

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL METANOL DAN N-
HEKSANA KULIT PISANG KEPOK LAMPUNG (*Musa
paradisiaca L.*) TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA
PLASMA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

(Skripsi)

Oleh

Fayza Syachrani

2018011087



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL METANOL DAN N-
HEKSANA KULIT PISANG KEPOK LAMPUNG (*Musa
paradisiaca L.*) TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA
PLASMA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

Oleh

Fayza Syachrani
2018011087

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG



FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023

Judul Skripsi : **EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL METANOL DAN N-HEKSANA KULIT PISANG KEPOK LAMPUNG (*Musa paradisiaca* L.) TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA PLASMA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

Nama Mahasiswa : **Fayza Syachrani**

NPM : 2018011087

Program Studi : **PENDIDIKAN DOKTER**

Fakultas : **KEDOKTERAN**

MENYETUJUI
Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

Pembimbing 2


Dr. Si. dr. Syazili Mustofa,
M.Biomed.
NIP. 198307132008121003


Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW,
S.K.M., M. Kes.
NIP. 197206281997022001

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001



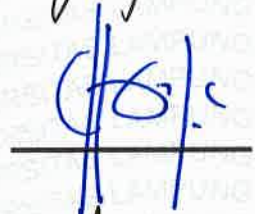
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

**Ketua : Dr. Si. dr. Syazili Mustofa,
M.Biomed.**



**Sekretaris : Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar
RW, S.K.M., M. Kes.**



**Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Agustyas Tjiptaningrum, Sp. PK.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001**

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 08 November 2023

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, :

1. Skripsi dengan judul “EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL METANOL DAN N-HEKSANA KULIT PISANG KEPOK LAMPUNG (*Musa paradisiaca* L.) TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA PLASMA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya 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.

Bandar Lampung, 08 November 2023

Penulis



Fayza Syachrani

NPM. 2018011087

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Metro pada tanggal 31 Mei 2002 sebagai anak ketiga dari pasangan Bapak Agus Lotfi dan Ibu Rahmiati. Penulis memiliki riwayat Pendidikan sebagai berikut: Taman Kanak-Kanak (TK) di TK Pertiwi Teladan Metro pada tahun 2006-2008, Sekolah Dasar (SD) di SD Muhammadiyah Metro pada tahun 2008-2014, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 1 Metro pada tahun 2014-2017, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 1 Metro pada tahun 2017-2019. Pada tahun 2020 penulis melanjutkan sarjana di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Sebagai mahasiswa, penulis aktif dalam kegiatan organisasi di Lembaga Kemahasiswaan (LK) PMPATD Pakis Rescue Team Fakultas Kedokteran sebagai ketua divisi Pengabdian Masyarakat periode 2023/2024.

Atas izin Allah SWT

Kupersembahkan karya ini untuk kedua orang tuaku dan keluarga besarku tercinta. Tak lupa juga kupersembahkan karya ini untuk guru, sahabat, teman, dan semua orang-orang berharga yang terlibat serta selalu mendoakan perjalananku hingga saat ini.

“Tuhanmu tiada meninggalkan kamu dan tiada (pula) benci kepadamu.”

QS. Ad-Duha : 3

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.”

QS. Al-Insyirah : 5-6

“Maka nikmat Tuhan kamu yang manakah yang kamu dustakan?”

QS. Ar-Rahman : 13

SANWACANA

Puji Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT. yang telah melimpahkan segala Rahmat dan Karunia-Nya. Salawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW., sehingga skripsi dengan judul “Efek Pemberian Ekstrak Etanol Metanol dan N-Heksana Kulit Pisang Kepok Lampung (*Musa Paradisiaca L.*) Terhadap Kadar Trigliserida Plasma Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak” dapat terselesaikan.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M. Kes., AIFO., selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter dan pembimbing akademik atas nasihat, motivasi, kritik, dan saran kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. Dr. dr. Indri Windarti, Sp. PA., selaku Kepala Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M.Biomed., selaku pembimbing I atas kesediannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.

6. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani, S.K.M., M. Kes., selaku pembimbing II atas kesediannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
7. dr. Agustyas Tjiptaningrum, Sp. PK., selaku pembahas atas kesediannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
8. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan
9. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi dan membantu penulis selama menjalankan studi.
10. Kedua orang tua luar biasa, terkasih, dan tersayang, Ayah Agus Lotfi dan Mama Rahmiati yang senantiasa menjadi semangat dan motivasi terbesar bagi penulis untuk menjalankan pendidikan hingga saat ini. Terima kasih atas doa, ridho, dukungan, semangat, nasihat, kerja keras, dan kasih sayang yang tidak pernah terputus sehingga kelancaran dan kemudahan senantiasa menemani perjalanan hidup dan juga studi penulis di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
11. Kedua kakak tersayang, Uni Nidya dan Mas Teguh, yang selalu memberikan doa, nasihat, semangat dan dukungan kepada penulis selama studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
12. Seluruh keluarga besar yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis selama studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
13. Tim perjuangan PIMNAS 34 terkeren, Astri, Kak Niki, dan Puan yang telah memberikan pengalaman luar biasa dan tak terlupakan bagi penulis.
14. Sahabat-sahabat Kosan Muslimah, Aul, Ami, Cipa, Nabyol, dan Vio yang menciptakan suasana rumah di kosan selama penulis jauh dari keluarga.
15. Sahabat-sahabat Cito!, Aca, Ami, Cipa, Farraz, Fadhil, Kems, Kezi, Nabyol, Rafi, dan Vio yang selalu membagi semangat, motivasi, dukungan dan ilmu sehingga perjalanan studi penulis terasa lebih mudah dan menyenangkan.

16. Sahabat-sahabat Mamam, Aul, Brigitta, Komang, dan Nazwa yang selalu membagi dukungan, nasihat, waktu, dan keceriaan yang menghiasi perjalanan studi penulis.
17. Sahabat-sahabat Valak, Adel, Ina, Selek, Tamik, dan Ungek yang selalu menjadi tempat berbagi cerita dan pengalaman perjalanan studinya masing-masing.
18. Sahabat-Sahabat Nocturn Unila, Astri, Anik, Matin, Nana, Nara, Salma, dan Syabil yang sama-sama berjuang menempuh pendidikan di Universitas Lampung.
19. Keluarga Besar PMPATD Pakis yang telah memberikan banyak sekali cerita tak terlupakan dan pengalaman tak terbayarkan bagi penulis. Terima kasih untuk setiap kesempatan, pembelajaran dan keceriaan yang selalu diberikan kepada penulis. Terima kasih untuk rasa bangga yang diberikan karena telah menjadi bagian dari nama baik PMPATD Pakis. Salam Lestari.
20. Terkhusus, Sahabat-sahabat SC15 yang selalu menjadi teman-teman yang menyenangkan dan tim yang luar biasa hebat bagi penulis.
21. Teman-teman dan adik-adik Pengmas Gemas yang selalu siap mengabdikan.
22. Teman-Teman Trombosit 2020 Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas kebersemaannya selama ini. Semoga kedepannya kita dapat menjadi teman sejawat yang saling membantu dan mendukung.
23. Semua pihak yang turut membantu dan terlibat dalam perjalanan studi penulis dan penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan itu hanya milik Allah SWT. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk masukkan kedepannya. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca. Aamiin.

Bandar Lampung, 08 November 2023

Penulis
Fayza Syachrani

ABSTRACT

THE EFFECT OF GIVING ETHANOL METHANOL AND N-HEXANE OF LAMPUNG LAMPUNG KEPOK BANANA PEEL (*Musa paradisiaca L.*) ON PLASMA TRYGLYCERIDE LEVEL OF WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY HIGH FAT DIET

By

Fayza Syachrani

Background: Dyslipidemia is an imbalance of lipid fractions in the body which is a risk factor for cardiovascular disease. Kepok banana peel (*Musa paradisiaca L.*) contains secondary metabolites which are thought to reduce triglyceride levels.

Method: This research was experimental with a posttest only control group design for 30 days using 24 *Rattus norvegicus Sparague Dawley* strain animals. There were 6 treatment groups, KN was given standard feed, K+ was given duck egg yolk 2mg/day, K- was given duck egg yolk and 10 mg simvastatin/day, and the treatment group was given duck egg yolk and ethanol (P1), methanol (P2), and n-hexane (P3) kepok banana peel extract 10 mg/day. On day 31, the mice were terminated to check plasma triglyceride levels.

Results: Kruskal Wallis test was 0.020 ($p < 0.05$) indicating there was a significant difference between groups. The Mann Whitney post hoc test for K+ showed a significant difference with P2 0.021 ($p < 0.05$) and P2 0.021 ($p < 0.05$)

Conclusion: Kepok banana peel extract with methanol and n-hexane as a solvent at 10 mg/day provided the best effect in reducing triglyceride levels of male white rats of the Sparague Dawley strain induced by a high-fat diet.

Keywords: Dyslipidemia, *Musa paradisiaca L.*, kepok banana, triglycerides

ABSTRAK

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL METANOL DAN N-HEKSANA KULIT PISANG KEPOK LAMPUNG (*Musa paradisiaca L.*) TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA PLASMA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK

Oleh

Fayza Syachrani

Latar Belakang: Dislipidemia merupakan ketidakseimbangan fraksi lipid dalam tubuh yang menjadi salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Kulit pisang kepok (*Musa paradisiaca L.*) mengandung metabolit sekunder yang diduga dapat menurunkan kadar trigliserida.

Metode: Penelitian ini berupa eksperimental dengan posttest only control group design selama 30 hari menggunakan hewan coba *Rattus norvegicus* galur *Sparague Dawley* berjumlah 24 ekor. Terdapat 6 kelompok perlakuan, yaitu KN hanya diberi pakan standar, K+ Diberi induksi kuning telur bebek 2mg/hari, K- diberi induksi kuning telur bebek dan simvastatin 10 mg/hari, dan kelompok perlakuan diberi induksi kuning telur bebek serta ekstrak etanol (P1), metanol (P2), dan n-heksana (P3) kulit pisang kepok 10 mg/hari. Pada hari ke 31, tikus diterminasi untuk diperiksa kadar trigliserida plasma.

Hasil: Uji *Kruskal Wallis* kadar trigliserida 0,020 ($p < 0,05$) menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Uji *post hoc Mann Whitney* kadar trigliserida K+ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dengan P2 0,021 ($p < 0,05$) dan P2 0,021 ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Ekstrak kulit pisang kepok dengan pelarut metanol dan n-heksana sebanyak 10 mg/hari memberikan efek terbaik dalam menurunkan kadar trigliserida tikus putih Jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.

Kata Kunci: Dislipidemia, *Musa paradisiaca L.*, pisang kepok, trigliserida

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Untuk Peneliti	5
1.4.2 Manfaat Untuk Penelitian Lain.....	5
1.4.3 Manfaat Untuk Masyarakat.....	6
1.4.4 Manfaat Untuk Institusi.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Lipid.....	7
2.1.1 Definisi dan Komponen Lipid	7
2.1.2 Lipoprotein.....	9
2.1.3 Metabolisme Lipid	13
2.2 Dislipidemia	19
2.4.1 Definisi	19
2.4.2 Prevalensi	20
2.4.3 Klasifikasi	22
2.4.4 Patofisiologi	24
2.4.5 Tatalaksana	26
2.3 Pisang Kepok (<i>Musa paradisiaca</i> L)	30
2.3.1 Taksonomi Pisang Kepok (<i>Musa paradisiaca</i> L).....	30
2.3.2 Morfologi	31

2.3.3	Metabolisme sekunder pada Kulit Pisang	32
2.3.4	Potensi Kulit Pisang sebagai Antidislipidemia.....	34
2.4	Tikus Putih.....	36
2.3.1	Taksonomi.....	36
2.3.2	Morfologi	37
2.5	Kerangka Teori.....	39
2.6	Kerangka Konsep.....	40
2.7	Hipotesis	41
BAB III METODE PENELITIAN		43
3.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	43
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	43
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	44
3.3.1	Populasi	44
3.3.2	Sampel.....	44
3.3.3	Kriteria Sampel.....	45
3.4	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	46
3.6.1	Variabel Penelitian	46
3.6.2	Definisi Operasional.....	47
3.5	Alat dan Bahan	48
3.5.1	Alat	48
3.5.2	Bahan.....	48
3.6	Prosedur Penelitian	49
3.6.1	Aklimatisasi	49
3.6.2	Pembuatan Ekstrak	49
3.6.3	Uji Fitokimia.....	50
3.6.4	Pemberian Diet Tinggi Lemak.....	51
3.6.5	Pemberian Obat Antidislipidemia	51
3.6.6	Pemberian Ekstrak.....	52
3.6.7	Terminasi dan Pengambilan Sampel	53
3.6.8	Pemeriksaan Kadar Trigliserida	54
3.6.9	Alur Penelitian	55
3.7	Analisis Data	56
3.8	Ethical Clearence	56

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	59
4.1 Hasil Penelitian	59
4.1.1 Hasil Uji Fitokimia	59
4.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar Trigliserida	60
4.1.3 Uji Nomalitas Data <i>Shapiro-Wilk</i>	60
4.1.4 Uji Homogenitas <i>Levene</i>	61
4.1.5 Uji Kruskal Wallis.....	61
4.2 Pembahasan Penelitian	63
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	71
5.1 Simpulan	71
5.2 Saran	71
DAFTAR PUSTAKA	73

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Komposisi dan Klasifikasi Lipoprotein	11
2. Cut Off Point Abnormalitas Parameter Lipid.....	20
3. Taksonomi Pisang Kepok	31
4. Karakteristik Morfologi Buah Pisang Kepok	32
5. Hasil Uji Fitokimia EEKP oleh Nababan Rijai & Samsul 2022	32
6. Hasil Uji Fitokimia EEKP oleh Lumowa & Bardin 2018	33
7. Hasil Uji KLT EEKP oleh Hasma & Winda 2019.....	33
8. Taksonomi Tikus Putih	36
9. Profil Kimia Serum Tikus Sprague Dawley Dewasa.....	38
10. Definisi Operasional	47
11. Prosedur Uji Fitokimia.....	51
12. Hasil Uji Fitokimia.....	59
13. Hasil Pemeriksaan Kadar Trigliserida	60
14. Uji Normalitas Data Shapiro-Wilk	61
15. Uji Homogenitas Levene	61
16. Hasil Uji Kruskal Wallis.....	62
17. Uji Post Hoc Mann Whitney	62
18. Mekanisme Kerja Metabolit Sekunder Ekstrak Kulit Pisang Kepok.....	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kimia Trigliserida	7
2. Struktur Kimia Kolesterol.....	8
3. Struktur Kimia Fosfolipid.....	8
4. Struktur Lipoprotein.....	9
5. Jalur Metabolisme Eksogen Lipid.....	14
6. Jalur Metabolisme Endogen Lipid	16
7. Metabolisme HDL dan Reverse Cholesterol Transport.....	18
8. Pisang Kepok (ABB)	31
9. Tikus putih galur Sprague Dawley	37
10. Kerangka Teori.....	39
11. Kerangka Konsep	40
12. Alur Penelitian.....	55

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dislipidemia merupakan ketidakseimbangan fraksi lipid dalam tubuh yang digambarkan dengan adanya peningkatan pada kadar kolesterol total (≥ 240 mg/dL), trigliserida (> 200 mg/dL), dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) (> 160 mg/dL), serta penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL) (< 40 mg/dL) (Kopin & Lowenstein, 2017). Menurut data Riskesdas tahun 2018, terdapat 7,6% penduduk Indonesia berusia ≥ 15 tahun memiliki kadar kolesterol total ≥ 240 mg/dL, 14,6% memiliki kadar trigliserida > 200 mg/dL, 12,4% memiliki kadar LDL > 160 mg/dL, dan 24,3% memiliki kadar HDL < 40 mg/dL (KEMENKES, 2018). Tes skrining kadar fraksi lipid dalam darah sangat penting untuk mendeteksi dini pasien yang memerlukan pengobatan, karena dislipidemia umumnya tidak menimbulkan gejala sampai muncul komplikasi yang mempengaruhi organ (Rhee et al, 2019).

Komplikasi dislipidemia terjadi akibat pembentukan aterosklerosis pada pembuluh darah yang memicu berkembangnya penyakit-penyakit kardiovaskular. Keberadaan fraksi lipid yang berlebih, seperti LDL, kolesterol dan trigliserida pada penderita dislipidemia akan menyebabkan kerusakan endotel yang mengakibatkan migrasi komponen-komponen tersebut ke bagian tunika intima pembuluh darah, sehingga terjadi akumulasi bersama dengan sel-sel inflamasi membentuk plak yang dikenal dengan istilah aterosklerosis. Kondisi tersebut dapat mempersempit lumen pembuluh darah sekaligus menghalangi suplai darah, sehingga menyebabkan timbulnya gangguan pada sistem kardiovaskular seperti penyakit stroke dan jantung iskemik (Wengrofsky, Lee & N. Makaryus, 2019).

Penyakit kardiovaskular merupakan permasalahan besar yang terjadi di Indonesia maupun Dunia. Pada tahun 2018, *World Health Organization* (WHO) menyatakan penyakit kardiovaskular sebagai pembunuh nomor satu yang menyebabkan 35% dari total kematian di Indonesia (WHO, 2018). Selain itu, pada tahun 2019, jantung koroner dan stroke, yang merupakan bagian dari penyakit kardiovaskular, secara berurutan menempati posisi pertama dan kedua sebagai penyebab kematian di seluruh dunia dengan jumlah total mencapai lebih dari 14 juta jiwa (WHO, 2020). Penyakit kardiovaskular merupakan gangguan pada jantung dan sistem peredaran darah yang biasanya berkembang secara bertahap sepanjang hidup, sehingga sering kali menimbulkan gejala pada kondisi yang sudah lanjut atau bahkan menyebabkan kematian secara mendadak (Francula & Nola, 2018). Oleh karena itu, pencegahan dan penatalaksanaan terhadap faktor-faktor risiko penyakit kardiovaskular, termasuk dislipidemia, sangat penting untuk dilakukan.

Penatalaksanaan farmakologis dislipidemia saat ini masih belum memuaskan. Penggunaan jangka panjang beberapa obat dislipidemia dapat menimbulkan gangguan lain salah satunya cedera pada hati (Bjornsson, 2017). Oleh karena itu, pengembangan obat-obatan senantiasa menjadi penelitian yang tidak pernah berhenti untuk dilakukan, termasuk yang berasal dari bahan-bahan alam, seperti tumbuhan, yang diharapkan memiliki efek samping lebih minimal.

Beberapa senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada tumbuhan diketahui memiliki efek perlindungan terhadap tubuh dari bahaya dislipidemia. Salah satu temuan yang menarik perhatian adalah keberadaan senyawa tersebut pada kulit pisang (Berawi & Bimandama, 2018). Pisang merupakan buah-buahan favorit yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia, termasuk provinsi Lampung. Selain dimakan langsung, pisang sering kali dipilih sebagai bahan baku pembuatan produk-produk pangan

lainnya, seperti roti, bolu, dan juga keripik untuk diolah menjadi buah tangan khas daerah. Hal tersebut tak terlepas dari fakta bahwa pisang adalah komoditas buah-buahan yang paling banyak diproduksi di Indonesia dengan jumlah mencapai 8 juta ton dan Lampung menempati posisi ketiga dengan jumlah 1,2 juta ton dari total produksi di tahun 2020 (BPS, 2020). Meskipun demikian, dari keseluruhan bagian pisang, masyarakat hanya sering memanfaatkan daging buahnya saja, sedangkan kulitnya kerap menjadi limbah yang kurang diperhatikan. Padahal, kulit pisang diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavanoid, alkaloid, saponin, dan tanin yang memiliki banyak manfaat, salah satunya dalam mencegah peningkatan fraksi lipid dalam darah (Berawi & Bimandama, 2018).

Pencegahan terhadap peningkatan fraksi lipid darah oleh metabolit sekunder pada kulit pisang memiliki mekanisme kerjanya masing-masing. Flavanoid dan alkaloid ditemukan mampu meningkatkan ekspresi reseptor LDL yang ada di hati, sehingga dapat mengurangi kadar LDL pada sirkulasi (Zeka *et al*, 2017; Wang & Zidichouski, 2018). Sedangkan saponin dan tanin berperan dalam menghambat langsung penyerapan kolesterol dan lemak yang diperoleh dari makanan pada usus (Li *et al*, 2019; Marelli *et al*, 2016). Selain itu, penelitian Berawi dan Bimandama pada tahun 2018, membuktikan ekstrak kulit pisang kepok dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak. Akan tetapi, gambaran pada parameter lipid lain seperti trigliserida masih terbatas (Berawi & Bimandama, 2018).

Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dengan angka kematian yang tinggi. Pencegahan dan pengobatan dislipidemia sangat penting dilakukan untuk mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut, tetapi saat ini obat-obatan yang tersedia ditemukan memiliki efek jangka panjang tidak menguntungkan bagi tubuh. Beberapa penelitian menjabarkan beragam kandungan berpotensi pada kulit

pisang, salah satunya dalam menurunkan kadar fraksi lipid yang meningkat pada kondisi dislipidemia. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai ekstrak kulit pisang dan dislipidemia dengan judul “Efek Pemberian Ekstrak Metanol Etanol dan N-heksana Kulit Pisang Kepok Lampung (*Musa paradisiaca l.*) Terhadap Kadar Trigliserida Plasma Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak”

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah efek pemberian ekstrak etanol kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak?
2. Apakah efek pemberian ekstrak metanol kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak?
3. Apakah efek pemberian ekstrak n-heksana kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak?
4. Apakah efek pemberian ekstrak etanol, metanol, dan n-heksana kulit pisang kepok Lampung dibandingkan dengan obat simvastatin terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak?
5. Manakah jenis ekstrak kulit pisang kepok Lampung yang memberikan efek terbaik dalam mencegah peningkatan kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek pemberian ekstrak etanol kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Mengetahui efek pemberian ekstrak metanol kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.
3. Mengetahui efek pemberian ekstrak n-heksana kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.
4. Mengetahui efek pemberian ekstrak etanol, metanol, dan n-heksana kulit pisang kepok Lampung dibandingkan dengan obat simvastatin terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.
5. Mengetahui jenis ekstrak kulit pisang kepok Lampung yang memberikan efek terbaik dalam mencegah peningkatan kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Untuk Peneliti

Sarana mengaplikasikan ilmu yang dimiliki peneliti sekaligus menambah wawasan dan pengalaman penelitian serta membuktikan perbandingan efek antidislipidemia ekstrak metanol kulit pisang kepok Lampung dengan simvastatin terhadap kadar trigliserida tikus putih berdiet tinggi lemak.

1.4.2 Manfaat Untuk Penelitian Lain

Membuka gerbang untuk menciptakan penelitian lanjutan terutama dalam penggunaan bahan alam seperti kulit pisang untuk menurunkan kadar trigliserida atau gangguan kesehatan lainnya.

1.4.3 Manfaat Untuk Masyarakat

Memberikan informasi potensi pemanfaatan limbah kulit pisang kepok Lampung dalam menurunkan kadar trigliserida tikus yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4.4 Manfaat Untuk Institusi

Memberikan kontribusi terhadap pengembangan pengetahuan mengenai manfaat ekstrak kulit pisang kepok Lampung sebagai potensi pengobatan baru sekaligus mendukung program Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan kekhususan *Agromedicine*.

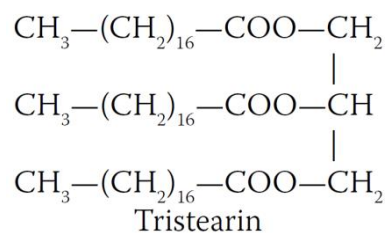
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lipid

2.1.1 Definisi dan Komponen Lipid

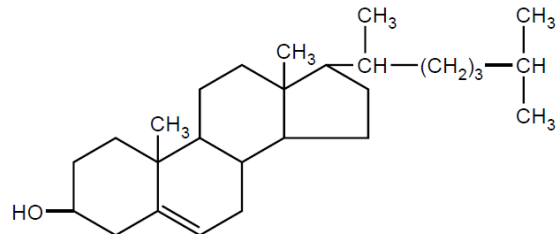
Beberapa senyawa kimia di dalam makanan dan tubuh terdiri atas lipid. Lipid ini terdiri atas lemak netral yang dikenal juga sebagai trigliserida; fosfolipid; kolesterol; dan beberapa lipid lainnya. Secara kimia, susunan dasar dari trigliserida dan fosfolipid berupa asam lemak, yang merupakan asam organik hidrokarbon rantai panjang. Sedangkan kolesterol yang meskipun tidak mengandung asam lemak, inti sterolnya disintesis dari gugus molekul asam lemak, sehingga kolesterol memiliki banyak sifat fisik dan kimia seperti zat lipid lainnya. Terdapat lebih dari 95 persen seluruh lipid di dalam plasma berada dalam bentuk lipoprotein. Lipoprotein ini merupakan partikel yang mengandung trigliserida, kolesterol, fosfolipid, dan protein (Guyton & Hall, 2014).



Gambar 1. Struktur Kimia Trigliserida
(Guyton & Hall, 2014)

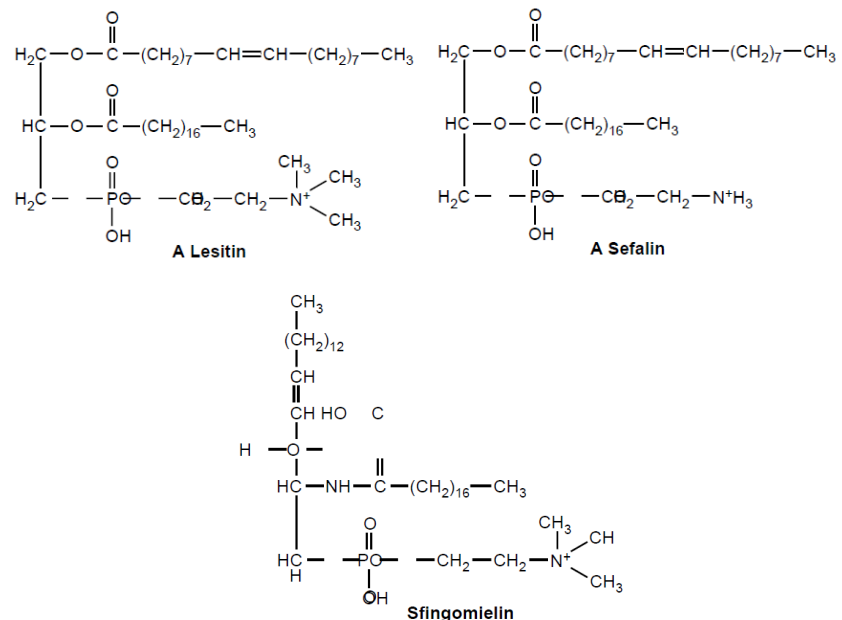
Trigliserida terdiri atas tiga molekul asam lemak rantai panjang yang diikat oleh satu molekul gliserol. Salah satu asam lemak yang

paling sering terdapat dalam trigliserida di tubuh manusia adalah asam stearat, ditunjukkan pada struktur tristearin, yang mempunyai 18 rantai karbon dan sangat jenuh dengan atom hidrogen (**gambar 1**) (Guyton & Hall, 2014).



Gambar 2. Struktur Kimia Kolesterol
(Guyton & Hall, 2014)

Struktur dasar kolesterol adalah inti sterol. Inti sterol seluruhnya dibentuk dari molekul asetil-KoA. Selanjutnya, inti sterol dapat dimodifikasi dengan rantai samping untuk membentuk kolesterol (**gambar 2**) (Guyton & Hall, 2014).



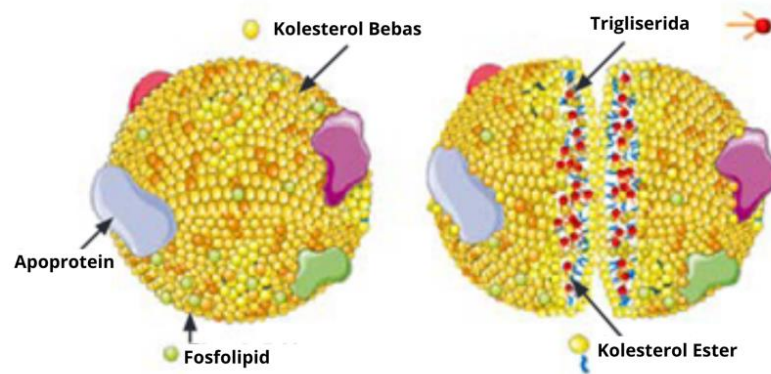
Gambar 3. Struktur Kimia Fosfolipid
(Guyton & Hall, 2014)

Fosfolipid selalu mengandung satu atau lebih molekul asam lemak dan satu radikal asam fosfor, dan fosfolipid biasanya memiliki basa

nitrogen. Tipe utama dari fosfolipid tubuh adalah *lesitin*, *sefalin* dan *sflingomielin* (**gambar 3**) (Guyton & Hall, 2014).

2.1.2 Lipoprotein

Kolesterol dan trigliserida memiliki sifat tidak larut dalam air sehingga harus diangkut bersama dengan protein membentuk kompleks lipoprotein pada sirkulasi (Feingold, 2021).



Gambar 4. Struktur Lipoprotein
(Diaz et al, 2021)

Lipoprotein adalah partikel kompleks yang memiliki inti hidrofobik dari lipid non-polar, terutama ester kolesterol dan trigliserida. Inti hidrofobik ini dikelilingi oleh membran hidrofilik yang terdiri dari fosfolipid, kolesterol bebas, dan apolipoprotein (**gambar 4**) (Feingold, 2021).

Lipoprotein memiliki banyak sekali fungsi terutama sebagai transportasi lemak pada sistem sirkulasi. Pertama-tama, mereka mengantarkan trigliserida dari usus (trigliserida eksogen) dan hati (trigliserida endogen) ke jaringan untuk penyimpanan dan perolehan energi bagi mereka, seperti yang terjadi dalam jaringan adiposa atau otot rangka. Kedua, transportasi kolesterol ke jaringan perifer untuk pembaharuan membran sel dan sintesis vitamin D, hormon steroid, atau asam empedu hati. Terakhir,

transportasi balik kolesterol dari jaringan perifer ke hati untuk dihilangkan oleh empedu ke usus, sebagai bagian penting dalam mekanisme homeostatis (Diaz et al, 2021).

Apolipoprotein ditunjuk dengan huruf dan nomor: A-I, A-II, A-IV, A-V, B48, B100, C-I, C-II, C-III, D, E. Apolipoprotein memiliki empat fungsi penting yang berkaitan dengan perannya dalam mengatur metabolisme lipoprotein, antara lain: produksi dan sekresi lipoprotein (Apo A-I, B48, dan B100); integritas struktural dan kekakuan dari cangkang (lapisan luar) lipoprotein (Apo B, E, A-I, dan A II); aktivasi atau penghambatan aktivitas enzimatik pada metabolisme lipoprotein (A-I, A-V, C-I, C-II, dan C-III); sebagai ligan untuk reseptor spesifik (Apo A-I, B100, dan E) (Diaz et al, 2021).

Berdasarkan densitasnya (jumlah massa dalam kaitannya dengan volume), lipoprotein diklasifikasikan menjadi beberapa jenis mulai dari yang lebih besar ke lebih kecil diantaranya terdapat Kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *High Density Lipoprotein* (HDL). Selain melihat dari densitasnya, jenis lipoprotein dapat diidentifikasi melalui ukuran, kandungan lipid dan apoprotein utamanya (**tabel 1**) (Diaz et al, 2021).

Tabel 1. Komposisi dan Klasifikasi Lipoprotein

Lipoprotein	Densitas (g/ml)	Ukuran (nm)	Lipid Utama	Apoprotein Utama
Kilomikron	<0,930	75-1200	Trigliserida	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A-II, A-IV
Kilomikron Remnants	0,930-1,006	30-80	Trigliserida	Apo B-48, Apo E
VLDL	0,930-1,006	30-80	Kolesterol	
			Trigliserida	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1,006-1,019	25-35	Trigliserida	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1,019-1,063	18-25	Kolesterol	Apo B-100
HDL	1,063-1,210	5-12	Kolesterol	Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E
			Fosfolipid	

(Feingold, 2021)

1. Kilomikron

Kilomikron adalah partikel kaya trigliserida yang berasal dari usus dan berperan dalam pengangkutan trigliserida makanan dan kolesterol ke jaringan perifer dan hati. Ukuran kilomikron bervariasi, tergantung pada jumlah lemak yang dikonsumsi. Makanan berlemak tinggi menyebabkan pembentukan partikel kilomikron yang besar karena adanya peningkatan pada jumlah trigliserida yang diangkut (Feingold, 2021).

2. Kilomikron Remnan

Pengeluaran trigliserida dari kilomikron ke jaringan perifer menghasilkan partikel yang lebih kecil disebut sebagai sisa-sisa kilomikron. Dibandingkan dengan kilomikron, partikel ini diperkaya dengan kolesterol dan bersifat pro-aterogenik (Feingold, 2021).

3. Very Low Density Lipoproteins (VLDL)

VLDL merupakan partikel kaya trigliserida yang dikeluarkan dari hati. Serupa dengan kilomikron, ukuran partikel VLDL dapat bervariasi tergantung pada jumlah trigliserida yang dibawa dalam partikel. Ketika produksi trigliserida di hati meningkat, partikel VLDL yang disekresi menjadi besar. Akan tetapi, partikel VLDL memiliki ukuran lebih kecil dibandingkan kilomikron (Feingold, 2021).

4. Intermediate Density Lipoproteins (IDL)

Pengeluaran trigliserida dari VLDL ke otot dan jaringan adiposa menghasilkan pembentukan partikel IDL yang diperkaya dengan kolesterol. Partikel IDL ini bersifat proaterogenik (Feingold, 2021).

5. Low Density Lipoproteins (LDL)

LDL berasal dari partikel VLDL dan IDL yang telah hampir mengeluarkan seluruh trigliseridanya, sehingga lebih diperkaya dengan kolesterol. LDL membawa sebagian besar kolesterol yang ada di dalam sirkulasi. LDL bersifat aterogenik, terlebih lagi partikel yang memiliki ukuran lebih kecil karena penurunan afinitasnya pada reseptor LDL dan kemudahan untuk memasuki dinding arteri (Feingold, 2021).

6. High Density Lipoproteins (HDL)

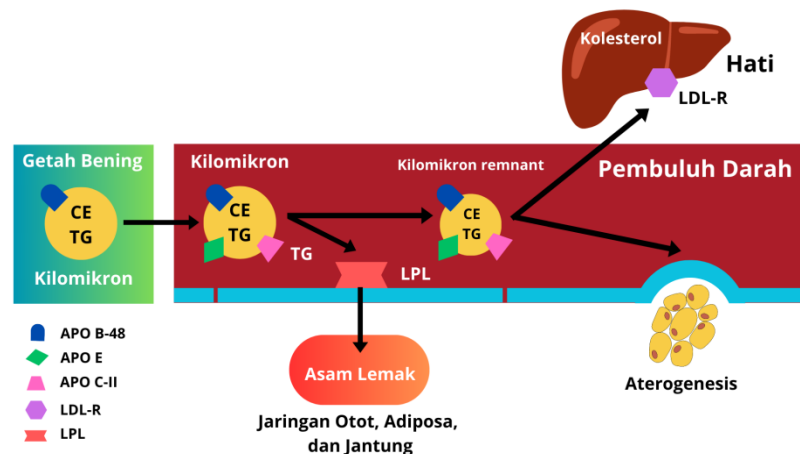
HDL memainkan peran penting dalam mengembalikan transportasi kolesterol dari jaringan perifer ke hati, sebagai salah satu mekanisme potensial yang menyebabkan HDL bersifat anti-aterogenik. Selain itu, partikel HDL memiliki sifat anti-oksidan, anti-inflamasi, anti-trombotik, dan anti-apoptosis, yang juga dapat berkontribusi pada

kemampuannya untuk menghambat aterosklerosis. Partikel HDL diperkaya dengan kolesterol dan fosfolipid (Feingold, 2021).

2.1.3 Metabolisme Lipid

1. Jalur Metabolisme Eksogen

Trigliserida yang berasal dari makanan akan dihidrolisis menjadi asam lemak bebas dan monoasilgliserol oleh lipase usus dan diemulsi dengan asam empedu, kolesterol, sterol tumbuhan, dan vitamin yang larut dalam lemak untuk membentuk misel. Selain berasal dari asupan yang masuk ke dalam tubuh, kolesterol juga sebagian besar diperoleh dari empedu sebagai hasil metabolisme pada hati. Kolesterol, sterol tumbuhan, asam lemak, monoasilgliserol, dan vitamin larut lemak yang terkandung dalam misel kemudian diangkut menuju ke dalam sel usus. Asam lemak dan monoasilgliserol yang diserap digunakan untuk mensintesis trigliserida dengan bantuan utama dari enzim *monoacylglycerol acyltransferase* (MGAT) dan *diacylglycerol acyltransferase* (DGAT). Disamping itu, sebagian besar kolesterol yang diserap oleh usus akan mengalami menjadi ester kolesterol oleh *Acyl-CoA cholesterol acyltransferase* (ACAT). Pada akhirnya, trigliserida dan ester kolesterol tersebut dikemas menjadi kilomikron dalam retikulum endoplasma (Feingold, 2021).



Gambar 5. Jalur Metabolisme Eksogen Lipid
(Feingold, 2021)

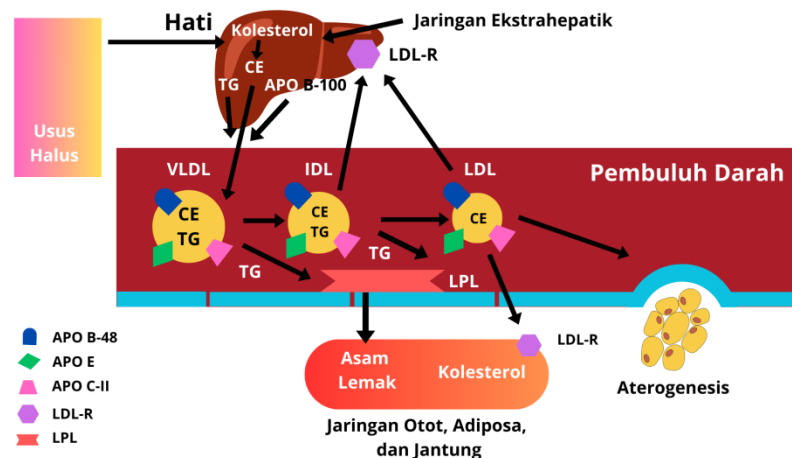
Kilomikron disekresikan ke dalam getah bening dan dikirim melalui duktus thoracicus ke sirkulasi. Hal ini akan memfasilitasi pengiriman nutrisi yang terkandung dalam kilomikron ke otot dan jaringan adiposa. Aktivasi lipoprotein lipase (LPL) oleh Apo C-II, dilakukan pada kilomikron, menyebabkan hidrolisis trigliserida yang dibawa dalam kilomikron menghasilkan pembentukan asam lemak bebas, yang dapat diambil oleh sel otot dan adiposit yang berdekatan untuk produksi ataupun penyimpanan energi. Metabolisme trigliserida yang dibawa dalam kilomikron menghasilkan penurunan ukuran partikel dalam jumlah besar dan mengarah pada pembentukan kilomikron remnant yang diperkaya dengan ester kolesterol dan Apo E. Ketika partikel-partikel ini berkurang ukurannya, fosfolipid dan apolipoprotein (Apo A dan C) pada permukaan kilomikron akan dipindahkan ke lipoprotein lain, terutama HDL. Transfer Apo C-II dari kilomikron ke HDL menurunkan kemampuan LPL untuk memecah trigliserida lebih lanjut, sehingga kilomikron remnant ini dibersihkan dari sirkulasi oleh hati. Apo E pada kilomikron remnant akan berikatan dengan reseptor hepatic seperti *low density lipoprotein receptor* (LRP) dan *syndecan-*

4 mengakibatkan seluruh partikel diambil oleh sel-sel hati (hepatosit) (**gambar 5**) (Feingold, 2021).

Jalur metabolisme eksogen terutama berperan dalam transfer asam lemak dari makanan ke jaringan otot dan adiposa untuk penggunaan dan penyimpanan energi. Kemudian, pengiriman kolesterol ke hati untuk digunakan dalam pembentukan VLDL, asam empedu, atau dikeluarkan kembali ke usus melalui sekresi pada empedu (Feingold, 2021).

2. Jalur Metabolisme Endogen

Trigliserida dan ester kolesterol ditransfer dalam retikulum endoplasma di hati dan mensintesis Apo B-100 untuk membentuk kompleks baru, yaitu VLDL. Ketersediaan trigliserida adalah penentu utama kecepatan sintesis VLDL. Partikel VLDL diangkut ke jaringan perifer di mana trigliserida dihidrolisis oleh LPL dan asam lemak dilepaskan. Penghapusan trigliserida dari VLDL menghasilkan sisa-sisa membentuk IDL. Partikel IDL ini relatif diperkaya dengan ester kolesterol dan memperoleh Apo E dari partikel HDL. Serupa dengan jalur pengeluaran kilomikron remnan, partikel-partikel IDL ini dapat dikeluarkan dari sirkulasi oleh hati melalui pengikatan Apo E ke reseptor LDL dan LRP. Akan tetapi, hanya sebagian kecil partikel IDL yang dibersihkan (sekitar 50% tetapi bervariasi). Trigliserida yang tersisa dalam partikel IDL dihidrolisis kembali oleh lipase hati yang menyebabkan penurunan kandungan trigliserida lebih lanjut dan apolipoprotein yang ada ditransfer dari partikel IDL ke lipoprotein lain untuk mengarah pada pembentukan LDL. Partikel LDL ini sebagian besar mengandung kolesterol ester dan Apo B-100 (**gambar 6**) (Feingold, 2021).



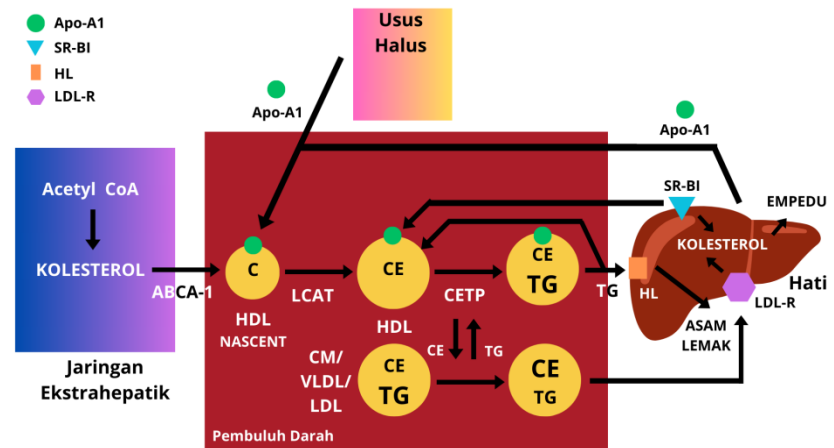
Gambar 6. Jalur Metabolisme Endogen Lipid
(Feingold, 2021)

Kadar LDL plasma ditentukan oleh laju produksi dan pembuangan LDL, keduanya diatur oleh jumlah reseptor LDL yang ada di hati. Karena LDL adalah bentuk lebih lanjut penyerapan trigliserida pada IDL yang tidak dibersihkan oleh hati, sehingga laju produksi LDL dari VLDL sebagian ditentukan oleh aktivitas reseptor LDL hati. Semakin rendah penyerapan IDL oleh reseptor LDL hati, maka semakin tinggi kadar LDL yang ada di sirkulasi. Sehubungan dengan pembersihan LDL, sekitar 70% dari LDL yang bersirkulasi dibersihkan melalui endositosis yang dimediasi reseptor LDL hati, sementara sisanya diambil oleh reseptor LDL pada jaringan ekstrahepatik, seperti jaringan otot dan adiposa. Sel dapat merasakan ketersediaan kolesterol dan mengatur aktivitas reseptor LDL. Jika kandungan kolesterol sel menurun, aktivitas reseptor LDL meningkat untuk memungkinkan peningkatan penyerapan kolesterol. Sebaliknya, jika kandungan kolesterol dalam sel meningkat aktivitas reseptor LDL menurun dan pengambilan LDL oleh sel berkurang (**gambar 6**) (Feingold, 2021).

Jalur metabolisme endogen memfasilitasi perpindahan trigliserida yang disintesis di hati ke jaringan otot dan adiposa. Selain itu, juga menyediakan jalur untuk pengangkutan kolesterol dari hati ke jaringan perifer (Feingold, 2021).

3. Metabolisme HDL dan *Reverse Cholesterol Transport*

Pembentukan HDL dimulai dengan sintesis protein struktural utama yang terkandung di dalamnya, yaitu Apo A-I, terutama oleh hati dan usus. Setelah Apo A-I disekresikan, ia memperoleh kolesterol dan fosfolipid dari hepatosit dan enterosit dengan difasilitasi oleh *ATP binding cassette transporter A1* (ABCA1). Selain itu, HDL juga memperoleh lipid dari jaringan dan lipoprotein lain. Sel otot, adiposit, dan jaringan lain akan mengekspresikan ABCA1 sehingga mampu mentransfer kolesterol dan fosfolipid ke partikel Apo A-I yang memiliki sedikit lipid. Kilomikron dan VLDL juga akan menyumbangkan kolesterol dan fosfolipid kepada HDL selama lipolisisnya oleh LPL. Kolesterol yang ditransfer dari jaringan dan lipoprotein lain masih berupa kolesterol bebas yang menempati bagian permukaan HDL. *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT), suatu enzim katalisator pada HDL, akan mengkatalisasi perpindahan asam lemak dari fosfolipid ke kolesterol bebas, sehingga membentuk kolesterol ester yang dapat menempati bagian inti dan menjadikannya HDL yang matang (**gambar 7**) (Feingold, 2021).



Gambar 7. Metabolisme HDL dan Reverse Cholesterol Transport (Feingold, 2021)

Ester kolesterol dalam inti partikel HDL dapat ditransfer ke partikel yang mengandung Apo B untuk ditukar dengan trigliserida. Transfer ini dimediasi oleh *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) dan menghasilkan HDL kaya trigliserida yang kemudian dapat dimetabolisme oleh lipase, menghasilkan pembentukan partikel HDL kecil, pelepasan Apo A-I, dan peningkatan degradasi Apo A-I. Sehingga, peningkatan lipase hati pada keadaan resisten insulin berkaitan penurunan kadar kolesterol HDL. Kolesterol pada HDL terutama dikirim ke hati dengan dimediasi oleh *scavenger receptor class B type I* (SR-BI), yang mendorong penyerapan kolesterol secara selektif, tanpa internalisasi partikel HDL (**gambar 7**) (Feingold, 2021).

Sel yang mensintesis hormon steroid dapat mengubah kolesterol menjadi glukokortikoid, estrogen, testosteron, dll. Sel usus, selosit, dan keratinosit dapat mengeluarkan kolesterol ke dalam lumen usus atau ke permukaan kulit sehingga menghilangkan kolesterol. Namun, sebagian besar sel lainnya akan menurunkan kandungan kolesterolnya

melalui mekanisme *Reverse Cholesterol Transport*. Sebelumnya disebutkan bahwa ABCA1 memainkan peran penting dalam pemindahan kolesterol Apo A-I yang miskin lemak pada proses pembentukan HDL. Sedangkan, *ATP binding cassette transporter G1* (ABCG1) memainkan peran penting dalam pemindahan kolesterol dari sel ke partikel HDL yang matang. Level ABCA1 dan ABCG1 meningkat dengan aktivasi reseptor X hati (LXR), faktor transkripsi hormon nuklir, yang diaktifkan oleh *oxysterols*. Ketika kadar kolesterol dalam sel meningkat, pembentukan *oxysterol* pun meningkat dan mengarah ke aktivasi LXR yang mengakibatkan peningkatan ekspresi ABCA1 dan ABCG1. Sehingga, perpindahan kolesterol dari sel ke HDL akan meningkat. HDL dapat berinteraksi dengan reseptor SR-BI hati yang mengakibatkan penyerapan kolesterol secara selektif dari partikel HDL. Di hati, kolesterol dapat diubah terlebih dahulu menjadi asam empedu ataupun langsung disekresikan ke dalam empedu. ABCG5 dan ABCG8 meningkatkan pengangkutan kolesterol ke dalam empedu melalui aktivasi LXR. Dengan demikian, peningkatan kadar kolesterol hepatic yang menyebabkan peningkatan produksi *oxysterol* akan mengaktifkan LXR yang mengakibatkan peningkatan ekspresi ABCG5 dan ABCG8 memfasilitasi sekresi kolesterol dalam empedu (Feingold, 2021).

2.2 Dislipidemia

2.4.1 Definisi

Dislipidemia merupakan suatu kelainan pada metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total (≥ 240 mg/dL), trigliserida (> 200 mg/dL), dan LDL (> 160 mg/dL), serta penurunan HDL (< 40 mg/dL) (Kopin & Lowenstein, 2017). Batas

kadar lipid plasma yang dikutip dari kemenkes, merujuk pada pedoman *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*, dapat digunakan menjadi acuan untuk menentukan keabnormalitasan lipid (**tabel 2**). Dislipidemia dapat terjadi akibat faktor intrinsik, ekstrinsik, atau kombinasi dari predisposisi genetik dan faktor eksternal. Dislipidemia primer adalah kelompok penyakit heterogen dengan etiologi genetik, mono, atau poligenik, sedangkan yang sekunder disebabkan oleh asosiasi faktor risiko dengan faktor eksternal atau patologi lainnya (Mosca et al, 2022).

Tabel 2. Cut Off Point Abnormalitas Parameter Lipid

Parameter Lipid	Kadar Lipid (mg/dL)	Interpretasi
Kolesterol Total	200-239	Borderline
	≥ 240	Tinggi
HDL	< 40	Rendah
	≥ 60	Tinggi
LDL	100-129	Mendekati Optimal
	130-159	Borderline
	160-189	Tinggi
	≥ 190	Sangat Tinggi
Trigliserida	150-199	Borderline Tinggi
	100-499	Tinggi
	≥ 500	Sangat Tinggi

(KEMENKES, 2018)

2.4.2 Prevalensi

Kondisi dislipidemia umumnya digambarkan dengan peningkatan kadar kolesterol total (≥ 240 mg/dL), trigliserida (> 200 mg/dL), dan LDL (> 160 mg/dL), serta penurunan HDL (< 40 mg/dL). Pada tahun 2018, riseksdas mencatat terdapat 7,6% penduduk Indonesia berusia ≥ 15 tahun memiliki kadar kolesterol total ≥ 240 mg/dL, 14,6% memiliki kadar trigliserida > 200 mg/dL, 12,4% memiliki kadar LDL > 160 mg/dL, dan 24,3% memiliki kadar HDL < 40 mg/dL (KEMENKES, 2018).

Sebuah survei nasional besar yang dilakukan pada tahun 2013–2014 pada 163.641 orang dewasa Cina menunjukkan plasma kadar kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida adalah 4,70 mmol/l, 2,88 mmol/l, 1,35 mmol/l dan 1,14 mmol/l, masing-masing dengan bentuk paling umum dari dislipidemia berupa kadar HDL plasma rendah (20,4% dari populasi) dan kadar trigliserida plasma yang tinggi (13,8%) (Pirillo et al, 2021).

Seperti yang ditunjukkan oleh analisis terhadap database besar di India, prevalensi dislipidemia tampak tinggi, dengan kadar kolesterol LDL plasma yang tinggi ($\geq 2,6$ mmol/l pada 54,4% pria dan 66,4% wanita) dan kadar HDL plasma yang rendah ($< 1,03$ mmol/l pada 54,4% pria dan $< 1,29$ mmol/l pada 64,4% wanita) menjadi bentuk yang paling umum. Prevalensi dari hiperkolesterolemia cenderung menurun selama periode studi (2007-2014), mungkin karena peningkatan penggunaan statin (dari 2,6% menjadi 9,0% lebih periode 7 tahun, tetapi lebih rendah pada wanita daripada pria), sedangkan prevalensi kadar HDL plasma yang rendah dan kadar trigliserida plasma yang tinggi tidak berubah (masing-masing 55,7% dan 31,0% pada akhir penelitian) (Pirillo et al, 2021).

Pada negara lain dislipidemia juga memiliki kejadian yang cukup banyak, terutama pada kelompok dengan penyakit penyerta yang berkaitan, seperti penelitian pada 614 orang dengan diabetes melitus (DM) dan hipertensi di Afrika Selatan menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia mencapai 76,7% ($n = 471$), dengan wanita menunjukkan prevalensi tertinggi 357 (75,79%). Selain itu, peningkatan trigliserida (62,21%) ditemukan sebagai bentuk dislipidemia yang paling umum (Masilela, Adeniyi & Benjeddou, 2022). Selain itu, penelitian pada 603 orang di Bangladesh menunjukkan prevalensi keseluruhan dislipidemia adalah 89%

dengan tidak ada perbedaan yang signifikan antara subyek laki-laki (90,1%) dan perempuan (85,7%). Prevalensi hipertrigliseridemia 51,7%, hiperkolesterolemia 41,6%, LDL tinggi 43,9% dan HDL rendah 78,8%. Ketika peserta diklasifikasikan ke dalam kelompok sehat, hipertensi dan diabetes, prevalensi dislipidemia adalah 84,3%, 91,8% dan 88,7%. Kadar lipid dan prevalensi kelainan lipid lebih tinggi pada kelompok hipertensi dan diabetes dibandingkan dengan kelompok kontrol (Ali et al, 2023).

2.4.3 Klasifikasi

1. Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer adalah kelompok penyakit heterogen yang ditandai dengan peningkatan kolesterol yang nyata (biasanya LDL), trigliserida, atau kombinasi keduanya. Kategori ini sering berkaitan dengan adanya kelainan genetik (Mosca et al, 2022).

a. Hipertrigliseridemia

Hipertrigliseridemia familial adalah hasil dari perubahan penggunaan kilomikron atau VLDL. Terdapat 95% kasus yang berkaitan dengan LPL, atau dalam jumlah kecil karena mutasi pada APOC2, LMF1, GPIHBP1, dan APOA5. Defisit LPL familial ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida puasa (>1000 mg/dl), yang dapat menyebabkan gejala gastrointestinal, termasuk pankreatitis berat, tanpa hubungan aterosklerosis ataupun peningkatan risiko kardiovaskular. Cedera vena retina (retinal lipemia) dan tampilan plasma darah seperti susu, serta *paresthesia*, *dyspnea*, dan kebingungan dapat timbul dengan trigliserida >2000 mg/dl. Penghindaran terhadap makanan dengan beban kalori tinggi dikatakan dapat menunda manifestasi klinis hingga dewasa (Mosca et al, 2022).

b. Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia familial ditandai dengan peningkatan kadar LDL akibat perubahan pada LDL-R hepatic. Hal tersebut dapat disebabkan oleh defisit apolipoprotein B100 pada permukaan partikel LDL atau peningkatan fungsi proprotein convertase subtilisin/Kexin tipe 9 yang terlibat dalam degradasi LDL-R. Selain itu, kelainan genetik pada kondisi sitosterolemia, yang menyebabkan penyerapan sterol tumbuhan secara berlebihan pada tingkat usus, berpengaruh terhadap peningkatan kolesterol total (Mosca et al, 2022).

c. Penurunan HDL

Perubahan metabolisme HDL biasanya jarang terjadi dan mencakup defisiensi apolipoprotein A-1, hipoalphalipoproteinemia familial, penyakit *Tangier*, defisit LCAT, dan defisiensi CETP. Mereka dapat menyebabkan aterosklerosis dini, neuropati, nefropati, dan kekeruhan kornea (Mosca et al, 2022).

2. Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder timbul karena adanya faktor eksogen yang mempengaruhi perubahan metabolisme lipid kadang-kadang terkait dengan predisposisi genetik. (Mosca et al, 2022). Mereka dapat dikelompokkan menurut variasi yang dipengaruhi, berikut

- a. Hiperkolesterolemia: hipotiroidisme, sindrom nefrotik, kolestasis, anoreksia nervosa, dan beberapa obat (progesteron, diuretik tiazid, karbamazepin, dan siklosporin).

- b. Hipertriglisieridemia: obesitas, DM tipe 2, konsumsi alkohol, gagal ginjal, sepsis, stres, sindrom Cushing, kehamilan, hepatitis, infeksi virus human immunodeficiency, dan obat-obatan (protease inhibitor, kortikosteroid anabolik, β -blocker, estrogen, dan diuretik thiazide).
- c. Tingkat HDL rendah: merokok, kurang aktivitas fisik, obesitas, DM tipe 2, malnutrisi, steroid, dan β -blocker (Mosca et al, 2022).

2.4.4 Patofisiologi

Pada kondisi dislipidemia, asam lemak jenuh dan tak jenuh maupun komponen trigliserida dan LDL yang bersirkulasi akan mengalami oksidasi dan membentuk *reactive oxygen species* (ROS). Jumlah berlebihan dari komponen ini akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif dan kerusakan pada endotelium pembuluh darah penderita dislipidemia (Hurtubise *et al*, 2016). Selain disebabkan langsung oleh dislipidemia, kerusakan endotel juga didukung oleh kondisi lain yang menyertai seperti kebiasaan merokok, hipertensi, *advanced glycation end products* (AGEs) pada diabetes melitus, dan kekuatan hemodinamik regional di bagian tertentu dari sistem percabangan arteri (Wengrofsky, Lee & N. Makaryus, 2019).

Akibat dari disfungsi endotel arteri, LDL yang bersirkulasi, ataupun sebagian kecil kontribusi dari VLDL dan IDL, akan banyak yang bermigrasi dari plasma dan dipertahankan dalam matriks ekstraseluler pada tunika intima. Akumulasi sisa-sisa LDL dan VLDL subendotel memicu aktivasi endotel dari jalur faktor nuklir kappa B (NF- κ B) yang meningkatkan ekspresi protein adhesi endotel seperti *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*

(VCAM-1), *P-selection*, reseptor pro-inflamasi dan sitokin yang mendorong migrasi monosit. Saat LDL, VLDL, IDL, dan Lp(a) berkumpul di bagian tunika intima arteri, Apo B-100, yang paling signifikan pada LDL, mengalami oksidasi menjadi ox-LDL, sebuah ligan *macrophage scavenger receptors*. Aktivasi endotel dan upregulasi molekul adhesi memungkinkan monosit rolling, aktivasi, dan migrasi transendotel dimana mereka berdiferensiasi dari monosit menjadi makrofag. Ox-LDL yang dipertahankan berinteraksi dengan dua reseptor makrofag, reseptor *scavenger* kelas A dan B. Berbeda dengan kolesterol yang diserap melalui LDLR oleh makrofag, ox-LDL tidak menyebabkan umpan balik negatif pada ekspresi reseptor *scavenger*, sehingga terjadi penyerapan ox-LDL dan kolesterol berkelanjutan, mengakibatkan terperangkapnya *foam cell* yang baru terbentuk pada tunika intima arteri. Pembersihan yang tidak memadai dari apoptosis *foam* dan sel-sel inflamasi menyebabkan akumulasi inti nekrotik lipid subendotel yang stabil, yang berfungsi sebagai komponen utama pembentukan plak aterosklerotik (Wengrofsky, Lee & N. Makaryus, 2019).

Selain penyerapan oleh makrofag, ox-LDL juga bertindak sebagai kemokin yang menginduksi aktivitas beberapa jalur imunologi dan mengarah pada migrasi dan aktivasi monosit tambahan dan sel inflamasi lainnya serta *vascular smooth muscle cell* (VSMC). Sementara sisa-sisa LDL, VLDL, IDL, dan Lp(a) mengarah pada pembentukan *foam cell* yang merupakan langkah awal dalam perkembangan plak, yang kemudian adhesi dan ekstravasasi leukosit meningkatkan pembersihan *foam cell* dan puing-puing apoptosis dari sel dendritik dan sel T melalui sebuah interaksi rumit antara sistem imun bawaan dan adaptif. Makrofag lesi aterosklerotik yang berdiferensiasi menjadi makrofag M1 inflamasi menghadirkan antigen ke sel T, dengan hasil aktivasi sel

T dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan IL-6, menginduksi peradangan lesi lokal, pembentukan *foam cell* lebih lanjut, yang menyusul terjadinya apoptosis dan nekrosis *foam cell* (Wengrofsky, Lee & N. Makaryus, 2019).

2.4.5 Tatalaksana

1. Obat-Obatan Antidislipidemia

a. Statin

Statin bekerja dengan mengurangi sintesis kolesterol di hati melalui kompetisi secara aktif menghambat enzim HMG-CoA reduktase, sehingga membatasi laju langkah dalam biosintesis kolesterol. Penurunan pada kolesterol intraseluler akan meningkatkan ekspresi reseptor LDL (LDLR) di permukaan hepatosit, yang pada akhirnya menghasilkan peningkatan penyerapan LDL dari darah dan penurunan konsentrasi LDL dan lipoprotein plasma yang mengandung ApoB lainnya, termasuk partikel yang kaya trigliserida (Mach *et al*, 2020).

b. Bile acid sequestrants

Asam empedu yang disintesis dari kolesterol di hati akan dilepaskan ke dalam lumen usus, tetapi sebagian besar asam empedu dikembalikan ke hati dari terminal ileum melalui penyerapan aktif. Dengan mengikat asam empedu, obat-obatan mencegah reabsorpsi obat sekaligus kolesterol ke dalam darah, akibatnya sebagian besar asam empedu akan hilang dari sirkulasi enterohepatik (pergelakan molekul asam empedu dari hati-usus-hati). Hati yang kehabisan empedu akan mensintesis kembali dari kolesterol, sehingga meningkatkan kebutuhan kolesterol pada hati dan meningkatkan ekspresi LDLR

yang pada akhirnya menurunkan kadar LDL yang bersirkulasi (Mach *et al*, 2020).

c. Inhibitor Absorpsi Kolesterol

Ezetimibe menghambat penyerapan kolesterol dari makanan dan empedu pada usus, melalui interaksi dengan the Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1), tanpa mempengaruhi penyerapan nutrisi yang larut dalam lemak. Dengan menghambat penyerapan kolesterol, ezetimibe mengurangi jumlah kolesterol yang dikirim ke hati. Akibat dari pengiriman kolesterol yang berkurang, hati bereaksi dengan meningkatkan ekspresi LDLR dan menyebabkan peningkatan pembuangan LDL dari darah (Mach *et al*, 2020).

d. Fibrat

Fibrat adalah agonis reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom α (PPAR- α), bertindak melalui pengaturan faktor transkripsi, yang berkaitan dalam metabolisme lipid dan lipoprotein. Oleh karena itu, fibrat memiliki khasiat yang baik dalam menurunkan kadar trigliserida puasa, seperti trigliserida postprandial dan partikel sisa lipoprotein kaya trigliserida (Mach *et al*, 2020).

e. Asam Nikotinat

Asam nikotinat memiliki situs aksi utama di hati dan jaringan adiposa. Di hati, asam nikotinat akan menghambat diasilgliserol asiltransferase-2, mengakibatkan penurunan sekresi partikel VLDL, yang juga tercermin dalam pengurangan kadar partikel IDL dan LDL plasma. Asam nikotinat dapat meningkatkan HDL-C dan ApoA1 dengan merangsang produksi ApoA1 di hati.

Akan tetapi, pada dua penelitian asam nikotinat, yaitu dengan niacin *extended release* dan niacin plus laropirant tidak menunjukkan efek yang menguntungkan dan meningkatkan frekuensi efek samping yang serius. Tidak ada obat mengandung asam nikotinat yang disetujui di Eropa saat ini (Mach *et al*, 2020).

f. Asam lemak n-3

Asam lemak n-3 (atau omega-3), *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA), dapat digunakan pada dosis farmakologis untuk menurunkan trigliserida. Asam lemak n-3 (2-4 g/hari) mempengaruhi lipid serum dan lipoprotein, khususnya konsentrasi VLDL. Mekanisme yang mendasari kurang dipahami, meskipun mungkin terkait sebagian, untuk kemampuan mereka dalam berinteraksi dengan PPARs dan penurunan sekresi ApoB (Mach *et al*, 2020).

2. Perubahan Gaya hidup

a. Berat badan dan aktivitas fisik

Kelebihan berat badan, obesitas, dan obesitas sentral sering kali berkontribusi pada kejadian dislipidemia. Oleh karena itu, seseorang dengan kondisi tersebut harus mengurangi asupan kalori dan meningkatkan pengeluaran energi. Pengurangan berat badan dapat dicapai dengan mengurangi konsumsi makanan padat energi, menyebabkan defisit kalori hingga 300–500 kkal/hari. Intervensi ini harus menggabungkan antara diet dan olahraga. Edukasi pasien dislipidemia untuk melakukan latihan fisik intensitas sedang selama ≥ 30 mnt/hari secara teratur sangat dianjurkan, bahkan jika mereka tidak memiliki kelebihan berat badan. Diketahui, penurunan

berat badan meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar trigliserida. Selain itu, latihan fisik secara teratur mengurangi kadar plasma trigliserida berulang kali di atas efek penurunan berat badan (Mach *et al*, 2020).

b. Asupan lemak

Menghindari konsumsi lemak trans adalah kunci utama dalam diet pencegahan penyakit kardiovaskular. Konsumsi lemak jenuh harus <10% dari total asupan kalori dan perlu dikurangi lebih lanjut (<7% dari energi) apabila terdapat hiperkolesterolemia. Asupan lemak harian yaitu >35-40% kalori umumnya dikaitkan dengan peningkatan asupan keduanya, baik lemak jenuh maupun kalori. Asupan lemak sebaiknya berasal dari sumber asam lemak tak jenuh tunggal, termasuk PUFA n-6 dan n-3. Asupan kolesterol dalam diet harus dapat dikurangi (<300 mg/hari), terutama pada orang dengan kadar plasma kolesterol yang tinggi (Mach *et al*, 2020).

c. Asupan karbohidrat dan serat

Asupan karbohidrat memiliki efek 'netral' pada kolesterol LDL, meskipun konsumsi berlebihan menyebabkan efek yang tidak diinginkan pada kadar trigliserida plasma dan kolesterol HDL. Asupan karbohidrat harus berkisar antara 45-55% dari total asupan energi. Asupan gula tambahan tidak boleh melebihi 10% dari total energi (selain jumlah yang ada dalam makanan alami seperti buah-buahan dan produk susu); saran yang lebih ketat mengenai gula mungkin berguna untuk mereka yang perlu menurunkan berat badan atau dengan nilai trigliserida plasma tinggi, sindrom metabolik, atau DM. Serat makanan (terutama

jenis serat larut), yang terdapat dalam polong-polongan, buah-buahan, sayur-sayuran, dan sereal gandum utuh (mis. oat dan jelai), memiliki efek hipokolesterolemia dan merupakan asupan pengganti yang baik untuk lemak jenuh untuk memaksimalkan efek diet pada kadar kolesterol LDL, dan untuk meminimalkan efek yang tidak diinginkan dari diet tinggi karbohidrat pada lipoprotein lainnya (Mach et al, 2020).

d. Alkohol dan merokok

Konsumsi alkohol dalam jumlah sedang, ≤ 10 g/hari (1 unit), untuk pria dan perempuan dapat diterima bagi mereka yang minum minuman beralkohol, apabila kadar trigliseridanya tidak meningkat (Mach et al, 2020).

e. Merokok

Berhenti merokok memiliki manfaat yang jelas mengenai risiko kardiovaskular secara keseluruhan, dan khususnya pada kadar kolesterol HDL (Mach et al, 2020).

2.3 Pisang Kepok (*Musa paradisiaca L*)

Pisang kepok merupakan variasi pisang yang paling disenangi untuk dijadikan bahan masakan/ diolah kembali di Indonesia. Meskipun termasuk ke dalam spesies yang sama, *Musa paradisiaca L*, perbedaan variasi gen pisang akan berpengaruh pada bentuk, warna, maupun rasa. Oleh karena itu, pisang kepok memiliki beberapa morfologi khas sebagai identitas yang membedakannya dengan pisang variasi lain (Hapsari & Lestari, 2016).

2.3.1 Taksonomi Pisang Kepok (*Musa paradisiaca L*)

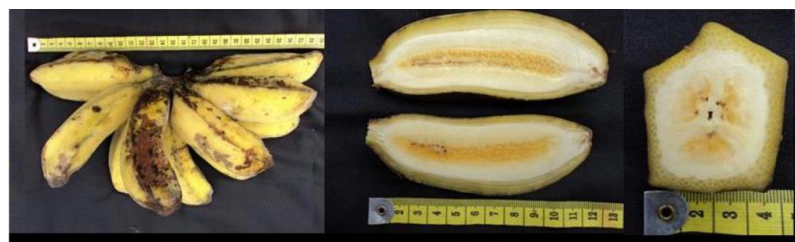
Pisang kepok termasuk ke dalam kingdom *Plantae*, divisi *Spermatophyta*, dan famili *Musaceae*. Tingkatan taksonomi pisang kepok lebih lanjut dapat dilihat pada **tabel 3**.

Tabel 3. Taksonomi Pisang Kepok

Tingkatan Takson	Nama Organisme Pisang Kepok
Kingdom	<i>Plantae</i>
Divisi	<i>Spermatophyta</i>
Sub Divisi	<i>Angiospermae</i>
Kelas	<i>Monocotyledonae</i>
Famili	<i>Musaceae</i>
Genus	<i>Musa</i>
Spesies	<i>Musa paradisiaca L</i>

2.3.2 Morfologi

Ciri morfologi Pisang Kepok tidak begitu menarik, tetapi ia adalah jenis pisang yang paling disenangi untuk dijadikan bahan masakan/diolah kembali di Indonesia. Pisang kepok memiliki daging buah yang keras dengan rasa manis yang lembut dan dapat juga berbiji (Hapsari & Lestari, 2016).



Gambar 8. Pisang Kepok (ABB)
(Hapsari & Lestari, 2016)

Pisang Kepok memiliki kulit berwarna kuning dengan bercak coklat tua, tebal dan kulit yang sangat kasar (**gambar 8**) (Hapsari & Lestari, 2016).

Secara keseluruhan, pisang kepok memiliki bobot 501-1000 gram dengan bobot perbuahnya 76-200 gram. Panjang buahnya berkisar ≤ 15 cm dengan bentuk lurus, hanya sedikit melengkung. Pisang kepok memiliki kulit buah yang tebalnya 3 mm atau lebih dan

mudah terkelupas. Karakteristik morfologi buah pisang kepok lebih lanjut dijabarkan pada (**tabel 4**) (Hapsari & Lestari, 2016).

Tabel 4. Karakteristik Morfologi Buah Pisang Kepok

Karakter	Kepok (ABB)
Berat keseluruhan (g)	501-1000
Berat tiap buah (g)	76-200
Panjang buah (cm)	≤ 15
Bentuk buah (longitudinal)	Lurus (sedikit melengkung)
Bagian buah (transversal)	Ridge (tegas)
Apex buah	Lancip
Sisa-sisa bunga	Tidak ada peninggalan bunga
Panjang gagang bunga (mm)	11-20
Lebar gagang bunga (mm)	5-10
Warna kulit	Kuning
Lilin pada kulit	Ada
Ketebalan kulit (mm)	3 atau lebih
Kelekatan kulit	Kulit buah mudah terkelupas
Retakan pada kulit	Tanpa retakan
Warna daging buah	Krim hingga kuning
Tekstur daging buah	Keras
Rasa yang dominan	Ringan, sedikit enak

(Hapsari & Lestari, 2016)

2.3.3 Metabolisme sekunder pada Kulit Pisang

Penelitian yang dilakukan Nababan & Samsul di tahun 2022 berupa ekstraksi kulit pisang kepok dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% menunjukkan hasil positif pada senyawa alkaloid, tannin, flavonoid, dan terpenoid (**tabel 5**) (Nababan, Rijai & Samsul, 2022).

Tabel 5. Hasil Uji Fitokimia EEKP oleh Nababan Rijai & Samsul 2022

Senyawa	Hasil Uji	Hasil +/-
Alkaloid		
Dragendorff	Adanya endapan	+
Mayer	Adanya endapan	+
Tannin	Coklat kehijauan	+
Flavanoid	Kuning jingga	+
Steroid	Coklat	-
Terpenoid	Merah	+

(Nababan, Rijai & Samsul, 2022)

Penelitian yang dilakukan Lumowa & Bardin di tahun 2017 berupa uji fitokimia terhadap ekstrak kulit pisang kepok yang menggunakan pelarut etanol 96% sebagai pengikatnya menunjukkan hasil positif pada senyawa alkaloid, tannin, flavonoid, terpenoid, dan saponin (**tabel 6**) (Lumowa & Bardin, 2018).

Tabel 6. Hasil Uji Fitokimia EEKP oleh Lumowa & Bardin 2018

Kandungan Kimia	Metode Pengujian	Hasil	Keterangan
Flavonoid	Wilstater	Merah kecoklatan	+
Alkaloid	Dragendroff	Endapan jingga	+
Tannin	FeCL ₃ 1%	Coklat kehitaman	+
Steroid	Lieberman-Burchard	Cincin merah	-
Triterpenoid	Lieberman-Burchard	Cincin merah	+
Saponin	Forth	Terdapat busa	+

(Lumowa & Bardin, 2018)

Selain itu, penelitian yang dilakukan Hasma & Winda di tahun 2019 berupa uji Komatografi lapis tipis, terhadap ekstrak kulit pisang kepok yang menggunakan pelarut etanol 70% sebagai pengikatnya menunjukkan hasil positif pada senyawa saponin, flavonoid, tannin, dan alkaloid (**tabel 7**) (Hasma & Winda, 2019).

Tabel 7. Hasil Uji KLT EEKP oleh Hasma & Winda 2019

UV 366 nm	Sinar Tampak	H ₂ SO ₄ 10%	Nilai Rf	Keterangan
Ungu	Coklat muda	Merah muda	0,92	Saponin
Fluoresensi jingga	Biru	Biru	0,81	Flavonoid
Jingga kehitaman	Jingga	Jingga	0,65	Tannin
Kuning	Kuning kehijauan	Kuning	0,33	Flavonoid
Jingga	Hijau	Hijau lumut	0,13	Alkaloid

(Hasma & Winda, 2019)

2.3.4 Potensi Kulit Pisang sebagai Antidislipidemia

Flavonoid yang terdapat pada ekstrak kulit pisang kepok (*Musa paradisiaca* L) dapat menurunkan pembentukan malondialdehid (MDA) dan menghambat sintesis kolesterol dalam tubuh. Flavonoid akan bersaing dengan HMGCoA dengan mengikat enzim HMGCoA reduktase. Asam mevalonat tidak akan terbentuk ketika flavonoid berhasil berikatan dengan HMGCoA reduktase, sehingga sintesis kolesterol akan terhenti. Selain itu, flavonoid juga dapat meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada hati (Zeka *et al*, 2017). Selain itu, Flavonoid juga bekerja sebagai antioksidan eksogen yang memiliki kemampuan menstabilkan elemen radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hidrogen pada strukturnya ke radikal bebas (Caesario, Mustofa & Oktaria, 2019).

Alkaloid dapat meningkatkan ekspresi reseptor LDL di hati yang secara signifikan juga meningkatkan pembuangan LDL dan mengurangi kadar LDL dalam sirkulasi darah. Pembersihan kolesterol di hati dicapai melalui konversi kolesterol menjadi asam empedu dan/atau disekresikan sebagai kolesterol bebas dalam empedu. Hal ini menunjukkan bahwa alkaloid akan meningkatkan ekskresi kolesterol dari hati ke empedu dan dihilangkan melalui feses (Wang & Zidichouski, 2018).

Saponin mampu mengurangi penyerapan lemak makanan dengan menghambat aktivitas lipase pankreas. Lipase adalah enzim yang bertanggung jawab untuk pencernaan lemak yang mampu memecah trigliserida makanan rantai panjang menjadi lipid polar. Penghambatan lipase adalah salah satu strategi terpenting yang dikembangkan oleh berbagai industri farmasi untuk mengembangkan obat-obatan yang mampu mengurangi penyerapan lemak setelah dikonsumsi (Marelli *et al*, 2016).

Tanin adalah zat fenolik yang merupakan metabolit sekunder dari tumbuhan. Tanin bermanfaat untuk mengurangi serapan lemak dan menghambat aktivitas enzim lipase. Selain itu, senyawa polifenol diketahui bermanfaat untuk mengurangi asupan kolesterol dan menghambat aktivitas *Cholesterol esterase* (CEase). CEase terdapat di lumen usus kecil yang disekresikan dari pankreas untuk mengkatalisis konversi ester kolesterol menjadi kolesterol bebas. Dalam proses metabolisme kolesterol, CEase adalah enzim kunci yang berhubungan dengan penyerapan dan pengangkutan misel kolesterol ke sel-sel epitel usus, enterosit. Telah terbukti bahwa penurunan aktivitas CEase bermanfaat untuk pengurangan serapan kolesterol (Li *et al*, 2019). Tannin juga memiliki kemampuan menstabilkan radikal bebas yang sama seperti flavonoid, tetapi dalam jumlah yang lebih banyak karena strukturnya yang memiliki gugus hidroksil (-OH) yang sangat banyak, sehingga mampu melakukan polimerisasi sampai 7 kali (Caesario, Mustofa & Oktaria, 2019).

Senyawa antioksidan seperti alkaloid, flavonoid, dan tanin dapat mempertahankan keseimbangan antara antioksidan dalam arteri dengan kadar radikal bebas. Sehingga, kadar fraksi-fraksi lipid dalam darah dapat dipertahankan dalam keadaan normal (Mustofa *et al*, 2019).

Berdasarkan penelitian Berawi dan Bimananda pada tahun 2018 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit pisang dengan pelarut etanol berpengaruh terhadap kadar kolesterol total tikus obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak. Selain itu, pada penelitian tersebut disimpulkan pula bahwa ekstrak kulit pisang dengan kadar 8,4 mg/hari lebih efektif untuk menurunkan kadar kolesterol total dibandingkan ekstrak kulit pisang dengan kadar sebesar 16,8 mg/hari (Berawi dan Bimananda, 2018).

Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Soedrajad & Hartono pada tahun 2019 menunjukkan adanya pengaruh pemberian 400mg/kgBB ekstrak kulit pisang kepok selama 14 hari terhadap profil lipid tikus putih berupa peningkatan jumlah HDL darah. Rerata kadar HDL darah kelompok hewan coba yang hanya diberi pakan standar sebesar 29,1 mg/dL, yang hanya diberi diet tinggi lemak sebesar 25,1 mg/dL, dan yang diberi diet tinggi lemak serta ekstrak kulit pisang kepok sebesar 29,67 mg/dL (Soedrajad & Hartono, 2019)

2.4 Tikus Putih

Tikus merupakan mamalia yang sering digunakan dalam penelitian bidang biomedis. Ciri-ciri seperti usia kehamilan dan umur yang relatif pendek, perilaku jinak, serta ketersediaan hewan dengan latar belakang kesehatan dan genetik yang didefinisikan dengan baik bertanggung jawab penting atas penggunaan tikus sebagai hewan laboratorium (Otto *et al*, 2015).

2.3.1 Taksonomi

Tikus putih termasuk ke dalam kingdom *Animal*, divisi *Chordata*, dan famili *Muridae*. Tingkatan taksonomi tikus putih lebih lengkap dapat dilihat pada **tabel 8**.

Tabel 8. Taksonomi Tikus Putih

Tingkatan Takson	Nama Organisme Tikus Putih
Kingdom	<i>Animal</i>
Divisi	<i>Chordata</i>
Kelas	<i>Mamalia</i>
Oro	<i>Rodentia</i>
Famili	<i>Muridae</i>
Genus	<i>Rattus</i>
Spesies	<i>Rattus norvegicus</i>

2.3.2 Morfologi

Tikus sebagai hewan model telah banyak digunakan pada penelitian dikarenakan siklus hidupnya pendek, biaya perawatan lebih murah dan relatif mudah, serta tersedia database dalam menginterpretasikan data yang relevan untuk manusia. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau dikenal juga sebagai *Norway Rat* merupakan hewan yang sering digunakan untuk penelitian biomedik (Rosidah *et al*, 2020).



Gambar 9. Tikus putih galur Sprague Dawley (Rosidah *et al*, 2020)

Sprague-Dawley merupakan galur yang banyak digunakan dengan pertimbangan perkembangbiakannya yang cepat, tenang dan relatif mudah penanganannya. Tikus *Sprague-Dawley* dapat mencapai usia hingga 3,5 tahun, berat badan tikus dewasa berkisar 250–300 g untuk betina dan 450–520 g untuk tikus jantan. Tikus *Sprague-Dawley* memiliki warna bulu putih, mata merah, dan ekor yang panjang (**gambar 9**) (Rosidah *et al*, 2020).

Tikus *Sprague Dawley* memiliki kadar kolesterol dalam darah berkisar pada jumlah 119 ± 51.3 mg/dL dan trigliserida sebanyak 266 ± 121.4 mg/dL. Profil Kimia Serum Tikus *Sprague Dawley* lainnya dapat dilihat dalam (**tabel 9**) (Otto, Franklin & Clifford, 2015).

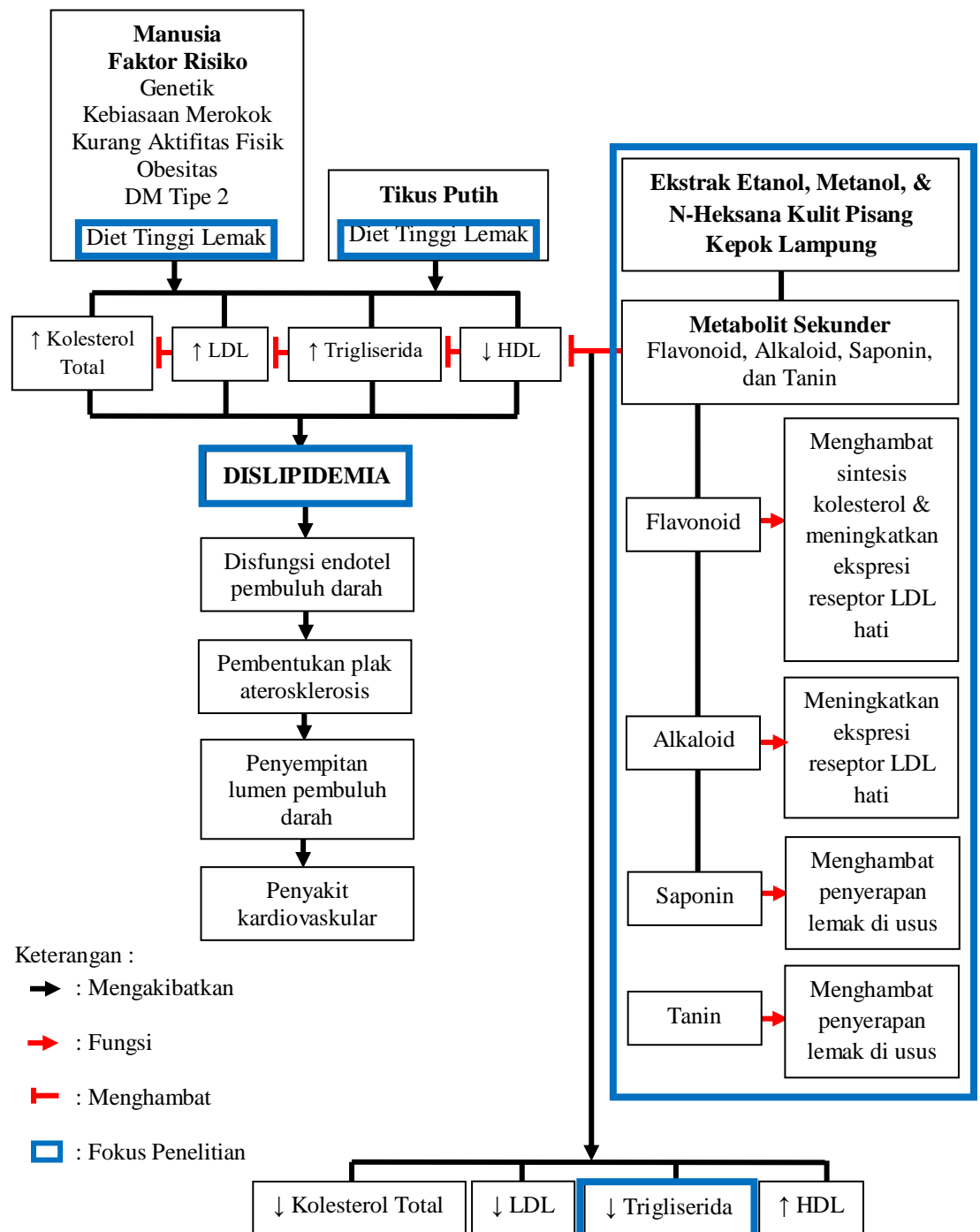
Tabel 9. Profil Kimia Serum Tikus Sprague Dawley Dewasa

Analit	Satuan	Kadar
Kolesterol	mg/dL	119 ± 51.3
Trigliserida	mg/dL	266 ± 121.4
Billirubin	µmol/l	0.3 ± 0.16
Asam Empedu	mg/dL	40 ± 10
Glukosa	mg/dL	115 ± 16.9
Asam Urat	mg/dL	1.52 ± 0.30
Albumin	g/L	34 ± 2.0

(Otto, Franklin & Clifford, 2015)

2.5 Kerangka Teori

Penelitian ini memiliki kerangka teori yang memberikan struktur dan dasar teori untuk memahami fenomena yang diteliti. Kerangka teori dapat dilihat pada gambar berikut.

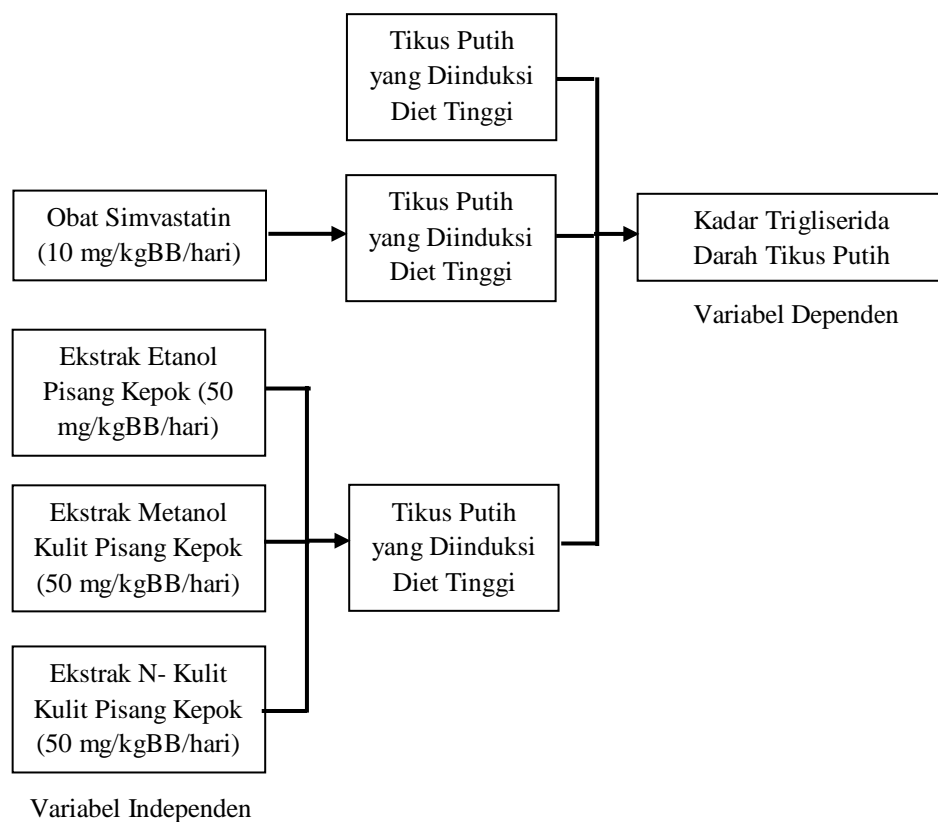


Gambar 10. Kerangka Teori

Dislipidemia memiliki beberapa faktor risiko seperti genetik, kebiasaan merokok, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, maupun DM tipe 2 yang mengakibatkan ketidakseimbangan fraksi lipid dalam tubuh diantaranya peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL; serta penurunan HDL. Selanjutnya, dislipidemia akan menyebabkan kerusakan pada endotel pembuluh darah dan memicu pembentukan aterosklerosis yang merupakan faktor risiko utama berbagai penyakit kardiovaskular. Penemuan senyawa metabolit sekunder yang ada pada ekstrak kulit pisang kapok seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan tannin diketahui memiliki efek pada kerja metabolisme lipid dalam tubuh yang dapat berguna untuk mengatasi kondisi dislipidemia (**gambar 10**).

2.6 Kerangka Konsep

Penelitian ini memiliki kerangka konsep yang memberikan visualisasi tentang kaitan antara variabel-variabel yang akan diamati. Kerangka konsep dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 11. Kerangka Konsep

Pada penelitian ini terdapat tiga variabel bebas (independen) dan satu variabel terikat (dependen). Ekstrak kulit pisang kepok dengan pelarut etanol, metanol, dan n-heksana merupakan variabel bebas (independen) yang akan mempengaruhi kadar trigliserida tikus putih sebagai variabel terikat (dependen) (**gambar 11**).

2.7 Hipotesis

1. H₀ : Tidak terdapat efek pemberian ekstrak etanol kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak
H₁ : Terdapat efek pemberian ekstrak etanol kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak
2. H₀ : Tidak terdapat efek pemberian ekstrak metanol kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak
H₁ : Terdapat efek pemberian ekstrak metanol kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak
3. H₀ : Tidak terdapat efek pemberian ekstrak n-heksana kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak
H₁ : Terdapat efek pemberian ekstrak n-heksana kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak

4. H0 : Tidak terdapat perbedaan efek pemberian ekstrak etanol, metanol, dan n-heksana kulit pisang kepok Lampung dibandingkan obat simvastatin terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak

H1 : Terdapat perbedaan efek pemberian ekstrak etanol, metanol, dan n-heksana kulit pisang kepok Lampung dibandingkan obat simvastatin terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan dengan metode *true experimental*, sehingga peneliti dapat mengontrol semua variabel luar yang mempengaruhi jalannya eksperimen. Desain eksperimen berupa *post test only control group design*, dengan sampel penelitian yang digunakan sebagai kelompok kontrol maupun perlakuan dipilih secara random dari populasi tertentu. Di akhir penelitian dilakukan perbandingan antara hasil pada kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan (Sugiyono, 2019).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni hingga Agustus 2021. Pembuatan simplisia, ekstrak, hingga uji fitokimia kandungan kulit pisang kepok dilakukan di Laboratorium Botani dan Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung; pemberian perlakuan dan pengambilan sampel darah tikus putih dilakukan di *Animal House* dan Laboratorium Biokimia Biologi Molekuler dan Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung; serta uji kadar trigliserida pada sampel dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi dapat diartikan sebagai keseluruhan elemen dalam penelitian meliputi objek dan subjek dengan ciri-ciri dan karakteristik tertentu, sebagai target kesimpulan dari hasil akhir suatu penelitian (Amin, Garancang & Abunawas, 2023). Populasi pada penelitian ini terdiri atas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* berusia 8-12 minggu dengan berat ± 200 gram yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor.

3.3.2 Sampel

Sampel merupakan bagian dari populasi yang menjadi sumber data yang sebenarnya dalam suatu penelitian yang digunakan untuk mewakili seluruh populasi (Amin, Garancang & Abunawas, 2023). Pada penelitian ini, sampel dipilih secara random sederhana (*simple random sampling*) tanpa memperhatikan strata yang ada di dalam populasi tersebut (Sugiyono, 2019). Penelitian ini terdiri dari sampel berjumlah 6 kelompok yang terbagi menjadi kelompok kontrol normal, kontrol positif (induksi diet tinggi lemak), kontrol negatif (induksi diet tinggi lemak dan simvastatin), perlakuan 1 (induksi diet tinggi lemak dan ekstrak metanol kulit pisang kepok), perlakuan 2 (induksi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kulit pisang kepok), perlakuan 3 (induksi diet tinggi lemak dan ekstrak n-heksana kulit pisang kepok).

Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus Freederer, sebagai berikut

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

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

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

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

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4 \text{ ekor tikus}$$

Keterangan:

t : jumlah kelompok perlakuan

n : jumlah sampel untuk 1 kelompok perlakuan

Besar sampel (N) yang diperlukan pada penelitian ini adalah:

$$N = t \times n$$

$$N = 6 \times 4$$

$$N = 24 \text{ ekor tikus}$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, jumlah tikus jantan putih galur *Sprague Dawley* yang dibutuhkan pada penelitian ini sebanyak 24 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus.

3.3.3 Kriteria Sampel

a. Kriteria Inklusi

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley*
2. Jenis kelamin jantan
3. Sehat (tidak tampak sakit, bulu tidak rontok dan tidak kusam, bergerak aktif)
4. Usia 8-12 minggu
5. Berat badan ± 200 gram

b. Kriteria Eksklusi

1. Tampak sakit (bulu rontok dan kusam, tidak aktif bergerak, tidak mau makan)
2. Mati selama penelitian berlangsung
3. Tidak dapat diambil sampel darahnya

3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.6.1 Variabel Penelitian

Variabel penelitian adalah segala sesuatu yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari sehingga diperoleh informasi yang diinginkan untuk dapat ditarik kesimpulan (Sugiyono, 2019). Pada penelitian ini menggunakan macam variabel, yaitu

- a. Variabel bebas (*independent*) berupa pemberian ekstrak kulit pisang kepok dengan pelarut metanol, etanol, dan n-heksana
- b. Variabel terikat (*dependent*) berupa kadar trigliserida darah tikus

3.6.2 Definisi Operasional

Definisi operasional variabel adalah segala sesuatu yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari sehingga diperoleh informasi untuk dapat ditarik kesimpulannya (Sugiyono, 2019). Definisi operasional pada penelitian ini disajikan dalam (**tabel 10**).

Tabel 10. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Skala Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur
Variabel independen				
Ekstrak etanol kulit pisang kepok	Diberikan ekstrak metanol kulit pisang yang diperoleh melalui proses maserasi	Kategorik (Nominal)	Sprit 1 cc	Larutan dengan dosis 50 mg/kgBB/hari
Ekstrak metanol kulit pisang kepok	Diberikan ekstrak etanol kulit pisang yang diperoleh melalui proses maserasi	Kategorik (Nominal)	Sprit 1 cc	Larutan dengan dosis 50 mg/kgBB/hari
Ekstrak n-heksana kulit pisang kepok	Diberikan ekstrak n-heksana kulit pisang yang diperoleh melalui proses maserasi	Kategorik (Nominal)	Sprit 1 cc	Larutan dengan dosis 50 mg/kgBB/hari
Variabel dependen				
Kadar trigliserida darah tikus	Diperiksa kadar trigliserida darah tikus dengan metode GPO-PAP	Numerik (interval)	Spektrofotometri	Dalam satuan mg/dL

3.5 Alat dan Bahan

Pada penelitian ini membutuhkan beberapa alat dan bahan yang digunakan untuk mendukung proses penelitian dan pengambilan data.

3.5.1 Alat

Adapun alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu:

1. Timbangan
2. Gunting
3. Oven
4. Mesin penggiling
5. Pengayak, beaker glass
6. Toples
7. Pengaduk
8. Plastik wrap
9. Erlenmeyer
10. Kertas saring
11. Corong glass
12. Rotatory evaporator
13. Botol kaca
14. Kandang tikus
15. Sekam
16. Tempat makan dan minum tikus
17. Neraca elektronik
18. Sonde lambung
19. Sduit oral
20. Lemari pendingin
21. Tabung EDTA

3.5.2 Bahan

Adapun bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu:

1. Kulit pisang kepok (*Musa paradisiaca L.*)
2. Metanol

3. Aquades
4. Pakan standar BR-2 *Comfeed*
5. Minum tikus
6. Pakan tinggi lemak berupa kuning telur bebek
7. Obat antidislipidemia (simvastatin)
8. Ether
9. Sampel darah *tikus putih (Rattus norvegicus)* jantan galur *Sprague Dawley*
10. Reagen pemeriksaan kadar trigliserida

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Aklimatisasi

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* dengan berat badan kurang lebih 200g diaklimatisasi dahulu selama 7 hari. Selama proses aklimatisasi, tikus diberikan pakan standar dan minum setiap hari sebelum digunakan dalam penelitian. Pakan standar yang digunakan berupa BR-2 *Comfeed* (Sagay, Simbala & Queljoe, 2019).

3.6.2 Pembuatan Ekstrak

Kulit buah pisang kepok (*Musa paradisiaca L.*) dicuci hingga bersih dahulu, lalu dipotong menjadi ukuran yang lebih kecil dan dikeringkan di bawah sinar matahari kurang lebih selama 10 hari. Selanjutnya, pengeringan dilanjutkan menggunakan oven pada suhu 45°C selama 1 hari penuh hingga kulit pisang menjadi rapuh. Setelah itu, dilakukan penghalusan dan pengayakan sampai simplisia menjadi serbuk halus. Kemudian, sebanyak 500 gram serbuk simplisia tersebut dimaserasi dengan 2 liter pelarut etanol, metanol, dan n-heksana, direndam selama 1x24 jam untuk menarik ekstrak yang ada dalam kulit buah pisang. Setelah itu, hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring hingga didapatkan ekstrak jernih yang kemudian diuapkan dengan *rotatory*

evaporator sampai menjadi ekstrak yang lebih pekat (Mustofa *et al*, 2019; Rudiya, Yulianti & Indra, 2020).

Konsentrasi tiap larutan ditentukan dengan cara berikut :

$$C = \frac{m}{v}$$

Massa ekstrak kulit pisang kepok dengan piknometer = 24,0026 g

Massa piknometer = 15,5792 g

Massa ekstrak kulit pisang kepok = 8,4234 g

Volume ekstrak kulit pisang kepok dalam piknometer = 10mL

$$C = \frac{m}{v}$$

$$C = \frac{8,4234 \text{ g}}{10 \text{ mL}}$$

$$C = 0,84234 \text{ g/mL}$$

$$C = 842,34 \text{ mg/mL}$$

Sehingga, didapatkan konsentrasi larutan ekstrak kulit pisang kepok dengan pelarut metanol pekat adalah 842,34 mg/mL.

3.6.3 Uji Fitokimia

Uji fitokimia bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa apa saja yang terkandung di dalam ekstrak kulit buah pisang yang akan digunakan. Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian terhadap senyawa saponin, terpenoid, tanin, alkaloid, dan flavonoid (**tabel 11**).

Tabel 11. Prosedur Uji Fitokimia

Jenis Uji	Prosedur	Hasil Pengamatan Apabila Positif
Saponin	0,5 mL sampel + 5 mL <i>aquadest</i> , kemudian dikocok selama 30 detik	Terdapat busa
Terpenoid	0,5 mL sampel + 0,5 mL asam asetat glacial + 0,5 mL H ₂ SO ₄	Warna sampel berubah menjadi merah atau kuning
Tanin	1 mL sampel + 3 tetes larutan FeCl ₃ 10%	Warna larutan hitam kebiruan
Alkaloid	0,5 mL sampel + 5 tetes kloroform + 5 tetes pereaksi Mayer (1 g KI dilarutkan dalam 20 mL <i>aquadest</i> , ditambahkan 0,271 g HgCl ₂ hingga larut	Warna larutan putih kecokelatan
Flavonoid	0,5 mL sampel + 0,5 g serbuk Mg + 5 mL HCL pekat (tetes demi tetes)	Warna larutan merah atau kuning, ada busa

(Tasmin & Kusuma, 2015)

3.6.4 Pemberian Diet Tinggi Lemak

Pemberian diet tinggi lemak dilakukan pada pagi hari berupa kuning telur bebek sebanyak 2 ml/200gBB/hari pertikus. Menurut penelitian yang dilakukan Jannah et al pada tahun 2018, pemberian kuning telur bebek selama 14 hari dengan dosis tersebut mampu meningkatkan kadar kolesterol total dan LDL tikus putih. Kuning telur diberikan dengan menggunakan sonde lambung yang dimasukkan melalui mulut tikus. Selain diberikan diet tinggi lemak, tikus-tikus tersebut juga diberikan pakan standar dengan jumlah kurang lebih 10% berat badan setiap harinya (Jannah et al, 2018).

3.6.5 Pemberian Obat Antidislipidemia

Berdasarkan tabel konversi dosis hewan percobaan, dosis manusia (70 kg) yang akan diberikan pada tikus (200 g) memiliki nilai konversi 0,018 (Stevani, 2016). Pada penelitian ini obat antidislipidemia yang diberikan berupa simvastatin dengan dosis sebesar 10 mg/hari yang akan dikonversikan terlebih dahulu ke berat badan tikus.

Perhitungan dosis simvastatin yang diberikan kepada kepada tikus ditentukan dengan cara berikut :

Dosis yang dibutuhkan = 10 mg/hari

Nilai konversi dosis manusia yang akan diberikan pada tikus = 0,018

Dosis yang diberikan kepada tiap tikus = $0,018 \times 10 \text{ mg} = 0,18 = 0,2 \text{ mg/hari}$

Simvastatin tablet terlebih dahulu diubah kedalam sediaan larutan untuk mempermudah pemberiannya kepada hewan coba. Simvastatin tablet 10 mg dilarutkan dengan 50 mL aquades, sehingga terbentuk larutan dengan konsentrasi $2\% = 10/50 = 20/100 = 0,2/1 \text{ mg/ml}$ (artinya dalam 100 mL larutan simvastatin mengandung obat dosis 20 mg atau dalam 1 mL larutan simvastatin mengandung obat dosis 0,2 mg). Karena dosis yang dibutuhkan oleh tiap tikus adalah 0,2 mg, sehingga banyaknya larutan obat simvastatin (konsentrasi 2%) yang diberikan kepada tiap tikus adalah 1 mL per hari menggunakan sonde lambung selama 30 hari.

3.6.6 Pemberian Ekstrak

Pemberian ekstrak dilakukan pada sore hari menggunakan sonde/oral gavage selama 30 hari dengan dosis 50 mg/kgBB/hari. Untuk memudahkan pemberian, maka ekstrak diencerkan dengan aquadest terlebih dahulu yang disesuaikan dengan berat jenis masing-masing.

Perhitungan dosis ekstrak kulit pisang kepok yang diberikan kepada kepada tikus ditentukan dengan cara berikut :

Dosis yang dibutuhkan = 50 mg/kgBB/hari

Rata-rata berat badan tikus = 200 g = 0,2 kg

Dosis yang diberikan kepada tiap tikus = $50 \text{ mg/kg} \times 0,2 \text{ kg} = 10 \text{ mg/hari}$

Berat jenis larutan ekstrak kulit pisang kepok = $842,34 \text{ mg/mL}$.

Konversi dari mg ke mL

$$\begin{aligned} \rho_1 &= \rho_2 \\ m_1 &= m_2 \\ 842,34 \text{ mg/1mL} &= 10 \text{ mg/v}_2 \\ v_2/\text{mL} &= 10 \text{ mg}/842,34 \text{ mg} \\ v_2 &= 0,0118 \text{ mL} \\ v_2 &= 0,01 \text{ mL} \end{aligned}$$

Dosis yang dibutuhkan oleh tiap tikus adalah $0,01 \text{ mL}$ ekstrak pekat.

Pengenceran untuk menghasilkan larutan 1%

$$\begin{aligned} M_1 \times V_1 &= M_2 \times V_2 \\ 100\% \times V_1 &= 1\% \times 100 \text{ mL} \\ V_1 &= 1 \text{ mL} \end{aligned}$$

Ekstrak kulit pisang kepok diambil sebanyak 1 mL dan ditambahkan akuades sampai 100 mL , sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi $1\% = 1/100 = 0,01/1 \text{ mL/mL}$ (artinya dalam 100 mL larutan ekstrak encer mengandung 1 mL ekstrak pekat atau dalam 1 mL larutan ekstrak encer mengandung $0,01 \text{ mL}$ ekstrak pekat).

Karena dosis yang dibutuhkan oleh tiap tikus adalah $0,01 \text{ mL}$ ekstrak pekat, sehingga banyaknya larutan yang diberikan kepada tiap tikus adalah 1 mL ekstrak hasil pengenceran (konsentrasi 1%) per hari.

3.6.7 Terminasi dan Pengambilan Sampel

Terminasi dilakukan dengan pemberian inhalasi ether. Setelah tikus mati, darah diambil melalui jantung sebanyak 2 ml dan diletakkan pada microtube. Kemudian darah tersebut didiamkan

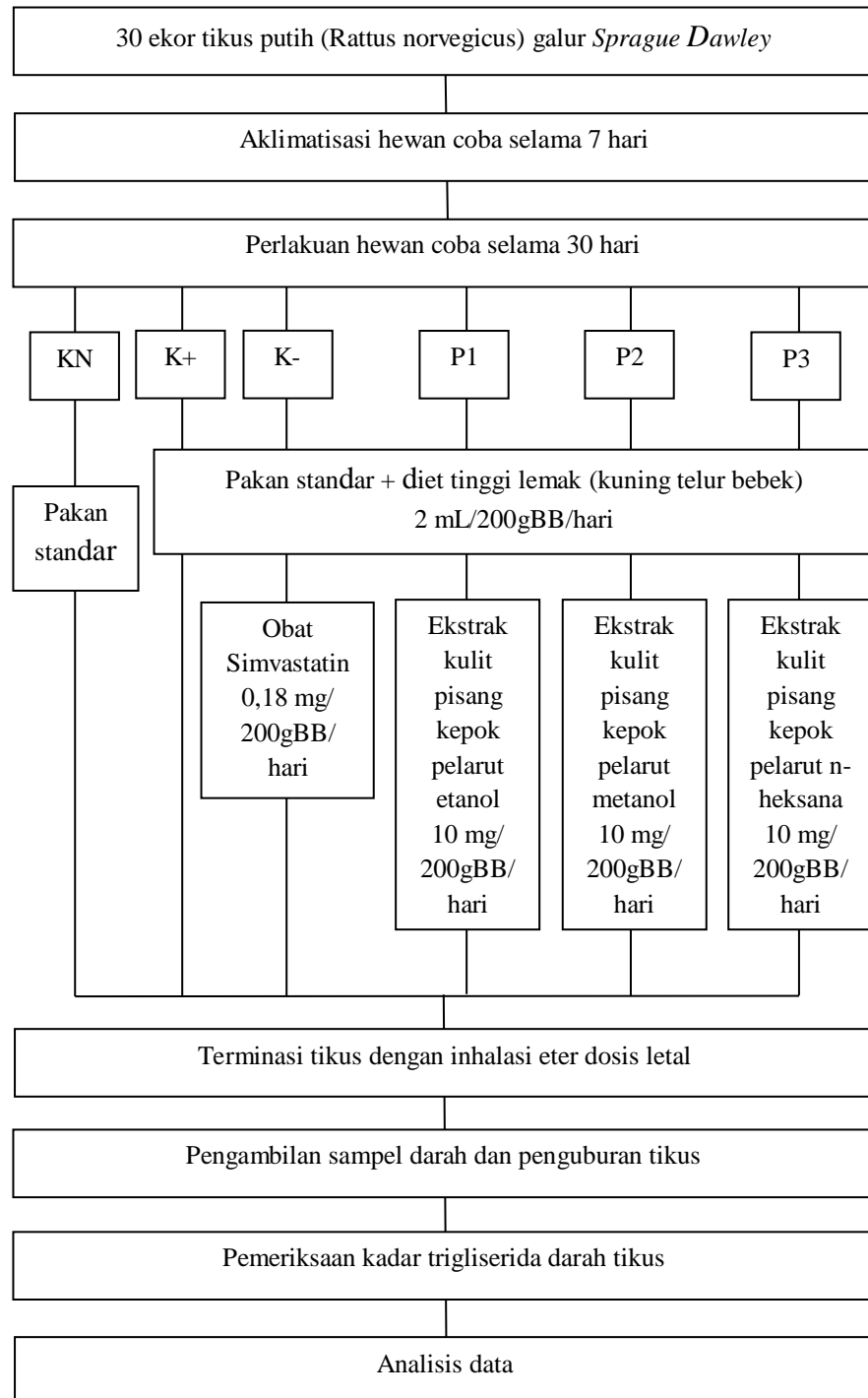
terlebih dahulu selama 1 jam untuk selanjutnya disentrifugasi selama 10 menit. Serum darah dipisahkan menggunakan micropipette dan disimpan dalam microtube (Deliara et al., 2020).

3.6.8 Pemeriksaan Kadar Trigliserida

Prosedur dilakukan menggunakan metode *Gliseril Phosfo Para Amino Phenazone* (GPO-PAP). Dengan metode ini trigliserida akan dihidrolisa secara enzimatis menjadi gliserol dan asam bebas dan akan membentuk kompleks warna dengan lipase khusus yang dapat diukur kadarnya menggunakan spektrofotometer. Prosedur pemeriksaan dimulai dengan pengerjaan blanko dan larutan standar. Kemudian, sampel dicampur dan diinkubasi terlebih dahulu selama 10 menit dengan suhu 37°C. Perhitungan dilakukan dengan membaca absorbansi melalui spektrofotometer pada panjang gelombang 500 nm (Hardisari & Koiriyah, 2016).

3.6.9 Alur Penelitian

Penelitian ini memiliki alur penelitian yang terdiri dari langkah-langkah penelitian. Alur penelitian dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 12. Alur Penelitian

Penelitian diawali dengan persiapan 30 ekor tikus putih galur *Sprague Dawley* yang akan digunakan sebagai sampel penelitian. Tikus putih diaklimatisasi selama 7 hari. Selanjutnya, tikus putih diberikan perlakuan berupa induksi diet tinggi lemak, obat dislipidemia, ataupun ekstrak kulit pisang kepok sesuai dengan kelompoknya selama 30 hari. Setelah itu, tikus putih diterminasi dan sampel darah diambil untuk diperiksa kadar trigliseridanya. Kemudian, data hasil pemeriksaan dianalisis untuk menjawab hipotesis penelitian (**gambar 12**).

3.7 Analisis Data

Data hasil pengukuran berupa kadar trigliserida akan dianalisis menggunakan uji statistik untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit pisang kepok dengan pelarut metanol terhadap kadar trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang telah diinduksi diet tinggi lemak. data terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dengan Shapiro Wilk Test untuk mengetahui distribusi dan uji homogenitas dengan uji Levene untuk mengetahui kehomogenan suatu data. Kedua uji tersebut harus menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dan homogen sebagai syarat untuk dapat dilakukannya uji analisis parametrik. Analisis parametrik dilakukan menggunakan uji *One- Way ANOVA* dengan taraf signifikan 0,05 untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rata-rata pada kelompok-kelompok sampel. Uji alternatif apabila data tidak memenuhi syarat uji parametrik menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Selanjutnya, dilakukan uji lanjut menggunakan *Post Hoc-Mann Whitney* untuk mengetahui lebih lanjut kelompok mana saja yang berbeda rata-ratanya.

3.8 Ethical Clearence

Ethical Clearance pada penelitian ini telah diajukan dan disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan bukti dikeluarkannya surat bernomor 1518/UN26.18/PP.05.02.00/2021. Penelitian yang terdiri atas prinsip 3R yaitu *replacement*, *reduction*, dan *refinement*

1. *Replacement* (menggantikan)

Penggunaan hewan untuk pembuktian hipotesis pada penelitian harus dimulai dari hewan dengan tingkatan terendah, atau apabila memungkinkan pertimbangkan penggunaan uji in-vitro (di luar tubuh makhluk hidup) atau simulasi dengan komputer (KEMENKES, 2017). Tikus putih (*Rattus norvegicus*) digunakan dalam penelitian ini karena volume darah yang dibutuhkan untuk mengukur kadar lipid cukup banyak yaitu sekitar 2-3 ml. Selain itu, tikus memiliki metabolisme yang sama dengan manusia, peka terhadap lemak, mudah dirawat, dan memiliki tingkat reproduksi yang tinggi.

2. *Reduction* (pengurangan)

Jumlah hewan coba yang akan dipakai harus dikaji dengan baik menggunakan berbagai macam perhitungan supaya mendapatkan jumlah hewan sesedikit mungkin tanpa mengurangi ketepatan suatu penelitian (KEMENKES, 2017). Sehingga, rumus Federer digunakan sebagai dasar untuk menentukan jumlah sampel minimal pada penelitian ini.

3. *Refinement* (memperhalus)

Pemeliharaan dan pelakuan terhadap hewan coba selama penelitian harus melihat asas kesejahteraan hewan (*animal welfare*) yang dikenal sebagai 5 *Freedom of Animal Welfare* (5 F) (KEMENKES, 2017). Adapun poin-poin yang harus dipenuhi, yaitu sebagai berikut:

- a. *Freedom from hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan haus), dengan cara hewan coba diberikan pakan standar dan minum *ad libitum* yang diberikan setiap hari.
- b. *Freedom from pain* (bebas dari rasa nyeri), dengan mengaplikasikan metode sonde lambung untuk menginduksi diet tinggi lemak dan ekstrak kulit pisang kepok Lampung. Selain itu, memberikan anestesi berupa inhalasi eter dosis letal sebelum dilakukan terminasi.
- c. *Freedom from distress and feeling discomfort* (bebas dari stres dan rasa tidak nyaman), dengan cara memberikan waktu aklimatisasi

selama 7 hari supaya hewan coba dapat beradaptasi dengan lingkungan baru sebelum diberi perlakuan, mengganti serbuk kayu dan membersihkan kandang setiap 3 hari sekali.

- d. *Freedom from injury and diseases* (bebas dari luka dan penyakit), dengan cara menyediakan kandang yang ditutup dengan penutup dari kawat ukuran 50 cm x 40 cm x 20 cm dan menjauhkan hewan coba dari benda-benda tajam.
- e. *Freedom to express their normal behavior* (bebas mengekspresikan tingkah laku alamiah), dengan cara membatasi jumlah tikus di setiap kandangnya berjumlah tiga sampai empat ekor yang dialasi dengan serbuk kayu supaya tikus dapat merasa nyaman dalam mengkespresikan tingkah lakunya seperti makan, minum, tidur, dan beraktivitas di dalam kandang.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Tidak terdapat efek pemberian ekstrak etanol kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Terdapat efek pemberian ekstrak metanol kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.
3. Terdapat efek pemberian ekstrak n-heksana kulit pisang kepok Lampung terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.
4. Tidak terdapat perbedaan efek pemberian ekstrak etanol, metanol, dan n-heksana kulit pisang kepok Lampung dibandingkan obat simvastatin terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.
5. Ekstrak kulit pisang kepok dengan pelarut metanol dan n-heksana memberikan efek terbaik dalam menurunkan kadar trigliserida tikus putih jantan galur *Sparague Dawley* yang diinduksi diet tinggi lemak.

5.2 Saran

Saran yang diberikan pada penelitian ini yaitu:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder dalam kulit pisang kepok secara kuantitatif

2. Perlu dilakukan analisis pada berat badan tikus untuk mendukung data kondisi hipertrigliseridemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, N., Samadder, M., Kathak, R.R., & Islam, F. 2023. Prevalence and factors associated with dyslipidemia in Bangladeshi adults. *PLoS One*, 18(1).
- Badan Pusat Statistik (BPS). 2020. Produksi Tanaman Buah-buahan 2020. [diakses tanggal 21 November 2021]. Tersedia dari: <https://www.bps.go.id/indicator/55/62/1/produksi-tanaman-buah-buahan.html>
- Amin, N. F., Garancang, S., & Abunawas, K. 2023. Konsep Umum Populasi dan Sampel dalam Penelitian. *Pilar*, 14(1), 15-31.
- Berawi, K.N. & Bimandama, M.A. 2018. The Effect of Giving Extract Etanol of Kepok Banana Peel (*Musa Acuminata*) toward total Cholesterol Level on Male Mice (*Mus Musculus L.*) Strain Deutschland-denken-yoken (ddy). *Biomed Pharmacol J*, 11(2), 769–774.
- Bjornsson, E.S. 2017. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int*, 37(2), 173–178.
- Bogoriani, N. W., Putra, A. A. B. & Helytani, W. E. 2019. The Effect Of Intake Duck Egg Yolk On Body Weight, Lipids Profile And Atherosclerosis Diseases In Male Wistar Rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and research*, 10 (2), 9926-932.
- Budoff, M. 2016. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*, 118(1):138-45.
- Caesario, B., Mustofa, S., & Oktaria, D. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Kadar MDA Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley yang Dipaparkan Asap Rokok. *Medicalprofession Journal of Lampung University*, 9 (1), 43-47.
- Chait, A. & Subramanian, S. 2019. *Hypertriglyceridemia: Pathophysiology, Role of Genetics, Consequences, and Treatment*. South Dartmouth (MA): MDText
- Deliara, H., Kartikadewi, A., Nugraheni, D.M. (2020). Ekstrak Ethanol Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Berpotensi sebagai Agen Penurun Kolesterol : Studi In Vivo Kaffir Lime Peel Ethanol Extract (*Citrus hystrix*) as a Cholesterol

- Reducing Agent : In Vivo Study untuk menurunkan kadar kolesterol total. *Medica Arteriana*, 2(1).
- Díaz, A. A., Ruiz, G. E., Álvarez, L.H. 2021. Knowing the basic mechanisms of lipid metabolism. *Cardiovasc Metab Sci*, 32(3),147-152.
- Feingold, K. R. Anawalt, B., Blackman, M.R., et al. 2021. *Introduction to Lipids and Lipoproteins*. South Dartmouth (MA): MDText.
- Francula, Z. S., Nola, I.A. 2018. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev*, 14(3), 153-163.
- Hapsari, L. & Dewi, A. L. 2016. Fruit Characteristic and Nutrient Values of Four Indonesian Banana Cultivars (*Musa Spp.*) at Different Genomic Groups. *Agrivita Journal of agricultural science*, 38 (3), 303-311.
- Hardisari, R. & Koiriyah, B. 2016. Gambaran Kadar Trigliserida (Metode Gpo-Pap) Pada Sampel Serum dan Plasma EDTA. *J Teknol Lab*, 5, 27–31.
- Hasma & Winda. 2019. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*musa paradisiaca l*) dengan Metode KLT. *Jurnal Kesehatan Manarang*, 5 (2), 125-131.
- Hong, S.C. & Jeong, I.K. 2019. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med*, 34(4), 723-771.
- Jannah, N., Yustina, Latifah, Mahedra, D.N., Sumantri, T.S., Husna, R.A. 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine americana merr.*) Terhadap Penurunan Kolesterol Pada Tikus Jantan Putih Galur Wistar. *Al-Kaunyah; Journal of Biology*, 11(1), 33-40.
- Kementerian Kesehatan RI (KEMENKES RI). (2017). *Pedoman Komite Etik Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan RI (KEMENKES RI). 2018. *Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI.
- Kopin, L. & Lowenstein, C. 2017. Dyslipidemia. *Ann Intern Med*, 167(11), 81-96.
- Li, X., Jiang, H., Pu, Y., Cao, J., & Jiang, W. 2019. Inhibitory effect of condensed tannins from banana pulp on cholesterol esterase and mechanisms of interaction. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(51), 14066-14073.
- Lumowa, S. V. & Bardin, S. 2018. Uji Fitokimia Kulit Pisang Kepok (*Musa paradisiaca L.*) Bahan Alam Sebagai Pestisida Nabati Berpotensi Menekan

- Serangan Serangga Hama Tanaman Umur Pendek. *Jurnal sains dan kesehatan*, 1(9), 465-469.
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L. *et al.* 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41 (1), 111–188.
- Marrelli, M., Conforti, F., Araniti, F. & Statti, G.A. 2016. Effects of Saponins on Lipid Metabolism: A Review of Potential Health Benefits in the Treatment of Obesity. *Molecules*, 21(10): 1404.
- Mosca, S., Araújo, G., Costa, V., Correia, J., Bandeira, A., Martins, E. *et al.* 2022. Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. *J Nutr Metab.* 2022
- Mustofa S. 2019. *Lipid; Biokimia Pencernaan, Penyerapan dan Transportasinya di Dalam Tubuh Edisi Kesatu*. Lampung: CV Anugrah Utama Raharja. 21-28.
- Mustofa, S., Alfa, N., Wulan, A. J., & Rahmanisa, S. 2019. Pengaruh pemberian ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) etanol 95% terhadap arteri koronaria tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur Sprague Dawley yang dipaparkan asap rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 3(1), 28-33.
- Mustofa, S., Utama, R. A. N. A., Syachrani, F., Rosti, N. Y., & Lenka, P. R. 2021. Efek Antidislipidemia Ekstrak Kulit Pisang Kepok Lampung (*Musa paradisiaca* L) Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigleserida Tikus Putih Dengan Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung (JK Unila)*, 5(1), 35-44.
- Nababan, E. M. L., Rijai, L., & Samsul, E. 2022. Skrinning Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Pisang Kepok (*Musa paradisiaca* L.) dan Evaluasi Sediaan Krim Wajah: Phytochemical Screening of Kepok Banana Peel Ethanol Extract (*Musa paradisiaca* L.) and Its Face Cream Evaluation. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 15, 53-59.
- Ochiai, A., Miyata, S., Iwase, M., Shimizu, M., Inoue, J., Sato, R. 2016. Kaempferol Stimulates Gene Expression Of Low-Density Lipoprotein Receptor Through Activation Of Sp1 In Cultured Hepatocytes. *Sci Rep*.
- Octavia, Z. F & Widyastuti, N. 2014. Pengaruh Pemberian Jus Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* (L.) Lam) Terhadap Kadar Trigliserida Tikus Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*) Yang Diberi Pakan Tinggi Lemak. *Journal of Nutrition College*, 3 (4), 838-847.

- Otto, G.M., Franklin, C.L., & Clifford, C.B. (2015). Biology and Diseases of Rats. *Laboratory Animal Medicine*. 6: 24940.
- Packard, C. J., Boren, J., & Taskinen, M.-R. 2020. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Frontiers in Endocrinology*, 11: 252.
- Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E., Norata, G.D., Catapano, A.L. 2021. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*. 18(10), 689-700.
- Pirillo, A., Catapano, A.L. 2015. Berberine, A Plant Alkaloid With Lipid- And Glucose-Lowering Properties: From In Vitro Evidence To Clinical Studies. *Atherosclerosis*. 243 (2), 449-461.
- Putri, J. Y., Nastiti, K., & Hidayah. 2023. Pengaruh Pelarut Etanol 70% Dan Metanol Terhadap Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn). *Journal of Pharmaceutical Care and Science*, 3(2), 20-29.
- Rhee, E.J., Kim, H.C., Kim, J.H., Lee, E.Y., Kim, B.J., Kim, E.M. *et al.* 2019. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. *Korean J Intern Med*. 34(5):1171.
- Rosidah, I., Ningsih, S., Renggani, T. N., & Agustini, K. 2020. Profil hematologi tikus (*rattus norvegicus*) galur sprague-dawley jantan umur 7 dan 10 minggu: Hematology profile of sprague-dawley male rats (*rattus norvegicus*). *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia (JBBI)*, 7(1), 136-145.
- Rudiyat, A., Yulianti, R., & Indra, I. 2020. Formulasi Krim Anti Jerawat Ekstrak Etanol Kulit Pisang Kepok (*Musa balbisiana* Colla). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 20(2), 170-180.
- Sagay, S., Simbala, H. E., & de Queljoe, E. 2019. Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Buah Pinang Yaki (*Areca vestiaria*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Pakan Hiperlipidemia. *Pharmacon*, 8(2), 442-448.
- Santos, B. L. S. & Ginsberg, H.N. 2020. Hypertriglyceridemia-Causes, Significance, and Approaches to Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11: 616.
- Soedrajad, S., & Hartono, E. 2019. Efek Ekstrak Kulit Pisang Kepok Terhadap Kadar Kolesterol Hdl Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Telah Diinduksi Diet Tinggi Lemak. *Kesmas*, 8(1), 16-22.
- Stevani, H. 2016. *Praktikum Farmakologi Edisi 1*. Jakarta: KEMENKES RI. 17-32.

- Sugiyono. 2019. *Metodelogi Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif Dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Tasmin, N., & Kusuma, I. W. 2015. Isolasi, identifikasi dan uji toksisitas senyawa flavonoid fraksi kloroform dari daun terap (*Artocarpus odoratissimus* Blanco). *Jurnal Kimia Mulawarman*, 12(1), 45-52.
- Wang, Y. & Zidichouski, J.A. 2018. Update on the Benefits and Mechanisms of Action of the Bioactive Vegetal Alkaloid Berberine on Lipid Metabolism and Homeostasis. *Cholesterol*. 2018
- Wengrofsky, P., Lee, J. & N. Makaryus, A. 2019. Dyslipidemia and Its Role in the Pathogenesis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Implications for Evaluation and Targets for Treatment of Dyslipidemia Based on Recent Guidelines. Dalam: McFarlane, S.I. *Dyslipidemia*. London: IntechOpen
- World Health Organization (WHO). 2018. *Noncommunicable diseases country profiles 2018*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (WHO). 2020. The top 10 causes of death. WHO [diakses tanggal 21 November 2021]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Zeka, K., Ruparelia, K., Arroo, R.R.J., Budriesi, R. & Micucci, M. 2017. Flavonoids and Their Metabolites : Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Diseases*, 5(19), 1–18.
- Zhu, S.S., Liu, J.W., Yan, Y.M., Liu, Y., Mao, Z. & Cheng, Y.X. 2020. Terpenoids from *Resina Commiphora* Regulating Lipid Metabolism via Activating PPAR α and CPT1 Expression. *Org Lett*, 22(9), 3428-3432.