

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT SALAK
(*Salacca zalacca*) TERHADAP KOLESTEROL TOTAL
(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi
Diet Tinggi Lemak)

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Intan Marlinda

30102100108

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2025

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT SALAK

(*Salacca zalacca*) TERHADAP KOLESTEROL TOTAL

(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi

Diet Tinggi Lemak)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Intan Marlinda

30102100108

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 18 November 2025

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Anggota Tim Pembimbing I

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

Anggota Tim Penguji I

dr. Sampurna, M.Kes

Anggota Tim pembimbing II

dr. Hesty Wahyuningsih, M.Si, Med

Anggota Tim Penguji II

dr. Mohamad Riza, M.Si

Semarang, 18 November 2025



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama: Intan Marlinda

NIM: 30102100108

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT SALAK
(*Salacca zalacca*) TERHADAP KOLESTEROL TOTAL
(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi
Diet Tinggi Lemak)”**

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

Semarang, 12 November 2025



Intan Marlinda

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirrabbilamin, puji syukur kehadirat Allah SWT atas semua anugerah dan Rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT SALAK (*Salacca zalacca*) TERHADAP KOLESTEROL TOTAL (Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak)**” ini dapat terselesaikan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Dr.dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK dan dr. Hesty Wahyuningsih M.Si.Med selaku dosen pembimbing I dan dosen pembimbing II yang bersedia meluangkan waktu untuk mengarahkan, memberikan saran dan dukungan agar penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan lancar.

3. dr. Sampurna, M.Kes dan dr. Mohamad Riza, M.Si selaku dosen penguji I dan dosen penguji II yang telah meluangkan waktu untuk mengarahkan, memberi saran dan masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Kedua orang tua saya, Bapak Sumarno dan Ibu Ngatini (Almh) terima kasih telah kerja keras tanpa lelah untuk menghidupi penulis dengan memberikan dukungan, doa serta nasihat sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi.
5. Saudara saya, Endang Martiningsih, Bekti Setiawan, Ratna Indah Permatasari yang selalu memberikan dukungan, doa serta semangat tiada henti sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Staff Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi PAU UGM Yogyakarta yang telah membantu penulis dalam pelaksanaan penelitian ini dan semua pihak yang terlibat dan berjasa dalam membantu penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam menulis skripsi ini dan masih jauh dari kata sempurna, penulis memohon maaf atas segala kekurangan dan kesalahan yang mungkin pernah dibuat. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun pembaca serta dalam mengembangkan ilmu kedokteran.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
INTISARI.....	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
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kolesterol Total	6
2.1.1 Definisi Kolesterol	6
2.1.2 Metabolisme Kolesterol	7
2.1.3 Metode Pemeriksaan Kolesterol Total	10
2.1.4 Faktor yang Memengaruhi Kadar Kolesterol Total.....	11
2.1.5 Definisi Hiperkolesterolemia	13
2.1.6 Etiologi Hiperkolesterolemia	14
2.1.7 Patogenesis Hiperkolesterolemia	17
2.2 Salak	20

2.2.1	Taksonomi Salak	20
2.2.2	Morfologi Salak	21
2.2.3	Kandungan Kulit Salak	21
2.2.4	Khasiat Kulit Salak	27
2.3	Telur Puyuh sebagai Induksi Diet Tinggi Lemak	30
2.4	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Wistar Sebagai Hewan Coba	31
2.4.1	Taksonomi	31
2.5	Hubungan Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Salak terhadap Kadar Kolesterol Total pada Tikus Putih Hiperkolesterolemia	32
2.6	Kerangka Teori	36
2.7	Kerangka Konsep	37
2.8	Hipotesis	37
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	38
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	38
3.2	Variabel dan Definisi Operasional.....	40
3.2.1	Variabel Penelitian	40
3.2.2	Definisi Operasional.....	40
3.3	Populasi dan Sampel.....	41
3.3.1	Populasi.....	41
3.3.2	Sampel.....	41
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	43
3.4.1	Instrumen penelitian.....	43
3.4.2	Bahan penelitian.....	44
3.5	Cara penelitian.....	44
3.6	Alur Penelitian.....	51
3.7	Tempat dan waktu penelitian.....	52
3.8	Analisis Hasil.....	52
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	53
4.1	Hasil Penelitian.....	53
4.2	Pembahasan	55

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	60
5.1 Kesimpulan.....	60
5.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62
LAMPIRAN	68



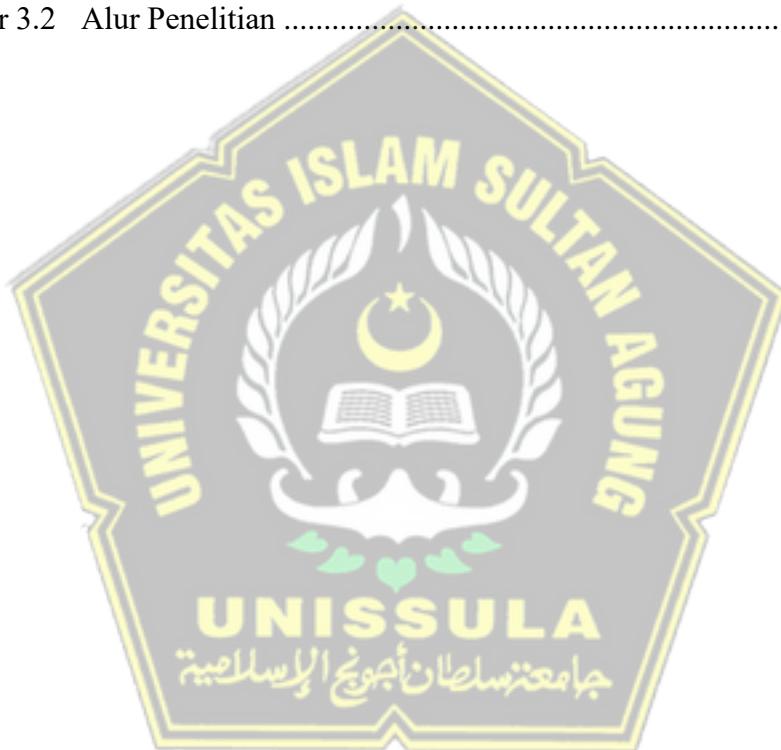
DAFTAR TABEL

Tabel. 2.1 Nilai Kadar Kolesterol 7



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur Kolesterol	6
Gambar 2.2	Transport kolesterol.....	10
Gambar 2.3	Salak Pondoh.....	20
Gambar 2.4	Kerangka Teori	36
Gambar 2.5	Kerangka Konsep	37
Gambar 3.1	Skema Rancangan Penelitian	38
Gambar 3.2	Alur Penelitian	51



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Penelitian kadar T kolesterol.....	68
Lampiran 2.	Hasil Perhitungan Rata-rata jumlah kadar kolesterol total dan standar deviasi dengan uji deskriptif	69
Lampiran 3.	Hasil Uji Normalitas, Homogeitas, Oneway Anova, Dan Post Hoc Lsd.	71
Lampiran 4.	Ethical Clereance.....	73
Lampiran 5.	Surat Keterangan Bebas Peminjaman Laboratorium	74
Lampiran 6.	Surat Keterangan Penelitian	79
Lampiran 7.	Dokumentasi Penelitian.....	80



DAFTAR SINGKATAN

CHOD	: <i>Cholesterol Oxidase</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
GPx	: Glutation Peroksidase
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HMG KoA	: <i>Hidroksil Metil Glutaril KoA</i>
IDL	: <i>Intermediat-Density Lipoprotein</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
PAP	: <i>Para Aminoantipirin</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
POCT	: <i>Point of Care Testing</i>
PSPG	: Pusat Studi Pangan dan Gizi
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoksid Dismutase</i>
VLDL	: <i>Very Low-Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

INTISARI

Hiperkolesterolemia merupakan kelainan metabolisme lemak yang ditandai adanya peningkatan kadar kolesterol total. Hiperkolesterolemia dapat memicu terjadinya aterosklerosis, yang merupakan faktor risiko stroke dan penyakit jantung koroner. Salah satu pengendalian hiperkolesterolemia dapat menggunakan kulit salak yang mengandung flavonoid. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar kolesterol total tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

Penelitian eksperimental dengan *post test only control group design* menggunakan sampel 30 ekor tikus jantan galur wistar, terbagi menjadi 5 kelompok secara acak. K1 (kelompok normal), K2 (kelompok kontrol negatif diinduksi diet tinggi lemak), K3 (kelompok kontrol positif diberi simvastatin), K4 (kelompok perlakuan 1 diberi ekstrak kulit salak dosis 200 mg/200gBB/hari), K4 (kelompok perlakuan 2 diberi ekstrak kulit salak dosis 400 mg/200gBB/hari). Perlakuan selama 22 hari. Data kadar kolesterol total dianalisis menggunakan uji *shapiro wilk, levene's test, One Way Anova*, dilanjutkan uji *Post Hoc LSD*.

Rerata kadar kolesterol total (mg/dL) pada K1 = $93,85 \pm 2,87$; K2 = $205,87 \pm 3,99$; K3 = $107,37 \pm 4,11$; K4 = $125,13 \pm 3,46$; K5 = $104,92 \pm 3,28$. Uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p < 0,001$. Hasil uji *Post Hoc LSD* didapatkan perbedaan signifikan kadar kolesterol total pada K1 dengan K2, K3, K4, K5 ($p < 0,001$) namun, tidak terdapat perbedaan signifikan antara K3 dengan K5 ($p = 0,245$).

Kesimpulannya, terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

Kata kunci: Kulit salak, Kolesterol total



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperkolesterolemia merupakan kelainan metabolisme lemak yang ditandai adanya peningkatan kadar kolesterol total dalam darah (Solihah & Haris, 2019). Kadar kolesterol tinggi menyebabkan terjadinya aterosklerosis yang menghambat aliran darah dan menyumbat pembuluh darah. Penyumbatan pembuluh darah dapat menyebabkan penyakit jantung koroner dan stroke (Arifah *et al.*, 2022). Selain obat kimia, pengendalian hiperkolesterolemia dapat menggunakan tanaman atau herbal yang mengandung flavonoid, salah satunya adalah salak (*Salacca zalacca*) (Joshua & Sinuraya, 2018). Kulit buah salak mengandung flavonoid, alkaloid, polifenolat, kuinon, tannin, triterpenoid, asam klorogenat, dan steroid. Kulit buah salak kaya flavonoid memiliki aktivitas antioksidan, menurunkan kadar kolesterol, antidiabetes, dan meningkatkan sistem imun (Robbiyan *et al.*, 2021). Flavonoid bekerja sebagai inhibitor enzim *HMG-CoA reduktase* sehingga sintesis kolesterol menurun (Nuralifah *et al.*, 2019). Sejauh ini penelitian tentang pengaruh ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar kolesterol masih terbatas.

Prevalensi hiperkolesterolemia di dunia sekitar 45%, di Asia Tenggara sekitar 30% dan di Indonesia 35%. Menurut *World Health Organization* (WHO) prevalensi hiperkolesterolemia di Amerika Serikat sekitar 48% dan Eropa berkisar 54%. peningkatan angka kematian penyakit tidak menular

pada tahun 2016 pada *cardiovascular disease* yang mencapai angka 17,9 juta kematian (WHO, 2018). Statistik dunia menyatakan bahwa 45% dari 9,4 juta kematian disebabkan oleh *heart coronary disease*. Prevalensi Penyakit Jantung di indonesia mencapai 1,5% pada penduduk semua umur (Rachmawati *et al.*, 2021). Dunia terdapat lebih dari 16% kasus stroke mengenai populasi usia 15-49 tahun dan lebih dari 62% pada usia di bawah 70 tahun. Penyakit stroke pada laki – laki sebanyak 47% dan 53% pada perempuan setiap tahunnya. Angka kematian stroke secara global per tahunnya dilaporkan sebesar 6,5 juta orang. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2018 oleh Kementerian Kesehatan RI, prevalensi stroke adalah sebesar 10,9%. Sebanyak 713.783 orang menderita stroke setiap tahunnya. Prevalensi hiperkolesterolemia Indonesia pada kelompok usia 25-34 tahun adalah 9,3% dan meningkat sesuai dengan pertambahan usia hingga 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun (Lainsamputty & Gerungan, 2022). Salah satu pilihan obat standart yang digunakan sebagai anti hiperkolesterolemia adalah golongan statin, yaitu simvastatin. Golongan statin bekerja dengan menghambat secara kompetitif *koenzim 3-hidroksi-3-metilglutaril (HMG KoA) reduktase*, dan obat ini memiliki efektifitas yang lebih baik dari obat hiperkolesterolemia lainnya dalam menurunkan kadar kolesterol (Mahwal *et al.*, 2022).

Kulit salak diyakini memiliki kandungan antioksidan yang tinggi sehingga dapat menjadi salah satu alternatif dalam pengobatan hiperkolesterolemia. Flavonoid ekstrak etanol daun afrika dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus hiperkolesterolemia (Joni *et al.*, 2018).

Flavonoid akar parang romang dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus hiperkolesterolemia (Rusdi *et al.*, 2018). Flavonoid dapat menurunkan kolesterol hepatis dan kadar lipoprotein kolesterol plasma dengan menurunkan aktivitas sintesis *enzim HMG-KoA reduktase* dan meningkatkan aktivitas kolesterol α -hidroksilase (Girsang, 2020). Flavonoid dapat mencegah terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS) karena memiliki efek antioksidan, baik secara langsung maupun tidak langsung. Radikal superokside dan peroxynitrite dapat ditangkap oleh flavonoid secara langsung. Kemampuan flavonoid mereduksi peroxynitrite berkaitan dengan efek vasorelaksasi pembuluh darah sehingga memiliki efek sebagai pencegahan penyakit kardiovaskuler. (Parwata, 2016). Salak pondoh (*Salacca zalacca*) merupakan komoditas unggulan dan keberadaannya sangat berlimpah di Kabupaten Sleman, akan tetapi pemanfaatan kulit buah salak pondoh masih sangat minim dan sering hanya dibuang sebagai limbah. Pemanfaatan kulit dari buah salak pondoh yang telah dilakukan saat ini kebanyakan hanyalah menghasilkan berupa kerajinan gerabah ataupun tas, dan untuk penelitian terkait kesehatan masih terbatas (Dhaneswari *et al.*, 2015).

Berdasarkan uraian di atas, flavonoid dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus hiperkolesterolemia, namun sampai sekarang penelitian mengenai pengaruh ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar kolesterol total tikus yang diinduksi diet tinggi lemak masih terbatas, sehingga masih perlu dilakukan penelitian. Penggunaan tikus sebagai hewan

coba sudah banyak dilakukan karena memiliki kemiripan dengan manusia dalam hal fisiologi, anatomi, nutrisi, patologi, metabolisme dan lazim digunakan dalam penelitian mengenai kadar kolesterol (Harini & Astirin, 2020). Etanol sering digunakan dalam pembuatan ekstrak karena relatif aman dan diperbolehkan menurut peraturan pemerintah, dapat melarutkan hampir semua metabolit sekunder yang terkandung dalam simplisia (Endah, 2017).

1.2 Rumusan Masalah

“Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar kolesterol total tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui rerata kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diberi pakan standar + aquadest.

1.3.2.2 Mengetahui rerata kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.3.2.3 Mengetahui rerata kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan diberi simvastatin dosis 0,18 mg/200gBB.

1.3.2.4 Mengetahui rerata kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dengan dosis 200 mg/200gBB/hari

1.3.2.5 Mengetahui rerata kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dengan dosis 400 mg/200gBB/hari

1.3.2.6 Menganalisis perbedaan rerata kadar kolesterol total antar kelompok penelitian

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Menambah pengetahuan dan pengembangan ilmu pengetahuan terkait efek pemberian ekstrak kulit salak yang mengandung flavonoid.

1.4.2 Manfaat Praktis

Diharapkan dari penelitian ini dapat memberikan informasi tambahan kepada peneliti yang ingin melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekstrak kulit salak sebagai anti kolesterol.

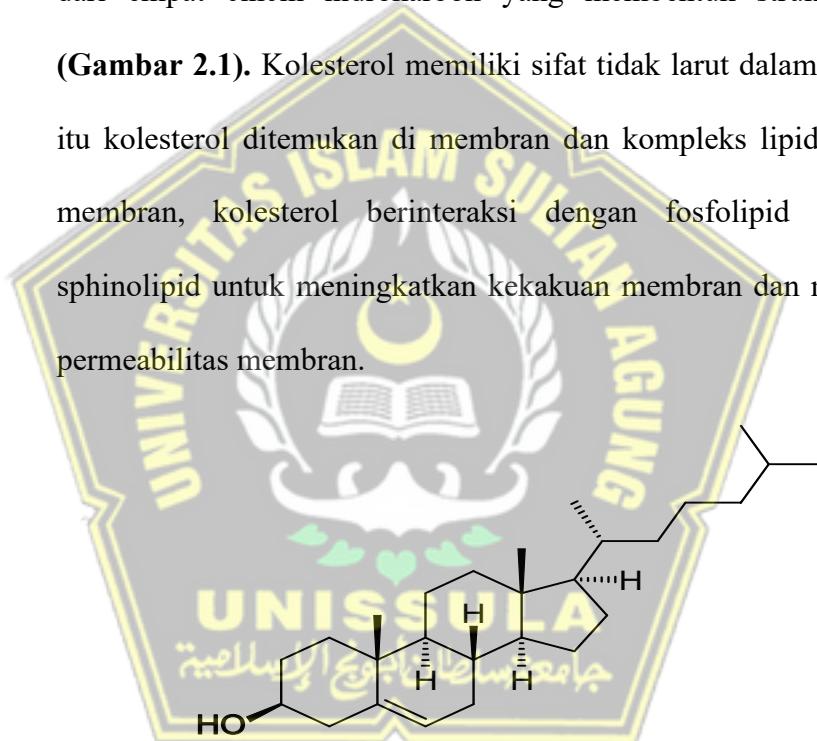
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kolesterol Total

2.1.1 Definisi Kolesterol

Kolesterol merupakan lipid dengan struktur unik yang terdiri dari empat cincin hidrokarbon yang membentuk struktur steroid (**Gambar 2.1**). Kolesterol memiliki sifat tidak larut dalam air, karena itu kolesterol ditemukan di membran dan kompleks lipid. Di dalam membran, kolesterol berinteraksi dengan fosfolipid dan rantai sphingolipid untuk meningkatkan kekakuan membran dan mengurangi permeabilitas membran.



Gambar 2.1 Struktur Kolesterol

Asupan kolesterol yang tinggi dapat mempengaruhi profil lipid yaitu meningkatkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan penurunan HDL (Prameswari, 2021). Kadar keseluruhan kolesterol total yang beredar di dalam darah akan diangkut oleh suatu molekul pembawa yaitu lipoprotein (sri, 2015).

Kolesterol total adalah keseluruhan jumlah kolesterol yang ditemukan dalam darah, terdiri dari LDL, HDL, dan 20% Trigliserida. (Siddiqui, 2023). Kolesterol dapat bersumber dari makanan seperti kuning telur, seafood, dan jeroan. Konsumsi makanan sumber kolesterol tinggi secara berlebihan dapat mengakibatkan peningkatan kolesterol darah yang dikenal sebagai hiperkolesterolemia (Fahreza et al., 2020). Menurut dari NCEP ATP III nilai kadar kolesterol total adalah :

Kadar Kolesterol Total	Mg/dL
Normal	<200
Batas Tinggi (Borderline)	200-239
Tinggi	≥ 240

Tabel. 2.1 Nilai Kadar Kolesterol

2.1.2 Metabolisme Kolesterol

Kolesterol merupakan komponen esensial dalam tubuh yang berperan dalam pembentukan membran sel, sintesis hormon steroid, dan produksi asam empedu. Namun, kadar kolesterol total yang tinggi dalam darah dikaitkan dengan berbagai penyakit kardiovaskular, termasuk aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Kolesterol dalam tubuh berasal dari dua sumber utama, yaitu sintesis endogen di hati dan asupan eksogen dari makanan (Neely, 2016).

Metabolisme kolesterol melibatkan berbagai jalur, termasuk jalur eksogen, jalur endogen, dan reverse cholesterol transport. Jalur eksogen

mengacu pada penyerapan kolesterol dari makanan yang dikonsumsi, yang kemudian dikemas dalam bentuk kilomikron oleh enterosit di usus dan disalurkan melalui sistem limfatik ke sirkulasi darah. Setelah mencapai sirkulasi, kilomikron akan mengalami pemecahan oleh *enzim lipoprotein lipase* (LPL), yang melepaskan asam lemak bebas untuk digunakan sebagai energi atau disimpan dalam jaringan adiposa. Sisa kilomikron yang kaya kolesterol kemudian diambil oleh hati untuk diproses lebih lanjut (Neely, 2016).

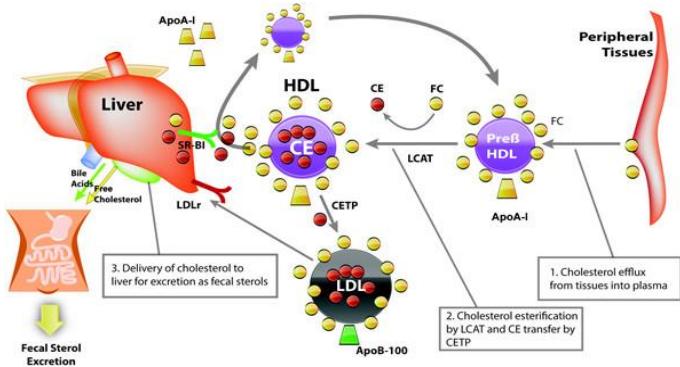
Sementara itu, jalur endogen melibatkan produksi dan distribusi kolesterol oleh hati dalam bentuk lipoprotein dengan densitas sangat rendah (VLDL), yang kemudian dikonversi menjadi lipoprotein densitas menengah (IDL) dan akhirnya menjadi lipoprotein densitas rendah (LDL). LDL berfungsi mengantarkan kolesterol ke jaringan tubuh, termasuk ke sel-sel yang membutuhkan kolesterol untuk sintesis membran dan hormon. Namun, kelebihan LDL dalam darah dapat menyebabkan akumulasi kolesterol di dinding arteri, yang meningkatkan risiko aterosklerosis dan penyakit jantung (Ekayanti, 2020).

Sebaliknya, jalur reverse cholesterol transport berperan dalam pengangkutan kolesterol berlebih dari jaringan perifer kembali ke hati untuk dikeluarkan melalui empedu. Lipoprotein densitas tinggi (HDL) berperan dalam proses ini dengan mengumpulkan kolesterol bebas dari sel dan mengirimkannya ke hati untuk diekskresikan. Proses ini penting

dalam menjaga keseimbangan kolesterol dalam tubuh dan mencegah akumulasi kolesterol yang berlebihan di pembuluh darah (Neely, 2016).

Hiperkolesterolemia, atau kadar kolesterol total yang tinggi dalam darah, sering kali dikaitkan dengan pola makan tinggi lemak jenuh dan rendah serat. Beberapa faktor lain, seperti predisposisi genetik, obesitas, diabetes, dan gaya hidup tidak aktif, juga berkontribusi terhadap peningkatan kadar kolesterol. Dalam penelitian yang dilakukan di RSUD Kabupaten Buleleng, ditemukan bahwa 37,7% pasien dengan penyakit kardiovaskular mengalami hiperkolesterolemia, dan 15,1% di antaranya masuk dalam kategori berbahaya (Ekayanti, 2020).

Salah satu pendekatan dalam mengurangi kadar kolesterol total adalah melalui intervensi diet dan konsumsi senyawa bioaktif tertentu. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dalam protein kedelai dapat berperan dalam mengatur metabolisme kolesterol dan mengurangi kadar kolesterol plasma. Mekanisme kerja senyawa ini melibatkan penghambatan enzim *3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktase* (HMGCR), yang merupakan enzim utama dalam sintesis kolesterol, serta peningkatan ekspresi reseptor LDL di hati (Ekayanti, 2020).



Gambar 2.2 Transport kolesterol (Charles-Schoeman et al., 2015)

2.1.3 Metode Pemeriksaan Kolesterol Total

1. Metode *Point of Care Testing (POCT)*

Pengukuran kolesterol menggunakan alat yang cukup kecil, ringan, dan bisa dioperasikan dengan satu tangan dengan keuntungan tidak terlalu merepotkan sehingga lebih tenang dan hasil pemeriksaan memuaskan. Prinsip pengukuran yaitu, reaksi pada bantalan berpori yang mengandung enzim kolesterol esterase dan kolesterol oksidase menghasilkan hidrogen peroksida yang kemudian mengoksidase senyawa pewarna. Diharapkan berbanding lurus dengan konsentrasi kolesterol dan dideteksi oleh alat dan diubah menjadi data dalam bentuk angka kemudian diinterpretasikan sebagai kadar kolesterol total. Metode ini murah dan efektif (Pusdjiastuty *et al.*, 2023).

2. Metode *Cholesterol Oxidase – Para aminoantypirin (CHOD – PAP)*

Prinsip pemeriksaan kolesterol total metode CHOD – PAP yaitu kolesterol ester dipecah menjadi kolesterol dan asam lemak bebas oleh enzim kolesterol esterase. Kolesterol yang terbentuk kemudian diubah menjadi *kolesten-4-one-3* dan *hydrogen peroksida* yang dibentuk oleh enzim kolesterol oksidase. Hydrogen peroksida yang dibentuk oleh kolesterol peroksidase dengan fenol dan *4-aminoantypirin* membentuk quinoneimine berwarna merah muda (Anipah et al., 2023).

2.1.4 Faktor yang Memengaruhi Kadar Kolesterol Total

1. Jenis Kelamin

Perubahan fisiologi orang dewasa berbeda antara laki – laki dan Perempuan, dapat dipengaruhi oleh hormon. Pada pria terdapat hormon androgen sedangkan pada Perempuan adanya hormon estrogen. Pada Perempuan, hormon estrogen akan berkurang pada fase menopause yang dapat menyebabkan distribusi lemak tubuh yang mengakibatkan kolesterol total meningkat. Hormon estrogen dalam kaitan dengan kadar kolesterol bekerja dengan cara meningkatkan HDL dan menurunkan LDL pada darah (Mulyani et al., 2018).

2. Usia

Lansia cenderung memiliki kadar kolesterol yang meningkat karena pada usia tua seseorang akan mengalami penurunan fungsi organ sehingga tidak dapat berfungi secara maksimal yang menyebabkan metabolisme dalam tubuh juga akan terganggu, selain itu pada usia lanjut seseorang juga mengalami penurunan aktifitas yang akan mengganggu metabolisme tubuh seperti metabolisme kolesterol dan seringnya konsumsi makanan yang berlemak akan menambah kadar kolesterol yang meningkat pada lanjut usia karena kolesterol tidak hanya bersumber dari makanan melainkan tubuh juga memproduksi kolesterol. Hal tersebut akan menyebabkan peningkatan kadar kolesterol pada lansia. Sebagaimana diketahui bahwa kadar kolesterol normal pada lansia adalah 200-240 mg/dl (Aryani *et al.*, 2021).

3. Riwayat merokok

Kebiasaan merokok dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah. Nikotin merupakan komponen utama dari rokok yang dapat meningkatkan sekresi dari katekolamin sehingga meningkatkan kadar LDL dan menurunkan HDL sehingga menyebabkan peningkatan kolesterol total dalam darah (Syarifah, 2022).

4. Pola makan

Mengkonsumsi makanan tinggi lemak menjadi penyebab utama meningkatnya kadar kolesterol total di dalam darah, kadar kolesterol yang melebihi batas normal akan memicu terjadinya proses aterosklerosis. Konsumsi serat dapat membantu menurunkan absorpsi lemak dan kolesterol di dalam darah seperti kacang polong, dan kacang merah (Yoeantafara dan Martini, 2017).

2.1.5 Definisi Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia adalah kondisi peningkatan kadar LDL > 190 mg/dL yang berisiko mengalami penyakit jantung koroner atau aterosklerosis. Hiperkolesterolemia adalah kondisi yang ditandai dengan tingginya kadar kolesterol dalam darah. Kolesterol yang diangkut dalam plasma oleh lipoprotein, berperan penting dalam pembentukan membran sel dan sebagai prekursor hormon steroid serta asam empedu. Namun, kadar kolesterol yang berlebihan, terutama yang dibawa oleh *low-density lipoprotein* (LDL), dapat meningkatkan risiko aterosklerosis dan penyakit arteri koroner. Penyebab hiperkolesterolemia dapat bersifat genetik, seperti pada hiperkolesterolemia familial yang disebabkan oleh mutasi pada gen reseptor LDL, atau sekunder akibat kondisi medis lain seperti diabetes melitus, obesitas, konsumsi alkohol, penggunaan kontrasepsi oral, glukokortikoid, penyakit ginjal, penyakit hati, dan hipotiroidisme.

2.1.6 Etiologi Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol dalam darah melebihi batas normal, yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis, penyakit jantung koroner, stroke, dan komplikasi lainnya (Yusuf *et al.*, 2021). Penyebab utama hiperkolesterolemia melibatkan faktor genetik serta faktor gaya hidup yang berkontribusi terhadap gangguan metabolisme kolesterol dan lemak dalam tubuh (Kumalasari *et al.*, 2023).

Hiperkolesterolemia dapat dikategorikan menjadi dua jenis utama, yaitu hiperkolesterolemia primer dan hiperkolesterolemia sekunder. Hiperkolesterolemia primer disebabkan oleh faktor genetik yang diwariskan dalam keluarga, seperti gangguan pada reseptor LDL, enzim lipoprotein lipase, atau defek dalam metabolisme lipid yang mengakibatkan peningkatan produksi kolesterol di hati atau penurunan pembuangan kolesterol dari darah (Sutomo & Cahyono, 2019). Bentuk paling umum dari hiperkolesterolemia primer adalah hiperkolesterolemia familial, di mana individu dengan kondisi ini cenderung memiliki kadar kolesterol LDL yang sangat tinggi sejak usia dini dan berisiko tinggi mengalami aterosklerosis serta penyakit jantung koroner sebelum usia 50 tahun (Yusuf *et al.*, 2021).

Hiperkolesterolemia sekunder terjadi akibat faktor eksternal atau kondisi medis tertentu yang mempengaruhi metabolisme lipid dalam tubuh. Beberapa faktor utama yang menyebabkan hiperkolesterolemia sekunder meliputi pola makan tinggi lemak jenuh dan kolesterol, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, serta kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol yang berlebihan (Kumalasari *et al.*, 2023). Selain itu, beberapa kondisi medis seperti diabetes melitus, hipotiroidisme, sindrom nefrotik, dan penyakit hati juga dapat memicu hiperkolesterolemia sekunder dengan meningkatkan produksi atau menghambat ekskresi kolesterol dalam tubuh (Sutomo & Cahyono, 2019).

Faktor gaya hidup memiliki peran yang sangat besar dalam perkembangan hiperkolesterolemia sekunder. Konsumsi makanan tinggi lemak jenuh dan kolesterol, seperti makanan cepat saji, makanan bersantan, serta makanan olahan dengan kandungan lemak trans tinggi, dapat meningkatkan kadar LDL dalam darah, yang berkontribusi terhadap risiko penyakit jantung koroner (Kumalasari *et al.*, 2023). Pola makan yang buruk ini juga sering kali dikombinasikan dengan kurangnya aktivitas fisik, yang menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL), yang berfungsi sebagai kolesterol baik dalam tubuh (Sutomo & Cahyono, 2019).

Obesitas menjadi salah satu faktor risiko utama dalam perkembangan hiperkolesterolemia sekunder. Kelebihan berat badan terutama akibat pola makan yang tidak sehat dan kurangnya aktivitas fisik dapat meningkatkan kadar LDL dan trigliserida, serta mengurangi kadar HDL dalam darah (Sutomo & Cahyono, 2019). Studi menunjukkan bahwa individu dengan indeks massa tubuh (IMT) yang tinggi lebih rentan mengalami gangguan metabolisme lipid dibandingkan individu dengan berat badan normal (Yusuf *et al.*, 2021).

Hiperkolesterolemia sering dikaitkan dengan penyakit lain, seperti diabetes melitus dan gangguan tiroid. Pada penderita diabetes, resistensi insulin dapat menyebabkan gangguan metabolisme lipid yang mengarah pada peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL dalam darah (Kumalasari *et al.*, 2023). Sementara itu, hipotiroidisme telah terbukti berkontribusi terhadap peningkatan kadar kolesterol total dan LDL akibat penurunan metabolisme lemak dalam tubuh (Yusuf *et al.*, 2021).

Terapi farmakologis seperti statin sering kali digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Namun, tingkat keberhasilan terapi ini bergantung pada kepatuhan pasien terhadap pengobatan yang diberikan (Sutomo & Cahyono, 2019). Untuk meningkatkan efektivitas pengobatan, pendekatan terapi komplementer, seperti penggunaan madu dorsata yang mengandung

antioksidan, telah terbukti dapat membantu menurunkan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah (Yusuf *et al.*, 2021).

Etiologi hiperkolesterolemia melibatkan kombinasi antara faktor genetik dan lingkungan. Pencegahan dan pengelolaan kondisi dapat dilakukan dengan modifikasi gaya hidup, seperti pola makan sehat, olahraga teratur, serta penghentian kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol yang berlebihan. Selain itu, terapi farmakologis dan komplementer juga dapat diterapkan untuk mengontrol kadar kolesterol dan mengurangi risiko komplikasi yang lebih serius (Kumalasari *et al.*, 2023).

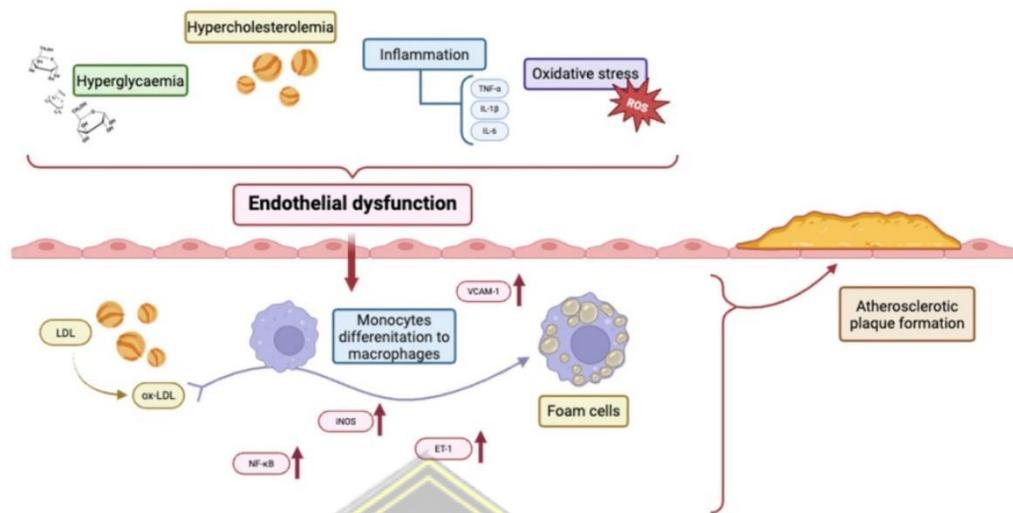
2.1.7 Patogenesis Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total dalam darah melebihi batas normal. Asupan makanan tinggi lemak jenuh dan kolesterol berkontribusi terhadap peningkatan kadar kolesterol dalam darah (Prastiwi *et al.*, 2021). Kadar kolesterol yang berlebih dalam sirkulasi dapat menyebabkan deposisi lemak di dinding arteri, memicu pembentukan plak aterosklerotik dan meningkatkan risiko penyakit jantung koroner (Raihana *et al.*, 2023).

Hiperkolesterolemia menyebabkan kadar LDL di sirkulasi tinggi dan waktu tinggal yang lama di sepanjang endothelium menyebabkan LDL sudah teroksidasi dan membentuk produk-produk oksidasi LDL

seperti *lysophospholipid* dan *oxysterol*. Produk oksidasi LDL mudah menempel pada dinding pembuluh darah, akan menimbulkan jejas dan disfungsi endotel. Sel endotel akan menampilkan molekul adhesi tertentu, yaitu P- selektin dan E- selektin, *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) yang akan mengadhesi leukosit, monosit dan limfosit. Permeabilitas endotel meningkat dan menjadi bersifat prokoagulan. Setelah monosit, leukosit dan limfosit melekat pada endotel, kemudian akan menembus ke dalam intima dengan bantuan *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan *T-cell chemoattractant* yang menyebabkan akumulasi limfosit-T dan monosit masuk ke ruang subintima. Monosit akan berdifferensiasi menjadi makrofag dan mengalami aktivasi. Makrofag teraktivasi dapat mensekresikan sitokin-sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1, IL-6, TGF- β), kemokin, growth factor, dan enzim proteolitik. Sel T teraktivasi akan mensekresikan sitokin, seperti *interferon-gamma* (IFN- γ) dan limfotoksin (TNF- β) yang dapat kembali menstimulasi makrofag, sel endotel dan sel otot polos, sehingga semakin memperkuat respons inflamasi. Makrofag dan sel T juga memproduksi faktor – faktor sitotoksik, yang berperan dalam apoptosis. Makrofag akan menjadi sel busa yang berisi lipid dan melepaskan sejumlah besar *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang selanjutnya akan mengoksidasi lipoprotein (Aleksandrowicz *et al.*, 2025).

Respons inflamasi menyebabkan endotel tidak memproduksi *nitric oxide* (NO). NO mempunyai kemampuan antioksidan yang dapat menghambat oksidasi LDL, dan berperan sebagai antiinflamasi di dalam pembuluh darah. NO berfungsi dalam relaksasi otot polos pembuluh darah. Bila kadar NO rendah, akan terjadi peningkatan tonus pembuluh darah. Apabila NO bertemu dengan *anion superoksida* yang berinteraksi dengan ROS akan menghasilkan *peroksinitrit*. Peroksinitrit dapat menyebabkan kerusakan jaringan di sekitarnya, juga merusak permeabilitas endotel sehingga semakin mempermudah masuknya LDL ke lapisan intima pembuluh darah. Apabila proses ini terus berlanjut, maka akan dilepaskan mediator fibrogenik *growth factors* yang dapat menyebabkan replikasi, proliferasi dan penebalan dinding arteri. Migrasi dan proliferasi sel otot polos akan membentuk kapsula fibrosa yang menutupi lesi dan jaringan nekrosis, dan akan menonjol ke dalam lumen arteri sehingga mengganggu aliran darah (Aleksandrowicz *et al.*, 2025)(Lisabilla, 2018).



Gambar 2.2 Patogenesis Hiperkolesterolemia (*Aleksandrowicz et al., 2025*)

2.2 Salak

2.2.1 Taksonomi Salak



Gambar 2.3 Salak Pondoh (Dokumentasi Pribadi, 2024)

Salak (*Salacca zalacca*) dapat diklasifikan dalam sistem taksonomi sebagai berikut (Mazumdar *et al.*, 2019).

- a) Kingdom : *Plantae*
- b) Divisi : *Angiosperm*
- c) Kelas : Monokotil

- d) Ordo : *Arecales*
- e) Famili : *Arecaceae*
- f) Genus : *Salacca*
- g) Spesies : *Salacca zalacca*
- h) Variasi : Pondoh

2.2.2 Morfologi Salak

Tanaman salak memiliki akar serabut yang mirip dengan tanaman palem, namun batang tanaman salak rapuh dan seringkali tidak terlihat karena ditutupi tunas dan pelepas. Tanaman salak pondoh sering disebut tanaman berumah dua karena memiliki buah jantan dan betina dalam satu pohon. Bunga jantan berderet dan berwarna merah kecoklatan sementara bunga betina tersusun dari 3 bulir dengan tangkai yang panjang. Daging buah yang dimiliki buah salak merupakan daging buah yang tidak memiliki serat dengan warna serta rasa tergantung dengan varietasnya. Satu buah salak miliki 1 hingga 3 buah biji yang memiliki ciri keras, berwarna coklat, berbentuk dua sisi yang di sisi dalam datar serta sisi luar cembung (Hakim, 2022).

2.2.3 Kandungan Kulit Salak

1) Flavonoid

Struktur dasar flavonoid terdiri atas dua gugus aromatik yang digabungkan oleh jembatan karbon ($C_6-C_3-C_6$) (Alfaridz & Amalia, 2022). Flavonoid memiliki banyak peran sebagai antioksidan, antikanker, antimikroba, antivirus, antiangiogenik, serta agen

antiproliferatif. Mekanisme antioksidan flavonoid adalah menangkap ROS secara langsung, mencegah regenerasi ROS, dan secara tidak langsung dapat meningkatkan aktivitas antioksidan enzim antioksidan seluler. Pencegahan terbentuknya ROS dengan menghambat kerja enzim *xanthin oxidase* dan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) oksidase sehingga dapat mencegah reaksi redoks yang dapat menghasilkan radikal bebas (Ayu *et al.*, 2024).

Sejumlah penelitian melaporkan bahwa ekstrak etanol kulit salak mengandung flavonoid dalam jumlah yang bervariasi, tergantung pada jenis salak, teknik pengeringan simplisia, serta metode ekstraksi yang digunakan. Penelitian oleh (Girsang, 2020) menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit salak mengandung total flavonoid sebesar $3,92 \pm 0,78 \mu\text{g QE/mg ekstrak}$, yang diukur menggunakan metode kolorimetri AlCl_3 . Variasi kadar flavonoid juga ditemukan pada penelitian lain yang melibatkan fraksinasi lebih lanjut, di mana konsentrasi flavonoid dapat meningkat ketika senyawa tersebut dipisahkan dari komponen nonaktif melalui teknik pemurnian tertentu. Hasil-hasil tersebut mengindikasikan bahwa kulit salak berpotensi menjadi sumber antioksidan yang kaya flavonoid apabila diekstraksi dengan metode yang tepat.

Flavonoid dalam ekstrak kulit salak berperan sebagai donor elektron dan penangkap radikal bebas sehingga mampu menghambat

proses oksidasi. Penelitian Saleh dkk. (2018) juga menegaskan bahwa keberadaan flavonoid dalam ekstrak kulit salak berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dan mekanisme senyawa flavonoid dapat menurunkan kolesterol total dengan cara menghambat 3-*Hydroxil-3-Methyl-Glutaryl-CoenzymeA* (HMG-CoA) reduktase yang menyebabkan penurunan sintesis kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL yang terdapat dalam membran sel hepar dan jaringan eksktrahepatik sehingga kadar kolesterol total menurun (Mutia *et al.*, 2018). Secara keseluruhan, keberadaan flavonoid menjadikan kulit salak sebagai salah satu bahan alam yang memiliki potensi untuk diaplikasikan dalam pengembangan produk kesehatan, pangan fungsional, maupun kosmetik.

2) Tanin

Tanin adalah salah satu bentuk metabolit polifenol yang dapat mengikat protein dan menjaga protein dari degradasi enzim mikroba (Girsang, 2020). Kulit salak juga mengandung tanin dengan kadar $0,08184 \pm 0,02$ mg TAE/g ekstrak, yang termasuk senyawa polifenol dengan sifat astringen dan kemampuan mengkelat ion logam penyebab oksidasi. Senyawa tanin berperan sebagai antioksidan yang dapat mencegah peningkatan kolesterol total di dalam darah dengan menghambat aktivitas *HMG-CoA reduktase* (Mutia *et al.*, 2018).

Berbagai penelitian fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit salak secara konsisten mengandung tanin, yang

terdeteksi melalui uji reaksi menggunakan pereaksi FeCl_3 maupun gelatin. Keberadaan tanin pada ekstrak ini umumnya ditandai dengan perubahan warna biru-hitam atau hijau tua, yang menunjukkan jenis tanin terhidrolisis maupun terkondensasi. Kandungan tanin pada kulit salak berperan penting dalam aktivitas antioksidan karena kemampuannya mendonorkan ion hidrogen dan menstabilkan radikal bebas. Selain itu, sifat tanin yang dapat mengendapkan protein memungkinkan ekstrak kulit salak memiliki aktivitas antibakteri, antidiabetes, serta potensi sebagai agen penghambat enzim tertentu.

Kulit salak juga diketahui memiliki kadar polifenol yang cukup tinggi dibandingkan bagian buah lainnya, dan tanin merupakan kontributor utama dari kandungan tersebut. Hal ini menjadikan kulit salak sebagai bahan alam yang potensial dikembangkan dalam industri herbal, pangan fungsional, dan kosmetik berbahan aktif antioksidan. Meskipun kadar tanin dapat bervariasi sesuai metode ekstraksi, jenis salak, waktu maserasi, dan perlakuan awal simplisia, konsistensi temuan mengenai keberadaan tanin menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit salak merupakan sumber polifenol yang signifikan. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mengenai isolasi dan kuantifikasi tanin diperlukan untuk mengoptimalkan pemanfaatannya dalam produk kesehatan dan industri berbasis bahan alam.

3) Fenol

Fenol memiliki bentuk seperti kristal yang mempunyai bau aromatik. Fenol berperan sebagai antioksidan dan *anti-aging* (Girsang, 2020). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit salak mengandung fenol total sebesar $6,97 \pm 0,55 \mu\text{g GAE/mg}$ ekstrak, yang berperan sebagai antioksidan dengan kemampuan menangkal radikal bebas dan mencegah peroksidasi lipid (Girsang, 2020).

Ekstraksi menggunakan etanol menjadi metode yang umum diterapkan untuk memperoleh senyawa fenolik dari kulit salak. Etanol memiliki kemampuan pelarutan yang baik terhadap senyawa polar dan semi-polar, sehingga mampu menarik berbagai jenis fenol, baik fenol sederhana maupun polifenol. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit salak mengandung total fenolik dalam jumlah yang cukup tinggi, yang umumnya diukur menggunakan metode *Folin–Ciocalteu*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya kandungan fenolik yang signifikan, yang berkontribusi pada aktivitas antioksidan ekstrak kulit salak melalui mekanisme penangkapan radikal bebas, penghentian reaksi berantai oksidatif, serta kemampuan mengelat ion logam.

Senyawa fenolik dalam kulit salak juga berperan dalam aktivitas farmakologis lain seperti penghambatan pertumbuhan mikroorganisme, pengurangan inflamasi, serta perlindungan sel terhadap kerusakan oksidatif. Kandungan fenolik yang tinggi menjadikan ekstrak kulit salak sebagai bahan alam yang potensial

dalam pengembangan produk kesehatan, suplemen herbal, maupun formulasi kosmetik. Variasi jumlah fenol yang ditemukan dalam berbagai penelitian menunjukkan bahwa metode ekstraksi, konsentrasi etanol, suhu, dan perlakuan awal simplisia sangat berpengaruh terhadap tingkat perolehan fenolik. Oleh karena itu, pengembangan penelitian mengenai teknik ekstraksi yang optimal menjadi penting untuk memaksimalkan pemanfaatan senyawa fenolik yang terkandung dalam kulit salak.

4) Asam klorogenat

Asam klorogenat adalah suatu senyawa yang termasuk dalam komponen fenolik, memiliki sifat yang larut dalam air dan terbentuk dari esterifikasi asam quinic dan asam transinamik tertentu. Manfaat dari senyawa asam klorogenat bagi kesehatan yaitu sebagai antioksidan, antivirus, hepatoprotektif, dan berperan dalam kegiatan antispasmodik (Girsang, 2020). Senyawa bioaktif lain yang ditemukan adalah asam klorogenat yang berperan dalam menghambat radikal bebas dan mendukung aktivitas antioksidan, dengan kadar sekitar 1,074 mg/g berat kering kulit salak

Ekstraksi menggunakan etanol merupakan metode yang sangat efektif untuk menarik senyawa asam klorogenat dari jaringan tumbuhan karena sifat pelarut ini mampu melarutkan senyawa fenolik dengan baik. Pada proses maserasi atau refluks dengan etanol, asam klorogenat dapat diekstraksi bersama senyawa fenolik lainnya, kemudian dianalisis menggunakan teknik kromatografi seperti HPLC untuk mengetahui konsentrasinya. Sejumlah

penelitian melaporkan bahwa ekstrak etanol kulit salak menunjukkan keberadaan asam klorogenat, yang ditandai oleh puncak kromatografi spesifik pada panjang gelombang tertentu, sehingga menguatkan bahwa kulit salak merupakan sumber potensial senyawa fenolik dengan aktivitas farmakologis tinggi.

Asam klorogenat dalam ekstrak kulit salak memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk kemampuan menurunkan radikal bebas, menghambat peradangan, serta mendukung regulasi metabolisme glukosa. Senyawa ini juga diketahui berperan sebagai antimikroba serta membantu menghambat enzim-enzim tertentu yang terlibat dalam pemecahan karbohidrat. Kandungan asam klorogenat yang terdapat dalam kulit salak menjadikan bagian tanaman ini menarik untuk dikembangkan sebagai bahan baku dalam produk kesehatan, minuman fungsional, maupun kosmetik berbahan aktif antioksidan. Variasi kadar asam klorogenat yang dilaporkan pada berbagai penelitian bergantung pada jenis salak, konsentrasi etanol, teknik ekstraksi, dan perlakuan simplisia, sehingga penelitian lanjutan diperlukan untuk memperoleh perolehan senyawa yang optimal.

2.2.4 Khasiat Kulit Salak

1) Antioksidan

Antioksidan adalah zat yang dapat mengeliminasi radikal bebas (Murray *et al.*, 2017). Tubuh manusia dapat memproduksi antioksidan endogen seperti *Superoksida Dismutase* (SOD),

Glutation Peroksidase (GPx), asam urat dan katalase (Ighodaro & Akinloye, 2018; Parwata, 2016). Antioksidan eksogen dibutuhkan pada kondisi stress oksidatif. Sumber antioksidan eksogen adalah vitamin A, vitamin C , vitamin E dan polifenol yang banyak dijumpai pada buah dan sayur (Kasote *et al.*, 2015). Antioksidan enzimatik endogen seperti GPx, SOD dan katalase dapat membersihkan ion superoksidan dan hidrogen peroksida (Murray *et al.*, 2017; Rahmadi *et al.*, 2016).

Antioksidan berfungsi mencegah stress oksidatif, yang dapat terjadi jika ada ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas dalam tubuh. Radikal bebas adalah senyawa yang sangat reaktif karena memiliki elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas diproduksi oleh tubuh setiap harinya karena radikal bebas merupakan hasil sampingan alami dari metabolisme tubuh. Radikal bebas dalam jumlah yang berlebihan dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan sel hingga organ. Tubuh manusia dapat memproduksi antioksidan endogen, namun apabila jumlah radikal bebas lebih banyak dibandingkan antioksidan endogen, maka tubuh memerlukan antioksidan eksogen antara lain senyawa polifenol (Kasote *et al.*, 2015). Kulit salak mengandung senyawa polifenol yang kekuatan antioksidannya berada dalam rentang kuat yaitu berkisar 50-100 ppm. Flavonoid dan tanin memperbaiki dan mencegah kerusakan sel yang lebih lanjut (Girsang, 2020).

2) Antikolesterol

Flavonoid dapat menurunkan kolesterol hepatis dan kadar lipoprotein kolesterol plasma pada tikus dengan diet tinggi lemak, secara signifikan mampu menurunkan aktivitas sintesis enzim *HMG-CoA* dan meningkatkan aktivitas kolesterol α -hidroksilase. Senyawa fenolik dapat memperbaiki pertahanan antioksidan dalam jaringan yang berbeda dan mengurangi stress oksidatif pada tikus yang diinduksi diet hiperkolesterolemia. Senyawa tanin menunjukkan adanya aktivitas antioksidan yang berperan dalam menurunkan lipid peroksida dalam pencegahan terjadinya hiperkolesterolemia, serta mengurangi kadar kolesterol total dan trigliserida (Girsang, 2020).

3) Antidiabetes

Senyawa flavonoid yang terdapat pada kulit salak berperan dalam menghambat α -glukosidase. Jika enzim α -glukosidase dapat dihambat maka katabolisme polisakarida dapat dihambat, sehingga mengurangi tingkat kadar glukosa darah pada penderita diabetes. Tanin bekerja sebagai astingen yang mempresipitasi protein pori – pori disaluran cerna dan mengurangi absorpsi glukosa (Girsang, 2020).

4) Antihiperurisemia

Kandungan antioksidan kulit salak mampu memperbaiki kerusakan tubulus ginjal akibat hiperurisemia. Flavonoid dapat

mencegah pembentukan asam asam urat dan radikal bebas yang dihasilkan sebagai produk samping melalui penghambatan XO (Girsang, 2020; Lin *et al.*, 2015).

5) Anti-inflamasi

Flavonoid kulit salak memiliki efek anti-inflamasi dengan menghambat *Cyclooxygenase* (COX) dan lipooksigenase. Lipooksigenase juga merupakan salah satu katalisator pada peroksidasi lipid yang menyebabkan stress oksidatif. Penghambatan COX menyebabkan pengambatan sintesis leukotrien, prostaglandin dan tromboksan yang akhirnya menurunkan respons inflamasi. Flavonoid kulit salak juga dapat menghentikan respons inflamasi dengan menghambat *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B) (Girsang, 2020).

2.3 Telur Puyuh sebagai Induksi Diet Tinggi Lemak

Telur puyuh merupakan salah satu sumber penyedia protein hewani yang memiliki kandungan kolesterol tinggi sebesar 16 – 17%. Kuning telur puyuh mengandung kadar kolesterol sebesar 844 mg/dL lebih tinggi, jika dibandingkan dengan kadar kolesterol pada kuning telur ayam yang sebesar 423 mg/dL (Hijriani *et al.*, 2023). Telur puyuh diketahui mengandung protein sebanyak 13,1%, dan lemak dengan kadar 11,1%. Kolesterol penting untuk kesehatan karena digunakan sebagai bahan penyusun hormon dan untuk produksi asam empedu. Kuning telur puyuh apabila dikonsumsi dalam jumlah banyak mengakibatkan peningkatan kolesterol berlebih

karena kandungan asam lemak bebas yang risiko penyakit kardiovaskuler oleh karena endapan aterosklerosis (Aviati *et al.*, 2014).

2.4 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Sebagai Hewan Coba

2.4.1 Taksonomi

Klasifikasi tikus adalah:



Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Subfilum : Vertebrata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Subordo : Myomorpha

Famili : Muroidae

Subfamili : Murinae

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*

Tikus putih memiliki genus *Rattus* dan spesies *Rattus norvegicus* yang berasal dari Asia Tengah. Tikus putih galur Wistar dipilih karena memiliki sifat yang lebih jinak dan metabolismenya

mirip dengan manusia. Metabolisme obat yang berlangsung pada tikus jantan lebih cepat serta memberikan kondisi tubuh lebih stabil jika dibandingkan pada tikus betina. Tikus putih jantan digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian ini karena tikus jantan tidak mengalami fase menstruasi serta fase kehamilan sehingga akan memberikan hasil penelitian yang stabil jika dibandingkan dengan tikus betina (Siampa *et al.*, 2019).

2.5 Hubungan Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Salak terhadap Kadar Kolesterol Total pada Tikus Putih Hiperkolesterolemia

Konsumsi kuning telur puyuh dosis tinggi dapat mengakibatkan hiperkolesterolemia dan inflamasi kronis akibat stress oksidatif. Hiperkolesterolemia adalah kondisi saat konsentrasi lipid di dalam darah melebihi batas normal. Kuning telur puyuh dapat meningkatkan kadar lipid didalam darah karena mengandung asam lemak jenuh. Asam lemak jenuh tersebut akan mengalami proses metabolisme dan menghasilkan *Asetil – CoA*, yang berperan sebagai prekursor dalam pembentukan lipid (Hijriani *et al.*, 2023). Peningkatan lipid menyebabkan akumulasi partikel LDL dalam plasma, sehingga memperpanjang waktu paparan LDL terhadap radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kondisi ini mempermudah terjadinya peroksidasi lipid pada komponen fosfolipid dan *apolipoprotein-β* dalam partikel LDL, yang menghasilkan oksidasi LDL (Aleksandrowicz *et al.*, 2025). Asupan lemak jenuh yang tinggi dapat meningkatkan ketersediaan *Asetil – CoA* di hati, sehingga mempercepat aktivitas *HMG – CoA reduktase*.

Peningkatan metabolisme lemak jenuh juga berpotensi meningkatkan produksi ROS, yang dapat menyebabkan stress oksidatif dan mengoksidasi partikel LDL. Oksidasi LDL dapat meningkatkan kadar lipid dalam darah (Zaki *et al.*, 2024). *Reactive Oxygen Species* (ROS) merupakan molekul reaktif yang terbentuk sebagai hasil samping metabolisme sel, terutama pada proses respirasi mitokondria. Kadar ROS berlebih dapat menimbulkan stress oksidatif dan aktivasi *Sterol Regulatory Element Binding Protein – 2* (SREBP – 2), yang meningkatkan ekspresi *HMG – CoA reduktase*, berfungsi mengubah HMG-CoA menjadi mevalonat, tahap pembatas laju dalam pembentukan kolesterol (Xue *et al.*, 2020). Pada kondisi stres oksidatif, aktivitas enzim HMG-CoA reduktase dapat meningkat sehingga mendorong produksi kolesterol endogen secara berlebih. ROS juga dapat menyebabkan oksidasi lipid membran dan perubahan struktur protein yang dapat memengaruhi stabilitas HMG-CoA reduktase.

Uji fitokimia menunjukkan bahwa kulit salak mengandung senyawa flavonoid, tanin, fenol, dan asam klorogenat yang dapat berfungsi sebagai antioksidan (Robbiyan, Pandapotan dan Apriani, 2021). Kadar antioksidan dalam suatu ekstrak tumbuhan memiliki peranan yang sangat penting dalam menghambat proses oksidasi LDL. LDL yang mengalami oksidasi berubah menjadi *oxidized LDL* (oxLDL), yang bersifat pro-inflamasi dan dapat merusak dinding pembuluh darah. Antioksidan bekerja dengan cara menangkap radikal bebas, menghentikan reaksi berantai oksidatif, serta menstabilkan molekul LDL agar tidak mudah teroksidasi. Senyawa fenolik

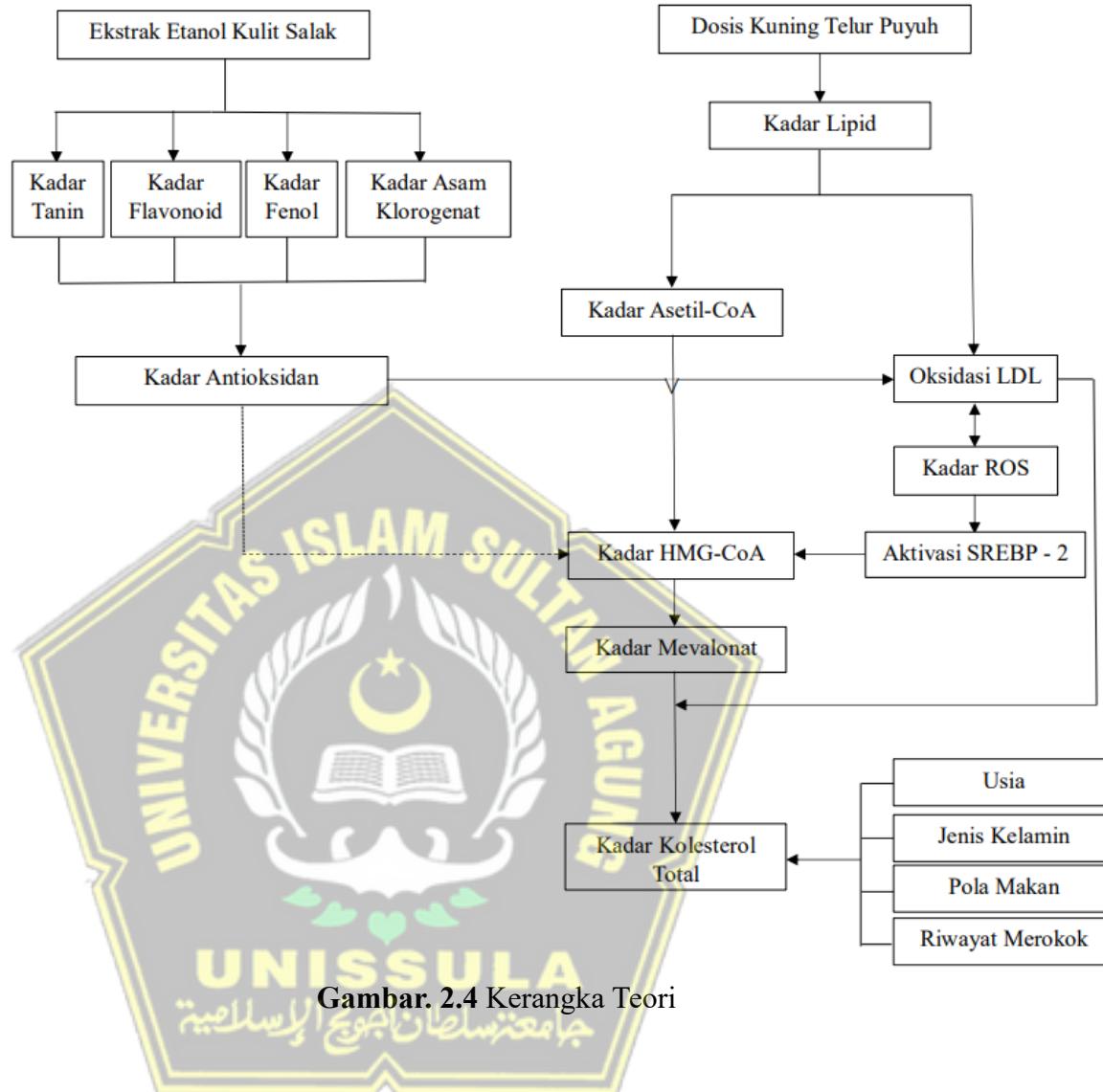
seperti flavonoid, tanin, dan asam klorogenat yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit salak memiliki kemampuan sebagai donor elektron dan hidrogen, sehingga dapat menetralkan radikal bebas seperti superokksida, hidroksil, dan peroksil yang menjadi pemicu utama oksidasi LDL.

Antioksidan mengurangi radikal bebas dengan membentuk radikal bebas yang tidak reaktif, yang lebih stabil dan tidak berbahaya, serta mencegah kerusakan oksidatif. Senyawa flavonoid terbukti mampu menurunkan kadar kolesterol pada plasma dengan menghambat kerja aktivitas *enzim HMG-CoA reduktase* yang berperan dalam mengubah *HMG-CoA* menjadi mevalonat, sehingga sintesis kolesterol terhambat (Hijriani *et al.*, 2023). Senyawa tanin menunjukkan adanya aktivitas antioksidan yang sangat berperan dalam menurunkan lipid perokksida dalam pencegahan terjadinya hiperkolesterolemia serta mengurangi kadar kolesterol total dan trigliserida. Fenol dapat memperbaiki pertahanan antioksidan dalam jaringan yang berbeda dan mengurangi stress oksidatif pada tikus yang diinduksi diet hiperkolesterolemia. Asam klorogenat berperan dalam proses antioksidan dalam tubuh, mekanisme yang terjadi dari asam klorogenat terhadap antioksidan adalah hasil dari asam klorogenat yang menyumbangkan atom hidrogen untuk mengurangi radikal bebas dan menghambat reaksi oksidasi. Pendekatan asam klorogenat untuk melindungi kerusakan oksidatif dengan pemerangkapan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang akan dimediasi melalui pemerangkapan radikal secara langsung.

Mekanisme kerja flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid sebagai antioksidan pada kondisi hiperkolesterolemia adalah menurunkan kerja sintesis *enzim HMG-CoA* dalam reaksi peroksidasi lipid dan menurunkan stress oksidatif. Mekanisme kandungan senyawa kulit salak mirip dengan cara kerja simvastatin sebagai terapi farmakologi hiperkolesterolemia dalam mencegah stress oksidatif.



2.6 Kerangka Teori

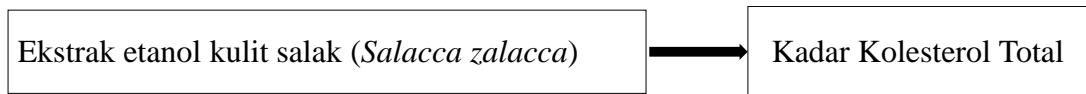


Keterangan :

→ : memengaruhi

→ : menghambat

2.7 Kerangka Konsep



Gambar. 2.5 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

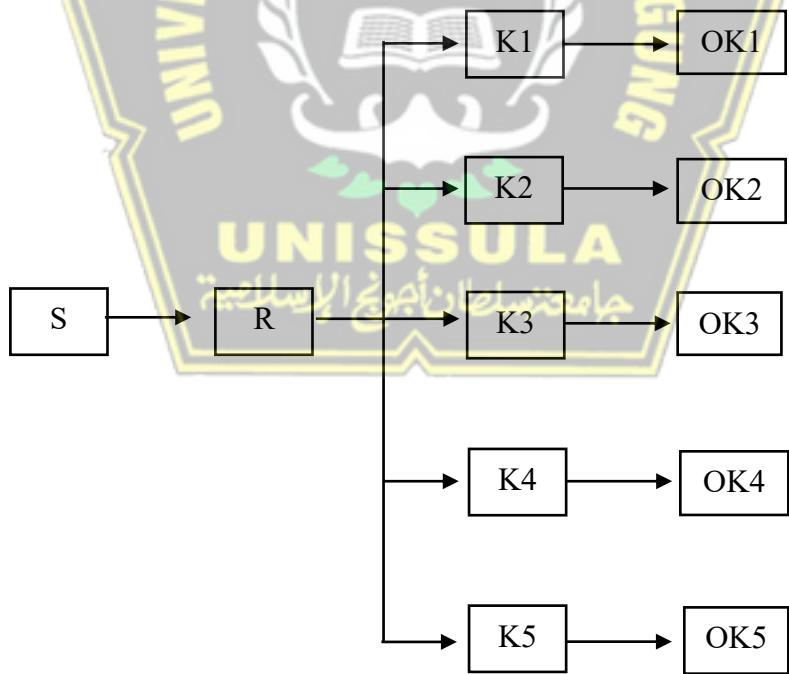


BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental menggunakan hewan coba berupa tikus jantan galur wistar dengan rancangan penelitian “*post test only control group design*”. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak terhadap kadar kolesterol total pada tikus hiperkolesterolemia. Penelitian ini dilakukan pada 25 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan seperti tertera pada gambar 3.1 berikut.



Gambar 3.1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

S = Sampel berupa tikus putih galur wistar 25 ekor.

R = Randomisasi menjadi 5 kelompok.

K1 = Kelompok kontrol normal terdiri atas 5 ekor tikus jantan galur wistar.

K2 = Kelompok kontrol negatif yang diinduksi kuning telur puyuh terdiri atas 5 ekor tikus jantan galur wistar.

K3 = Kelompok kontrol positif yang diinduksi kuning telur puyuh dan simvastatin 0,18 mg/200g BB tikus terdiri atas 5 ekor tikus jantan galur wistar.

K4 = Kelompok perlakuan yang diinduksi kuning telur puyuh dan ekstrak kulit salak 200mg/200g BB tikus terdiri atas 5 ekor tikus jantan galur wistar.

K5 = Kelompok perlakuan yang diinduksi kuning telur puyuh dan ekstrak kulit salak 400mg/200g BB tikus terdiri atas 5 ekor tikus Jantan galur wistar.

OK1= Observasi *post test* kelompok kontrol sehat. Tikus hanya diberikan pakan standart dan aquades.

OK2= Observasi *post test* kelompok kontrol negatif. Tikus diberi induksi kuning telur puyuh tanpa diobati.

OK3 = Observasi *post test* kelompok Kontrol positif. Tikus diberi induksi kuning telur puyuh dan diberi simvastatin 0,18 mg/200g BB.

OK4 = Observasi *post test* kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit salak dosis 200mg/200g BB.

OK5= Observasi *post test* kelompok perlakuan ekstrak etanol kulit salak dosis 400mg/200g BB.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Dosis Ekstrak Etanol Kulit Salak

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Kadar kolesterol total

3.2.1.3 Variabel prakondisi

Pemberian kuning telur puyuh

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Ekstrak etanol kulit salak

Ekstrak etanol kulit salak didapatkan dari proses ekstraksi kulit salak pondoh menggunakan pelarut etanol 96%.

Ekstrak etanol kulit diberikan ke tikus jantan galur wistar dengan dosis 200 mg/g BB/hari dan 400 mg/g BB/hari secara

sonde oral sebanyak 1x sehari selama 7 hari.

Skala : Ordinal

3.2.2.2 Kadar kolesterol total

Kadar kolesterol total adalah jumlah kolesterol total dalam serum yang dinyatakan dalam satuan mg/dL dari sampel darah vena oftalmikus tikus Jantan galur wistar yang diambil pada hari ke- 25. Pengukuran dilakukan di

Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG)

Universitas Gajah Mada menggunakan metode tes *Cholesterol Oxidase – Peroxidase – 4 – Aminoantipyrine – Phenol* (CHOD – PAP) dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 546 nm.

Skala : rasio.

3.2.2.3 Dosis Kuning Telur Puyuh

Kuning telur puyuh yang dibutuhkan untuk hewan uji coba sebanyak 10 mL/kg BB. Rerata badan dari hewan coba adalah sekitar 200 g atau 0,2 kg sehingga kuning telur puyuh diberikan sebagai induksi diet tinggi lemak yang setiap pemberiannya sebesar 2 mL/200 g BB.

Skala : Rasio

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norveicus*) yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gajah Mada.

3.3.2 Sampel

Jumlah sampel minimal yang digunakan berdasarkan rumus Federer yaitu berjumlah 5 ekor tikus jantan. Berikut adalah rincian

perhitungan besar sampel berdasarkan rumus Federer (Ihwah et al., 2018).

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

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

Keterangan :

t : jumlah kelompok

n : jumlah sampel

Besar sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini sebanyak 25 ekor. Akan tetapi untuk menghindari loss to follow maka 1 kelompok perlakuan terdiri dari 6 ekor tikus sehingga total tikus yang digunakan adalah 30 ekor. Sesuai dengan kriteria berikut:

1. Kriteria inklusi

- Tikus Jantan
- Usia tikus 3 bulan
- Berat badan 175 – 200 gram
- Sehat secara tampilan luar : tampak aktif, makan dan minum normal, tidak tampak sakit
- Tidak ada kelainan morfologi yang terdapat dari luar

2. Kriteria drop out

- Tikus yang sakit atau mati selama penelitian.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian adalah :

- A. Kandang tikus beserta tempat pakan dan minumnya
- B. Timbangan tikus
- C. Sonde oral
- D. Spuit
- E. Gelas ukur
- F. Gelas beker
- G. Sendok pengaduk
- H. Pipet
- I. Kapas steril
- J. Rak dan tabung reaksi
- K. *Collect tube* tanpa antikoagulan
- L. *Mikrohematokrit*
- M. *Mikropipet*
- N. *Blue & yellow tip*
- O. *Cuvette*
- P. Timbangan analitik
- Q. *Stopwatch*
- R. Spektrofotometer
- S. *Centrifuge*
- T. *Water bath*
- U. *Rotatory evaporator*



3.4.2 Bahan penelitian

Bahan penelitian yang digunakan adalah :

- A. Hewan coba
- B. Ekstrak etanol kulit salak
- C. Pakan standar
- D. Kuning telur puyuh
- E. Aquadest
- F. Simvastatin.

3.5 Cara penelitian

3.5.1 Ethical clearance

Ethical clearance penelitian didapatkan dari Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.5.2 Penentuan dosis

3.5.2.1 Dosis ekstrak kulit salak

Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Nuranti *et al.* (2015) dosis ekstrak etanol kulit salak yang digunakan adalah 210 mg/kg BB dan 840 mg/kg BB untuk menurunkan kadar kolesterol total pada mencit yang diinduksi diet tinggi lemak. Berdasarkan pada penelitian tersebut, maka diberikan variasi dosis lebih tinggi yaitu 200 mg/200 g BB dan 400 mg/200 g BB.

3.5.2.2 Dosis kuning telur puyuh

Dalam penelitian ini dosis pemberian kuning telur puyuh sebagai induksi diet tinggi lemak, penelitian sebelumnya kuning telur puyuh dinilai dapat meningkatkan kadar lipid yang paling tinggi jika dibandingkan oleh kuning telur lain seperti kuning telur ayam dan kuning telur bebek karena kandungan LDL nya yang tinggi. Dosis yang akan ditetapkan setiap pemberian sebesar 2 mL/kg BB/hari. Induksi diet tinggi lemak ini akan diberikan pada semua tikus uji pada penelitian ini pada masing-masing kelompok kecuali kelompok kontrol. Pada setiap pemberian akan menggunakan teknik sonde oral hingga hari ke-17 pada dosis sebesar 2 mL/KgBB/hari. Pada penelitian ini menggunakan tikus jenis *Rattus norvergicus* dengan bobot 200 gram yang jika dihitung berarti dosis yang diberikan sebesar 2 mL/kg BB/hari (Liashari, 2021)

3.5.2.3 Dosis simvastatin

Pemberian simvastatin pada manusia menggunakan dosis yaitu 10 mg/hari. Dosis simvastatin yang akan digunakan pada tikus jenis *Rattus norvegicus* diukur ulang menurut tabel *conversion laurance dan bacharach* dengan menyesuaikan bobot tikus yaitu sebesar $10 \text{ mg/hari} \times 0,018 = 0,18 \text{ mg/hari}/200\text{g BB tikus}$ (Liashari, 2021).

3.5.3 Pembuatan ekstrak etanol kulit salak

Prosedur pembuatan ekstrak etanol kulit salak menikuti prosedur standar laboratorium yang dibuat oleh ahli teknologi laboratorium media.

1. Kulit salak yang didapat dari pengepul disortir dan dipotong menjadi bagian-bagian kecil dan dikeringkan menggunakan lemari pengering dengan menggunakan suhu 40°C sampai kandungan airnya kurang dari 10%.
2. Kulit salak kering dihancurkan dengan blender sehingga menghasilkan serbuk kulit salak.
3. Dilanjutkan proses maserasi dengan merendam bubuk kulit salak bersama larutan etanol 96% dengan perbandingan 1: 10 selama 3x 24 jam sambil sesekali diaduk.
4. Kulit salak disaring dan diuapkan untuk menghilangkan kandungan etanol yang ada di dalam ekstrak, setelah itu ditambahkan aquades sehingga terbentuk ekstrak etanol kulit salak yang kental.

3.5.4 Preparasi kuning telur puyuh

Telur puyuh yang digunakan adalah telur puyuh yang baik dari segi kualitasnya yang didapatkan dari pengepul telur puyuh. Kuning telur puyuh dipisahkan dari putih telur, kemudian kuning telur puyuh diambil sebanyak 2 mL untuk diberikan peroral pada 1 ekor tikus dengan berat badan 200 g dengan menggunakan sonde.

3.5.5 Adaptasi tikus

Tikus jantan galur wistar yang telah memenuhi kriteria untuk dilakukan penelitian dipilih secara random. Tikus dimasukan dalam kandang yang telah berisi pakan standar dan air minum yang cukup. Masing - masing kandang akan berisi 1 ekor tikus. Tikus akan dibiarkan tanpa dilakukan perlakuan untuk adaptasi dengan lingkungan baru selama 7 hari.

3.5.6 Pemberian perlakuan

3.5.6.1 Kelompok kontrol normal

Tikus putih jantan galur wistar diadaptasi dan diberikan pakan standart dan aquades dimulai pada hari ke-1 selama 22 hari. Sampel dara akan diambil untuk pengukuran kadar kolesterol total menggunakan spektrofotometer.

3.5.6.2 Kelompok kontrol negatif

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

3.5.6.3 Kelompok kontrol positif

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

3.5.6.4 Kelompok perlakuan dengan induksi kuning telur puyuh + ekstrak etanol kulit salak dosis 200 mg/gBB tikus

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

3.5.6.5 Kelompok perlakuan dengan induksi kuning telur puyuh + ekstrak etanol kulit salak dosis 400 mg/gBB tikus

Tikus putih jantan galur wistar diinduksi kuning telur puyuh 2 mL/200 gBB dimulai pada hari ke-1 selama 7 hari. Pada hari ke-8 dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran

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

3.5.7 Pengambilan darah

Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke – 23 dengan cara menusukan pipet hematokrit melalui sinus orbitalis untuk mendapatkan sampel darah di vena oftalmicus.

3.5.8 Preparasi serum

Sampel darah sebanyak 2 mL yang dikumpulkan dalam tabung vacutainer tanpa menggunakan antikoagulan dan didiamkan membeku selama 15 – 20 menit di suhu ruang. Sampel darah sebanyak 2 mL disentrifugasi selama 15 menit pada kecepatan 3500 rpm untuk memisahkan serum terpisah dengan komponen darah lain. Supernatan sebagai serum darah kemudian diambil dan ditampung dalam eppendorf.

3.5.9 Pemeriksaan kadar kolesterol total

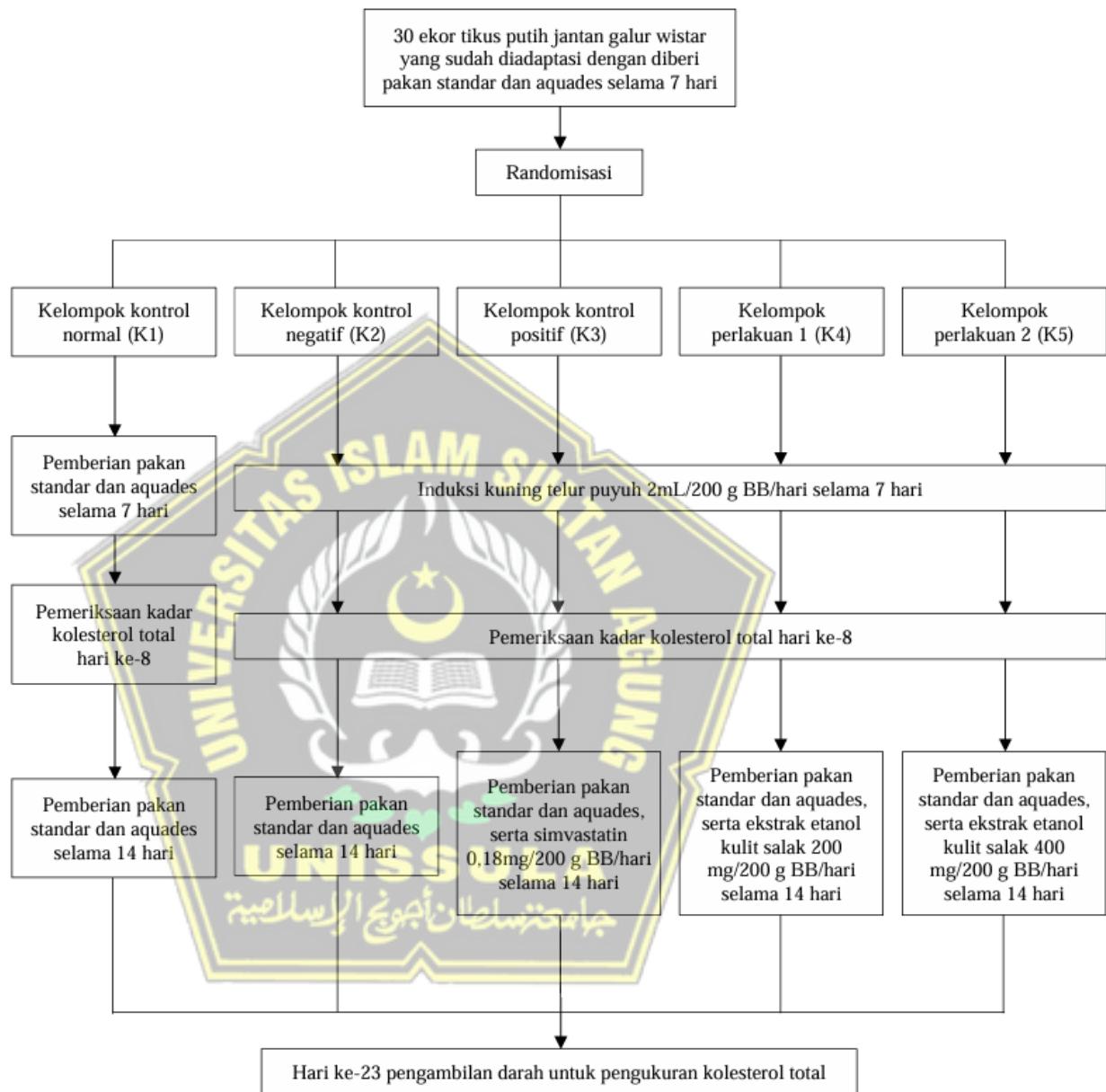
Pengukuran kolesterol total dilakukan setelah dilakukan penelitian. Pemeriksaan kadar kolesterol total uji laboratorium menggunakan alat spektrofotometer menggunakan metode *Cholestrol Oksidase Para Amino Phenazone* (CHOD – PAP).

1. Siapkan 3 tabung reaksi untuk blanko, standart dan sampel.

2. Masukkan 1000 μl reagen trigliserida dalam ketiga tabung.
3. Masukkan 10 μl larutan standart ke tabung standart dan 10 μl serum sampel pada tabung sampel, kemudian campurkan rata.
4. Inkubasi selama 10 menit pada suhu ruang.
5. Baca hasil dengan spektrofotometer program pembacaan kolesterol ($\lambda = 546 \text{ nm}$, faktor = 200, program = c/s).



3.6 Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.7 Tempat dan waktu penelitian

Pembuatan ekstrak etanol kulit salak dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian menggunakan hewan coba tikus dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta pada bulan Agustus – September 2024. Analisa data dan penyusunan laporan dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.8 Analisis Hasil

Data yang diperoleh berupa hasil pemeriksaan kadar kolesterol total dianalisis menggunakan *SPPS versi 25.0 for windows*. Data diuji deskriptif untuk mendapatkan nilai rerata dan standar deviasi, kemudian dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro Wilks* dan uji homogenitas varian setiap kelompok menggunakan *Levene's Test*. Hasil uji *Shapiro Wilks* didapatkan nilai $p > 0.05$ dan hasil *Levene's test* didapatkan nilai $p > 0.05$, dilakukan uji beda parametrik menggunakan *One Way ANNOVA*. Kemudian dilakukan uji *Post-Hoc Least Significant Different* (LSD) untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan kadar kolesterol total dengan kelompok lain.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian *post test only control grup design* ini dilakukan pada bulan Agustus 2024 hingga September 2024 di Laboratorium PSPG-PAU Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Menggunakan 30 ekor tikus putih jantan galur wistar yang diadaptasikan selama 7 hari dan dirandomisasi, dibagi menjadi 5 kelompok yaitu K1, K2, K3, K4 dan K5.

Sampel darah diambil dari vena ophtalmicus. Darah yang diperoleh ditampung dan diperiksa kadar kolesterol total menggunakan spektofotometer. Data jumlah kolesterol total pada 5 kelompok tikus dianalisis menggunakan uji *shapiro wilk* karena jumlah sampel<50, uji homogenitas menggunakan *levene's test* dan uji beda kelompok dengan *oneway anova*.

Tabel 4. 1 Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda rerata kolesterol total antar kelompok

Kelompok	Rerata± Std.Deviasi	P-Value		
		Shapiro-wilk	Levene's Test	One Way Anova
K1	93.85 ±2.87	0,748*		
K2	205.87±3.99	0,687*		
K3	107.37±4.11	0,420*	0,865**	<0,001***
K4	125.13±3.46	0,743*		
K5	104.92±3.28	0,941*		

Keterangan: * = Menunjukkan hasil distribusi data normal ($p > 0,05$); **= Menunjukkan data homogen dengan uji *Levene Test* ($p > 0,05$); *** = Menunjukkan hasil signifikan untuk uji *One Way Anova* ($p < 0,05$).

Berdasarkan Tabel 4.1 rerata kadar kolesterol total tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif (K2) sebesar $205,87 \pm 3,99$ mg/dL, diikuti oleh kelompok perlakuan 1 (K4) sebesar $125,13 \pm 3,46$ mg/dL, kemudian kelompok kontrol positif (K3) sebesar $107,37 \pm 4,11$ mg/dL, kelompok perlakuan 2 (K5) sebesar $104,92 \pm 3,28$ mg/dL, dan yang terendah adalah kelompok normal (K1) dengan rerata $93,85 \pm 2,87$ mg/dL. Hasil uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan data terdistribusi secara normal ($p > 0,05$) dan uji homogenitas menggunakan *Levene's Test* menghasilkan $p = 0,865$ ($p > 0,05$) yang berarti varian data bersifat homogen. Hasil uji beda rerata kadar kolesterol total menggunakan *One Way Anova* menunjukkan nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan antar kelompok rerata kadar kolesterol total yang signifikan. Untuk mengetahui perbedaan kadar kolesterol total antar kelompok data dianalisis dengan uji analisis *post hoc LSD*. Hasil uji disajikan pada tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Uji Analisis Post Hoc LSD

	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	0,001*	0,010*	0,001*	0,001*
K2		-	0,001*	0,001*	0,001*
K3			-	0,001*	0,245
K4				-	0,001*
K5					-

Keterangan : *Terdapat perbedaan rerata kadar kolesterol total yang signifikan ($p < 0,05$).

Hasil uji *Post Hoc LSD* pada tabel 4.2 menunjukkan ada perbedaan signifikan rerata kadar kolesterol total pada seluruh antar kelompok kecuali pada kelompok kontrol positif (K3) dengan kelompok perlakuan 2 (K5) ($p > 0,05$).

4.2 Pembahasan

Hasil pada penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara K2 dengan K1 ($p<0,01$). Hal ini menunjukkan kelompok yang diinduksi diet tinggi lemak mempunyai rerata kadar kolesterol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kondisi normal. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Desmawati *et al.*, (2023) studi eksperimental pada tikus Wistar betina hamil, kelompok yang diberikan diet tinggi lemak dan kolesterol menunjukkan peningkatan signifikan kadar kolesterol total dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan kadar kolesterol total akibat pemberian diet tinggi lemak dan kolesterol disebabkan oleh gangguan pada metabolisme lipid tubuh. Menurut Desmawati *et al.*, (2023), konsumsi lemak dan kolesterol dalam jumlah berlebih dapat menurunkan ekspresi reseptor LDL (*Low Density Lipoprotein*) di permukaan sel hati, sehingga proses penyerapan LDL dari darah ke hati menjadi terhambat. Akibatnya, terjadi akumulasi LDL dalam sirkulasi darah yang berkontribusi terhadap peningkatan kadar kolesterol total. Selain itu, asupan lemak jenuh yang tinggi juga dapat merangsang aktivitas enzim *HMG-CoA reduktase*, yaitu enzim utama dalam biosintesis kolesterol endogen di hati. Peningkatan aktivitas enzim ini menyebabkan produksi kolesterol dalam tubuh meningkat secara

signifikan. Tidak hanya itu, kemampuan tubuh untuk mengekskresikan kolesterol melalui empedu juga terbatas, sehingga kolesterol yang tidak terbuang akan semakin menumpuk di dalam darah.

Hasil pada penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara K2 dengan K3 ($p<0,01$). Perbandingan antara kelompok kontrol negatif (K2) dan kelompok kontrol positif (K3) menunjukkan rerata kadar kolesterol total pada K3 yang diberikan simvastatin 0,18 mg/200 gBB lebih rendah dari K2 yang diinduksi kuning telur puyuh 2mL/200g BB. Hasil ini sejalan dengan penelitian Strandberg *et al.*, (2024) yang menunjukkan bahwa pemberian simvastatin pada tikus dengan diet tinggi kolesterol secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total dibandingkan dengan kelompok yang hanya menerima diet tinggi kolesterol tanpa pengobatan. Simvastatin bekerja dengan menghambat *enzim HMG-CoA reduktase*, yang berperan penting dalam sintesis kolesterol di hepar. Penghambatan enzim ini mengurangi produksi kolesterol endogen, sehingga menurunkan kadar kolesterol total dalam darah. Penurunan kolesterol hepatic memicu peningkatan ekspresi reseptor LDL di permukaan hepatosit, yang meningkatkan penyerapan LDL dari sirkulasi darah, sehingga lebih lanjut menurunkan kadar kolesterol total dan LDL dalam plasma.

Hasil pada penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara K2 dengan K4 dan K5 ($p<0,01$). Perbandingan antara kelompok kontrol negatif (K2) dengan kelompok perlakuan 1 yang diberikan kulit salak dengan dosis dosis 200 mg/gBB tikus (K4) dan kelompok perlakuan 2 (K5)

yang diberikan dosis 400 mg/gBB tikus menunjukkan rerata kadar kolesterol total pada K4 dan K5 lebih rendah dari K2. Hasil ini sejalan dengan Lestari, (2023) yang melaporkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit salak pada tikus dengan dosis 210 dan 840 mg/kg BB mampu menurunkan kadar kolesterol total darah secara signifikan, dengan penurunan tertinggi sebesar 23,72% pada dosis 840 mg/kg BB. Mekanisme penurunan kadar kolesterol total oleh ekstrak kulit salak diduga berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menghambat oksidasi LDL, sehingga mencegah pembentukan plak aterosklerotik. Tanin dapat mengikat kolesterol dalam saluran pencernaan, mengurangi penyerapannya ke dalam tubuh. Saponin berperan dalam mengikat asam empedu, yang kemudian meningkatkan ekskresi kolesterol melalui feses (Rahmah, 2017).

Hasil pada penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara K3 dengan K4 ($p<0,01$). Perbandingan antara kelompok kontrol positif yang diberi obat standar simvastatin (K3) dan kelompok perlakuan 1 yang diberikan ekstrak etanol kulit salak (K4) menunjukkan bahwa rerata jumlah kolesterol total pada (K4) lebih tinggi dari pada (K3). Hasil ini menunjukkan pemberian ekstrak etanol kulit salak dengan dosis 200 mg/gBB tikus tidak lebih efektif dalam menurunkan kadar kolesterol total dibandingkan dengan simvastatin.

Tidak terdapat perbedaan signifikan antara K3 dengan K5 ($p=0,245$), berdasarkan rerata kadar kolesterol total K5 lebih rendah dari K3. Hasil ini

menunjukkan bahwa kadar kolesterol total pada kelompok yang diberi ekstrak etanol kulit salak dengan dosis 400 mg/gBB dan kelompok yang diberi simvastatin tidak berbeda secara bermakna secara statistik. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa pemberian simvastatin dan ekstrak etanol kulit salak dengan dosis 400 mg/gBB sama efektifnya dalam mengendalikan kadar kolesterol total pada kondisi hiperkolesterolemia. Hasil ini sejalan dengan penelitian (Prawira, 2024), pemberian ekstrak etanol kulit salak pada tikus obesitas dengan dosis 400 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB terbukti mampu menurunkan kolesterol total secara bermakna hingga mencapai kadar di bawah 54 mg/dL, yang menunjukkan efektivitas tinggi ekstrak tersebut sebagai agen hipolipidemik.

Perbandingan antara kelompok perlakuan 1 (K4) dan kelompok perlakuan 2 (K5) menunjukkan rerata kadar kolesterol total pada K5 lebih rendah dibandingkan dengan K4 hal tersebut menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi dari ekstrak etanol kulit salak (400 mg/kg BB) pada kelompok K5 lebih efektif dalam mengendalikan kadar kolesterol total dibandingkan dengan dosis 200 mg/kg BB pada kelompok K4. Hasil pada penelitian ini sejalan dengan (Lestari *et al.*, 2023) yang melaporkan bahwa ekstrak etanol kulit salak dosis 400 mg/kg BB memberikan efek penurunan kolesterol yang lebih signifikan dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah (dosis 200 mg/kg BB).

Secara keseluruhan, ekstrak etanol kulit salak dapat digunakan sebagai alternatif dalam menurunkan kadar kolesterol total. Keterbatasan dari

penelitian ini adalah tidak dilakukan pengukuran kadar flavonoid secara kuantitatif untuk mengetahui kadar antioksidan yang terkandung di dalam ekstrak kulit salak.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak, dapat disimpulkan bahwa:

- 5.1.1 Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) terhadap kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak ($p<0,001$).
- 5.1.2 Rerata kadar Kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diberi pakan standar + aquadest adalah $93,85 \pm 2,87$ mg/dL.
- 5.1.3 Rerata kadar Kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak sebesar $205,87 \pm 3,99$ mg/Dl.
- 5.1.4 Rerata kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan diberi simvastatin dosis 0,18 mg/200Gbb sebesar $107,37 \pm 4,11$ mg/dL.
- 5.1.5 Rerata kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dengan dosis 200 mg/200gBB/hari sebesar $125,13 \pm 3,46$ mg/Dl.
- 5.1.6 Rerata kadar kolesterol total tikus jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dengan dosis 400 mg/200gBB/hari sebesar $104,92 \pm 3,28$ mg/dL.

5.1.7 Terdapat perbedaan rerata kadar kolesterol total antar kelompok penelitian kecuali pada kelompok K3 dengan K5.

5.2 Saran

Dapat melakukan penelitian dengan pengukuran kadar flavonoid secara kuantitatif untuk mengetahui kadar antioksidan pada ekstrak kulit salak.



DAFTAR PUSTAKA

- Aleksandrowicz, M., Konop, M., Rybka, M., Mazurek, Ł., Stradczuk-Mazurek, M., Kciuk, M., Bądzyńska, B., Dobrowolski, L., & Kuczeriszka, M. (2025). Dysfunction of Microcirculation in Atherosclerosis: Implications of Nitric Oxide, Oxidative Stress, and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(13), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms26136467>
- Alfaridz, F., & Amalia, R. (2022). Klasifikasi Dan Aktivitas Farmakologi Dari Senyawa Aktif Flavonoid. *Farmaka*, 16(3), 1–9.
- Anipah, Y., Kurnaeni, N., Nurhayati, D., & Riyani, A. (2023). Pengaruh Variasi Lama Waktu Inkubasi Terhadap Kadar Kolesterol Total Serum Metode Cholesterol Oxidase – Para aminoantypirin (CHOD-PAP). *Jurnal Kesehatan Siliwangi*, 4(1), 130–137. <https://doi.org/10.34011/jks.v4i1.1453>
- Arifah, Y., Sunarti, S., & Prabandari, R. (2022). Efek Bunga Telang (Clitoria ternatea L.) Terhadap Kolesterol Total, LDL, HDL Pada Tikus (Rattus Norvegicus). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(1), 18–31. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v4i1.13493>
- Aryani, A., Herawati, V. D., Keperawatan, P. I., & Surakarta, U. S. (2021). Kondisi Lanjut Usia Yang Mengalami Hiperkolesterolemia Di Pos Pelayanan Terpadu (Posyandu) Lanjut Usia Desa Betengsari, Kartasura : Pilot Study. *Jurnal Perawat Indonesia*, 5(1), 527–536. <https://doi.org/10.32584/jpi.v5i1.759>
- Aviati, V., Mardiat, S. M., & Saraswati, T. R. (2014). Kadar Kolesterol Telur Puyuh Setelah Pemberian Tepung Kunyit Dalam Pakan. *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, 22(1), 58–64.
- Ayu, I. W., Putu Nyoman, N., Udayani, W., & Putri, G. A. (2024). Artikel Review : Peran Antioksidan Flavonoid dalam Menghambat Radikal Bebas. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, 6(2), 188–197.
- Charles-Schoeman, C., Fleischmann, R., Davignon, J., Schwartz, H., Turner, S. M., Beysen, C., Milad, M., Hellerstein, M. K., Luo, Z., Kaplan, I. V., Riese, R., Zuckerman, A., & McInnes, I. B. (2015). Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis and Rheumatology*, 67(3), 616–625. <https://doi.org/10.1002/art.38974>
- Desi Ayu Prastiwi, I. G. A. A. P. S., & , Sudarmanto, I. G. (2021). Gambaran kolesterol total pada lansia di Puskesmas I Denpasar Selatan. *Meditory : The Journal of Medical Laboratory*, 9(2), 68–77. <https://doi.org/10.33992/m.v9i2.1526>
- Desmawati, D., Mahdiyah, A. Y., & Kadri, H. (2023). Effect of High Fat and Cholesterol Diet on Total Blood Cholesterol Levels in Pregnant Wistar Rats. *Majalah Kedokteran Bandung*, 55(1), 7–12.

<https://doi.org/10.15395/mkb.v55n1.2651>

- Dhaneswari, P., Sula, C. G., Ulima, Z., & Andriana, P. (2015). Pemanfaatan Pektin Yang Diisolasi Dari Kulit Dan Buah Salak (Salacca Edulis Reinw) Dalam Uji in Vivo Penurunan Kadar Kolesterol Dan Glukosa Darah Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Khazanah*, 7(2), 39–60. <https://doi.org/10.20885/khazanah.vol7.iss2.art4>
- Ekayanti, I. G. A. S. (2020). Analisis Kadar Kolesterol Total Dalam Darah Pasien Dengan Diagnosis Penyakit Kardiovaskuler. *International Journal of Applied Chemistry Research*, 1(1), 6. <https://doi.org/10.23887/ijacr.v1i1.28709>
- Endah, S. R. N. (2017). Pembuatan Ekstrak Etanol Dan Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Sintok (Cinnamomun sintoc Bl.). *Jurnal Hexagro*, 1(2), 29–35. <https://doi.org/10.36423/hexagro.v1i2.95>
- Fahreza, F., Hasni, D., Vani, A. T., & Jelmila, S. N. (2020). Gambaran Kadar Total Kolesterol Pada Pasien Prolanis Yang Mendapat Terapi Simvastatin Di Puskesmas Air Dingin 2018. *Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan - Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara*, 19(2), 53–62. <https://doi.org/10.30743/ibnusina.v19i2.37>
- Girsang, E. (2020a). *Kulit Salak Manfaat Bagi Kesehatan Tubuh*. Universitas Prima Indonesia.
- Girsang, E. (2020b). Manfaat Kulit Salak Bagi Kesehatan Tubuh. In N. dan Chrismis & I. N. E. Lister (Eds.), *UNPRI PRESS* (1st ed., Vol. 1, Issue 1). UNPRI PRESS.
- Hakim, T. (2022). *Buku Monograf Agribisnis Salak Pondoh* (A. Rasyid & Desain (eds.); 1st ed., Issue 1). Dewangga Publishing.
- Harini, M., & Astirin, O. P. (2020). Kadar Kolesterol Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemik setelah Perlakuan VCO. *Nusantara Bioscience*, 1, 53–58.
- Hijriani, B. I., Atfal, B., Kodariah, L., Hadiyatun, N., & Ismatullah, N. K. (2023). Efektivitas Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Dalam Mencegah Kenaikan Kadar Kolesterol LDL Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diinduksi Kuning Telur Puyuh. *Jurnal Kesehatan Rajawali*, 13(2), 1–4. <https://doi.org/10.54350/jkr.v13i1.156>
- Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
- Ihwah, A., Deoranto, P., Wijana, S., & Dewi, I. A. (2018). Comparative study between Federer and Gomez method for number of replication in complete randomized design using simulation: Study of Areca Palm (Areca catechu) as

- organic waste for producing handicraft paper. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 131(1), 0–6. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/131/1/012049>
- Joni Tandi, Ronaldy Nabertson, G. P. A. (2018). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Afrika Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Putih Model Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 15(2), 114–123.
- Joshua, & Sinuraya, R. K. (2018). Keanekaragaman Aktivitas Farmakologi Tanaman Salak (Salacca Zalacca). *Farmaka*, 16(1), 99–107.
- Kasote, D. M., Katyare, S. S., Hegde, M. V., & Bae, H. (2015). Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications. *International Journal of Biological Sciences*, 11(8), 982–992. <https://doi.org/10.7150/ijbs.12096>
- Kumalasari, N. C., Wardani, K. A., Diva, M., Azizah, A., Sefrina, S., & Martha, R. D. (2023). Edukasi Kesehatan untuk Mencegah Hiperkolesterolemia pada Masyarakat Umum Desa Jabalsari. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM)*, 6(8), 3099–3107. <https://doi.org/10.33024/jkpm.v6i8.10231>
- Lainsamputty, F., & Gerungan, N. (2022). Korelasi Gaya Hidup dan Stres Pada Penderita Hiperkolesterolemia. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 138–146. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v11i1.719>
- Lestari, H. F. (2023). Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Salak Terhadap Profil Lipid , IL-6 Dan MDA Serum.
- Lestari, H. F., Trisnadi, S., & Pertiwi, D. (2023). The Influence of Salak Skin Ethanol Extract on the Lipid Profile, IL-6 and MDA Serum (Experimental Study on Male Rats of Wistar Strains Induced by High-Fat Diet). *International Journal of Multidisciplinary Research and Analysis*, 06(12), 5660–5672. <https://doi.org/10.47191/ijmra/v6-i12-29>
- Lin, S., Zhang, G., Liao, Y., & Pan, J. (2015). International Journal of Biological Macromolecules Inhibition of chrysanthemum on xanthine oxidase activity and its inhibition mechanism. *International Journal of Biological Macromolecules*, 81(1), 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.08.017>
- Lisabilla, F. A. (2018). Efektivitas Pemberian Ekstrak Alga Coklat (*Sargassum Sp.*) Terhadap Ketebalan Dinding Aorta Tikus Wistar Model Hewan Aterosklerosis Dengan Diet Aterogenik. *Tugas Akhir*, 2(1), 41–49.
- Mahwal, I., Untari, E. K., & Nurmainah, N. (2022). Perbandingan Statin Terhadap Kejadian Efek Samping Terkait Myalgia. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(2), 147–154. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i2.906>
- Mazumdar, P., Pratama, H., Lau, S., How, C., & Ann, J. (2019). Biology , phytochemical profile and prospects for snake fruit : An antioxidant- rich fruit

- of South East Asia. *Trends in Food Science & Technology*, 91(1), 147–158. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.06.017>
- Mulyani, N. S., Al Rahmad, A. H., & Jannah, R. (2018). Faktor resiko kadar kolesterol darah pada pasien rawat jalan penderita jantung koroner di RSUD Meuraxa. *Action: Aceh Nutrition Journal*, 3(2), 132. <https://doi.org/10.30867/action.v3i2.113>
- Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & P. Anthony Weil, P. (2017). Harper's biochemistry. In *Biochemical Education* (30th ed.). Buku Kedokteran EGC.
- Mutia, S., Fauziah, & Thomy, Z. (2018). *The Effect of Ethanol Extract of Andong (Cordyline fruticosa (L.) A. Chev) Leaves on Total Cholesterol and Triglycerides Level of The Hypercholesterolemia White Male Rat (Rattus norvegicus) Blood*. *Jurnal Bioleuser*, 2(2), 31.
- Neely, D. D. dan D. D. T. (2016). Lipids module 1: lipid metabolism and its role in atherosclerosis. *The British Journal Of Cardiology*.
- Nuralifah, N., Wahyuni, W., Parawansah, P., & Dwi Shintia, U. (2019). Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Notika (Arcboldiodendron calosericeum Kobuski) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus (Rattus norvegicus) Jantan Galur Wistar. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v2i1.2704>
- Parwata, I. M. O. A. (2016). *Antioksidan* (1st ed.). Universitas Udayana.
- Prameswari, D. C. (2021). Konsumsi Pisang dalam Menurunkan Kadar Kolesterol Darah. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(3), 511–518. <https://doi.org/10.37287/jppp.v3i3.537>
- Prawira, Albert., Purwanti., Wahyunu, Sri., Nadia, Felanda Ahsanu., & Alexander, Rico. (2024). The Effect Of Giving Salak Skin Extract (Salacca Zalacca) On The Reduction Of Cholesterol Levels And Histopathology Of The Testis Of Wistar Male White Rats In An Obesity Model. International Conference on Lifestyle Diseases and Natural Medicine (ICOLIFEMED), 1(1), <https://jurnal.unprimdn.ac.id/index.php/icolifemed/article/view/6860>
- Pusdjiastuty, D. R., Rustiana, T., Rukhiat, D., & Kurnia, D. (2023). Pemeriksaan Kolesterol Total Metoda Point of Care Testing Dan Metoda Fotometri Terhadap Pasien Hipertensi. *Prosiding Asosiasi Institusi Pendidikan Tinggi Teknologi Laboratorium Medik Indonesia*, 2, 325–333.
- Rachmawati, C., Martini, S., & Artanti, K. D. (2021). Analisis Faktor Risiko Modifikasi Penyakit Jantung Koroner Di RSU Haji Surabaya Tahun 2019. *Media Gizi Kesmas*, 10(1), 47. <https://doi.org/10.20473/mgk.v10i1.2021.47-55>
- Rahmadi, A., Puspita, Y., Nursayekti, D., Sinaga, I. S., Oktalina, R., Setiawan, H., & Murdianto, W. (2016). Analisis Proksimat , Senyawa Fenolik , Sifat

- Antioksidan dan Antibakteri Kulit Buah Lepisanthes alata. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 27(2), 115–122. <https://doi.org/10.6066/jtip.2016.27.2.115>
- Rahmah, U. (2017). Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Salak (Salacca zalacca (Gaertn.) Voss) Terhadap Pertumbuhan Escherichia coli. *Skrripsi, April*, 1–9.
- Raihana, Eirene E.M. Gaghauna, B. R. S. (2023). Trygliceride and Total Cholesterol level as the predictor of mortality in stroke patient: Literature Review. *Journal of Health (JoH)*, 10(1), 009–018. <https://doi.org/10.30590/joh.v10n1.459>
- Robbiyan, Pandapotan, M. M., & Apriani, R. (2021). Penentuan Kadar Flavonoid Dari Ekstrak Kulit Salak (Salacca zalacca. Reinw.). *Lantanida Journal*, 9(1), 1–92.
- Rusdi, M., Mukhriani, M., & Paramitha, A. T. (2018). Uji Penurunan Kolesterol Pada Mencit (Mus Musculus) Secara In-Vivo Menggunakan Ekstrak Etanol Akar Parang Romang (Boehmeria virgata (Forst.) Guill). *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 6(1), 39–46.
- Siddiqui, Y. L. W. J. (2023). *Cholesterol Levels*. StatPearls, Treasure Island (FL): Solihah, R., & Haris, M. S. (2019). Analisis Kadar Apo-A1 Serum Pada Tikus Putih Strain Wistar (Rattus novergicus) Dislipidemia Terhadap Pemberian Ekstrak Kulit Buah Apel [Malus sylvestris Mill] Varietas Room Beauty. *Jurnal Medical*, 1(1), 30–40.
- Strandberg, T. E., Kovanen, P. T., Lloyd-Jones, D. M., Raal, F. J., Santos, R. D., & Watts, G. F. (2024). Drugs for dyslipidaemia: the legacy effect of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*, 404(10470), 2462–2475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02089-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02089-0)
- Sutomo, & Cahyono, E. A. (2019). Peningkatan Terapi Farmakologi Pada Penderita Hiperkolesterolemia Melalui Pelaksanaan Terapi Komplementer Reimprinting Mandiri. *Jurnal Bhakti Civitas Akademika*, II(2), 1–12.
- Syarifah. (2022). *Gambaran Kadar Kolesterol Total Pada Mahasiswa Perokok Aktif Di Kota Garut*. 69.
- Xue, L., Qi, H., Zhang, H., Ding, L., Huang, Q., & Zhao, D. (2020). Targeting SREBP-2-Regulated Mevalonate Metabolism for Cancer Therapy. 10(August), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01510>
- Yoeantafara, A., & Martini, S. (2017). Pengaruh Pola Makan Terhadap Kadar Kolesterol Total. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 13(4), 304. <https://doi.org/10.30597/mkmi.v13i4.2132>
- Yusuf, Z. K., Paramata, N. R., & Rahma, S. (2021). Pengaruh Madu Dorsata Terhadap Kadar Kolesterol Total Dan Ldl Plasma Pada Penderita Hiperkolesterolemia. *Jambura Nursing Journal*, 3(2), 59–69.

<https://doi.org/10.37311/jnj.v3i2.11378>

Zaki, I., Sulistyaning, A. R., Sari, H. P., Ayu, W., Putri, K., & Putri, K. (2024). *Perbandingan Efektivitas Buah Mangga , Jeruk , dan Naga terhadap Penurunan Kadar Low-Density Lipoprotein (Studi pada Tikus Sprague Dawley Hipercolesterolemia) Comparison of the Effectiveness of Mango , Orange , and Dragon Fruit Juice on Low-Density Lipoprotein (Studies on Hypercholesterolemia Sprague Dawley Rats).* 698–706.

