

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM DAN
BAWANG HITAM TERHADAP KADAR LDL**
**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi
Diet Tinggi Lemak**

Skripsi

untuk memenuhi sebagai persyaratan
menjadi gelar Sarjana Kedokteran



diajukan oleh

Tabina Hanun Gantari

30102100202

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG

2024

SKRIPSI

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) DAN BAWANG HITAM (*Allium sativum*) TERHADAP KADAR LDL

(Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak)

Yang dipersiapkan dan Disusun Oleh
Tabina Hanun Gantari
30102100202

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal _____
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



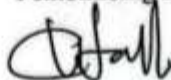
dr. Mohammad Riza, M.Si

Anggota Tim Penguji



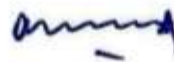
dr. Bagas Widiyanto, M. Biomed

Pembimbing II



dr. Conita Yuniarifa, M. Biomed

Anggota Tim Penguji II



Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF., SH



Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF., SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Tabina Hanun Gantari

NIM : 30102100202

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah berjudul :

"PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM

(*Syzygium polyanthum*) DAN BAWANG HITAM (*Allium sativum*)

TERHADAP KADAR LDL"

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

Semarang, 21 Januari2024

Yang bertandatangan,



Tabina Hanun Gantari

PRAKATA

Assalamu 'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah *aahirabbil 'Aalamiin*, puji syukur kehadiran Allah SWT atas nikmat dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) DAN BAWANG HITAM (*Allium sativum*) TERHADAP KADAR LDL. Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan galur Wistar yang diinduksi Diet Tinggi Lemak” ini dapat terselesaikan dengan lancar dan sesuai harapan dengan dana sendiri dari peneliti.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Mohammad Riza ,M.Si dan dr. Conita Yuniarifa, M. Biomed selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu, perhatian, pikiran, dan tenaga untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr. Bagas Widiyanto,M. Biomed dan Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
4. Kedua orang tua penulis, Mamah Lord Karonsih dan Papah, yang selalu memberikan kasih sayang, doa, nasehat, serta dukungan kepada penulis dalam

kondisi apapun tanpa lelah. Penulis berharap dapat menjadi anak yang bisa dibanggakan.

5. Seluruh teman kuliah penulis di Qubetot yaitu Cike, Zharifa, Eca, Maulida, dan Naura. Kemudian teman Gangster Ngaliyan yaitu Cookiebuls yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu. Terimakasih atas dukungannya selama ini yang sangat berarti bagi penulis.
6. Kucing Penulis, Toki yang selalu setia menemani saat sendiri dirumah.
7. Diri sendiri, sudah berhasil melewati langkah akhir perkuliahan ini dengan segala proses didalamnya dan tidak lupa *playlist spotify* penulis sebagai pendamping.

DAFTAR ISI

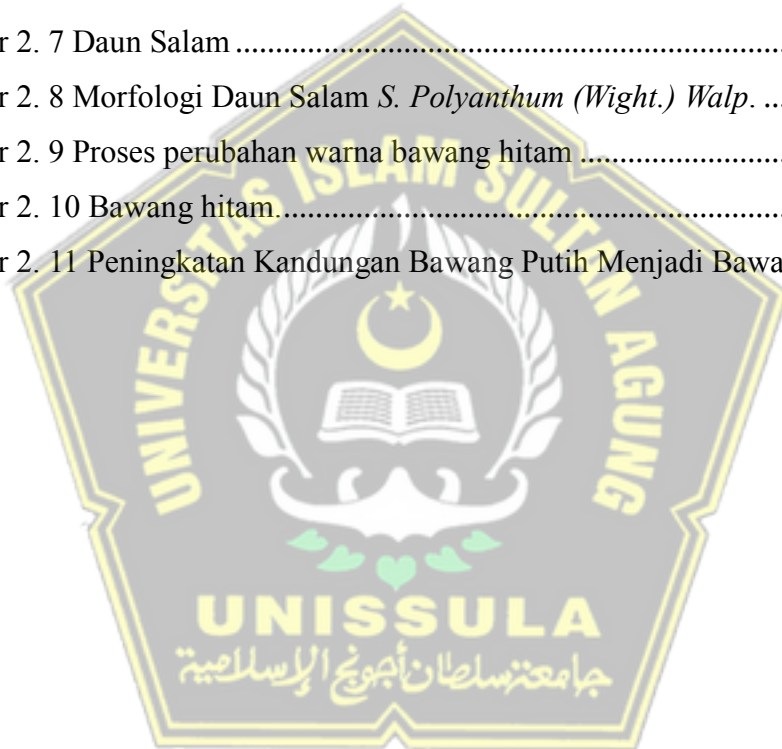
PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM DAN BAWANG HITAM TERHADAP KADAR LDL.....	i
SKRIPSI.....	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN.....	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA.....	ii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
INTISARI.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 LDL (Low Density Lipoprotein)	7
2.1.1 Pengertian LDL	7
2.1.2 Reseptor LDL (LDLR)	8
2.1.3 Peran LDL Dalam Metabolisme Lipid	10
2.1.4 Jalur <i>Reverse Cholesterol Transport</i>	16
2.1.5 Klasifikasi Kadar LDL	18
2.1.6 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kadar LDL	18
2.1.7 Dislipidemia	24
2.1.8 Pengelolaan Dislipidemia.....	25

2.2 Daun Salam.....	26
2.2.1 Klasifikasi daun salam	26
2.2.2 Morfologi	27
2.2.3 Deskripsi.....	28
2.2.4 Nama Lain salam.....	29
2.2.5 Kandungan kimia daun salam	29
2.3 Bawang Hitam	30
2.3.1 Klasifikasi bawang hitam	30
2.3.2 Deskripsi bawang hitam	30
2.3.3 Nama lain bawang hitam.....	32
2.3.4 Morfologi bawang hitam.....	32
2.3.5 Kandungan kimia bawang hitam.....	33
2.4 Simvastatin	35
2.5 Induksi Diet Tinggi Lemak.....	37
2.5.1 Kuning Telur puyuh.....	37
2.5.2 Minyak Sapi	38
2.6 Hubungan Kombinasi Ekstrak Daun Salam dan Bawang Hitam terhadap Kadar LDL.....	39
2.7 Kerangka Teori	45
2.8 Kerangka Konsep	46
2.9 Hipotesis	46
BAB III METODE PENELITIAN.....	47
3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	47
3.2 Variabel dan Definisi Operasional.....	47
3.2.1 Variabel penelitian.....	47
3.2.2 Definisi Operasional.....	47
3.3 Populasi dan Sampel.....	49
i. Kriteria Inklusi	50
ii. Kriteria Eksklusi.....	50
iii. Kriteria <i>Drop Out</i>	50
3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian	51
3.4.1 Alat Penelitian	51

3.4.2 Bahan Penelitian.....	52
3.5 Cara Penelitian.....	52
3.5.1 Adaptasi dan Pengelompokan Hewan Uji.....	52
3.5.2 Prosedur Pembuatan Diet Tinggi Lemak	53
3.5.3 Persiapan dan Pemberian Perlakuan	54
3.5.4 Cara Perhitungan Dosis.....	55
3.5.5 Cara Pemberian Perlakuan	56
3.5.6 Cara Pemeriksaan LDL	59
3.6 Alur Penelitian.....	61
3.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	62
3.7.1 Tempat Penelitian.....	62
3.7.2 Waktu Penelitian.....	62
3.8 Analisis Hasil.....	62
BAB IV	63
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	63
4.1 Hasil Penelitian.....	63
4.2 Pembahasan	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	77
5.1 Kesimpulan.....	77
5.2 Saran	78
DAFTAR PUSTAKA.....	79
LAMPIRAN.....	89

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Diagram Struktur Umum LDL	8
Gambar 2. 2 Mekanisme LDLR (Kenneth R.	10
Gambar 2. 3 Jalur Metabolisme Endogen	16
Gambar 2. 4 Jalur Metabolisme Eksogen dan endogen..	16
Gambar 2. 5 Mekanisme Jalur Reverse Cholesterol Transport.....	17
Gambar 2. 6 Mekanisme Rokok Merusak Pembuluh Darah.....	24
Gambar 2. 7 Daun Salam	27
Gambar 2. 8 Morfologi Daun Salam <i>S. Polyanthum (Wight.) Walp.</i>	28
Gambar 2. 9 Proses perubahan warna bawang hitam	31
Gambar 2. 10 Bawang hitam.....	32
Gambar 2. 11 Peningkatan Kandungan Bawang Putih Menjadi Bawang.....	35



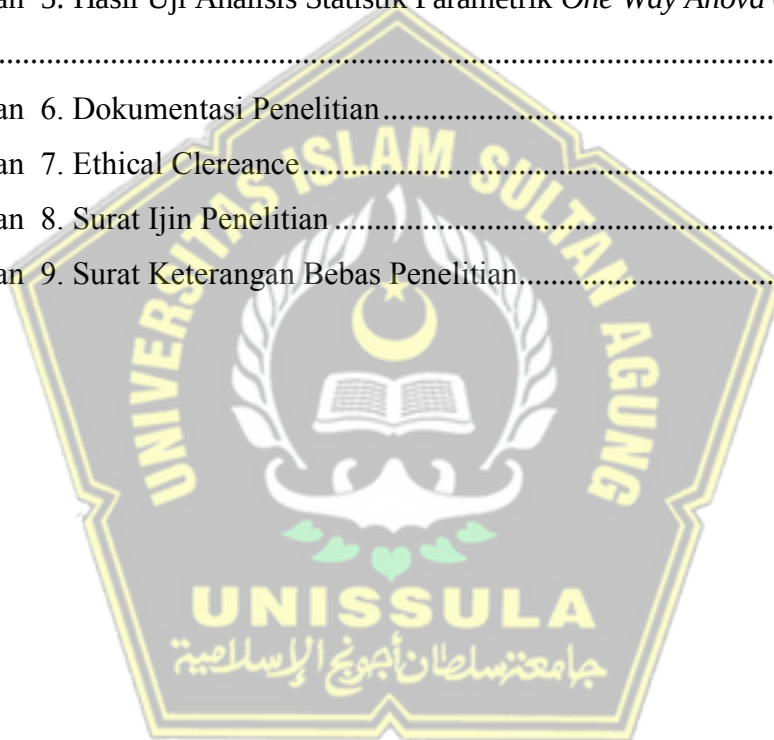
DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Tabel Klasifikasi Kadar LDL (Grundy et al., 2019).....	18
Tabel 4. 1 Rata-Rata Kadar LDL Tiap Kelompok	64
Tabel 4. 2 Hasil Analisa Uji Normalitas dan Homogenitas,	66
Tabel 4. 3 Hasil Analisa Uji <i>One Way Anova</i>	67
Tabel 4. 4 Hasil Analisis Statistik <i>Post Hoc LSD</i> Kadar LDL Antar Kelompok Uji.....	67



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Perhitungan Kadar LDL	89
Lampiran 2. Berat Badan Tikus	90
Lampiran 3. Hasil Perhitungan Rata-Rata Kadar LDL dan Standar Deviasi dengan Uji Deskriptif.....	91
Lampiran 4. Hasil Analisis Uji Normalitas dan Homogenitas Data Kadar LDL dengan Saphiro-Wilk dan Levene test.....	94
Lampiran 5. Hasil Uji Analisis Statistik Parametrik <i>One Way Anova</i> dan <i>Post Hoc LSD</i>	95
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	96
Lampiran 7. Ethical Clereance.....	98
Lampiran 8. Surat Ijin Penelitian	99
Lampiran 9. Surat Keterangan Bebas Penelitian.....	100



DAFTAR SINGKATAN

LDL	: <i>Low Density Liporotein</i>
HDL	: <i>High Density Liporotein</i>
SAC	: <i>S-allylcysteine</i>
HMG-CoA	: <i>3-Hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A</i>
Apo	: <i>apolipoprotein</i>
LDLR	: <i>Low Density Liporotein Receptor</i>
SREBP	: <i>Sterol Regulatory Element Binding Protein</i>
PCSK9	: <i>proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9</i>
LAL	: <i>lipase asam lisosomal</i>
LIPA	: <i>Lipase A, Lysosomal Acid Type</i>
NPC1L1	: <i>Niemann-Pick C1-Like 1</i>
AP2-clathrin	: <i>adaptor protein 2 clathrin</i>
CETP	: <i>Cholesteryl ester transfer protein</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Liporotein</i>
IDL	: <i>intermediate density lipoprotein</i>
LRP-1	: <i>Low-density lipoprotein Receptor-related Protein 1</i>
MTP	: <i>enzim protein transfer mikrosomal</i>
LXR	: <i>Liver x-receptor</i>
CETP	: <i>cholesteryl ester transfer protein</i>
FH	: <i>familial hiperkolesterolemia</i>
LCAT	: <i>lecithin-cholesterol acyltransferase</i>
SOD	: <i>antioksidan superoksida dismutase</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
ACC	: <i>Asetil-CoA Carboxylase</i>
AMPK	: <i>AMP-activated protein kinase</i>
GSH-Px	: <i>Glutation peroksidase</i>
CYP7A1	: <i>Cholesterol 7 alpha-hydroxylase</i>
MLCK	: <i>Myosin Light Chain Kinase</i>

INTISARI

Dislipidemia merupakan profil lipid yang tidak seimbang jika dibiarkan berpotensi menyebabkan pembentukan plak aterosklerosis yang mengganggu aliran darah ke organ-organ vital seperti jantung, otak dan ekstremitas. Daun salam dan bawang hitam memiliki senyawa yang dapat dimanfaatkan untuk menurunkan kadar LDL.

Penelitian eksperimental *posttest only randomized control grup design* menggunakan 36 ekor tikus putih jantan galur wistar dipisahkan secara acak menjadi enam kelompok yaitu Kelompok sehat (KS) tanpa pemberian diet lemak tinggi, kelompok negatif K(-), K(+) diberi simvastatin dosis 0,18 gram/hari, KP1 diberi ekstrak daun salam dengan dosis 750 mg/kgBB, KP2 diberi ekstrak bawang hitam dengan dosis 400 mg/kgBB, dan KP3 diberi kombinasi ekstrak daun salam dan ekstrak bawang hitam dengan dosis 375 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Semua kelompok diinduksi diet tinggi lemak 6 ml kemudian dilakukan pengukuran kadar LDL menggunakan alat *Automatic Spectrophotometer* unit dengan metode reagen enzimatis CHOD-PAP.

Rerata kadar LDL yaitu (KS = $27,21 \pm 1,32348$ mg/dL), (K- = $81,156 \pm 2,16283$ mg/dL), (K+ = $50,7667 \pm 2,87634$ mg/dL), (KP1 = $42,8733 \pm 4,27746$ mg/dL), (KP2 = $35,9267 \pm 2,97634$), (KP3= $32,9817 \pm 2,12636$ mg/dL). Hasil uji normalitas ($p>0,05$), uji homogenitas ($p>0,05$), *One Way Anova* ($p=0,001$) menunjukkan adanya perbedaan signifikan, dilanjutkan uji *Post Hoc LSD*, menunjukkan berbeda bermakna pada semua kelompok kecuali pada KP2 dan KP3.

Kelompok K3 memiliki kadar LDL paling rendah. Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam berpengaruh terhadap kadar LDL.

Kata Kunci: Kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam, kadar LDL

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dislipidemia yaitu keadaan profil lipid yang tidak seimbang ditunjukkan dengan peningkatan kolesterol total, trigliserida, kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) serta penurunan kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) (Mohamed-Yassin *et al.*, 2021). Terdapat dua faktor penyebab dislipidemia yaitu yang dapat dimodifikasi bersifat reversible seperti perubahan gaya hidup serta lingkungan dan yang tidak dapat dimodifikasi seperti faktor genetik (Priawari and Syafril, 2020). Pola makan yang tidak sehat berdampak pada kadar lipid yang meningkat menjadi hiperkolesterol dan juga dapat mempengaruhi kinerja pembuluh darah (Kumboyono *et al.*, 2020).

Insiden dan mortalitas dislipidemia sulit diukur secara langsung karena dislipidemia biasanya asimtomatik dan sering muncul bersamaan dengan faktor risiko lain, seperti hipertensi, diabetes, obesitas, dan merokok (Mohamed-Yassin *et al.*, 2021). Kadar LDL yang tinggi atau >100 mg/dL dalam jangka waktu yang lama berpotensi menyebabkan pembentukan plak aterosklerosis yang mengganggu aliran darah ke organ-organ vital seperti jantung, otak dan ekstremitas dimana kondisi ini dapat memicu terjadinya komplikasi seperti serangan jantung, stroke, *claudicatio intermittens* (nyeri kaki saat berjalan), dan aneurisma aorta (Pan *et al.*, 2022). Terapi statin saat ini merupakan obat penurun lipid utama untuk menurunkan kolesterol LDL

dan mengurangi komplikasi terkait dislipidemia (Perkeni, 2021). Efektifitas terapi obat golongan statin perlu dipertimbangkan dengan baik mengingat adanya potensi efek samping seperti nyeri otot, gangguan fungsi hati, serta peningkatan resiko diabetes melitus tipe 2 (Arfania *et al.*, 2023). Golongan statin memiliki kontraindikasi absolut pada pasien dengan penyakit hati, selain itu yang termasuk pasien dengan peningkatan enzim hati, wanita hamil atau sedang menyusui dan penggunaan obat-obatan tertentu secara bersamaan (Russi, 2015). Tumbuhan obat sebagai pengobatan alternatif cenderung dipilih masyarakat dalam mengelola dislipidemia karena dirasa lebih aman dari pengobatan konvensional (Nasution *et al.*, 2023). Daun salam dengan kandungan flavonoid dan tanin serta pada bawang hitam dengan senyawa *S-allylcysteine* (SAC) dapat menurunkan kadar LDL (Juniantari, N. K. D., & Susanti, N. M. P., 2023). Kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam berpotensi menjadi alternatif terapi hipolipidemik sehingga perlu penelitian lebih lanjut menilai efektivitas dan keamanan kombinasi kedua bahan alam ini.

Epidemiologi dislipidemia bervariasi menurut wilayah, usia, jenis kelamin, dan etnis dan dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan (Pirillo *et al.*, 2021). Prevalensi dislipidemia di Asia Tenggara 30,3% (Lin *et al.*, 2018). Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi dislipidemia di Indonesia pada penduduk usia ≥ 15 tahun di Indonesia cukup tinggi, yaitu sebesar 35,9%. Angka ini mengalami peningkatan dibandingkan dengan data Riskesdas 2013 yang mencatat

prevalensi dislipidemia sebesar 28,8%. Prevalensi dislipidemia di Indonesia juga bervariasi di setiap provinsi, tertinggi adalah Kalimantan Timur (68,8%) dan terendah adalah Jambi (16,8%). Prevalensi dislipidemia yang tinggi dikaitkan dengan prevalensi penyakit kardiovaskular yang tinggi (Zhao, 2021). Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian nomor 1 di Indonesia, dengan persentase sebesar 35,5% dari total kematian pada tahun 2018 (Kemenkes, 2023).

Masyarakat di negara berkembang diperkirakan menggunakan obat tradisional sebagai sebanyak 75-80% (Hossain *et al.*, 2014). Di Indonesia obat-obatan fitofarmaka sangat besar karena mempunyai lebih dari 30.000 jenis tumbuhan dan 940 diantaranya merupakan tumbuhan berkhasiat (Nasution *et al.*, 2023). Beberapa kandungan yang sama pada daun salam dan bawang hitam yaitu seperti flavonoid, senyawa fenolik dan antioksidan berkontribusi dalam menurunkan kadar LDL. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa ekstrak daun salam dalam darah tikus dosis 0,72 g/kgBB/hari selama 14 hari mampu menurunkan LDL hampir menyamai kelompok negatif tanpa perlakuan (Hijriani *et al.*, 2023). Penelitian lain oleh Iriani *et al.*, 2021 dengan dosis 756 mg/kgBB/hari selama 7 hari juga signifikan menurunkan LDL, sedangkan pemberian ekstrak bawang hitam dengan dosis 0,25 ml sampai 1 ml pemberian 3 kali seminggu efektif dalam meningkatkan profil lipid (Safaa *et al.*, 2020). Penelitian bawang hitam lain oleh Ebrahimi *et al.*, 2015 dengan dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB dapat melemahkan kadar LDL serum. Daun salam kaya akan tanin, flavonoid

dan saponin. Flavonoid bekerja sebagai penghambat enzim *HMG-CoA reductase* sehingga sintesis kolesterol menurun. Saponin dapat mengikat asam empedu sehingga kolesterol tidak dapat diserap oleh usus. Tanin menghambat penyerapan lemak di usus (Nasution *et al.*, 2023). Bawang hitam diperoleh dari bawang putih (*Allium Sativum L.*) yang telah difermentasi sehingga tidak mengeluarkan bau dan rasa yang kuat karena berkurangnya kandungan *allicin*. Kadar kandungan bawang hitam seperti antioksidan dan *S-allylcysteine* (SAC) meningkat, dimana *S-allylcysteine* bertindak dengan menurunkan konsentrasi lipid dan kolesterol darah (Kimura *et al.*, 2017).

Menurut penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, peneliti tertarik dengan potensi menyelidiki dampak menggabungkan ekstrak daun salam dan bawang hitam pada penurunan kadar *low density protein* (LDL) untuk menyempurnakan dari penelitian ekstrak tunggal daun salam maupun bawang hitam.

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian diatas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

“Apakah kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam berpengaruh terhadap kadar kolesterol LDL pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak daun salam dan daun bawang terhadap kadar kolesterol LDL pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui rerata kadar LDL kelompok Sehat (KS) atau kelompok sehat yaitu pada tikus putih jantan galur wistar tanpa diinduksi diet tinggi lemak.

1.3.2.2 Mengetahui rerata kadar LDL kelompok Negatif (K-) yaitu pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.3.2.3 Mengetahui rerata kadar LDL kelompok kontrol positif (K+) yaitu pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak serta diberikan simvastatin 0,18 mg/200 gramBB tikus.

1.3.2.4 Mengetahui rerata kadar LDL kelompok K1 yang hanya diberikan perlakuan ekstrak daun salam dosis 750 mg/kgBB terhadap kadar kolesterol LDL pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.3.2.5 Mengetahui rerata kadar LDL kelompok K2 yang hanya diberikan perlakuan ekstrak bawang hitam dosis 400 mg/kgBB terhadap kadar kolesterol LDL pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.3.2.6 Mengetahui rerata kadar LDL kelompok K3 yang diberikan kombinasi ekstrak daun salam dosis 375 mg/kgBB dan bawang hitam dosis 200 mg/kgBB terhadap kadar kolesterol LDL pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Bermanfaat sebagai sumber bahan kajian dan acuan untuk penelitian masa depan yang menyelidiki penggunaan bersamaan ekstrak daun salam dan bawang hitam dalam memodulasi kadar LDL pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian dapat memberikan informasi kepada dunia kesehatan dan masyarakat mengenai pengaruh pemberian kombinasi ekstrak daun salam dan ekstrak bawang hitam terhadap penurunan kadar LDL sehingga dapat digunakan sebagai terapi alternatif bagi penderita dislipidemia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

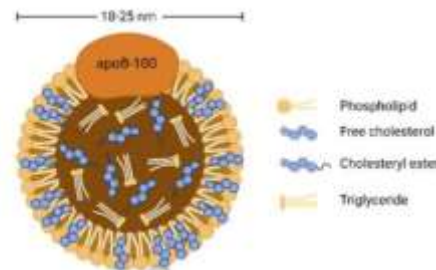
2.1 LDL (Low Density Lipoprotein)

2.1.1 Pengertian LDL

LDL adalah salah satu *lipoprotein* pengangkut utama kolesterol didalam tubuh manusia dan memiliki densitas diantara 1.019 dan 1.063. LDL adalah pembawa kolesterol utama dalam sirkulasi darah dan peranannya yang paling penting adalah mengangkut kolesterol ke jaringan ekstrahepatik untuk produksi steroid dan membran perpaduan, seperti polimer dan nanopartikel. LDL adalah nanopartikel biologis berbentuk bola dengan diameter rata-rata 18-25 nm. Bagian dalamnya adalah inti hidrofobik (ester kolesterol dan trigliserida). Eksteriornya adalah cangkang amfifilik (fosfolipid dan kolesterol bebas) dengan molekul *apolipoprotein B-100* (ApoB-100).

Komponen yang terkandung dalam LDL diantaranya, kolesterol bebas dan esterifikasi menyumbang paling banyak dan trigliserida menyumbang paling sedikit. Kolesterol bebas disisipkan diantara rantai asam lemak fosfolipid yang meningkatkan kekakuan lapisan luar LDL sampai batas tertentu. ApoB-100 terdiri dari 4536 asam amino residu dan menutupi permukaan partikel melalui kompleks interaksi lipid protein alfa-helix amfifilik untuk menstabilkan struktur nano. Selain itu, peran penting lainnya dari ApoB-100 adalah untuk secara spesifik mengenali Lokasi jaringan yang

mengekspresikan reseptor LDL (LDLR) seperti kelenjar adrenal, otot rangka, limfosit, gonad dan ginjal (Dai *et al.*, 2023).



Gambar 2. 1 Diagram Struktur Umum LDL (Dai *et al.*, 2023).

2.1.2 Reseptor LDL (LDLR)

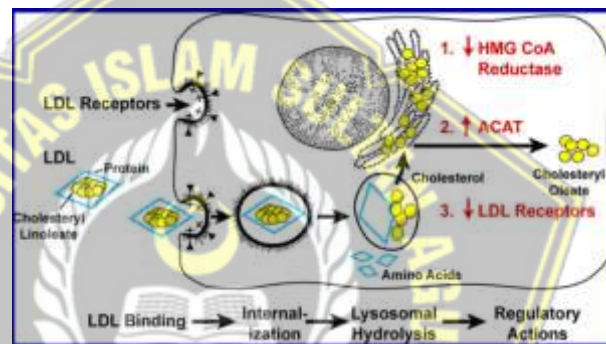
LDLR adalah glikoprotein *mosaic membrane* yang mengandung 839 asam amino dan dapat dibagi menjadi lima domain independen. LDLR seperti yang disebutkan sebelumnya, didistribusikan di banyak jaringan berbeda dan organ tubuh. Sebaliknya, LDLR relatif melimpah pada hati dan ginjal untuk meningkatkan penyerapan dan pemanfaatan LDL secara normal. Fungsi reseptor LDL adalah mengambil *lipoprotein* yang terdapat apo B-100 dan apo-E dapat ditemukan di hepar maupun ekstrahepar. Reseptor LDL (apoB-100, E) dapat terganggu pada keadaan kolesterol LDL yang meningkat (Dai *et al.*, 2023).

Struktur seluler memiliki kemampuan untuk menyerap kolesterol plasma yang berasal dari lipoprotein melalui mediasi reseptor low-density lipoprotein (LDL). LDL terlibat dalam interaksi biokimia dengan reseptor LDL yang terletak di membran sel.

Kompleks yang dihasilkan ini kemudian mengalami internalisasi ke dalam sitoplasma seluler. Vesikel berlapis clathrin mengalami proses di mana ia melepaskan clathrin dan berubah menjadi endosom, yang berfungsi sebagai situs untuk disosiasi lipoprotein dari reseptor masing-masing. Reseptor kemudian didaur ulang kembali ke permukaan sel, sementara lipoprotein mengalami degradasi enzimatis. Reseptor baru disintesis di dalam retikulum endoplasma kasar dan kemudian diangkut ke permukaan sel. Setelah internalisasi, partikel *lipoprotein* terdegradasi di lisosom dan kolesterol dilepaskan. Pengiriman kolesterol ke sel menurunkan aktivitas HMG-CoA reduktase dan enzim lain yang diperlukan untuk biosintesis kolesterol, dan ekspresi reseptor LDL. Reseptor LDL di hati secara signifikan mempengaruhi konsentrasi LDL plasma. Jumlah reseptor LDL dimodulasi oleh kadar kolesterol seluler. Penurunan kolesterol seluler mengaktifkan SREBP, yang menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor LDL. Sebaliknya, peningkatan kadar kolesterol seluler menghasilkan retensi SREBP tidak aktif dalam retikulum endoplasma, sehingga mengurangi ekspresi reseptor LDL. Seperti yang dibahas nanti, PCSK9 mengatur laju degradasi reseptor LDL (Jim, 2014).

Mekanisme LDLR yaitu endositosis atau internalisasi LDL melalui zona membran yang dilapisi *clathrin* dan mengandung R-LDL. Dalam mekanisme ini, protein adaptor reseptor LDL (ARH) yang dikode oleh gen LDLRAP1 terlibat. Setelah endositosis vesikel

yang dibentuk oleh LDL + R-LDL, endosom memisahkan LDL dan R-LDL, dan reseptor dapat didaur ulang kembali ke permukaan sel atau diarahkan ke lisosom untuk degradasi. Dalam proses ini, *proprotein convertase subtilisin/kexin* tipe 9 (PCSK9) yang dikode oleh gen PCSK9 terlibat. LDL diarahkan ke lisosom untuk dihancurkan melalui aktivitas lipase asam lisosomal (LAL) yang dikode oleh LIPA (Real and Ascaso, 2021).



Gambar 2. 2 Mekanisme LDLR (Kenneth R. Feingold, 2024).

2.1.3 Peran LDL Dalam Metabolisme Lipid

Metabolisme lemak terbagi menjadi beberapa jalur yakni jalur eksogen kemudian jalur endogen serta jalur reverse kolesterol transport (Jim, 2014)

2.1.3.1 Jalur Metabolisme Eksogen

Lipid berasal dari sumber eksogen, seperti makanan, atau sumber endogen, seperti sintesis oleh hati. Lipid yang ditemukan dalam makanan dikemas sebagai kilomikron di usus kecil dan dibawa sebagai trigliserida dalam inti hidrofobik molekul. Di dalam sel usus, asam

lemak bebas bereaksi dengan gliserol menghasilkan trigliserida. Kilomikron berjalan melalui sistem limfatik ke vena subklavia dan akhirnya menyebar ke seluruh tubuh, mengantarkan trigliserida jika diperlukan (Daniella Lent-Schochet and Jialal, 2023).

Protein Neiman-Pick C1-like-1 (NPC1L1) adalah protein transporter sterol manusia yang diekspresikan pada antarmuka enterosit/lumen usus dan hepatobilier. Protein ini mempunyai domain penginderaan sterol yang memfasilitasi internalisasi kolesterol bebas ke dalam enterosit. Ketika kolesterol ekstraseluler tinggi, kolesterol dimasukkan ke dalam membran sel dan dirasakan oleh NPC1L1 yang menginternalisasi kolesterol melalui interaksi dengan kompleks *AP2-clathrin*. Obat penurun lipid ezetimibe mencegah interaksi ini dengan demikian, menyebabkan penurunan kadar kolesterol LDL plasma (Daniella Lent-Schochet and Jialal, 2023).

Trigliserida dikemas ke dalam kilomikron melalui interaksinya dengan apoB48, *apolipoprotein* tulang punggung. ApoC-II dan E diperoleh dari HDL saat kilomikron bersirkulasi. Protein transfer kolesterol ester (CETP) mendorong transfer ester kolesterol dari HDL ke apoB yang mengandung lipoprotein, termasuk VLDL, sisa VLDL, IDL, dan LDL sebagai ganti trigliserida. Akibatnya kolesterol HDL menurun, dan kandungan kolesterol pada VLDL meningkat. Selanjutnya, ia kembali ke hati dan diendositososis oleh

reseptor *scavengers* di hepatosit. HDL kemudian dapat dikeluarkan atau didaur ulang oleh Golgi. Apo-B-48 memungkinkan pengikatan lipid ke kilomikron dari sirkulasi sebelum *lipoprotein* lipase (LPL) menghidrolisis trigliserida inti dan melepaskan asam lemak. Apo C-II adalah kofaktor untuk LPL yang membuat kilomikron menjadi lebih kecil pada setiap reaksi. Saat kilomikron dimetabolisme, sisa kilomikron terbentuk dan akhirnya dibersihkan oleh reseptor sisa kilomikron di hati. ApoE pada sisa kilomikron bertindak sebagai ligan berafinitas tinggi untuk memberi sinyal pada reseptor sisa kilomikron hati. LRP-1 adalah anggota keluarga reseptor LDL. Hal ini dinyatakan dalam beberapa jaringan termasuk hati. LRP-1 mengenali Apo E dan memediasi pengambilan sisa kilomikron dan IDL (sisa VLDL). Konstituen permukaan dari sisa kilomikron ditransfer untuk membentuk HDL. (Daniella Lent-Schochet and Jialal, 2023).

2.1.3.2 Jalur Metabolisme Endogen

Jalur endogen metabolisme lipid LDL (Low-Density Lipoprotein) dimulai di hati, yang merupakan organ kunci dalam metabolisme lipoprotein. Proses ini melibatkan sintesis dan sekresi VLDL (Very Low-Density Lipoprotein) yang kemudian mengalami transformasi di plasma menjadi VLDLR, IDL (Intermediate-Density Lipoprotein), dan akhirnya LDL. Hati mensintesis VLDL yang kaya akan trigliserida (TG) dan mengandung apoB100, sebuah protein yang terdiri dari 4.356 asam amino dan disintesis di hati. ApoB-100 adalah

komponen utama dari VLDL, berbeda dengan apoB-48 yang merupakan karakteristik dari kilomikron dan disintesis di usus. Trigliserida dalam VLDL sebagian besar berasal dari esterifikasi asam lemak rantai panjang di hati. Proses ini melibatkan pengemasan berbagai komponen seperti trigliserida hepatic, ester kolesterol, kolesterol bebas, fosfolipid, dan apoB100, yang memerlukan aksi enzim protein transfer mikrosomal (MTP). Setelah disekresikan ke dalam sirkulasi, VLDL mengalami lipolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL) yang terletak di endotelium vaskular. Proses ini menghidrolisis trigliserida dalam VLDL, melepaskan asam lemak bebas yang kemudian ditangkap oleh berbagai jaringan, terutama jaringan adiposa dan otot rangka. VLDL yang telah kehilangan sebagian besar trigliseridanya berubah menjadi IDL. IDL ini dapat mengalami dua nasib: sebagian diambil kembali oleh hati melalui reseptor spesifik, dan sebagian lagi dihidrolisis lebih lanjut oleh enzim hepatic lipase menjadi LDL (Real and Ascaso, 2021).

LDL yang terbentuk kaya akan kolesterol dan ester kolesterol, serta mengandung apoB100 sebagai *apolipoprotein* utama. LDL berfungsi sebagai pembawa utama kolesterol ke berbagai jaringan tubuh. LDL diambil oleh sel-sel melalui endositosis yang dimediasi oleh reseptor LDL (R-LDL). Reseptor ini mengenali dan mengikat apoB100 pada LDL, memungkinkan partikel LDL untuk masuk ke

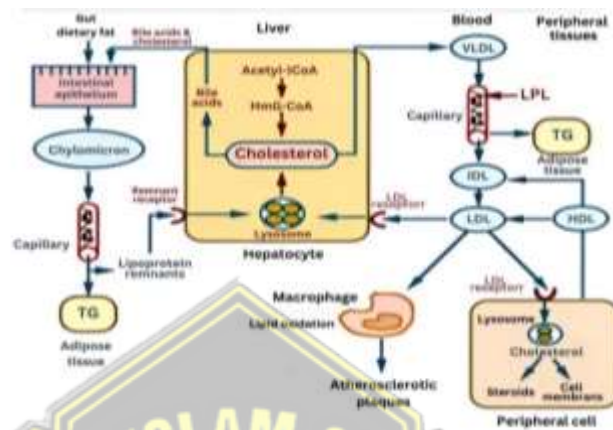
dalam sel dan melepaskan kolesterol yang dibutuhkan untuk berbagai fungsi seluler.

Pengaturan kadar LDL dalam darah sangat penting untuk mencegah penumpukan kolesterol yang dapat menyebabkan aterosklerosis. Hati memainkan peran sentral dalam mengatur kadar LDL dengan mengatur jumlah reseptor LDL di permukaan sel hepatosit. Ketika konsentrasi kolesterol intraseluler berkurang, protein pengikat elemen pengatur sterol tidak aktif (SREBP), yang berfungsi sebagai faktor transkripsi yang memfasilitasi ekspresi reseptor lipoprotein densitas rendah (LDL) dan gen penting yang terlibat dalam metabolisme kolesterol dan asam lemak, mengalami translokasi dari retikulum endoplasma ke aparatus Golgi, di mana enzim proteolitik membelah SREBP menjadi bentuk aktifnya. SREBP yang diaktifkan ini kemudian bertranslokasi ke nukleus, di mana mereka mempromosikan aktivitas transkripsi reseptor LDL dan enzim penting untuk biosintesis kolesterol, terutama HMG-CoA reduktase, yang dikenali sebagai enzim pembatas laju dalam jalur sintesis kolesterol. Sebaliknya, ketika kadar kolesterol intraseluler meningkat, SREBP tetap diasingkan di retikulum endoplasma dalam konformasi tidak aktif, sehingga menghalangi stimulasi sintesis reseptor LDL. Selanjutnya, oksidasi kolesterol seluler dan sterol mengarah pada aktivasi reseptor X hati (LXR), yang merupakan reseptor hormon inti yang berfungsi sebagai faktor transkripsi yang meningkatkan

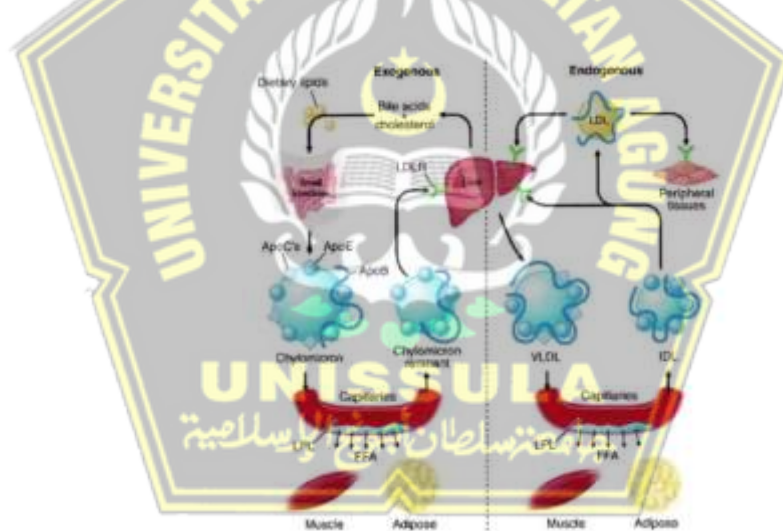
transkripsi ligase ubiquitin E3, memediasi ubiquitinasi dan degradasi selanjutnya dari reseptor lipoprotein densitas rendah (Degradasi yang dapat diinduksi dari reseptor lipoprotein densitas rendah), memungkinkan sel untuk memantau ketersediaan kolesterol dan memodulasi fungsi reseptor LDL. Kelebihan LDL dalam sistem peredaran darah dapat mengalami oksidasi dan diinternalisasi oleh makrofag, yang kemudian dapat berubah menjadi sel busa, sehingga berkontribusi pada patogenesis plak aterosklerotik (Real and Ascaso, 2021). Sebaliknya, peningkatan kandungan kolesterol dalam sel akan menurunkan aktivitas reseptor LDL dan sel akan menurunkan penyerapan LDL. Reseptor low-density lipoprotein (LDL) mengalami degradasi oleh proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9 (PCSK9), glikoprotein yang disekresikan yang berinteraksi dengan reseptor LDL dan memfasilitasi degradasinya dalam kompartemen lisosom. Mutasi yang mengakibatkan hilangnya fungsi PCSK9, bersama dengan agen farmakologis yang menghambat aktivitas PCSK9, telah dikaitkan dengan peningkatan fungsi reseptor LDL dan penurunan kadar kolesterol LDL secara bersamaan, sedangkan mutasi yang meningkatkan kapasitas fungsional PCSK9 telah berkorelasi dengan berkurangnya aktivitas reseptor LDL dan peningkatan kadar kolesterol LDL (Feingold KR, 2024).

Jalur *lipoprotein* endogen memfasilitasi pergerakan trigliserida yang disintesis di hati ke otot dan jaringan adiposa. Selain itu, ini juga

menyediakan jalur pengangkutan kolesterol dari hati ke jaringan perifer (Kenneth R. Feingold, 2024).



Gambar 2. 3 Jalur Metabolisme Endogen (Daulay et al., 2023).

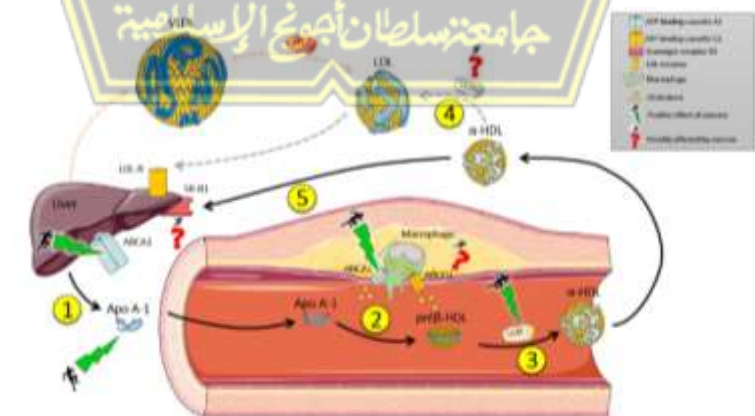


Gambar 2. 4 Jalur Metabolisme Eksogen dan endogen. (Jim, 2014).

2.1.4 Jalur Reverse Cholesterol Transport

Transportasi kolesterol terbalik adalah cara tubuh mengeluarkan kelebihan kolesterol dari jaringan perifer dan mengirimkannya ke hati. Proses ini melibatkan lipoprotein HDL-c yang diproduksi oleh usus dan hati. Di aliran darah, protein Apo A-1 membawa kolesterol ke

HDL-c matang berinteraksi dengan SR-B1 di hati untuk transfer kolesterol. Proses ini dapat terjadi melalui sirkulasi dan mengulangi proses RCT. Secara tidak langsung, HDL-c mentransfer kolesterol ke Apo B-100 dan LDL. CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) mengkatalisis proses ini. Kandungan kolesterol HDL memberikan fungsi anti-inflamasi dan positif pada CRT. Fungsionalitas kolesterol HDL penting pada berbagai penyakit seperti CAD (*koroner artery disease*), CKD (*Chronic Kidney Disease*), dislipidemia, diabetes, dan kardiomiopati. Myeloperoxidase dan 15-lipoxygenase dapat mempengaruhi HDL (Rosenson *et al.*, 2016)(Marques *et al.*, 2018).



Gambar 2. 5 Mekanisme Jalur *Reverse Cholesterol Transport* (Rosenson et al., 2016).

2.1.5 Klasifikasi Kadar LDL

Nilai normal kadar LDL dalam darah bervariasi, Rentang nilai normal LDL pada tikus jantan galur wistar yaitu 20-40 mg/dL dengan rata-rata ± 25 mg/dL (Rusmini *et al.*, 2020);(Sa'Adah *et al.*, 2017);(HARINI and ASTIRIN, 1970).

Kadar LDL pada manusia menurut Pedoman Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia tahun 2021, kategori kadar LDL adalah sebagai berikut:

Tabel 2. 1 Tabel Klasifikasi Kadar LDL (Grundy *et al.*, 2019)

Kolesterol LDL	(mg/dL)
Optimal	<100
Mendekati normal	100-129
Sedikit tinggi (borderline)	130-159
Tinggi	160-189
Sangat tinggi	≥ 190

Untuk individu dengan risiko penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi, target kadar LDL yang direkomendasikan lebih rendah, yaitu <70 mg/dL (Aman *et al.*, 2019).

2.1.6 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kadar LDL

2.1.6.1 Pola makan

LDL dipengaruhi oleh pola makan melalui konsumsi lemak jenuh (SFA) dan lemak tak jenuh (PUFA dan MUFA). Konsumsi lemak jenuh yang tinggi terutama dari protein hewani seperti daging

merah, dapat meningkatkan konsentrasi LDL plasma (Vanegas *et al.*, 2022). Mengonsumsi terlalu banyak lemak jenuh dan lemak trans dapat meningkatkan produksi LDL dalam hati dan mengurangi *clearance* (pembuangan) LDL dari sirkulasi darah. Hal ini terjadi karena lemak jenuh dan trans dapat mengganggu aktivitas reseptor LDL (LDLR) di sel-sel perifer, sehingga menghambat pengambilan LDL dari darah (Astrup *et al.*, 2020). Sebaliknya asam lemak tak jenuh seperti *omega-3* dan *omega-6* dapat meningkatkan *clearance* LDL dari darah dengan meningkatkan aktivitas reseptor LDL di sel-sel perifer (Maggioni *et al.*, 2022).

2.1.6.2 Berat badan

Komposisi makanan diduga mempunyai dampak besar pada rasa kenyang. Mekanisme kenyang mencakup distensi saluran pencernaan yang dihubungkan ke otak dan sekresi sejumlah peptide usus yang berinteraksi dengan reseptor terutama di otak belakang. Faktor kenyang adalah hormon ghrelin yang diproduksi oleh lambung. Rasa kenyang yang spesifik pada sensorik dapat mempengaruhi asupan makanan, walaupun orang merasa kenyang setelah menyantap hidangan utama yang gurih mereka masih bisa menyantap makanan penutup yang manis. Obesitas sering dikaitkan dengan resistensi insulin dan hyperinsulinemia. Insulin yang berlebihan dapat meningkatkan produksi partikel LDL yang kecil dan padat (small dense LDL) oleh hati, yang lebih aterogenik dan

beresiko menyebabkan aterosklerosis (Hall *et al.*, 2012) (Kulanuwat *et al.*, 2015). Peradangan sistemik obesitas dianggap sebagai kondisi inflamasi kronis ringan yang dapat mengganggu metabolisme LDL dan meningkatkan oksidasi LDL yang merupakan tahap awal dalam pembentukan plak aterosklerotik (Ellulu *et al.*, 2017).

2.1.6.3 Aktivitas fisik

Aktivitas fisik merupakan komponen penting dalam pengendalian berat badan, dan direkomendasikan secara luas untuk mencegah dan mengobati komplikasi terkait obesitas seperti diabetes dan penyakit jantung koroner (PJK). Meskipun manfaat kardiovaskular dari peningkatan aktivitas fisik kemungkinan besar bersifat multifaktorial, Sebagian besar terfokus pada peningkatan kolesterol HDL yang diketahui dari aktivitas fisik teratur. Namun, aktivitas fisik juga dapat menurunkan trigliserida dan memberikan efek positif pada ukuran partikel LDL dan HDL. Dalam sebuah penelitian latihan fisik *resistance* atau Latihan beban serta Latihan aerobik menunjukan dapat menurunkan LDL kolesterol (Eckel *et al.*, 2014).

2.1.6.4 Faktor genetik

Beberapa kondisi genetik seperti hiperkolesterolemia familial (FH) dapat menyebabkan kadar LDL yang sangat tinggi mengakibatkan penumpukan kolesterol berlebih di jaringan, menyebabkan percepatan aterosklerosis dan peningkatan resiko

penyakit jantung koroner prematur. FH disebabkan oleh kelainan pada serapan hati dan degradasi LDL melalui jalur reseptor LDL, umumnya disebabkan oleh hilangnya fungsi mutase pada gen reseptor LDL (LDLR) atau mutase pada gen pengkode *apolipoprotein B* (ApoB). Bentuk FH resesif autosomal yang disebabkan oleh hilangnya fungsi mutase pada LDLR AP1, yang mengkode protein yang diperlukan untuk internalisasi reseptor LDL yang dimediasi oleh *clathrin* oleh sel hati. Mutasi peningkatan fungsi dominan yang langka pada PCSK9 menyatu dengan hiperkolesterolemia dan satu mutase dikaitkan dengan fenotip FH yang sangat parah. Ekspresi PCSK9 biasanya menurunkan regulasi jalur reseptor LDL dengan secara tidak langsung menyebabkan degradasi protein reseptor LDL, dan hilangnya fungsi mutase pada PCSK9 menyebabkan kadar LDL plasma darah (Berberich and Hegele, 2019)(Chiou and Chang, 2016)(Soutar and Naoumova, 2007).

2.1.6.5 Usia

Secara umum, kadar LDL cenderung meningkat seiring pertambahan usia, terutama pada pria. Usia muda seperti pada anak-anak dan remaja, kadar LDL biasanya rendah karena metabolisme kolesterol masih baik. Usia dewasa muda 20-an dan 30-an, kadar LDL sering kali mengalami peningkatan signifikan, terutama pada pria. Hal ini disebabkan oleh perubahan hormonal, gaya hidup yang

kurang sehat, dan penurunan metabolisme kolesterol. Pada usia lanjut diatas 60 tahun, baik pria maupun wanita cenderung memiliki kadar LDL yang lebih tinggi karena terkait dengan degenerative penurunan fungsi hati dan ginjal dalam mengatur metabolisme kolesterol, serta perubahan komposisi tubuh dan penuaan sel. Hal-hal tersebut disebabkan karena menurunnya fungsi tubuh seiring bertambahnya usia berakibat penurunan aktivitas reseptor LDL di hati, sehingga pengambilan LDL dari darah menjadi kurang efisien. Penurunan produksi reseptor LDL dihati mengakibatkan perubahan regulasi gen. Selain itu, juga terdapat peningkatan produksi VLDL oleh hati, yang merupakan prekursor LDL. Serta, perubahan aktivitas enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme *lipoprotein* (Goff *et al.*, 2014) (Feng *et al.*, 2020).

2.1.6.6 Diabetes

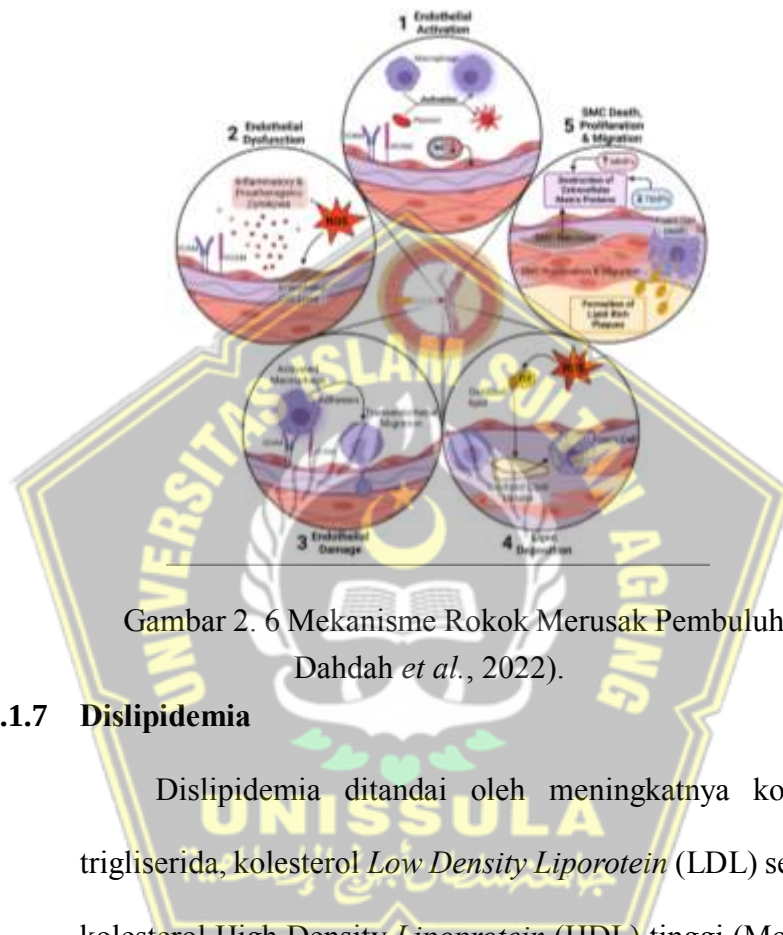
Penderita diabetes cenderung memiliki kadar LDL yang lebih tinggi dibandingkan individu non-diabetes. Pada diabetes tipe 2, resistensi insulin dapat menyebabkan peningkatan produksi VLDL oleh hati. VLDL kemudian diubah menjadi LDL, sehingga kadar LDL meningkat. Diabetes dapat menyebabkan gangguan metabolisme lipid, termasuk penurunan aktivitas reseptor LDL di hati, sehingga LDL dari aliran darah menjadi kurang efisien (Parhofer, 2015). Pada penderita diabetes dengan kontrol glikemik yang buruk, kadar LDL cenderung lebih tinggi. Hal ini disebabkan

oleh peningkatan stress oksidatif dan inflamasi yang dapat mempengaruhi metabolisme lipid (Ellulu *et al.*, 2017). diabetes sering dikaitkan seperti faktor resiko yang sudah dijelaskan sebelumnya yaitu obesitas dan resistensi insulin, yang dapat berkontribusi pada peningkatan LDL (Hirano, 2018).

2.1.6.7 Merokok

Merokok dapat meningkatkan kadar LDL dan memperburuk profil lipid secara keseluruhan. Merokok akan meningkatkan stress oksidatif dalam tubuh, yang dapat menyebabkan oksidasi LDL (Gallucci *et al.*, 2020). LDL yang teroksidasi lebih mudah menempel pada dinding arteri dan berkontribusi pada pembentukan plak aterosklerosis. Selain itu, merokok dapat mengurangi aktivitas reseptor LDL di hati, yang bertanggung jawab untuk mengambil dan menghilangkan LDL dari aliran darah sehingga mengakibatkan peningkatan kadar LDL dalam darah (Ma *et al.*, 2020). HDL merupakan *lipoprotein* yang berperan penting dalam mengangkut kolesterol dari jaringan kembali ke hati untuk dibuang, merokok secara tidak langsung dapat menurunkan HDL dengan mengganggu enzim *lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) yang berperan dalam pembentukan HDL serta dapat meningkatkan aktivitas cholesteryl ester transfer protein (CETP), yang mentransfer kolesterol ester dari HDL ke *lipoprotein* lain seperti LDL dan VLDL. Selain itu, merokok dapat mengubah komposisi dan fungsi HDL,

seperti menurunkan kandungan *apolipoprotein* A-1 (ApoA-1) sehingga kadar LDL dapat meningkat secara tidak langsung (Moradinazar *et al.*, 2020) (Yu *et al.*, 2022).



Gambar 2. 6 Mekanisme Rokok Merusak Pembuluh Darah (Albert Dahdah *et al.*, 2022).

2.1.7 Dislipidemia

Dislipidemia ditandai oleh meningkatnya koelsterol total, trigliserida, koelsterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) serta penurunan koelsterol *High Density Lipoprotein* (HDL) tinggi (Mohamed-Yassin *et al.*, 2021). Pengklasifilasian dislipidemia dapat menjadi bentuk primer dan sekunder. Klasifikasi ini menginformasikan keputusan pengobatan. Dislipidemia primer dikaitkan dengan kelainan genetik, termasuk hiperkolesterolemia poligenik dan dislipidemia gabungan familial. Dislipidemia berat sering timbul dari hiperkolesterolemia familial, dislipidemia residual, dan hipertrigliseridemia primer. Dislipidemia juga dapat terjadi secara sekunder karena kondisi seperti

hipertiroidisme, sindrom nefrotik, diabetes, dan penggunaan progestin atau steroid anabolik (Katsagoni *et al.*, 2023) (Aman *et al.*, 2019). Dislipidemia terdiri dari beberapa sub tipe, seperti hiperkolesterolemia terutama disebabkan oleh tingginya kadar kolesterol total dan atau LDL, hipertrigliseridemia yaitu peningkatan kadar trigliserida, dan kombinasi keduanya (Mohamed-Yassin *et al.*, 2021)

Gejala klinis dislipidemia seringkali tidak ada. Manifestasi biasanya komplikasi seperti PJK dan stroke. Kadar Trigliserida yang tinggi dapat menyebabkan pankreatitis, hepatosplenomegaly, dan masalah lainnya. Kadar LDL yang sangat tinggi dapat menyebabkan lipemia retinalis dan xanthoma di berbagai daerah seperti tendon archiles, siku dan lutut (Aman *et al.*, 2019).

2.1.8 Pengelolaan Dislipidemia

Manajemen dislipidemia melibatkan pengaturan kadar lipid dan faktor risiko terkait. Pencegahan secara primer yaitu mencegah komplikasi penyakit kardiovaskular pada pasien yang disertai penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit aterosklerosis vascular lain. Sedangkan pencegahan sekunder menargetkan menghentikan lebih banyak masalah jantung pada orang dengan aterosklerosis dan penyakit jantung. Terapi non farmakologis terdiri dari perubahan gaya hidup seperti aktivitas fisik, penyesuaian diet, penurunan berat badan, dan berhenti merokok.

Setiap penurunan kadar kolesterol LDL 1 mmol/L atau 39 mg/dL berkaitan dengan penurunan resiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik sekitar 20% (Berberich and Hegele, 2022). Intervensi farmakologis untuk dislipidemia menggunakan statin untuk mengurangi kolesterol LDL. Statin menghambat reduktase HMG-CoA, penting untuk sintesis kolesterol hati. Penghambatan enzim ini mengurangi produksi kolesterol hati, sehingga menurunkan kadar LDL darah. Penurunan kadar LDL berkontribusi pada penurunan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik. (Grundy *et al.*, 2019).

2.2 Daun Salam

2.2.1 Klasifikasi daun salam

Taksonomi daun salam menurut United States Departement of Agriculture (USDA):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Sub kelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Myrtales</i>
Famili	: <i>Myrtaceae</i>
Genus	: <i>Syzygium</i>

Spesies : *Syzygium polyanthum* (Weight.) Walp. (Iskandi *et al.*, 2021)



Gambar 2. 7 Daun Salam (Dokumen Pribadi, 2024).

2.2.2 Morfologi

Pertumbuhan vertikal tanaman dapat mencapai ketinggian maksimum 25 meter, menunjukkan akar lurus dan batang yang ditandai dengan morfologi bulat, dilengkapi dengan cabang yang melimpah [Gambar 1a]. Daunnya menunjukkan morfologi elips, dengan panjang bervariasi antara 5 hingga 15 sentimeter dan lebar mulai dari 3 hingga 8 sentimeter [Gambar 1b]. Daerah basal dan apikal daun runcing tajam. Permukaan adaksial daun menampilkan pigmentasi hijau tua, sedangkan permukaan abaksial menunjukkan rona hijau yang lebih terang. Tangkai daun berukuran panjang sekitar 0,5 hingga 1 sentimeter, dan bunga putih kecil yang harum juga diamati [Gambar 1c]. Buah putih, ukuran dan aromanya serupa, digambarkan juga [Gambar 1c]. Buahnya memiliki konfigurasi bulat dengan diameter 89 milimeter. Buah yang belum matang tampak

berwarna hijau [Gambar 1d], berbeda dengan buah matang [Gambar 1e], yang menunjukkan pigmentasi merah tua. Bijinya, yang berwarna coklat, memiliki morfologi bulat dengan diameter 1 milimeter (Ismail and Wan Ahmad, 2019).



Gambar 2. 8 Morfologi Daun Salam *S. Polyanthum* (Wight.) Walp. (Ismail and Wan Ahmad, 2019).

Keterangan : (a) tanaman salam, (b) daun, (c) bunga, (d) buah muda, (e) buah matang

2.2.3 Deskripsi

Syzygium Polyanthum atau yang biasa dikenal dengan nama daun salam merupakan tumbuhan yang sering digolongkan sebagai bumbu dapur. Bumbu dapur ini sering dimanfaatkan sebagai penambah cita rasa, aroma, warna masakan serta mengurangi amis pada daging dan ikan seperti contoh pada masakan sayur asam, sup, semur dan kari. Selain itu bisa juga digunakan pada minuman seperti teh. Efek Kesehatan yang ditawarkan daun salam sebagai obat tradisional juga ada yaitu Antioksidan dan antimikroba untuk mengatasi penyakit diabetes, kolesterol maupun hipertensi. (Silalahi, 2017).

2.2.4 Nama Lain salam

Daun salam, yang secara ilmiah dikenal sebagai *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp atau *Eugenia*, memiliki nomenklatur regional yang beragam. Ini disebut sebagai gowok (Sunda), manting (Jawa), maselangan/ubar serai (Melayu), daun salam/Laurel Indonesia/daun bay India (Inggris), dan Indonesische lorbeerblatt (Jerman) (Silalahi, 2017) (Ismail and Wan Ahmad, 2019).

2.2.5 Kandungan kimia daun salam

Daun salam *S. polyanthum* mengandung karbohidrat, tanin, alkaloid, steroid, triterpenoid dan flavonoid. Studi sebelumnya mengukur kandungan vitamin dalam daun salam. Secara khusus, 100mg daun *S. polyanthum* kering terdiri dari 1.24mg riboflavin, 0.58mg niacin, dan 0.40mg asam askorbat, total 2.22mg vitamin. Selain itu, minyak atsiri dari dua daun spesies *Syzygium* banyak digunakan sebagai rempah-rempah di Indonesia (*Syzygium polyanthum* dan *S. aromaticum*). Kandungan utama minyak atsiri *S. polyanthum* adalah cis-4-decanal (43,5%), 1-desil aldehida (19,7%), dan kapril aldehida (14.0%). Kandungan manfaat minyak essensial tersebut tidak menghambat pertumbuhan *Escheria coli*, konsentrasi senyawa aktif tidak cukup tinggi memberikan efek antibakteri (Ismail and Wan Ahmad, 2019).

2.3 Bawang Hitam

2.3.1 Klasifikasi bawang hitam

Taksonomi *Allium Sativum L* menurut United States Department of Agriculture (USDA) :

Subkingdom : *Tracheobionta*

Sub devisi : *Spermatophyta*

Divisio : *Magnoliophyta*

Kelas : *Liliopsida* – Monokotil

Subkelas : *Liliidae*

Ordo : *Liliales*

Family : *Liliaceae Juss. - Lily family*

Genus : *Allium L.- bawang bombay*

Species : *Allium Sativum L* (Masoudi and Rahimi, 2019)

2.3.2 Deskripsi bawang hitam

Salah satu tanaman yang meningkatkan profil lipid adalah bawang hitam atau bawang putih hitam. Bawang hitam berfungsi sebagai agen antisklerotik karena fermentasi bawang putih. Produksi bawang hitam melibatkan pematangan bawang putih yang terkontrol (*Allium sativum*) selama durasi yang lama di bawah kondisi suhu dan kelembaban tertentu. Proses ini mengubah warna, rasa, aroma, dan komposisi kimianya. Selama proses pematangan, bawang putih akan berubah menjadi berwarna coklat tua atau hampir hitam, teksturnya menjadi lembut dan lengket seperti *jelly*, serta mengembangkan rasa

yang lebih manis dan sedikit asam dan tidak berbau pedas dibandingkan bawang putih segar (Juniantari, N. K. D., & Susanti, N. M. P., 2023). (Sukrianto, In Harianto *et al.*, 2022).

Bawang hitam memiliki konsumsi historis di Asia Timur dan diperkenalkan secara global satu dekade lalu sebagai penambah rasa. Fermentasi mereka menghasilkan penurunan kadar allicin, yang menyebabkan berkurangnya bau sambil mempertahankan senyawa antioksidan yang bermanfaat. Perubahan sifat biokimia ini yang menjadi alasan pemilihan bawang hitam dibandingkan bawang putih. Selain dikonsumsi sehari-hari, beberapa fungsi, antara lain antioksidan, antialergi, antidiabetes, antiinflamasi dan efek antikarsinogenik (Kimura *et al.*, 2017).



Gambar 2. 9 Proses perubahan warna bawang hitam (Kimura *et al.*, 2017).



Gambar 2. 10 Bawang hitam (Dokumen Pribadi, 2024).

2.3.3 Nama lain bawang hitam

Penamaan bawang hitam diberbagai daerah dan negara seperti *Aged Garlic*, *Fermented Garlic*, *Black garlic* (Amerika dan Inggris), Bawang Langu (Indonesia), Bawang Beku (Malaysia), *Nellirachendu* (Malayalam), *Lasun Kala* (Hindi), *Schwarzer Knoblauch* (Jerman), *Ail Noir* (Prancis), *Ajo Negro* (Spanyol) (Afzaal *et al.*, 2021) (Bae *et al.*, 2014) (Sunanta *et al.*, 2023) (Andreo-Martínez *et al.*, 2021).

2.3.4 Morfologi bawang hitam

Bawang hitam dibuat dari bawang putih yang difermentasi. Ukuran umbi lapis menjadi lebih kecil dibandingkan bawang putih dengan warna berubah menjadi hitam atau coklat kehitaman setelah mengalami fermentasi dan tekstur umbi menjadi lebih lunak dan sedikit lengket. Aroma bawang hitam menjadi lebih lembut tidak setajam bawang putih serta terdapat sedikit aroma caramel atau asam karena reaksi milliard selama pemanasan. Siung-siung bawang hitam menjadi lebih lembek dan berwarna coklat tua atau hitam dengan

tekstur menjadi lebih lembut dan mengental hampir seperti jeli (Kimura *et al.*, 2017). Rasa bawang hitam menjadi lebih manis dan sedikit asam dibandingkan bawang putih dan rasa pedas yang khas berkurang (Solichah and Herdyastuti, 2021).

2.3.5 Kandungan kimia bawang hitam

Bawang putih segar menunjukkan komposisi sekitar 63% air, 28% karbohidrat (khususnya fruktan), 2,3% senyawa organosulfur, 2% protein (terutama aliinase), 1,2% asam amino bebas (seperti arginin), dan 1,5% serat. Bawang putih segar yang belum diproses juga ditandai dengan konsentrasi besar γ -glutamylcysteine. Senyawa khusus ini dapat mengalami hidrolisis dan oksidasi untuk menghasilkan aliin, yang secara alami terakumulasi selama penyimpanan dingin bawang putih. Setelah diproses, aliinase dengan cepat mengkatalisis lisis sitotoksik sistein sulfoksida (aliin) untuk menghasilkan alkil alkana-tiosulfonat, senyawa yang menunjukkan sifat sitotoksik dan memiliki aroma yang mengingatkan pada allicin. Allicin memainkan peran penting dalam memberikan rasa dan karakteristik sensorik bawang putih. Selanjutnya, allicin dan tiosulfonat lainnya dengan cepat terurai menjadi berbagai senyawa lain, termasuk *dialil sulfida*, *dialil disulfida*, *dialil trisulfida*, *dithiins*, dan *ajoene*. Dalam konteks bawang hitam, γ -glutamylcysteine secara metabolik diubah menjadi SAC melalui jalur kataboliknya, selain rute metabolisme aliin-allicin. SAC terlibat dalam memberikan beberapa

manfaat kesehatan yang terkait dengan bawang putih, termasuk aktivitas antidiabetes, antioksidan, dan anti-inflamasi (Kimura *et al.*, 2017).

Bawang putih hitam mengalami pemrosesan termal yang mengubah senyawa bawang putih segar tertentu menjadi senyawa Amadori/Heyns, integral dari reaksi Maillard. Bawang hitam memiliki konsentrasi senyawa fungsional yang lebih tinggi, seperti SAC, dibandingkan dengan bawang putih segar (Kimura *et al.*, 2017).

Komposisi kimia bawang hitam dipengaruhi oleh kondisi perlakuan panas. Penelitian menunjukkan bahwa konstituen berharga dalam bawang hitam, terutama polifenol, flavonoid, dan intermediet reaksi Maillard, meningkatkan sifat antioksidan mereka selama penuaan (Choi *et al.*, 2014). BG menunjukkan aktivitas biologis yang jauh lebih tinggi, seperti sifat antioksidan, dibandingkan bawang putih segar (Kimura *et al.*, 2017).

Sejumlah penelitian menunjukkan peningkatan gula yang larut dalam air, asam amino, polifenol total, dan flavonoid selama pemrosesan, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.10. Reaksi Maillard mengubah aroma, warna, dan sifat antioksidan bawang putih, menghasilkan bawang hitam (Solichah and Herdyastuti, 2021).

	Komponen bawang putih hitam dibandingkan dengan bawang putih segar	Asli konsentrasi
Larut dalam air gula	Meningkat 1,88e7,91 kali lipat [1]	450mg/g
Polifenol	Meningkat 4,19 kali lipat [13]	13,91 mg GAE/g
Flavonoid	Meningkat 4,77 kali lipat [13]	3,22 mg RE/g
Amadori & Haynes	Meningkat 40e100 kali lipat [1]	10mg/g
Fruktan	Menurun 0,15e0,01 kali lipat [1]	580mg/g
Leusin	Meningkat 1,06 kali lipat [13]	58,62 mg/100 gram
Isoleusin	Meningkat 1,67 kali lipat [13]	50,04 mg/100 gram
sistein	Menurun 0,58 kali lipat [13]	81,06 mg/100 gram
Fenilalanin	Meningkat 2,43 kali lipat [13]	55,64 mg/100 gram
Tirosin	Menurun 0,18 kali lipat [13]	449,95 mg/100 gram
GAE ¼ setara asam galat RE ¼ setara rutin.		

Gambar 2. 11 Peningkatan Kandungan Bawang Putih Menjadi Bawang Hitam Selama Proses Termal (Choi *et al.*, 2014)

2.4 Simvastatin

Terapi penurun lipid, terutama statin juga dikenal sebagai hidroksimetil glutaryl inhibitor koenzim A reductase, menurunkan kejadian dislipidemia dan juga vaskular termasuk stroke dan infark miokard dan menyebabkan penurunan semua penyebab kematian sebesar 10% untuk setiap 1,0 mmol/L penurunan kadar kolesterol LDL. Oleh karena itu, statin sudah banyak digunakan dan tersebar luas terapi yang direkomendasikan, menurut guidelines of the European Society of Cardiology and American Heart Association (Mercep *et al.*, 2022). Terdapat obat-obat golongan lain yang dapat menurunkan LDL seperti dari Golongan *bile acid sequestrants* yaitu colestipol yang menghambat absorpsi asam empedu pada sirkulasi enterohepatik kemudian dari golongan asam nikotinic (niacin) yaitu menghambat hormon sensitive lipase menurunkan sintesis VLDL dengan

dosis antara 500-750 mg kemudian dari golongan *ezetimibe* bekerja menghambat absorpsi kolesterol oleh usus halus dengan kemampuannya menurunkan LDL 15-25% (Perkeni, 2021).

Golongan statin biasa diminum didalam hari dan sediaan yang umum dipasaran sekarang beberapa contohnya yaitu simvastatin 5-80 mg, atorvastatin 10-80 mg, rosuvastatin 5-40 mg dan lovastatin 10-40 mg. Simvastatin adalah obat dapat menurunkan LDL 18-55%, meningkatkan HDL sebesar 5-15% dan menurunkan Trigliserida 7-30%. Resep dokter diperlukan untuk menebus obat ini. Penggunaan yang tidak tepat akan menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti sakit kepala, tachychardia, aritmia, mialgia, nyeri perut, gastritis, sembelit, infeksi saluran pernapasan atas, peningkatan AST atau ALT, dan gangguan kontrol glukosa serum (Trias *et al.*, 2022). Efek samping jangka panjang yang diberikan adalah miopati, dan peningkatan enzim hati (Hariadini *et al.*, 2020). Kontraindikasi dari statin, absolut yaitu penyakit hati akut atau kronik, Relatif yaitu penggunaan bersamaan dengan obat tertentu (Aman *et al.*, 2019).

Cara kerja simvastatin dengan menghambat enzim *HMG-CoA* reductase, yang merupakan enzim kunci dalam jalur biosintesis kolesterol di hati. Hal ini menyebabkan penurunan produksi kolesterol dalam hati. Dengan menurunnya produksi kolesterol dalam hati, ekspresi reseptor LDL di permukaan sel hati meningkat. Hal ini meningkatkan pengambilan partikel LDL dari sirkulasi darah, sehingga kadar LDL dalam darah menurun.

Simvastatin juga dapat menurunkan produksi VLDL oleh hati dimana VLDL merupakan precursor dari LDL, sehingga penurunan produksi VLDL juga berkontribusi dalam menurunkan kadar LDL. Efek antiinflamasi dan antioksidan juga dapat bermanfaat dalam pengelolaan dislipidemia. Efek antiinflamasi dengan menghambat aktivasi dan migrasi sel-sel inflamasi seperti monosit dan leukosit ke dinding arter mencegah aterosklerosis dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), dan faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α) yang berkontribusi terhadap inflamasi sistemik serta menekan respon imun dengan menghambat proliferasi sel T menurunkan produksi molekul adhesi sel (Nenna *et al.*, 2021). Efek antioksidan meningkatkan aktivitas enzim seperti superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathione peroksidase dalam menetralkan radikal bebas dan spesies oksigen reaktif. Penghambatan LDL juga dapat dilakukan simvastatin dan juga dapat meningkatkan ketersediaan NO sehingga efek antiinflamasi dan antioksidan dari simvastatin berkontribusi dalam memperlambat perkembangan aterosklerosis dan menurunkan resiko penyakit kardiovaskular (S. Antonopoulos *et al.*, 2012) (Antonazzo *et al.*, 2022).

2.5 Induksi Diet Tinggi Lemak

2.5.1 Kuning Telur puyuh

Telur puyuh merupakan sumber protein hewani yang banyak dikonsumsi masyarakat Indonesia serta mengandung banyak sumber nutrisi lengkap seperti karbohidrat, protein, lemak, dan zat gizi mikro.

Namun, telur puyuh juga memiliki kadar kolesterol yang tinggi yang berpotensi menyebabkan penyakit degeneratif, aterosklerosis, dan penyakit jantung kronis (Purba *et al.*, 2018). Kuning telur puyuh merupakan stok kolesterol. Pada hewan coba menjadi penginduksi eksogen (Retnaninggalih and Efendi. Erfan, 2015). Diketahui kadar kolesterol pada kuning telur puyuh sekitar 844 mg/100 g atau 250 mg/butir telur sedangkan telur ayam mengandung 372 mg/100 g. Maka dari itu, jumlah kolesterol yang besar dalam telur puyuh tidak cocok untuk dikonsumsi bagi penderita hiperkolesterolemia bisa menjadi induksi agar meningkatkan jumlah kolesterol. Penginduksian kuning telur puyuh pada tikus akan meningkatkan jumlah absorpsi asam lemak jenuh, lalu diubah menjadi asetil koA yang merupakan prekursor kolesterol melalui oksidasi beta (Khalifa and Enas Ahmed Noseer, 2019). Volume induksi kuning telur puyuh yang digunakan dalam campuran adalah 20% dari total volume campuran 120 ml yaitu 26 ml (Gunawan *et al.*, 2018).

2.5.2 Minyak Sapi

Minyak sapi kaya akan lemak jenuh dan kolesterol, seperti penelitian sebelumnya membuktikan bahwa asam lemak jenuh pada lemak sapi seperti asam palmitat dan asam okta-dekanoat tinggi (Yunita Prabawati and Fajriati, 2018). Konsumsi minyak sapi berlebihan dapat menyebabkan gangguan metabolisme lipid. Asam lemak jenuh dalam minyak sapi dapat menghambat aktivitas reseptor

LDL, sehingga mengurangi pembersihan LDL dari aliran darah. Akibatnya, terjadi peningkatan kadar LDL plasma yang berkelanjutan (Baum *et al.*, 2012). Volume induksi minyak lemak sapi yang digunakan dalam campuran adalah 10% berupa padatan yang dicairkan dari total volume campuran 120 ml yaitu 12 ml (Gunawan *et al.*, 2018).

2.6 Hubungan Kombinasi Ekstrak Daun Salam dan Bawang Hitam terhadap Kadar LDL

Keadaan dislipidemia yaitu keadaan profil lipid yang tidak seimbang ditunjukkan dengan peningkatan kolesterol total, trigliserida, kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) serta penurunan kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) (Mohamed-Yassin *et al.*, 2021). Daun salam (*Syzygium polyanthum*) telah diketahui memiliki efek hipolipidemik, namun kemampuannya dalam menurunkan kadar kolesterol LDL (*Low-Density Lipoprotein*) secara signifikan masih terbatas (Hijriani *et al.*, 2023) oleh karena itu, kombinasi dengan bahan lain yang memiliki mekanisme kerja berbeda dalam mengendalikan dislipidemia menjadi alternatif yang menjanjikan. Bawang hitam merupakan pilihan yang tepat untuk dikombinasikan dengan daun salam. Bawang hitam kaya akan senyawa bioaktif seperti *S*-allyl-cystein (SAC) dan *S*-allylmerkaptoprocystein yang telah terbukti efektif dalam menurunkan kadar kolesterol LDL melalui mekanisme penghambatan biosintesis kolesterol, peningkatan ekskresi asam empedu, dan peningkatan aktivitas reseptor LDL di hati. Dengan demikian,

kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam diharapkan dapat memberikan efek sinergis dalam menormalkan kadar LDL dan profil lipid secara lebih optimal, sehingga dapat menjadi solusi potensial untuk mengatasi dislipidemia (Hijriani *et al.*, 2023);(Solichah and Herdyastuti, 2021).

Daun salam mengandung senyawa yang mengurangi kolesterol LDL, termasuk asam fenolik, tanin, saponin, alkaloid, dan minyak esensial. Selain itu, mereka kaya akan berbagai vitamin seperti A, C, E, tiamin, riboflavin, niasin, B6, B12, dan folat (Hijriani *et al.*, 2023).

Flavonoid dalam penelitian *in vitro* bekerja sebagai penghambat enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reductase (HMG-CoA reductase) sehingga sintesis kolesterol menurun dengan mengubah HMG CoA menjadi mevalonat sehingga pembentukan mevalonat terhambat (Nasution *et al.*, 2023). Penurunan kolesterol menimbulkan terstimulasinya LDLR sebagai pembersih kolesterol LDL secara berlebihan. Flavonoid juga memiliki efek anti inflamasi dengan mencegah oksidasi LDL dan mencegah lemak menempel di dinding pembuluh darah. Salah satu senyawa flavonoid yaitu quercetin dengan sifat antioksidan kuat untuk mencegah kadar kolesterol meningkat dengan menghambat oksidasi LDL (Hijriani *et al.*, 2023). Selain itu, flavonoid dapat mencegah produksi histamin (salah satu mediator inflamasi).

Quercetin pada kondisi dislipidemia bekerja dengan menurunkan pembentukan asam lemak bebas secara *de novo* di hepatosit tikus dengan menghambat ekspresi gen-gen yang terlibat pada lipogenesis (pembentukan

asam lemak) seperti *Asetil-CoA Carboxylase* (ACC) dan *fatty acid synthase* (FAS). Pembentukan asam lemak de novo adalah proses sintesis asam lemak dari prekursor non-lipid seperti karbohidrat dan protein. Quercetin menghambat aktivitas ACC dengan menghambat fosforilasi dan aktivasi ACC oleh kinase seperti AMPK (*AMP-activated protein kinase*) yang dapat membantu mengurangi akumulasi lipid di hati dan mencegah penyakit terkait metabolisme lipid seperti dislipidemia dengan menghambat sekresi Apo-B100 ke usus dimana Apo-B merupakan pembentuk VLDL dan LDL yang berpotensi mencegah penyakit kardiovaskular (Monika and Lestariyana, 2014). Radikal bebas dan ROS juga secara langsung dihilangkan serta enzim-enzim antioksidan seperti CAT, SOD, dan GSH-Px ditingkatkan aktivitasnya oleh quercetin, sehingga LDL dapat diturunkan dengan resistensi oksidasi yang lebih sensitif (Monika and Lestariyana, 2014).

Saponin membuat kompleks yang tidak larut dengan kolesterol makanan, berinteraksi dengan asam empedu dalam *misel*, dan meningkatkan pengikatan kolesterol yang diinduksi serat, sehingga menghambat penyerapan kolesterol usus. Saponin bersifat emulsi yang termasuk glikosida (Nasution *et al.*, 2023). Vitamin yang terkandung dalam saponin seperti vitamin A, vitamin C, dan B3 serta serat. Vitamin C membentuk asam empedu oleh enzim CYP7A1 (7 alfa-hidroksilase) untuk meningkatkan ekskresi kolesterol dengan reaksi hidroksilasi, sedangkan vitamin B3 bekerja menurunkan produksi VLDL (*very low density protein*). Serat pada saponin bekerja merangsang sekresi cairan empedu untuk mengeluarkan kolesterol

bersamaan dengan cairan empedu ke usus serta mengatur sirkulasi darah mencegah pengendapan lemak di pembuluh darah (Sakaganta and Sukohar, 2021).

Tanin berinteraksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus menghalangi penyerapan lemak usus. Sifat tannin yaitu astringen (menciutkan), antioksidan, dan hiperkolesterolemi, apabila beraksi dengan sel epitel usus maka dapat menghambat lemak terserap dan ekskresi kolesterol dipercepat melalui feses. (Nasution *et al.*, 2023). Selain itu, kandungan alkaloid dapat menurunkan LDL melalui feses dengan menghambat aktivitas enzim lipase pancreas sehingga meningkatkan ekskresi lemak (Iriani *et al.*, 2021). Kandungan minyak atsiri pada daun salam hanya sedikit yaitu 0,2%, senyawa utamanya yaitu utamametil khavicol, eugenol, dan citral (Harismah and Chusniatun, 2016). Fungsi utama minyak atsiri yaitu sebagai antimikroba, analgesic dan peningkat kerja fagosit sehingga dapat menghambat pertumbuhan *Bacillus* tapi tidak menghambat pertumbuhan bakteri *E-coli*. Maka dari itu daun salam dapat digunakan untuk mengurangi buang air besar berlebihan (Nasution *et al.*, 2023).

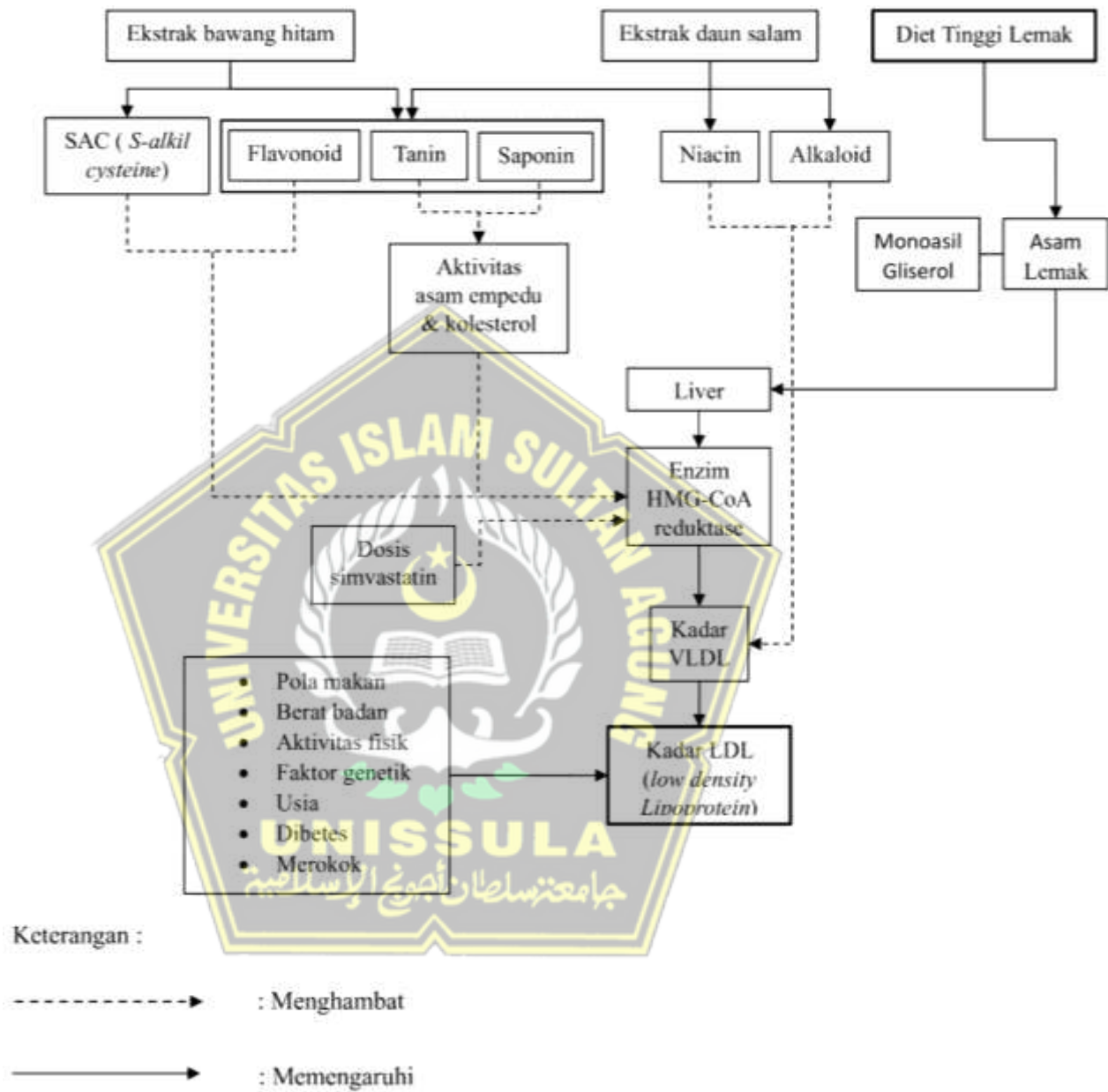
Bawang hitam juga dapat menurunkan kadar kolesterol LDL. Seperti daun salam, bawang hitam juga memiliki asam fenolik golongan polifenol seperti flavonoid, saponin dan tanin. Potensi antioksidan yang kuat dapat ditemukan pada bawang hitam dengan senyawa aktif yang dimiliki seperti tanin, flavonoid, sterol, dan saponin dapat mendonorkan senyawa hidroksil

sehingga radikal bebas dapat distabilkan dengan meningkatkan aktivitas *super-oksida dismutase* dan enzim katalase yang mampu mengurangi stress oksidatif (Juniantari, N. K. D., & Susanti, N. M. P., 2023). Sterol memiliki efek psikotropik seperti statin sebagai antiinflamasi. Sorotan utama pada bawang hitam adalah kandungan SAC (S-allyl cysteine) yang mampu memperbaiki kerusakan oksidatif. Pada penelitian sebelumnya, didapatkan bahwa SAC menunjukkan penurunan kadar kolesterol secara signifikan dengan pemberian bawang hitam. Suplemen bawang hitam dalam berbagai bentuk dapat mengurangi kadar kolesterol LDL selama 2 minggu secara per oral dengan kadar >200 mg/dL. Dislipidemia sebagai penyebab utama penyakit jantung aterosklerosis. Antioksidan pada bawang hitam dapat mencegah terbentuknya lesi aterosklerosis dengan menurunkan kadar IMT, LDL, kolesterol total, dan trigliserida serta meningkatkan HDL. Kolesterol yang berlebih pada darah akan mudah melekat dipembuluh darah. LDL akan menembus intima lewat lapisan endotel, kemudian melekat pada pembuluh darah sehingga terjadi aterosklerosis. Melekatnya LDL akan menstimulasi radikal bebas hingga terjadi oksidasi atau kerusakan. Kemudian LDL teroksidasi dapat melekat dan menarik monosit dengan membentuk zat di lapisan endotel masuk ke intima. Tahap selanjutnya LDL akan teroksidasi sempurna dan menjadikan makrofag sebagai sel busa yang akan menumpuk pada dinding pembuluh darah bawah dan membentuk aliran *fatty streak*. Pembuluh darah akan menyempit karena terjadi plak aterosklerosis, jika secara total menyumbat akan terjadi penyakit stroke. Maka dari itu dengan

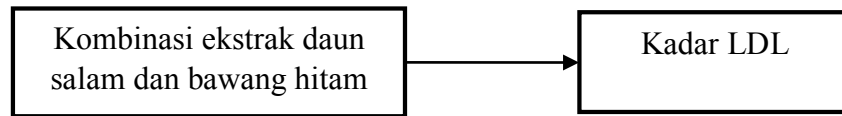
penghambatan terhadap oksidasi LDL dari kandungan bawang hitam seperti SAC, flavonoid, saponin, sterol serta tanin sebagai antioksidan akan menstabilkan radikal bebas. Reaksi oksidatif yang berulang juga akan mengakibatkan disfungsi endotel (Kimura *et al.*, 2017) (Juniantari, N. K. D., & Susanti, N. M. P., 2023).

Allicin pada bawang hitam tidak sebanyak pada bawang putih karena proses fermentasi. Fungsi *allicin* dapat menurunkan sistol seperti ACE inhibitor dengan menghambat fungsi ACE mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II (vasokonstriktor protein). Angiotensin II yang tidak terbentuk menurunkan sekresi aldosteron di kelenjar adrenal sehingga darah mudah melekat pada pembuluh darah terutama pada pembuluh darah dengan disfungsi endotel. *Allicin* juga dapat menurunkan tekanan darah dengan meningkatkan nitrit oksida (NO) menyebabkan penurunan Ca^{2+} dan MLCK (*myosin light chain kinase*) sehingga molekul myosin tidak bisa bertaham lama dan memicu relaksasi sel otot polos yang menyebabkan dilatasi untuk mencegah LDL cepat menumpuk pada pembuluh darah (Juniantari, N. K. D., & Susanti, N. M. P., 2023) (Ahmed and Wang, 2021) (Villaño *et al.*, 2023).

2.7 Kerangka Teori



2.8 Kerangka Konsep



2.9 Hipotesis

Pemberian kombinasi ekstrak daun salam dan ekstrak bawang hitam berpengaruh terhadap kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental (*interventional*) dengan rancangan penelitian “*randomized post test only control group design*” terhadap 36 ekor tikus putih jantan galur wistar yang kemudian dibagi 6 kelompok.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Kombinasi ekstrak daun salam (*Syzigium Polyanthum* (Wight) Walp) dan ekstrak bawang hitam (*Black Allium Sativum L.*).

3.2.1.2 Variabel Terikat

Kadar *low density lipoprotein* (LDL) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam

Sediaan kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam, bahan tersebut diperoleh dari sekitar Kota Semarang yang masing-masing dihasilkan dari proses maserasi dengan

pelarut etanol 96%. Sediaan uji diberikan satu kali sehari selama 14 hari dengan sonde per oral dalam bentuk ekstrak kental. Pemberian perlakuan didasari dengan ukuran maksimal lambung tikus yaitu 5 cc, dosis ekstrak daun salam yang diterapkan pada penelitian ini adalah 150 mg/200gramBB, sedangkan dosis bawang hitam 50 mg/200 gramBB. Dosis kombinasi yang diterapkan adalah campuran ekstrak daun salam 75 mg/200 gramBB dan ekstrak bawang hitam 40 mg/200 gramBB.

Skala : Nominal

3.2.2.2 Kadar Low Density *Lipoprotein* (LDL)

Kadar LDL dalam darah hewan uji yang diambil melalui vena oftalamika dan dalam bentuk satuan mg/dL. Kadar LDL dalam plasma darah diukur dalam laboratorium menggunakan uji *Auto spectrophotometeri* dengan metode reagen enzimatik CHOD-PAP (*cholesterol Oxidase-Phenil Amino phrazolone*) atau menggunakan *direct method*.

Skala : Rasio

3.3 Populasi dan Sampel

Populasi terjangkau pada penelitian ini yaitu tikus putih jantan galur wistar yang diperoleh di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

Pengambilan sampel hewan uji dalam penelitian ditentukan berdasarkan jumlah minimal yang ditentukan WHO yaitu sebanyak 5 ekor.

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

Pengambilan sampel hewan uji dalam penelitian ditentukan berdasarkan rumus Federer. Rumus Federer :

Keterangan :

n : besar sampel tiap kelompok

t : banyaknya kelompok

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

$$(n - 1) \times (6-1) \geq 15$$

$$(n - 1) \times (5) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 15 + 5$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 5$$

Setiap kelompok terdapat minimal 5 sampel. Peneliti memilih untuk menggunakan 5 sampel tiap kelompok ditambah 1 sampel untuk menghindari

adanya *lost to follow up* dengan jumlah kelompok sebanyak 6 kelompok sehingga jumlah seluruh subjek penelitian sebanyak 36 sampel.

Subjek uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar yang berumur 2-3 bulan yang diperoleh di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Sampel yang digunakan harus memenuhi kriteria berikut

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini harus memenuhi kriteria berikut ini, yaitu:

i. Kriteria Inklusi

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar
2. Tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar hiperlipidemia
3. Usia 2-3 bulan
4. Berat badan 180-200 gram
5. Sehat pada penampilan luar :
 - Bergerak aktif
 - Makan dan minum normal

ii. Kriteria Eksklusi

1. Tikus memiliki kelainan anatomis

iii. Kriteria Drop Out

Tikus sakit atau mati pada saat penelitian berlangsung.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Alat Penelitian

1. Alat yang digunakan untuk membuat serbuk
 - a. Gunting
 - b. Pisau
 - c. Blender
 - d. Ayakan Nomer 20
 - e. Oven
2. Alat yang digunakan untuk proses ekstraksi dengan metode maserasi
 - a. Botol kaca
 - b. Kain flannel
 - c. Batang pengaduk
 - d. Gelas ukur
 - e. Corong gelas
 - f. Erlenmeyer
 - g. Timbangan analitik
 - h. *Vacuum rotary evaporator*
3. Alat yang digunakan untuk perlakuan dan pemeriksaan kadar kolesterol
 - a. Kendang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minumnya
 - b. Spuit injeksi (sonde oral)
 - c. Mikropipet
 - d. Mikrohematokrit

- e. Tabung *sentrifuge*
- f. *Eppendorf*
- g. Rak tabung reaksi
- h. EDTA
- i. *Spektrofotometer UV-Visible*

3.4.2 Bahan Penelitian

3.4.2.1 Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan hewan uji berupa tikus putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang telah memenuhi kriteria inklusi. Hewan coba diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*.

3.4.2.2 Bahan Uji

Pemeriksaan kadar LDL pada penelitian ini menggunakan reagen enzimatik CHOD-PAP (*cholesterol Oxidase-Phenil Amino phrazolone*) (Islam *et al.*, 2022).

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Adaptasi dan Pengelompokan Hewan Uji

Hewan uji diadaptasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar dan akuades secara *ad libitum* dengan tujuan agar tikus dapat menyesuaikan diri terhadap lingkungan yang baru sehingga menghindari stress pada tikus.

Hewan uji dikelompokkan secara randomisasi menjadi 6 kelompok perlakuan, sebagai berikut :

Kelompok 1 : kontrol Sehat /KS tanpa pemberian diet tinggi lemak

Kelompok 2 : kontrol negatif /K(-)

Kelompok 3 : kontrol positif /K(+) yang diberi simvastatin 0,18 mg/200 gramBB tikus.

Kelompok 4 : kelompok perlakuan 1 (K1), diberi ekstrak daun salam dengan dosis 750 mg/kgBB

Kelompok 5 : kelompok perlakuan 2 (K2), diberi ekstrak bawang hitam dengan dosis 400 mg/kgBB

Kelompok 6 : kelompok perlakuan 3 (K3), diberi kombinasi dari ekstrak daun salam dengan dosis 375 mg/kgBB dan ekstrak bawang hitam dengan dosis 200 mg/kgBB

3.5.2 Prosedur Pembuatan Diet Tinggi Lemak

Pada penelitian ini tikus diinduksi menggunakan pakan tinggi lemak dengan cara memanaskan 10% lemak sapi padat yang diubah menjadi cair (minyak lemak sapi). Minyak sapi dicampur dengan 20% kuning telur puyuh dan diaduk cepat sampai membentuk korpus emulsi halus lalu diberikan pada tikus secara peroral dengan sonde sebanyak 6 ml/hari selama 14 hari. Pemberian diet tinggi lemak diberikan pagi hari saat sebelum makan (Gunawan *et al.*, 2018).

3.5.3 Persiapan dan Pemberian Perlakuan

3.5.3.1 Cara pembuatan Ekstrak

Daun salam dengan berat 1 kg di cuci bersih lalu dikeringkan menggunakan *kabinet dryer* dengan suhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ kemudian ditepungkan menjadi serbuk simplisia. Serbuk tersebut dilarutkan dalam larutan etanol 70% dengan perbandingan 1:10 kemudian dilakukan maserasi yaitu didiamkan selama 48 jam. Larutan sesekali diaduk atau setiap 2 jam sekali agar homogen. Larutan daun salam disaring menjadi maserat pertama lalu disaring kembali untuk mendapatkan hasil ekstrak. Larutan tersebut dipisahkan dengan larutan etanol dengan cara evaporasi menggunakan *rotary evaporator Buchi* dengan suhu 48°C dengan kecepatan putaran alat 60 rpm sehingga dihasilkan ekstrak kental dengan konsentrasi 100%.

Bawang hitam diperoleh melalui fermentasi bawang putih selama 21 hari pada suhu $60\text{--}70^{\circ}\text{C}$. Prosedur ini berlanjut selama 30-40 hari di bawah kelembaban 70-80% pada suhu sekitar. Tidak ada perawatan yang diterapkan, memungkinkan pengurangan kadar air bawang selama 5 hari. Bawang hitam kering selanjutnya dihaluskan menggunakan blender sampai menjadi serbuk halus. Serbuk bawang hitam dimasukan ke dalam wadah maserasi kemudian dilarutkan dengan etanol 70% dalam waktu 48 jam. Ekstrak disaring dari residu dan maserat (larutan ekstrak). Kemudian dievaporasi menggunakan

rotary evaporator Buchi dengan suhu 48°C dengan kecepatan putaran alat 60 rpm. Kemudian disaring untuk mendapatkan ekstrak, dilanjutkan menggunakan *rotary evaporator* dan pemanas *waterbath* 70°C dihasilkan ekstrak kental bawang hitam.

3.5.3.2 Cara Pembuatan Simvastatin

Proses pembuatan suspensi simvastatin dibuat dengan cara ditimbang masing-masing 10 tablet dan hitung reratanya, kemudian digerus hingga halus. Suspensi yang sudah halus tadi ditimbang 382,2 gram dan disuspensikan dengan Na CMC 1% hingga 100 ml.

3.5.4 Cara Perhitungan Dosis

3.5.4.1 Dosis Simvastatin

Penelitian menggunakan simvastatin sebagai agen kontrol positif. Dosis manusia (70 kg) ditetapkan pada 10 mg. Ini kemudian dikonversikan ke dosis tikus (200 g) 0,18 mg/200 g berat badan atau 0,9 mg/kg berat badan (Nair and Jacob, 2016).

3.5.4.2 Dosis Ekstrak Daun Salam

Pada penelitian ini menggunakan ekstrak etanol daun salam dengan dosis yang mengacu pada penelitian sebelumnya yaitu 750 mg/KgBB atau 150 mg/200 gramBB. Dosis ini sudah dikonversi sesuai dengan berat tikus (Iriani *et al.*, 2021).

3.5.4.3 Dosis Ekstrak bawang Hitam

Pada penelitian ini menggunakan ekstrak etanol bawang hitam dengan dosis yang mengacu pada penelitian sebelumnya yaitu 400 mg/kgBB atau 80 mg/200 gramBB. Dosis ini sudah dikonversi sesuai dengan berat tikus (Ebrahimi *et al.*, 2015).

3.5.4.4 Dosis Kombinasi Ekstrak Daun Salam dan Bawang Hitam

Dosis yang digunakan pada ekstrak etanol daun salam yang dapat menurunkan kadar LDL yaitu 375 mg/kgBB atau 75 mg/200 gramBB (Iriani *et al.*, 2021). Kemudian dosis pada ekstrak bawang hitam yang digunakan yaitu 200 mg/kgBB atau 40 mg/200 gramBB (Ebrahimi *et al.*, 2015).

3.5.5 Cara Pemberian Perlakuan

Hewan uji diadaptasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar dan akuades secara *adLibitum* dengan tujuan agar tikus dapat menyesuaikan diri terhadap lingkungan yang baru sehingga menghindari stress pada tikus. Pada hari ke-8, hewan coba mulai diinduksi dengan pakan tinggi lemak melalui sonde oral selama 14 hari hingga mencapai kondisi dislipidemia. Tikus putih jantan galur wistar kemudian dipilih secara acak dan dibagi menjadi 6 kelompok dengan jumlah masing-masing kelompok yaitu 6 ekor tikus putih jantan galur wistar serta diberi 1 tikus cadangan tiap kelompok.

Setiap kelompok pada hari ke-22 tetap dilanjutkan pemberian induksi diet tinggi lemak secara sonde oral kecuali pada kelompok kontrol negatif hanya diberi pakan standar dan aquadest setelah itu 60 menit kemudian kelompok sehat/KS diberikan simvastatin, kelompok perlakuan 1 (K1) diberikan ekstrak daun salam 750 mg/kgBB secara sonde per oral, kelompok perlakuan 2 (K2) diberikan ekstrak bawang hitam 400 mg/kgBB secara sonde per oral, kelompok perlakuan 3 (K3) diberikan kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam dengan dosis 375 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB selama 14 hari secara sonde per oral. Pada hari ke-36 kadar LDL dicek, sebelumnya tikus dipuasakan selama 12 jam.

3.5.5.1 Kelompok Sehat (KS)

Tikus putih jantan galur wistar diberi pakan standar dan *aquadest* tanpa diinduksi diet tinggi lemak serta tanpa pemberian ekstrak daun salam dan ekstrak bawang hitam maupun simvastatin dan aquades secara peroral selama 14 hari dari hari ke-8 sampai hari ke-21. Pada hari ke-22 sampai hari ke-35 diberikan pakan standar dan aquades.

3.5.5.2 Kelompok Negatif (K-)

Tikus putih jantan galur wistar diberi pakan standar dan aquades dengan diinduksi diet tinggi lemak berupa campuran kuning telur puyuh dan lemak sapi sebanyak 6 ml/200 gramBB/hari tanpa pemberian ekstrak daun salam dan ekstrak

bawang hitam maupun simvastatin dan aquades secara peroral selama 14 hari dari hari ke-8 sampai hari ke-21. Pada hari ke-22 sampai hari ke-35 diberikan pakan standar dan aquades.

3.5.5.3 Kelompok Positif (K+)

Tikus putih jantan galur wistar diberi pakan standar dan *akuadest* kemudian diinduksi diet tinggi lemak berupa campuran kuning telur puyuh dan lemak sapi sebanyak 6 ml/200 gramBB/hari dan aquades secara peroral selama 14 hari dari hari ke-8 sampai hari ke-21. Pada hari ke-22 sampai hari ke-35 diberi simvastatin dosis 0,18 mg/200 gramBB/hari, pakan standar, dan aquades secara peroral.

3.5.5.4 Kelompok K1 (Ekstrak Daun Salam)

Tikus putih jantan galur wistar diberi pakan standar dan *akuadest* serta diinduksi diet tinggi lemak berupa campuran kuning telur puyuh dan lemak sapi sebanyak 6 ml/200 gramBB/hari dan aquades secara peroral selama 14 hari dari hari ke-8 sampai hari ke-21. Pada hari ke 22 sampai hari ke-35 diberi ekstrak daun salam dosis 750 mg/kgBB atau 150 mg/200 gramBB, pakan standar dan aquades (Iriani *et al.*, 2021).

3.5.5.5 Kelompok K2 (Ekstrak Bawang Hitam)

Tikus putih jantan galur wistar diberi pakan standar dan *akuadest* serta diinduksi diet tinggi lemak berupa campuran

kuning telur puyuh dan lemak sapi sebanyak 6 ml/200 gramBB/hari dan aquades secara peroral selama 14 hari dari hari ke-8 sampai hari ke-21. Pada hari ke 22 sampai hari ke-35 diberi ekstrak bawang hitam dosis 400 mg/kgBB atau 80 mg/200 gramBB, pakan standar dan aquades (Ebrahimi *et al.*, 2015).

3.5.5.6 Kelompok K3 (kombinasi Ekstrak Daun Salam dan Bawang Hitam)

Tikus putih jantan galur wistar diberi pakan standar dan *akuadest* serta diinduksi diet tinggi lemak berupa campuran kuning telur puyuh dan lemak sapi sebanyak 6 ml/200 gramBB/hari dan aquades secara peroral selama 14 hari dari hari ke-8 sampai hari ke-21. Pada hari ke 22 sampai hari ke-35 diberi ekstrak daun salam dosis 375 mg/kgBB atau 75 mg/200 gramBB dan ekstrak bawang hitam dosis 200 mg/kgBB 40 mg/200 gramBB, pakan standar dan aquades.

Pada hari ke-36 tikus dipuasakan selama 12 jam kemudian dilakukan pengambilan darah lalu dimasukan dke dalam tabung yang berisi EDTA untuk pemeriksaan LDL.

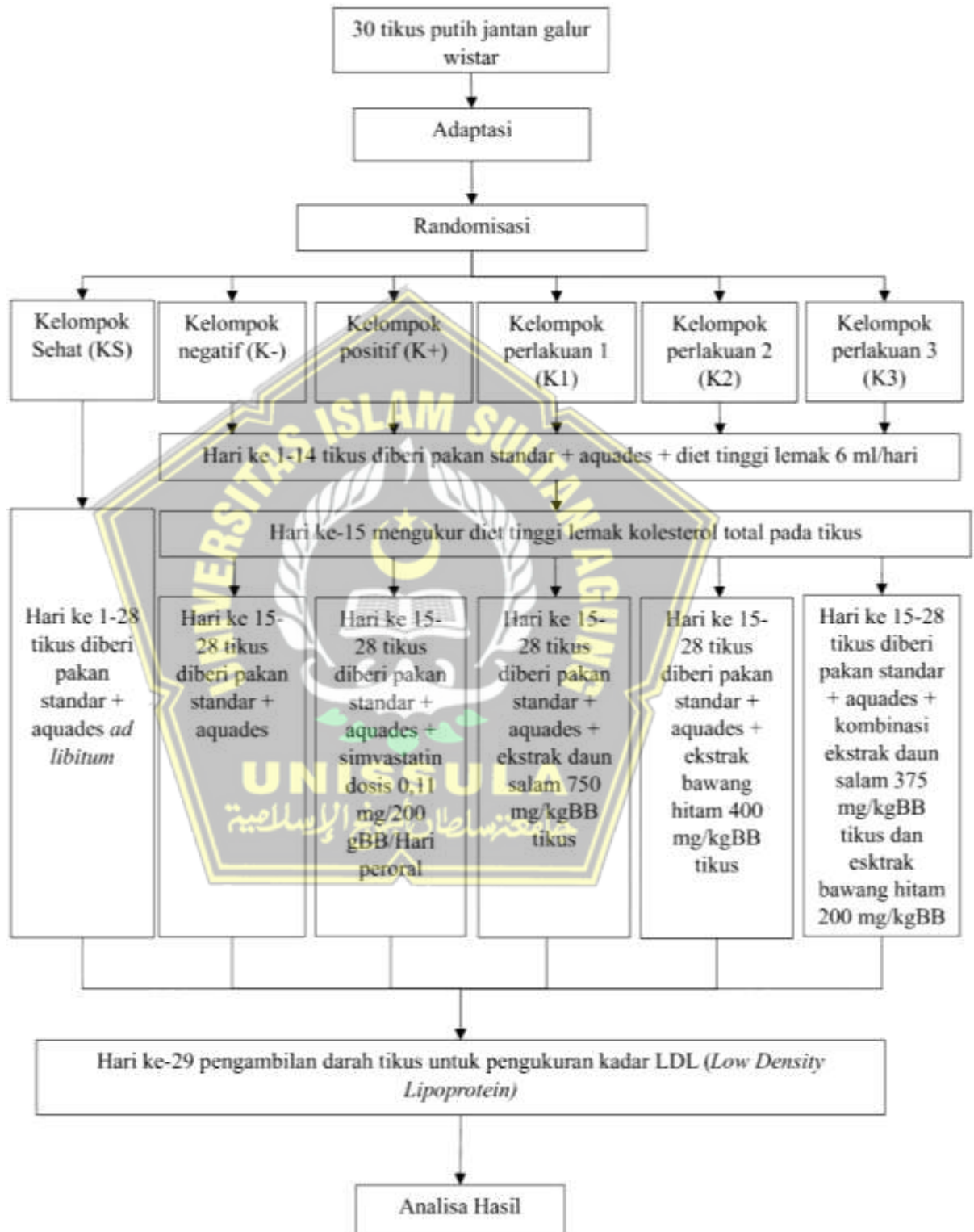
3.5.6 Cara Pemeriksaan LDL

Pengukuran kadar LDL di uji laboratorium dengan menggunakan alat *Automatic Spectrophotometer* unit. Darah yang

sudah diambil kemudian disentrifuge selama 10 menit pada kecepatan 3000 rpm untuk mendapatkan serum plasma. Prinsip pemeriksaan ini yaitu menggunakan spektrofotometri dengan metode reagen enzimatik CHOD-PAP (*cholesterol Oxidase-Phenil Amino phrazolone*) atau menggunakan *direct method*.



3.6 Alur Penelitian



3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1 Tempat Penelitian

Pemeliharaan serta penelitian pada hewan uji coba akan dilakukan di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

3.7.2 Waktu Penelitian

Penelitian tersebut akan dilakukan pada bulan Agustus 2024 hingga bulan September 2024.

3.8 Analisis Hasil

Data didapatkan melalui perhitungan SPSS kadar LDL dengan metode direct LDL. Skala data variable LDL, yaitu rasio, maka digunakan Uji Parametrik. Sebelum di uji parametrikS dilakukan untuk menguji normalitas dan homogenitas data. Uji *Shapiro-Wilk* dan *Levene* dilakukan untuk menilai normalitas data dan homogenitas untuk sampel di bawah 50. Nilai p lebih besar dari 0,05 dalam tes ini menunjukkan distribusi normal dan homogenitas. Jika data memenuhi kriteria ini, *ANOVA One Way* parametrik dapat diterapkan. *One Way Anova* menghasilkan nilai p kurang dari 0,05, yang mengarah pada penerimaan H1 dan penerapan selanjutnya dari uji *LSD Post-Hoc* untuk mengidentifikasi pasangan kelompok yang berbeda. Jika tes awal mengungkapkan kelainan atau ketidakhomogenan dalam data, mereka akan dinilai kembali. Dalam kasus data abnormal dan tidak homogen, tes Kruskal Wallis non-parametrik diikuti oleh uji *Post-Hoc Mann Whitney* berlaku.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

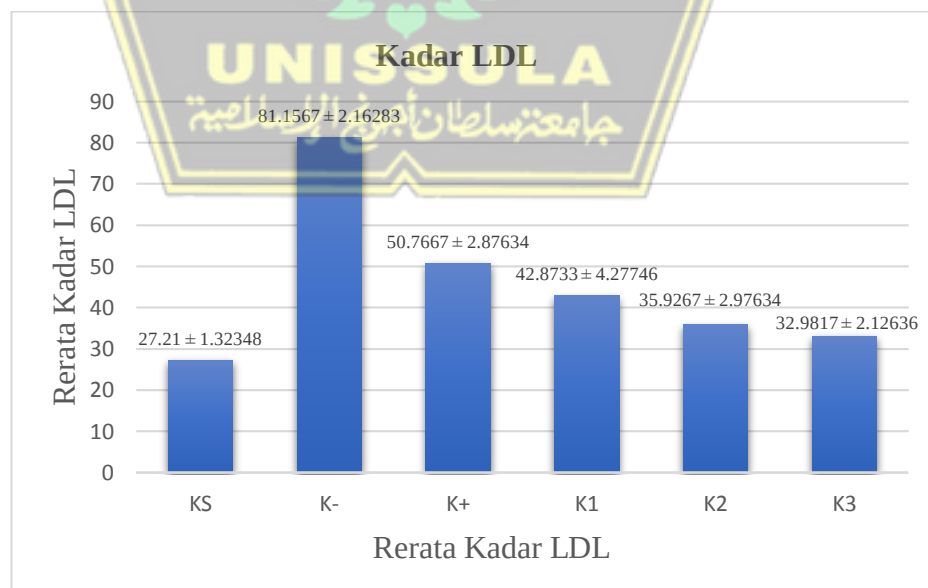
Penelitian pengaruh kombinasi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan bawang hitam (*Allium Sativum*) terhadap kadar LDL ini bertujuan untuk menjelaskan apakah kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam mempunyai peran dalam menurunkan konsentrasi LDL darah. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium PAU PSPG Universitas Gadjah Mada Yogyakarta selama 29 hari. Penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Control Group Design* ini dilakukan pada 36 ekor tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak serta terbagi menjadi 6 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus dengan waktu perlakuan selama 14 hari. Uji validitas dengan pengambilan sampel darah dilakukan pada 30 September 2024 untuk melihat adanya perbedaan kadar kolesterol pada setiap hewan coba. Hasil rerata uji validitasnya yaitu kelompok K(-) (192,88 mg/dL), K(+) (192,77 mg/dL), K1 (191,41 mg/dL), K2 (196,50 mg/dL), K3 (193,33 mg/dL), sehingga dapat disimpulkan bahwa kadar koleterol total lebih tinggi dari kelompok sehat dan sudah mengalami peningkatan kadarnya pada setiap kelompoknya. Pemberian sediaan uji selama 14 hari untuk setiap kelompok perlakuan bisa dilanjutkan setelahnya seperti yang tertera pada alur penelitian. Pengambilan sampel darah sekaligus pengukuran kadar kolesterol total dilakukan pada 15

Oktober 2024. Selama penelitian tidak ditemukan sampel tikus yang sakit ataupun mati. Pasca perlakuan selesai kadar LDL dievaluasi menggunakan alat *Automatic Spectrophotometer* unit dengan metode reagen enzimatis CHOD-PAP. Hasil rerata kadar LDL tikus dari enam kelompok ini dapat dilihat pada tabel 4.1 dan gambar 4.1.

Tabel 4. 1 Rata-Rata Kadar LDL Tiap Kelompok

Kelompok	Rata-rata kadar LDL (mg/dL) ($\pm$ Standar Deviasi)
KS	27.2100 ± 1.32348
K-	81.1567 ± 2.16283
K+	50.7667 ± 2.87634
K1	42.8733 ± 4.27746
K2	35.9267 ± 2.97634
K3	32.9817 ± 2.12636

Gambar 4. 1 Grafik Rata-Rata Kadar LDL Tikus tiap Kelompok selama 29 hari perlakuan.



Keterangan :

KS : kontrol sehat tanpa pemberian diet tinggi lemak

K- : kontrol negatif

K+ : kontrol positif (simvastatin 0,18 mg/200 mg/200 gramBB tikus)

K1 : kelompok perlakuan 1 (ekstrak daun salam 750 mg/kgBB)

K2 : kelompok perlakuan 2 (ekstrak bawang hitam 400 mg/kgBB)

K3 : kelompok perlakuan 3 (ekstrak daun salam 375 mg/kgBB
ekstrak bawang hitam 200 mg/kgBB)

Hasil penelitian diperoleh kadar LDL tikus tiap kelompok. Jumlah rata-rata untuk KS, KK-, KK+, K1, K2, K3 berturut turut adalah 27.2100 ± 1.32348 ; 81.1567 ± 2.16283 ; 50.7667 ± 2.87634 ; 42.8733 ± 4.27746 ; 35.9267 ± 2.97634 ; 32.9817 ± 2.12636 . Hasil dalam garis besar ditampilkan pada tabel 4.2.

Berdasarkan grafik pada tabel 4.2 dapat diketahui rerata LDL terendah adalah kelompok sehat (KS) (27.2100 ± 1.32348 mg/dL), diikuti kelompok K3 (32.9817 ± 2.12636 mg/dL) kemudian kelompok K2 (35.9267 ± 2.97634 mg/dL) dan kelompok K1 (42.8733 ± 4.27746 mg/dL) serta Kelompok positif (K+) (50.7667 ± 2.87634 mg/dL). Kelompok negatif (K-) memiliki rerata kadar LDL tertinggi dari keseluruhan kelompok.

Data jumlah rata-rata kadar LDL darah pada tikus tersebut kemudian dicari nilai rata-rata tiap kelompok. Selanjutnya dilakukan uji statistik deskriptif dengan tujuan mengetahui rerata dari variabel rata-rata jumlah kadar LDL darah pada tikus.

Tabel 4. 2 Hasil Analisa Uji Normalitas dan Homogenitas,

Kelompok	<i>p-value</i>	
	<i>Saphiro-wilk</i>	<i>Levene test</i>
KS	0.962*	0,344**
K-	0.858*	
K+	0.838*	
K1	0.975*	
K2	0.838*	
K3	0.902*	

Keterangan: * = distribusi data normal, ** = varian data homogen

Berdasarkan hasil rata-rata kadar LDL darah pada tikus tersebut penilaian normalitas dan homogenitas dilakukan pada kadar LDL darah rata-rata pada tikus sebelum analisis *One Way Anova*. Tes *Shapiro-Wilk* digunakan untuk normalitas karena ukuran sampel yang terbatas (≤ 50). Sebaran data didapatkan normal dengan nilai $p > 0,05$ pada semua kelompok pada tabel 4.2. Hasil uji homogenitas dengan menggunakan *Levene statistic* kadar LDL menunjukkan data yang homogen antar kelompok, hal ini ditunjukkan oleh *probability* dari uji *levene test* sebesar $p > 0,05$, oleh karena data berdistribusi normal dan homogen maka pengujian statistik dilakukan dengan menggunakan uji statistik parametrik *One Way Anova*.

Tabel 4. 3 Hasil Analisa Uji *One Way Anova*

	Sum of Square	df	Mean Square	Sig
Between Groups	11329,152	5	2265,830	<0,001
Within Groups	228,971	30	7,632	
Total	11558,123	35		

Hasil pengolahan uji *One Way Anova* didapat $p < 0,05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan pada 2 kelompok atau lebih. Berdasarkan uji *One Way Anova* tersebut diperoleh nilai p sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang artinya data kadar LDL pada keenam kelompok uji berbeda bermakna. Analisis lebih lanjut yaitu dengan uji *Post Hoc LSD* untuk mengidentifikasi perbedaan kelompok spesifik dalam rata-rata kadar LDL. Hasil uji *Post Hoc LSD* menunjukkan perbedaan yang signifikan ketika $p < 0.05$, seperti yang disajikan dalam tabel berikutnya.

Tabel 4. 4 Hasil Analisis Statistik *Post Hoc LSD* Kadar LDL Antar Kelompok Uji

Kelompok	Rerata kadar LDL	KS	K(-)	K(+)	K1	K2	K3
KS	27.2100±1.32348	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
K(-)	81.1567±2.16283		-	0,001	0,001	0,001	0,001
K(+)	50.7667±2.87634			-	0,001	0,001	0,001
K1	42.8733±4.27746				-	0,001	0,001
K2	35.9267±2.97634					-	0,075
K3	32.9817±2.12636						-

Berdasarkan Tabel 4.3 *Multiple Comparisons* dengan uji *Post Hoc LSD*. Hasil analisis menunjukkan adanya variasi perbedaan yang bermakna antar kelompok. Perbandingan antara kelompok kontrol sehat (KS) dengan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.001$). Kelompok kontrol positif (K+) menunjukkan penurunan kadar LDL sebesar -23.55667 mg/dL dibandingkan KS, diikuti oleh kelompok dosis 1 (K1) (-15.66333 mg/dL), dosis 2 (K2) (-8.71667 mg/dL), dan dosis 3 (K3) (-5.77167 mg/dL). Meskipun kelompok kontrol negatif (K-) menunjukkan perbedaan signifikan, namun kelompok ini tidak diberikan perlakuan sehingga hanya berfungsi sebagai pembanding.

Analisis perbandingan antar kelompok perlakuan menunjukkan bahwa K+ memiliki perbedaan signifikan dengan semua kelompok ($p < 0.001$). Dibandingkan dengan kelompok dosis, K+ menunjukkan selisih dengan K1 (7.89333 mg/dL), K2 (14.84000 mg/dL), dan K3 (17.78500 mg/dL).

Hasil pada kelompok K2 dan K3 tidak ditemukan perbedaan yang signifikan ($p = 0.075$). Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas perlakuan K2 dan K3 dalam menurunkan kadar LDL relatif sebanding. Pola ini menunjukkan adanya *plateau effect* pada konsentrasi yang lebih tinggi, dimana peningkatan dosis tidak lagi memberikan perbedaan efek yang signifikan.

Secara keseluruhan, hasil analisis *Post Hoc LSD* mengkonfirmasi adanya efek dosis-respons dalam penurunan kadar LDL. Kelompok K+ menunjukkan efektivitas yang baik sebagai kontrol positif, sementara variasi dosis perlakuan (K1, K2, dan K3) menunjukkan efek penurunan yang bertingkat namun cenderung mencapai plateau pada dosis yang lebih tinggi.

4.2 Pembahasan

Hasil penelitian dapat diketahui bahwa pengaruh kombinasi ekstrak etanol daun salam dan bawang hitam terhadap kadar LDL dengan 3 perlakuan, dimana perlakuan pertama (K1) diberikan ekstrak daun salam 750 mg/kgBB memiliki kadar LDL lebih rendah dibandingkan K- dengan rata-rata 42.8733 mg/dL. Kelompok dengan perlakuan ekstrak bawang hitam 400 mg/kgBB memiliki kadar LDL lebih rendah dibandingkan K1 dengan rata-rata 35.9267 mg/dL. Kelompok dengan perlakuan ekstrak daun salam 375 mg/kgBB dan ekstrak bawang hitam 200 mg/kgBB memiliki kadar LDL lebih rendah dibandingkan K2 dengan rata-rata 32.9817 mg/dL.

Berdasarkan analisa diatas maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar LDL darah pada tikus putih jantan galur wistar pada pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol daun salam dan bawang hitam dengan dosis ekstrak daun salam 750 mg/kgBB, ekstrak bawang hitam 400 mg/kgBB, dan kombinasi ekstrak daun salam 375 mg/kgBB dan ekstrak bawang hitam 200 mg/kgBB, dimana dosis kombinasi daun salam 375 mg/kgBB dan ekstrak bawang hitam 200 mg/kgBB lebih berpengaruh.

Rerata kadar LDL pada kelompok kontrol negatif (K-) menunjukkan rerata kadar LDL yang paling tinggi bila dibanding kelompok lain pada penelitian ini yaitu (81.1567 ± 2.16283 mg/dL). Kelompok negatif (K-) pada uji *Post Hoc LSD* berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan semua kelompok lainnya yaitu ($p=0,001$). Hal ini disebabkan kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberi pakan standar dan akuades serta induksi diet tinggi lemak 6 ml/hari selama 14 hari. Induksi diet tinggi lemak dengan kuning telur puyuh dan minyak sapi dapat meningkatkan kolesterol. Penelitian sebelumnya menunjukkan pemberian induksi kuning telur puyuh akan meningkatkan jumlah absorpsi asam lemak jenuh, lalu diubah menjadi asetil koA yang merupakan prekursor kolesterol melalui oksidasi beta yang mengakibatkan peningkatan kolesterol (Khalifa and Enas Ahmed Noseer, 2019). Dari segi kandungan gizi, telur puyuh mengandung protein sebanyak 13,1% dan lemak 11,1%, khusus pada bagian kuning telurnya, terkandung protein antara 15,7% hingga 16,6%, lemak berkisar 31,8% sampai 35,5%, karbohidrat sebanyak 0,2% sampai 1,0%, dan kadar abu 1,1%. Berdasarkan penelitian (Mustakim, 2023), dalam setiap 100 gram telur puyuh terkandung vitamin A sebanyak 543 mikrogram. Minyak sapi kaya akan lemak jenuh dan kolesterol seperti penelitian sebelumnya membuktikan bahwa asam lemak jenuh pada lemak sapi seperti asam palmitat dan asam okta-dekanoat tinggi (Yunita Prabawati and Fajriati, 2018). Asam lemak jenuh dalam minyak sapi dapat menghambat aktivitas reseptor LDL, sehingga mengurangi pembersihan LDL dari aliran darah. Akibatnya,

terjadi peningkatan kadar LDL plasma yang berkelanjutan (Baum *et al.*, 2012). Campuran diet tinggi lemak diperoleh dari kuning telur puyuh dengan volume 20% dan minyak sapi dengan volume 10%. Total volume campuran yang digunakan yaitu 120 ml sesuai dengan isi maksimal dari lambung tikus yaitu 5cc (Gunawan *et al.*, 2018).

Rerata kadar LDL pada kelompok kontrol positif (K+) menunjukkan rerata kadar LDL yang lebih rendah dari kelompok kontrol negatif pada penelitian ini yaitu (27.2100 ± 1.32348 mg/dL). Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa terjadi penurunan kadar LDL pada pemberian simvastatin pada tikus putih jantan dengan dosis 0,18 mg/200 gramBB. Simvastatin bekerja dengan menghambat enzim *HMG-CoA* reduktase, yang merupakan enzim kunci dalam jalur biosintesis kolesterol di hati. Hal ini menyebabkan penurunan produksi kolesterol dalam hati dengan menurunnya produksi kolesterol dalam hati, ekspresi reseptor LDL di permukaan sel hati meningkat. Hal ini meningkatkan pengambilan partikel LDL dari sirkulasi darah, sehingga kadar LDL dalam darah menurun. Simvastatin juga dapat menurunkan produksi VLDL oleh hati dimana VLDL merupakan precursor dari LDL, sehingga penurunan produksi VLDL juga berkontribusi dalam menurunkan kadar LDL (S. Antonopoulos *et al.*, 2012) (Antonazzo *et al.*, 2022).

Rerata kadar LDL pada kelompok perlakuan 1 (K1) menunjukkan rerata kadar LDL yang lebih rendah dari kelompok kontrol positif. Pada uji *Post Hoc LSD* K1 berbeda signifikan dengan kelompok sebelumnya dan

K2, K3 yaitu ($p=0,001$). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Hijriani *et al.*, 2023 bahwa pemberian ekstrak daun salam 0,72 g/kgBB/hari selama 14 hari mampu menurunkan LDL hampir menyamai kelompok negatif tanpa perlakuan (Hijriani *et al.*, 2023). Kandungan Flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin yang terdapat pada daun salam memiliki efek hipolipidemik pada kadar LDL darah. Zat aktif flavonoid bekerja menghambat enzim *HMG-CoA reductase* sehingga kolesterol menurun dengan menurunkan kadar LDL darah pada tikus dengan kolesterol tinggi.

Flavonoid dalam penelitian *in vitro* bekerja sebagai penghambat enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reductase (*HMG-CoA reductase*) sehingga sintesis kolesterol menurun dengan mengubah *HMG CoA* menjadi mevalonat sehingga pembentukan mevalonat terhambat. Saponin membuat kompleks yang tidak larut dengan kolesterol makanan, menyerap asam empedu dari misel, dan meningkatkan pengikatan kolesterol oleh serat, menghambat penyerapan kolesterol usus (Nasution *et al.*, 2023). Tanin berinteraksi dengan protein mukosa dan sel usus, mengurangi penyerapan lemak di usus. Sifat tannin yaitu astringen (menciutkan), antioksidan, dan hiperkolesterolemi, apabila beraksi dengan sel epitel usus maka dapat menghambat lemak terserap dan ekskresi kolesterol dipercepat melalui feses. (Nasution *et al.*, 2023). Selain itu kandungan alkaloid dapat menurunkan LDL melalui feses dengan menghambat aktivitas enzim lipase pancreas sehingga meningkatkan ekskresi lemak (Iriani *et al.*, 2021).

Rerata kadar LDL pada kelompok perlakuan 2 (K2) menunjukkan rerata kadar LDL yang lebih rendah dari kelompok perlakuan 1 (K1). Pada uji *Post Hoc LSD* berbeda signifikan dengan kelompok-kelompok sebelumnya dengan menunjukkan penurunan kadar LDL lebih lanjut. Kadar rerata LDL pada K2 yaitu 35.9267 ± 2.97634 mg/dL. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Ebrahimi *et al.*, 2015 yaitu dengan dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB pada ekstrak bawang hitam dapat melemahkan kadar LDL serum. Bawang hitam mengandung berbagai senyawa antioksidan seperti asam fenolik golongan polifenol (flavonoid, saponin, dan tanin) yang dapat menstabilkan radikal bebas dengan meningkatkan aktivitas superoksida dismutase dan enzim katalase (Juniantari, N. K. D., & Susanti, N. M. P., 2023). Kandungan utamanya, SAC (S-allyl cysteine), terbukti efektif menurunkan kadar kolesterol LDL secara signifikan dalam waktu 2 minggu pada kadar >200 mg/dL. Dalam konteks pencegahan aterosklerosis, antioksidan bawang hitam bekerja dengan menurunkan kadar IMT, LDL, kolesterol total, dan trigliserida serta meningkatkan HDL. Proses aterosklerosis dimulai ketika LDL menembus intima dan mengalami oksidasi, membentuk sel busa yang menumpuk pada dinding pembuluh darah, yang dapat berujung pada stroke jika terjadi penyumbatan total (Kimura *et al.*, 2017; Juniantari, N. K. D., & Susanti, N. M. P., 2023). Meskipun kandungan allicin pada bawang hitam berkurang akibat fermentasi, senyawa ini tetap berperan penting dalam menurunkan tekanan darah. Allicin bekerja seperti ACE inhibitor dan meningkatkan nitrit oksida

(NO), yang memicu relaksasi sel otot polos dan mencegah penumpukan LDL pada pembuluh darah (Juniantari, N. K. D., & Susanti, N. M. P., 2023; Ahmed and Wang, 2021; Villaño et al., 2023).

Rerata kadar LDL pada kelompok perlakuan 3 (K3) yaitu kelompok kombinasi menunjukan rerata kadar LDL yang paling rendah daripada kelompok lain. Pada uji *Post Hoc LSD* tidak memiliki perbedaan signifikan dengan K2 yaitu ($p=0,075$). Kadar rerata LDL pada K3 yaitu 32.9817 ± 2.12636 mg/dL Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yaitu kandungan daun salam menurut pada dosis 756 mg/kgBB/hari selama 7 hari signifikan menurunkan LDL serta kandungan bawang hitam dengan dosis 0,25 ml sampai 1 ml pemberian 3 kali seminggu efektif dalam meningkatkan profil lipid (Iriani et al., 2021);(Safaa et al., 2020). Kombinasi bawang hitam dan daun salam (K3) menunjukkan potensi sinergis dalam menurunkan kadar LDL berdasarkan mekanisme kerja yang saling melengkapi. Bawang hitam dengan kandungan SAC (S-allyl cysteine) dan senyawa antioksidan (flavonoid, saponin, tanin) bekerja melalui penghambatan biosintesis kolesterol dan peningkatan aktivitas reseptor LDL di hati, sementara daun salam mengandung flavonoid (terutama quercetin) yang menghambat enzim HMG-CoA reductase dan menghambat pembentukan asam lemak de novo di hepatosit melalui penghambatan ekspresi gen ACC dan FAS (Juniantari, N. K. D., & Susanti, N. M. P., 2023; Monika and Lestariyana, 2014). Kandungan saponin dalam kedua bahan ini bekerja membentuk ikatan kompleks dengan kolesterol dari

makanan dan meningkatkan ekskresi kolesterol, sedangkan tanin membantu menghambat penyerapan lemak di usus dengan berikatan pada sel epitel usus (Nasution et al., 2023). Efek sinergis ini didukung oleh kandungan vitamin dan mineral dari kedua bahan yang bersama-sama meningkatkan ekskresi kolesterol dan mencegah pengendapan lemak di pembuluh darah (Hijriani et al., 2023; Sakaganta and Sukohar, 2021).

Hasil analisis *Post Hoc LSD* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0.075$) antara kelompok K2 (ekstrak bawang hitam 400 mg/kgBB) dan K3 (kombinasi ekstrak daun salam 375 mg/kgBB dan bawang hitam 200 mg/kgBB) dengan selisih mean hanya 2.94500 mg/dL. Hal ini dapat dijelaskan karena kedua kelompok memiliki mekanisme kerja yang sama dalam menghambat enzim HMG-CoA reduktase. Meskipun K3 menggunakan dosis bawang hitam yang lebih rendah (200 mg/kgBB) dibandingkan K2 (400 mg/kgBB), penambahan ekstrak daun salam pada K3 memberikan efek yang sebanding dalam menurunkan kadar LDL. Temuan ini mengindikasikan adanya potensi efek sinergis antara ekstrak daun salam dan bawang hitam, dimana kombinasi dengan dosis yang lebih rendah dapat memberikan efektivitas yang setara dengan penggunaan dosis tunggal yang lebih tinggi.

Kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam berpotensi menjadi alternatif pengganti simvastatin untuk menurunkan kadar LDL pada pasien dengan dislipidemia, namun penelitian masih memiliki beberapa keterbatasan. Salah satunya adalah penentuan dosis kombinasi

yang hanya menggunakan dosis tengah (50% : 50%) dari dosis efektif penelitian sebelumnya, sehingga belum dapat dipastikan dosis optimal untuk kombinasi kedua bahan tersebut dengan mempertimbangkan efek toksisitasnya. Keterbatasan lain mencakup belum teridentifikasinya kadar senyawa aktif dalam daun salam (flavonoid, saponin, tanin) dan bawang hitam (SAC, flavonoid) yang berperan paling signifikan dalam penurunan kadar LDL ketika dikombinasikan. Selain itu standarisasi mutu simplisia juga belum dilakukan secara menyeluruh, sehingga perlu dipertimbangkan penggunaan bahan baku dari pusat budidaya tanaman obat yang terkontrol kualitasnya.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

- 5.1.1 Rerata kadar LDL kelompok Sehat (KS) atau kelompok sehat yaitu pada tikus putih jantan galur wistar tanpa diinduksi diet tinggi lemak adalah sebesar 27.2100 ± 1.32348 mg/dL
- 5.1.2 Rerata kadar LDL kelompok Negatif (K-) yaitu pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak adalah sebesar 81.1567 ± 2.16283 mg/dL
- 5.1.3 Rerata kadar LDL kelompok kontrol positif (K+) yaitu pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak serta diberikan simvastatin 0,18 mg/200 gramBB tikus adalah sebesar 50.7667 ± 2.87634 mg/dL
- 5.1.4 Rerata kadar LDL kelompok K1 yang hanya diberikan perlakuan ekstrak daun salam dosis 750 mg/kgBB terhadap kadar kolesterol LDL pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak adalah sebesar 42.8733 ± 4.27746 mg/dL
- 5.1.5 Rerata kadar LDL kelompok K2 yang hanya diberikan perlakuan ekstrak bawang hitam dosis 400 mg/kgBB terhadap kadar kolesterol

LDL pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak adalah sebesar 35.9267 ± 2.97634 mg/dL

5.1.6 Rerata kadar LDL kelompok K3 yang diberikan kombinasi ekstrak daun salam dosis 375 mg/kgBB dan bawang hitam dosis 200 mg/kgBB terhadap kadar kolesterol LDL pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak adalah sebesar 32.9817 ± 2.12636 mg/dL

5.1.7 Hasil analisis statistik antar kelompok perlakuan didapatkan tiap perbandingan memiliki nilai $p > 0,05$ yang berarti memiliki perbedaan bermakna.

5.1.8 Terdapat pengaruh kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam terhadap kadar LDL pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran terkait dengan keterbatasan penelitian ini adalah :

5.2.1 Melakukan penelitian mengenai pengaruh kombinasi ekstrak daun salam dan bawang hitam terhadap kadar LDL pada tikus putih Jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dalam berbagai variasi dosis dan durasi waktu.

DAFTAR PUSTAKA

- Afzaal, M., Saeed, F., Rasheed, R., Hussain, M., Aamir, M., Hussain, S., Mohamed, A.A., Alamri, M.S. and Anjum, F.M. (2021) 'Nutritional, biological, and therapeutic properties of black garlic: a critical review', *International Journal of Food Properties*, 24(1), pp. 1387–1402. Available at: <https://doi.org/10.1080/10942912.2021.1967386>.
- Ahmed, T. and Wang, C.K. (2021) 'Black garlic and its bioactive compounds on human health diseases: A review', *Molecules*, 26(16). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules26165028>.
- Albert Dahdah, Jagers, R.M., Sreejit, G., Johnson, J., Kanuri, B., Murphy, A.J. and Nagaredd, P.R. (2022) 'Immunological Insights into Cigarette Smoking-Induced Cardiovascular Disease Risk', *MDPI*, pp. 1–20. Available at: <https://doi.org/https://www.mdpi.com/2073-4409/11/20/3190>.
- Aman, A.M., Soewondo, P., Soelistijo, S.A., Arsana, P.M., Wismandari, Zufry, H. and Rosandi, R. (2019) 'Pedoman pengelolaan dislipidemia di Indonesia 2019', *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, pp. 1–65.
- Andreo-Martínez, P., García-Martínez, N. and Navarro-González, I. (2021) 'Efectos de la ingesta de ajo negro en el cerebro: Una revisión sistemática', *Revista de Discapacidad, Clínica y Neurociencias*, 8(1), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.14198/dcn.19486>.
- Antonazzo, I.C., Fornari, C., Rozza, D., Conti, S., Di Pasquale, R., Cortesi, P.A., Kaleci, S., Ferrara, P., Zucchi, A., Maifredi, G., Silenzi, A., Cesana, G., Mantovani, L.G. and Mazzaglia, G. (2022) 'Statins Use in Patients with Cardiovascular Diseases and COVID-19 Outcomes: An Italian Population-Based Cohort Study', *Journal of Clinical Medicine*, 11(24). Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11247492>.
- Arfania, M., Mangunsong, D.T., Hamjah, R. and Fariza, W. (2023) 'Efektifitas Terapi Obat Golongan Statin Terhadap Pasien Dislipidemia', *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 9(16), pp. 550–554.
- Astrup, A., Magkos, F., Bier, D.M., Brenna, J.T., de Oliveira Otto, M.C., Hill, J.O., King, J.C., Mente, A., Ordovas, J.M., Volek, J.S., Yusuf, S. and Krauss, R.M. (2020) 'Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review', *Journal of the American College of Cardiology*, 76(7), pp. 844–857. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.077>.
- Bae, S.E., Cho, S.Y., Won, Y.D., Lee, S.H. and Park, H.J. (2014) 'Changes in S-allyl cysteine contents and physicochemical properties of black garlic during heat treatment', *LWT - Food Science and Technology*, 55(1), pp.

- 397–402. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lwt.2013.05.006>.
- Baum, S.J., Kris-Etherton, P.M., Willett, W.C., Lichtenstein, A.H., Rudel, L.L., Maki, K.C., Whelan, J., Ramsden, C.E. and Block, R.C. (2012) 'Fatty acids in cardiovascular health and disease: A comprehensive update', *Journal of Clinical Lipidology*, 6(3), pp. 216–234. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.04.077>.
- Berberich, A.J. and Hegele, R.A. (2019) 'The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia', *Nature Reviews Cardiology*, 16(1), pp. 9–20. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0052-6>.
- Berberich, A.J. and Hegele, R.A. (2022) 'A Modern Approach to Dyslipidemia', *Endocrine Reviews*, 43(4), pp. 611–653. Available at: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037>.
- Chiou, K.R. and Charng, M.J. (2016) 'Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in Han Chinese', *Journal of Clinical Lipidology*, 10(3), pp. 490–496. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.01.009>.
- Choi, I.S., Cha, H.S. and Lee, Y.S. (2014) 'Physicochemical and antioxidant properties of black garlic', *Molecules*, 19(10), pp. 16811–16823. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules191016811>.
- Dai, L., Li, S., Hao, Q., Zhou, R., Zhou, H. and Lei, W. (2023) 'Nanoscale Advances Low-density lipoprotein : a versatile nanoscale', pp. 1011–1022. Available at: <https://doi.org/10.1039/d2na00883a>.
- Daniella Lent-Schochet and Jialal, I. (2023) 'Biochemistry, Lipoprotein Metabolism', *StatPearls* [Preprint]. Available at: <https://libguides.ecu.edu/c.php?g=982594&p=9752200>.
- Daulay, R.A., Tarigan, F.A.C., Okatiani, P., Nandhini, S., Namiroh, S. and Agustina, T. (2023) 'Proses Metabolisme Lipid Dalam Perspektif Al-Qur'an Dan Hadis', *Jurnal Riset Pendidikan Dan Pengajaran*, 2(2), pp. 176–191. Available at: <https://doi.org/10.55047/jrpp.v2i2.465>.
- Ebrahimi, T., Behdad, B., Abbasi, M.A., Rabati, R.G., Fayyaz, A.F., Behnod, V. and Asgari, A. (2015) 'High doses of garlic extract significantly attenuated the ratio of serum LDL to HDL level in rat-fed with hypercholesterolemia diet', *Diagnostic Pathology*, 10(1), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13000-015-0322-0>.
- Eckel, R.H., Jakicic, J.M., Ard, J.D., De Jesus, J.M., Houston Miller, N., Hubbard, V.S., Lee, I.M., Lichtenstein, A.H., Loria, C.M., Millen, B.E., Nonas, C.A., Sacks, F.M., Smith, S.C., Svetkey, L.P., Wadden, T.A. and Yanovski, S.Z. (2014) '2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of

- cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines', *Circulation*, 129(25 SUPPL. 1), pp. 76–99. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1>.
- Ellulu, M.S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A. and Abed, Y. (2017) 'Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications', *Archives of Medical Science*, 13(4), pp. 851–863. Available at: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>.
- Feingold KR (2024) 'Cholesterol Lowering Drugs [Updated 2024 Feb 12]', in F. KR, A. B, and Blackman MR (eds) *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/>.
- Feng, L., Nian, S., Tong, Z., Zhu, Y., Li, Y., Zhang, C., Bai, X., Luo, X., Wu, M. and Yan, Z. (2020) 'Age-related trends in lipid levels: a large-scale cross-sectional study of the general Chinese population', *BMJ open*, 10(3), p. e034226. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034226>.
- Gallucci, G., Tartarone, A., Leroose, R., Lalinga, A.V. and Capobianco, A.M. (2020) 'Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation', *Journal of Thoracic Disease*, 12(7), pp. 3866–3876. Available at: <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.02.47>.
- Goff, D.C., Lloyd-Jones, D.M., Bennett, G., Coady, S., D'Agostino, R.B., Gibbons, R., Greenland, P., Lackland, D.T., Levy, D., O'Donnell, C.J., Robinson, J.G., Schwartz, J.S., Shero, S.T., Smith, S.C., Sorlie, P., Stone, N.J. and Wilson, P.W.F. (2014) '2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines', *Circulation*, 129(25 SUPPL. 1), pp. 49–73. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>.
- Grundy, S.M., Stone, N.J., Bailey, A.L., Beam, C., Birtcher, K.K., Blumenthal, R.S., Braun, L.T., De Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D.E., Goldberg, R., Heidenreich, P.A., Hlatky, M.A., Jones, D.W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C.E., Orringer, C.E., *et al.* (2019) *2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCN A Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*, *Circulation*. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>.
- Gunawan, H., Sitorus, P. and Rosidah, R. (2018) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Herba Poguntano (*Picria FelTerra* Lour.) Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Jantan Dislipidemia', *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, 1(1), pp. 230–236. Available at: <https://doi.org/10.32734/tm.v1i1.81>.

- Hall, K.D., Heymsfield, S.B., Kemnitz, J.W., Klein, S., Schoeller, D.A. and Speakman, J.R. (2012) 'Energy balance and its components: Implications for body weight regulation', *American Journal of Clinical Nutrition*, 95(4), pp. 989–994. Available at: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.036350>.
- 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* 2020. 5(2): 91-96, (1), pp. 91–96. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.145.1.13>.
- HARINI, M. and ASTIRIN, O.P. (1970) 'Blood cholesterol levels of hypercholesterolemic rat (*Rattus norvegicus*) after VCO treatment', *Nusantara Bioscience*, 1(2), pp. 53–58. Available at: <https://doi.org/10.13057/nusbiosci/n010201>.
- Harismah, K. and Chusniatun, D. (2016) 'PEMANFAATAN DAUN SALAM (*Eugenia polyantha*) SEBAGAI OBAT HERBAL DAN REMPAH PENYEDAP MAKANAN', *WARTA LPM*, 19, p. 2. Available at: <https://journals.ums.ac.id/index.php/warta/article/download/2742/2167>.
- 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*, 13(2), pp. 1–4. Available at: <https://doi.org/10.54350/jkr.v13i1.156>.
- Hirano, T. (2018) 'Pathophysiology of diabetic dyslipidemia', *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(9), pp. 771–782. Available at: <https://doi.org/10.5551/jat.RV17023>.
- Hossain, M.S., Urbi, Z., Sule, A. and Rahman, K.M.H. (2014) 'Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: A review of ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology', *Scientific World Journal*, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1155/2014/274905>.
- Iriani, Y., Ramona, Y. and Astiti, N.P.A. (2021) 'Potensi Ekstrak Ethanol Daun Salam Dan Air Rebusan Daun Salam Untuk Memperbaiki Profil Lipid (Ldl-Kolesterol) Darah Pada Tikus Wistar', *Metamorfosa: Journal of Biological Sciences*, 8(1), p. 89. Available at: <https://doi.org/10.24843/metamorfosa.2021.v08.i01.p09>.
- Iskandi, S., Fauziah, F. and Oktavia, S. (2021) 'Review: Antibacterial Activity of *Syzygium polyanthum*', *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, 6(8), pp. 182–186. Available at: <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2021.v06i08.014>.
- Islam, S.M.T., Osa-Andrews, B., Jones, P.M., Muthukumar, A.R., Hashim, I. and Cao, J. (2022) 'Methods of low-density lipoprotein-cholesterol measurement: analytical and clinical applications', *Electronic Journal of*

the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 33(4), pp. 282–294.

- Ismail, A. and Wan Ahmad, W.A.N. (2019) 'Syzygium polyanthum (Wight) Walp: A potential phytomedicine', *Pharmacognosy Journal*, 11(2), pp. 429–438. Available at: <https://doi.org/10.5530/pj.2019.11.67>.
- Jim, E.L. (2014) 'Metabolisme Lipoprotein', *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 5(3). Available at: <https://doi.org/10.35790/jbm.5.3.2013.4335>.
- Katsagoni, C.N., Kokkinos, P. and Sidossis, L.S. (2023) 'Dyslipidemia', in *Prevention and Management of Cardiovascular and Metabolic Disease*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 259–274. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119833475.ch17>.
- Kemenkes (2023) 'Pathfinder: Kardiovaskular'. Perpustakaan Kementerian Kesehatan RI. Available at: <https://perpustakaan.kemkes.go.id/wp-content/uploads/2023/02/KEMENKES-RI-Kardiovaskular.pdf>.
- Kenneth R. Feingold, M. (2024) 'Introduction to Lipids and Lipoproteins [Updated 2024 Jan 14]', in *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>.
- Khalifa, M.I. and Enas Ahmed Noseer (2019) 'Cholesterol quality of edible eggs produced by quail fed diets containing probiotic and/or ginger (*Zingiber officinale*)', *Livestock Research for Rural Development*, Volume 31(Article #165).
- Kimura, S., Tung, Y.C., Pan, M.H., Su, N.W., Lai, Y.J. and Cheng, K.C. (2017) 'Black garlic: A critical review of its production, bioactivity, and application', *Journal of Food and Drug Analysis*, 25(1), pp. 62–70. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.11.003>.
- Kulanuwat, S., Tungtrongchitr, R., Billington, D. and Davies, I.G. (2015) 'Prevalence of plasma small dense LDL is increased in obesity in a Thai population', *Lipids in Health and Disease*, 14(1), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0034-1>.
- Kumboyono, K., Cesa, F.Y., Wihastuti, T.A. and Nurwidyaningtyas, W. (2020) 'Factor Analysis of Lipid Profile in Early Adulthood with Inappropriate Food Consumption Habit: Screening Approach Dyslipidemia Induce Atherogenesis Acceleration', *Journal of Physics: Conference Series*, 1665(1). Available at: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1665/1/012010>.
- Lin, C.-F., Chang, Y.-H., Chien, S.-C., Lin, Y.-H. and Yeh, H.-Y. (2018) 'Epidemiology of Dyslipidemia in the Asia Pacific Region', *International Journal of Gerontology*, 12(1), pp. 2–6. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijge.2018.02.010>.
- Ma, B., Chen, Y., Wang, X., Zhang, R., Niu, S., Ni, L., Di, X., Han, Q. and Liu, C.

- (2020) 'Cigarette smoke exposure impairs lipid metabolism by decreasing low-density lipoprotein receptor expression in hepatocytes', *Lipids in Health and Disease*, 19(1), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01276-w>.
- Maggioni, A. Pietro, Poli, G. and Mannucci, P.M. (2022) 'Impact of Dietary Fats on Cardiovascular Disease with a Specific Focus on Omega-3 Fatty Acids', *Journal of Clinical Medicine*, 11(22). Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11226652>.
- Marques, L.R., Diniz, T.A., Antunes, B.M., Rossi, F.E., Caperuto, E.C., Lira, F.S. and Gonçalves, D.C. (2018) 'Reverse cholesterol transport: Molecular mechanisms and the non-medical approach to enhance HDL cholesterol', *Frontiers in Physiology*, 9(MAY), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00526>.
- Masoudi, M. and Rahimi, R. (2019) 'Allium Sativum: A Review of Ethnopharmacology, Phytochemistry, and anti-breast cancer activity', *Der Pharmacia Lettre*, 9(5), pp. 42–54. Available at: <http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>].
- Merćep, I., Strikić, D., Slišković, A.M. and Reiner, Ž. (2022) 'New Therapeutic Approaches in Treatment of Dyslipidaemia—A Narrative Review', *Pharmaceuticals*, 15(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/ph15070839>.
- Mohamed-Yassin, M.S., Baharudin, N., Daher, A.M., Abu Bakar, N., Ramli, A.S., Abdul-Razak, S., Mohamed Noor Khan, N.A., Mohamad, M. and Yusoff, K. (2021) 'High prevalence of dyslipidaemia subtypes and their associated personal and clinical attributes in Malaysian adults: the REDISCOVER study', *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01956-0>.
- Monika, A.P. and Lestariyana, W. (2014) 'Pengaruh Pemberian Kombinasi Kuersetin Dan Glibenklamid Terhadap Kadar Kolesterol Ldl Pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2', *Jurnal kedokteran dan kesehatan Indonesia*, 6(1), pp. 28–37. Available at: <https://doi.org/10.20885/jkki.vol6.iss1.art5>.
- Moradinazar, M., Pashar, Y., Najafi, F., Shahsavari, S., Shakiba, E., Hamzeh, B. and Fakhri, N. (2020) 'Association between dyslipidemia and blood lipids concentration with smoking habits in the Kurdish population of Iran', *BMC Public Health*, 20(1), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08809-z>.
- Mustakim (2023) 'Warna dan Indeks Kuning Telur Puyuh (*Coturnix japonica*) yang diberi Tepung Daun Singkong (*Manihot asculenta*) dengan Level yang Berbeda', *Jurnal Gallus-Gallus*, 1(3), pp. 2985–640. Available at: <https://ojs.polipangkep.ac.id/index.php/gallusgallus/88>.
- Nair, A. and Jacob, S. (2016) 'A simple practice guide for dose conversion between animals and human', *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7(2), p. 27.

Available at: <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>.

- Nasution, M.S., Sazli, B.I. and Syafril, S. (2023) 'Correlation between Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Certain Lipid Profiles in The Treatment of Bay Leaf Extract (*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp) to Dyslipidemia Patients', *Journal of Endocrinology, Tropical Medicine, and Infectious Disease (JETROMI)*, 5(2), pp. 73–82. Available at: <https://doi.org/10.32734/jetromi.v5i2.12244>.
- Nenna, A., Nappi, F., Lusini, M., Satriano, U.M., Schilirò, D., Spadaccio, C. and Chello, M. (2021) 'Effect of Statins on Platelet Activation and Function: From Molecular Pathways to Clinical Effects', *BioMed Research International*, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/6661847>.
- Ni Kadek Dina Juniantari and Ni Made Pitri Susanti (2023) 'Pengolahan dan Pengembangan Bawang Putih (*Allium sativum* L.) Menjadi Bawang Hitam sebagai Agen Antiaterosklerosis', *Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi*, 2, pp. 428–438. Available at: <https://doi.org/10.24843/wsnf.2022.v02.p34>.
- Pan, Y., Wangqin, R., Li, H., Jin, A., Li, J., Lin, J., Meng, X., Xian, Y., Laskowitz, D.T. and Wang, Y. (2022) 'LDL-C levels, lipid-lowering treatment and recurrent stroke in minor ischaemic stroke or TIA', *Stroke and vascular neurology*, 7(4), pp. 276–284. Available at: <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001317>.
- Parhofer, K.G. (2015) 'Increasing HDL-cholesterol and prevention of atherosclerosis: A critical perspective', *Atherosclerosis Supplements*, 18, pp. 109–111. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.020>.
- Perkeni (2021) 'Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia 2021', *PB Perkeni*, pp. 1–2.
- Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E., Norata, G.D. and Catapano, A.L. (2021) 'Global epidemiology of dyslipidaemias', *Nature Reviews Cardiology*, 18(10), pp. 689–700. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00541-4>.
- Prianwari, C. and Syafril, S. (2020) 'The Relationship Between Lipoprotein (A) And Lipid Profile In Patients Treated With Bay Leaf Extract [*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp] In Patients Dyslipidemia', *Journal of Endocrinology, Tropical Medicine, and Infectious Disease (JETROMI)*, 2(4), pp. 183–188. Available at: <https://doi.org/10.32734/jetromi.v2i4.4780>.
- Purba, S.L., Saraswati, T.R. and Isdadiyanto, S. (2018) 'The effect of organic quail egg supplementation on the blood lipid profile of white mice (*Rattus Norvegicus* L.) during the lactation period', *Journal of Physics: Conference Series*, 1025(1). Available at: <https://doi.org/10.1088/1742->

6596/1025/1/012077.

- Real, J.T. and Ascaso, J.F. (2021) 'Lipid metabolism and classification of hyperlipaemias', *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*, 33, pp. 3–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008>.
- Retnaninggalih, A.P. and Efendi. Erfan, H. (2015) 'Perbandingan Efek Air Rebusan Daun Salam dan Daun Seledri terhadap Penurunan Kadar LDL Darah Tikus Wistar Model Dislipidemia', *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 1(1), pp. 21–24.
- Rosenson, R.S., Brewer, H.B., Ansell, B.J., Barter, P., Chapman, M.J., Heinecke, J.W., Kontush, A., Tall, A.R. and Webb, N.R. (2016) 'Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease', *Nature Reviews Cardiology*, 13(1), pp. 48–60. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.124>.
- 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*, 11(1), pp. 479–489. Available at: <https://doi.org/10.35816/jiskh.v11i1.331>.
- Russi, G. (2015) 'Severe dyslipidemia in pregnancy: The role of therapeutic apheresis', *Transfusion and Apheresis Science*, 53(3), pp. 283–287. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2015.11.008>.
- S. Antonopoulos, A., Margaritis, M., Lee, R., Channon, K. and Antoniades, C. (2012) 'Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials', *Current Pharmaceutical Design*, 18(11), pp. 1519–1530. Available at: <https://doi.org/10.2174/138161212799504803>.
- Sa'Adah, N.N., Purwani, K.I., Nurhayati, A.P.D. and Ashuri, N.M. (2017) 'Analysis of lipid profile and atherogenic index in hyperlipidemic rat (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) that given the methanolic extract of Parijoto (Medinilla speciosa)', *AIP Conference Proceedings*, 1854. Available at: <https://doi.org/10.1063/1.4985422>.
- Safaa, A.E.W.A.E., Abdul Azeem, A.M., Amal, M.A. and Eida, A.S.M. (2020) 'Comparative biochemical studies of aqueous extract of Egyptian black and raw garlic (Allium sativum) on hypercholesterolemia in rats fed a high-fat diet', *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 8(4), pp. 132–138. Available at: <https://doi.org/10.30918/irjmms.84.20.052>.
- Sakaganta, A.R.I. and Sukohar, A. (2021) 'Daun Salam (Syzygium Polyanthum) Sebagai Penurun Kadar Kolesterol Dalam Darah', *Medula*, 10(4), pp. 618–622.
- Silalahi, M. (2017) 'Syzygium polyanthum (Wight) Walp. (Botani, Metabolit Sekunder dan Pemanfaatan)', *Jurnal Dinamika Pendidikan*, 10(1), pp. 1–16. Available at:

<http://ejournal.uki.ac.id/index.php/jdp/article/view/408%0Ahttp://ejournal.uki.ac.id/index.php/jdp/article/download/408/307>.

- Solichah, A. and Herdyastuti, N. (2021) 'Pengaruh Lama Pemanasan Proses Fermentasi Terhadap Kadar Fenolik Total Dan Aktivitas Antioksidan Bawang Hitam', *Unesa Journal of Chemistry*, 10(3), pp. 280–287. Available at: <https://doi.org/10.26740/ujc.v10n3.p280-287>.
- Soutar, A.K. and Naoumova, R.P. (2007) 'Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia', *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 4(4), pp. 214–225. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0836>.
- Sukrianto, In Harianto, L., Rizqiya, F., Muzadid Al Falaqi, H. and Akbar, J. (2022) 'Produk dan Konsumsi Bawang Hitam Untuk Imunitas Masyarakat', *Seminar Nasional Pengabdian Masyarakat 2022*, pp. 1–9. Available at: <http://jurnal.umj.ac.id/index.php/semnaskat>.
- Sunanta, P., Kontogiorgos, V., Pankasemsuk, T., Jantanasakulwong, K., Rachtanapun, P., Seesuriyachan, P. and Sommano, S.R. (2023) 'The nutritional value, bioactive availability and functional properties of garlic and its related products during processing', *Frontiers in Nutrition*, 10(July), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1142784>.
- Trias, F., Pintó, X., Corbella, E., Suárez-Tembra, M., Ruíz-García, A., Díaz-Díaz, J.L., Sánchez-Ruiz-Granado, E., Sarasa, I., Martínez-Porqueras, R., Rodríguez-Sánchez, M.A. and Corbella, X. (2022) 'Differences in the diabetogenic effect of statins in patients with prediabetes. The PRELIPID study', *Medicina Clinica*, 158(11), pp. 531–539. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.06.018>.
- Vanegas, P., Zazpe, I., Santiago, S., Fernandez-Lazaro, C.I., de la O, V. and Martínez-González, M.Á. (2022) 'Macronutrient quality index and cardiovascular disease risk in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort', *European Journal of Nutrition*, 61(7), pp. 3517–3530. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02901-3>.
- Villaño, D., Marhuenda, J., Arcusa, R., Moreno-Rojas, J.M., Cerdá, B., Pereira-Caro, G. and Zafrilla, P. (2023) 'Effect of Black Garlic Consumption on Endothelial Function and Lipid Profile: A Before-and-After Study in Hypercholesterolemic and Non-Hypercholesterolemic Subjects', *Nutrients*, 15(14), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu15143138>.
- Yu, W., Gao, C., Zhao, X., Li, C., Fan, B., Lv, J., Wei, M., He, L., Su, C. and Zhang, T. (2022) 'Four-way decomposition of effect of cigarette smoking and body mass index on serum lipid profiles', *PLoS ONE*, 17(8 August), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270486>.
- Yunita Prabawati, S. and Fajriati, I. (2018) 'Analisis Lemak Sapi dan Lemak Babi Menggunakan Gas Chromatography (GC) dan Fourier Transform Infra Red

Spectroscopy Second Derivative (FTIR-2D) untuk Autentifikasi Halal', *Indonesia Journal of Halal*, 1(2), p. 89. Available at: <https://doi.org/10.14710/halal.v1i2.4119>.

Zhao, D. (2021) 'Epidemiological Features of', *JACC: Asia*, 1(1), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2021.04.007>.

