

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK IKAN GABUS
(*Channa striata*) TERHADAP KADAR HDL, LDL,
TNF- α dan IL-10**

**Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar
dengan Diet Tinggi Lemak**

TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar
Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Gratify Ayu Dwi Anjani

MBK211801025

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2025**

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK IKAN GABUS
(*Channa striata*) TERHADAP KADAR HDL, LDL,
TNF- α dan IL-10**

**Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar
dengan Diet Tinggi Lemak**

Disusun Oleh:

**Gratify Ayu Dwi Anjani
MBK211801025**

akan dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 25 Agustus 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. dr. Titiek Sumarawati, M.Kes
NIK. 220198045

Dr. dr. Chodijah, M.Kes
NIK. 21086023

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



Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS
NIK. 210113160

PERNYATAAN

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



RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : dr. Gratify Ayu Dwi Anjani
Tempat / tanggal lahir : Semarang, 9 Maret 1999
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SDN Sukasari 4 Tangerang : Lulus tahun 2010
2. SMPN 1 Tangerang : Lulus tahun 2013
3. SMAN 8 Tangerang : Lulus tahun 2016
4. FK UNISSULA S1 & Profesi : Lulus tahun 2022
5. Magister Ilmu Biomedik FK UNISSULA : 2022 – sekarang

C. RIWAYAT PEKERJAAN

Tahun 2022 - 2023 : Dokter internsip RS Muhammadiyah Roemani
Semarang

Tahun 2024 – Sekarang : Dokter Umum RS Bunda Sejati Tangerang

D. RIWAYAT KELUARGA

Nama Orang Tua
Ayah : Djoko Sartono
Ibu : Maya Wuninggar Ingrum

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
1.5. Orisinalitas Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1. <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i> (TNF- α).....	8
2.1.1. Definisi.....	8
2.1.2. Mekanisme Kerja TNF- α	8
2.2. IL-10	10
2.2.1. Definisi.....	10
2.2.2. Mekanisme kerja IL-10.....	11
2.3. Diet Tinggi Lemak	11

2.4. Ikan Gabus (<i>Channa striata</i>)	13
2.4.1. Taksonomi Ikan Gabus	13
2.4.2. Morfologi <i>Channa striata</i>	14
2.5. Asam Lemak Omega-3	14
2.5.1. Sumber Asam Lemak Omega-3	15
2.5.2. Manfaat Asam Lemak Omega-3	16
2.6. Dislipidemia	18
2.6.1. Definisi	18
2.6.2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Dislipidemia	19
2.7. Kolesterol	21
2.7.1. Jenis Kolesterol	22
2.8. Pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kadar HDL, LDL, TNF-a dan IL-10 pada tikus dengan diet tinggi lemak	24
2.9. Penggunaan Tikus Sebagai Hewan Coba	28
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS....	29
3.1. Kerangka Teori	29
3.2. Kerangka Konsep	32
3.3. Hipotesis	32
BAB IV METODE PENELITIAN	33
4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	33
4.2. Populasi dan Sampel Penelitian	34
4.2.1. Populasi	34
4.2.2. Sampel	34
4.2.3. Metode Ekstraksi Minyak Ikan Gabus	35
4.3. Variabel dan Defenisi Operasional	36
4.3.1. Variabel Bebas	36
4.3.2. Variabel Tergantung	36
4.3.3. Variabel Prakondisi	36
4.3.4. Definisi Operasional	36
4.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	37
4.4.1. Instrumen Penelitian	37

4.4.2. Bahan Penelitian.....	37
4.5. Induksi Diet Tinggi Lemak.....	38
4.6. Cara Penelitian	38
4.6.1. Cara Persiapan Sebelum Perlakuan.....	38
4.6.2. Prosedur Hewan Coba.....	39
4.7. Alur Penelitian	41
4.8. Alur Penelitian	42
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	43
5.1. Hasil Penelitian	43
5.1.1. Hasil Analisis Berat Badan (BB)	44
5.1.2. Hasil Analisis Profil Lipid	47
5.1.3. Hasil Analisis Kadar TNF- α	57
5.1.4. Hasil Analisis Kadar IL-10	59
5.2. Pembahasan.....	61
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	67
6.1. Kesimpulan	67
6.2. Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN.....	78

DAFTAR SINGKATAN



AMP	: <i>Adenylate deaminase</i>
ATP	: <i>Adenosina Trifosfat</i>
cAMP	: <i>Cycling Activates Muscle Production</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
Enos	: <i>enzim oksida nitrat sintase endotel</i>
GPX	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GSHPx	: <i>Glutation Peroksidase</i>
GSH	: <i>Glutathione Sulfhydryl</i>
GSSG	: <i>Glutathione Disulfide</i>
GMP	: <i>Guanosine monophosphate</i>
GTP	: <i>Guanosine Triphosphate</i>
HGRT	: <i>Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transferase</i>
IMP	: <i>Inosine Monophosphate</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MDA	: <i>Methylamphetamine</i>
NAD ⁺	: <i>Nicotine adenine dinucleotide</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa beta</i>
OH	: <i>Radikal hidroksil</i>
PML	: <i>Polymorphonuclear Leukocytes</i>
PRPP	: <i>5-Phosphoribosyl- 1-Pyrophosphate</i>
RIP	: <i>Receptor Interacting Protein</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoksida Dismutase</i>
Se	: <i>Selenium</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TNFR1	: <i>TNF-α receptor 1</i>
TNFR2	: <i>TNF-α receptor 2</i>
TACE	: <i>Transarterial Chemoembolization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Mekanisme Kerja TNF-a	10
Gambar 2.2.	Ikan Gabus.....	14
Gambar 2.3.	Asam lemak omega-3 menurunkan aktivitas enzim <i>HMG-CoA Reductase</i>	18
Gambar 2.4.	Jenis lipoprotein berdasarkan densitas	22
Gambar 2.5.	Mekanisme aktivasi NFkB.....	26
Gambar 2.6.	Peran PPAR γ dalam inhibisi NF-kB	27
Gambar 3.1.	Bagan Kerangka Teori.....	31
Gambar 3.2.	Bagan Kerangka Konsep	32
Gambar 4.1.	Desain Penelitian.....	33
Gambar 4.2.	Alur Penelitian.....	41
Gambar 5.1.	Diagram plot gambaran dan perbandingan rerata berat badan tikus antar kelompok pada tiap pengamatan	45
Gambar 5.2.	Diagram batang dan perbandingan rerata berat badan setelah induksi DTL dan perlakuan serta selisihnya pada tiap kelompok .	45
Gambar 5.3.	Diagram batang dan perbandingan rerata kadar kolesterol total setelah induksi DTL dan perlakuan serta selisihnya pada tiap kelompok	48
Gambar 5.4.	Diagram batang dan perbandingan kadar trigliserida setelah induksi DTL.....	50
Gambar 5.5.	Diagram batang dan perbandingan rerata kadar LDL setelah induksi DTL dan perlakuan serta selisihnya pada tiap kelompok .	53
Gambar 5.6.	Diagram batang dan perbandingan rerata kadar HDL setelah induksi DTL dan perlakuan serta selisihnya pada tiap kelompok .	56
Gambar 5.7.	Diagram batang dan perbandingan rerata kadar TNF- α antar kelompok	58
Gambar 5.8.	Diagram batang dan perbandingan rerata kadar IL-10antar kelompok	60

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1.	Orisinalitas Penelitian	6
Tabel 2.1.	Sumber Asam Lemak Omega 3	16
Tabel 5.1.	Hasil Analisis Rerata Berat Badan (BB).....	44
Tabel 5.2.	Rerata Selisih Berat Badan Setelah Induksi DTL dan Perlakuan	46
Tabel 5.3.	Perbandingan Rerata Selisih Berat Badan Setelah Induksi DTL dan Perlakuan antar Dua Kelompok	Error! Bookmark not defined.
Tabel 5.4.	Rerata Kadar Kolesterol Total	47
Tabel 5.5.	Hasil post hoc LSD perbandingan rerata kadar kolesterol total setelah induksi DTL dan perlakuan antar dua kelompok.....	48
Tabel 5.6.	Rerata Kadar Triglicerida.....	49
Tabel 5.7.	Hasil analisis post hoc LSD perbandingan rerata kadar triglicerida setelah induksi DTL dan perlakuan antar dua kelompok.....	50
Tabel 5.8.	Rerata Kadar LDL	51
Tabel 5.9.	Hasil post hoc LSD perbandingan rerata kadar triglicerida setelah induksi DTL dan perlakuan antar dua kelompok.....	52
Tabel 5.10.	Rerata Kadar HDL	54
Tabel 5.11.	Hasil post hoc LSD perbandingan rerata kadar HDL setelah induksi DTL dan perlakuan antar dua kelompok	55
Tabel 5.12.	Rerata Kadar TNF- α	57
Tabel 5.13.	Hasil post hoc LSD perbandingan rerata kadar TNF- α antar dua kelompok	58
Tabel 5.14.	Rerata Kadar IL-10	59
Tabel 5.13.	Hasil post hoc LSD perbandingan rerata kadar IL-10 antar dua kelompok	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	78
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	79
Lampiran 3. Analisis Data.....	80
Lampiran 4. Dokumentasi Peneitian	85



ABSTRAK

ABSTRAK

Pendahuluan : Dislipidemia adalah abnormalitas profil lipid ditandai dengan peningkatan low density lipoprotein (LDL), kolesterol total, trigliseridaa (TG) dan penurunan high density lipoprotein (HDL). Dislipidemia menyebabkan inflamasi yang dapat ditunjukkan dengan meningkatnya kadar *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α) dan penurunan kadar Interleukin-10 (IL-10). Tujuan penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak minyak ikan gabus terhadap kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 pada tikus dengan diet tinggi lemak (DTL).

Metode : Penelitian menggunakan rancangan *post test only control group design*. 24 ekor tikus jantan galur wistar dibagi menjadi 4 kelompok secara random yaitu K1 (kontrol sehat); K2 (tikus DTL tanpa ekstrak ikan gabus); K3 (tikus DTL + ekstrak ikan gabus dosis 150 mg/kgBB/hari); dan K4 (tikus DTL + ekstrak ikan gabus dosis 250 mg/kgBB/hari); Induksi DTL dengan kuning telur puyuh 4ml/kgBB/hari selama 14 hari, dilanjutkan pemberian ekstrak ikan gabus pada K3 dan K4 selama 14 hari. Data kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 dianalisis dengan uji One Way ANOVA dan Posthoc;

Hasil : Kadar HDL lebih tinggi pada K4 dibandingkan dengan K2 dan K3 ($p > 0,05$). Kadar LDL lebih rendah pada K4 dibandingkan dengan K2 dan K3 ($p > 0,05$). Kadar TNF- α lebih rendah pada K4 dibandingkan dengan K2 dan K3 ($p > 0,05$). Kadar IL-10 lebih tinggi pada K4 dibandingkan dengan K2 dan K3 ($p > 0,05$).

Kesimpulan : Pemberian ekstrak ikan gabus dosis 150 mg/kgBB/hari dan 250 mg/kgBB/hari selama 14 hari berpengaruh terhadap kadar LDL, kadar TNF- α , kadar HDL dan kadar IL-10 pada tikus dengan DTL.

Kata Kunci : Ikan Gabus, HDL, LDL, TNF- α , IL-10

ABSTRACT

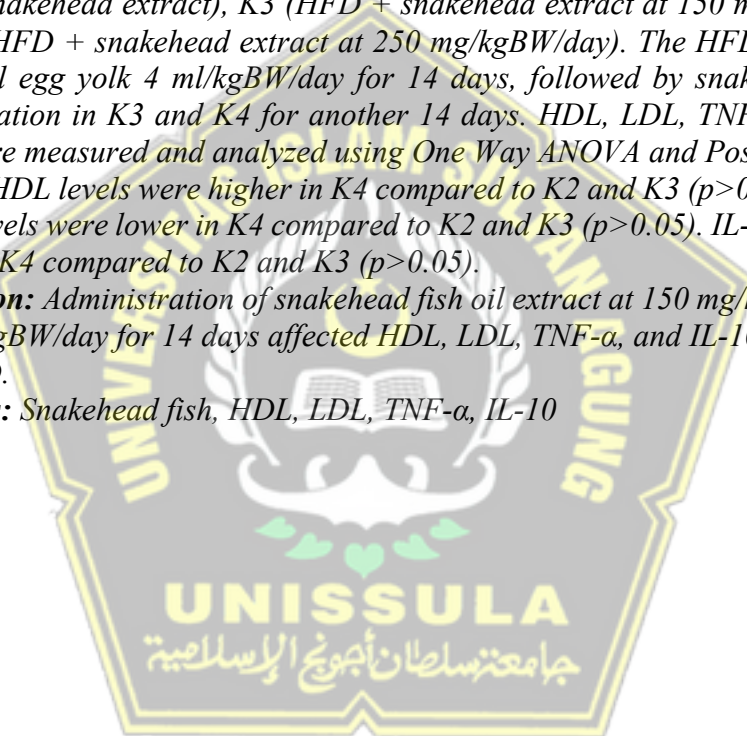
Background: Dyslipidemia is a lipid profile disorder characterized by elevated low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol, triglycerides (TG), and reduced high-density lipoprotein (HDL). This condition induces inflammation, indicated by increased Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) levels and decreased Interleukin-10 (IL-10) as an antioxidant. This study aimed to analyze the effect of snakehead fish oil extract on HDL, LDL, TNF- α , and IL-10 levels in rats fed a high-fat diet (HFD).

Methods: This research employed a post-test only control group design with 24 male Wistar rats randomly divided into four groups: K1 (healthy control), K2 (HFD without snakehead extract), K3 (HFD + snakehead extract at 150 mg/kgBW/day), and K4 (HFD + snakehead extract at 250 mg/kgBW/day). The HFD was induced with quail egg yolk 4 ml/kgBW/day for 14 days, followed by snakehead extract administration in K3 and K4 for another 14 days. HDL, LDL, TNF- α , and IL-10 levels were measured and analyzed using One Way ANOVA and Post Hoc tests.

Results: HDL levels were higher in K4 compared to K2 and K3 ($p > 0.05$). LDL and TNF- α levels were lower in K4 compared to K2 and K3 ($p > 0.05$). IL-10 levels were higher in K4 compared to K2 and K3 ($p > 0.05$).

Conclusion: Administration of snakehead fish oil extract at 150 mg/kgBW/day and 250 mg/kgBW/day for 14 days affected HDL, LDL, TNF- α , and IL-10 levels in rats with HFD.

Keywords: Snakehead fish, HDL, LDL, TNF- α , IL-10



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Konsumsi makanan tinggi lemak dan rendah serat, gaya hidup yang tidak sehat, seperti stres dan merokok dapat memicu kondisi dislipidemia yang dapat berkomplikasi menjadi penyakit jantung¹. Dislipidemia adalah kondisi berupa peningkatan kadar kolesterol total, Trigliserida (TG), low-density lipoprotein (LDL), dan penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL)². Kadar LDL-kolesterol tinggi, dapat menyebabkan plak aterosklerosis. Plak aterosklerosis mengandung sel inflamasi, termasuk makrofag³. Makrofag melepaskan sitokin proinflamasi, seperti TNF- α . TNF- α dapat meningkatkan produksi plak aterosklerosis lebih banyak dan menghambat produksi IL-10⁴. Peningkatan TNF- α kemudian merusak pembuluh darah dan meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer⁵. *European Society of Cardiology* (ESC) merekomendasikan modifikasi pola hidup dengan mengatur asupan makanan sebagai salah satu manajemen dalam dislipidemia dengan konsumsi asam lemak tak jenuh. Ikan gabus (*Channa striata*) memiliki kandungan senyawa asam amino, peptida, seng, asam lemak tak jenuh seperti omega-3 dan omega-6⁶. Kandungan peptida tersebut terbukti memiliki kemampuan menghambat enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktase, yaitu enzim kunci dalam biosintesis kolesterol endogen, sehingga berpotensi menurunkan kadar low-density lipoprotein (LDL) dalam darah⁷. Ikan gabus mengandung

15 asam amino, terdiri dari 7 esensial dan 8 non-esensial, yaitu asam glutamat, aspartat, lisin, leusin, arginin, fenilalanin⁸. Suplementasi omega-3 berkaitan dengan penyatuan rantai panjang omega-3 terhadap membrane sel sehingga akan mengurangi kandungan asam arakidonat membran sel dan mensintesis eicosanoid yang memiliki sifat antiinflamasi yang kemudian akan meningkatkan kadar IL-10⁹. Berdasarkan hal tersebut, ikan gabus merupakan ikan yang padat dengan gizi dan dapat dijadikan pilihan untuk mengatasi dislipidemia. Namun, sejauh ini masih terbatas penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) terhadap kadar HDL, LDL, TNF α dan IL-10 pada tikus wistar jantan dengan dislipidemia.

Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi dislipidemia di Indonesia adalah 18,2%. Angka ini berarti bahwa sekitar 1 dari 5 orang dewasa di Indonesia memiliki dislipidemia. Dari jumlah tersebut, 6,2% memiliki kadar kolesterol total (TC) tinggi, 14,8% memiliki kadar LDL-kolesterol tinggi, 11,1% memiliki kadar trigliserida (TG) tinggi, dan 4,1% memiliki kadar HDL-kolesterol rendah (<40 mg/dl). 14,8% penduduk Indonesia memiliki prevalensi kadar LDL-kolesterol tinggi. Angka ini berarti bahwa sekitar 1 dari 7 orang dewasa di Indonesia memiliki kadar LDL-kolesterol tinggi¹⁰. Berdasarkan uraian tersebut, dapat disimpulkan bahwa gangguan kolesterol merupakan masalah kesehatan yang cukup serius di Indonesia. Jumlah penduduk Indonesia dengan gangguan kolesterol cukup

tinggi, dan angka ini diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan perubahan pola makan dan gaya hidup masyarakat ¹¹.

Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan salah satu ikan tawar yang memiliki senyawa bioaktif yang bermanfaat ⁶. Salah satu kandungan bioaktif tersebut adalah omega 3. Penelitian sebelumnya melaporkan pemberian asam lemak omega-3 selama 7 hari dengan dosis 36 mg/kgBB selama 7 hari pada tikus hiperkolesterol paling efektif dalam menurunkan kadar kolesterol dibanding dosis 72mg/kgBB dan 144 mg/kgBB terhadap tikus galur Wistar dengan hiperkolesterolemia ¹². Namun, penelitian lain dengan dosis asam lemak omega-3 36 mg/kgBB dan 72 mg/kgBB selama 14 hari tidak memberikan hasil yang signifikan terhadap kadar Malondialdehida (MDA) dan Superoksida Dismutase (SOD)¹³. Oleh karena itu, pemberian dosis asam lemak omega-3 36 mg/kgBB dan 72 mg/kgBB belum maksimal dalam memengaruhi kadar MDA dan SOD pada tikus galur Wistar dengan dislipidemi. Hasil penelitian sistematis review pengaruh *Channa striata* terhadap marker inflamasi TNF- α , *Procalcitonin* (PCT) dan *C-reactive protein* (CRP) terhadap tikus Sprague Dawley dengan model hiperglikemik menyatakan bahwa ekstrak *Channa striata* dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB selama 14 hari secara signifikan menurunkan kadar TNF- α , PCT dan CRP dengan dosis 500 mg/kgBB memberikan efek yang lebih baik¹⁴. Berdasarkan tiga penelitian diatas mengungkapkan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak ikan gabus yang diberikan, semakin efektif pula dalam memberikan memengaruhi kadar TNF- α .

Beberapa penelitian diatas telah menunjukkan bahwa asam lemak omega-3 dapat menurunkan kadar HDL dan LDL, namun belum banyak penelitian yang mengaitkan kandungan ekstrak minyak ikan gabus terhadap kadar HDL, LDL, TNF- α dan kadar IL-10. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 pada tikus wistar jantan dengan diet tinggi lemak.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) dapat memengaruhi kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 pada tikus wistar jantan dengan diet tinggi lemak?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) terhadap kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 pada tikus wistar jantan dengan diet tinggi lemak.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 pada kelompok tikus yang hanya mendapatkan pakan standar.

2. Mengetahui rerata kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 pada kelompok tikus yang diberi Diet Tinggi Lemak.
3. Mengetahui rerata kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 pada kelompok tikus yang diberi Diet Tinggi Lemak dan ekstrak minyak ikan gabus sebanyak 150 mg/kgBB.
4. Mengetahui rerata kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 pada kelompok tikus yang diberi Diet Tinggi Lemak dan ekstrak minyak ikan gabus sebanyak 250 mg/kgBB.
5. Membandingkan perbedaan rerata kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 antar kelompok.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

- a. Sebagai bahan informasi atau bahan kajian mengenai pengaruh ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) terhadap kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10.
- b. Sebagai landasan atau bahan acuan untuk penelitian selanjutnya mengenai pemanfaatan ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) dalam mengontrol kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10.

1.4.2. Manfaat Praktis

Bagi masyarakat, diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber informasi terkait manfaat ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) sebagai alternatif menghindari permasalahan Dislipidemia.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) terhadap kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 pada tikus dislipidemia ini masih sedikit dilakukan. Penelitian ini adalah penelitian eksperimen yang difokuskan pada tikus diet tinggi lemak. Adapun penelitian yang terkait dengan penelitian ini adalah:

Tabel 1.1. Orisinalitas Penelitian

No	Peneliti, tahun	Judul	Metode	Hasil
1.	Hartono dan Simanjutak, 2022 ¹⁵ .	Efektivitas pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar kolesterol total pada tikus galur wistas (<i>Rattus norvegicus</i>) yang diinduksi aloksan	<i>Post-test with control group design</i>	Dapat disimpulkan bahwa pemberian suplemen omega-3 dengan dosis 36 mg/kgBB paling baik dalam menurunkan kadar kolesterol darah dibandingkan dengan suplementasi omega-3 dosis 72mg/kgBB dan 144 mg/kgBB.
2	Yassir et al, 2023 ¹³ .	<i>The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Malondialdehyde and Superoxide Dismutase Levels (Experimental Studies in Dyslipidemic Rat Models)</i>	<i>Post-test with control group design</i>	Pemberian asam lemak omega-3 dengan dosis 36 mg/kg BB/hari dan 72 mg/kg BB/hari selama 14 hari tidak berpengaruh dalam menurunkan kadar MDA pada tikus dislipidemia, namun pemberian asam lemak omega-3 dengan dosis 36 mg/kg BB/hari selama 14 hari meningkatkan kadar SOD secara tidak signifikan.

No	Peneliti, tahun	Judul	Metode	Hasil
3	Sri Miati <i>et al.</i> 2017 ¹⁶ .	Konsumsi Minyak Ikan Lele (<i>Clarias gariepinus</i>) yang Diperkaya Omega 3 Memperbaiki <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL) dan Kolesterol Total pada Lansia	Eksperimental dengan <i>Randomized Control Trial</i> (RCT)	Konsumsi minyak ikan lele 1000 mg/hari yang diperkaya omega 3 dapat memperbaiki nilai LDL dan kolesterol total
4	Irma Izani <i>et al.</i> , 2016 ¹⁷ .	<i>Channa striatus</i> cream down-regulates <i>TNF-α</i> gene expression and alleviates chronic-like dermatitis in mouse model	Eksperimental dengan <i>Randomized Control Trial</i> (RCT)	Aplikasi (12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate) TPA menyebabkan peningkatan ekspresi gen <i>TNF-α</i> hingga 353 kali lipat, yang kemudian diturunkan oleh krim Haruan.
5	Hakim <i>et al.</i> , 2024 ¹⁸	<i>Anti-atherogenic effect of Channa striatus</i> fish extract in high cholesterol-fed rabbits	Eksperimental dengan <i>Randomized Control Trial</i> (RCT)	Ekstrak <i>Channa striata</i> efektif dalam mengurangi aterogenesis. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh tingginya kadar HDL yang dihasilkan pada kelompok dosis 250 mg/kg, dan sangat menunjukkan pentingnya peran HDL dalam mencegah aterogenesis, bahkan jika profil lipid lainnya tidak mengalami perubahan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α)

2.1.1. Definisi

TNF- α merupakan sitokin antiinflamasi yang terdiri atas 157 asam amino. Pada tahun 1893 ahli bedah New York William Coley menjelaskan pengobatan pasien kanker dengan estrak dari bakteri yang disebut sebagai lipopolisakarida (LPS) kemudian pada tahun 1975 diketahui bahwa LPS tidak membunuh sel kanker melainkan factor nekrotikan yang diproduksi oleh makrofag sebagai respons terhadap LPS. Oleh karena itu, factor nekrotikan tersebut disebut dengan Tumour Necrosis Factor ¹⁹.

TNF- α termasuk dalam kelompok sitokin pro inflamasi. Sitokin adalah molekul pembawa pesan kimia dari sistem kekebalan tubuh, dan kelompok sitokin pro-inflamasi akan disekresikan sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi, yang selanjutnya meningkatkan respons inflamasi pada sel target ²⁰.

2.1.2. Mekanisme Kerja TNF- α

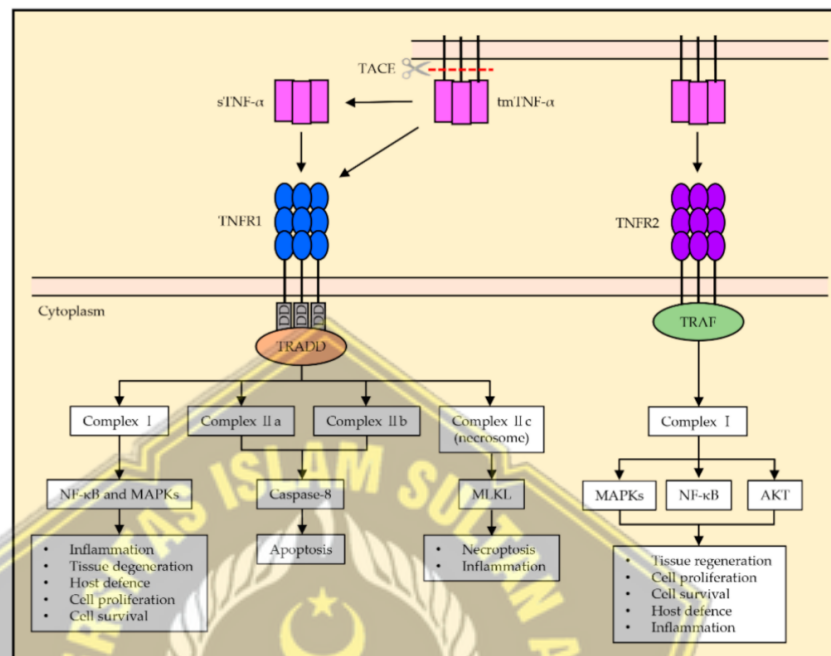
TNF- α bekerja melalui makrofag, limfosit T dan *natural killer cells* yang aktif. Bentuk precursor dari TNF- α adalah *transmembrane* TNF- α (tm TNF- α) kemudian diubah menjadi *soluble* TNF- α (s TNF- α) oleh TNF- α -*converting enzyme* (TACE). TNF- α akan

berikatan dengan reseptor tipe 1 (TNFR1) dan tipe 2 (TNFR 2) lalu mentransmisikan sinyal molekuler untuk mengatur peradangan dan kematian sel. TNFR 1 diaktivasi oleh sTNF- α dan tmTNF- α sedangkan TNFR 2 hanya diaktifasi oleh tmTNF- α .

Aktivasi TNFR1 memicu pembentukan kompleks I, IIa, IIb, dan IIc. Saat kompleks I aktif di membran plasma TNFR1 akan berikatan dengan TNFR1-associated death domain (TRADD) dan memicu aktivasi NF- κ B dan mitogen-activated protein kinases (MAPKs). Hasil akhir dari kompleks I memicu terjadinya inflamasi, kelangsungan hidup dan proliferasi sel, serta pertahanan kekebalan terhadap patogen. Kompleks IIa, IIb, dan IIc terbentuk di sitoplasma. Kompleks IIa dan IIb mengaktivasi caspase-8 sehingga terjadi apoptosis sedangkan kompleks IIc melalui mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL) dan receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3 (RIPK3) akan menginduksi necroptosis dan inflamasi.

TNFR2 tidak memiliki *death domain* sehingga tidak bisa menginduksi kematian sel yang terprogram. Secara fungsional, TNFR2 terutama terkait dengan bioaktivitas homeostatis, termasuk regenerasi jaringan, sel proliferasi, dan kelangsungan hidup sel. Secara keseluruhan, TNFR1 sangat penting untuk menginduksi respons TNF- α sitotoksik dan proinflamasi, sementara TNFR2

sebagian besar mungkin memediasi aktivasi, migrasi, atau proliferasi sel²¹.



Gambar 2.1. Mekanisme Kerja TNF-α²¹.

2.2. IL-10

2.2.1. Definisi

IL-10 dahulu didefinisikan sebagai “faktor penghambat sintesis sitokin” karena aktivitas penghambatannya pada pelepasan IL-2 dan interferon-γ (IFNγ) oleh sel Th, namun saat ini IL-10 dianggap sebagai kunci dari sitokin imunoregulasi dengan aktifitas pleiotropik. IL-10 berfungsi sebagai antiinflamatori dan sitokin imunosupresif selain itu IL-10 memiliki sifat imunostimulan.

IL-10 dikodekan oleh gen IL-10, yang terletak di bagian panjang lengan kromosom 1. IL-10 diproduksi oleh CD4⁺, Th1, Th2, Th17, sel dendritik (DCs), monosit dan makrofag²².

2.2.2. Mekanisme kerja IL-10

Produksi IL-10 dipicu oleh munculnya mikroba yang dikenali melalui TLR ²³. Respon seluler terhadap IL-10 dimulai dengan pengikatan IL-10 homodimer pada IL-10 Reseptor (IL-10R) heterotetrametric. IL-10R terdiri dari IL-10R-alpha (IL-10RA) dan IL-10R-beta (IL-10RB). IL-10RA memiliki afinitas yang tinggi terhadap IL-10 yang diproduksi oleh limfosit, makrofag dan DCs sedangkan IL-10RB memiliki afinitas yang rendah dan di ekspresikan oleh hampir semua sel.

IL-10 yang berikatan dengan IL-10R memediasi aktivasi Janus kinase 1 (Jak1)/ *Tyrosine kinase* 2 (Tyk2)/ *signal transducer and activator of transcription* 3 (STAT3) sehingga terjadi fosforilasi enzim Jak1 dan Tyk2. Setelah terfosforilasi STAT 3 mengalami dimerisasi dan translokasi ke dalam nucleus, didalam nukleus terdapat gen responsif terhadap STAT 3 disebut dengan *suppression of cytokine signaling* 3 (SOCS-3) yang bisa menghambat dari aktivasi MAPKs dan translokasi NF-kB ²².

2.3. Diet Tinggi Lemak

Diet tinggi lemak adalah diet dengan meningkatkan persentase jumlah lemak dalam sajian makan ²⁴. Studi terdahulu menyatakan bahwa pemberian diet tinggi lemak secara spesifik dapat meningkatkan kolesterol total, trigliserida, LDL dan VLDL serta menurunkan HDL dan meningkatkan berat badan. Energi expenditure yang lebih kecil dibanding dengan energi yang

dikonsumsi dapat menyebabkan zat gizi akan terakumulasi dan disimpan secara berlebih dalam tubuh. Akumulasi zat gizi yang berlebihan akan menyebabkan berat badan meningkat baik overweight atau obesitas²¹.

Diet tinggi lemak akan mengurangi kadar asam lemak tak jenuh terutama di hepatosit, menyebabkan peningkatan ROS dan kadar inflamasi²². Asam lemak jenuh menginduksi inflamasi melalui TLR-1/6 kemudian mengaktifkan IKK dan NFkB sehingga meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Diet tinggi lemak juga dapat menyebabkan disfungsi dari jaringan adiposa sehingga mengurangi sintesis adiponectin dan meningkatkan kadar leptin²⁵. Kadar adiponectin yang tinggi dapat menghambat inflamasi dengan meningkatkan ekspresi dari sitokin anti-inflamasi IL-10, sehingga menurunnya kadar adiponectin menyebabkan penurunan kadar IL-10²³.

Studi yang dilakukan oleh Satrianugraha²⁶ menyatakan bahwa diet tinggi lemak dengan lemak babi kepada tikus yang dilakukan selama 2 minggu meningkatkan kadar kolesterol total dan LDL. Studi lain oleh Azemi²⁷ diet tinggi lemak yang dilakukan selama 2 minggu dapat meningkatkan kolesterol total, trigliserida, LDL dan menurunkan HDL. Diet tinggi lemak yang dilakukan dalam jangka waktu tertentu disinyalir dapat menjadi salah satu faktor pencetus dari dislipidemi¹⁵.

2.4. Ikan Gabus (*Channa striata*)

Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan salah satu ikan air tawar maupun air payau yang banyak ditemui di sungai, rawa, danau dan saluran-saluran air hingga ke sawah-sawah. Khasiat ikan gabus terbukti secara ilmiah dapat meningkatkan kadar albumin, meningkatkan daya tahan tubuh serta mempercepat proses penyembuhan luka paska-operasi ²⁸. Ikan gabus (*Channa striata*) mempunyai kandungan albumin sebesar 62,24 g/kg. Keefektifan ikan gabus (*Channa striata*) sebagai bahan penyembuh luka dipengaruhi oleh tingginya kandungan asam amino dan asam lemak tak jenuh seperti omega-3, omega-6, dan omega-9 ²⁹. Komposisi asam lemak pada minyak ikan gabus terdiri dari asam lemak jenuh (SFA) sebesar 42,790%, asam lemak tak jenuh tunggal (MUFA) 31,287%, dan asam lemak tak jenuh jamak (PUFA) 25,923% ⁶.

2.4.1. Taksonomi Ikan Gabus

Ikan Gabus berdasarkan taksonominya dapat diklasifikasikan sebagai berikut²⁸.

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Superclas	: Pisces
Class	: Actinopterygii
Superordo	: Teleostei
Ordo	: Perciformes

Subordo : Channoidei
 Family : Channidae
 Genus : Channa
 Species : *Channa striata*

2.4.2. Morfologi *Channa striata*



Gambar 2.2. Ikan Gabus²⁹

2.5. Asam Lemak Omega-3

Asam lemak omega-3 merupakan jenis asam lemak tak jenuh ganda ikatan rangkap ganda yang memiliki ikatan pertama pada atom karbon ketiga dari gugus metil omega dan ikatan berikutnya pada karbon ketiga dari ikatan sebelumnya. Gugus metilomega terletak di ujung rantai asam lemak. Jenis ini memegang peran utama dalam otak, sebagai sumber gizi krusial bagi pertumbuhan serta perkembangan sel-sel saraf otak, krusial bagi perkembangan kecerdasan pada bayi. Jenis ini berasal dari asam lemak essential, yaitu linoleat dan linolenat sebagai prekursoranya. Melalui proses elongasi dan desaturasi, prekursor membentuk ALA, EPA, serta DHA ³⁰.

ALA merupakan induk asam lemak omega-3. Melalui enzim delta-6desaturase, ALA dikonversi menjadi stearidonat , selanjutnya dikonversi menjadi EPA oleh enzim delta-5-desaturase, serta DHA melalui enzim delta4-desaturase. Pembentukan DHA dan AA melibatkan enzim desaturase

dan elongase. Aktivitas dari jenis ini umumnya tidak tinggi pada bayi prematur hingga usia 4-6 bulan. Oleh karena itu, disarankan untuk tambahkan DHA dan AA pada bayi prematur sesuai konsentrasi asam lemak dalam ASI. Komposisi lemak dalam makanan memengaruhi aktivitas enzim desaturase dan elongase. Minyak ikan dengan kandungan DHA yang tinggi dapat menurunkan aktivitas enzim ini dan penyusunan AA. Sebaliknya, minyak jagung atau safflower dapat merangsang aktivitas enzim desaturase dan membuat peningkatan penyusunan AA.

DHA dan AA, inti asam lemak tak jenuh rantai panjang (LC-PUFA), penting untuk sistem saraf. DHA membangun jaringan saraf, AA berfungsi sebagai neurotransmitter, diperlukan dalam makanan. Suplemen awal hayat asam lemak meningkatkan mental dan penglihatan bayi, direkomendasikan 17 mg/100 kkal DHA dan 34 mg/100 kkal AA dalam susu formula bayi, serupa dengan rata-rata ASI global. DHA harian disarankan 20 mg/kg berat badan. Namun, berlebihan DHA dan EPA bisa menghambat AA dari asam linoleat, menurunkan aktivitas enzim siklooksigenase dalam penyusunan prostaglandin. Kelebihan DHA merusak ginjal, memperpanjang peradangan, kurangi enzim pengendali ginjal menurut Badan POM ³¹.

2.5.1. Sumber Asam Lemak Omega-3

Ikan laut mengandung nutrisi tinggi: protein, vitamin, mineral, dan omega-3. Omega-3 dari minyak ikan bermanfaat dalam mencegah maupun menyembuhkan penyakit jantung koroner. Penelitian internasional banyak, namun penelitian dalam negeri tentang peran

hasil laut sebagai upaya dalam mencegah serta mengobati penyakit jantung koroner masih terbatas ³².

Tabel 2.1. Sumber Asam Lemak Omega 3

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

2.5.2. Manfaat Asam Lemak Omega-3

Asam lemak omega-3 memiliki peran untuk menekan kadar kolesterol dengan cara mempengaruhi pembentukan lipoprotein di hati yang dieksresikan ke dalam aliran darah. Asam lemak tak jenuh, terutama omega-3, mampu menekan pembentukan VLDL, sehingga produksi LDL berkurang. Kadar VLDL dan LDL yang tinggi ketika dilepaskan dapat menyebabkan penumpukan kolesterol dalam aliran karena VLDL dan LDL berperan dalam sebagai penghantar trigliserida, kolesterol, dan fosfolipid dari hati ke semua jaringan tubuh. Sebaliknya, HDL membawa kolesterol kembali di hati, dan dikonversi menjadi asam empedu, yang kemudian dikeluarkan dari tubuh. ³³.

Asam lemak omega-3 akan mengurangi produksi trigliserida di hati, yang berdampak pada penurunan VLDL dalam darah. Selain itu, asam lemak omega-3 juga memengaruhi pemecahan lemak di jaringan

lemak, mencegah pembentukan trigliserida melalui reaksi antara asam lemak bebas dan gliserol ³⁴.

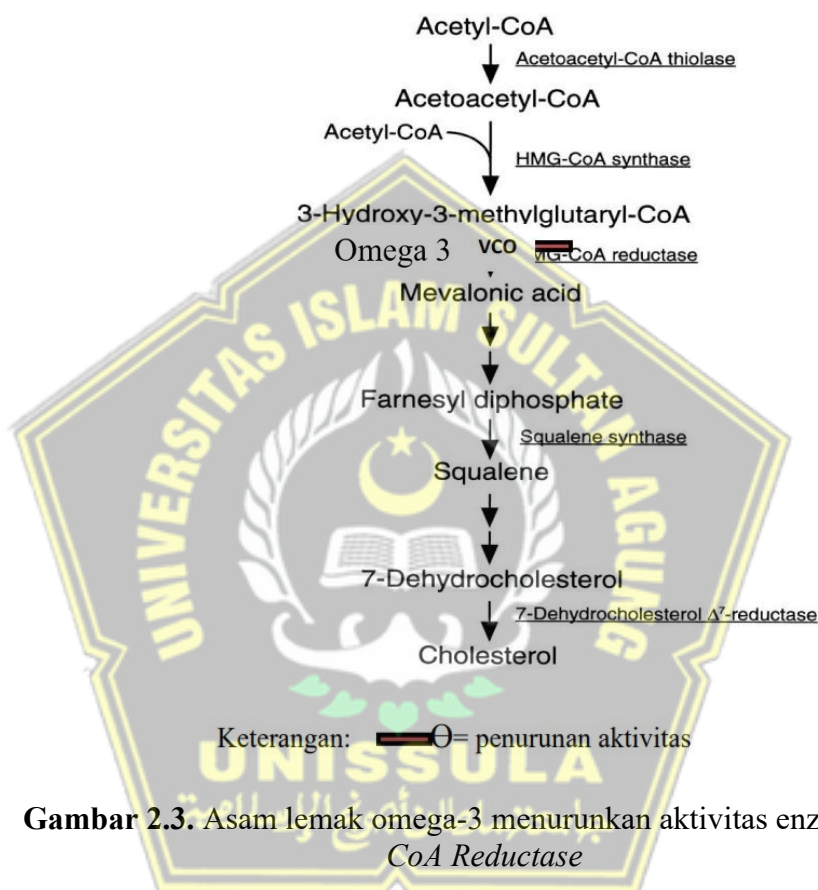
Kandungan EPA dan DHA dalam suplemen dapat mengurangi kolesterol darah. Asam lemak omega-3 berperan sebagai prekursor eikosanoid anti-inflamasi yang meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase (LPL), menghambat pelepasan asam lemak bebas dan gliserol, serta meningkatkan pemecahan lipoprotein-trigliserida untuk menurunkan kadar trigliserida dalam darah ³⁵.

Omega-3 berperan menurunkan trigliserida darah dengan mengurangi produksi VLDL dalam hati serta meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase sehingga dapat mengurangi produksi trigliserida di hati ³⁶.

Asam lemak omega-3 berkontribusi dalam meningkatkan kadar kolesterol HDL. Kolesterol HDL memiliki peran dalam mengatur kadar kolesterol LDL dan trigliserida. Sifat antiinflamasi dan perlindungan terhadap stress oksidatif dari asam lemak omega 3 juga termasuk kemampuannya sebagai antioksidan dari luar tubuh (antioksidan eksogen) ³⁷.

Omega 3 mengurangi kolesterol dengan mengurangi lipogenesis *hepar*, yang tercermin dalam penurunan aktivitas beberapa enzim seperti *HMG-CoA reductase*, *glucose6-phosphate dehydrogenase*, *isocitrate dehydrogenase*, dan malic pada tikus. *HMG-CoA reductase* merupakan enzim berperan untuk memediasi

perubahan HMG-CoA menjadi asam mevalonat, langkah penting dalam sintesis kolesterol. Terhambatnya *HMG-CoA reductase* dapat memicu aktivitas reseptor LDL yang berfungsi mengikat partikel LDL di hati dan menghilangkannya dari sirkulasi darah.



Gambar 2.3. Asam lemak omega-3 menurunkan aktivitas enzim *HMG-CoA Reductase*

2.6. Dislipidemia

2.6.1. Definisi

Dislipidemia ditandai dengan tingginya kolesterol, LDL, dan/atau trigliserida, serta rendahnya HDL, berperan besar sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner dan stroke ³⁸. Dislipidemia memainkan peran sentral sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner dan merupakan komponen sindrom metabolik bersama

dengan diabetes dan hipertensi. Klasifikasi dislipidemia dalam mekanisme tanggapan terhadap penyakit diantaranya:

1. Dislipidemia Primer

Kelainan penyakit genetik yang memicu abnormalitas kadar lemak dalam darah

2. Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder terkait kondisi seperti hiperkolesterolemia dapat disebabkan oleh hipotiroidisme dsb, serta hipertrigliseridaemia berkaitan dengan diabetes mellitus dsb. Dislipidemia terbagi menjadi hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridaemia³⁹.

2.6.2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Dislipidemia

Dislipidemia dipengaruhi beberapa faktor⁴⁰:

1. Faktor Genetik

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

2. Pola Makan

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

3. Obesitas

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

4. Kebiasaan Merokok

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

5. Aktivitas Fisik

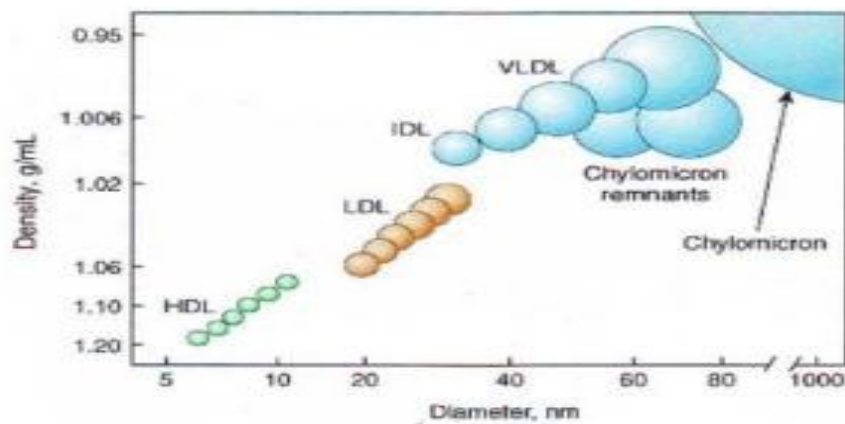
Gerakan fisik melibatkan pergerakan tubuh dan pendukungnya, termasuk berolahraga, yang dapat meningkatkan kolesterol HDL, memperbaiki performa paru-paru dan sistem pernapasan, mengurangi berat badan dan kolesterol LDL, menurunkan tekanan darah, serta meningkatkan kebugaran fisik secara keseluruhan.

6. Faktor Stres

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

2.7. Kolesterol

Kolesterol adalah elemen utama dalam struktur sel, berperan sebagai bahan dasar untuk hormon steroid, asam empedu, dan produksi vitamin D⁴¹. Sebanyak 15% didapatkan dari konsumsi makanan, sementara 85% dihasilkan dari asetil KoA di hati. Kolesterol dieksresikan melalui proses pemecahan serta dilepaskan bersama garam empedu, dan berujung dikeluarkan dari tubuh melalui feses ⁴². Ada enam jenis lipoprotein yang berperan dalam transportasi lemak, termasuk HDL yang membawa kolesterol, VLDL yang membawa trigliserida dari hati, *intermediate density lipoprotein* (IDL) dengan sebagian trigliseridanya dilepaskan, LDL yang akhir dari pemecahan VLDL dan memiliki sedikit trigliserida, kilomikron yang membawa trigliserida dari usus, dan lipoprotein kecil ⁴³.



Gambar 2.4. Jenis lipoprotein berdasarkan densitas ³⁸.

Setiap jenis lipoprotein memiliki partikel dengan sifat unik dalam hal densitas, ukuran, dan komposisi protein. Densitas lipoprotein ditentukan dari jumlah lipid per partikel. Lipoprotein HDL memiliki dimensi yang paling kecil dan padat, sementara kilomikron dan VLDL merupakan lipoprotein dengan ukuran paling besar dan densitas lebih rendah. Trigliserida dalam plasma diangkut oleh kilomikron atau VLDL, sedangkan mayoritas kolesterol plasma teresterifikasi dalam lipoprotein LDL dan HDL³⁸.

2.7.1. Jenis Kolesterol

a. Kilomikron (*Chylomicron*)

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

b. HDL

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

c. LDL

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

d. VLDL

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

2.8. Pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kadar HDL, LDL, TNF-a dan IL-10 pada tikus dengan diet tinggi lemak

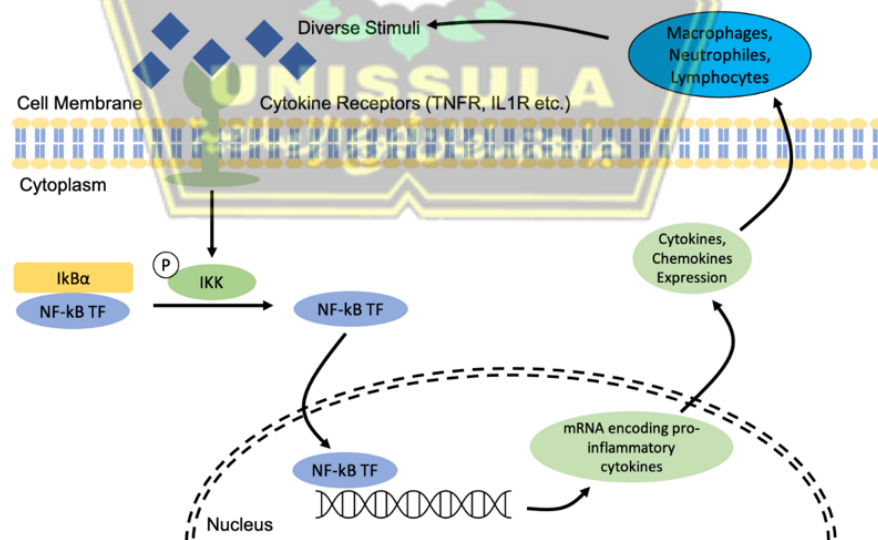
Diet tinggi lemak menyebabkan peningkatan kadar kolesterol darah melalui berbagai mekanisme fisiologis dan molekuler. Lemak jenuh dapat menurunkan ekspresi serta aktivitas reseptor LDL di hepar, sehingga penyerapan kolesterol LDL menjadi tidak efisien dan menyebabkan akumulasi kolesterol dalam sirkulasi darah⁴⁴. Asupan lemak berlebih merangsang enzim HMG-CoA reduktase di hati yang meningkatkan sintesis kolesterol endogen secara de novo⁴⁵. Selain itu, konsumsi lemak tinggi meningkatkan stres oksidatif, menghasilkan LDL teroksidasi (oxLDL) yang bersifat lebih aterogenik dan sukar dikenali oleh reseptor LDL, sehingga berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis⁴⁶. Di tingkat epigenetik, diet tinggi lemak dapat mengubah ekspresi gen melalui mekanisme metilasi

DNA dan regulasi protein metabolik seperti PPAR γ , yang berperan dalam peningkatan sintesis kolesterol dan VLDL serta penurunan HDL⁴⁷. Lemak trans juga berperan dalam gangguan metabolisme lipid melalui disfungsi enzim pengubah asam lemak dan perubahan struktur membran sel, yang secara keseluruhan meningkatkan kadar LDL dalam darah.

Asam lemak omega-3, khususnya EPA dan DHA, memiliki mekanisme molekuler efektif dalam menurunkan kadar kolesterol darah. Omega-3 menghambat ekspresi transporter kolesterol usus NPC1L1, yang mengurangi penyerapan kolesterol dari lumen usus⁴⁸. Omega-3 meningkatkan *jalur reverse cholesterol transport* (RCT) dengan menstimulasi protein seperti ABCA1 dan SR-B1, sehingga memfasilitasi efusi kolesterol dari sel perifer ke HDL serta meningkatkan pembersihan HDL-kolesterol oleh hati. Omega-3 juga meningkatkan ekspresi enzim seperti CYP7A1 serta transporter ABCG5/G8 di hati dan usus, sehingga mempercepat ekskresi kolesterol melalui empedu dan feses⁴⁹. Kombinasi efek ini menjadikan omega-3 sebagai agen nutrisi yang sangat potensial dalam mengelola dislipidemia dan menurunkan risiko aterosklerosis.

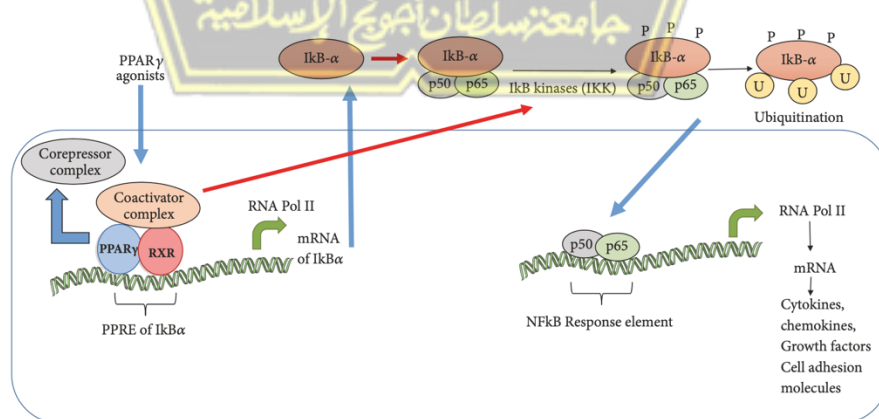
Asam amino berperan penting dalam modulasi respon imun dan inflamasi, termasuk dalam menurunkan kadar tumor TNF- α . Mekanismenya melibatkan beberapa jalur molekuler, di antaranya adalah inhibisi jalur pensinyalan NF- κ B, yang mengatur ekspresi gen TNF- α . Asam amino seperti glutamin arginin dan leusin diketahui dapat meningkatkan ekspresi inhibitor NF- κ B (I κ B), sehingga menghambat aktivasi NF- κ B dan menurunkan

produksi $\text{TNF-}\alpha$ ⁵⁰. Selain itu, asam amino seperti glisin dan sistein berfungsi sebagai prekursor glutathione, antioksidan utama tubuh, yang berperan dalam menurunkan stres oksidatif dan menekan aktivasi makrofag proinflamasi. Arginin juga menunjukkan efek imunomodulator melalui peningkatan produksi *nitric oxide* (NO) dalam kadar fisiologis, yang dapat menekan ekspresi $\text{TNF-}\alpha$ ⁵¹. NFkB diaktifkan melalui ikatan pada beragam reseptor pada membran sel, seperti reseptor TNF (TNFR) dan reseptor IL-1 (IL1R). Ikatan ini mengaktifkan kinase I κ B (IKK). Kompleks IKK terdiri dari 2 subunit katalitik IKK1 (IKK α) dan IKK2 (IKK β). Aktivasi dari IKK akan menfosforilasi I κ B α pada dua serin N-terminal yang melepaskan protein NF-kB. Protein NFkB kemudian akan translokasi ke dalam nukleus berikatan dengan promotor dan menginsuksi ekspresi transkripsi dari berbagai gen sitokin pro-inflamasi⁵².



Gambar 2.5. Mekanisme aktivasi NFkB⁵³

Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan ikan yang banyak ada di Indonesia. Ikan gabus memiliki kandungan PUFA sebesar 25,923%⁶. Kandungan n-3 PUFA dalam minyak ikan gabus diduga memiliki efek anti-inflamasi melalui berbagai mekanisme penghambatan. Asam lemak ini memicu aktivasi reseptor gamma *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR γ)⁵⁴. Agonis PPAR γ yang dimediasi transrepresi sinyal NF-kB. Aktivasi PPAR γ terjadi ketika agonis PPAR γ berikatan dengan PPAR γ melalui asosiasi heterodimer dengan kompleks koaktivator untuk membentuk kompleks transkripsi. Kompleks ini mengikat elemen respons PPAR γ pada gen I κ B α , sehingga menginduksi ekspresi I κ B α . Mekanisme hambatan tambahan melibatkan penghambatan IKK α/β , kinase hilir dari I κ B α . Akibatnya, degradasi I κ B α dan translokasi ke nucleus serta aktivasi NF-kB (p50/p65) gagal terjadi, yang mengakibatkan penghambatan ekspresi gen inflamasi⁵⁵, secara bersamaan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi IL-10⁵⁶.



Gambar 2.6. Peran PPAR γ dalam inhibisi NF-kB⁵³

2.9. Penggunaan Tikus Sebagai Hewan Coba

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



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

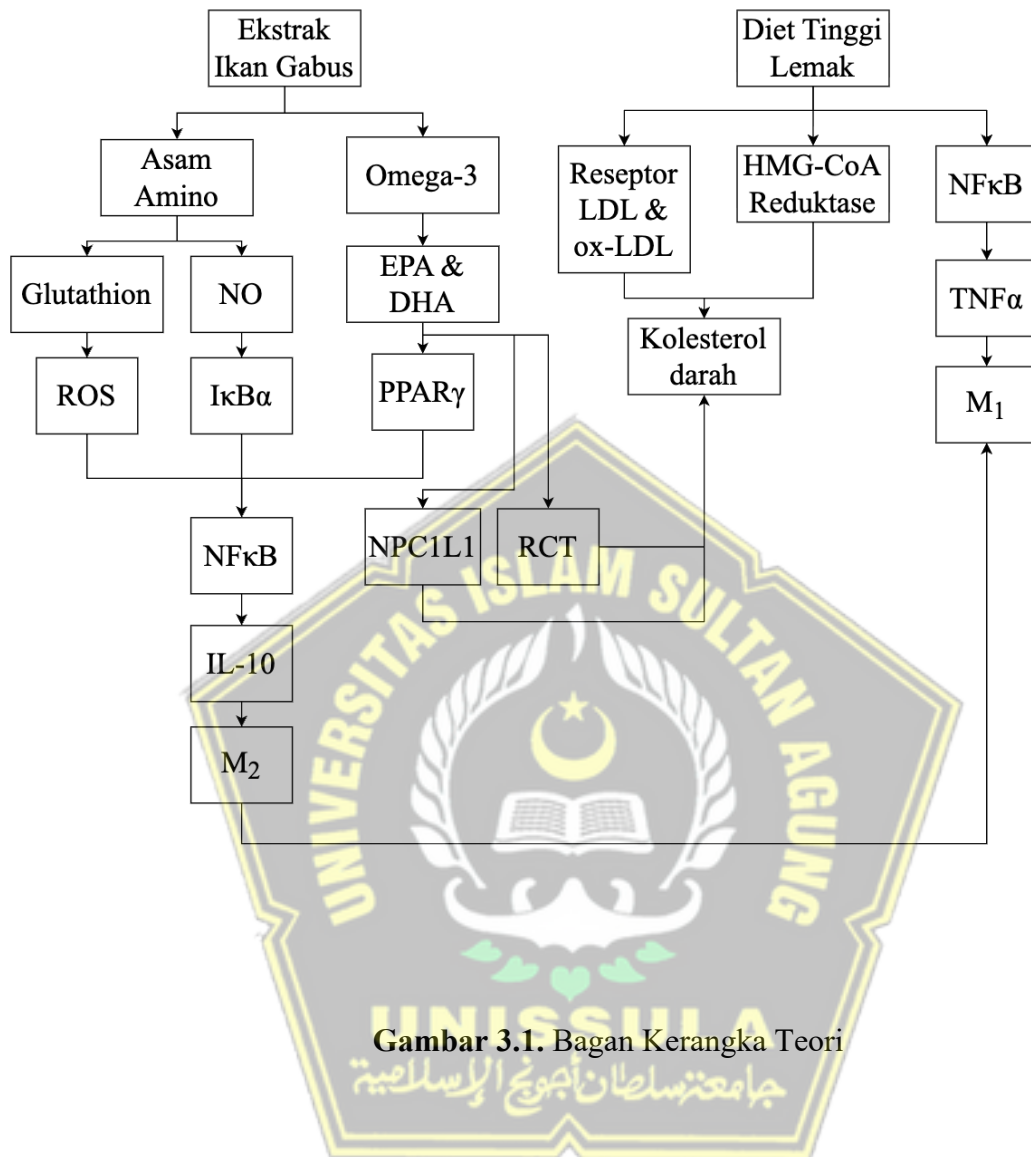
3.1. Kerangka Teori

Diet tinggi lemak meningkatkan kadar kolesterol darah melalui beberapa mekanisme, termasuk penurunan aktivitas reseptor LDL di hati, peningkatan sintesis kolesterol oleh HMG CoA reduktase, serta pembentukan LDL teroksidasi yang bersifat aterogenik. Lemak trans juga memperburuk metabolisme lipid melalui disfungsi enzim dan perubahan struktur membran. Sebaliknya, kandungan asam lemak omega-3 pada ikan gabus seperti EPA dan DHA menurunkan kolesterol dengan menghambat penyerapan kolesterol usus (NPC1L1), meningkatkan reverse cholesterol transport (RCT), dan mempercepat ekskresi kolesterol melalui empedu dan feses. Mekanisme ini menjadikan omega-3 agen potensial dalam mengelola dislipidemia dan mencegah aterosklerosis.

Kandungan asam amino dalam ikan gabus seperti arginin, glutamin, leusin, glisin, dan sistein berperan penting dalam menurunkan kadar TNF- α melalui penghambatan jalur pensinyalan NF- κ B dan peningkatan antioksidan tubuh seperti glutathione. Arginin juga meningkatkan produksi nitric oxide (NO), yang membantu menekan ekspresi TNF- α . Selain itu, minyak ikan gabus yang kaya omega-3 berpotensi memberikan efek antiinflamasi melalui aktivasi PPAR γ . Aktivasi ini menstimulasi ekspresi I κ B α dan menghambat aktivitas IKK α/β , sehingga mencegah aktivasi NF- κ B dan menekan ekspresi gen-gen proinflamasi. Aktivasi GPR120 dan PPAR-gamma ini juga

membantu menyeimbangkan respon inflamasi dengan mendorong polaritas makrofag M2⁵⁸, sehingga mengurangi peradangan dan mendorong ekspresi gen antiinflamasi seperti IL-10 sehingga memberikan manfaat kesehatan yang signifikan⁵⁹⁶⁰.





Gambar 3.1. Bagan Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Bagan Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

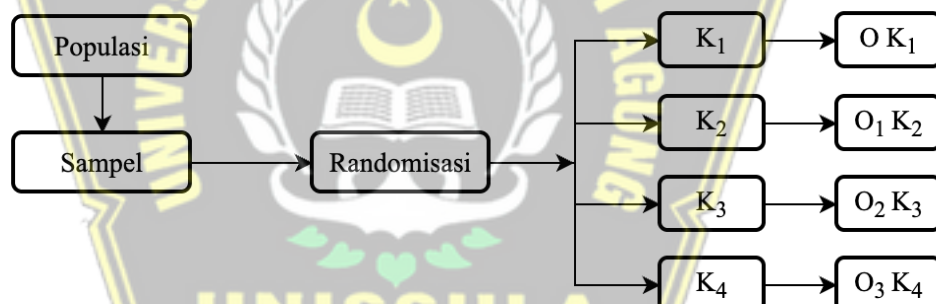
Ekstrak ikan gabus dapat mempengaruhi kadar HDL, LDL, TNF-a dan kadar IL-10 pada tikus putih jantan galur wistar dengan dislipidemia.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan eksperimen di laboratorium yang mengadopsi *post test only control group design*, dengan menggunakan tikus putih jantan galur Wistar sebagai subjek coba yang diinduksi dislipidemia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan kadar HDL, LDL, TNF-a dan IL-10 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan setelah pemberian asam lemak omega-3.



Gambar 4.1. Desain Penelitian

Keterangan :

- K₁ : Kelompok dengan pemberian pakan standar tanpa diinduksi dislipidemia
- K₂ : Kelompok dengan pemberian pakan standar diinduksi dislipidemia dan tidak diberi ekstrak ikan gabus
- K₃ : Kelompok dengan pemberian pakan standar diinduksi dislipidemia dan diberi ekstrak ikan gabus sebesar 150 mg/kgBB

K₄: Kelompok dengan pemberian pakan standar diinduksi dislipidemia dan diberi ekstrak ikan gabus sebesar 250 mg/kgBB

OK₁ : Observasi kelompok kadar HDL, LDL TNF-a dan IL-10 kelompok kontrol

OK₂ : Observasi kelompok perlakuan 2

OK₃ : Observasi kelompok perlakuan 3

OK₄ : Observasi kelompok perlakuan 4

4.2. Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Wistar* yang diperoleh dari Laboratorium Gizi PSPG Penelitian Antar Universitas (PAU) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

4.2.2. Sampel

Sampel penelitian diambil dari populasi secara acak dan memenuhi kriteria inklusi, eksklusi dan *drop out*.

4.2.2.1. Kriteria Inklusi

- a. Tikus dalam keadaan aktif, sehat, aktivitas normal dan tidak ada kelainan anatomis yang tampak dari luar
- b. Berumur $\pm$ 2 bulan
- c. Berat badan $\pm$ 200 gram

4.2.2.2. Kriteria Eksklusi

- a. Tikus yang tidak mengalami perubahan kadar kolesterol total, HDL, LDL atau Triglisericid setelah induksi

4.2.2.3. Kriteria *Drop Out*

Tikus sakit atau mati selama masa penelitian.

4.2.2.4. Besar Sampel

Menurut pedoman WHO, ukuran sampel minimal adalah 5 ekor per kelompok dengan cadangan 10% (1 ekor), sehingga total jumlah sampel yang digunakan adalah 20 ekor dengan tambahan 4 ekor cadangan, atau 24 ekor sampel ⁶¹.

4.2.3. Metode Ekstraksi Minyak Ikan Gabus

Metode ekstraksi minyak dengan tekanan hidrolik (hydraulic press) merupakan teknik mekanis yang digunakan untuk memperoleh minyak dari bahan alami dengan cara memberikan tekanan tinggi secara perlahan menggunakan alat press hidrolik. Metode ini tergolong cold press karena tidak menggunakan pelarut kimia maupun panas tinggi, sehingga mampu menjaga kualitas kandungan bioaktif dalam minyak, termasuk asam lemak omega-3 dan omega-6. Dalam prosesnya, bahan dimasukkan ke dalam ruang tekan, lalu diberi tekanan antara 100–600 bar tergantung jenis alat dan bahan, hingga minyak keluar melalui pori atau saringan, lalu dikumpulkan dan disaring. Metode ini dinilai aman dan alami, serta cocok untuk bahan yang sensitif terhadap panas seperti ikan gabus (*Channa striatus*).

Meskipun hasil minyak (rendemen) bisa lebih rendah dibandingkan dengan metode pelarut, kualitas minyak yang dihasilkan relatif tinggi dan stabil. Penelitian menunjukkan bahwa minyak *Channa striatus* hasil hydraulic press dapat digunakan untuk aplikasi terapeutik, karena minim oksidasi dan mempertahankan kandungan senyawa bioaktifnya.

4.3. Variabel dan Defenisi Operasional

4.3.1. Variabel Bebas

Penelitian ini menggunakan ekstrak ikan gabus sebagai variabel bebas.

4.3.2. Variabel Tergantung

Penelitian ini menggunakan kadar HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 sebagai variabel tergantung.

4.3.3. Variabel Prakondisi

Tikus diinduksi diet tinggi lemak selama 14 hari.

4.3.4. Definisi Operasional

a. Ekstrak Ikan Gabus

Pada penelitian ini menggunakan ekstrak ikan gabus. Pemberian ekstrak ikan gabus sebesar 150 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB secara oral selama 14 hari setelah tikus diinduksi diet tinggi lemak

Skala : rasio

b. Kadar TNF- α

Pemeriksaan kadar TNF- α diambil melalui vena retro orbitalis pada hari ke – 29 dengan mengukur kadar TNF- α menggunakan ELISA kit TNF- α yang dinyatakan dalam satuan mcg.

Skala: rasio.

c. Kadar IL-10

Pemeriksaan kadar IL-10 diambil melalui vena retro orbitalis pada hari ke – 29 dengan mengukur kadar IL-10 menggunakan ELISA kit IL-10 yang dinyatakan dalam satuan mcg.

Skala: rasio.

4.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

4.4.1. Instrumen Penelitian

1. Kandang hewan coba
2. Sonde
3. Tabung hematokrit
4. Tabung reaksi
5. Mikropipet
6. UV-Vis Spectrophotometer

4.4.2. Bahan Penelitian

1. Hewan coba

2. Pakan pellet
3. Ikan gabus
4. Sampel darah tikus
5. Reagen dyasis
6. Fine test ELISA kit TNF- α
7. Fine test ELISA kit IL-10
8. Aquadest

4.5. Induksi Diet Tinggi Lemak

Pemberian pakan pada hewan coba dislipidemia menggunakan pemberian kuning telur puyuh sebanyak 4 mL/kgBB/hari secara peroral selama 14 hari. Kuning telur puyuh mengandung kolesterol sebanyak 2.100,17 mg/100g, kandungan kolesterol tersebut lebih tinggi dibanding bahan makanan lain¹³. Tikus memiliki kadar kolesterol total normal 10-54mg/dL. Kadar HDL darah tikus yang normal yaitu ≥ 35 mg/dL. Kadar normal LDL pada tikus adalah 7-27,2 mg/dL⁶². Nilai normal TG pada tikus 26-145mg/dL⁶³. Pengukuran kadar profil lipid menggunakan alat spektrofotometer⁶⁴. Dislipidemia adalah gangguan di mana terjadi ketidaknormalan dalam kandungan lipid dalam darah, termasuk peningkatan kolesterol, LDL, dan/atau trigliserida, serta penurunan kadar HDL⁴⁰.

4.6. Cara Penelitian

4.6.1. Cara Persiapan Sebelum Perlakuan

- a. Sampel wajib memenuhi kriteria inklusi dan dipilih secara acak.

Total 24 hewan coba akan diikutsertakan, yang terbagi menjadi 4

kelompok. Setiap kelompok akan memiliki 6 sampel, mencakup kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Sebelumnya, semua hewan akan mengalami adaptasi selama 7 hari.

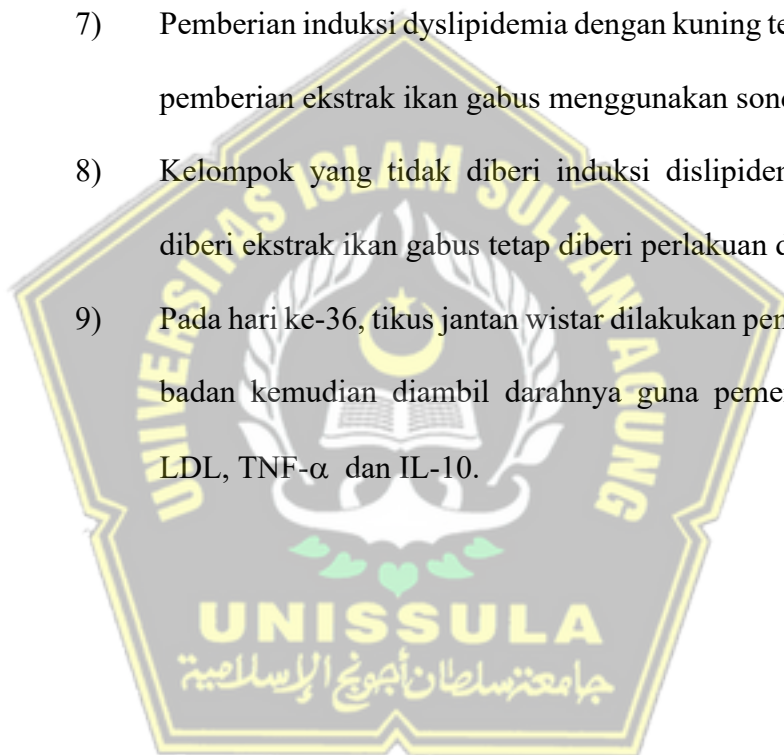
- b. Sampel sejumlah 24 ekor tikus jantan galur wistar diaklimatisasi di Laboratorium Gizi PSPG-PAU Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- c. Seluruh kelompok mendapat pakan standar yang terdiri dari komposisi protein (20-25%), lemak (10-12%), karbohidrat (45-55%), dan serat kasar (4%) dan pasokan air putih yang konsisten setiap harinya.

4.6.2. Prosedur Hewan Coba

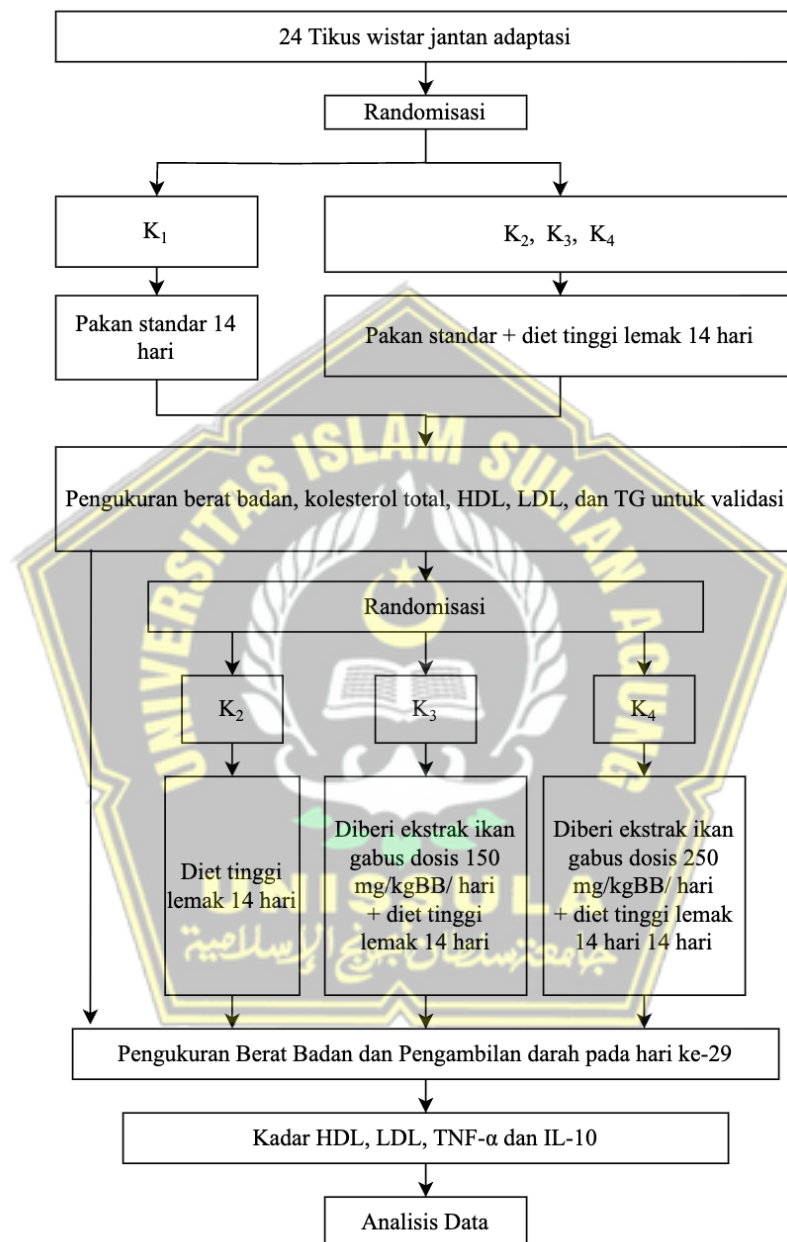
Berikut adalah pengaturan pembagian kelompok:

- 1) Seluruh kelompok dilakukan pengukuran berat badan awal.
- 2) Kelompok 0 : 6 ekor tikus jantan wistar dengan pakan standard selama 35 hari tanpa diinduksi dislipidemia.
- 3) Kelompok 1 : 6 ekor tikus jantan wistar dengan pakan standard selama 7 hari dan diinduksi dislipidemia selama 14 hari tanpa pemberian ekstrak ikan gabus selama 14 hari.
- 4) Kelompok 2 : 6 ekor tikus jantan wistar dengan pakan standard selama 7 hari dan diinduksi dislipidemia selama 14 hari dan pemberian ekstrak ikan gabus dosis 150 mg/kgbb selama 14 hari.

- 5) Kelompok 3 : 6 ekor tikus jantan wistar dengan pakan standard selama 7 hari dan diinduksi dislipidemia selama 14 hari dan pemberian ekstrak ikan gabus dosis 250 mg/kgbb selama 14 hari.
- 6) Pada hari ke-15, tikus jantan wistar kemudian diambil darahnya guna pemeriksaan HDL dan LDL.
- 7) Pemberian induksi dyslipidemia dengan kuning telur puyuh dan pemberian ekstrak ikan gabus menggunakan sonde.
- 8) Kelompok yang tidak diberi induksi dislipidemia dan tidak diberi ekstrak ikan gabus tetap diberi perlakuan dengan sonde.
- 9) Pada hari ke-36, tikus jantan wistar dilakukan pengukuran berat badan kemudian diambil darahnya guna pemeriksaan HDL, LDL, TNF- α dan IL-10.



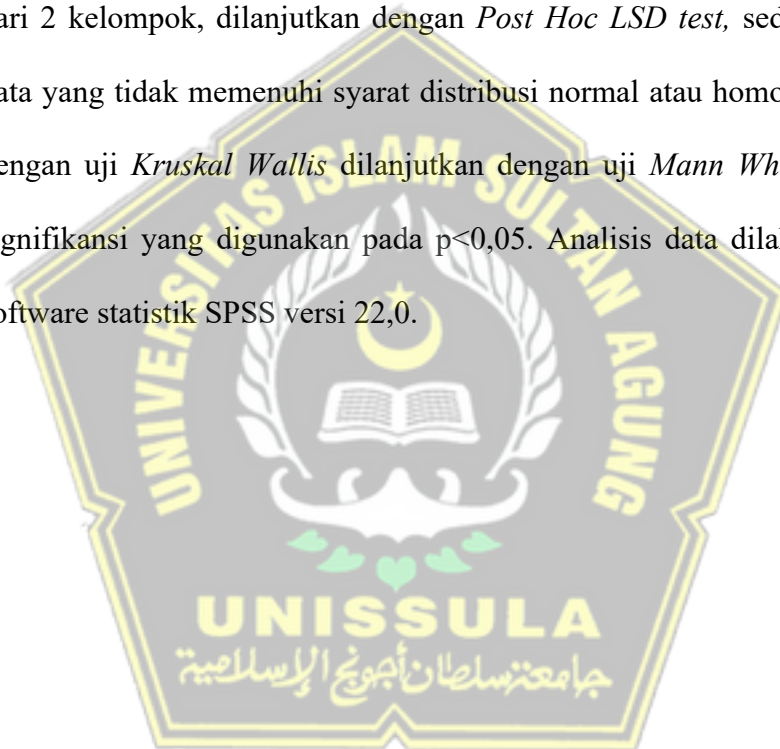
4.7. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

4.8. Alur Penelitian

Data yang terkumpul dianalisis secara statistik digambarkan secara deskriptif dalam nilai rerata dan standar deviasi, kemudian dianalisis normalitas sebaran datanya dengan uji Shapiro Wilk dan homogenitas varian dengan uji Levene. Hasil data yang normal dan homogen dianalisis dengan uji *one way anova* digunakan untuk membandingkan perbedaan mean lebih dari 2 kelompok, dilanjutkan dengan *Post Hoc LSD test*, sedangkan untuk data yang tidak memenuhi syarat distribusi normal atau homogen dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*. Tingkat signifikansi yang digunakan pada $p < 0,05$. Analisis data dilakukan dengan software statistik SPSS versi 22,0.



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan selama sekitar 37 hari dari 16 Juni 2025 hingga 20 Juli 2025. Subjek penelitian 24 tikus jantan wistar yang dibagi 2 kelompok secara random terdiri atas 1 kelompok (K1) berisi 6 ekor tikus untuk kelompok kontrol sehat/normal dan 1 kelompok lainnya untuk berisi 18 ekor tikus untuk kelompok K2, K3, dan K4 (tikus yang diinduksi diet tinggi lemak selama 14 hari). Pasca 14 hari induksi diet tinggi lemak (DTL), pada K2 hanya diberi DTL sedangkan pada K3 dan K4 masing-masing diberi DTL dan ekstrak ikan gabus dosis 150 dan 200 mg/kgBB/hari. Hasil yang didapat berupa data berat badan dari awal hingga akhir penelitian, profil lipid meliputi kadar trigliserida, kolesterol total, HDL dan LDL pasca 14 hari induksi diet tinggi lemak dan akhir penelitian, serta kadar TNF- α dan IL-10 di akhir penelitian. Hasil analisis dari data-data penelitian tersebut sebagai berikut:

5.1.1. Hasil Analisis Berat Badan (BB)

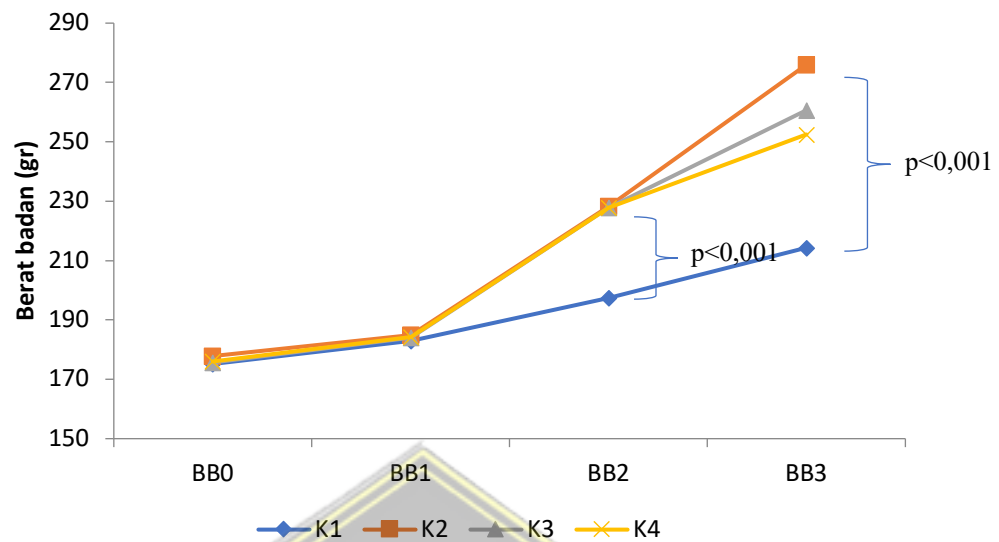
Rerata berat badan tikus sebelum, selama dan akhir penelitian ditunjukkan Tabel 5.1.

Tabel 5.1. Hasil Analisis Rerata Berat Badan (BB)

Berat badan		Kelompok			
		K1 (n = 6)	K2 (n = 6)	K3 (n = 6)	K4 (n = 6)
BB0	Mean ± SD	175,2 ± 4,49	177,8 ± 2,48	175,7 ± 1,97	176,0 ± 2,61
BB1	Mean ± SD	183,0 ± 4,34	184,8 ± 2,48	184,0 ± 2,37	184,2 ± 2,32
BB2	Mean ± SD	197,3 ± 4,55	228,2 ± 2,93	227,8 ± 2,32	227,8 ± 2,79
BB3	Mean ± SD	214,3 ± 4,13	276,0 ± 3,03	260,7 ± 2,58	252,5 ± 2,74

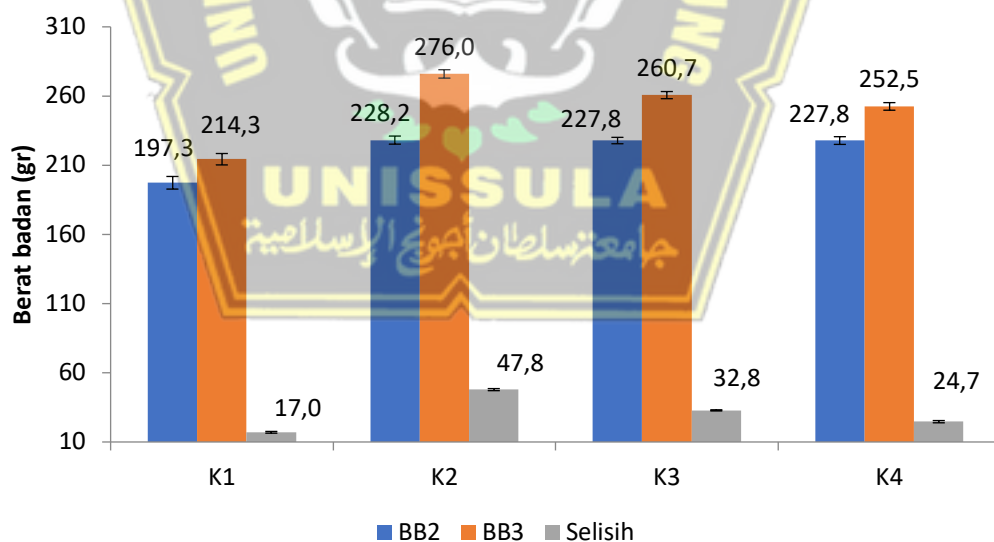
Tabel 5.1 menunjukkan bahwa berat badan antar kelompok di awal sebelum penelitian (BB0) berkisar antara 175,2 sampai dengan 177,8 g. Rerata berat badan setelah 7 hari masa adaptasi (BB1) tampak di tiap kelompok tampak lebih tinggi dari BB0. Rerata berat badan yang didapat berkisar antara 183,0 sampai dengan 184,8 g. Rerata berat badan setelah induksi DTL (BB2) pada tiap kelompok cenderung lebih tinggi dari BB1 berkisar antara 197,3 sampai dengan 228,2 g. Rerata berat badan setelah perlakuan (BB3) pada tiap kelompok cenderung lebih tinggi dari BB2. Rerata BB3 yang didapat berkisar antara 214,3 sampai dengan 276,0 g.

Gambaran dan perbandingan rerata berat badan antar kelompok pada tiap pengamatan dapat dilihat pada Gambar 5.1 berikut:



Gambar 5.1. Diagram plot gambaran dan perbandingan rerata berat badan tikus antar kelompok pada tiap pengamatan

Perbedaan rerata berat badan (BB2 dan BB3) antar kelompok lebih lanjut digambarkan pada Gambar 5.2.



Gambar 5.2. Diagram batang dan perbandingan rerata berat badan setelah induksi DTL dan perlakuan serta selisihnya pada tiap kelompok

Gambar 5.2 memperlihatkan bahwa peningkatan BB3 dari BB2 pada tiap kelompok semuanya signifikan memberikan penegasan

bahwa berbagai perlakuan baik pada kelompok tikus sehat/normal ataupun tikus yang diinduksi DTL berpengaruh signifikan pada peningkatan berat badan. Kelompok yang paling berpengaruh dapat diketahui dari hasil perbandingan rerata selisih berat badan antara setelah diinduksi DTL (BB2) dan pemberian perlakuan (BB3), dengan hasil ditunjukkan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2. Rerata Selisih Berat Badan Setelah Induksi DTL dan Perlakuan

Selisih BB2- BB3	Kelompok				P- value
	K1 (n = 6)	K2 (n = 6)	K3 (n = 6)	K4 (n = 6)	
Mean $\pm$ SD	17,0 $\pm$ 6,32	47,8 $\pm$ 0,75	32,8 $\pm$ 0,41	24,7 $\pm$ 0,82	
Shapiro wilk [^]	0,101*	0,212*	<0,001	<0,001	
Levene					0,613
Kruskal wallis					<0,001

Rerata selisih berat badan setelah induksi DTL (BB2) dan pemberian perlakuan (BB3) yang tertinggi ditunjukkan oleh K2 sedangkan yang terendah pada K1. Data rerata selisih berat badan tersebut pada tiap kelompok tidak semuanya berdistribusi normal (pada K1 dan K2 berdistribusi normal tetapi pada K3 dan K4 tidak normal). Hasil uji levene didapatkan nilai $p=0,613$ menunjukkan varian yang homogen. Perbandingan rerata selisih BB2-BB3 dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dan didapatkan $p<0,001$ artinya rerata selisih BB2-BB3 antar kelompok berbeda signifikan.

Urutan kelompok yang paling berpengaruh terhadap peningkatan berat badan adalah $K2 > K3 > K4 > K1$.

5.1.2. Hasil Analisis Profil Lipid

1. Kadar Kolesterol Total

Kadar kolesterol total dalam penelitian ini diukur satu kali yaitu 14 hari setelah induksi DTL Tabel 5.4.

Tabel 5.3. Rerata Kadar Kolesterol Total 14 Hari Setelah Induksi DTL

Kolesterol total (KT)	Kelompok					p-value
		K1 (n = 6)	K2 (n = 6)	K3 (n = 6)	K4 (n = 6)	
KT	Mean ±	85,2 ±	204,4 ±	206,8 ±	206,6 ±	
	SD	1,79	4,62	2,70	3,17	
	Shapiro wilk^	1,000*	0,727*	0,503*	0,798*	
	Levene					0,268**
	One way anova					<0,001

Rerata kadar KT setelah 14 hari induksi DTL pada K1 adalah yang terendah sedangkan pada K2, K3, dan K4 tampak lebih tinggi dan relatif serupa yaitu berkisar antara 204,4 mg/dl sampai dengan 206,8 mg/dl. Hasil analisis dengan shapiro wilk test didapatkan nilai $p > 0,05$ pada tiap kelompok menunjukkan bahwa sebaran data kadar kolesterol total yang pertama semuanya normal. Hasil analisis dengan levene test didapatkan $p = 0,268$ menandakan bahwa kadar KT setelah induksi DTL pada keempat kelompok adalah homogen. Perbandingan rerata kadar kolesterol total yang pertama antar kelompok diperoleh $p < 0,001$ menunjukkan perbandingan yang signifikan.

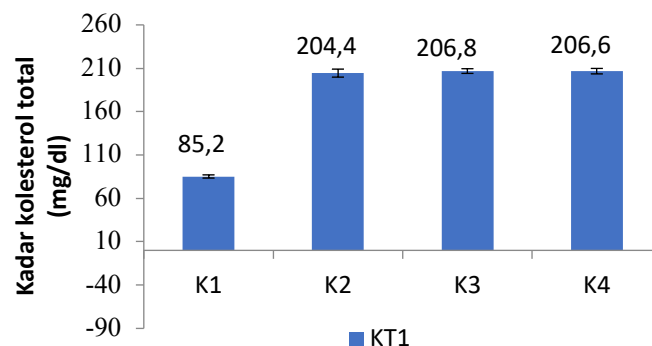
Tabel 5.4. Hasil post hoc LSD perbandingan rerata kadar kolesterol total setelah induksi DTL dan perlakuan antar dua kelompok

Kadar kolesterol total	Perbandingan kelompok	Perbedaan rerata	Nilai p
KT	K1 vs K2	-119,2	<0,001*
	K1 vs K3	-121,5	<0,001*
	K1 vs K4	-121,4	<0,001*
	K2 vs K3	-2,3	0,225
	K2 vs K4	-2,2	0,250
	K3 vs K4	0,1	0,948

* perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

Hasil uji post hoc LSD pada kadar kolesterol total didapatkan perbedaan signifikan antara K1 dengan tiga kelompok lainnya ($p < 0,001$), sedangkan perbandingan antar ketiga kelompok perlakuan tidak ada yang signifikan. Hasil ini menandakan bahwa induksi DTL selama 14 hari berhasil meningkatkan kadar kolesterol total dengan besar peningkatan yang relatif sama.

Grafik rerata KT antar kelompok ditunjukkan pada Gambar 5.3.



Gambar 5.3. Diagram batang dan perbandingan rerata kadar kolesterol total setelah induksi DTL

2. Kadar Trigliserida

Kadar trigliserida dalam penelitian ini juga diamati dalam satu kali yaitu 14 hari setelah induksi DTL. Hasil analisis kadar trigliserida antar kelompok ditunjukkan sebagai berikut:

Tabel 5.5. Rerata Kadar Trigliserida 14 Hari Setelah Induksi DTL

Trigliserida		Kelompok				p-value
		K1 (n = 6)	K2 (n = 6)	K3 (n = 6)	K4 (n = 6)	
Tg	Mean $\pm$ SD	71,8 $\pm$ 2,27	138,3 $\pm$ 4,58	134,3 $\pm$ 2,32	132,9 $\pm$ 2,32	
	Shapiro wilk [^]	0,667	0,511	0,492	0,492	
	Levene					0,060
	One way anova					<0,001

Rerata kadar trigliserida setelah 14 hari induksi DTL pada K2, K3, dan K4 relatif serupa yaitu berkisar antara 132,9 sampai dengan 138,3 mg/dl lebih tinggi daripada kadar trigliserida di K1 (71,8 mg/dl). Hasil analisis normalitas sebaran data dengan uji Shapiro Wilk diperoleh nilai $p > 0,05$ pada tiap kelompok menandakan sebaran data yang normal. Hasil uji homogenitas varian dengan Levene test diperoleh nilai $p = 0,060$ menunjukkan varian yang homogen. Perbandingan rerata kadar trigliserida setelah 14 hari induksi dianalisis dengan uji one way anova dan diperoleh $p < 0,001$ menunjukkan perbedaan rerata yang signifikan.

Perbandingan rerata kadar trigliserida antar dua kelompok yang dianalisis dengan uji post hoc LSD diperoleh hasil sebagaimana ditunjukkan Tabel 5.6.

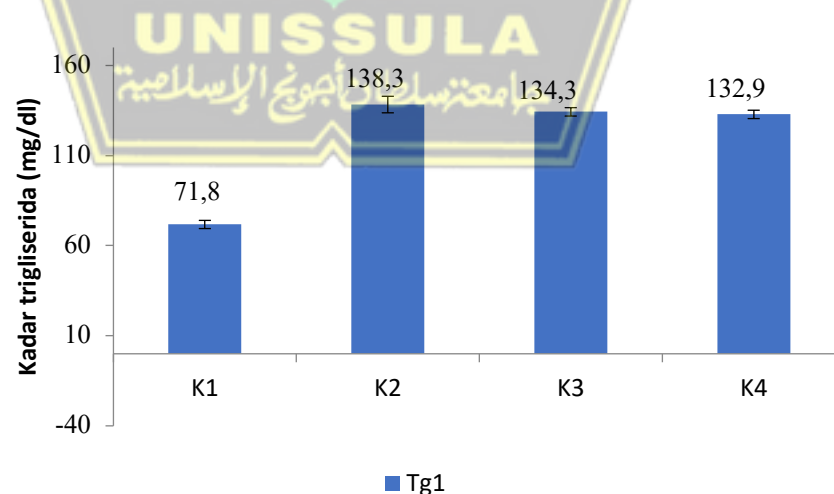
Tabel 5.6. Hasil analisis post hoc LSD perbandingan rerata kadar trigliserida setelah induksi DTL dan perlakuan antar dua kelompok

Kadar trigliserida	Perbandingan kelompok	Perbedaan rerata	Nilai p
Tg	K1 vs K2	-66,5	<0,001*
	K1 vs K3	-62,5	<0,001*
	K1 vs K4	-61,1	<0,001*
	K2 vs K3	4,0	0,032*
	K2 vs K4	5,5	0,006*
	K3 vs K4	1,4	0,427

*: perbedaan signifikan.

Hasil analisis post hoc LSD rerata kadar trigliserida 14 hari pasca induksi DTL hampir semuanya signifikan ($p < 0,05$), kecuali antara K3 dan K4 yang relatif serupa ($p = 0,427$). Induksi DTL selama 14 hari berpengaruh meningkatkan kadar trigliserida. K2 menunjukkan peningkatan kadar trigliserida paling tinggi, sedangkan pada K3 dan K4 peningkatannya lebih rendah dan relatif serupa.

Grafis rerata dan perbandingan kadar Trigliserida antar kelompok ditunjukkan pada Gambar 5.4.



Gambar 5.4. Diagram batang dan perbandingan kadar trigliserida setelah induksi DTL.

3. Kadar LDL

Kadar LDL yang diukur dalam dua kali pemeriksaan didapatkan hasil sebagaimana ditunjukkan Tabel 5.7.

Tabel 5.7. Rerata Kadar LDL

LDL		Kelompok				p-value
		K1 (n = 6)	K2 (n = 6)	K3 (n = 6)	K4(n = 6)	
LDL1	Mean $\pm$ SD	24,5 $\pm$ 1,37	77,1 $\pm$ 2,20	77,7 $\pm$ 1,89	78,3 $\pm$ 1,58	
	Shapiro	0,961	0,901	0,282	0,964	
	wilk [^]					
	Levene					0,587
	One way anova					<0,001
LDL2	Mean $\pm$ SD	25,7 $\pm$ 1,53	83,7 $\pm$ 2,40	50,3 $\pm$ 2,00	41,1 $\pm$ 2,25	
	Shapiro	0,964	0,869	0,540	0,306	
	wilk [^]					
	Levene					0,630
	One way anova					<0,001

Kadar LDL setelah 14 hari induksi (LDL1) DTL pada K1 tampak lebih rendah dibanding kadar LDL di K2, K3 dan K4. Hasil analisis normalitas sebaran data kadar LDL yang diuji dengan shapiro wilk test didapatkan $p > 0,05$ untuk tiap kelompok menandakan sebaran data yang normal. Hasil uji levene diperoleh $p = 0,587$ menunjukkan varian data yang homogen. Perbandingan rerata kadar LDL antar kelompok dianalisis dengan one way anova dan didapatkan $p < 0,001$ menunjukkan terdapat perbedaan rerata kadar LDL yang signifikan diantara keempat kelompok.

Kadar LDL 14 hari setelah perlakuan terlihat bervariasi, terendah ditunjukkan oleh K0 dan K2 sebagai yang tertinggi. Hasil uji shapiro wilk diperoleh nilai $p > 0,05$ pada masing-masing

sebesar kelompok, menunjukkan sebaran data yang normal. Hasil uji Levene diperoleh nilai $p=0,630$ menunjukkan varian data yang homogen. Rerata kadar LDL yang berikutnya dianalisis secara parametrik dengan uji one way anova dan diperoleh nilai $p<0,001$ menunjukkan adanya perbedaan rerata kadar LDL yang signifikan diantara keempat kelompok (Tabel 5.8).

Uji post hoc LSD didapatkan perbedaan kadar LDL yang signifikan antara K1 dengan K2, K3 dan K4 (nilai p masing-masing $<0,001$). Perbedaan ini menunjukkan bahwa induksi DTL selama 14 hari berhasil meningkatkan kadar LDL. Rerata kadar LDL antara K2, K3, dan K4 tidak berbeda signifikan menunjukkan bahwa efek induksi DTL pada kadar LDL di ketiga kelompok ini adalah serupa (Tabel 5.8).

Tabel 5.8. Hasil post hoc LSD perbandingan rerata kadar trigliserida setelah induksi DTL dan perlakuan antar dua kelompok

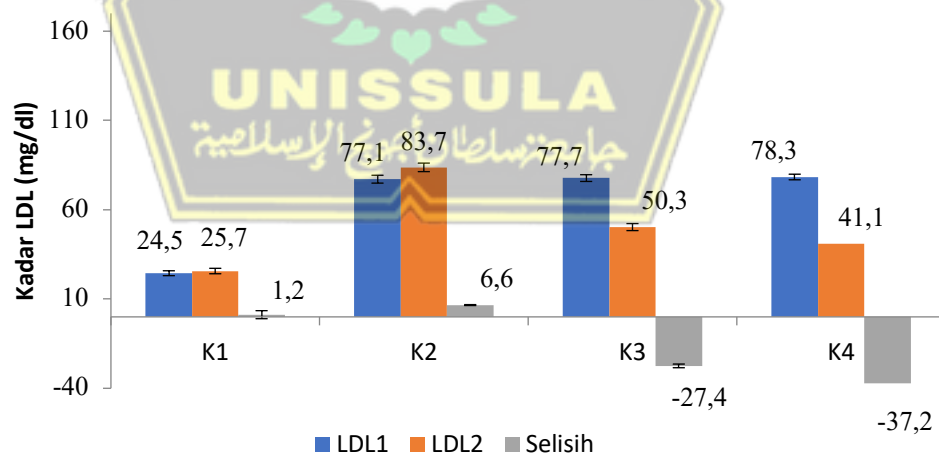
Kadar LDL	Perbandingan kelompok	Perbedaan rerata	Nilai p
LDL1	K1 vs K2	-52,7	$<0,001^*$
	K1 vs K3	-53,2	$<0,001^*$
	K1 vs K4	-53,9	$<0,001^*$
	K2 vs K3	-0,6	0,562
	K2 vs K4	-1,2	0,252
	K3 vs K4	-0,6	0,562
LDL2	K1 vs K2	-58,1	$<0,001^*$
	K1 vs K3	-24,6	$<0,001^*$
	K1 vs K4	-15,4	$<0,001^*$
	K2 vs K3	33,4	$<0,001^*$
	K2 vs K4	42,6	$<0,001^*$
	K3 vs K4	9,2	$<0,001^*$

*: perbedaan signifikan.

Uji lanjutan dengan post hoc LSD kadar LDL setelah 14 hari perlakuan diperoleh nilai $p<0,001$ untuk tiap pasangan kelompok.

Rerata kadar LDL di K2, K3 dan K4 lebih tinggi dari K1; sedangkan rerata kadar LDL di K3 dan K4 lebih rendah dari K1; dan rerata kadar LDL di K4 lebih rendah dari K3. Hasil ini menandakan bahwa pemberian ekstrak ikan gabus 150 dan 200 mg/kgBB/hari selama 14 hari berpengaruh menurunkan kadar LDL pada tikus yang diinduksi DTL. Efek penurunan memperlihatkan pola tergantung dosis, dimana dosis yang lebih tinggi menghasilkan penurunan kadar LDL yang juga lebih tinggi (Tabel 5.9).

Ringkasan gambaran dan perbandingan kadar LDL antar kelompok setelah induksi DTL dan setelah perlakuan ditunjukkan sebagai berikut:



Gambar 5.5. Diagram batang dan perbandingan rerata kadar LDL setelah induksi DTL dan perlakuan serta selisihnya pada tiap kelompok

Rerata kadar LDL setelah 14 hari perlakuan dibandingkan dengan setelah induksi DTL pada K1 dan K2 meningkat 1,2 mg/dl

dan 6,6 mg/dl; sedangkan pada K3 dan K4 turun masing-masing sebesar 27,4 mg/dl dan 37,2 mg/dl. Berdasarkan hasil uji t berpasangan diperoleh bahwa peningkatan kadar LDL di K1 dan K2 serta penurunan kadar LDL di K3 dan K4 semuanya signifikan.

4. Kadar HDL

Kadar HDL setelah 14 hari induksi DTL dan 14 hari setelah perlakuan diperoleh hasil sebagai berikut:

Tabel 5.9. Rerata Kadar HDL

HDL		Kelompok				p-value
		K1 (n = 6)	K2 (n = 6)	K3 (n = 6)	K4(n = 6)	
HDL1	Mean $\pm$ SD	83,2 $\pm$ 2,52	25,9 $\pm$ 2,18	25,8 $\pm$ 2,25	24,1 $\pm$ 1,75	
	Shapiro wilk [^]	0,918	0,798	0,548	1,000	
	Levene					0,828
	One way anova					<0,001
HDL2	Mean $\pm$ SD	84,6 $\pm$ 2,37	23,9 $\pm$ 2,07	47,7 $\pm$ 2,37	64,2 $\pm$ 2,33	
	Shapiro wilk [^]	0,983	0,540	0,306	0,995	
	Levene					0,991
	One way anova					<0,001

Rerata kadar HDL setelah 14 hari induksi DTL (HDL2) di K2, K3 dan K4 tampak lebih rendah dari K1. Distribusi data kadar HDL di tiap kelompok normal, ditunjukkan dengan nilai $p > 0,005$ dari uji Shapiro Wilk. Varian data kadar HDL keempat kelompok juga homogen, ditunjukkan dengan nilai p uji Levene sebesar 0,882. Perbandingan rerata kadar HDL antar kelompok yang dianalisis

dengan uji one way anova diperoleh $p < 0,001$ menunjukkan perbedaan yang signifikan (Tabel 5.9).

Uji lanjutan dengan post hoc LSD diperoleh perbedaan rerata kadar HDL yang signifikan antara kelompok K2, K3, K4 dengan K1 ($p < 0,001$). Kadar HDL di K2, K3 dan K4 lebih rendah dari K1 menandakan bahwa induksi DTL selama 14 hari berpengaruh menurunkan kadar HDL. Efek penurunan kadar HDL pada K2, K3 dan K4 adalah serupa (Tabel 5.10).

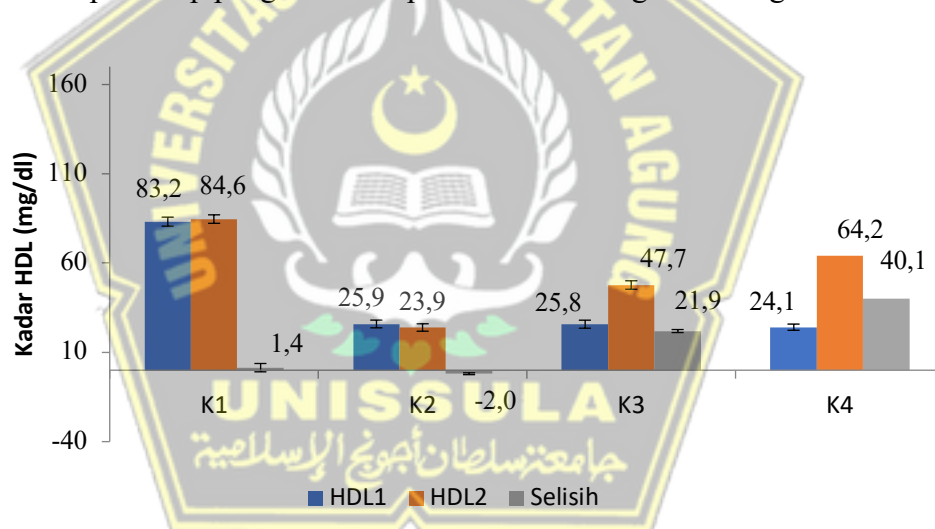
Rerata kadar HDL 14 hari setelah perlakuan di urutan tertinggi yaitu pada $K1 > K4 > K3 > K2$. Analisis sebaran data diperoleh hasil normal pada tiap kelompok dengan nilai $p > 0,05$. Analisis homogenitas didapatkan hasil homogen (nilai p uji Levene sebesar 0,991). Perbandingan kadar HDL antar kelompok menggunakan uji one way anova didapatkan $p < 0,001$ menunjukkan perbedaan rerata kadar HDL antar kelompok yang signifikan (Tabel 5.9).

Tabel 5.10. Hasil post hoc LSD perbandingan rerata kadar HDL setelah induksi DTL dan perlakuan antar dua kelompok

Kadar HDL	Perbandingan kelompok	Perbedaan rerata	Nilai p
HDL1	K1 vs K2	57,3	$< 0,001^*$
	K1 vs K3	57,4	$< 0,001^*$
	K1 vs K4	59,1	$< 0,001^*$
	K2 vs K3	0,1	0,925
	K2 vs K4	1,8	0,171
	K3 vs K4	1,7	0,200
HDL2	K1 vs K2	60,7	$< 0,001^*$
	K1 vs K3	36,9	$< 0,001^*$
	K1 vs K4	20,4	$< 0,001^*$
	K2 vs K3	-23,8	$< 0,001^*$
	K2 vs K4	-40,3	$< 0,001^*$
	K3 vs K4	-16,5	$< 0,001^*$

Hasil lanjutan berupa analisis post hoc LSD kadar HDL setelah 14 hari perlakuan didapatkan $p < 0,001$ untuk semua pasangan kelompok, rerata kadar HDL di K3 dan K4 yang secara signifikan lebih tinggi dari K2 menandakan bahwa pemberian ekstrak ikan gabus dosis 150 dan 200 mg/kgBB/hari selama 15 hari berpengaruh signifikan pada tikus yang diinduksi DTL dengan pengaruh K4 lebih tinggi daripada K3 (Tabel 5.10).

Gambaran dan perbandingan rerata kadar HDL antar kelompok pada tiap pengamatan dapat dilihat secara grafis sebagai berikut:



Gambar 5.6. Diagram batang dan perbandingan rerata kadar HDL setelah induksi DTL dan perlakuan serta selisihnya pada tiap kelompok

Gambar 5.6 menunjukkan bahwa melalui pengujian rerata kadar HDL secara berpasangan didapatkan bahwa peningkatan kadar HDL setelah 14 hari perlakuan dibandingkan dengan setelah 14 hari induksi DTL pada K1, K3, dan K4 adalah signifikan, serta penurunan kadar HDL di K2 juga signifikan.

5.1.3. Hasil Analisis Kadar TNF- α

Kadar TNF- α hanya diperiksa satu kali di akhir penelitian atau setelah 14 hari perlakuan. Gambaran dan hasil analisis perbandingan rerata kadar TNF- α antar kelompok ditunjukkan pada Tabel 5.12.

Tabel 5.11. Rerata Kadar TNF- α

	Kelompok				p-value
	K1 (n = 6)	K2 (n = 6)	K3 (n = 6)	K4(n = 6)	
Mean $\pm$ SD	5,1 $\pm$ 0,47	27,7 $\pm$ 0,79	17,6 $\pm$ 0,68	10,1 $\pm$ 0,77	
Shapiro wilk [^]	0,419	0,212	0,483	0,943	
Levene					0,600
One way anova					<0,001

Berdasarkan Tabel 5.11 diperoleh bahwa diantara kelompok yang mendapat induksi DTL, K2 sedangkan diantara kelompok yang diberi ekstrak ikan gabus, K4 menunjukkan rerata kadar TNF- α terendah. Hasil analisis normalitas sebaran data menggunakan uji Shapiro Wilk diperoleh hasil normal $p > 0,05$. Uji Levene juga didapatkan $p > 0,05$ menunjukkan varian data yang homogen. Analisis berikutnya dengan uji one way anova diperoleh rerata kadar TNF- α yang berbeda signifikan diantara keempat kelompok, dibuktikan dengan $p < 0,001$.

Analisis post hoc LSD sebagai kelanjutan dari one way anova didapatkan perbedaan rerata kadar TNF- α yang signifikan antar dua kelompok dengan nilai p masing-masing $< 0,001$ (Tabel 5.12). Kadar TNF- α pada K3 dan K4 secara signifikan lebih rendah dari K2 menandakan bahwa pemberian ekstrak ikan gabus 150 dan 200 mg/kgBB/hari berpengaruh menurunkan kadar TNF- α pada tikus

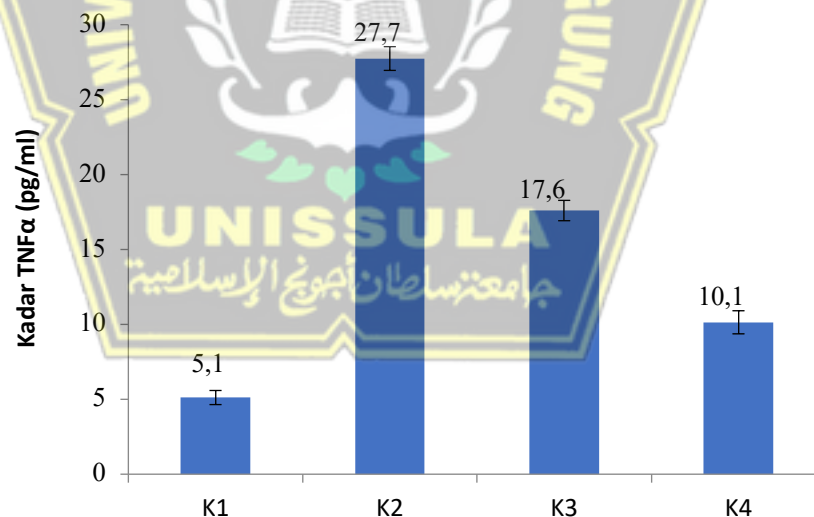
yang telah diinduksi DTL. Kadar TNF- α pada K4 yang lebih rendah dari K3 menandakan bahwa efek penurunan kadar TNF- α pada tikus yang mendapat DTL oleh ekstrak ikan gabus dosis 200 mg/kgBB/hari lebih tinggi daripada dosis 150 mg/kgBB/hari.

Tabel 5.12. Hasil post hoc LSD perbandingan rerata kadar TNF- α antar dua kelompok

Perbandingan kelompok	Perbedaan rerata	Nilai p
K1 vs K2	-22,6	<0,001*
K1 vs K3	-12,5	<0,001*
K1 vs K4	-5,0	<0,001*
K2 vs K3	10,1	<0,001*
K2 vs K4	17,6	<0,001*
K3 vs K4	7,5	<0,001*

*: perbedaan signifikan.

Grafik gambaran rerata dan perbandingan kadar TNF- α antar kelompok ditunjukkan Gambar 5.7.



Gambar 5.7. Diagram batang dan perbandingan rerata kadar TNF- α antar kelompok

5.1.4. Hasil Analisis Kadar IL-10

Kadar IL-10 setelah 14 hari perlakuan. Gambaran dan hasil analisis perbandingan rerata kadar IL-10 antar kelompok ditunjukkan pada Tabel 5.13.

Tabel 5.13. Rerata Kadar IL-10

	Kelompok				p-value
	K1 (n = 6)	K2 (n = 6)	K3 (n = 6)	K4(n = 6)	
Mean $\pm$ SD	96,8 $\pm$ 1,45	26,4 $\pm$ 1,12	52,8 $\pm$ 2,01	71,3 $\pm$ 2,16	
Shapiro wilk [^]	0,309	0,830	0,456	0,476	
Levene					0,330
One way anova					<0,001

Tabel 5.13 memperlihatkan bahwa tikus model induksi DTL yang hanya diberikan perlakuan DTL memiliki kadar IL-10 paling rendah, jauh lebih rendah daripada kadar IL-10 di tikus sehat, sedangkan rerata kadar IL-10 pada kelompok tikus model induksi DTL dan diberi ekstrak ikan gabus tampak lebih tinggi daripada di K2. Hasil analisis normalitas sebaran data menggunakan uji Shapiro Wilk diperoleh hasil normal pada tiap kelompok dengan nilai $p > 0,05$. Uji Levene juga didapatkan $p > 0,05$ ($p = 0,330$) menunjukkan varian data yang homogen. Analisis uji one way anova diperoleh rerata kadar IL-10 yang berbeda signifikan diantara keempat kelompok, dibuktikan dengan $p < 0,001$.

Analisis post hoc LSD didapatkan perbedaan rerata kadar IL-10 yang signifikan antar dua kelompok dengan nilai p masing-masing $< 0,001$ (Tabel 5.14).

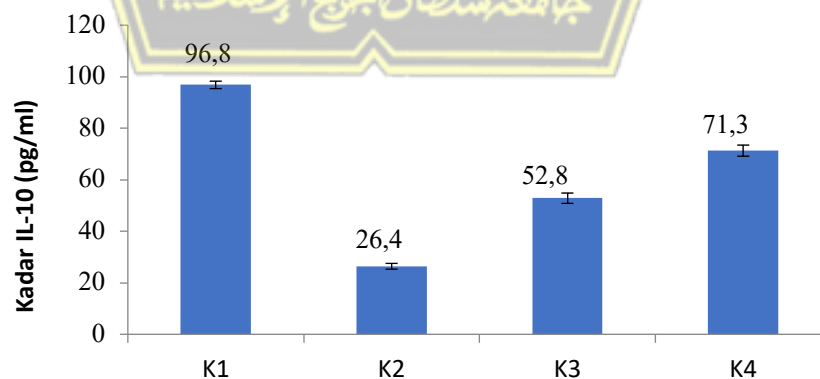
Tabel 5.14. Hasil post hoc LSD perbandingan rerata kadar IL-10 antar dua kelompok

Perbandingan kelompok	Perbedaan rerata	Nilai p
K1 vs K2	70,4	<0,001*
K1 vs K3	44,0	<0,001*
K1 vs K4	25,5	<0,001*
K2 vs K3	-26,4	<0,001*
K2 vs K4	-45,0	<0,001*
K3 vs K4	-18,5	<0,001*

*: perbedaan signifikan.

Rerata kadar IL-10 antara K1 dengan K2, K3 dan K4 berbeda signifikan. Rerata kadar IL-10 pada K3 dan K4 yang lebih tinggi dibandingkan K2 menandakan ekstrak ikan gabus dosis 150 dan 200 mg/kgBB/hari berpengaruh meningkatkan kadar IL-10 pada tikus model induksi DTL, dosis pemberian yang lebih tinggi menghasilkan efek peningkatan lebih besar. Namun efek pemberian ekstrak ikan gabus dalam dua dosis tersebut masih belum optimal karena kadar IL-10 yang didapat masih lebih rendah dari kadar IL-10 di K1.

Grafik gambaran rerata dan perbandingan kadar IL-10 antar kelompok ditunjukkan Gambar 5.8.



Gambar 5.8. Diagram batang dan perbandingan rerata kadar IL-10 antar kelompok

5.2. Pembahasan

Pemberian pemberian kuning telur puyuh pada penelitian ini mampu membuat model dislipidemia ditunjukkan dengan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan penurunan kadar HDL dibuktikan dengan abnormalitas profil lipid K2, K3 dan K4. Hal ini disebabkan karena kuning telur puyuh mengandung kolesterol yang sangat tinggi, yang bila dikonsumsi secara berlebihan dapat meningkatkan kadar kolesterol darah karena melebihi kapasitas regulasi homeostasis tubuh dalam menekan sintesis kolesterol endogen melalui jalur *Sterol Regulatory Element-Binding Protein* (SREBP) –HMG-CoA reduktase. Selain itu, kolesterol berlebih dapat mengalami oksidasi menjadi oxysterol yang bersifat proinflamasi dan atherogenik, sehingga memperparah dislipidemia dan stress oksidatif⁶⁵. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Yassir, *et. Al*⁶⁶ Bahwa induksi kuning telur puyuh 4ml/kgBB/hari selama 14 hari dapat meningkatkan kadar LDL, trigliserida, kolesterol total dan menurunkan HDL.

Pemberian ekstrak minyak ikan gabus (*Channa striata*) dapat menurunkan kadar LDL dan meningkatkan HDL. Hal tersebut terbukti bahwa ikan gabus secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total, LDL, Trigliserida, meningkatkan HDL pada K3 dan K4 dibanding dengan K1. Kandungan EPA, DHA serta asam oleat pada ikan gabus membantu menurunkan trigliserida dengan cara menekan ekspresi SREBP-1c sebagai regulator utama lipogenesis, aktivasi PPAR- γ untuk meningkatkan β -oksidasi asam lemak sehingga mengurangi akumulasi trigliserida dan menghambat

enzim *Diacylglycerol Acyltransferase* (DGAT) yang penting dalam sintesis trigliserida⁶⁷. EPA menurunkan LDL melalui pencegahan oksidasi dari LDL dan meningkatkan reseptor LDL di hepatosit. EPA dan DHA meningkatkan aktivitas enzim *Lecithin-Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) sehingga HDL menjadi lebih efektif dalam RCT⁶⁸. Hal tersebut sejalan oleh penelitian Dutta, *et al.*⁶⁹ yang menyatakan kandungan MUFA 64.34% dan PUFA sebesar 16.21% yang dapat memperbaiki dari kadar profil lipid.

Diet tinggi lemak mengakibatkan peningkatan TLR, TLR akan menginisiasi jalur sinyal intraseluler yang mengarah pada aktivasi NF- κ B. Aktivasi ini terjadi melalui adaptor protein MyD88, yang kemudian mengaktifkan serangkaian kinase seperti IRAK dan TRAF6, lalu fosforilasi I κ B, protein inhibitor NF- κ B. Setelah I κ B terdegradasi, NF- κ B dilepaskan dan berpindah ke nukleus untuk mengaktifkan ekspresi gen-gen proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β ⁷⁰. Induksi diet tinggi lemak berkaitan dengan tingkat inflamasi ditunjukkan oleh K1 memiliki kadar TNF- α paling rendah dibanding dengan K2, K3 dan K4. Teori ini didukung dengan penelitian oleh Hakim, *et al.*⁷¹ pada kelinci yang diinduksi dengan kolesterol selama 6 minggu dapat meningkatkan kadar TNF- α dan IL-1 β .

Pemberian ekstrak minyak ikan gabus pada tikus dengan diet tinggi lemak pada penelitian ini terbukti secara signifikan menurunkan kadar TNF- α . Hasil ini tampak dari kadar TNF- α di kelompok yang diberi ekstrak minyak ikan gabus 150 ml/kgBB/hari (K3) dan kelompok yang diberi ekstrak minyak ikan gabus 250ml/kgBB/ hari (K4) lebih rendah dibanding dengan

kelompok yang hanya diinduksi diet tinggi lemak di K2. Kadar TNF- α terendah terdapat pada kelompok kontrol (K1) yaitu sebesar $5,1 \pm 0,4$ pg/dl. Hasil tersebut dikarenakan pada kelompok kontrol tidak mendapat perlakuan induksi namun hanya mendapat pakan standar dan akuades. Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Hakim, *et al.*⁷¹ kelompok kontrol memiliki kadar TNF- α paling rendah dibanding dengan kelompok yang diberi diet tinggi kolesterol. Pemberian dosis yang lebih tinggi pada K4 menurunkan TNF- α secara signifikan ($p < 0,001$) dibanding dengan K3. Studi meta-regresi oleh Haryanto, *et al.* menunjukkan adanya hubungan yang bermakna secara dosis (*dose-dependent*) untuk TNF- α ($p = 0,02$) dimana dosis lebih tinggi memberikan penurunan yang lebih besar.

Ikan gabus sangat kaya akan berbagai manfaat dan jenis dari asam lemak, albumin, dan 15 jenis asam amino (7 esensial dan 8 non-esensial). Kandungan EPA dan DHA pada omega 3 mengubah Asam Arakidonat (AA) pada membran sel sehingga menurunkan sintesis prostaglandin E2 (PGE2) dan leukotriene B4 (LTB4) yang memiliki sifat pro-inflamasi menjadi *eicosanoids* & resolving yang bersifat antiinflamasi (PGE3, LTB5, resolving E1/D1) dan memodulasi PPAR- γ ⁷². Aktivasi PPAR- γ juga dibantu oleh kandungan *oleic acid* sebagai agonis PPAR- γ pada omega-9 yang dapat meningkatkan ekspresi I κ B α dan mengurangi fosforilasi I κ B kinase (IKK) sehingga menghambat aktivasi NF- κ B⁷³. Kandungan omega-6 *Gamma Linolenic Acid* (GLA) diubah menjadi *Dihomo- γ -Linolenic Acid* (DGLA) dan menghasilkan PGE1 yang memiliki sifat antiinflamasi, kemudian menekan

jalur *Phosphorylase Kinase-C* (PKC) dan menghambat NF- κ B⁷⁴. Penelitian pada tikus, diet dengan rasio omega-3 yang tinggi (dibanding rendah) menurunkan ekspresi TNF- α serum dan di hippocampus (otak), menunjukkan fokus rasio omega-3/omega-6 penting⁷⁵.

Kandungan asam amino pada ikan gabus didominasi oleh glisin, alanin, asam glutamat, asam aspartat, dan lisin. Kandungan tersebut dapat menurunkan kadar TNF- α melalui mekanisme yang sebagian besar bermuara pada penghambatan jalur transkripsi NF- κ B dan perbaikan status redoks sel. Glisin mengaktivasi reseptor ion Cl⁻ pada membran sel imun sehingga menurunkan influx kalsium dan menghambat aktivasi NF- κ B, sedangkan alanin dan asam glutamat menjadi prekursor pembentukan *glutathione* (GSH) yang meningkatkan kapasitas antioksidan dan mengurangi ROS pemicu inflamasi. Asam aspartat mendukung sintesis nukleotida dan meningkatkan enzim antioksidan seperti SOD, Catalase (CAT), dan GPx, sehingga menurunkan stres oksidatif yang menginduksi TNF- α , sementara lisin memodulasi jalur MAPK dan NF- κ B serta menghambat pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) yang bersifat proinflamasi. Kombinasi efek ini membuat sel imun dan hepatosit lebih tahan terhadap rangsangan inflamasi, sehingga ekspresi dan pelepasan TNF- α dapat ditekan^{76,77}. Studi eksperimental oleh Aidee, *et al.*⁷⁸ menunjukkan glisin menurunkan produksi TNF- α pada makrofag/Kupffer cells dan sel monosit yang diaktivasi LPS melalui inaktivasi jalur NF- κ B dan aksi glycinergic (GlyR). Studi terbaru mengenai asam aspartat berperan dalam mengatur

biogenesis TNF suplementasi aspartat atau transfer mitokondria dapat menekan produksi TNF pada model jaringan inflamasi. Ini menunjukkan aspartat bisa mengurangi sekresi TNF melalui perbaikan fungsi mitokondria/metabolisme⁷⁹.

Albumin pada ikan gabus memiliki ikatan hidrofobik untuk molekul LPS, dengan mengikat LPS albumin dapat mengurangi aktivitas TLR 4 di permukaan makrofag/monosit sehingga menghambat jalur MyD88 dan menurunkan produksi TNF- α . Penelitian yang dilakukan oleh Güell, *et al.*⁸⁰ menyatakan bahwa albumin memiliki sifat protektif terhadap kerusakan TNF- α pada model tikus yang memiliki kerusakan *liver*. Penelitian lain pada tikus Sprague-Dawley menunjukkan bahwa infus albumin, terutama bila dikombinasikan dengan diet tinggi protein (casein), menghasilkan penurunan signifikan kadar TNF- α , juga IL-1 dan CRP ($P < 0,05$)⁸¹.

Ekstrak ikan gabus memiliki *reverse effect* terhadap kadar IL-10. Penelitian ini menunjukkan K3 dan K4 memiliki nilai IL-10 lebih tinggi ($52,8 \pm 2,01$ pg/dl ; $71,3 \pm 2,16$ pg/dl) dibanding dengan K2 ($26,4 \pm 1,12$ pg/dl). Hasil ini berbanding terbalik dengan studi oleh Paliliewu, *et al.*⁸² suplementasi kapsul *Channa striata* 2 gram, tiga kali sehari selama 12 minggu secara signifikan menurunkan kadar TNF- α , IFN- γ , dan IL-10. Penurunan kadar IL-10 ini tidak menunjukkan berkurangnya efek antiinflamasi, melainkan sebagai konsekuensi dari penekanan efektif terhadap sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β . Dengan menurunnya stimulus inflamasi tersebut, kebutuhan tubuh untuk

mempertahankan kadar IL-10 dalam jumlah tinggi menjadi berkurang. Oleh karena itu, penurunan IL-10 dalam konteks ini dapat diinterpretasikan sebagai indikasi bahwa proses inflamasi telah berhasil dikendalikan, tanpa memerlukan kompensasi dari jalur antiinflamasi sekunder. Temuan ini memperkuat dugaan bahwa ekstrak *Channa striata* berperan sebagai agen imunomodulator yang bekerja secara langsung pada sumber inflamasi⁸³. Kadar IL-10 paling tinggi ditunjukkan oleh kelompok kontrol (K1) dengan nilai $96,8 \pm 1,45$ pg/dl, hal tersebut IL-10 bisa meningkat dalam kondisi fisiologis, terutama sebagai respon protektif tubuh terhadap perubahan atau stres ringan. Kenaikan ini biasanya sementara dan adaptif, serta menandakan mekanisme imun yang sehat sedang bekerja untuk menjaga keseimbangan⁸⁴.

Penelitian ini menggunakan subjek hewan (tikus wistar), sehingga hasilnya belum dapat langsung digeneralisasikan pada manusia. Kandungan ekstrak minyak ikan gabus tidak diketahui sehingga tidak bisa melihat kandungan yang paling besar. Pemberian DTL dilakukan sepanjang pemberian perlakuan sehingga menjadi kurang optimal. Penelitian dilakukan dalam waktu yang terbatas (14 hari perlakuan), sehingga efek jangka panjang belum dapat dikaji.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

- 6.1.1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak minyak ikan gabus terhadap HDL, LDL, TNF- α dan IL-10 pada tikus putih galur wistar jantan dengan diet tinggi lemak.
- 6.1.2. Kelompok yang diberi pakan standar memiliki rerata kadar HDL, kadar IL-10 paling tinggi dan kadar LDL, kadar TNF- α paling rendah.
- 6.1.3. Kelompok kontrol negatif memiliki rerata kadar HDL, kadar IL-10 paling rendah dan kadar LDL, kadar TNF- α paling tinggi.
- 6.1.4. Kelompok kontrol DTL dengan ekstrak minyak ikan gabus 150 mg/kgBB/hari memiliki rerata kadar HDL, IL-10 lebih rendah dan kadar LDL, kadar TNF- α lebih tinggi dibanding kelompok kontrol negatif.
- 6.1.5. Kelompok kontrol DTL dengan ekstrak minyak ikan gabus 250 mg/kgBB/hari memiliki rerata kadar HDL, IL-10 lebih rendah dan kadar LDL, kadar TNF- α lebih tinggi dibanding kelompok kontrol negatif.
- 6.1.6. Terdapat perbedaan signifikan terhadap kadar LDL, HDL, TNF- α , dan IL-10 antar kelompok kontrol negatif terhadap kelompok DTL dengan ekstrak minyak ikan gabus 150 mg/KgBB/hari dan

kelompok DTL dengan ekstrak minyak ikan gabus 250 mg/KgBB/hari.

6.2. Saran

- 6.2.1. Perlu memisahkan fase induksi dengan fase pemberian perlakuan .
- 6.2.2. Perlu dilakukan analisa kandungan ekstrak minyak ikan gabus.
- 6.2.3. Perlu dilakukan penelitian dengan periode yang lebih lama.



DAFTAR PUSTAKA

1. Pappan N, Rehman A. *Dyslipidemia.*; 2023.
2. Hidayatullah MAN, Gayatri SW, Pramono SD, Prema Hapsari Hidayati, Syamsu RF. Hubungan antara Dislipidemia dengan Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar. *Fakumi Medical*. 2022;2(5):359-367.
3. Meidayanti D. Manfaat Likopen Dalam Tomat Sebagai Pencegahan Terhadap Timbulnya Aterosklerosis. *Jurnal Medika Hutama*. 2021;02(03):2-6.
4. Masfufatun M, Tania POA, Raharjo LH, Baktir A. Kadar IL-6 dan IL-10 Serum pada Tahapan Inflamasi di Rattus norvegicus yang terinfeksi Candida albicans. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2018;30(1):19-23. doi:10.21776/ub.jkb.2018.030.01.4
5. Fajar U, Yanni M. Peran Lemak Epikardial Pada Penyakit Jantung Koroner Stabil. *Human Care Journal*. 2020;5(2):444. doi:10.32883/hcj.v5i2.780
6. Pandiangan M. Potensi Minyak Ikan Gabus (*Clarias sp.*) sebagai Sumber Asam Lemak Omega 3 dan 6. *Jurnal Riset Teknologi Pangan dan Hasil Pertanian (RETIPA)*. 2022;2:153161.
7. Virginia A, Rachmawati H, Riani C, Retnoningrum DS. Study of HMG-CoA Reductase Inhibition Activity of the Hydrolyzed Product of Snakehead Fish (*Channa striata*) Skin Collagen with 50 kDa Collagenase from *Bacillus licheniformis* F11.4. *Sci Pharm*. 2016;84(1):81-88. doi:10.3797/scipharm.ISP.2015.01
8. Panjaitan TFC, Fiddaroini S, Suprayitno E, Aulanni'am A, Hardoko H. Characterization and Antioxidant Activity Test of Snakehead Fish (*Channa striata*) Extract: Potential for Immune Enhancement and Inflammation Control. *Tropical Journal of Natural Product Research*. 2025;9(4):1691-1699. doi:10.26538/tjnpr/v9i4.44
9. Silva PS da, Mediano MFF, Silva GMS da, et al. Omega-3 supplementation on inflammatory markers in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: a randomized clinical study. *Nutr J*. 2017;16(1):36. doi:10.1186/s12937-017-0259-0
10. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. *Kementrian Kesehatan RI*. 2018;53(9):1689-1699.

11. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(10):689-700. doi:10.1038/s41569-021-00541-4
12. Kedokteran J, Kuala S, Hartono RI, Simanjuntak K. Efektivitas pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar kolesterol total pada tikus galur wistas (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2022;10:26-32. doi:10.24815/jks.v22i3.24062
13. Yassir A, Zulaikhah ST, Fasitasari M. The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Malondialdehyde and Superoxide Dismutase Levels (Experimental Studies in Dyslipidemic Rat Models). *International Journal of Multidisciplinary Research and Analysis*. 2023;6(9):4521-4526. doi:10.47191/ijmra/v6-i9-74
14. Anangga Haryanto, Endang Sri Lestari, Sigit Adi Prasetyo. The Role of *Channa striata* in Attenuating Inflammatory Markers (PCT, TNF- α , CRP) Following Intestinal Anastomosis in Hyperglycemic Rats: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2025;9(5):7242-7257. doi:10.37275/bsm.v9i5.1270
15. Kedokteran J, Kuala S, Hartono RI, Simanjuntak K. Efektivitas pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar kolesterol total pada tikus galur wistas (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. doi:10.24815/jks.v22i3.24062
16. Srimati M, Kusharto CM, Tanziha I, Suseno SH. Konsumsi Minyak Ikan Lele (*Clarias gariepinus*) yang diperkaya Omega 3 Memperbaiki *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan Kolesterol Total Pada Lansia. *Jurnal Gizi dan Pangan*. 2017;12(2):117-122. doi:10.25182/jgp.2017.12.2.117-122
17. Mohamad Isa II, Abu Bakar S, Md Tohid SF, Mat Jais AM. *Channa striatus* cream down-regulates tumour necrosis factor (TNF)- α gene expression and alleviates chronic-like dermatitis in mouse model. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:469-474. doi:10.1016/j.jep.2016.10.033
18. Hakim MN, Yee PC, Cheema MS, Keong YY, Ahmad Z. Anti-atherogenic effect of *Channa striatus* fish extract in high cholesterol-fed rabbits. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2024;23(7):1083-1092. doi:10.4314/tjpr.v23i7.6
19. van Loo G, Bertrand MJM. Death by TNF: a road to inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):289-303. doi:10.1038/s41577-022-00792-3
20. Rohleder N. Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-Alpha). In: *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer International Publishing; 2020:2280-2281. doi:10.1007/978-3-030-39903-0_72

21. Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (Tnf- α) in autoimmune disease and current tnf- α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):1-16. doi:10.3390/ijms22052719
22. Carlini V, Noonan DM, Abdalalem E, et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Front Immunol.* 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1161067
23. Oktariana D, Saleh I, Hafy Z, Liberty IA, Salim EM, Legiran L. *The Role of Interleukin-10 in Leprosy: A Review.* Vol 2022. <http://www.ijl.org.in>
24. Nugraheni B, Cahyani IM, Herlyanti K. Efek Pemberian Glukomanan Umbi Porang (*Amorphophallus oncophyllus* Prain ex Hook. F.) terhadap Kadar Kolesterol Total Darah Tikus yang Diberi Diet Tinggi Lemak. *e-Publikasi Fakultas Farmasi.* 2014;11(2):32-36.
25. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bull Natl Res Cent.* 2019;43(1):187. doi:10.1186/s42269-019-0227-2
26. Satrianugraha D. *Perbandingan Efektivitas Ekstrak Angkak (Monascus Purpureus) Dan Simvastatin Terhadap Penurunan Kolesterol Total, LDL Dan HDL Pada Tikus Putih Jantan (Rattus Novergicus) Galur Sprague Dawley Dengan Hi.*
27. Azemi NA, Azemi AK, Abu-Bakar L, Sevakumaran V, Muhammad TST, Ismail N. Effect of Linoleic Acid on Cholesterol Levels in a High-Fat Diet-Induced Hypercholesterolemia Rat Model. *Metabolites.* 2023;13(1). doi:10.3390/metabo13010053
28. Ariadi H, Soeprapto H, Sihombing JL, Khairina W, Khristanto A. Strategi pengembangan budi daya ikan pada keramba adaptif di wilayah pesisir: Studi kasus di Kota Pekalongan. *Buletin Ilmiah Marina Sosial Ekonomi Kelautan dan Perikanan.* 2023;9(1):27-35.
29. Silaban R. Karakteristik Albumin Ikan Gabus (*Channa striata*) Dan Potensinya Sebagai Penyembuh Luka: Mini Review Characteristics of Snakehead Fish (*Channa striata*) Albumin and Its Potential as a Wound Healer: Mini Review. *Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan.* 2024;23(1):21-34. doi:10.31941/penaakuatika.xXXXx
30. Anggraeni S, Setyaningrum T, Listiawan MY. *Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) Sebagai Petanda Stres Oksidatif Pada Berbagai Derajat Akne Vulgaris (Significant Different Level of Malondialdehyde (MDA) as Oxydative Stress Marker in Severity Groups of Acne Vulgaris).*

31. Kesehatan Gigi J, Arbyta Putri W, Christiono S, Fathurrahman H. The Effect of Consumption of Marine Fish Nanoparticles on the Hardness of Teeth Enamel in Mice (*Mus Musculus*). Published online 2021:109-114. <http://ejournal.poltekkes-smg.ac.id/ojs/index.php/jkg/index>
32. Faizah AK, Kresnamurti A. Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research Evaluation of Antiinflammatory Activity of Marine Omega-3 in Rats. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research (IDJPCR)*. 2019;02(2):1-05.
33. Sukarsa DR. *Buletin Teknologi Hasil Perikanan*. Studi Aktivitas Asam Lemak Omega-3 Ikan Laut Pada Mencit Sebagai Model Hewan Percobaan (*A Study of Activity of Omega-3 Fatty Acid of Some Marine Fish in Mice as the Experimental Animals*).
34. Azizah RN, Putra B, Tobis R. Aktivitas Hipolipidemik Ekstrak Etanol Herba Krokot (*Portulaca oleracea L.*) Pada Tikus Obesitas dengan Parameter Trigliserida. Vol 10.; 2018.
35. Kedokteran J, Kuala S, Hartono RI, Simanjuntak K. Efektivitas pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar kolesterol total pada tikus galur wistas (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. doi:10.24815/jks.v22i3.24062
36. Zahrotun Nisa F, Probosari E, Yudi Fitranti D. Hubungan Asupan Omega-3 dan Omega-6 dengan Kadar Trigliserida pada Remana 15-18 Tahun. <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/jnc>
37. Arief H, Aris M, Bagian W, et al. *Peranan Stres Oksidatif Pada Proses Penyembuhan Luka*. Vol 5.
38. Maulidia M, Wibowo JW, Sumarawati T. Effect of Virgin Coconut Oil Administration to Increase HDL, Decrease LDL and IL-6 in Hypercholesterol Male Wistar Rats. *Indonesian Journal of Medicine*. 2022;7(4):471-478. doi:10.26911/theijmed.2022.07.04.12
39. Agung LR. Pengaruh Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Kadar Trigliserida Dan Kolesterol Total Darah Pada Penderita Dislipidemia. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2021;10(2):408-412. doi:10.35816/jiskh.v10i2.617
40. *PENGELOLAN DISLIPIDEMIA DI INDONESIA 2020*.
41. Akbari Ganie R, Pasha Ketaren A, Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan R, Kardiologi FKUSU D, Malik Medan Rsupha. *Karangan Asli Perbedaan Kadar Interleukin-6 Pada Pasien Dengan Dan Tanpa Stenosis Koroner Signifikan*.

42. Yu GJ, Choi IW, Kim GY, et al. Anti-inflammatory potential of saponins derived from cultured wild ginseng roots in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int J Mol Med*. 2015;35(6):1690-1698. doi:10.3892/ijmm.2015.2165
43. Jim EL, Kardiologi B, Kedokteran D, Fakultas V, Universitas K, Manado SR. Metabolisme Lipoprotein.
44. I Made Subhawa Harsa. Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak terhadap Profil Lemak Darah Tikus Putih (*Rattus novvergicus*); 2017.
45. Masruroh S, Nur Setia Restuti A, Kesehatan J, Negeri Jember P. Pengaruh Kombinasi Sari Jambu Biji Merah Dan Buah Naga Merah Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Putih Hiperkolesterolemia. Vol 4.; 2023.
46. Isdadiyanto S, Sitasiwi AJ, Mardiaty SM, Rais JJ. Profil Lipid Tikus (*Rattus Norvegicus* L.) Hiperlipidemia Setelah Terpapar Ekstrak Etanol Biji Mahoni (*Swietenia Mahagoni*) *Lipid Profile of Rat (Rattus Norvegicus L.) Hyperlipidemic After Exposure Ethanol Extract of Mahogany Seeds (Swietenia Mahagoni)*.; 2024.
47. Rai V. High-Fat Diet, Epigenetics, and Atherosclerosis: A Narrative Review. *Nutrients*. 2024;17(1):127. doi:10.3390/nu17010127
48. Toporkova YY, Fatykhova VS, Gogolev Y V., Khairutdinov BI, Mukhtarova LS, Grechkin AN. Epoxyalcohol synthase of *Ectocarpus siliculosus* . First CYP74-related enzyme of oxylipin biosynthesis in brown algae. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017;1862(2):167-175. doi:10.1016/j.bbalip.2016.11.007
49. Pizzini A, Lunger L, Demetz E, et al. *The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review*. *Nutrients*. 2017;9(10):1099. doi:10.3390/nu9101099
50. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: *Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation*. *Nutrients*. 2018;10(11):1564. doi:10.3390/nu10111564
51. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. *Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans*. In: ; 2021:167-187. doi:10.1007/978-3-030-74180-8_10
52. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023-. doi:10.1038/sigtrans.2017.23

53. Ju Z, Su M, Li D, et al. *An Algal Metabolite-Based PPAR- γ Agonist Displayed Anti-Inflammatory Effect via Inhibition of the NF- κ B Pathway.* *Mar Drugs*. 2019;17(6):321. doi:10.3390/md17060321
54. Wiyarta E, Kusmardi K, Hanafi Midoen Y. *Effect of Omega-3-Rich Fish Oil on TNF- α Expression in Mice's Colonic Tissue Induced with Azoxymethane (AOM) and Dextran Sodium Sulphate (DSS).* *Res J Pharm Technol*. Published online July 29, 2022:3179-3184. doi:10.52711/0974-360X.2022.00532
55. Govindarajulu M, Pinky PD, Bloemer J, Ghanei N, Suppiramaniam V, Amin R. *Signaling Mechanisms of Selective PPAR γ Modulators in Alzheimer's Disease.* *PPAR Res*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/2010675
56. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5028. doi:10.3390/ijms20205028
57. Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. *Use of Mice as Experimental Animals In Laboratories That Refer to The Principles of Animal Welfare: Literature Review.* *Indonesia Medicus Veterinus*. 2021;10(1):134-145. doi:10.19087/imv.2020.10.1.134
58. Ravaut G, Légiot A, Bergeron KF, Mounier C. *Monounsaturated Fatty Acids in Obesity-Related Inflammation.* *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):330. doi:10.3390/ijms22010330
59. Li H, Ruan XZ, Powis SH, et al. *EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: Evidence for a PPAR- γ -dependent mechanism.* *Kidney Int*. 2021;67(3):867-874. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00151.x
60. Videla LA, Valenzuela R, Del Campo A, Zúñiga-Hernández J. *Omega-3 Lipid Mediators: Modulation of the M1/M2 Macrophage Phenotype and Its Protective Role in Chronic Liver Diseases.* *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15528. doi:10.3390/ijms242115528
61. Ratra Furi dan Arifah Sri Wahyuni P. Pengaruh Ekstrak Etanol Jamur Lingzhi (*Ganoderma lucidum*) terhadap Kadar HDL pada Tikus Dislipidemia *Effect of Ethanolic Extract of Lingzhi Fungus on HDL Level in Dislipidemic Rats*. Vol 12.; 2021.
62. Galuh Riesanti D, Padaga MC, Herawati. Kadar HDL, Kadar LDL dan Gambaran Histopatologi Aorta Pada Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia Dengan Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*). Published 2020.

63. Kurniawaty E, Febe F, Gaol L, Kurniati I, Andriani S, Rahmanisa S. *Effect of Giving Ethanol Jengkol Seeds (Pithecellobium Lobatum Benth.) on The Improvement of Ureum and Creatinine Levels of White Rat*. Vol 11.; 2020.
64. Listianasari Y, Dirgahayu P, Wasita B, Magna A, Nuhriawangsa P. Efektivitas Pemberian Jus Labu Siam [*Sechium Edule*] terhadap Profil Lipid Tikus [*Rattus Novergicus*] Model Hiperlipidemia (*The Effectiveness of Squash [Sechium Edule] Juice Administration on The Lipid Profile of Hyperlipidemia Model-Rat [Rattus Novergicus]*).
65. Shimano H, Sato R. *SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology divergent pathophysiology*. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(12):710-730. doi:10.1038/nrendo.2017.91
66. Yassir A, Zulaikhah ST, Fasitasari M. *The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Malondialdehyde and Superoxide Dismutase Levels (Experimental Studies in Dyslipidemic Rat Models)*. *International Journal of Multidisciplinary Research and Analysis*. 2023;6(9):4521-4526. doi:10.47191/ijmra/v6-i9-74
67. Li N, Li X, Ding Y, et al. *SREBP Regulation of Lipid Metabolism in Liver Disease, and Therapeutic Strategies*. *Biomedicines*. 2023;11(12). doi:10.3390/biomedicines11123280
68. Gao H, Wu J, Sun Z, et al. *Influence of lecithin cholesterol acyltransferase alteration during different pathophysiologic conditions: A 45 years bibliometrics analysis*. *Front Pharmacol*. 2022;13:1062249. doi:10.3389/fphar.2022.1062249
69. Dutta M, Dutta P. *Fatty Acid Profile and Monthly Variation of Total Fatty Acid and Lipid Obtained From The Oil of Stripped Snakehead (Channa striata)*. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. Published online September 16, 2020:56-59. doi:10.22159/ijap.2020v12i6.39305
70. Kawasaki T, Kawai T. *Toll-Like Receptor Signaling Pathways*. *Front Immunol*. 2014;5. doi:10.3389/fimmu.2014.00461
71. Hakim MN, Yee PC, Cheema MS, Keong YY, Ahmad Z. *Anti-atherogenic effect of Channa striatus fish extract in high cholesterol-fed rabbits*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2024;23(7):1083-1092. doi:10.4314/tjpr.v23i7.6
72. Calder PC. *n -3 Fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions*. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2020;72(3):326-336. doi:10.1017/S0029665113001031
73. Santamarina AB, Pisani LP, Baker EJ, et al. *Anti-inflammatory effects of oleic acid and the anthocyanin keracyanin alone and in combination: effects*

- on monocyte and macrophage responses and the NF- κ B pathway. *Food Funct.* 2021;12(17):7909-7922. doi:10.1039/D1FO01304A
74. Mustonen AM, Nieminen P. *Dihomo- γ -Linolenic Acid (20:3n-6)—Metabolism, Derivatives, and Potential Significance in Chronic Inflammation.* *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2116. doi:10.3390/ijms24032116
 75. Grundy T, Toben C, Jaehne EJ, Corrigan F, Baune BT. *Long-term omega-3 supplementation modulates behavior, hippocampal fatty acid concentration, neuronal progenitor proliferation and central TNF- α expression in 7 month old unchallenged mice.* *Front Cell Neurosci.* 2024;8:399. doi:10.3389/fncel.2014.00399
 76. Romero-Nava R, Alarcón-Aguilar FJ, Giacomán-Martínez A, et al. *Glycine is a competitive antagonist of the TNF receptor mediating the expression of inflammatory cytokines in 3T3-L1 adipocytes.* *Inflammation Research.* 2021;70(5):605-618. doi:10.1007/s00011-021-01462-1
 77. Huang TL, Wu CC, Yu J, Sumi S, Yang KC. *l-Lysine regulates tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-3 expression in human osteoarthritic chondrocytes.* *Process Biochemistry.* 2019;51(7):904-911. doi:10.1016/j.procbio.2016.04.009
 78. Aguayo-Cerón KA, Sánchez-Muñoz F, Gutierrez-Rojas RA, et al. *Glycine: The Smallest Anti-Inflammatory Micronutrient.* *Int J Mol Sci.* 2023;24(14). doi:10.3390/ijms241411236
 79. Bickler SW, Cauvi DM, Gilbert JA, et al. *Aspartate Is A Determinant of TNF- α Biogenesis in Sub-Saharan Africa: Insight Into the Pathogenesis of Noncommunicable Diseases.* *FASEB Journal.* 2025;39(11). doi:10.1096/fj.202500738R
 80. Duran-Güell M, Flores-Costa R, Casulleras M, et al. *Albumin protects the liver from tumor necrosis factor α -induced immunopathology.* *The FASEB Journal.* 2021;35(2). doi:10.1096/fj.202001615RRR
 81. Utariani A, Rahardjo E, Perdanakusuma DS. *Effects of Albumin Infusion on Serum Levels of Albumin, Proinflammatory Cytokines (TNF- α , IL-1, and IL-6), CRP, and MMP-8; Tissue Expression of EGRF, ERK1, ERK2, TGF- β , Collagen, and MMP-8; and Wound Healing in Sprague Dawley Rats.* *Int J Inflam.* 2020;2020:1-13. doi:10.1155/2020/3254017
 82. Paliliewu N, Datau E, Matheos J, Surachmanto E. *Channa striatus capsules induces cytokine conversion in pulmonary tuberculosis patients.* *J Exp Integr Med.* 2023;3(3):237. doi:10.5455/jeim.230513.or.076

83. Lee VLL, Choo BKM, Norazit A, Noor SM, Shaikh MF. *Channa striatus* in inflammatory conditions: A systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.1076143
84. Cabral-Santos C, de Lima Junior EA, Fernandes IM da C, et al. *Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review*. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):9956-9965. doi:10.1002/jcp.27920

