritional Health*. 2016;6:1–610.
42. Bu J, Dou Y, Tian X, Wang Z, Chen G. The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Stroke. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
43. Firat O, Makay O, Yeniay L, Gokce G, Yenisey C, Coker A. Omega-3 fatty acids inhibit oxidative stress in a rat model of liver regeneration. *Ann Surg Treat Res*. 2017;93(1):1–10.
44. Belayev L, Khoutorova L, Atkins KD, Eady TN, Hong S, Lu Y, et al. Docosahexaenoic Acid Therapy of Experimental Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2011;2(1):33–41.
45. Georgiou T, Wen YT, Chang CH, Kolovos P, Kalogerou M, Prokopiou E, et al. Neuroprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in a rat model of anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(3):1603–11.
46. Liu DM, Zhou S, Chen JM, Peng SY, Xia WT. The Intoxication Effects of Methanol and Formic Acid on Rat Retina Function. *J Ophthalmol*. 2016;2016.
47. Hendrawati A. Efek Perlindungan Kombinasi Kuersetin dan Omega-3 terhadap Sel  $\beta$  Pankreas Tikus Diabetes Melitus Tipe 2. *Pharmaciana*. 2017 May;7.
48. Ardi L. Manfaat Omega-3 Parenteral di Dunia Medis. *IAI*. 2019;46.
49. Asifa C, Rodiani R. Suplementasi Docosahexaenoic Acid (DHA) Sebagai Usaha Preventif Ibu Hamil Dengan Risiko Preeklampsia. *Jurnal Kesehatan*. 2021 Jun 30;14(1).
50. Tsuyoshi Tsuduki THKNIITM. Long-Term Intake of Fish Oil Increases Oxidative Stress and Decreases Lifespan in Senescence-Ccclerated Mice.

- Elsevier [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 6]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900710001759>
51. Agung LR. Pengaruh Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Kadar Trigliserida Dan Kolesterol Total Darah Pada Penderita Dislipidemia. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2021;10(2):408–12.
  52. Perkeni. Pedoman Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2019. 2019.
  53. Fatiah, R GA, P KA. Perbedaan Kadar Interleukin 6 pada Pasien dengan dan tanpa stenosis koroner signifikan. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 2017;50(2):70–4.
  54. Yu GJ, Choi IW, Kim GY, Kim BW, Park C, Hong SH, et al. Anti-inflammatory potential of saponins derived from cultured wild ginseng roots in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int J Mol Med*. 2015;35(6):1690–8.
  55. Jim EL. Metabolisme Lipoprotein. *Jurnal Biomedik (Jbm)*. 2014;5(3).
  56. Maulidia M, Wibowo JW, Sumarawati T. Effect of Virgin Coconut Oil Administration to Increase HDL, Decrease LDL and IL-6 in Hypercholesterol Male Wistar Rats. *Indonesian Journal of Medicine*. 2022;7(4):471–8.
  57. Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. Use of Mice as Experimental Animals in Laboratories that Refer to The Principles of Animal Welfare: a Literature Review. *Indonesia Medicus Veterinus*. 2021 Jan;10.
  58. WRESDIYATI TUTIK, ASTAWAN MADE, HASTANTI LY. Profil Imunohistokimia Superoksida Dismutase (SOD) pada Jaringan Hati Tikus dengan Kondisi Hiperkolesterolemia. *Hayati*. 2006;13(3):85–9.
  59. Sri Wahjuni, Sri Rahayu Shanti NNAW. Uji Pemanfaatan Daun Sirsak (*Annona muricata*L.) Dalam Menghambat Stress oksidatif Pada Tikus Wistar Hiperkolesterolemia Melalui Peningkatan Aktivitas Superoxide Dismutase. *Jurnal Kimia*. 2015;9(1):67–70.
  60. Suryadinata RV. Pengaruh Radikal Bebas Terhadap Proses Inflamasi pada Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). *Amerta Nutrition*. 2018;2(4):317.
  61. Nurdyansyah F. Stress oksidatif Dan Status Antioksidan. *Jendela Olahraga*. 2017;2(1):105–9.
  62. Marselina M, Marselina M. PENGARUH PEMBERIAN OMEGA 3 TERHADAP DENSITAS SEL GANGLION RETINA PADA TIKUS MODEL NEUROPATI OPTIK TOKSIK METANOL Oleh : DENSITAS SEL GANGLION RETINA PADA Oleh : Tesis. 2018;
  63. Furi PR, Wahyuni AS. Pengaruh Ekstrak Etanol Jamur Lingzhi (*Ganoderma lucidum*) Terhadap Kadar HDL (High Density Lipoprotein) Pada Tikus Dislipidemia. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2011 Jun;12.

64. Maulidia M. Pengaruh Pemberian VCO (Virgin Coconut Oil) Terhadap Kadar Kolesterol HDL, LDL DAN IL-6 (Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Jantang dengan Hiperkolesterol). [Semarang]: Universitas Islam Sultan Agung; 2021.
65. Galuh Riesanti D, Padaga MC, Herawati. Kadar HDL, Kadar LDL dan Gambaran Histopatologi Aorta Pada Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia Dengan Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*).
66. Herperian, Kurniawaty E, T S. The Effect of Jengkol's Seed Ethanol Extract (*Pithecellobium lobatum* Benth.) to Triglyceride Levels in Male Sprague Dawley Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Alloxan.
67. Listianasari Y, Dirgahayu P, Wasita B, Magna Patriadi Nuhriawangsa A. Efektivitas Pemberian Jus Labu Siam [*Sechium edule*] Terhadap Profil Lipid Tikus (*Rattus novergicus*) Model Hiperlipidemia. *Penelitian Gizi dan Makanan*. 2017;40.
68. Lee KS, Chun SY, Kwon YS, Kim S, Nam KS. Deep sea water improves hypercholesterolemia and hepatic lipid accumulation through the regulation of hepatic lipid metabolic gene expression. *Mol Med Rep*. 2017;15(5):2814–22.
69. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(7):1126–67.
70. 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.
71. G Morabito , P Kucan MS. Endocrine , Metabolic & Immune Disorders Drug Targets. *JOURNal of food microbiology*. 2015;15(1):1–2.
72. Peluso I, Raguzzini A, V Villano D, Cesqui E, Toti E, Catasta G, 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.
73. Lusiantari R, Pramaningtyas MD, Nurmasitoh T, Pattimura RH, Dewanti A. Shortening tends to increase aortic foam cell count and wall thickness in male Wistar rats. *Universa Medicina*. 2018;37(1):13.
74. Mulyanti. Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda (*Cocos Nucifera* L) Terhadap Indeks Parasitemia, Kadar Malondialdehida Dan Kadar Hemoglobin Pada Malaria. Universitas Diponegoro. Universitas Diponegoro Semarang; 2016.
75. Wita Tando. Pengaruh Pemberian Asam Lemak Omega-3 Terhadap Penanda Inflamasi TNF- $\alpha$  DAN CRP Pada Pasien Yang Menjalani Hemodialisis Reguler Effects of Omega-3 [Internet]. Makassar; 2018 [cited

2023 Sep 7]. Available from:  
[http://repository.unhas.ac.id/id/eprint/4024/2/18\\_C117215106\(FILEminimizer\)%20...%20ok%201-2.pdf](http://repository.unhas.ac.id/id/eprint/4024/2/18_C117215106(FILEminimizer)%20...%20ok%201-2.pdf)

76. Ida Bagus Putra Manuaba. Efek Nano Partikel Ekstrak Biji Ketumbar. Ida Bagus Amertha Putra Manuaba, editor. Denpasar; 2022.
77. Ferenčić A, Šoša I, Stemberga V, Cuculić D. Obesity-related low-grade chronic inflammation: implementation of the dietary inflammatory index in clinical practice is the milestone? 2018;54(2):108–17.
78. Septiana SI, Puruhita N. PENGARUH PEMBERIAN IKAN TERI (*Engraulis encrasicolus*) PADA MEMORI SPASIAL TIKUS SPRAGUE DAWLEY USIA SATU BULAN. *Journal of Nutrition College*. 2016;4(1):8–13.
79. Gusti Yesi. Pengaruh Suplemen Asam Lemak Omega-3 Dan Vitamin E Terhadap Kadar Placental Apoptosis MARKER Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Model Pre Eklampsia. 2021.

