

**PENGARUH KOMBINASI JUS PARE (*Momordica charantia L.*)
DAN JUS APEL (*Malus domestica*) TERHADAP KADAR
KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR
Sprague dawley YANG DIINDUKSI
DIET TINGGI LEMAK**

(Skripsi)

Oleh

**ALYZAH NABILA MIRANDA
1818011032**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

**PENGARUH KOMBINASI JUS PARE (*Momordica charantia L.*)
DAN JUS APEL (*Malus domestica*) TERHADAP KADAR
KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR
Sprague dawley YANG DIINDUKSI
DIET TINGGI LEMAK**

Oleh

**ALYZAH NABILA MIRANDA
1818011032**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

Judul Skripsi

: **PENGARUH KOMBINASI JUS PARE (*Momordica charantia L.*) DAN JUS APEL (*Malus domestica*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

Nama Mahasiswa

: **Alyzah Nabila Miranda**

No. Pokok Mahasiswa

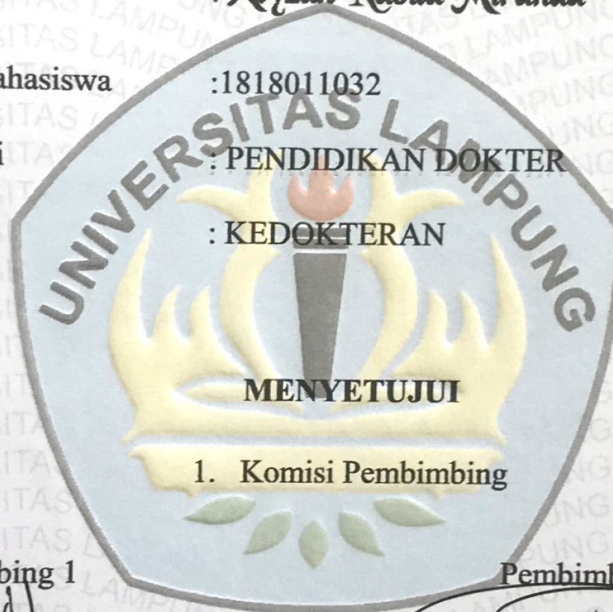
: 1818011032

Program Studi

: PENDIDIKAN DOKTER

Fakultas

: KEDOKTERAN



1. Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

dr. Helmi Ismunandar, Sp.OT
NIP.198201302008122001

Pembimbing 2

dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc
NIP.198311102008012009

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Ryan Wulan Suprekar R.W., S.K.M., M.Kes.
NIP.197206291997022001

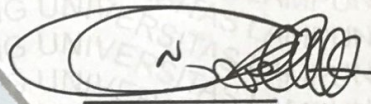
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Helmi Ismunandar, Sp. OT.



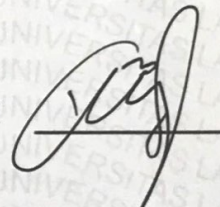
Sekretaris : dr. Novita Carolia, S.Ked., M. Sc.



Penguji

Bukan

Pembimbing : dr. Anggi Setiorini, S.Ked., M. Sc., AIFO-K



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar R. W., S.K.M., M. Kes.

NIP. 197206231997022001

Tanggal Ujian Skripsi : 24 November 2022

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul “PENGARUH KOMBINASI JUS PARE (*Momordica charantia L.*) DAN JUS APEL (*Malus domestica*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau plagiarism.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandarlampung, 24 November 2022



Alyzah Nabila Miranda
NPM. 1818011032

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Way Jepara, Kabupaten Lampung Timur, Provinsi Lampung pada tanggal 23 Desember 2000 sebagai anak terakhir dari tiga bersaudara dari Bapak (Alm) drs. Aliminuddin, S.E., M.M dan Ibu Chizna Lasmiyati. Penulis memiliki 2 orang kakak laki-laki yang bernama Edwin Minanda dan Aldillah Roby Amanda.

Penulis menyelesaikan Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK RA Muslimun pada tahun 2006 Pendidikan Sekolah Dasar di SDN 1 Labuhan Ratu II pada tahun 2012, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Negeri 1 Way Jepara pada tahun 2015, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Negeri 1 Way Jepara pada tahun 2018. Pada Tahun 2018, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN) pada tahun 2018.

Penulis aktif pada organisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina selama menjadi mahasiswa sebagai staf kemuslimahan FSI Ibnu Sina Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Tahun 2019/2020.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Sebuah persembahan sederhana untuk papa,
mama, abang dan keluarga tercinta*

فَأَصْبِرْ إِنَّ وَعْدَ اللَّهِ حَقٌّ

artinya :

“ Maka bersabarlah kamu, sungguh, janji Allah itu benar”

(Q.S. Ar-Rum : 60)

SANWACANA

Bismillahirrahmaanirrahiim

Alhamdulillahirobbalamin Puji syukur penulis ucapkan kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya di sepanjang hidup penulis serta dalam proses pembuatan skripsi ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Kombinasi Jus Pare (*Momordica charantia l.*) dan Jus Apel (*Malus domestica*) terhadap Kadar Kolesterol Total Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak.”

Terima kasih kepada kedua orangtua penulis, papa tercinta, yang selalu penulis rindukan. Walau engkau telah tidak ada disisi penulis disaat yang bahagia ini, terima kasih telah menjadi inspirasi terbesar di hidup penulis. Mama tersayang, wanita terhebat yang telah mengajarkan penulis tentang kehidupan untuk tetap maju dan jangan mudah menyerah. Terima kasih atas kasih sayang yang telah diberikan selama ini. Terima kasih atas dukungan, doa-doa, motivasi dan pengorbanan yang diberikan demi tercapainya masa depan yang baik bagi penulis dan kedua abang tercinta, terima kasih atas segala kasih sayang, dukungan dan doa yang telah diberikan.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapat banyak masukan, bantuan, dorongan, saran, bimbingan, dan kritik dari berbagai pihak. Maka dari itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Mohammad Sofwan Effendi, M.Ed. selaku Plt. Rektor Universitas Lampung.

2. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani, SKM., M. Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. dr. Helmi Ismunandar, Sp. OT selaku Pembimbing 1 yang telah bersedia memberikan kebaikan serta waktu dalam kesibukannya demi untuk memberikan arahan, bimbingan, saran dan kritik yang membangun penulis untuk dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. dr. Novita Carolia, S. Ked., M. Sc. selaku Pembimbing 2 terima kasih atas bimbingan, saran dan dorongan yang telah diberikan. Tak lupa juga atas waktu, tenaga dan pikiran yang telah diberikan selama penyusunan skripsi ini.
5. dr. Anggi Setiorini, S. Ked., M. Sc., AIFO-K, selaku penguji utama dan pembahas, terima kasih atas waktu, saran dan ilmu yang telah diberikan dalam proses penulisan skripsi ini.
6. dr. Intanri Kurniati Sp.PK selaku Pembimbing Akademik, atas kesediaannya dalam memberikan bimbingan, arahan, masukan dan motivasi selama proses pembelajaran.
7. Seluruh Staf Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan pengalaman yang telah diberikan untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita.
8. Seluruh Staf Akademik, TU Dan Administrasi Fakultas Kedokteran Universitas serta pegawai yang sangat membantu dalam proses penyelesaian skripsi ini.
9. Keluarga besar Harawi terima kasih atas dukungan dan semangat yang telah diberikan kepada penulis.
10. Teman-teman seperbimbingan skripsi, Alfi, Aqmal, Dyah, Affifah, Paisal, Zada, Oliv, Firra, Wiki. Semoga ilmunya bermanfaat dan dapat terus dikembangkan.
11. Teman-teman yang membantu proses penelitian Atika, Mahala, Athaya, Nikma, Yahmal, Alfina, Betsheba terima kasih atas dedikasi dan kesabaran membantu penulis membantu penelitian hingga akhir.

12. Teman-teman seperjuangan Zakiah, Pandu, Pinkan dan Avisia terima kasih telah membantu, menemani, memberi dukungan penulis dari awal masuk FK hingga akhir.
13. Teman-teman angkatan “Fibrinogen” terima kasih atas warna-warna yang telah diberikan selama perkuliahan.
14. Kak Clara Firhan A. S. Ked, terima kasih atas bantuannya dari awal perkuliahan hingga akhir.
15. Teman-teman RT 20, SBC, dan Bamper; yang memberi inspirasi dan semangatnya selama ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik serta saran yang bersifat membangun demi perbaikan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi setiap yang membacanya.

Bandar Lampung, 24 November 2022

Penulis

ABSTRACT

THE EFFECT OF COMBINATION OF BITTER MELON (*Momordica charantia L.*) and APPLE (*Malus domestica*) JUICES ON TOTAL CHOLESTEROL LEVELS OF MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) *Sprague dawley* STRAIN INDUCED by HIGH FAT DIET

By
Alyzah Nabila Miranda

Background: Hypercholesterolemia is a major factor in the occurrence of dyslipidemia which plays a role in the occurrence of atherosclerosis and the cause of coronary heart disease (CHD). Bitter melon (*Momordica charantia L.*) and apple (*Malus domestica*) have compounds that can lower cholesterol levels.

Methods: Experimental research with Post Test Only Control design which was carried out for fourteen days using 35 samples of male white rats (*Rattus norvegicus*) *Sprague dawley* strain which were divided into five treatment groups, namely KN were only given standard feed, K- was given quail egg yolk induction. P1, P2, and P3 induced by quail egg yolk and bitter melon fruit juice (*Momordica charantia L.*) 3 ml/250grBB, apple (*Malus domestica*) 5 ml/250grBB and a combination of bitter melon fruit juice (*Momordica charantia L.*) and apple (*Malus domestica*) 8 ml/250grBB. Then blood was taken from the tail and then checked for total cholesterol levels using Glucose Cholesterol Uric acid (GCU) on the 15th day.

Results: The results of the One-Way ANOVA test showed that total blood cholesterol levels showed a p value of 0.001 ($p < 0.05$), which means that there was a significant difference. The results of the post-hoc Tamhene test on total cholesterol in the K- group were significantly different from the P1, P2, and P3 groups ($p < 0.05$).

Conclusion: The administration of bitter melon (*Momordica charantia L.*) and apple (*Malus domestica*) juice can reduce total cholesterol levels in rats fed a high-fat diet.

Keywords: Dyslipidemia, Cholesterol, *Momordica charantia L.*, *Malus domestica*,.

ABSTRAK

PENGARUH KOMBINASI JUS PARE (*Momordica charantia L.*) DAN JUS APEL (*Malus domestica*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK

Oleh
Alyzah Nabila Miranda

Latar Belakang: Hiperkolesterolemia merupakan faktor utama terjadinya dislipidemia yang berperan utama dalam terjadinya aterosklerosis dan penyebab terjadinya penyakit jantung koroner (PJK). Buah pare (*Momordica charantia L.*) dan apel (*Malus domestica*) memiliki senyawa yang dapat menurunkan kadar kolesterol.

Metode : Penelitian eksperimental dengan desain *Post Test Only Control* yang dilakukan selama empat belas hari menggunakan 35 sampel berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang dibagi menjadi lima kelompok perlakuan yaitu KN hanya diberikan pakan standar, K- diberi induksi kuning telur puyuh, P1, P2, dan P3 yang diinduksi kuning telur puyuh dan jus buah pare (*Momordica charantia L.*) 3 ml/250grBB, buah apel (*Malus domestica*) 5 ml/250grBB dan kombinasi jus buah pare (*Momordica charantia L.*) dan apel (*Malus domestica*) 8 ml/250grBB. Kemudian darah diambil dari ekor lalu diperiksa kadar kolesterol total menggunakan *Glucose Cholesterol Uric acid* (GCU) pada hari ke-15.

Hasil : Hasil uji *One-Way* ANOVA didapatkan kadar kolesterol total darah menunjukkan nilai $p < 0.001$ ($p < 0.05$) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil uji *post-hoc Tamhene* pada kolesterol total kelompok K- terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok P1, P2, dan P3 ($p < 0.05$).

Kesimpulan : Pemberian Jus pare (*Momordica charantia L.*) dan apel (*Malus domestica*) dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus yang diberi diet tinggi lemak.

Kata Kunci : Dislipidemia, Kolesterol, *Malus domestica*, *Momordica charantia L.*

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR LAMPIRAN	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	4
1.4.2 Manfaat Bagi Institusi	4
1.4.3 Manfaat Bagi Orang Lain.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Kolesterol	5
2.1.1 Pengertian Kolesterol	5
2.1.2 Fungsi Kolesterol.....	6
2.1.3 Biosintesis Kolesterol.....	6
2.1.4 Metabolisme Kolesterol	7
2.1.5 Pengelompokan Kadar Kolesterol.....	10
2.1.6 Faktor Penyebab Kolesterol Tinggi.....	11
2.1.7 Dislipidemia	12
2.2 Pare	12
2.2.1 Deskripsi Pare.....	16
2.2.2 Kandungan.....	16
2.2.3 Manfaat.....	17
2.3 Apel	18
2.3.1 Deskripsi.....	18
2.3.2 Kandungan.....	19
2.3.3 Manfaat.....	20
2.4 Kerangka Teori.....	22

2.5 Kerangka Konsep	23
2.6 Hipotesis	23
BAB III METODE PENELITIAN	24
3.1 Desain Penelitian	24
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	24
3.2.1 Tempat Penelitian	24
3.2.2 Waktu Penelitian	24
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	24
3.3.1 Populasi Penelitian	24
3.3.2 Sampel Penelitian	24
3.4 Kelompok Perlakuan	26
3.5 Kriteria Penelitian	27
3.5.1 Kriteria Inklusi	27
3.5.2 Kriteria Eksklusi	27
3.6 Alat dan Bahan Penelitian	28
3.6.1 Alat	28
3.6.2 Bahan	28
3.7 Identifikasi Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	29
3.7.1 Identifikasi Variabel	29
3.7.2 Definisi Operasional	29
3.8 Prosedur dan Alur Penelitian	30
3.8.1 Adaptasi Hewan Coba	30
3.8.2 Induksi Diet Tinggi Lemak	31
3.8.3 Pembuatan Jus Pare dan Apel	31
3.8.4 Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total	32
3.8.5 Terminasi Hewan Coba	32
3.8.6 Alur Penelitian	33
3.9 Analisis data	35
3.9.1 Uji Normalitas Data	35
3.9.2 Uji Bivariat	35
3.10 <i>Ethical Clearance</i>	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	37
4.1 Hasil Penelitian	37
4.1.1 Analisis Univariat	38
4.1.2 Analisis Bivariat	39
4.2 Pembahasan	40
4.3 Keterbatasan Penelitian	44
BAB V KESIMPULAN	45
5.1 Simpulan	45
5.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	52

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Kadar Lipid Plasma menurut NCEP 2001 (mg/dl).....	11
Tabel 2. Klasifikasi Dislipidemia.....	13
Tabel 3. Golongan obat-obat hipolipidemik	15
Tabel 4. Definisi Operasional	29
Tabel 4. Definisi Operasional lanjutan.....	30
Tabel 5. Uji normalitas kadar kolesterol total tikus putih dengan uji <i>saphiro-wilk</i>	37
Tabel 6. Uji homogenitas data kadar kolesterol total tikus putih dengan uji <i>levene</i>	38
Tabel 7. Uji parametrik kadar kolesterol total darah tikus putih antar kelompok dengan uji <i>one-way anova</i>	39
Tabel 8. Uji <i>post-hoc tamhane</i> kadar kolesterol total darah tikus putih	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kolesterol	5
Gambar 2. Metabolisme jalur eksogen dan endogen.	9
Gambar 3. Metabolisme jalur <i>reverse cholesterol transport</i>	10
Gambar 4. <i>Momordica charantia L.</i>	16
Gambar 5. <i>Malus domestica</i>	18
Gambar 6. Kerangka Teori.....	22
Gambar 7. Kerangka Konsep	23
Gambar 8. Alur Penelitian.....	33
Gambar 9. Rerata kadar kolesterol total tikus putih.....	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Etichal Clearance</i>	52
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	53
Lampiran 3. Surat Keterangan Sehat Hewan Coba.....	54
Lampiran 4. Dokumentasi Alur Penelitian.....	55
Lampiran 5. Hasil Kadar Kolesterol Total Setelah Perlakuan	59
Lampiran 6. Rerata kadar kolesterol	59
Lampiran 7. Uji Analisis Data	59

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pola makan dan gaya hidup masyarakat seperti konsumsi makanan yang berlemak, makanan cepat saji dan kurangnya melakukan olahraga memicu timbulnya berbagai penyakit seperti penyakit kardiovaskular. Hasil Riskesdas tahun 2013 menunjukkan 35.9 % dari penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun memiliki kadar kolesterol abnormal ≥ 200 mg/dL. Berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2018 menunjukkan 45% penduduk Indonesia yang berusia diatas 3 tahun memiliki kebiasaan konsumsi makanan berlemak/berkolesterol/gorengan 1 – 6 kali perminggu. Konsumsi lemak dan kolesterol dalam makanan yang berlebihan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar kolesterol dalam darah. Hiperkolesterolemia merupakan faktor dominan penyebab terjadinya dislipidemia (Andari dan Rahayuni, 2014). Dislipidemia memiliki peran utama dalam terjadinya aterosklerosis yang merupakan penyebab terjadinya Penyakit Jantung Koroner (PJK). Indonesia memiliki prevalensi penyakit PJK sebesar 1.5% dan jumlahnya bertambah seiring dengan meningkatnya usia. Kelompok tertinggi terdapat pada usia 65-74 tahun (Perkeni, 2019).

Salah satu makanan yang memiliki kadar kolesterol tinggi adalah telur puyuh. Kadar kolesterol kuning telur puyuh adalah 844 mg/dL, kadar ini lebih tinggi dibandingkan dengan telur ayam yaitu 423 mg/dL (Sentosa *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Arifin (2013) menunjukkan bahwa pemberian dosis 1%/KgBB kuning telur puyuh dapat menyebabkan meningkatnya kadar kolesterol pada mencit. Penelitian lain oleh Kusuma *et*

al., (2016) dan Hutagalung (2020) dengan memberikan induksi 10 ml/KgBB kuning telur puyuh pada tikus selama 14 hari menunjukkan hasil peningkatan kadar kolesterol total tikus. Hal ini yang menjadi alasan mengapa peneliti memilih kuning telur puyuh sebagai induksi diet tinggi lemak.

Terapi farmakologis dan non farmakologis merupakan cara dalam menurunkan kadar kolesterol . Upaya pengelolaan kadar kolesterol secara non farmakologis dapat dilakukan dengan melakukan hidup sehat, membatasi konsumsi kolesterol dan lemak jenuh serta memperbanyak konsumsi buah dan sayur. Pare (*Momordica charantia l.*) lebih dikenal sebagai tanaman antidiabetik dan digunakan sebagai antidiabetes dan digunakan sebagai pengobatan alami diabetes dengan sifat antiinflamasi dan antikanker. Selain itu, pare memiliki efek hipokolesterolemia terkait dengan kandungan fitokimia pada pare segar yaitu saponin, tanin, flavonoid, vitamin C dan lutein pada kulit pare (Syadza dan Isnawati, 2014). Senyawa saponin dan tanin dapat menghambat absorpsi kolesterol didalam usus halus (Adli, 2022; Kurniawaty, 2014). Flavonoid dapat menurunkan kolesterol dengan cara menghambat enzim HMG-KoA reduktase dalam pembentukan sistesis kolesterol (Nuralifah *et al.*, 2020) sedangkan vitamin C memiliki peran untuk meningkatkan pembuangan kolesterol dalam bentuk asam empedu (Utami *et al.*, 2014). Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan pada kelinci dengan pemberian jus pare dosis 6 ml/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah dan kolesterol darah. Penelitian selanjutnya pada tikus jantan galur *Sprague dawley* dengan dosis 2 ml/hari selama 14 berpengaruh dalam menurunkan kadar kolesterol total tikus (Purnamasari dan Isnawati, 2014).

Apel (*Malus domestica*) juga sering dikonsumsi oleh penderita kolesterol tinggi. Apel memiliki kandungan serat larut air yaitu *pectin* yang diketahui dapat meningkatkan HDL dan menurunkan kadar LDL. Peningkatan HDL dan penurunan LDL dapat mencegah penyakit jantung dan pembuluh darah seperti aterosklerosis (Izzati *et al.*, 2018). Pektin akan mengikat asam empedu yang dikeluarkan oleh hati ke dalam usus halus kemudian dikeluarkan

bersamaan dengan feses (Sianturi *et al.*, 2019). Kandungan fitokimia seperti flavonoid dan fenolik pada apel bekerja sebagai inhibitor enzim HMG-KoA reduktase sehingga sintesis kolesterol akan menurun dan kadar kolesterol dalam darah juga menurun (Mahardinar, 2015; Rustini *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian sebelumnya pemberian apel selama 30 hari pada tikus dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida (Salgado *et al.*, 2008). Penelitian jus apel pada kelinci dengan dosis 5 ml dapat menurunkan kolesterol total, trigliserida (Setorki *et al.*, 2009). Penelitian pada tikus selama 13 hari dengan dosis jus apel 3 ml/hari dapat menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL serta meningkatkan HDL (Ahmad *et al.*, 2021). Fitokimia pada apel bervariasi antara daging dan kulit buahnya. Apel jika dimakan bersama kulitnya akan mempunyai lebih banyak kandungan fitokimia serta aktivitas antioksidan dibandingkan hanya memakan daging buahnya saja (Puspaningtyas, 2013).

Berdasarkan penjelasan yang telah dijelaskan di atas, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai kombinasi jus pare dan jus apel. Penelitian mengenai efek pare dan apel masing-masing sudah beberapa kali dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk lebih mendalami dan mengembangkan kombinasi antara jus pare dan apel dalam mempengaruhi kadar kolesterol total.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan dapat ditarik permasalahan, yaitu:

Apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi jus pare (*Momordica charantia l.*) dan jus apel (*Malus domestica*) terhadap kadar kolesterol total pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi jus pare (*Momordica charantia l.*) dan jus apel (*Malus domestica*) terhadap kadar kolesterol total pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Dapat mengembangkan pengetahuan tentang pengaruh pemberian kombinasi jus pare (*Momordica charantia l.*) dan jus apel (*Malus domestica*) terhadap kadar kolesterol total pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi

Data dan informasi yang dibuat dapat menjadi bahan pustaka dalam melakukan penelitian, melatih agar berpikir yang sistematis serta meningkatkan wawasan tentang pengaruh pemberian kombinasi jus pare (*Momordica charantia l.*) dan jus apel (*Malus domestica*) terhadap kadar kolesterol total pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4.3 Manfaat Bagi Orang Lain

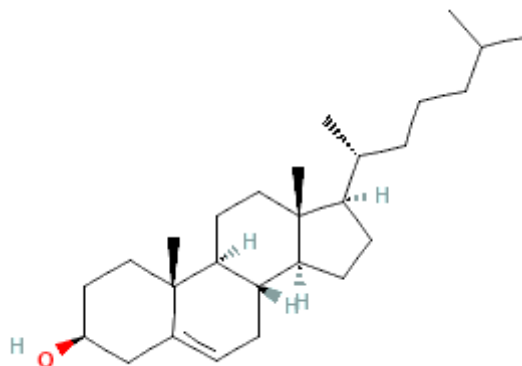
Dapat dijadikan sumber informasi dan acuan kepustakaan pada penelitian selanjutnya.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kolesterol

2.1.1 Pengertian Kolesterol

Kolesterol merupakan suatu lipid amfipatik (memiliki daerah polar serta non polar memberikan keduanya sifat hidrofilik dan lipofilik) yang membentuk komponen struktural membran sel serta lipoprotein plasma lapisan luar. Kolesterol adalah produk metabolisme yang khas pada hewan dan juga hasil olahannya, seperti kuning telur, daging, hati, otak, susu, keju, mentega, dan lain-lain. Kolesterol makanan jarang ditemukan dalam bentuk kolesterol bebas, umumnya kolesterol dengan asam lemak atau yang biasa dikenal dengan kolesterol ester. Kolesterol hanya terdapat pada sel hewan dan manusia, bukan pada sel tumbuhan. Terdapat dua jenis lipoprotein yaitu HDL (*High Density Lipoprotein*) dan LDL (*Low Density Lipoprotein*). Secara alami kadar LDL di dalam tubuh lebih banyak daripada HDL (Murray *et al.*, 2014).



Gambar 1. Struktur kolesterol, (National Center for Biotechnology Information (2022))

2.1.2 Fungsi Kolesterol

Kolesterol adalah salah satu lemak tubuh baik dalam bentuk bebas maupun ester dengan asam lemak, yang menyusun membran sel otak dan saraf. Kolesterol juga diperlukan bayi untuk mengabsorpsi nutrisi karena kolesterol mengandung enzim yang dapat membantu proses pencernaan di usus bayi. Fungsi lain kolesterol adalah prekursor hormon steroid yang berfungsi sebagai pengendali stress, prekursor hormon androgen, estrogen, progesteron, dan testosteron, dan juga sebagai bahan untuk memproduksi asam empedu (Lingga, 2012). Umumnya kolesterol akan diekskresikan sekitar 0,5-1g per hari dan sebagian kecil kolesterol akan digunakan untuk biosintesis hormon steroid (Bernatal, 2011).

2.1.3 Biosintesis Kolesterol

Jaringan yang dapat menyintesis kolesterol adalah hati, korteks adrenal, kulit, usus, testes dan aorta. Dalam jaringan ini, kolesterol dibuat di retikulum endoplasma dan sitosol. Terdapat empat tahap biosintesis kolesterol yaitu :

1. Sintesis asam mevalonat yang berasal dari asetil-KoA

Tahap pertama pada biosintesis kolesterol akan menghasilkan senyawa antara asam mevalonat. Asetil KoA (koenzim A) diubah menjadi asetoasetil KoA, asetoasetil KoA oleh enzim hidroksi metil glutaryl KoA (HMG KoA) menghasilkan mevalonat.

2. Pembentukan isopentenil difosfat

Pada langkah kedua, tiga gugus fosfat akan melekat pada mevalonat. Isopentenil difosfat diproduksi ketika mevalonat terfosforilasi kehilangan gugus karboksil dan dua atom hidrogennya.

3. Pembentukan skualen

Skualen memiliki 30 atom karbon, 24 dalam rantai dan 6 dalam bentuk gugus metil skualen. Skualen dibentuk setelah enam gugus isopentenil difosfat bergabung dengan membebaskan gugus difosfat.

4. Sintesis kolesterol

Langkah terakhir dalam biosintesis kolesterol adalah lanosterol, yang memiliki empat cincin kondensasi, dan tipikal steroid terbentuk ketika struktur linier dari skualen mengalami serangkaian reaksi enzimatik yang kompleks. Lanosterol akhirnya akan diubah setelah rangkaian reaksi ini menjadi kolesterol (Murray *et al.*, 2014).

2.1.4 Metabolisme Kolesterol

Salah satu lemak tubuh yaitu kolesterol berada dalam bentuk bebas dan ester dengan asam lemak. Kolesterol adalah prekursor semua steroid lain di dalam tubuh, termasuk kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D. Kolesterol disintesis di banyak jaringan. Hati bertanggung jawab memproduksi delapan puluh persen kolesterol, sedangkan dua puluh persen sisanya berasal dari makanan yang dikonsumsi (Murray *et al.*, 2014).

Di dalam plasma, kolesterol diangkut oleh lipoprotein dengan proporsi paling besar sebagai ester kolesterol dan proporsi paling tinggi pada manusia terdapat pada LDL. Metabolisme lipoprotein dibagi menjadi jalur eksogen, endogen dan *reverse cholesterol transport*. Jalur eksogen dan endogen berhubungan dengan metabolisme K-LDL dan trigliserida. Sedangkan jalur *reverse cholesterol transport* khusus untuk metabolisme K-HDL.

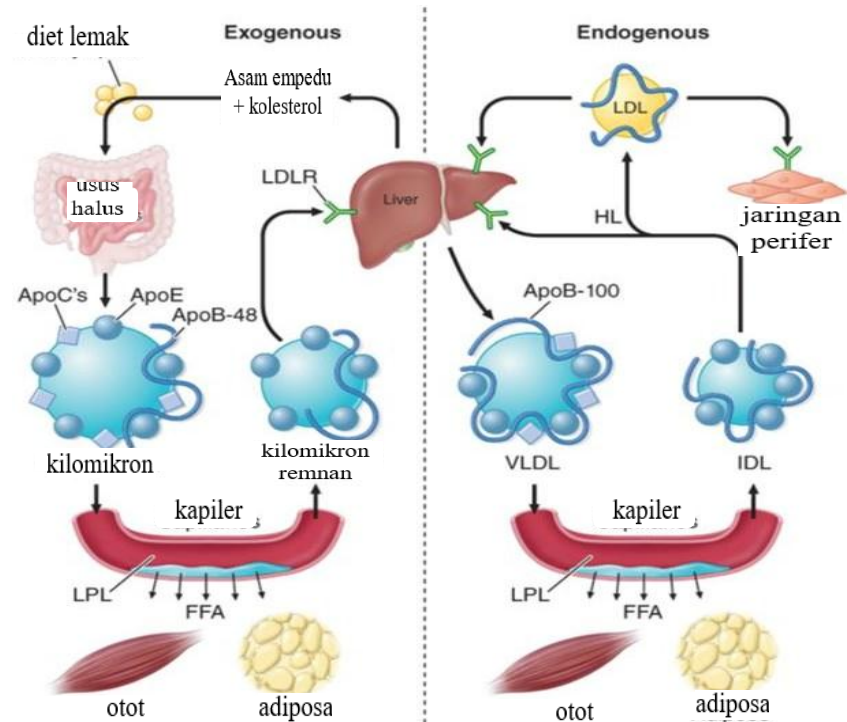
a. Jalur Metabolisme Eksogen dan Endogen

Lipid yang paling banyak dalam makanan adalah trigliserida kolesterol, dan ester kolesterol. Selain makanan, kolesterol juga

dikeluarkan dari hati bersama empedu ke dalam usus halus. Lipid di dalam usus halus yang berasal dari makanan disebut lipid eksogen (Setiati *et al.*, 2017). Jalur metabolisme lipid secara eksogen dimulai ketika kilomikron membawa lipid yang diserap di usus melalui saluran limfatik kemudian melalui duktus torakikus akan masuk ke dalam aliran darah. Kilomikron dikatabolisme oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) yang diaktifkan oleh Apo C-II untuk menghasilkan asam lemak bebas (*free fatty acid*, FFA) yang akan diserap oleh otot dan jaringan adiposa, baik diesterifikasi dan disimpan dalam jaringan adiposa atau dioksidasi menjadi energi. Kilomikron yang telah dikatabolisme mengecil ukurannya dan akan menjadi kilomikron *remnant* yang mengandung kolesterol ester akan diangkut ke hepar oleh reseptor LDL (Jim, 2013; Nabila, 2016).

Pada jalur endogen, hepar mensekresikan *very low density lipoprotein* (VLDL) yang terikat dengan apoprotein B-100 berfungsi membawa trigliserida menuju jaringan perifer. Enzim lipoprotein lipase (LPL) akan menghidrolisis trigliserida VLDL menjadi asam lemak bebas yang kemudian diserap otot dan jaringan adiposa sebagai sumber energi sehingga terjadi konversi VLDL menjadi *intermediate density lipoprotein* (IDL) yang hanya memiliki apo-B dan apo-E, reseptor LDL di hepar akan mengambil IDL padat. Lipoprotein LDL yang memiliki lebih banyak kolesterol daripada trigliserida, dibuat dengan menghidrolisis IDL yang memiliki apo-E oleh LPL dan lipase hepatic (HL). Hati dan jaringan steroidogenik, seperti kelenjar adrenal, testis dan ovarium, akan menerima sebagian dari kolesterol LDL. Sebagian kecil kolesterol LDL akan memasuki subendotel, teroksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) makrofag lalu difagositosis yang kemudian menjadi *foam*

cell (sel busa) yang ditunjukkan pada gambar 2 (Jim, 2013; Nabila, 2016).



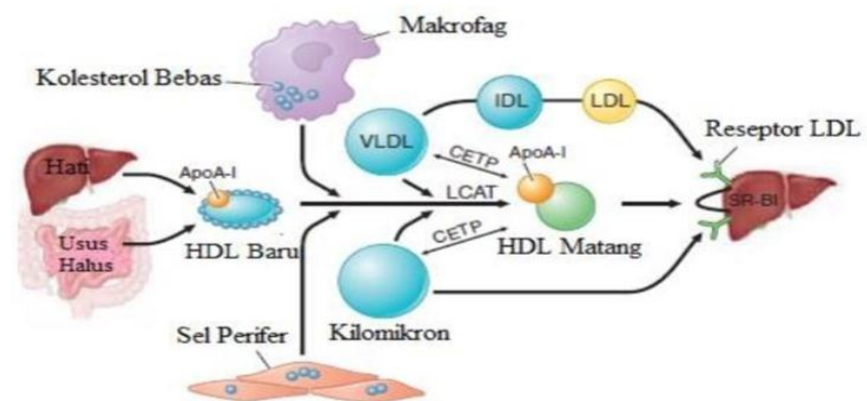
Gambar 2. Metabolisme jalur eksogen dan endogen (Jim, 2013).

b. Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

Hati dan usus akan mensintesis HDL membentuk HDL *nascent*. HDL dilepaskan sebagai partikel kecil yang mengandung apoA-I, apoC, apoE serta sedikit kolesterol. HDL *nascent* akan mengambil kolesterol dari makrofag yang ada di pembuluh darah, kolesterol di bagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan oleh transporter *adenosine triphosphate binding cassette A-1* (ABC A-1) untuk dapat diambil oleh HDL, lalu HDL yang telah penuh dengan kolesterol akan menjadi HDL *mature*. Kolesterol di dalam HDL akan diesterifikasi oleh *lecitin cholesterol acyltransferase* (LCAT) menjadi kolesterol ester (Setiati *et al.*, 2017).

Transpor kolesterol ester menuju sel hepar dapat dilakukan secara langsung ataupun tidak langsung. *Cholesterol ester transfer*

protein (CETP) mentransfer kolesterol ester HDL ke lipoprotein yang mengandung apo-B (VLDL, IDL, dan LDL), di mana ia ditukar dengan trigliserida sebelum diangkut ke hati.. Transfer ester kolesterol lipoprotein-apoB menghasilkan partikel kaya kolesterol yang dapat diambil oleh sel busa, yang merupakan cara kerja jalur ini secara tidak langsung. Melalui *scavenger receptor class BI* (SR-BI), yaitu reseptor permukaan sel yang memediasi transfer selektif dari lipid ke dalam sel, kolesterol HDL dapat juga diambil secara langsung oleh hepatosit yang tampak pada gambar 3 (Setiati *et al.*, 2017).



Gambar 3. Metabolisme jalur *reverse cholesterol transport* (Jim, 2013).

2.1.5 Pengelompokan Kadar Kolesterol

Menurut *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* (NCEP ATP III) tahun 2001 nilai normal kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida sebagai berikut:

Tabel 1. Klasifikasi Kadar Lipid Plasma menurut NCEP 2001 (mg/dl)

Kadar Lipid Serum Normal (mg/dL)	
Kolesterol total	
< 200	Optimal
200 – 239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
Kolesterol HDL	
< 40	Rendah
≥ 60	Tinggi
Kolesterol LDL	
< 100	Optimal
100 – 129	Mendekati optimal
130 – 159	Diinginkan
160 – 189	Tinggi
≥ 190	Sangat tinggi
Trigliserida	
< 150	Optimal
150 – 199	Diinginkan
200 – 499	Tinggi
≥ 500	Sangat tinggi

Sumber : (Setiati *et al.*, 2014)

2.1.6 Faktor Penyebab Kolesterol Tinggi

Faktor yang mempengaruhi kadar kolesterol menurut *American Heart Association* (2016), adalah sebagai berikut:

1. Faktor risiko utama atau langsung (*major risk factor*) yaitu seperti faktor genetik, radikal bebas, dan asupan makanan tinggi lemak jenuh. Kadar kolesterol darah dan jumlah lemak dalam makanan seseorang ternyata saling berhubungan. Dibandingkan dengan pola makan orang Jepang yang biasanya terdiri dari nasi, sayuran, dan ikan, pola makan orang Amerika lebih mengandung kadar kolesterol dan lemak jenuh yang tinggi. Jumlah makanan yang dikonsumsi berdampak signifikan pada kadar kolesterol.
2. Faktor risiko tidak langsung (*contributing risk factor*) yaitu obesitas, kurang aktivitas fisik, dan stres. Sebanyak 16.936 alumni Universitas Harvard di Amerika Serikat menjadi subjek studi Harvard selama 10 tahun dari tahun 1962 hingga 1972. Studi tersebut menemukan bahwa mereka yang melakukan aktivitas fisik yang memadai cenderung memiliki tingkat hiperkolesterolemia yang lebih rendah daripada mereka yang tidak atau kurang melakukan aktivitas fisik.

3. Faktor lain yang mempengaruhi kadar kolesterol adalah jenis kelamin, faktor usia, terlalu banyak mengonsumsi alkohol, kebiasaan minum kopi berlebihan, dan merokok. PJK dan hiperkolesterolemia keduanya berkaitan dengan merokok. Menurut penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa wanita yang merokok memiliki kadar kolesterol lebih tinggi daripada bukan perokok. Kolesterol tinggi membuat darah lebih mudah menggumpal, yang menyebabkan aterosklerosis (menyumbat arteri), serangan jantung dan stroke.

2.1.7 Dislipidemia

Suatu kondisi yang dikenal sebagai hiperlipidemia atau hiperkolesterolemia terjadi ketika terdapat peningkatan kadar kolesterol dan/atau tanpa peningkatan kadar trigliserida darah. Hiperkolesterolemia merupakan salah satu kelainan fraksi lipid dalam darah atau bisa disebut dislipidemia. Gangguan metabolisme lipid yang dikenal sebagai dislipidemia ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid. Peningkatan kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan penurunan kolesterol HDL yang bersifat antiaterogenik, antioksidan, dan antiinflamasi dapat menyebabkan kelainan pada fraksi lipid (Erwinanto *et al.*, 2017). Prevalensi dislipidemia berdasarkan konsentrasi kolesterol total > 200 mg/dL sebesar 39,8% (Erwinanto *et al.*, 2017) sedangkan prevalensi dislipidemia pada tahun 2018 menunjukkan peningkatan kolesterol total sebesar 43%, peningkatan trigliserida (TG) sebesar 26%, peningkatan LDL 83 %, dan penurunan HDL sebesar 23% (Alshamiri *et al.*, 2018).

Klasifikasi dislipidemia berdasarkan kriteria WHO merupakan modifikasi klasifikasi menurut Fredrickson yang didasarkan pada pengukuran kolesterol total dan TG, serta penilaian secara elektroforesis subkelas lipoprotein seperti tampak pada tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Dislipidemia

Fredricson	Klasifikasi generik	Klasifikasi Terapeutik	Peningkata Lipoprotein
I	Dislipidemia eksogen	Hipertrigliseridemia eksogen	Kilomikron
Ia	Hiperkolesterolemia	Hiperkolesterolemia	LDL
Ib	Dislipidemia Kombinasi	Hiperkolesterolemia Endogen + Dislipidemia Kombinasi	LDL + VLDL
III	Dislipidemia Remnant	Hipertrigliseridemia	Partikel – partikel remnant (Beta VLDL)
IV	Dislipidemia Endogen	Endogen	VLDL
V	Dislipidemia Campuran	Hipertrigliseridemia Endogen	VLDL + Kilomikron

Sumber : (Tjokroprawiro A *et al.*, 2015)

Seiring bertambahnya usia, kadar lipoprotein, khususnya kolesterol LDL, akan meningkat. Secara umum, kadar kolesterol normal pada pria lebih tinggi daripada wanita, tetapi setelah menopause, kadarnya mulai meningkat. Ada beberapa faktor yang menyebabkan asupan lemak tinggi, yaitu: Obesitas, diet tinggi lemak, kurangnya olahraga, konsumsi alkohol, riwayat keluarga dislipidemia, dan diabetes yang tidak terkontrol (Ujiani, 2015).

Terdapat dua metode untuk mengobati pasien dislipidemia yaitu: terapi non farmakologi dan terapi farmakologi (Perkeni, 2019).

A. Terapi Non-Farmakologi

1. Aktivitas Fisik

Rencana latihan dengan setidaknya 30 menit aktivitas sedang empat hingga enam kali per minggu dan pembakaran kalori harian minimal 200 kkal adalah aktivitas fisik yang direkomendasikan. Berenang, jalan cepat, dan bersepeda statis merupakan aktivitas yang disarankan. Sasaran aktivitas fisik harian dapat dipenuhi dalam satu sesi atau selama beberapa sesi

(minimal 10 menit). Latihan penguatan otot harus dilakukan setidaknya dua kali seminggu (Perkeni, 2019).

2. Terapi Nutrisi Medis

Diet rendah kalori yang mencakup biji-bijian (setidaknya 6 porsi per hari), ikan, dan daging tanpa lemak (setidaknya 5 porsi per hari) direkomendasikan untuk orang dewasa. Batasi lemak jenuh, lemak trans, dan kolesterol, serta sertakan konsumsi stanol/sterol tumbuhan (2 g per hari) dan serat larut air (10-25 g per hari) sebagai nutrisi makro yang menurunkan kadar K-LDL (Perkeni, 2019).

3. Berhenti Merokok

Khusus untuk penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer, dan stroke, merokok merupakan faktor risiko yang signifikan. Merokok akan mempercepat pembentukan plak koroner dan dapat menyebabkan ruptur plak, yang sangat berisiko bagi individu dengan aterosklerosis koroner yang luas. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa merokok memiliki dampak negatif yang signifikan terhadap kadar K-HDL dan rasio K-LDL terhadap K-HDL. Lipid postprandial, termasuk trigliserida, juga terkena dampak negatif. Kadar K-HDL dapat meningkat secara signifikan setelah berhenti merokok setidaknya selama 30 hari (Perkeni, 2019).

B. Terapi farmakologi

Dalam ATP III dan ACC/AHA 2018, tujuan terapi farmakologis untuk dislipidemia adalah menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Pilihan terapi farmakologi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Golongan obat-obat hipolipidemik

Golongan Obat	Cara Kerja	Efek Terhadap Lipid	Efek Samping	Kontraindikasi
Statin (HMG KoA <i>Reductase Inhibitor</i>)	Penurunan sintesis kolesterol dan peningkatan reseptor LDL	LDL ↓ 18-55 % HDL ↑ 5-15 % TG ↓ 7-30 %	Miopati, peningkatan enzim hati	Absolut: penyakit hati akut atau kronik Relatif: penggunaan bersama obat tertentu
<i>Bile acid sequestrant</i>	Menghambat sirkulasi enterohepatik asam empedu; meningkatkan sintesis asam empedu dan reseptor LDL	LDL ↓ 15-30 % HDL ↑ 3-5 % TG tidak berubah	Gangguan pencernaan, konstipasi, penurunan absorpsi obat lain	Absolut: disbetalipoproteinemia TG > 400 mg/dL Relatif: TG > 200 mg/dL
Asam nikotinat	Menurunkan sintesis VLDL dan LDL	LDL ↓ 5-25 % HDL ↑ 15-35 % TG ↓ 20-50 %	<i>Flushing</i> , hiperglikemia, hiperuricemia, gangguan pencernaan, hepatotoksitas	Absolut: penyakit liver kronik, penyakit gout yang berat Relatif: diabetes, hiperurisemia, ulkus peptikum
Fibrat	Peningkatan LPL dan peningkatan hidrolisis TG; penurunan sintesis VLDL; peningkatan katabolisme LDL	LDL ↓ 5%–20% (<i>may be increased in patients with high TG</i>) HDL ↑ 10%–20% TG ↓ 20%–50%	Dispepsia, batu empedu, miopati	Absolut: penyakit ginjal dan hati yang berat

sumber: (Perkeni, 2019).

2.2 Pare

2.2.1 Deskripsi Pare

Tanaman Pare atau *Momordica charantia* adalah salah satu buah yang kaya akan kandungan fitokimia. Tanaman ini hidup pada daerah subtropis dan tropis di Asia dan beberapa bagian lain di dunia.

Klasifikasi tanaman pare adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Cucurbitales

Famili : Cucurbitaceae

Genus : *Momordica*

Spesies : *Momordica charantia* L (Saeed *et al.*, 2018).



Gambar 4. *Momordica charantia* L (Wijaya, 2019).

2.2.2 Kandungan

Momordica charantia (*M.charantia*) mengandung zat kimia termasuk nutrisi yang penting seperti vitamin, mineral, antioksidan dan fitokimia lain yaitu glikosida, saponin, konstituen fenolik, minyak tetap, alkaloid, gulapereduksi, resin dan asam bebas. Pada buah yang belum matang terdapat juga vitamin C, vitamin A, fosfor dan zat besi. Dalam 100 gr buah pare terdapat vitamin C sebesar 84 mg dan lutein

170 mcg. Kandungan saponin, tanin, lutein dan flavonoid berpengaruh terhadap aktivitas hipokolesterolemia (Matsui *et al.*, 2013).

2.2.3 Manfaat

Tanaman *Momordica charantia* (*M.charantia*) merupakan jenis tanaman famili *Cucurbitaceae*. Manusia telah menggunakan buah pare secara luas sebagai tanaman obat. Diabetes, asam urat, dan penyakit lainnya sering diobati dengan pare oleh masyarakat Afrika. Menurut sejumlah penelitian, pare memiliki potensi sebagai antioksidan, antitumor, neuroprotektif, antiinflamasi, dan antimikroba (Nkambo *et al.*, 2013).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pare dapat bermanfaat sebagai obat anti lipidemik hal ini dikarenakan pare memiliki kandungan vitamin B dan C, flavonoid, polifenol, saponin, dan senyawa antioksidan (Syadza dan Isnawati, 2014). Efek penurunan kolesterol pare terkait dengan kandungan fitokimia pare yaitu flavonoid, saponin, vitamin C dan lutein. Berdasarkan penelitian pada tikus jantan galur *Sprague dawley* dengan dosis 2 ml/hari selama 14 berpengaruh dalam menurunkan kadar kolesterol total tikus (Purnamasari dan Isnawati, 2014). Salah satu mekanisme buah pare sebagai penurun kolesterol adalah meningkatkan aktivitas enzim CYP7A1 atau kolesterol 7α -hidrosilase dalam proses mengubah kolesterol menjadi asam empedu untuk dikeluarkan oleh tubuh (Matsui *et al.*, 2013). Senyawa flavonoid pada pare bekerja memiliki efek menghambat enzim HMG-KoA reduktase untuk menurunkan sintesis kolesterol (Kurniawaty, 2014).

Senyawa saponin bekerja dengan menghambat absorpsi kolesterol didalam usus halus (Adli, 2022). Kandungan lutein sebagai antioksidan pada buah pare dapat menurunkan kadar kolesterol dengan cara menangkap radikal bebas sehingga tidak menyebabkan

terjadinya oksidasi LDL (Salim *et al.*, 2016). Profil lipid juga dapat dipengaruhi oleh kandungan antioksidan vitamin C (asam askorbat). Dengan berpartisipasi dalam proses pengangkutan kolesterol kembali, vitamin C berkontribusi pada peningkatan kadar HDL dan peningkatan ekskresi kolesterol dalam bentuk asam empedu (Utami *et al.*, 2014).

2.3 Apel

2.3.1 Deskripsi

Apel (*Malus domestica*) merupakan buah yang kaya akan serat dan fitokimia terutama fenolik dan flavonoid. Tanaman ini merupakan salah satu tanaman buah-buahan yang hidup di daerah berhawa sejuk atau dataran tinggi.

Klasifikasi tanaman apel adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Rosales
Famili	: Rosaceae
Genus	: Malus
Spesies	: <i>Malus domestica</i> (Lobo, 2019)



Gambar 5. *Malus domestica* (Lobo, 2019)

2.3.2 Kandungan

Buah-buahan seperti apel, atau dikenal sebagai *Malus domestica*, kaya fitokimia dan serat, terutama fenolik dan flavonoid. Senyawa flavonoid telah terbukti mengurangi kadar kolesterol darah dan laju penurunan berat badan, yang merupakan faktor risiko kejadian kardiovaskular dengan mengurangi penyerapan kolesterol. Dibanding dengan *red delicious, gala, liberty, northern spy, golden delicious, rome beauty, fortune, jonagold, idared, cortland, empire, dan ny647*, varietas apel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Malus domestica* karena mengandung senyawa fenolik dan flavonoid (*catechin ekuivalen*) yang paling banyak (Dewi dan Sulcan, 2014).

Malus domestica terbukti memiliki kandungan fenolik (*gallic acid ekuivalen/100 gr*) paling tinggi sekitar 200-250 mg dan pada apel *NY647* memiliki kandungan paling rendah sekitar 100-150 mg. Kandungan flavonoid (*catechin ekuivalen/100 gr*) dari *Malus domestica* terbukti tertinggi dengan kisaran 100-120 mg dan kandungan flavonoid terendah pada apel *empire* sekitar 40-60 mg. Salah satu kandungan flavonoid terpenting adalah *quercetin*. Kandungan *quercetin* apel cukup tinggi, dalam 100 gr apel terdapat sekitar 4,42 mg *aglikon quercetin* dan 13,2 glikosida *quercetin* (Mahardinar, 2015). Buah apel memiliki kandungan fitokimia bervariasi. Apel yang dikonsumsi bersamaan dengan kulitnya akan memiliki kandungan fitokimia dan aktivitas antioksidan yang lebih banyak dibandingkan tanpa kulitnya (Dewi dan Sulcan, 2014).

Apel juga memiliki kandungan serat larut air yaitu pektin. Dua puluh lima persen bagian buah apel adalah pektin. Pektin adalah jenis serat yang membantu menurunkan kolesterol darah. Kandungan pektin ini terdapat lebih banyak dalam kulit buah apel (Nurman *et al.*, 2017).

2.3.3 Manfaat

Apel tak hanya sekedar buah yang dikonsumsi saja, apel juga memiliki kandungan vitamin dan mineral yang dapat berkontribusi pada sistem tubuh. Apel memiliki kandungan flavonoid, fenolik dan vitamin C. Unsur-unsur ini bekerja sebagai antioksidan untuk melindungi tubuh. Berdasarkan penelitian pada tikus selama 13 hari dengan dosis jus apel 3 ml/hari berpengaruh dalam menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL serta meningkatkan HDL (Ahmad *et al.*, 2021). Terdapat beberapa manfaat pada buah apel yaitu:

1. Mengendalikan kadar gula darah

Buah apel akan membantu melawan zat radikal bebas oksigen yang akan berpotensi menyebabkan diabetes.

2. Menurunkan kadar kolesterol

Buah apel mengandung serat larut yang berfungsi sebagai pesaing lemak dalam usus. Nutrisi yang saling berhubungan ini akan menurunkan penyerapan LDL dan akan meningkatkan produksi atau penyerapan HDL yang akan mengurangi risiko penyakit jantung. Pektin yang terdapat pada jus apel dapat bekerja dengan cepat. Oleh karena itu, ketika selesai meminum jus apel, proses ekskresi lemak akan segera dimulai.

3. Mencegah kanker

Kandungan flavanoid pada buah apel efektif dalam melindungi tubuh dari sel-sel kanker. Kandungan flavanoid juga terdapat pada kulit apel berperan dalam mencegah pertumbuhan sel kanker.

4. Mengobati asma

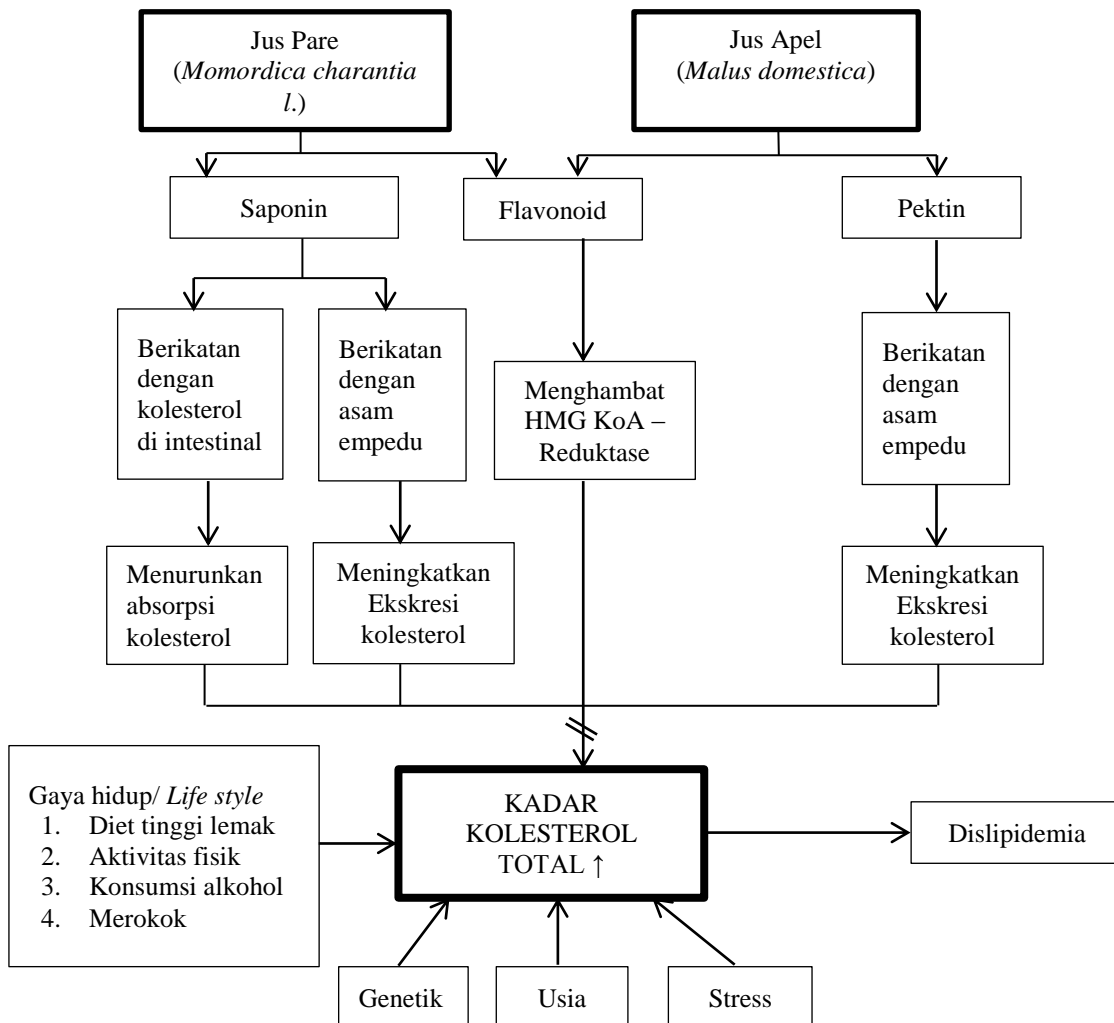
Kandungan fitokimia dan polifenol pada apel akan membantu tubuh dalam proses pemulihan asma (Eriko, 2016).

Flavonoid adalah salah satu kandungan dalam apel yang membantu menurunkan kadar kolesterol. Kandungan flavonoid yang paling

penting salah satunya adalah *quercetin*. *Quercetin* dapat mencegah terjadinya proses oksidasi kolesterol atau LDL dengan mengikat ion logam transisi dan menangkap radikal bebas. Tiga tahap utama oksidasi lemak adalah inisiasi, propagasi, dan terminasi. Radikal asam lemak, yaitu senyawa turunan dari asam lemak yang tidak stabil dan sangat reaktif akibat hilangnya satu atom hidrogen (reaksi 1), terbentuk pada tahap awal. Radikal asam lemak akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksi (reaksi 2) pada tahap selanjutnya yaitu propagasi. Hidroperoksida dan radikal asam lemak baru, juga dikenal sebagai kolesterol, akan dihasilkan karena radikal peroksi yang terus menyerang asam lemak (reaksi 3). *Quercetin* dapat mencegah proses oksidasi lemak sehingga akan menurunkan kadar LDL/kolesterol dalam tubuh (Mahardinar, 2015).

Apel juga memiliki kandungan serat larut air yaitu pektin yang dapat menurunkan kadar kolesterol darah. Pektin dapat menghambat reabsorpsi asam empedu yang menyebabkan kolesterol lebih banyak diekskresi melalui feses (Nurman *et al.*, 2017). Apel juga mengandung senyawa fenolik yang dapat menurunkan kadar kolesterol dengan menghambat enzim HMG-KoA reduktase, yang mengurangi sintesis kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL, sehingga menurunkan kadar LDL dan kolesterol total plasma (Rustini *et al.*, 2017).

2.4 Kerangka Teori

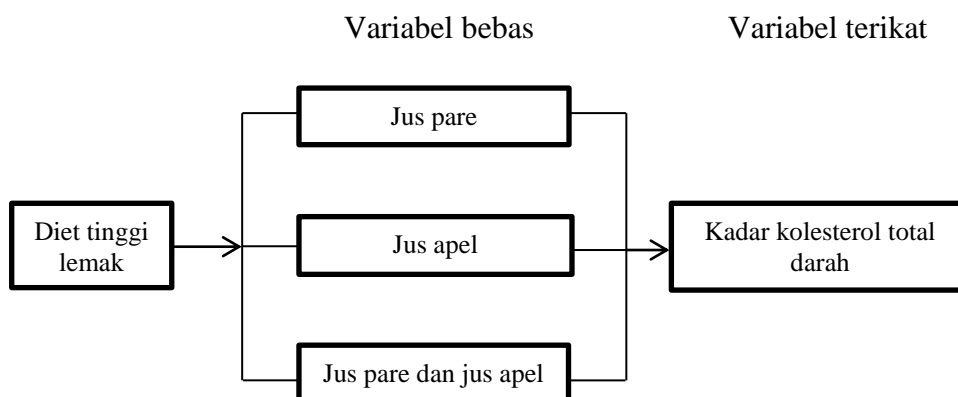


Keterangan :

- = mempengaruhi
- ▭** = variabel yang diteliti
- //-> = menghambat

Gambar 6. Kerangka Teori (Saeed *et al.*, 2018; Matsui *et al.*, 2013; Nurman Z *et al.*, 2017)

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

H0 : Tidak terdapat pengaruh pemberian kombinasi jus pare (*Momordica charantia l.*) dan jus apel (*Malus domestica*) terhadap kadar kolesterol darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.

H1 : Terdapat pengaruh pemberian kombinasi jus pare (*Momordica charantia l.*) dan jus apel (*Malus domestica*) terhadap kadar kolesterol darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini termasuk kedalam penelitian *true-experimental* dengan desain penelitian *post only test control group design*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di tempat tinggal sampel yaitu *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April hingga September 2022.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 8–12 minggu dengan berat badan 200-250 gram yang diperoleh dari perternakan tikus putih Nova *White House* (Semarang).

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian diambil dengan metode rancang acak lengkap menggunakan rumus Frederer.

Rumus Frederer :

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

Keterangan :

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah pengulangan atau jumlah sampel tiap kelompok.

Berdasarkan rumus maka akan diperoleh estimasi besar sampel sebanyak

$$\begin{aligned}(t-1)(n-1) &\geq 15 \\(5-1)(n-1) &\geq 15 \\4(n-1) &\geq 15 \\4n-4 &\geq 15 \\4n &\geq 15 + 4 \\N &\geq 19/4 \\n &\geq 4.75 \\n &\geq 5\end{aligned}$$

Dari hasil perhitungan, jumlah sampel yang digunakan setiap kelompok adalah sebanyak 5 ekor tikus putih jantan dan jumlah kelompok yang digunakan adalah 5 kelompok sehingga didapatkan total sampel minimal 25 ekor tikus putih jantan. Hanya saja untuk menghindari terjadinya *drop out* atau kematian pada tikus putih makan ditambahkan tikus putih jantan menggunakan perhitungan dengan rumus koreksi besar sampel (Sastroasmoro & Ismael, 2011) sebagai berikut:

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

Keterangan :

N = Besar sampel koreksi

n = Besar sampel awal

f = Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 20%

Penelitian ini akan menggunakan 5 ekor tikus disetiap kelompoknya sehingga untuk perhitungan jumlah tikus tambahan pada setiap kelompok adalah sebagai berikut:

$$N = \frac{n}{1-f}$$

$$N = \frac{5}{1-20\%}$$

$$N = \frac{5}{0.8}$$

$$N = 6,25$$

$$N \approx 7 \text{ (pembulatan)}$$

Dari penghitungan di atas, besar sampel koreksi adalah 7 tikus putih per kelompok sehingga dibutuhkan sampel tambahan sebanyak 2 ekor tikus putih pada setiap kelompoknya. Sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 35 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* dari populasi yang ada. Dalam pemilihan sampel, peneliti menggunakan teknik *simple random sampling* yaitu pemilihan sampel secara acak dan sederhana pada setiap kelompok.

3.4 Kelompok Perlakuan

Dengan jumlah sampel 35 ekor tikus putih dewasa dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu :

1. Kelompok Kontrol Normal (KN)

Kelompok tikus putih jantan yang diberi pakan standar, tidak diinduksi diet tinggi lemak dan tidak diberi perlakuan.

2. Kelompok Kontrol Negatif (K-)

Kelompok tikus putih jantan yang diinduksi kuning telur puyuh dengan dosis 10 ml/kgBB secara peroral (Kusuma *et al.*, 2016).

3. Kelompok Perlakuan 1 (P1)

Kelompok tikus putih jantan yang diinduksi kuning telur puyuh dengan dosis 10 ml/kgBB secara peroral dan jus pare (*Momordica charantia l.*) dengan dosis 3 ml/250 grBB konsentrasi 100% secara peroral (Purnamasari dan Isnawati, 2014).

4. Kelompok Perlakuan 2 (P2)

Kelompok tikus putih jantan yang diinduksi kuning telur puyuh dengan dosis 10 ml/kgBB secara peroral dan jus apel (*Malus domestica*) dengan dosis 5 ml/250grBB konsentrasi 100% secara peroral (Ahmad *et al.*, 2021).

5. Kelompok Perlakuan 3 (P3)

Kelompok tikus putih jantan yang diinduksi kuning telur puyuh dengan dosis 10 ml/kgBB secara peroral dan jus pare (*Momordica charantia l.*) dengan dosis 3 ml/250 grBB konsentrasi 100% (Purnamasari dan Isnawati, 2014) dan jus apel (*Malus domestica*) dosis 5 ml/250 grBB konsentrasi 100% secara peroral (Ahmad *et al.*, 2021).

3.5 Kriteria Penelitian

3.5.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
2. Sehat (tidak tampak sakit, rambut tidak rontok dan tidak tampak kusam, gerak dan aktifitas aktif).
3. Memiliki berat badan 200–250 gram.
4. Berjenis kelamin jantan.
5. Berusia 8 – 12 minggu.
6. Tidak memiliki kelainan anatomis bawaan atau didapat.

3.5.2 Kriteria Ekslusi

1. Terdapat penurunan berat badan > 10% setelah masa adaptasi di laboratorium.
2. Mati selama masa perlakuan.

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat

1. Kandang tikus putih (*Rattus norvegicus*) ukuran 40 cm x 30 cm x 15 cm dan penutup kandang
2. Sekam kayu
3. Tempat makanan dan minuman tikus putih (*Rattus norvegicus*)
4. Timbangan analitik
5. Labu Erlenmeyer
6. Gelas ukur
7. Selang makan / sonde oral
8. *Sputit* 1 cc dan 3 cc
9. Gunting bedah
10. *Handscoon, tissue*
11. *Glucose Choletsterol Uric acid* (GCU) dan strip kolesterol untuk mengukur kadar kolesterol darah.

3.6.2 Bahan

1. Hewan coba berupa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berasal dari Nova *White House* Semarang dan memenuhi kriteria inklusi yang mendapat pakan standar dan minum secara *ad libitum*.
2. Kulit berserta daging buah pare yang telah dibersihkan dari bijinya.
3. Kulit berserta daging buah apel yang telah dibersihkan dari bijinya.
4. Kuning telur puyuh.
5. Aquades.

3.7 Identifikasi Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.7.1 Identifikasi Variabel

1.1.1.1. Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas atau variabel *independent* dalam penelitian ini adalah kelompok perlakuan yang diberikan jus pare (*Momordica charantia l.*) pada kelompok P1, jus apel (*Malus domestica*) pada kelompok P2, dan kombinasi jus pare (*Momordica charantia l.*) dan jus apel (*Malus domestica*) pada kelompok P3.

1.1.1.2. Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Variabel terikat atau variabel *dependent* pada penelitian ini adalah kadar kolesterol total pada tikus.

3.7.2 Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala nominal
Kadar kolesterol total	Kadar kolesterol total yang telah dipuaskan selama 8 – 12 jam dengan tidak diberi makan namun tetap diberikan minum secara <i>ad libitum</i> .	Alat ukur yang digunakan <i>Nesco Glucose Choletsterol Uric acid</i> (GCU) dibantu strip penguji kolesterol yang sudah ditetesi darah tikus <i>Sprague dawley</i> .	Pertama, kalibrasi alat ukur Kemudian, selipkan strip kolesterol pada GCU Lalu, teteskan darah yang diambil dari vena ekor yang digunting sepanjang 1-2 cm dari ujung ekor pada test strip. Setelah itu, tunggu dan hasil akan terlihat pada layar alat GCU.	Data (mg/dL)	Numerik Rasio

Tabel 5. Definisi Operasional lanjutan.

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala nominal
Jus Pare dan Jus Apel	Pada penelitian ini diberikan jus pare dan jus apel. Pembuatan jus dilakukan menggunakan <i>juicer</i> sehingga didapatkan sari dari buah pare dan apel.	Neraca dan gelas ukur	Pengukuran konsentrasi jus pare dan jus apel serta kombinasinya menggunakan gelas ukur.	Kelompok perlakuan: P1 = jus pare 3 ml konsentrasi 100% P2 = jus apel dengan dosis 5 ml konsentrasi 100% yang dibagi menjadi 2x pemberian P3 = kombinasi jus pare 3 ml dan jus apel 5 ml dengan dosis 8 ml konsentrasi 100% yang dibagi menjadi 3x pemberian	Kategorik Ordinal

3.8 Prosedur dan Alur Penelitian

3.8.1 Adaptasi Hewan Coba

Adaptasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) dilakukan selama 7 hari di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sejak datang dari peternakan tikus putih Nova *White House* (Semarang). Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah 35 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 8-12 minggu dan memiliki berat badan 200 – 250 gram. Tikus putih ini akan dibagi menjadi 5 kelompok yang dipilih secara acak dan tiap kelompoknya ditempatkan dalam satu kandang yang ditutup dengan penutup dari kawat berukuran kurang lebih 40 cm x 30 cm 15 cm dan diberi sekam serbuk kayu di dasar kandang berisi 7 ekor tikus. Suhu dan kelembaban dalam ruangan dibiarkan kisaran alamiah. Dalam pemberian pakan hewan percobaan diberikan makanan standar dan minum secukupnya dengan wadah terpisah dan diganti setiap hari.

3.8.2 Induksi Diet Tinggi Lemak

Kuning telur adalah bahan induksi yang digunakan dalam meningkatkan kadar kolesterol secara eksogen. Pembuatan induksi ini dengan cara memisahkan kuning telur puyuh dari putihnya lalu diemulsi dengan cara mengocok secara perlahan (Hutagalung dan Hamdani, 2020). Dosis yang diberikan pada tikus adalah 10 ml/kgBB. Sebagai contoh, jika berat badan tikus 200 gr maka dosis yang diberikan 2 ml/200gr. Pemberian diet tinggi lemak diberikan sebanyak satu kali sehari secara peroral selama 14 hari (Kusuma *et al.*, 2016).

3.8.3 Pembuatan Jus Pare dan Apel

Buah pare diperoleh dari daerah Way Jepara Desa Labuhan Ratu I, Lampung Timur dan buah apel diperoleh dari daerah Pujon Desa Ngroto, Malang. Jus pare dibuat dengan memasukan ± 75 gr daging buah pare yang sudah bersihkan bijinya, ke dalam *juicer* tanpa penambahan air sehingga menghasilkan ± 40 ml jus pare bebas ampas. Hasil jus pare dengan konsentrasi 100% diambil sebanyak 2 ml/150 grBB (Purnamasari dan Isnawati, 2014). Sebagai contoh, jika berat badan tikus 250 gr maka jus yang diperlukan $(250 \text{ gr}/150 \text{ gr} \times 2 \text{ ml}) = 3 \text{ ml}$.

Jus apel dibuat dengan cara mencuci dan memotong apel beserta kulitnya menjadi beberapa bagian. Apel yang digunakan sekitar 150 gr. Setelah itu, apel dimasukkan ke dalam *juicer* tanpa penambahan air sehingga menghasilkan ± 50 ml jus apel tanpa ampas (Dewi dan Sulcan, 2014). Hasil jus apel dengan konsentrasi 100% diambil 3 ml/150 grBB (Ahmad *et al.*, 2021). Sebagai contoh, jika berat badan tikus 250 gr maka jus yang diperlukan $(250 \text{ gr}/150 \text{ gr} \times 3 \text{ ml}) = 5 \text{ ml}$. Kombinasi jus pare 3 ml dan jus apel 5 ml sehingga didapatkan dosis 8 ml/250grBB. Pemberian jus pada tikus putih dilakukan dengan penyondean pada kelompok P1 3 ml dalam satu kali pemberian, P2 5

ml dalam dua kali pemberian, dan P3 8 ml dalam tiga kali pemberian. Setiap hari dilakukan pembuatan jus dan jika terdapat sisa akan dibuang.

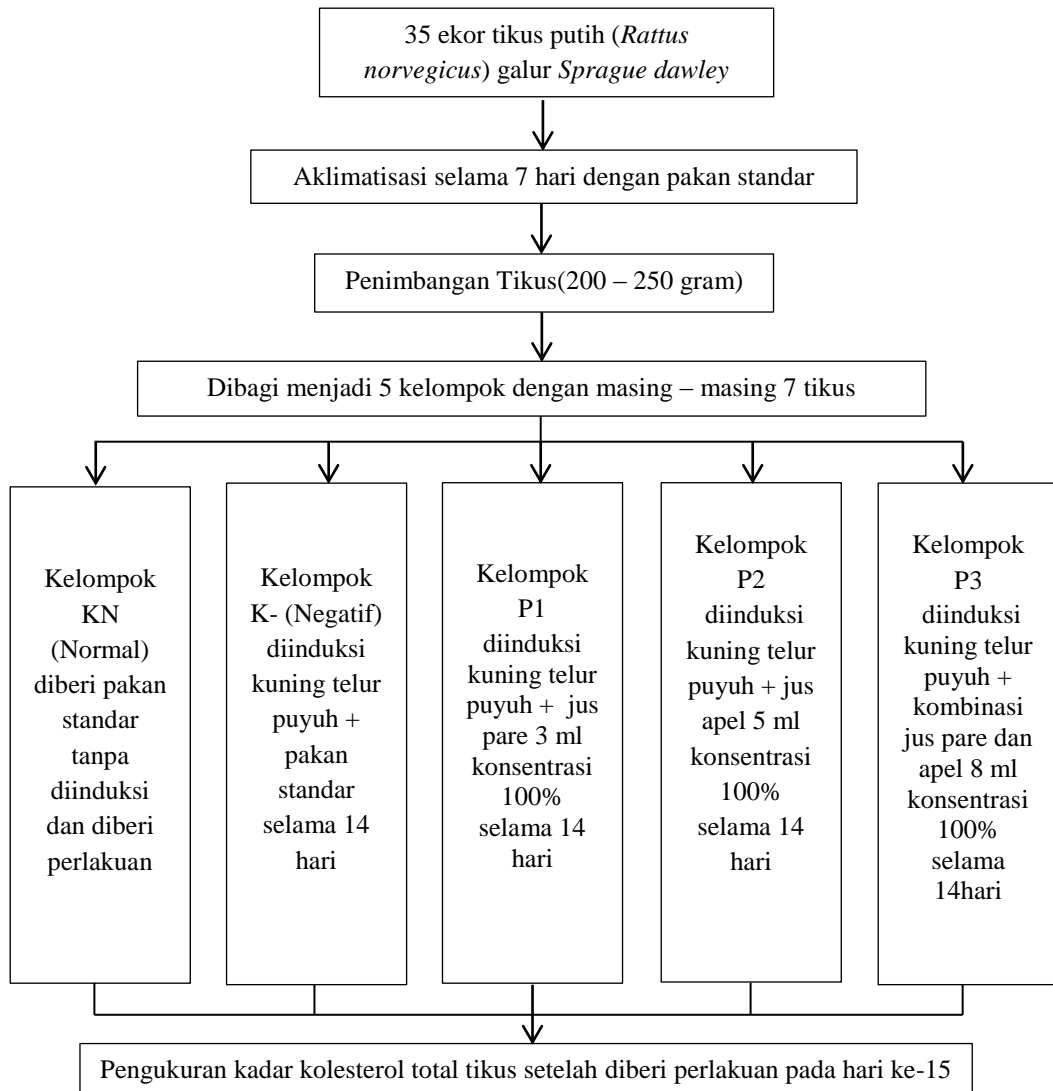
3.8.4 Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total

Penilaian kadar kolesterol total tikus dilakukan menggunakan GCU, dengan bantuan strip tes kolesterol yang telah ditetesi darah tikus *Sprague dawley*. Pemeriksaan kadar kolesterol dilakukan di hari ke-15 setelah pemberian perlakuan pada tiap kelompok. Tikus dipuasakan selama 12 sampai 18 jam, lalu beberapa tetes darah diambil dari ekor yang dipotong 1-2 cm. Sebelum ekor tikus dipotong harus dibersihkan terlebih dahulu menggunakan kapas alkohol 70% agar kotoran pada ekornya terangkat.

3.8.5 Terminasi Hewan Coba

Setelah hewan coba diperiksa kadar kolesterol total pada hari ke 15, maka setiap tikus pada masing-masing kelompok dilakukan terminasi dengan pemberian ketamin dengan dosis 75-100 mg/kg dan 5-10mg/kg secara intraperitoneal sebagai analgesik, yang selanjutnya tikus diterminasi dengan cara dislokasi servikal (Nugroho, 2018).

3.8.6 Alur Penelitian



Gambar 8. Alur Penelitian

Tiga puluh lima ekor tikus putih jantan galur *Sprague dawley* diaklimatisasi selama 7 hari di *animal house* dan di beri pakan standar. Dilakukan penimbangan tikus untuk mengetahui berat badan tikus (200-250 gram), kemudian tikus dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok berisikan 7 ekor tikus. Kelompok kontrol tidak diberikan perlakuan namun tetap diberi makan dan minum. Kelompok kontrol negatif diinduksi kuning telur puyuh dengan dosis 10 ml/kgBB dan diberi pakan standar selama 14 hari. Kelompok P1 diinduksi kuning telur puyuh dengan dosis 10 ml/kgBB dan diberikan perlakuan dengan jus pare dosis 3 ml konsentrasi 100% selama 14 hari secara peroral. Kelompok P2 diinduksi kuning telur puyuh dengan dosis 10 ml/kgBB dan diberikan perlakuan dengan jus apel dosis 5 ml konsentrasi 100% yang dibagi menjadi 2 pemberian selama 14 hari secara peroral. Kelompok P3 diinduksi kuning telur puyuh dengan dosis 10 ml/kgBB dan diberikan perlakuan dengan jus pare dosis 3 ml dan jus apel 5 ml konsentrasi 100% yang dibagi menjadi 3x pemberian selama 14 hari secara peroral. Pada hari ke-15 dilakukan pengukuran kadar kolesterol total setelah tikus dipuasakan selama 8-12 jam dari hari perlakuan terakhir yaitu hari ke-14.

3.9 Analisis data

Data yang terkumpul dari setiap kelompok dianalisis menggunakan perangkat lunak komputer untuk uji statistik. Berikut adalah uji statistik yang digunakan dalam penelitian:

3.9.1 Uji Normalitas Data

Uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk test* untuk mengetahui apakah data berdistribusi normal atau tidak karena populasi < 50 kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas (uji *Levene*).

3.9.2 Uji Bivariat

Uji bivariat yang dilakukan adalah uji *One-Way ANOVA*. Syarat uji *One-Way ANOVA* adalah ketika data berdistribusi normal. Dilakukan uji alternatif non parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis* ketika sebaran data tidak normal. Hipotesis dianggap bermakna apabila pada uji *One Way ANOVA* didapatkan hasil $p < 0.05$, dan dilanjutkan dengan uji analisis *Post-Hoc Tamhane* dikarenakan hasil uji *levене* < 0.05 (varian data tidak sama). Uji *Post-Hoc Tamhane* dilakukan untuk mengetahui perbedaan antar 2 kelompok.

3.10 Ethical Clearance

Penelitian ini mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor persetujuan etik No:1666/UN26.1/PP.05.02.00/2022. Penelitian ini menerapkan prinsip 3R dalam protokol penelitian dan prinsip 5F (*Freedom*) yaitu:

1. *Replacement*

Menggunakan hewan percobaan yang tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau kultur jaringan untuk mendapatkan data dan hasil penelitian dikenal sebagai "*replacement*". Hewan-hewan ini telah dipertimbangkan dengan baik berdasarkan pengalaman dan literatur sebelumnya.

2. *Reduction*

Reduction adalah penggunaan sedikit hewan dalam penelitian yang masih dapat menghasilkan hasil terbaik seperti yang diharapkan dengan menggunakan hewan percobaan dalam jumlah sekecil mungkin. Rumus Frederer: $t(n-1) \geq 15$, digunakan untuk menghitung jumlah sampel hewan coba dalam penelitian ini, dimana n adalah jumlah hewan yang dibutuhkan dan t adalah jumlah kelompok perlakuan.

3. *Refinement*

Refinement melibatkan perlakuan terhadap hewan percobaan dengan cara yang manusiawi—yaitu, dengan cara yang tidak membahayakan hewan dan meminimalkan perlakuan yang dapat membahayakan mereka sampai penelitian selesai. Lima dasar prinsip *refinement* yaitu:

- a. *Freedom from hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan rasa haus).
- b. *Freedom from discomfort* (bebas dari rasa tidak nyaman).
- c. *Freedom from pain, injury and diseases* (bebas dari rasa sakit, terluka dan penyakit-penyakit).
- d. *Freedom from fear and distress* (bebas dari rasa takut dan stres).
- e. *Freedom to express natural behavior* (bebas untuk mengekspresikan tingkah-laku alamiah).

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah dijelaskan pada bab sebelumnya, maka dapat disimpulkan bahwa: Terdapat pengaruh pemberian kombinasi jus pare (*Momordica charantia l.*) dan jus apel (*Malus domestica*) terhadap kadar kolesterol total pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan adalah sebagai berikut:

1. Bagi peneliti selanjutnya disarankan untuk dilakukan uji fitokimia secara kuantitatif agar dapat mengetahui kadar dari masing-masing senyawa yang terdapat pada buah pare (*Momordica charantia*) dan apel (*Malus domestica*).
2. Bagi peneliti selanjutnya disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis yang tepat pada pemberian kombinasi jus pare (*Momordica charantia*) dan apel (*Malus domestica*) agar memberikan efek hipokolesterolemik yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Achirman, Afridza EN.2022. Pengaruh Pemberian Jus Apel Hijau (*Malus sylvestris mill*) Terhadap Penurunan Kolesterol Darah Pada Penderita Hiperkolesterolemia. *Jurnal Madago*. 3(1): 1-5.
- Adli FK. 2022. Efek Pemberian Ekstrak Daun Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Pencegahan Peningkatan Kadar Kolesterol Total Dan Trigliserida Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sparague dawley* Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. [skripsi]. Lampung:Universitas Lampung.
- Ahmad, S., Mahmood, T., Kumar, R., Bagga, P., Ahsan, F., Shamim, A., *et al.* 2021. Comparative evaluation of cardioprotective activity of Gala and Fuji apple juice against isoprenaline-induced cardiotoxicity in rats. *Journal Complement Integr Med*.
- Alshamiri, M., Ghanaim, M. M. A., Barter, P., Chang, K. C., Li, J. J., Matawaran, B. J., Santoso, A., *et al.* 2018. Expert opinion on the applicability of dyslipidemia guidelines in Asia and the middle east. *International Journal of General Medicine*. 11. 313–322.
- Andari F., Rahayuni A. 2014. Pengaruh Pemberian Serbuk Biji Labu Kuning (*Cucurbita moschata*) Terhadap Penurunan Kolesterol Total Tikus Wistar Hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition College*. 3(4): 509-516.
- Arifin H, Fahrezi M, Dharma, Surya. 2013. Pengaruh fraksi air herba seledri (*Apium graveolens L.*) terhadap kadar kolesterol total mencit putih jantan hiperkolesterol. Dalam Djamari A, Lucida H, Dharma S, Suharti N, Wahyuni FS, Yosmar R, Agustin R, Monita. Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III. 4 – 5 Oktober 2013. Padang, Indonesia. Padang : Fakultas Farmasi Andalas. 293-304.
- Bernatal, S. 2011. *Kolesterol dan usaha-usaha penurunannya*. Bimotry Yogyakarta.
- Dewi, P. K., dan Sulcan, M. 2014. Pengaruh Pemberian Jus Apel Fuji (*Malus*

domestica) Dan Susu Tinggi Kalsium Rendah Lemak Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus *Sprague dawley* Hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition College*. 3. 667–673.

Dwitiyanti, Sunaryo, H., dan Kania, I. R. 2015. Uji Aktivitas Antihiperkolesterolemia Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera Lam.*) Terhadap Kadar Kolesterol Total dan LDL Kolesterol pada Hamster Hiperkolesterolemia. *Journal Pharmacy*. 12(2): 155-156.

Eriko. 2016. *Cara Smart Bertanam Apel di Lahan Sempit*. Depok:Akar Publishing.

Erwinanto, Santoso, A., Putranto, J. N. E., Tedjasukmana, P., Sukmawan, R., Suryawan, R., *et al.* 2017. *Panduan Tata Laksana Dislipidemia*. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.

Fatimah S, Arisandi D, Saputri MS. 2018. Kadar Kolesterol Total Tikus Hiperkolesterolemia dengan Pemberian Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas (L.) Lam.*). *Jurnal of health*. 5(1). 38.

Fransiska I, Indahyani, D. E., Handayani A. T. W. 2020. Kadar Kolesterol pada Mencit (*Mus-Musculus*) Diabetes Setelah Konsumsi Ekstrak Rumput Laut Coklat (*Phaeophyta*). *Jurnal Pustaka Kesehatan*. 8(1). 36 - 41.

Friedberg, E. C., Castrillon, D. H., Galindo, R. L., dan Keith A. Wharton, J. 2012. *New-Opathies: An Emerging Molecular Reclassification of Human Disease*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.

Guyton AC dan Hall JE. 2018. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta:EGC.

Hutagalung L., D., P., dan Hamdani I. 2020. Pengaruh Pemberian Ekstrak Ubi Ungu (*Ipomeae batatas l*) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Pada Serum Tikus Wistar (*Rattus novergicus*) Yang Diberi Induksi Kuning Telur Puyuh. *Jurnal Ilmiah Kohesi*. 4(4). 114-120.

Izzati, W., Marhamah, R., dan Salsabila, V. 2018. Pengaruh Jus Apel Hijau

Terhadap Penurunan Kolesterol Pada Penderita Hipertensi Di Nagari Kapalo Koto Wilayah Kerja Puskesmas Tigo Baleh Bukittinggi Tahun 2017. *Jurnal Ilmu Kesehatan Afyah*. 5(1). 66–70.

Jim EL. 2013. Metabolisme lipoprotein. *Jurnal Biomedik (JBM)*. 5(3). 149-156.

Kurniawaty, E., Susantiningsih, T., dan Liani, F. 2014. The Effect of Granting Jengkol Seed Extract (*Pithecellobium Lobatum Benth.*) to Total Cholesterol Levels in The Blood of Rats Diabetes Induced Alloxan Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jengkol (*Pithecellobium lobatum Benth.*) Terhadap Kadar Kolesterol Tot. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 4. 70–76.

Kusuma, AM., Asarina Y., Rahmawati, YI., Susanti. 2016. Efek Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia (L.) Merr*) dan Ubi Ungu (*Ipomoea batatas L*) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol dan Trigliserida Darah pada Tikus Jantan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 6(2). 108 - 116.

Lingga, L. 2012. *Sehat dan Sembuh dengan Lemak*. PT Elex Media.

Lobo, A. R. 2019. *An investigation on anti-depressant activity of fresh fruit juice of Malus domestica in experimental animal models*. 5(1). 320–325.

Mahardinar, A. 2015. Manfaat Buah Apel (*Malus domestica*) untuk Pencegahan Stroke pada Pasien Kolesterol Tinggi [Tinjauan pustaka]. *Jurnal Agromed Unila*. 2(3). 263-266.

Matsui, S., Yamane, T., Takita, T., Oishi, Y., dan Kobayashi-Hattori, K. 2013. The hypocholesterolemic activity of Momordica charantia fruit is mediated by the altered cholesterol- and bile acid-regulating gene expression in rat liver. *Journal Nutrition Research*. 33(7). 580–585.

Murray, R. K., Granner, D. K., dan Rodwell, V. W. 2014. *Biokimia Harper* 29th ed.. Jakarta:EGC.

Nabila F. 2016. Perbedaan Rasio Kadar Kolesterol Total Terhadap *High-Density*

Lipoprotein (HDL) Pada Pasien Penyakit Jantung Koroner Dan Pasien Non Penyakit Jantung Koroner di RSMP Tahun 2014-2015. [skripsi]. Palembang:Univeristas Muhammadiyah Palembang.

National Center for Biotechnology Information. 2022. PubChem Compound Summary for CID 5997, Cholesterol. Retrieved March 18, 2022 tersedia dari: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol>.

Nkambo, W., Anyama, N. G., dan Onegi, B. 2013. Ein vivo hypoglycemic effect of methanolic fruit extract of *Momordica charantia L.* *African Health Sciences*. 13(4). 933–939.

Noviyanti, F., Decroli, E., dan Sastri, S. 2015. Perbedaan Kadar LDL-kolesterol pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan dan tanpa Hipertensi di RS Dr . M . Djamil Padang Tahun 2011. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4(2). 545–550.

Nugroho RA. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. Samarinda: Mulawarman University Press.

Nuralifah, Parawansah W., Shintia UD. 2020. Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Notika (*Arboldiodendron calosericeum Kobuski*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*. 2(1). 1-10.

Nurman Z, Masrul, Sastri S,. 2017. Pengaruh Pektin Buah Apel (*Malus Sylvestris Mill*) Terhadap Kadar LDL Kolesterol pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus*) Hiperkolesterolemia. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 6(3). 679-683.

Perkeni. 2019. Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019. PB PERKENI.

Purnamasari, Wulan., A., dan Isnawati, M. 2014. Pengaruh Pemberian Jus Pare (*Momordica charantia L.*) Dan Jus Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Sprague dawley Hiperkolesterolemia. *Journal of College Nutrition College*. 3.

Pusaningtyas, D.E. 2013. *The Miracle of Fruits*. Jakarta: Agromedia Pustaka.

RISKESDAS. 2018. *Hasil Utama RISKESDAS 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemenkes RI.

Rustini N.L., Ariati K., Rita W.S. 2017. Efek Ekstrak Etanol Biji Jagung (*Zea mays*) Terhadap Profil Lipid Tikus Wistar Dengan Diet Tinggi Lemak. *jurnal kimia*. 11(2). 151-156.

Saeed, F., Afzaal, M., Niaz, B., Arshad, M. U., Tufail, T., Hussain, M. B., *et al* 2018. Bitter melon (*Momordica charantia*): A natural healthy vegetable. *International Journal of Food Properties*. 21(1). 1270–1290.

Salgado, J. M., Curte, F., dan Mansi, N. 2008. *Effect of gala apples (Malus domestica Borkh) on lipidemia of hyperlipidemic rats*. 002603. 477–484.

Salim K.P., Indrawati R., Limantara L. 2016. Terapi Alternatif Penyakit Kardiovaskular dengan Pigmen Alami. *Jurnal CDK-246*. 43(11). 871-874.

Sastroasmoro, S dan Ismael, S. 2011. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: Sagung seto.

Sentosa M., Saraswati T. R., Tana S. 2017. Kadar Low Density Lipoprotein (Ldl) Kuning Telur Puyuh Jepang (*Coturnix coturnix japonica L.*) setelah Pemberian Tepung Kunyit (*Curcuma longa L.*) pada Pakan. *Ejournal Undip: Buletin Anatomi dan Fisiologi*. 2(1). 94-98.

Setiati, S., Alwi, I., Sudoyono, A. W., Simadibrata, M., Setiyohadi, B., dan Syam, A. F. (Eds.). 2017. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid II (VI)*. Interna Publishing.

Setorki, M., Asgary, S., Eidi, A., Haeri, A., dan Esmaeil, N. 2009. Effects of apple juice on risk factors of lipid profile , inflammation and coagulation , endothelial markers and atherosclerotic lesions in high cholesterolemic rabbits. 9. 1–9.

- Sianturi ET, Kurniawaty E. 2019. Pengaruh Pektin terhadap Penurunan Risiko Penyakit Jantung Koroner. *J Majority*. 8(1). 165.
- Swastini, D. A., Shaswati, G. A. P. A., Widnyana, I. P. S., Amin, A., Kusuma, L. A. S., Putra, A. A. R. Y., *et al.* 2018. Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas dengan Pemberian Gula Aren (*Arenga pinnata*) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Indonesia Medicus Veterinus*. 7(2). 10.
- Syadza, M. N., dan Isnawati, M. 2014. Pengaruh Pemberian Jus Pare (*Momordica charantia* Linn.) Dan Jus Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Terhadap Peningkatan Kadar Kolesterol Hdl (*High Density Lipoprotein*) Tikus *Sprague dawley* Dislipidemia. In *Journal of Nutrition College*. 3(4).
- Tjokroprawiro A, Setiawan P.B, Santoso D, Soegiarto G, Rahmawati L.D.,2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. edisi 2. Surabaya:Airlangga University Press.
- Ujiani, S. 2015. Hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan kadar kolesterol penderita obesitas rsud abdul moeloek provinsi lampung. *Jurnal Kesehatan*, IV(1).
- Utami R.W., Kusunastuti A.C. 2014. Pengaruh Vitamin C Terhadap Kadar High Density Lipoprotein (HDL) Lanjut Usia Setelah Pemberian Jus Lidah Buaya (*Aloe barbadensis* Miller). *Journal of Nutrition College*. 3(4). 737-744.
- Wijaya, I. J. K. 2019. Ulasan Pustaka: Potensi Pare (*Momordica carantia* L.) Sebagai Antimalaria. *Jurnal Farmasi Malahayati*. 2(2). 210–216.