

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT SALAK (*Salacca
zalacca*) TERHADAP KADAR LDL**

**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi
Diet Tinggi Lemak**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Eisha Ira Maharani

30102100074

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2025

SKRIPSI
**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT SALAK (*Salacca
zalacca*) TERHADAP KADAR LDL**
**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi
Diet Tinggi Lemak**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

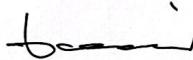
Eisha Ira Maharani

30102100074

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 16 Januari 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

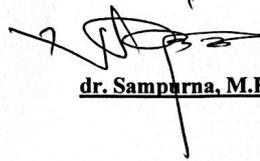
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK

Anggota Tim Penguji



dr. Sampurna, M.Kes

Pembimbing II



Dr. Sugarmi, S.Si., M.Si



dr. Mohamad Riza, M.Si

Semarang, 20 Januari 2025

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Eisha Ira Maharani

NIM : 30102100074

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT SALAK

(*Salacca zalacca*) TERHADAP KADAR LDL”

Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi

Diet Tinggi Lemak

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

Semarang, 16 Januari 2025



Eisha Ira Maharani

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah *rabbi'l' alamin*, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT SALAK (*Salacca zalacca*) TERHADAP KADAR LDL Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Diet Tinggi Lemak”** sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
2. Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK selaku pembimbing I dan Dr. Suparmi, S.Si., M.Si. selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu, mengarahkan, dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr. Sampurna, M.Kes selaku penguji I dan dr. Mohamad Riza, M.Si selaku penguji II yang telah memberikan arahan dan masukan kepada penulis.
4. Seluruh Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah membimbing dan memberikan ilmu kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

5. Staf Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta yang telah membantu penelitian ini.
6. Kedua orang tua dan kakak saya yang telah memberikan kasih sayang, dukungan baik moral dan material, serta doa yang tiada henti selama penyusunan skripsi ini.
7. Teman-teman saya yang telah memberikan dukungan dan menemani saya selama penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dalam penulisan di masa depan. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang Kedokteran.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Semarang, 16 Januari 2025

Eisha Ira Maharani

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
SURAT PERNYATAAN	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
PRAKATA.....	III
DAFTAR ISI.....	V
DAFTAR SINGKATAN	VIII
DAFTAR TABEL.....	IX
DAFTAR GAMBAR	X
INTISARI.....	XI
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. <i>Low Density Lipoprotein</i>	6
2.1.1. Definisi <i>low density lipoprotein</i>	6
2.1.2. Metabolisme lipoprotein	6
2.1.3. Metode pemeriksaan <i>low density lipoprotein</i> (LDL).....	10
2.1.4. Faktor yang memengaruhi kadar <i>low density lipoprotein</i> (LDL) .	11
2.2. Salak.....	12
2.4.1. Taksonomi salak (<i>Salacca zalacca</i>).....	12

2.4.1.	Morfologi salak	12
2.4.1.	Kandungan kulit salak.....	13
2.4.1.	Khasiat kulit salak.....	15
2.3.	Telur puyuh sebagai Induksi Dislipidemia	17
2.3.1.	Definisi dislipidemia.....	17
2.3.2.	Etiologi dislipidemia.....	19
2.3.3.	Metabolisme kolesterol.....	19
2.3.4.	Kuning telur puyuh penginduksi dislipidemia.....	20
2.4.	Simvastatin.....	21
2.5.	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Jantan Galur Wistar.....	21
2.6.	Hubungan Pemberian Ekstrak Kulit Salak terhadap Kadar LDL pada Dislipidemia.....	22
2.7.	Kerangka teori.....	24
2.8.	Kerangka konsep.....	25
2.9.	Hipotesis.....	25
BAB III	METODE PENELITIAN.....	26
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	26
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	27
3.2.1.	Variabel penelitian.....	27
3.2.2.	Definisi operasional.....	28
3.3.	Populasi dan Sampel.....	29
3.3.1.	Populasi.....	29
3.3.2.	Sampel.....	29
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	30
3.4.1.	Instrumen penelitian.....	30
3.4.2.	Bahan Penelitian.....	30
3.5.	Cara Penelitian.....	31
3.5.1.	<i>Ethical clearance</i>	31
3.5.2.	Penentuan dosis.....	31
3.5.3.	Pembuatan ekstrak etanol kulit salak.....	32

3.5.4.	Preparasi kuning telur puyuh	32
3.5.5.	Adaptasi tikus.....	33
3.5.6.	Pemberian perlakuan.....	33
3.5.7.	Prosedur pengambilan dan preparasi serum.....	35
3.5.8.	Prosedur pemeriksaan kadar LDL.....	35
3.6.	Alur Penelitian	36
3.7.	Tempat dan Waktu	37
3.8.	Analisis Hasil	37
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	38
4.1.	Hasil Penelitian	38
4.2.	Pembahasan.....	41
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	46
5.1.	Kesimpulan	46
5.2.	Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	55



DAFTAR SINGKATAN



ABC-1	: <i>Adenosine Triphosphate-Binding Casette Transporter-1</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
CETP	: <i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
CHOD-PAP	: <i>Cholesterol Oxidase Diaminase Peroksidase Aminoantipyrin</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
FH	: <i>Familial Hypercholesterolemia</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HMG-KoA	: <i>3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA</i>
ICAM-1	: <i>Intracelullar Adhesion Molecule-1</i>
IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
LCAT	: <i>Lecithin Cholesterol Acyltransferase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MCP-1	: <i>Macrophage Chemotactic Protein-1</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SR-A	: <i>Scavanger-A</i>
SR-B1	: <i>Scavanger Receptor Class B Type</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VLDL	: <i>Very-Low-Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

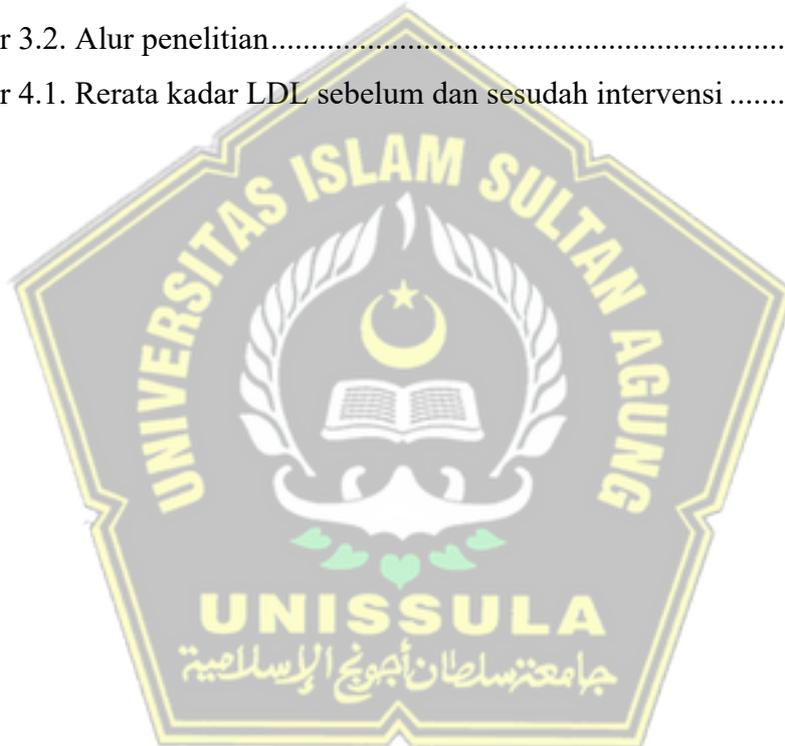
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi kadar lipid plasma pada manusia (Perkeni, 2021)	18
Tabel 4.1. Rerata LDL per Kelompok Sebelum Intervensi (mg/dL)	38
Tabel 4.2. Hasil Uji <i>Saphiro-Wilks</i> , <i>Levene's Test</i> , <i>T-test</i> Sebelum Intervensi	39
Tabel 4.3. Rerata LDL per Kelompok Setelah Intervensi (mg/dL)	39
Tabel 4.4. Hasil Uji Normalitas, Homogenitas, <i>One Way ANOVA</i> Terhadap Rerata Kadar LDL Masing-masing Kelompok	40
Tabel 4.5. Hasil <i>Post Hoc</i> LSD kadar LDL antar kelompok uji	41



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Jalur metabolisme lipoprotein	7
Gambar 2.2. Daging, biji, dan kulit salak yang terpisah	13
Gambar 2.3. Biosintesis kolesterol	20
Gambar 2.4. Kerangka teori	24
Gambar 2.5. Kerangka konsep	25
Gambar 3.1. Rancangan penelitian	26
Gambar 3.2. Alur penelitian.....	36
Gambar 4.1. Rerata kadar LDL sebelum dan sesudah intervensi	41



INTISARI

Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Peningkatan kadar LDL pada dislipidemia mengakibatkan penyakit kardiovaskular aterosklerotik. Ekstrak etanol kulit salak diketahui dapat menurunkan kadar LDL. Namun, penelitian tersebut masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar LDL.

Penelitian eksperimental menggunakan rancangan *post-test only control group design* dilakukan pada 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi 5 kelompok perlakuan. K1 kontrol normal, K2 diinduksi diet tinggi lemak, K3 diinduksi diet tinggi lemak dan simvastatin 0,18 mg/200 g BB, K4 dan K5 diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak masing-masing 200 mg/200 g BB/hari dan 400 mg/200 g BB/hari selama 14 hari.

Rerata kadar LDL pada K1 sebesar $24,69 \pm 1,73$ mg/dL, K2 sebesar $78,27 \pm 1,60$ mg/dL, K3 sebesar $33,58 \pm 2,28$ mg/dL, K4 sebesar $45,80 \pm 2,54$ mg/dL, dan K5 sebesar $29,26 \pm 1,80$ mg/dL. Hasil uji One Way ANOVA diperoleh $p < 0.05$, sehingga terdapat perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan. Uji Post Hoc LSD menunjukkan terdapat perbedaan signifikan kadar LDL pada K1 dengan K2, K3, K4, dan K5.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian ekstrak etanol kulit salak berpengaruh terhadap kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak. Ekstrak kulit salak dosis 400 mg/200 g BB/hari berpengaruh menurunkan kadar LDL paling tinggi dibandingkan simvastatin.

Kata kunci: dislipidemia, kulit salak, LDL, antioksidan

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Peningkatan kadar LDL pada dislipidemia merupakan faktor utama pembentukan plak pada dinding arteri dan mengakibatkan penyakit kardiovaskular aterosklerotik seperti stroke dan penyakit jantung koroner (Berberich and Hegele, 2022; Perkeni, 2021; Yuan *et al.*, 2021). Statin adalah obat lini pertama untuk menurunkan kadar LDL pada penderita dislipidemia. Mekanisme kerja statin untuk menurunkan kadar LDL adalah dengan menurunkan sintesis kolesterol di hepar melalui inhibitor kompetitif enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA) reduktase (Perki, 2022). Namun, statin adalah obat yang dengan efek samping seperti pusing, takikardi, dan aritmia sehingga diperlukan pengobatan alternatif bagi penderita dislipidemia dengan efek samping pengobatan menggunakan statin (Hariadini *et al.*, 2020).

Riskesdas (2018) melaporkan bahwa penduduk Indonesia dengan kadar LDL di atas 100 mg/dL pada usia ≥ 15 tahun mencapai 72,8%. *World Health Organization/WHO* (2021) melaporkan pada tahun 2019 sebanyak 17,9 juta orang meninggal dunia karena penyakit kardiovaskular yang mewakili 32% dari total kematian global. Berdasarkan jumlah tersebut, 85%

diakibatkan oleh penyakit jantung dan stroke. Dengan demikian, diperlukan terapi dislipidemia untuk menurunkan kadar LDL untuk menurunkan potensi penyakit kardiovaskular aterosklerotik.

Salak (*Salacca zalacca*) merupakan salah satu tanaman buah tropis yang melimpah di Indonesia. Produksi buah salak di Indonesia berdasarkan data Badan Pusat Statistik (2024) adalah sebesar 1.120.242 ton pada tahun 2021 dan mengalami peningkatan sebesar 1.147.473 ton pada tahun 2022. Pemanfaatan terbesar dari salak saat ini hanya bagian buahnya, sedangkan limbah kulit salak belum dimanfaatkan dengan baik (Sholihah and Tarmidzi, 2022). Kulit salak dilaporkan memiliki kandungan senyawa seperti flavonoid dan asam klorogenat yang dapat menurunkan kadar kolesterol dengan bekerja sebagai inhibitor HMG-KoA reduktase sehingga menurunkan kadar LDL (Girsang, 2020; Nisa and Yuanita, 2017; Nuralifah *et al.*, 2019). Nuranti (2015) melaporkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit salak dosis 210 mg/kg BB dan 840 mg/kg BB mampu menurunkan kadar kolesterol total pada mencit yang diinduksi diet tinggi lemak, meskipun efek penurunannya lebih rendah daripada simvastatin. Penelitian oleh Lestari (2023) menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit salak dosis 240 mg/200 g BB dapat menurunkan kadar profil lipid pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak. Meskipun demikian, penelitian mengenai efek pemberian ekstrak etanol kulit buah salak terhadap kadar LDL dengan dosis optimal masih terbatas.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak. Ekstraksi kulit buah salak menggunakan etanol karena dapat menarik senyawa fenolik seperti flavonoid dan tanin yang terkandung pada kulit buah salak secara maksimal (Hakim and Saputri, 2020; Setiawan and Putri, 2022). Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan nilai ekonomi limbah salak dan menjadi alternatif terapi dislipidemia untuk menurunkan potensi terjadinya penyakit kardiovaskular aterosklerotik.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar LDL serum tikus putih jantan galur Wistar yang diberi pakan standar dan akuades.
- 1.3.2.2. Mengetahui rerata kadar LDL serum tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.
- 1.3.2.3. Mengetahui rerata kadar LDL serum tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan diberi simvastatin dosis 0,18 mg/200 g BB.
- 1.3.2.4. Mengetahui rerata kadar LDL serum tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dosis 200 mg/200 g BB/hari.
- 1.3.2.5. Mengetahui rerata kadar LDL serum tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak kulit etanol salak (*Salacca zalacca*) dosis 400 mg/200 g BB/hari.
- 1.3.2.6. Menganalisis perbedaan rerata kadar LDL.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar LDL.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi upaya eksplorasi terapi alternatif dislipidemia dengan memanfaatkan kekayaan alam Indonesia yaitu kulit salak (*Salacca zalacca*).



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Low Density Lipoprotein*

2.1.1. Definisi *low density lipoprotein*

Low-density lipoprotein atau lipoprotein berdensitas rendah merupakan transporter yang digunakan untuk membawa kolesterol dan ester kolesterol ke banyak jaringan di dalam tubuh. *Low-density Lipoprotein* merupakan transporter kolesterol dengan proporsi terbesar pada manusia (Kennelly *et al.*, 2023).

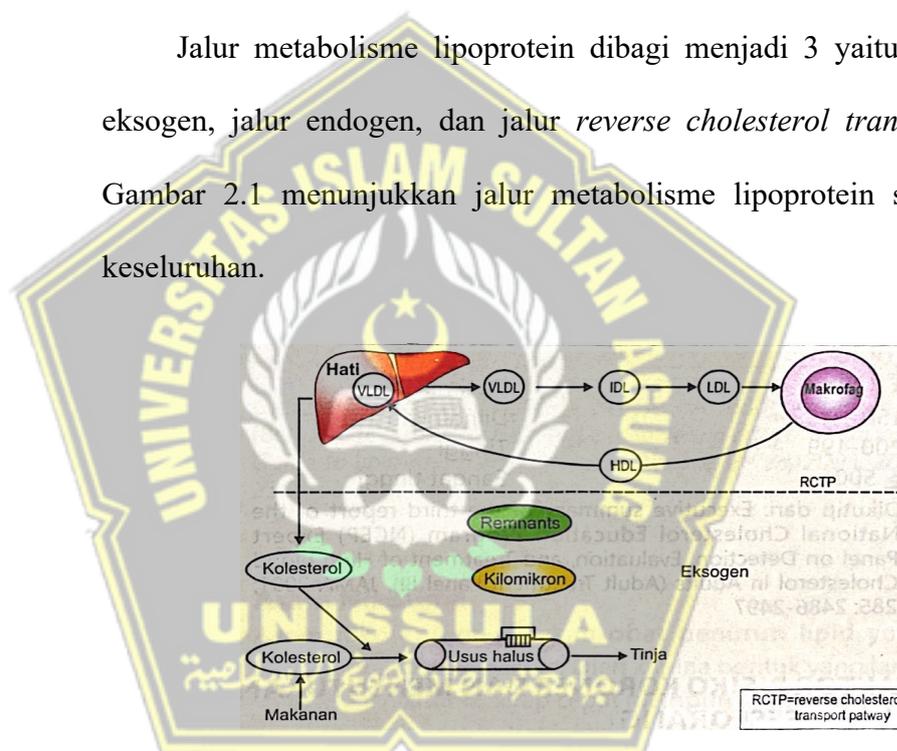
2.1.2. Metabolisme lipoprotein

Lipid yang telah diperoleh dari makanan serta lipid yang telah disintesis oleh hepar dan jaringan adiposa harus ditranspor ke berbagai jaringan dan organ untuk digunakan atau disimpan. Namun, lipid tidak larut dalam air sehingga lipid ditranspor menggunakan lipoprotein. Lipoprotein terbuat dari gabungan lipid nonpolar seperti trigliserida dan ester kolesterol, lipid amfipatik seperti fosfolipid dan kolesterol, serta protein.

Lipoprotein dibagi menjadi 4 kelompok utama yaitu kilomikron, *very-low-density lipoprotein* (VLDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan *high-density lipoprotein* (HDL). Kilomikron berperan dalam mengangkut semua lipid yang berasal dari makanan ke sirkulasi. VLDL berfungsi sebagai transporter untuk mengekspor

trigliserida dari hepar ke jaringan ekstrahepar. LDL bertanggung jawab untuk menyalurkan kolesterol ke jaringan, sedangkan HDL membawa kolesterol dari jaringan kembali ke hepar. Trigliserida adalah lipid dominan yang terdapat pada kilomikron dan VLDL. Lipid dominan pada LDL adalah kolesterol, sedangkan lipid dominan pada HDL adalah fosfolipid (Kennelly *et al.*, 2023).

Jalur metabolisme lipoprotein dibagi menjadi 3 yaitu jalur eksogen, jalur endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Gambar 2.1 menunjukkan jalur metabolisme lipoprotein secara keseluruhan.



Gambar 2.1. Jalur metabolisme lipoprotein (Setiati *et al.*, 2014)

1. Jalur Eksogen

Jalur eksogen dimulai dari konsumsi makanan yang mengandung trigliserida dan lipid. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, terdapat kolesterol yang berasal dari

hepar yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Triglicerida dan kolesterol diserap ke enterosit mukosa usus halus masing-masing dalam bentuk asam lemak bebas dan kolesterol. Asam lemak bebas kemudian diubah kembali menjadi triglicerida di usus halus, sedangkan kolesterol mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan dikemas ke dalam kilomikron bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein. Kilomikron masuk ke saluran limfe dan melalui duktus torasikus dan masuk ke aliran darah. Triglicerida di kilomikron mengalami lipolisis yaitu triglicerida dipecah menjadi asam lemak bebas atau *free fatty acid* (FFA) oleh enzim lipoprotein lipase. Asam lemak bebas diserap oleh jaringan adiposa untuk resintesis kembali menjadi triglicerida. Jika terdapat banyak asam lemak bebas maka sebagian diambil oleh hepar untuk pembentukan triglicerida hepar. Kilomikron yang telah melepas sebagian besar triglicerida berubah menjadi *remnant* kilomikron yang mengandung kolesterol ester dan dibawa ke hepar.

2. Jalur endogen

Jalur endogen adalah jalur yang dimulai dari hepar. VLDL membawa triglicerida dan kolesterol yang telah disintesis oleh hepar dan disimpan di jaringan adiposa ke sirkulasi. Triglicerida dilipolisis oleh enzim lipoprotein lipase dan VLDL berubah

menjadi *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL). IDL mengalami lipolisis menjadi LDL yang mengandung kolesterol dalam jumlah besar. Sebagian dari kolesterol di LDL dibawa ke hepar dan jaringan seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang memiliki reseptor LDL. Sebagian lainnya dari kolesterol di LDL mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag dan diubah menjadi sel busa (*foam cell*). Jumlah kolesterol yang teroksidasi tergantung pada kadar kolesterol yang ada di LDL. Makin banyak kadar kolesterol LDL di dalam plasma maka makin banyak kolesterol yang teroksidasi.

3. Jalur *reverse cholesterol transport*

Jalur *reverse cholesterol transport* adalah jalur khusus metabolisme kolesterol HDL. HDL dilepaskan sebagai partikel kecil yang memiliki sedikit kolesterol atau disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag melalui suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* (ABC-1). HDL *nascent* kemudian berubah menjadi HDL. Kolesterol di dalam HDL diubah menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). HDL membawa kolesterol ester ke 2 jalur. Jalur pertama adalah hepar yang ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1). Jalur kedua adalah

pertukaran kolesterol ester dengan trigliserida dari VLDL dan IDL melalui *cholesterol ester transfer protein* (CETP) untuk dibawa kembali ke hepar (Setiati *et al.*, 2014).

2.1.3. Metode pemeriksaan *low density lipoprotein* (LDL)

1. Metode pemeriksaan tidak langsung formula *Friedewald*

Pemeriksaan kadar LDL dengan formula *Friedewald* melibatkan parameter lipid lainnya yaitu kolesterol, trigliserida, dan HDL sehingga hasil perhitungan dengan metode ini terpengaruh oleh ketiga parameter tersebut. Sebelum pemeriksaan pasien harus berpuasa setidaknya 10 jam dan formula ini tidak dapat digunakan bila kadar trigliserida di atas 400 mg/dl (Rahayu and Agriyanti, 2019).

2. Metode pemeriksaan langsung *Cholesterol Oxidase Diaminase Peroksidase Aminoantipyrin*

Pemeriksaan kadar LDL secara langsung dengan menggunakan *Cholesterol Oxidase Diaminase Peroksidase Aminoantipyrin* (CHOD-PAP) merupakan metode pengukuran kadar kolesterol setelah hidrolisa dan oksidase H_2O_2 bereaksi dengan *4-aminoantipyrin* dan *phenol* dengan katalisator peroksida membentuk quinoneimine yang berwarna. Intensitas warna tersebut dibaca menggunakan fotometer (Anjeli and Murdiyanto, 2021).

2.1.4. Faktor yang memengaruhi kadar *low density lipoprotein* (LDL)

1. Genetik

Peningkatan kadar LDL dapat disebabkan oleh *familial hypercholesterolemia* (FH). Mutasi gen yang disebabkan oleh FH memengaruhi reseptor LDL sebesar 90% pada permukaan hepatosit dan 10% mengalami mutasi pada gen yang mengode apolipoprotein B. Mutasi pada gen-gen ini mengakibatkan peningkatan kadar LDL (Carlesso *et al.*, 2023).

2. Usia

Usia lanjut dapat menjadi faktor yang memengaruhi peningkatan kadar LDL. Hal ini disebabkan oleh makin berkurangnya kemampuan dan aktivitas reseptor LDL (Pratiwi *et al.*, 2022).

3. Pola makan

Asupan makanan terutama makanan tinggi kolesterol seperti gorengan dan daging yang melampaui dari kebutuhan tubuh tanpa diiringi oleh aktivitas fisik menyebabkan akumulasi lemak di dalam tubuh dan meningkatkan kadar LDL (Pratama and Safitri, 2019).

4. Aktivitas fisik

Makanan yang dikonsumsi dimetabolisme dan membentuk *adenosine triphosphate* (ATP) yaitu energi yang digunakan untuk melakukan aktivitas fisik. ATP dibentuk sesuai dengan

kebutuhan seseorang sehingga tidak semua makanan yang dikonsumsi diubah menjadi ATP, tetapi ada yang disimpan dalam bentuk kolesterol. Makin tinggi aktivitas fisik seseorang, maka makin banyak ATP yang dibutuhkan dan pembentukan LDL makin berkurang (Yanti *et al.*, 2020).

2.2. Salak

2.4.1. Taksonomi salak (*Salacca zalacca*)

Klasifikasi salak (*Salacca zalacca*) menurut taksonomi tumbuhan (Ridho *et al.*, 2019) adalah:



Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Spermatophyta*
 Sub divisi : *Angiospermae*
 Kelas : *Monocotyledoneae*
 Ordo : *Palmae*
 Famili : *Palmaceae* atau *Arecaceae*
 Genus : *Salacca*

Spesies : *Salacca zalacca* (Gaert.) Voss.

2.4.1. Morfologi salak

Salak berasal dari pohon palem berduri yang dapat tumbuh setinggi 6 m dan berbuah secara produktif selama 50 tahun. Tanaman ini tumbuh pada dataran rendah dengan kelembapan

tinggi. Daunnya berbentuk menyirip dengan panjang sekitar 10 cm, berwarna hijau tua, berkilap, dan berduri. Buah salak biasanya tumbuh berkelompok di pangkal pohon. Gambar 2.2 menunjukkan buah salak memiliki bentuk oval, panjang kurang lebih 6 cm dengan ujung runcing, dan dilapisi kulit yang bersisik dengan warna coklat kemerahan. Daging buah salak berwarna putih kekuningan, beruas-ruas, dan berbiji keras berwarna coklat di dalamnya (Saleh *et al.*, 2018).



Gambar 2.2. Daging, biji, dan kulit salak yang terpisah
(Dokumentasi pribadi, 2024)

2.4.1. Kandungan kulit salak

Kulit buah salak mengandung gizi seperti protein, karbohidrat, air, dan rendah lemak (Shabir *et al.*, 2018). Kulit buah salak mengandung senyawa pektin, flavonoid, tanin, dan asam klorogenat.

1. Pektin

Pektin merupakan senyawa polisakarida kompleks yang terdapat pada dinding sel tumbuhan dan bisa ditemukan pada berbagai jenis tanaman (Tumangger *et al.*, 2022). Pektin dapat ditemukan pada bagian kulit buah dan berfungsi sebagai bahan perekat antara dinding sel (Diana *et al.*, 2023). Pektin dapat membatasi sintesis kolesterol dalam darah dengan bekerja sebagai inhibitor HMG-KoA reduktase (Jing *et al.*, 2022).

2. Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa metabolit sekunder yang termasuk ke dalam kelompok senyawa fenol dan terkandung pada akar, kayu, daun, batang, bunga, buah, dan kulit buah (Ningsih *et al.*, 2023). Metabolit sekunder tanaman berfungsi sebagai pertahanan terhadap kondisi stres (Husniati and Sari, 2021). Flavonoid menurunkan kadar lipoprotein plasma dengan bekerja sebagai inhibitor enzim HMG-KoA reduktase (Girsang, 2020). Mekanisme kerja Flavonoid adalah mengubah analog substrat HMG-KoA yang diubah menjadi asam mevalonat dengan enzim HMG-KoA reduktase sehingga HMG-KoA reduktase cenderung berikatan dengan flavonoid dan menurunkan pembentukan asam mevalonat yang berperan pada biosintesis kolesterol (Jannah *et al.*, 2018).

3. Tanin

Tanin termasuk senyawa metabolit sekunder dan tergolong ke dalam senyawa fenol. Senyawa ini banyak ditemukan pada *angiospermae*, *gymnospermae*, dan *pteridophyte*. Senyawa ini dapat ditemukan pada bagian tumbuhan seperti batang, daun, buah, dan kulit buah (Nahrowi, 2023). Tanin berperan sebagai inhibitor enzim HMG-KoA reduktase agar sintesis kolesterol menurun (Mustofa *et al.*, 2022).

4. Asam Klorogenat

Asam klorogenat adalah salah satu senyawa fenolik yang bersifat larut air (Virhananda *et al.*, 2022). Asam klorogenat bekerja pada sisi aktif dari enzim HMG-KoA reduktase dengan membentuk ikatan hidrogen sehingga dapat menggantikan substrat bagian HMG dari HMG-KoA dan menyebabkan penurunan kadar kolesterol (Girsang, 2020).

2.4.1. Khasiat kulit salak

1. Antikolesterol

Kolesterol adalah sterol yang diproduksi oleh sel hewani dan berperan menjaga keutuhan membran sel, meningkatkan fluiditas membran, serta sebagai prekursor senyawa penting seperti hormon steroid, asam empedu, dan vitamin D. Gangguan homeostasis kolesterol berdampak buruk bagi tubuh (Iliyasu *et al.*, 2021).

HMG-KoA reduktase adalah enzim regulator yang terlibat penting dalam biosintesis kolesterol. HMG-KoA reduktase bekerja dengan mengatalisis konversi HMG-KoA menjadi asam mevalonat yang menghasilkan kolesterol (Hadi and Nastiti, 2021). Meningkatnya aktivitas HMG-KoA mengakibatkan produksi dan akumulasi kolesterol yang berlebihan. Akumulasi kolesterol mengakibatkan pembentukan sel busa yang memicu aterosklerosis. Kulit salak mengandung asam klorogenat yang berperan sebagai inhibitor enzim HMG-KoA reduktase untuk menurunkan sintesis kolesterol (Girsang, 2020).

2. Antioksidan

Antioksidan adalah zat yang dapat melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif oleh radikal bebas. Radikal bebas merupakan molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan sehingga sangat reaktif. Radikal bebas dapat memodifikasi protein, asam nukleat, asam lemak, dan lipoprotein plasma. Ketidak seimbangan antioksidan dan radikal bebas atau disebut stres oksidatif mengakibatkan kerusakan molekuler jaringan. Salah satu dampak stres oksidatif adalah terbentuknya LDL abnormal pada endotel yang dapat membentuk aterosklerosis di pembuluh darah.

Tubuh manusia dapat memproduksi antioksidan secara endogen. Akan tetapi, sumber antioksidan eksogen diperlukan

jika jumlah radikal bebas lebih besar dari antioksidan endogen. Antioksidan eksogen alami dapat diperoleh dari tanaman dalam bentuk buah, daun, batang, atau akar tanaman (Handajani, 2019; Kennelly *et al.*, 2023). Kulit salak mengandung antioksidan berupa senyawa fenolik yang dapat memperbaiki pertahanan antioksidan, menurunkan stress oksidatif, dan menurunkan lipid peroksida sehingga menurunkan kolesterol (Girsang, 2020).

2.3. Telur puyuh sebagai Induksi Dislipidemia

2.3.1. Definisi dislipidemia

Dislipidemia adalah kumpulan kelainan lipid dan lipoprotein plasma yang saling berhubungan secara metabolik ditandai dengan meningkatnya kadar LDL, trigliserida, dan kolesterol total, serta menurunnya kadar HDL. Tabel 2.1 menunjukkan klasifikasi kadar lipid plasma yang digunakan untuk diagnosis dislipidemia.

Tabel 2.1. Klasifikasi kadar lipid plasma pada manusia (Perkeni, 2021)

Kadar lipid plasma	Nilai
Kolesterol Total (mg/dl)	
• Diinginkan	<200
• Sedikit tinggi (<i>Borderline</i>)	200-239
• Tinggi	≥240
Kolesterol LDL (mg/dl)	
• Optimal	<100
• Mendekati optimal	100-129
• Sedikit tinggi (<i>Borderline</i>)	130-159
• Tinggi	160-189
• Sangat Tinggi	≥190
Kolesterol HDL (mg/dl)	
• Rendah	<40
• Tinggi	≥60
Trigliserida (mg/dl)	
• Normal	<150
• Sedikit tinggi (<i>Borderline</i>)	150-199
• Tinggi	200-499
• Sangat tinggi	≥500

Gejala pada pasien dislipidemia umumnya tidak ada. Namun, manifestasi klinik yang timbul biasanya adalah komplikasi dari dislipidemia seperti penyakit jantung koroner dan stroke (Perkeni, 2021). Proses terjadinya penyakit kardiovaskular aterosklerotik akibat dislipidemia melibatkan stres oksidatif. LDL yang bersirkulasi memasuki subendotel dan diubah menjadi LDL teroksidasi oleh stres oksidatif. LDL teroksidasi menginduksi faktor migrasi monosit *Macrophage Chemotactic Protein-1* (MCP-1) pada sel endotel vaskular dan ekspresi faktor adhesi seperti *Intracelular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) serta *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) yang menyebabkan monosit perifer

menempel dan menyerang subendotel. LDL teroksidasi menyebabkan diferensiasi monosit menjadi makrofag dan menginduksi apoptosis pada banyak sel. LDL teroksidasi terakumulasi pada makrofag sehingga membentuk sel busa. Sel busa melepaskan berbagai sitokin yang menginduksi peradangan dan stres oksidatif pada endotel vaskular. Proses ini memicu pembentukan ateroma dan mengakibatkan aterosklerosis (Higashi, 2022).

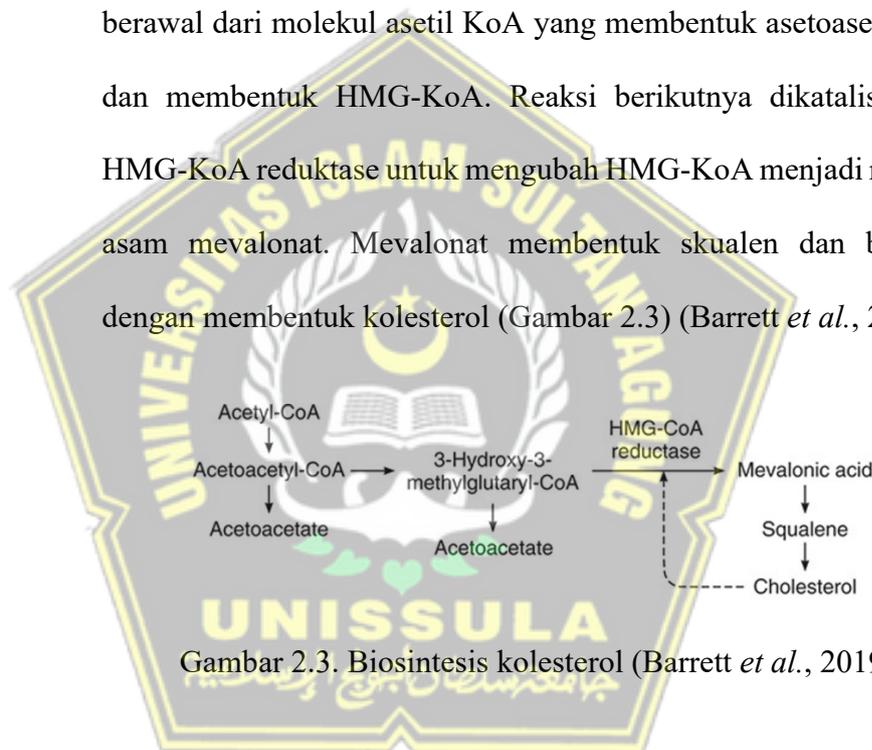
2.3.2. Etiologi dislipidemia

Dislipidemia dapat disebabkan oleh penyebab primer dan penyebab sekunder. Penyebab dislipidemia primer adalah mutasi satu atau lebih gen yang mengakibatkan produksi lipid berlebihan. Dislipidemia sekunder disebabkan oleh gaya hidup seperti penggunaan alkohol yang berlebihan, kurangnya aktivitas dengan asupan lemak atau kolesterol yang berlebihan, diabetes melitus, penyakit ginjal kronis, sirosis, dan penyakit hepar lainnya (Purva *et al.*, 2020).

2.3.3. Metabolisme kolesterol

Kolesterol merupakan prekursor dari asam empedu dan hormon steroid serta komponen penting dari membran sel. Sumber kolesterol terbesar dapat ditemukan pada kuning telur dan lemak hewani. Kolesterol diabsorpsi dari usus dan dibawa oleh kilomikron yang dibentuk pada mukosa usus. Kolesterol dibawa menuju hepar

setelah kilomikron mengeluarkan trigliserida di jaringan adiposa. Kolesterol di hepar diekskresikan melalui empedu, baik dalam bentuk bebas maupun dalam bentuk asam empedu. Kolesterol empedu diserap kembali dari usus. Sebagian besar kolesterol di hepar dikemas ke dalam VLDL dan bersirkulasi di kompleks lipoprotein salah satunya LDL. Biosintesis kolesterol di dalam tubuh berawal dari molekul asetil KoA yang membentuk asetoasetil-KoA dan membentuk HMG-KoA. Reaksi berikutnya dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase untuk mengubah HMG-KoA menjadi menjadi asam mevalonat. Mevalonat membentuk skualen dan berakhir dengan membentuk kolesterol (Gambar 2.3) (Barrett *et al.*, 2019).



Gambar 2.3. Biosintesis kolesterol (Barrett *et al.*, 2019)

2.3.4. Kuning telur puyuh penginduksi dislipidemia

Keadaan dislipidemia dapat diinduksi menggunakan kuning telur karena konsumsi asam lemak jenuh pada kuning telur dapat meningkatkan kadar kolesterol darah. Asam lemak jenuh mampu meningkatkan konsentrasi kolesterol darah sebesar 15-20%. Mekanisme peningkatan kolesterol serum oleh kuning telur puyuh adalah dengan mengubah asam lemak menjadi asetil KoA dan

melalui serangkaian biosintesis kolesterol (Febriani, 2018; Karisoh *et al.*, 2023). Kandungan kolesterol pada kuning telur puyuh sebesar 2.138,17 mg/100 g, lebih tinggi dari kuning telur ayam ras yaitu sebesar 1.274,5 mg/100 g (Febriani, 2018).

2.4. Simvastatin

Simvastatin adalah salah satu obat dari golongan statin. Statin merupakan obat penurun lipid pertama yang harus digunakan untuk menurunkan kadar LDL. Mekanisme kerja statin adalah menurunkan sintesis kolesterol di hepar dengan bekerja sebagai inhibitor enzim HMG-KoA reduktase yang berperan dalam biosintesis kolesterol. Penurunan kolesterol intraseluler mengakibatkan peningkatan ekspresi reseptor LDL pada hepatosit sehingga meningkatkan penyerapan kembali LDL dari darah. Penurunan biosintesis dan peningkatan pembersihan LDL di hepar menyebabkan reduksi LDL (Perki, 2022).

2.5. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar

Tikus galur Wistar adalah tikus yang dikembangkan oleh Institut Wistar pada tahun 1906 di Philadelphia sebagai upaya untuk mengembangkan tikus dengan genetik stabil dan memberikan hasil penelitian yang dapat diandalkan (Wati *et al.*, 2024). Tikus putih dengan galur Wistar adalah hewan uji dengan metabolisme kolesterol mirip dengan manusia (Irfaniah *et al.*, 2022). Tikus putih galur Wistar berjenis kelamin jantan memiliki kemampuan metabolisme obat yang relatif cepat dibandingkan tikus betina dan tidak dipengaruhi kehamilan atau pengaruh hormonal sehingga hasil

penelitian lebih stabil (Amriani *et al.*, 2021). Kadar LDL normal pada tikus adalah 7-27,2 mg/dL maka dikatakan mengalami peningkatan kadar LDL apabila kadarnya mencapai >27,2 mg/dL (Majid, Partomuan Simanjuntak, *et al.*, 2019; Rusmini *et al.*, 2020).

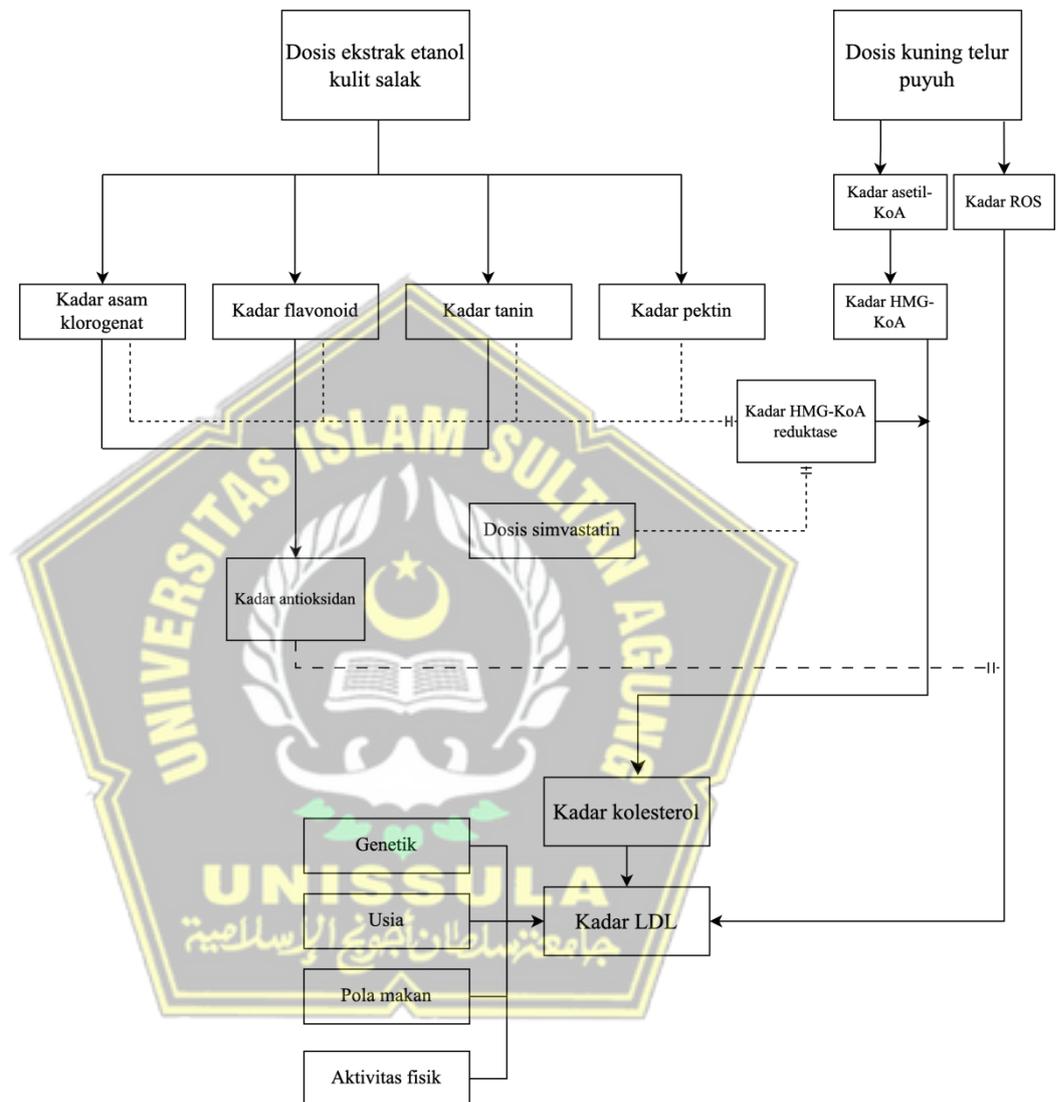
2.6. Hubungan Pemberian Ekstrak Kulit Salak terhadap Kadar LDL pada Dislipidemia

Salah satu faktor yang dapat menyebabkan gangguan metabolisme lipid adalah gaya hidup yang banyak mengonsumsi makanan tinggi lemak (Nanis and Bakhtiar, 2020). Konsumsi lemak secara berlebihan meningkatkan kadar kolesterol dan mengakibatkan abnormalitas pada profil lipid salah satunya peningkatan kadar LDL (Sahara and Adelina, 2021). Salah satu sumber hewani dengan kandungan kolesterol yang tinggi adalah kuning telur (Barrett *et al.*, 2019). Kuning telur puyuh dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah karena asam lemak jenuh yang terkandung di dalamnya. Asam lemak tersebut dimetabolisme yang menghasilkan asetil KoA. Asetil KoA adalah prekursor dari kolesterol (Cantika *et al.*, 2019). Konsumsi makanan tinggi lemak secara berlebihan menyebabkan peningkatan kadar radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS adalah residual dari proses metabolisme sel normal atau inflamasi berupa ion dan molekul reaktif yang dapat memengaruhi berbagai mekanisme seluler. ROS bereaksi terhadap plasma lipoprotein dan membran sel sehingga terbentuk lipid peroksida. LDL yang telah termodifikasi tersebut mengakibatkan reseptor LDL hepar tidak dapat mengenali LDL. Akibatnya,

LDL tidak dapat dibersihkan oleh hepar sehingga terjadi peningkatan kadar LDL.

Ekstrak etanol kulit salak dilaporkan mengandung pektin dan senyawa fenolik seperti flavonoid, tanin, dan asam klorogenat yang dapat menurunkan kadar kolesterol pada dislipidemia (Girsang, 2020). Senyawa-senyawa ini bekerja sebagai inhibitor HMG-KoA reduktase (Girsang, 2020; Jing *et al.*, 2022; Putri and Anggraini, 2022). Hal ini sejalan dengan cara kerja simvastatin untuk menurunkan kadar kolesterol yaitu dengan bekerja sebagai inhibitor HMG-KoA reduktase yang merupakan jalur metabolisme penghasil kolesterol (Fauziah *et al.*, 2023). Flavonoid, asam klorogenat, dan tanin mengandung antioksidan yang dapat menurunkan kadar kolesterol (Adawiyah *et al.*, 2020; Husniati and Sari, 2021; Oktaviani *et al.*, 2021). Antioksidan adalah zat yang dapat menetralkan radikal bebas. Antioksidan menurunkan kadar kolesterol dengan menghambat reaksi oksidasi lemak sehingga kolesterol mudah melewati dinding arteri (Marentek and Ernawati, 2017).

2.7. Kerangka teori



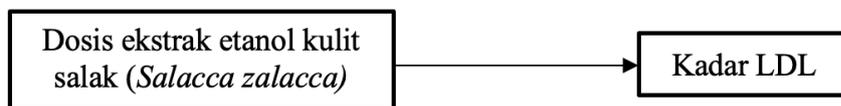
Gambar 2.4. Kerangka teori

Keterangan:

—————> : memengaruhi

----- : menghambat

2.8. Kerangka konsep



Gambar 2.5. Kerangka konsep

2.9. Hipotesis

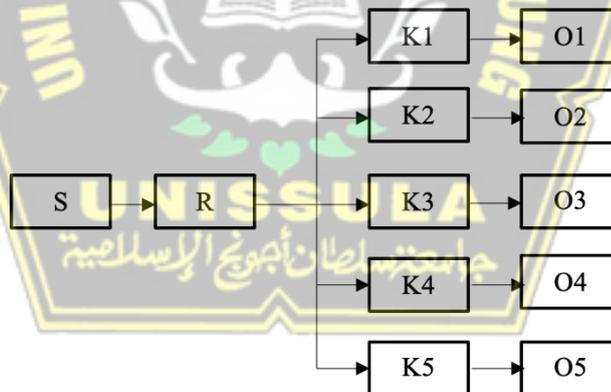
Ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dapat mempengaruhi kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.



BAB III
METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan hewan coba tikus putih jantan galur Wistar. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *post-test only control group design*. Tujuan penelitian ini yaitu untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar *Low density lipoprotein* (LDL) tikus dislipidemia. Penelitian dilakukan pada 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan seperti berikut.



Gambar 3.1. Rancangan penelitian

Keterangan:

- S : Sampel tikus putih jantan galur Wistar 30 ekor.
- R : randomisasi menjadi 5 kelompok.
- K1 : kelompok kontrol normal terdiri atas 6 ekor tikus putih jantan galur Wistar.

- K2 : kelompok kontrol negatif terdiri atas 6 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.
- K3 : kelompok kontrol positif terdiri atas 6 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan simvastatin 0,18 mg/200 g BB.
- K4 : kelompok perlakuan terdiri atas 6 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak 200 mg/200 g BB/hari.
- K5 : kelompok perlakuan terdiri atas 6 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak 400 mg/200 g BB/hari.
- O1 : observasi *post-test* kelompok kontrol sehat (K1).
- O2 : observasi *post-test* kelompok kontrol negatif (K2).
- O3 : observasi *post-test* kelompok kontrol positif (K3).
- O4 : observasi *post-test* kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit salak dosis 200 mg/200 g BB/hari (K4).
- O5 : observasi *post-test* kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit salak dosis 400 mg/200 g BB/hari (K5).

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel penelitian

3.2.1.1. Variabel bebas

Dosis ekstrak etanol kulit salak

3.2.1.2. Variabel terikat

Kadar LDL

3.2.2. Definisi operasional

3.2.2.1. Dosis ekstrak etanol kulit salak

Ekstrak etanol kulit salak merupakan ekstrak kental yang diperoleh dari maserasi kulit salak pondoh dengan pelarut etanol 96%. Dosis ekstrak kulit etanol yang diujicobakan pada tikus adalah 200 mg/200 g BB/hari dan 400 mg/200 g BB/hari. Pemberian ekstrak etanol kulit salak menggunakan sonde oral sebanyak 1× sehari selama 14 hari.

Satuan: mg/200 g BB/hari

Skala: rasio

3.2.2.2. Kadar LDL

Kadar LDL merupakan hasil pengukuran kadar LDL dalam serum darah tikus setelah perlakuan yang diperoleh dari vena oftalmicus. Pengukuran kadar LDL dengan metode *Cholesterol Oxidase Diaminase Peroksidase Aminoantipyrin* (CHOD-PAP) menggunakan spektrofotometer yang dinyatakan dalam mg/dL.

Satuan: mg/dL

Skala: rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diperoleh dari Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada.

3.3.2. Sampel

Penentuan besar sampel menggunakan rumus Federer (Irmawartini and Nurhaedah, 2017; Pramesti and Widyastuti, 2014).

Berikut perhitungan besar sampel.

$$(k-1)(r-1) \geq 15$$

$$(5-1)(r-1) \geq 15$$

$$4r-4 \geq 15$$

$$4r \geq 19$$

$$r \geq 4,75 \approx 5$$

Keterangan:

k: jumlah kelompok

r: jumlah sampel

Jumlah sampel pada setiap kelompok berjumlah 5 ekor tikus dan berdasar pada ketentuan *World Health Organization* (WHO) yaitu jumlah tikus minimal dalam penelitian eksperimental adalah 5 ekor. Setiap kelompok ditambahkan 1 ekor tikus cadangan untuk menghindari kemungkinan *lost to follow-up* sehingga total sampel

yang dibutuhkan adalah 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kriteria sampel adalah sebagai berikut.

1. Kriteria inklusi

- Tikus jantan
- Usia tikus 2 bulan
- Berat badan 150-200 g
- Sehat secara tampilan luar yaitu tampak aktif, makan dan minum normal.

2. Kriteria *drop out*

- Tikus yang sakit atau mati selama penelitian.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen penelitian

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang tikus beserta tempat pakan dan minum, timbangan tikus, spuit, sonde oral, tabung reaksi, mikropipet, sentrifus, evaporator, dan spektrofotometer.

3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah hewan coba, kulit salak, pakan standar, pakan tinggi lemak berupa kuning telur puyuh, simvastatin, akuades, dan etanol 96%.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. *Ethical clearance*

Ethical clearance penelitian didapatkan dari Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan No. 297/VIII/2024/Komisi Bioetik (Lampiran 1).

3.5.2. Penentuan dosis

3.5.2.1. *Dosis ekstrak etanol kulit salak*

Pada riset sebelumnya oleh Lestari (2023), dosis ekstrak etanol kulit salak yang digunakan adalah 240 mg/200 g BB untuk menurunkan kadar profil lipid tikus yang diinduksi diet tinggi lemak. Berdasarkan pada penelitian tersebut, maka diberikan variasi dosis yaitu 200 mg/200 g BB/hari dan 400 mg/200 g BB/hari.

3.5.2.2. *Dosis kuning telur puyuh*

Kuning telur puyuh untuk hewan uji sebanyak 10 mL/kg BB. Rata-rata berat badan dari hewan coba adalah sekitar 200 g atau 0,2 kg sehingga dosis induksi kuning telur puyuh adalah 2 mL/200 g BB (Hijriani *et al.*, 2023).

3.5.2.3. *Dosis simvastatin*

Dosis simvastatin pada orang dewasa adalah 10-20 mg/hari. Dosis konversi simvastatin dari manusia ke tikus

dengan berat badan 200 g adalah 0,018 mg. Maka, dosis simvastatin untuk tikus adalah $10 \text{ mg} \times 0,018 = 0,18 \text{ mg}/200 \text{ g BB}$ (Untari and Pramukantoro, 2020).

3.5.3. Pembuatan ekstrak etanol kulit salak

1. Buah salak dibeli dari Muntilan, Jawa Tengah. Buah salak disortir dan kulit salak dipisahkan dari daging buahnya.
2. Kulit salak yang masih segar dicuci sampai bersih dan dipotong menjadi bagian-bagian kecil.
3. Kulit salak yang sudah bersih dan dipotong, kemudian dikeringkan dalam oven dengan suhu $40^{\circ}\text{-}50^{\circ}\text{C}$.
4. Kulit salak kering diblender sampai menjadi serbuk. Serbuk kulit salak kemudian dimaserasi dengan etanol 96% perbandingan 1:10 selama 3 hari dan diaduk setiap 24 jam.
5. Hasil maserasi diuapkan dengan evaporator bersuhu 55°C sampai diperoleh ekstrak yang kental (Lystiyaningsih and Ermawati, 2018; Sa'adah *et al.*, 2017).

3.5.4. Preparasi kuning telur puyuh

Telur puyuh diperoleh dari Pasar Banget Ayu, Semarang. Kuning telur puyuh dipisahkan dari putih telurnya, kemudian diberikan sebanyak 2 mL kuning telur puyuh untuk 1 ekor tikus dengan berat badan 200 g secara per oral menggunakan sonde.

3.5.5. Adaptasi tikus

Tikus putih jantan galur Wistar yang memenuhi kriteria dipilih secara random dan dimasukkan ke dalam kandang yang berisi pakan standar serta air minum yang cukup, masing-masing kandang dapat berisi 1 kelompok tikus. Tikus dibiarkan tanpa diberi perlakuan untuk adaptasi di lingkungan baru selama 7 hari agar mencegah terjadinya stres yang dapat memengaruhi hasil penelitian.

3.5.6. Pemberian perlakuan

3.5.6.1. Kelompok kontrol normal

Tikus putih jantan galur Wistar diadaptasikan dan diberikan pakan standar serta akuades dimulai pada hari ke-1 selama 22 hari. Sampel darah tikus diambil dan diukur dengan menggunakan spektrofotometer pada hari ke-8 dan hari ke-23 untuk memeriksa kadar LDL.

3.5.6.2. Kelompok kontrol negatif

Tikus putih jantan galur Wistar diinduksi kuning telur puyuh 2 mL/200 g BB dimulai pada hari ke-1 selama 7 hari. Pada hari ke-8 dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar LDL menggunakan spektrofotometri. Pada hari ke-9 kembali diberikan pakan standar dan akuades selama 14 hari, kemudian pada hari ke-23 dilakukan pengukuran kadar LDL.

3.5.6.3. Kelompok kontrol positif

Tikus putih jantan galur Wistar diinduksi kuning telur puyuh 2 mL/200 g BB dimulai pada hari ke-1 selama 7 hari. Pada hari ke-8 dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar LDL menggunakan spektrofotometri. Pada hari ke-9 dilakukan pemberian simvastatin 0,18 mg/200 g BB selama 14 hari, kemudian pada hari ke-23 dilakukan pengukuran kadar LDL.

3.5.6.4. Kelompok perlakuan dengan induksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak 200 mg/200 g BB/hari

Tikus putih jantan galur Wistar diinduksi kuning telur puyuh 2 mL/200 g BB dimulai pada hari ke-1 selama 7 hari. Pada hari ke-8 dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar LDL menggunakan spektrofotometri. Pada hari ke-9 dilakukan pemberian ekstrak etanol kulit salak 200 mg/200 g BB/hari selama 14 hari, kemudian pada hari ke-23 dilakukan pengukuran kadar LDL.

3.5.6.5. Kelompok perlakuan dengan induksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak 400 mg/200 g BB/hari.

Tikus putih jantan galur Wistar diinduksi kuning telur puyuh 2 mL/200 g BB dimulai pada hari ke-1 selama 7 hari. Pada hari ke-8 dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar LDL menggunakan spektrofotometri.

Pada hari ke-9 dilakukan pemberian ekstrak etanol kulit salak 400 mg/200 g BB/hari selama 14 hari, kemudian pada hari ke-23 dilakukan pengukuran kadar LDL.

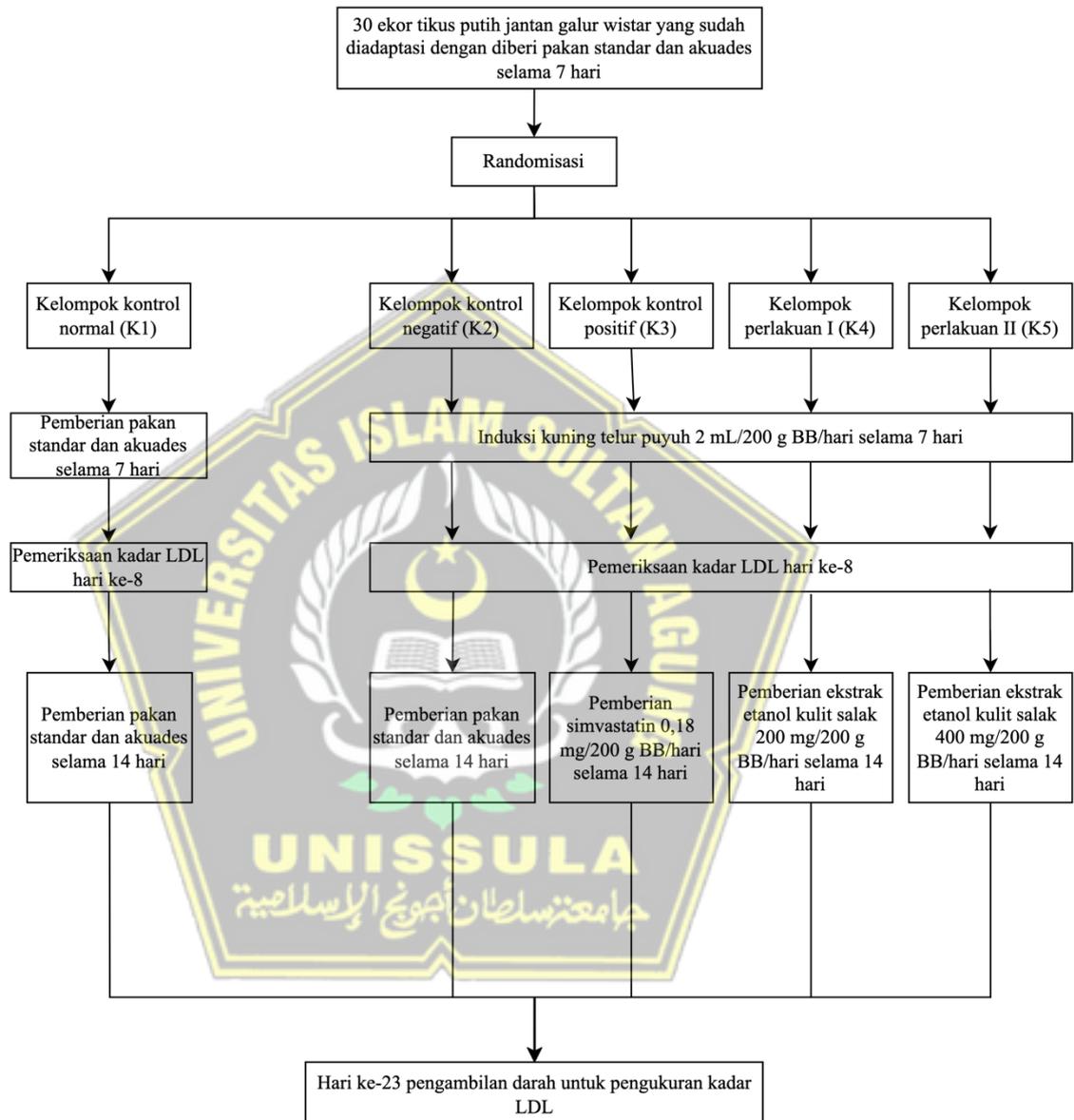
3.5.7. Prosedur pengambilan dan preparasi serum

1. Setelah 23 hari perlakuan, dilakukan pengambilan darah tikus melalui vena oftalmikus dan darah ditampung di tabung reaksi.
2. Darah yang diperoleh dibiarkan tanpa antikoagulan selama 15 menit sehingga serum terpisah dari komponen darah lain.
3. Serum disentrifuge selama 10 menit pada kecepatan 3000 rpm dan diambil supernatan sebagai sampel serum kolesterol.

3.5.8. Prosedur pemeriksaan kadar LDL

1. Reagen kolesterol dimasukkan masing-masing 1000 μL ke 3 tabung kemudian ditambahkan 10 μL sampel standar kolesterol dan 10 μL sampel serum kolesterol pada masing-masing tabung.
2. Sampel diinkubasi selama 10 menit di suhu 37°C
3. Hasil spektrofotometer dibaca setelah 60 menit dengan panjang gelombang 546 nm (Majid, Simanjuntak, *et al.*, 2019).

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur penelitian

3.7. Tempat dan Waktu

Pembuatan ekstrak etanol kulit salak dilakukan di *Integrated Biomedical Laboratories* Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang pada Juli – Agustus 2024. Penelitian menggunakan hewan coba dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta pada Agustus - September 2024 selama 23 hari (Lampiran 3).

3.8. Analisis Hasil

Data hasil penelitian diolah dengan menggunakan *SPSS versi 26.0 for mac*. Data kadar LDL (Lampiran 9) diuji normalitas distribusinya dengan *Shapiro Wilks* dan homogenitas variannya dengan *Levene's Test*. Kadar LDL dari setiap kelompok menunjukkan $p > 0.05$ pada Uji *Shapiro Wilks* dan *Levene's Test* sehingga memenuhi syarat uji beda parametrik menggunakan *One Way ANOVA* dan kemudian dilakukan uji lanjut dengan *Post Hoc Least Significant Difference (LSD)* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan kadar LDL yang signifikan dibandingkan kelompok lainnya. Hasil analisa data disajikan pada Lampiran 12.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Induksi hiperlipidemia dengan menggunakan kuning telur puyuh 2 mL/200 g BB/hari selama 7 hari menyebabkan kenaikan kadar LDL yang signifikan ($p < 0.05$) pada tikus kelompok perlakuan K2, K3, K4 dan K5 dibandingkan dengan pada K1 (kontrol normal yang diberi pakan standar dan akuades). Kadar LDL pada Tabel 4.1 merupakan kondisi awal (sebelum perlakuan) yang menunjukkan bahwa induksi telur puyuh sebanyak 2 mL/200 g BB/hari menyebabkan hiperlipidemia. Kadar LDL pada K1 merupakan pembanding dari tikus dalam kondisi normal pada hari ke-8 dengan nilai kadar LDL sebesar $23,55 \pm 1,66$ mg/dL.

Tabel 4.1. Rerata LDL per Kelompok Sebelum Intervensi (mg/dL)

Kelompok	Rerata \pm SD (mg/dL)
Kontrol Normal (K1)	$23,55 \pm 1,66$
Kontrol Negatif (K2)	$76,79 \pm 1,28$
Kontrol Positif (K3)	$77,47 \pm 2,35$
Perlakuan 1 (K4)	$78,39 \pm 2,18$
Perlakuan 2 (K5)	$78,61 \pm 1,80$

Tabel 4.2. Hasil Uji *Saphiro-Wilks*, *Levene's Test*, *T-test* Sebelum Intervensi

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
<i>Saphiro-Wilks</i>	1,00	0,96	0,33	0,67	0,86
<i>Levene's Test</i>	-	0,63 ^{**}	0,26 ^{**}	0,46 ^{**}	0,66 ^{**}
<i>T-test</i>	-	0,00 [*]	0,00 [*]	0,00 [*]	0,00 [*]

Keterangan: * = berbeda signifikan; ** = varian data homogen.

Retara kadar LDL serum darah tikus setelah 2 minggu perlakuan disajikan pada Tabel 4.3. Nilai referensi yang ditetapkan pada penelitian ini untuk membandingkan adanya peningkatan dan penurunan kadar LDL adalah nilai pada kelompok kontrol normal (K1), yaitu 24,69 mg/dL. Hasil uji *Shapiro-Wilks* menunjukkan bahwa data kadar LDL pada semua kelompok perlakuan K1, K2, K3, K4 dan K5 memiliki distribusi data yang normal ($p > 0.05$). Hasil *Levene's Test* menunjukkan bahwa $p > 0.05$ sehingga kadar LDL pada semua kelompok perlakuan memiliki varian data yang homogen. Hasil uji parametrik *One Way ANOVA* diperoleh $p = 0.000$ ($p < 0.05$), sehingga terdapat perbedaan signifikan rerata kadar LDL antara kelompok perlakuan (Tabel 4.4).

Tabel 4.3. Rerata LDL per Kelompok Setelah Intervensi (mg/dL)

Kelompok	Rerata \pm SD (mg/dL)
K1	24,69 \pm 1,73
K2	78,27 \pm 1,60
K3	33,58 \pm 2,28
K4	45,80 \pm 2,54
K5	29,26 \pm 1,80

Tabel 4.4. Hasil Uji Normalitas, Homogenitas, *One Way ANOVA* Terhadap Rerata Kadar LDL Masing-masing Kelompok

Kelompok	<i>p-value</i>		
	Normalitas	Homogenitas	<i>One Way ANOVA</i>
K1	0,898*	0,778**	0,000
K2	0,964*		
K3	0,579*		
K4	0,994*		
K5	1,000*		

Keterangan: * = distribusi data normal; ** = varian data homogen.

Tabel 4.5. menunjukkan nilai signifikansi perbedaan kadar LDL antar kelompok perlakuan berdasarkan hasil uji *Post Hoc LSD*. Rerata kadar LDL setelah perlakuan pada K3 (pemberian simvastatin), K4 (ekstrak kulit salak 200 mg/200 g BB/hari), dan K5 (ekstrak kulit salak 400 mg/200 g BB/hari) berbeda signifikan ($p < 0.05$) dengan K2 (induksi hiperlipidemia). Kadar LDL pada K4 dan K5 yaitu pemberian ekstrak kulit salak dosis 200 mg/200 g BB/hari dan 400 mg/200 g BB/hari menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan K3 (yang diberikan simvastatin sebagai kontrol positif). Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit salak dosis 400 mg/200 g BB/hari mampu menurunkan kadar LDL lebih besar dibandingkan tikus yang hiperlipidemia yang diberi simvastatin.

Tabel 4.5. Hasil *Post Hoc* LSD kadar LDL antar kelompok uji

Kadar LDL	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	0,000*	0,000*	0,000*	0,001*
K2	0,000*	-	0,000*	0,000*	0,000*
K3	0,000*	0,000*	-	0,000*	0,001*
K4	0,000*	0,000*	0,000*	-	0,000*
K5	0,001*	0,000*	0,001*	0,000*	-

Keterangan : * = ada perbedaan signifikan



Gambar 4.1. Rerata kadar LDL sebelum dan sesudah intervensi

4.2. Pembahasan

Diet tinggi lemak menggunakan induksi kuning telur puyuh dapat menyebabkan kondisi dislipidemia. Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid dengan salah satu tandanya adalah peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) (Perkeni, 2021). Hasil penelitian ini menunjukkan diet tinggi lemak menggunakan kuning telur puyuh dosis 2 mL/200 g BB terbukti meningkatkan kadar LDL yang ditunjukkan oleh

kadar LDL sebelum intervensi pada K2 berbeda signifikan dengan K1. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Kartikaningrum (2018) bahwa pemberian kuning telur puyuh sebanyak 1% berat badan selama 7 hari dapat meningkatkan kadar LDL. Kuning telur puyuh digunakan sebagai diet tinggi lemak untuk meningkatkan kadar LDL karena bahan tersebut mengandung asam lemak jenuh yang menghasilkan asetil KoA dan kandungan kolesterol pada kuning telur puyuh sebesar 2.138,17 mg/100 g, lebih tinggi dari kuning telur ayam ras yaitu sebesar 1.274,5 mg/100 g (Febriani, 2018). Asetil KoA merupakan prekursor kolesterol (Cantika *et al.*, 2019). Kolesterol merupakan prekursor asam empedu dan hormon steroid serta komponen penting membran sel. Sumber kolesterol terbesar dapat ditemukan pada kuning telur dan lemak hewani. Kolesterol diabsorpsi dari usus dan dibawa oleh kilomikron yang dibentuk pada mukosa usus. Kolesterol dibawa menuju hepar setelah kilomikron mengeluarkan trigliserida di jaringan adiposa. Kolesterol di hepar diekskresikan melalui empedu, baik dalam bentuk bebas maupun dalam bentuk asam empedu. Kolesterol empedu diserap kembali dari usus. Sebagian besar kolesterol di hepar dikemas ke dalam VLDL dan bersirkulasi di kompleks lipoprotein salah satunya LDL (Barrett *et al.*, 2019).

Pemberian (simvastatin dosis 0,18 mg/200 g BB/hari) menyebabkan penurunan kadar LDL dimana rerata kadar LDL kelompok simvastatin (K3) berbeda signifikan ($p < 0.05$) dibandingkan K2 (induksi hiperlipidemia). Efek penurunan kadar LDL dari simvastatin pada tikus hiperlipidemia

sejalan dengan penelitian Untari (2020) bahwa pemberian simvastatin 0,18 mg/200 g BB/hari dapat menurunkan kadar kolesterol pada tikus putih jantan yang diinduksi diet tinggi lemak. Mekanisme kerja statin adalah menurunkan sintesis kolesterol di hepar dengan bekerja sebagai inhibitor enzim HMG-KoA reduktase yang berperan dalam biosintesis kolesterol. Penurunan kolesterol intraseluler mengakibatkan peningkatan ekspresi reseptor LDL pada hepatosit sehingga meningkatkan penyerapan kembali LDL dari darah. Penurunan biosintesis dan peningkatan pembersihan LDL di hepar menyebabkan penurunan kadar LDL (Perki, 2022).

Pemberian ekstrak salak dosis 200 mg/200 g BB/hari (K4) dan 400 mg/200 g BB/hari (K5) menyebabkan penurunan kadar LDL yang signifikan ($p < 005$) dibandingkan tikus hiperlipidemia (K2). Ekstrak etanol kulit salak mengandung pektin dan senyawa fenolik seperti flavonoid, tanin, dan asam klorogenat yang dapat menurunkan kadar LDL. Senyawa-senyawa ini bekerja sebagai inhibitor HMG-KoA reduktase (Girsang, 2020; Jing *et al.*, 2022; Putri and Anggraini, 2022). HMG-KoA reduktase bekerja dengan mengatalisis konversi HMG-KoA menjadi asam mevalonat yang menghasilkan kolesterol. Penghambatan HMG-KoA reduktase menghambat produksi kolesterol sehingga kadar LDL menurun (Hadi and Nastiti, 2021).

Diet tinggi lemak menyebabkan peningkatan kadar radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS adalah residual dari proses metabolisme sel normal atau inflamasi berupa ion dan molekul reaktif yang

dapat memengaruhi berbagai mekanisme seluler. ROS bereaksi terhadap plasma lipoprotein dan membran sel sehingga terbentuk lipid peroksida. LDL yang telah termodifikasi tersebut mengakibatkan reseptor LDL hepar tidak dapat mengenali LDL. Akibatnya, LDL tidak dapat dibersihkan oleh hepar. Antioksidan adalah zat yang dapat menetralkan radikal bebas. Antioksidan menurunkan kadar kolesterol dengan menghambat reaksi oksidasi lipid sehingga kolesterol mudah melewati dinding arteri (Marentek and Ernawati, 2017).

Ekstrak etanol kulit salak dosis 200 mg/200 g BB/hari (K4) memiliki efek menurunkan kadar LDL, meskipun penurunannya lebih rendah dibandingkan K2. Efek penurunan kadar LDL akibat pemberian ekstrak etanol kulit salak dosis 400 mg/200 g BB/hari (K5) lebih besar dibandingkan dengan ekstrak etanol kulit salak 200 mg/200 g BB/hari (K4). Rerata kadar LDL pada K5 lebih rendah dan berbeda secara signifikan dengan efek simvastatin (K5). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis semakin besar efek antihiperlipidemia dari ekstrak kulit salak. Lestari (2023) bahwa pemberian ekstrak etanol kulit salak pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak memiliki efek menurunkan kadar LDL. Kandungan senyawa fenolik pada kulit salak dapat memperbaiki pertahanan antioksidan, menurunkan stress oksidatif, dan menurunkan lipid peroksida sehingga menurunkan kadar LDL (Girsang, 2020).

Penelitian ini telah membuktikan bahwa ekstrak etanol kulit salak dosis 400 mg/200 g BB/hari efektif untuk menurunkan kadar LDL (K5). Hal

tersebut berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya Lestari (2023) bahwa pemberian ekstrak kulit salak dosis 120 mg/200 g BB/hari paling efektif untuk menurunkan kadar LDL. Hal tersebut terjadi karena dosis ekstrak kulit salak yang digunakan pada penelitian oleh Lestari (2023) lebih rendah. Akan tetapi, pada penelitian ini tidak menguji kandungan ekstrak etanol kulit salak seperti flavonoid, tanin, dan asam klorogenat yang paling berperan dalam penurunan kadar LDL.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1 Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.
- 5.1.2 Rerata kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diberi pakan standar adalah sebesar $24,69 \pm 1,73$ mg/dL.
- 5.1.3 Rerata kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak adalah sebesar $78,27 \pm 1,60$ mg/dL.
- 5.1.4 Rerata kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diet tinggi lemak dan simvastatin dosis 0,18 mg/ 200 g BB adalah sebesar $33,58 \pm 2,28$ mg/dL.
- 5.1.5 Rerata kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak dosis 200 mg/200 g BB/hari adalah sebesar $45,80 \pm 2,54$ mg/dL.
- 5.1.6 Rerata kadar LDL tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak dosis 400 mg/200 g BB/hari adalah sebesar $29,26 \pm 1,80$ mg/dL.
- 5.1.7 Terdapat perbedaan rerata kadar LDL yang signifikan antar kelompok.

5.2. Saran

Penelitian lanjutan perlu dilakukan untuk mengenai kandungan ekstrak etanol kulit salak seperti flavonoid, tanin, dan asam klorogenat yang paling berpengaruh terhadap penurunan kadar LDL pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.



DAFTAR PUSTAKA

- Adawiyah, R., Sartika, F. and Arfianto, F. (2020), Potensi Ekstrak Akar Kalakai (*Stenochlaena palutris Bedd*) Sebagai Antihiperlipidemia yang Diuji Secara In Vivo, *Jurnal Pharmascience*, Vol. 7 No. 1, p. 62, doi: 10.20527/jps.v7i1.8075.
- Amriani, A., Fitriya, F., Novita, R.P. and Caniago, D. (2021), Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Akar Kabau (*Archidendron bubalinum (Jack) I.C. Nielsen*) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa, *Jurnal Penelitian Sains*, Vol. 23 No. 2, p. 102, doi: 10.56064/jps.v23i2.635.
- Anjeli and Murdiyanto, J. (2021), Evaluasi Hasil Pemeriksaan Kolesterol LDL Menggunakan Metode Direk (CHOD-PAP) dan Indirek (Friedewald): Literature Review.
- Badan Pusat Statistik Indonesia. (2024), Produksi Tanaman Buah-buahan 2021-2023, available at: <https://www.bps.go.id/id/statistics-table/2/NjIjMg==/produksi-tanaman-buah-buahan.html> (accessed 29 June 2024).
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Brooks, H.L. and Yuan, J.X.-J. (2019), *Ganong's Review of Medical Physiology, Twenty-sixth edition*.
- Berberich, A. and Hegele, R.A. (2022), *A Modern Approach to Dyslipidemia, Endocrine Reviews*, Vol. 43 No. 4, pp. 611–653, doi: 10.1210/endrev/bnab037.
- Cantika, Y., Fauziah, C. and Setyaningsih, Y. (2019), Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Terhadap Gambaran Spermatogenesis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak, *Jurnal Profesi Medika : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, Vol. 13 No. 2, doi: 10.33533/jpm.v13i2.780.
- Carlesso, G., Azevedo, G., Ton, B., Vieira, T., Oliveira, M. and Pinasco, G. (2023), *Dyslipidemia in Childhood: A Literature Review, Residência Pediátrica*, doi: 10.25060/residpediatr-2023.v13n1-819.
- Diana, E., Muarif, A., Ibrahim, I., Meriatna, M. and Ginting, Z. (2023), Pengaruh Suhu dan Waktu Ekstraksi terhadap Kualitas Pektin dari Limbah Kulit

Pepaya, *Chemical Engineering Journal Storage (CEJS)*, Vol. 3 No. 3, p. 351, doi: 10.29103/cejs.v3i3.9716.

Fauziah, N., Husni, P. and Kurniati, B. (2023), Artikel Review: Pengembangan Dan Validasi Metode Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) Untuk Penetapan Kadar Simvastatin Dalam Sediaan Tablet, *Farmaka*, Vol. 22 No. 1.

Febriani, W. (2018), Efek Pemberian Simvastatin Terhadap Kadar Kolesterol Telur Puyuh, *Biosfer: Jurnal Tadris Biologi*, Vol. 8 No. 2, pp. 158–170, doi: 10.24042/biosf.v8i2.2304.

Girsang, E. (2020), *Kulit Salak Manfaat Bagi Kesehatan Tubuh*, Unpri Press.

Hadi, S. and Nastiti, K. (2021), Potensi Kandungan Karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa*) Dalam Berikatan Dengan Hmg-CoA Reduktase, *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences*, Vol. 2 No. 1.

Hakim, A.R. and Saputri, R. (2020), *Narrative Review: Optimasi Etanol sebagai Pelarut Senyawa Flavonoid dan Fenolik*, *Jurnal Surya Medika*, Vol. 6 No. 1, pp. 177–180, doi: 10.33084/jsm.v6i1.1641.

Handajani, F. (2019), Oksidan dan Antioksidan pada Beberapa Penyakit dan Proses Penuaan, *Zifatama Jawara*.

Hariadini, A.L., Sidharta, B., Ebtavanny, T.G. and Minanga, E.P. (2020), Hubungan Tingkat Pengetahuan Dan Ketepatan Penggunaan Obat Simvastatin Pada Pasien Hiperkolesterolemia Di Apotek Kota Malang, *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, Vol. 5 No. 2, pp. 91–96, doi: 10.21776/ub.pji.2020.005.02.4.

Higashi, Y. (2022), *Roles of Oxidative Stress and Inflammation in Vascular Endothelial Dysfunction-Related Disease*, *Antioxidants*, Vol. 11 No. 10, p. 1958, doi: 10.3390/antiox11101958.

Hijriani, B.I., Atfal, B., Kodariah, L., Hadiatun, N. and Ismatullah, N.K. (2023), Efektivitas Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Dalam Mencegah Kenaikan Kadar Kolesterol LDL Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diinduksi Kuning Telur Puyuh, *Jurnal Kesehatan Rajawali*, Vol. 13 No. 2, pp. 1–4, doi: 10.54350/jkr.v13i1.156.

- Husniati, H. and Sari, M.Y. (2021), Kajian : Karakterisasi Senyawa Aktif Asam Klorogenat dalam Kopi Robusta sebagai Antioksidan, *Majalah Teknologi Agro Industri*, Vol. 12 No. 2.
- Iliyasu, R., Muhammad, A., Dandago, M. and Jibril, H. (2021), *Status of cholesterol in our diets: A Review*, *Journal of Food and Bioprocess Engineering*, Vol. 4 No. 2, doi: 10.22059/jfabe.2021.330882.1098.
- Irfaniah, F.N., Nurviana, V. and Nofianti, T. (2022), Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Melon (*Cucumis Melo L.*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total, *Journal of Pharmacopolium*, Vol. 5 No. 1, doi: 10.36465/jop.v5i1.881.
- Irmawartini and Nurhaedah. (2017), Buku Ajar Kesehatan Lingkungan Metodologi Penelitian.
- Jannah, N., Yustina, Y., Mahedra, D.N., Sumantri, T.S. and Husna, R.A. (2018), Pengaruh Pemberian Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Americana Merr.*) Terhadap Penurunan Kolesterol Pada Tikus Jantan Putih Galur Wistar, *Al-Kauniah: Jurnal Biologi*, Vol. 11 No. 1, pp. 33–40, doi: 10.15408/kauniah.v11i1.5656.
- Jing, Y.-S., Ma, Y.-F., Pan, F.-B., Li, M.-S., Zheng, Y.-G., Wu, L.-F. and Zhang, D.-S. (2022), *An Insight into Antihyperlipidemic Effects of Polysaccharides from Natural Resources*, *Molecules*, Vol. 27 No. 6, p. 1903, doi: 10.3390/molecules27061903.
- Kariso, M.R., Suryanto, E. and Koleangan, H.S.J. (2023), Aktivitas Antioksidan Dan Antikolesterol Dari Oleoresin Cangkang Biji Pala, *Chemistry Progress*, Vol. 16 No. 1, pp. 30–40, doi: 10.35799/cp.16.1.2023.46067.
- Kemenkes RI. (2018), Laporan Nasional Riskesdas 2018, Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kennelly, P.J., Botham, K.M., McGuinness, O.P., Rodwell, V.W. and Weil, P.A. (Eds.). (2023), *Harper's Illustrated Biochemistry, Thirty-second edition.*, McGraw Hill, New York.
- Lestari, H.F., Trisnadi, S. and Pertiwi, D. (2023), *The Influence of Salak Skin Ethanol Extract on the Lipid Profile, Il-6 and MDA Serum (Experimental Study on Male Rats of Wistar Strains Induced by High-Fat Diet)*,

International Journal Of Multidisciplinary Research And Analysis, Vol. 06 No. 12, doi: 10.47191/ijmra/v6-i12-29.

- Lystiyaningsih, R. and Ermawati, D. (2018), Sediaan Moisturizer Gel SNEDDS Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak Pondoh (*Salacca zalacca (Gaertn.) Voss*).
- Majid, N.C., Partomuan Simanjuntak and Suwarno, T. (2019), Uji aktivitas Anti Hiperlipidemia Minyak Ikan Gindara (*Lepidocybium flavobrunne- um*) pada Tikus Putih Jantan Dewasa Galur Wistar Nur, *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, Vol. 18 No. 3.
- Majid, N.C., Simanjuntak, P. and Suwarno, T. (2019), Uji Aktivitas Anti Hiperlipidemia Minyak Ikan Gindara (*Lepidocybium Flavobrunneum*) pada Tikus Putih Jantan Dewasa Galur Wistar, *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, Vol. 18 No. 3, pp. 77–81, doi: 10.33221/jikes.v18i3.386.
- Marentek, C.F. and Ernawati. (2017), Pengaruh Pemberian Seduhan Daun Angelica Keiskei dengan Simvastatin dalam Menurunkan Kadar Trigliserida *Rattus Norvegicus*, *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, Vol. 6 No. 2, pp. 35–38.
- Mustofa, S., Adli, F.K., Wardani, D.W.S.R. and Busman, H. (2022), Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Rhizophora apiculata* terhadap Kolesterol Total dan Trigliserida *Rattus norvegicus* Galur Sprague dawley yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak, *Jurnal Kesehatan*, Vol. 13 No. 3, pp. 472–478, doi: 10.26630/jk.v13i3.3178.
- Nahrowi, M. (2023), Skrining dan Identifikasi Molekuler Gen Penyandi 16S rRNA Bakteri Penghasil Enzim Tanase dari Hutan Lawu Utara, *Jurnal Bioleuser*, Vol. 7 No. 1, pp. 322–334.
- Nanis, A.T.A. and Bakhtiar, R. (2020), Dislipidemia dengan Riwayat Pengobatan Tradisional: Studi Kasus dengan Pendekatan Kedokteran Keluarga, *Jurnal Kedokteran Mulawarman*, Vol. 7 No. 3, doi: 10.30872/j.ked.mulawarman.v7i3.4615.
- Ningsih, I.S., Chatri, M. and Advinda, L. (2023), Senyawa Aktif Flavonoid yang Terdapat Pada Tumbuhan, Vol. 8 No. 2.
- Nisa, R. and Yuanita, L. (2017), Pengaruh Lama Perebusan Daun Yakon (*Smallanthus Sonchifolia*) terhadap Kadar Kolesterol Mencit (*Mus Musculus*), *Unesa Journal of Chemistry*, Vol. 6 No. 1.

- Nuralifah, N., Wahyuni, W., Parawansah, P. and Dwi Shintia, U. (2019), Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Notika (*Arboldiodendron calosericeum Kobuski*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar, *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, Vol. 2 No. 1, pp. 1–10, doi: 10.37311/jsscr.v2i1.2704.
- Nuranti, N., Fitrianiingsih, S. and Lestari, F. (2015), Uji Aktivitas Anti Hiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak (*Salacca zalacca (Gaertner.) Voss*) terhadap Mencit Swiss Webster Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak”, Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba.
- Oktaviani, D., Yuniastuti, A. and Christijanti, W. (2021), Aktivitas Antioksidan dari Pati Umbi Gembili (*Dioscorea Esculenta L.*) pada Tikus Hiperkolestrolemia, Prosiding Semnas Biologi Ke-9.
- Perkeni. (2021), Pedoman Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia 2021, PB PERKENI.
- Perki. (2022), Panduan Tatalaksana Dislipidemia 2022, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Pramesti, R. and Widyastuti, N. (2014), Pengaruh Pemberian Jus Daun Ubi Jalar (*Ipomoea Batatas (L.) Lam*) terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diberi Pakan Tinggi Lemak, *Journal of Nutrition College*, Vol. 3 No. 4, pp. 706–714, doi: 10.14710/jnc.v3i4.6871.
- Pratama, A.C. and Safitri, D.E. (2019), Asupan Buah dan Sayur, Asupan Lemak, Aktivitas Fisik Berhubungan dengan Rasio LDL/HDL Orang Dewasa, ARGIPA (Arsip Gizi dan Pangan), Vol. 4 No. 1, pp. 11–18, doi: 10.22236/argipa.v4i1.3780.
- Pratiwi, N.K.W., Wiardani, N.K. and Sugiani, P.P.S. (2022), Kajian Pustaka Hubungan Pola Konsumsi Lemak dan Status Obesitas Sentral dengan Profil Lipid Pasien Penyakit Jantung Koroner, *Jurnal Ilmu Gizi: Journal of Nutrition Science*, Vol. 11 No. 2.
- Purva, A., Gaur, K. and Khan, M.S. (2020), *A Review on Dyslipidemia: Types, Risk Factors and Management*, *Asian Journal of Asian Pharmaceutical Research and Development*, Vol. 8 No. 2, pp. 96–98.

- Putri, R. and Anggraini, D.I. (2022), Uji Potensi Antikolesterol Ekstrak Etanol Kulit Mentimun (*Cucumis Sativus L.*)", *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, Vol. 8 No. 1, pp. 90–100, doi: 10.31603/pharmacy.v8i1.3493.
- Rahayu, C. and Agriyanti, A. (2019), Perbedaan Hasil Pemeriksaan Ldl Direk (Metode Homogen) Dengan Indirek (Formula Friedewald) Pada Pasien Penderita Dislipidemia Di Rumah Sakit Islam Jakarta Cempaka Putih, *Anakes : Jurnal Ilmiah Analisis Kesehatan*, Vol. 5 No. 1, pp. 35–42, doi: 10.37012/anakes.v5i1.329.
- Ridho, A., Wathoni, N., Subarnas, A. and Levita, J. (2019), *Insights of Phytoconstituents and Pharmacology Activities of Salacca Plants*, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Vol. 9 No. 10, pp. 120–124, doi: 10.7324/JAPS.2019.91017.
- Rusmini, H., Putri, D.F., Hidayat, H. and Risandy, D. (2020), Pengaruh Madu Ceiba Pentandra Terhadap Kadar LDL Tikus Rattus Norvegicus Yang Diberi Diet Tinggi Lemak, *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, Vol. 11 No. 1, pp. 479–489, doi: 10.35816/jiskh.v11i1.331.
- Sa'adah, H., Nurhasnawati, H. and Permatasari, V. (2017), Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia(L.)Merr*) dengan Metode Spektrofotometri, *Jurnal Borneo Journal of Pharmascientech*, Vol. 01 No. 01.
- Sahara, I. and Adelina, R. (2021), Analisis Asupan Lemak Terhadap Profil Lemak Darah Berkaitan Dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner (PJK) Di Indonesia: Studi Literatur, *Jurnal Pangan Kesehatan dan Gizi Universitas Binawan*, Vol. 1 No. 2, pp. 48–60, doi: 10.54771/jakagi.v1i2.152.
- Saleh, MohammedS.M., Siddiqui, M., Mediani, A., Ismail, N., Ahmed, Q., So'ad, S.M. and Saidi-Besbes, S. (2018), *Salacca zalacca : A short review of the palm botany, pharmacological uses and phytochemistry*, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, Vol. 11 No. 12, p. 645, doi: 10.4103/1995-7645.248321.
- Setiati, S., Idrus, A., Sudoyo, A.W., Simadibrata, M., Setiyohadi, B. and Syam, A.F. (2014), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI Jilid II*, InternaPublishing.
- Setiawan, H. and Putri, M. (2022), *Literature Review : Pengaruh Ekstrak Kulit Salak (Salacca Zalacca (Gaertner) Voss) Sebagai Anti Fungi Terhadap Pertumbuhan Candida Albicans*.

- Shabir, E.S., Rahmadani, A., Meylina, L. and Kuncoro, H. (2018), Uji Fitokimia Ekstrak Kulit Buah Salak (*Salacca zalacca*) dan Pengaruh Ekstrak terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans* dan Jamur *Candida albicans*, *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, Vol. 8, pp. 314–320, doi: 10.25026/mpc.v8i1.346.
- Sholihah, N. and Tarmidzi, F.M. (2022), Diversifikasi dan Optimalisasi Pengolahan Kulit Salak melalui Perlakuan Suhu dan Durasi Penyeduhan, *JSHP : Jurnal Sosial Humaniora dan Pendidikan*, Vol. 6 No. 2, pp. 190–197, doi: 10.32487/jshp.v6i2.1390.
- Tumangger, R.S.S., Muhammad, M., ZA, N., Jalaluddin, J., Nurlaila, R. and Ginting, Z. (2022), Pengaruh Asam Nitrat (HNO₃) Sebagai Pelarut Pada Ekstraksi Pektin Dari Okra (*Abelmoschus Esculentus*), *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*, Vol. 11 No. 1, p. 91, doi: 10.29103/jtku.v11i1.7252.
- Untari, M.K. and Pramukantoro, G.E. (2020), Aktivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Daun Stevia Rebaudiana Bertoni Pada Tikus Putih Jantan, *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, Vol. 2 No. 1, pp. 11–20, doi: 10.37311/jsscr.v2i1.2700.
- Virhananda, M.R.P., Suroso, E., Nurainy, F. and Satyajaya, W. (2022), Analisis Kadar Asam Klorogenat dan Kafein Berdasarkan Perbedaan Lokasi Penanaman dan Suhu Roasting pada Kopi Robusta (*C. Canephora Pierre*), *Jurnal Agroindustri Berkelanjutan*, Vol. 1 No. 2.
- Wati, D.P., Ilyas, S. and Yurnadi, Y. (2024), Prinsip Dasar Tikus Sebagai Model Penelitian, USU Press.
- World Health Organization. (2021), *Cardiovascular diseases (CVDs)*, available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed 29 June 2024).
- Yanti, N.D., Suryana, S. and Fitri, Y. (2020), Analisis asupan karbohidrat dan lemak serta aktivitas fisik terhadap profil lipid darah pada penderita penyakit jantung koroner, *Action: Aceh Nutrition Journal*, Vol. 5 No. 2, p. 179, doi: 10.30867/action.v5i2.183.
- Yuan, Y., Chen, W., Luo, L. and Xu, C. (2021), *Dyslipidemia Causes, Symptoms and Treatment*.