

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT PISANG KEPOK LAMPUNG
(*Musa paradisiaca Linnaeus*) DENGAN PELARUT ETANOL DAN
METANOL TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN
TRIGLISERIDA PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
JANTAN GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

(Skripsi)

Oleh

**Puan Raissa Lenka
2018031043**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT PISANG KEPOK LAMPUNG
(*Musa paradisiaca* Linnaeus) DENGAN PELARUT ETANOL DAN
METANOL TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN
TRIGLISERIDA PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
JANTAN GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

**Oleh
Puan Raissa Lenka**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA FARMASI**

Pada

**Program Studi Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi

**: EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT
PISANG KEPOK LAMPUNG (*Musa
paradisiaca* Linnaeus) DENGAN PELARUT
ETANOL DAN METANOL TERHADAP
KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN
TRIGLISERIDA PADA TIKUS PUTIH (*Rattus
norvegicus*) JANTAN GALUR SPRAGUE
DAWLEY YANG DIINDUKSI DIET TINGGI
LEMAK**

Nama Mahasiswa

: Puan Raissa Lenka

No. Pokok Mahasiswa

: 2018031043

Program Studi

: Farmasi

Fakultas


: Kedokteran



Pembimbing 1

Pembimbing 2


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


apt. Ervina Damayanti, M.Clin.,Pharm.
NIP. 199207132022032010

MENGETAHUI
Dekan Fakultas Kedokteran


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

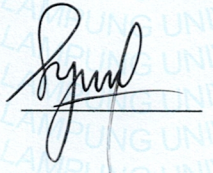


MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

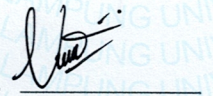
Ketua

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



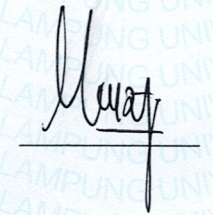
Sekretaris

: **apt. Ervina Damayanti, M.Clin.,Pharm.**



Penguji
Bukan Pembimbing

: **apt. Mirza Junando, M.Farm. Klin.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **12 Januari 2024**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

Skripsi dengan judul **“EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT PISANG KEPOK LAMPUNG (*Musa paradisiaca Linnaeus*) DENGAN PELARUT ETANOL DAN METANOL TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN TRIGLISERIDA PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, Januari 2024



mbuat Pernyataan

Puan Raissa Lenka
NPM. 2018031043

RIWAYAT HIDUP

Puan Raissa Lenka lahir di Yogyakarta pada tanggal 20 Oktober 2002. Penulis lahir dari pasangan Bapak Budy Indrawan, S.E. dan Ibu Siti Zulaiha. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara yakni, Sutan Rizky Pangestu dan Arkhan Abiyu Fathi. Penulis menempuh pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK Ruhui Rahayu Samarinda, Kalimantan Timur pada 2007, pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SDN 018 Samarinda Ulu, Kalimantan Timur sejak tahun 2008 hingga tahun 2014 kemudian melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 1 Samarinda, Kalimantan Timur pada tahun 2014 hingga 2017, dan menempuh pendidikan Madrasah Aliyah (MA) di MAN 1 Samarinda, Kalimantan Timur pada tahun 2017 hingga 2020.

Pada tahun 2020, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Masuk Bersama Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Penulis aktif dalam organisasi Perhimpunan Mahasiswa Pencinta Alam dan Tanggap Darurat (PMPATD) PAKIS *Rescue Team* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Himpunan Mahasiswa Farmasi (Himafarsi) Universitas Lampung sebagai Kepala Divisi internal, minat, dan bakat (Intermikot) Departemen Pengembangan Sumber Daya Manusia (PSDM) pada masa jabatan 2021/2022. Penulis juga pernah menjadi Asisten Dosen Teknologi Formulasi. Selama menjadi mahasiswa penulis juga aktif dalam mengikuti berbagai rangkaian kepanitiaan di kampus, kegiatan pengabdian dan penelitian bersama dosen. Pada semester akhir, penulis memfokuskan diri pada skripsi dan akademik untuk kelulusan dan lanjut Studi Profesi Apoteker.

مَنْ جَدَّ وَجَدَ

“Barang siapa bersungguh-sungguh, maka dia akan berhasil”

Bismillahirrahmanirrahim

Dengan izin Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala nikmat akan keyakinan yang selalu tertuju kepadamu, atas segala ilmu yang selalu mengalir tak terhingga, atas segala kasih sayang yang selalu hadir dalam kehidupan.

Kupersembahkan karya tulis ini untuk Ayah, Bunda, Dek Sutan, Dek Al, dan (Kamu) orang berharga dalam hidupku. Tak lupa juga kupersembahkan untuk guru dan teman-teman terbaikku yang selalu mendoakan, memberikan motivasi dan arahan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Semoga Allah selalu memberikan kesehatan dan kemudahan kepada kita dalam setiap takdir yang diberikan, serta selalu diberikan nikmat iman, islam dan hidayah-Nya sehingga selalu dalam kebenaran dan keistiqomahan.

“Keep your eyes on the stars and your feet on the ground.”
- Theodore Roosevelt.

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, yang telah melimpahkan segala rahmat dan karunia-Nya. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW sehingga skripsi dengan judul **“Efek Pemberian Ekstrak Kulit Pisang Kepok Lampung (*Musa paradisiaca Linnaeus*) dengan Pelarut Etanol dan Metanol Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague Dawley yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak”** dapat diselesaikan.

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

1. Allah SWT yang telah memberikan ridho, nikmat iman, nikmat islam, nikmat ilmu, nikmat sehat, dan karunia-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi dengan sangat baik;
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM. selaku Rektor Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
4. dr. Oktafany, M.Pd.Ked. selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed. selaku pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta mendoakan, memberikan bimbingan dengan penuh kesabaran, arahan, masukan,

semangat dan dorongan kepada penulis dalam proses penyusunan skripsi ini;

6. apt. Ervina Damayanti, M.Clin.,Pharm. selaku pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta mendoakan, memberikan bimbingan dengan penuh kesabaran, arahan, masukan, semangat dan dorongan kepada penulis dalam proses penyusunan skripsi ini;
7. apt. Mirza Junando, M.Farm. Klin. selaku pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, serta memberikan arahan, masukan, dan dorongan kepada penulis dalam proses penyusunan skripsi ini;
8. apt. Dwi Aulia Ramdini, M.Farm. dan apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm. selaku pembimbing akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, pikiran dan tenaga untuk membimbing penulis serta memberikan masukan pada penulis selama menjalankan studi di Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
9. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M.Biomed. selaku pembimbing PKM-RE atas kesediaannya meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, dukungan, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini;
10. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan;
11. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi dan membantu penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
12. Kedua orang tua yang sangat luar biasa, orang yang paling aku kasihi, aku sayangi dan aku cintai, Ayah dan Bunda yaitu Budy Indrawan, S.E. dan Siti Zulaiha sebagai sumber semangat dan motivasi terbesar penulis dalam menyelesaikan kuliah termasuk skripsi ini. Terima kasih telah menjadi *role model* dan inspirasi bagi hidup penulis. Terima kasih telah menjadi orang tua yang sangat hebat dan selalu berjuang untuk selalu membahagiakan semua anaknya. Terima kasih atas doa yang tak henti-hentinya dipanjatkan

kepada Allah SWT Sang Pemilik Alam, dukungan, semangat, nasihat, ridha, kerja keras, pengorbanan, dan kasih sayang yang selalu diberikan setiap hembusan nafasnya sehingga memberikan kelancaran dan keberuntungan di setiap langkah yang penulis jalani termasuk dalam proses penyusunan skripsi dan selama menjalani masa studi di Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ini;

13. Kedua adik yang aku cintai dan kubanggakan Dek Sutan dan Dek Al, terima kasih atas kasih sayang, keceriaan, kekonyolan, keseruan semangat, dukungan, doa, dan motivasi yang telah diberikan selama ini;
14. Puan Raissa Lenka, diriku sendiri. Terima kasih atas tekad dan kerja keras yang telah ditunjukkan dalam menyelesaikan skripsi ini. Tanpa upaya dan ketekunan, pencapaian ini tidak akan menjadi mungkin. Terima kasih atas dedikasi dan semangat untuk terus belajar dan berkembang. Terima kasih sudah bertahan sampai detik ini. Diri sendiri adalah sumber inspirasi terbesar dalam perjalanan akademis ini, dan penghargaan ini adalah bukti bahwa kerja keras selalu berbuah manis. Semoga semangat ini terus memandu langkah-langkah ke depan menuju kesuksesan yang lebih besar;
15. Lelaki yang sudah aku kenal sejak menempuh Sekolah Dasar (SD). Pemilik NIM 20200210062 nan jauh disana. Terima kasih yang sebesar-besarnya telah menjadi pribadi yang hangat dan humoris, menemani dan memberikan dukungan terbaiknya, mengerahkan tenaga, pikiran, dan waktunya untuk membantu banyak hal. Terima kasih untuk selalu menjadi pendengar dan peringat yang baik untuk penulis. Terima kasih atas kesabaran, inisiatif, keceriaan, dan kerendahan hatinya. Terima kasih telah berada disisi, menemani, berdiskusi, bertukar pikiran dan cerita, serta memberikan warna dalam kehidupan dan dalam proses pendewasaan yang berarti;
16. Tim dan sahabat seperjuangan PIMNAS 34 yang luar biasa hebat, Kak Astri, Kak Nicky, dan Fayza, atas semangat, ketangguhan, perjuangan, kesabaran, dan motivasi selama proses meraih pengalaman yang tak terlupakan;
17. Teman-teman bak sahabat yang selalu ada disisi penulis selama 7 semester, Alya, Eva, Fitri, Dinop, Diah, Jasmin, Nadiya, Silmi, Putri, terima kasih

telah menjadi orang terdekat bagi penulis selama perkuliahan ini. Terima kasih atas kebersamaan, keceriaan, pengalaman, cerita, dan ‘warna-warninya’ selama di Farmasi Unila. Terima kasih atas kesabaran, pengertian, dan selalu menerima kepada penulis selama ini. Terima kasih telah menemani proses pendewasaan dan pembelajaran selama menempuh Pendidikan S1;

18. Teman-teman Farmasi 2020 lainnya, Jeen, Monik, Ais, Ika, Asyfa, Sekar, Suci, Jeje, Japar, Faiq, Nanda, Ghina, Fadyla, Salsa, Mesi, Bila, Noni, Gemi, Cipa, Nadia, Lubna, Sahanaz, Ghea, Galuh, Sephia, Jessy, Nana, Sintia, Farah, Riefa, Elmira, Intan, Nca, Meifia. Terima kasih atas kebersamaan, keceriaan, sinisme, penolakan, bantuan, semangat, ambisiusme, dan segala *ups and down* serta pembelajaran dan pengalaman dalam bersosial di S1 Farmasi Unila;
19. Teman-teman bak sahabat Madrasah Aliyah Negeri (MAN) PUSCALYTA yang saat ini terpisah jauh demi mengejar cita-cita, Eca, Husnul, Lelly, Gita. Terima kasih telah menjadi wadah untuk bercerita selama penulis berkuliah di Unila. Terima kasih telah tetap bersama walau terpisah jarak dan waktu, semoga kita dapat kembali dalam kesuksesan;
20. Teman-teman Kuliah Kerja Nyata (KKN) Desa Kejadian tahun 2022, Tiya, Fityah, Liesky, Wina, Findo, dan Bregito. Terima kasih atas pengalaman, kebersamaan, keceriaan, kekompakan, semangat, suka dan duka, dan ‘warna-warninya’ selama di Universitas Lampung;
21. Teman-teman *PMPATD PAKIS Rescue Team* SC 14, SC 15, SC 16 dan SC 17. Terima kasih atas pengalaman, kebersamaan, dan pembelajarannya. Terima kasih atas semangat yang telah diberikan selama berorganisasi;
22. Teman-teman Himafarsi Unila khususnya PSDM Himafarsi Unila. Terima kasih atas pengalaman, kebersamaan, dan pembelajarannya. Terima kasih atas semangat yang telah diberikan selama berorganisasi;
23. Teman-teman “Trombosit” Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2020 atas kebersamaan dan kekeluargaannya sejak PKKMB hingga sekarang. Penulis sangat bersyukur menjadi salah satu diantara kalian.

Semoga kelak kita menjadi teman sejawat yang saling membantu dan mendukung;

24. Teman-teman Farmasi Angkatan 2019, 2021, 2022, dan 2023;
25. Semua pihak yang turut serta membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

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 masukan kedepannya. Penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca. Aamiin.

Bandar Lampung, Januari 2024

Penulis

Puan Raissa Lenka

ABSTRACT

EFFECTS OF LAMPUNG KEPOK BANANA PEEL EXTRACT (*Musa paradisiaca* Linnaeus)
WITH ETHANOL AND METHANOL SOLUTION ON TOTAL CHOLESTEROL
AND TRIGLYCERIDE LEVELS IN MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*)
SPRAGUE DAWLEY STRAIN INDUCED BY HIGH-FAT DIET

By

PUAN RAISSA LENKA

Background: Dyslipidemia is a lipid metabolism disorder that is a high risk factor for coronary heart disease. Lampung kepok banana peel (*Musa paradisiaca* Linnaeus) contains secondary metabolite compounds that are thought to have the effect of preventing increases in total cholesterol and triglycerides.

Method: This research used an experimental design with a post-test only control group design pattern that was carried out for 30 days using 25 white rats (*Rattus norvegicus*) of the Sprague Dawley strain. There were 5 treatment groups: KN (standard feed), K+ (duck egg yolk), K- (duck egg yolk + simvastatin), P1 (duck egg yolk + ethanol extract), and P2 (duck egg yolk + methanol extract).

Results: Total cholesterol and triglyceride levels were checked using a reagent kit and spectrophotometer, and then statistical tests were carried out. The results of the Shapiro-Wilk normality test showed $p > 0.05$, indicating the data was normally distributed. In the one-way ANOVA test, the total cholesterol level was $p = 0.010$ ($p < 0.05$) and in the Kruskal-Wallis test, triglyceride level was $p = 0,022$ ($p < 0.05$) indicating there was a significant difference between groups. The results of the Post-Hoc LSD test on total cholesterol and the Post-Hoc Mann-Whitney test on triglycerides showed significant differences.

Conclusion: The extract of kepok banana peel with methanol is able to prevent an increase in total cholesterol and triglyceride levels in white rats induced by a high-fat diet.

Keywords: total cholesterol, triglycerides, *Musa paradisiaca* L., ethanol, methanol

ABSTRAK

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT PISANG KEPOK LAMPUNG (*Musa paradisiaca Linnaeus*) DENGAN PELARUT ETANOL DAN METANOL TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN TRIGLISERIDA PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK

OLEH

PUAN RAISSA LENKA

Latar Belakang: Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang menjadi salah satu faktor risiko tinggi terjadinya penyakit jantung koroner. Kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca Linnaeus*) memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yang diduga memiliki efek mencegah peningkatan kolesterol total dan trigliserida.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain eksperimental dengan pola *Post-Test Only Control Group Design* yang dilakukan selama 30 hari menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley berjumlah 25 ekor. Terdapat 5 kelompok perlakuan, yaitu KN (pakan standar), K+ (kuning telur bebek), K- (kuning telur bebek + simvastatin), P1 (kuning telur bebek + ekstrak etanol), dan P2 (kuning telur bebek + ekstrak metanol).

Hasil: Dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida dengan menggunakan reagen kit dan spektrofotometer, selanjutnya dilakukan uji statistik. Hasil uji normalitas *Saphiro-wilk* didapatkan hasil $p > 0,05$ menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Pada uji *One-way ANOVA* kadar kolesterol total $p = 0,010$ ($p < 0,05$) dan uji *Kruskal-Wallis* kadar trigliserida $p = 0,022$ ($p > 0,05$) menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Hasil uji *Post-Hoc* LSD pada kolesterol total dan *Post-Hoc* *Mann-Whitney* pada trigliserida didapatkan perbedaan yang bermakna.

Simpulan: Ekstrak kulit pisang kepok dengan pelarut metanol mampu mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih yang diinduksi diet tinggi lemak.

Kata Kunci: kolesterol total, trigliserida, *Musa paradisiaca L.*, etanol, metanol

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
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 Bagi Peneliti	5
1.4.2 Bagi Mahasiswa	6
1.4.3 Bagi Institusi	6
1.4.4 Bagi Peneliti Lain.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Konsep Lipid Darah / Plasma.....	7
2.1.1 Definisi Lipid	7
2.1.2 Anatomi dan Fisiologi Komponen Lipid Plasma Darah	7
2.1.3 Metabolisme Lipid	8
2.1.4 Definisi dan Struktur Lipoprotein	9
2.1.5 Klasifikasi Lipoprotein.....	13
2.1.6 Metabolisme Lipoprotein	16
2.2 Dislipidemia	22
2.2.1 Definisi Dislipidemia	22
2.2.2 Prevalensi Dislipidemia.....	23
2.2.3 Klasifikasi Dislipidemia.....	24
2.2.4 Faktor Risiko Dislipidemia	25

2.2.5	Komplikasi Dislipidemia.....	28
2.2.6	Patofisiologi Dislipidemia.....	29
2.2.7	Tatalaksana Dislipidemia.....	30
2.3	Pisang Kepok.....	38
2.3.1	Taksonomi Pisang Kepok (<i>Musa paradisiaca</i> L.)	38
2.3.2	Morfologi Pisang Kepok	38
2.3.3	Kandungan Kulit Pisang Kepok (<i>Musa paradisiaca</i> L.).....	40
2.4	Pelarut.....	41
2.4.1	Definisi dan Macam-macam Pelarut untuk Ekstraksi	41
2.4.2	Pemilihan Pelarut untuk Ekstraksi	43
2.5	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Sprague Dawley	45
2.5.1	Taksonomi Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Sprague Dawley	45
2.5.2	Sifat dan Morfologi Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	45
2.6	Kerangka Teori.....	47
2.7	Kerangka Konsep	48
2.8	Hipotesis Penelitian.....	48

BAB III METODE PENELITIAN 50

3.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	50
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	50
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	51
3.3.1	Populasi Penelitian	51
3.3.2	Sampel Penelitian.....	51
3.4	Kriteria Sampel	52
3.4.1	Kriteria Inklusi	52
3.4.2	Kriteria Eksklusi.....	53
3.5	Alat dan Bahan Penelitian	53
3.5.1	Alat Penelitian	53
3.5.2	Bahan Penelitian.....	54
3.6	Identifikasi Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	54
3.6.1	Variabel Penelitian	54
3.6.2	Definisi Operasional.....	55
3.7	Prosedur Penelitian.....	56
3.7.1	Etika Penelitian (<i>Ethical Clearance</i>).....	56
3.7.2	Pemilihan Tikus.....	58
3.7.3	Upaya Penelitian Sesuai Protokol Kesehatan.....	58
3.7.4	Aklimatisasi Tikus.....	58
3.7.5	Pembuatan Ekstrak Kulit Pisang Kepok Lampung	59
3.7.6	Uji Fitokimia	62
3.7.7	Pembuatan Diet Tinggi Lemak	62
3.7.8	Pemberian Obat AntiDislipidemia	62
3.7.9	Pemberian Ekstrak Kulit Pisang Kepok Lampung dan Diet Tinggi	63
3.7.10	Terminasi dan Pengambilan Sampel	64
3.7.11	Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida.....	64

3.8 Analisis Data	65
3.9 Alur Penelitian.....	66
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	67
4.1 Hasil Penelitian	67
4.1.1 Hasil Uji Fitokimia.....	67
4.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total	67
4.1.3 Hasil Pemeriksaan Kadar Trigliserida.....	68
4.1.4 Uji Normalitas Data <i>Saphiro-Wilk</i>	69
4.1.5 Uji Homogenitas <i>Levene</i>	70
4.1.6 Uji One-Way ANOVA Pada Kolesterol Total.....	70
4.1.7 Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Pada Trigliserida	70
4.1.8 Uji <i>Post Hoc</i> LSD Pada Kolesterol Total.....	71
4.1.9 Uji <i>Post Hoc</i> <i>Mann-Whitney</i> Pada Trigliserida.....	71
4.2 Pembahasan Penelitian	72
4.3 Keterbatasan Penelitian	82
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	83
5.1 Simpulan.....	83
5.2 Saran.....	84
DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN.....	95

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Fungsi Bagian-bagian Lipoprotein.....	11
2. Karakteristik dan Fungsi Apolipoprotein.....	12
3. Interpretasi Kadar Lipid Plasma.....	23
4. Penyebab Dislipidemia Sekunder	25
5. Obat-obat Hipolipidemik	33
6. Taksonomi Pisang Kepok (<i>Musa paradisiaca L.</i>).....	38
7. Karakterisasi Morfologi Tanaman Pisang Kepok	40
8. Pelarut yang Biasa Digunakan pada Ekstraksi dan Penggunaannya.....	42
9. Taksonomi Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Sprague Dawley	45
10. Sifat dan Morfologi Tikus Putih Galur Sprague Dawley	46
11. Definisi Operasional.....	55
12. Prosedur Uji Fitokimia.....	62
13. Pemberian Intervensi Pada Kelompok Perlakuan	63
14. Hasil Uji Fitokimia.....	68
15. Hasil Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total	69
16. Hasil Pemeriksaan Kadar Trigliserida	70
17. Uji Normalitas <i>Saphiro-Wilk</i>	70
18. Uji <i>Post Hoc</i> LSD Pada Kolesterol Total	72
19. Uji <i>Post Hoc</i> Mann-Whitney Pada Trigliserida.....	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Metabolisme Lipid	8
2. Struktur Lipoprotein.....	10
3. Klasifikasi Lipoprotein.....	13
4. Jalur Metabolisme Eksogen	17
5. Jalur Metabolisme Endogen	19
6. Jalur <i>Reverse Cholesterol Transport</i>	20
7. Pisang Kepok Lampung (<i>Musa paradisiaca L.</i>)	38
8. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Sprague Dawley	45
9. Kerangka Teori.....	47
10. Kerangka Konsep	48
11. Alur Penelitian	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Persetujuan Etik Melaksanakan Penelitian.....	96
Lampiran 2. Surat Izin Peminjaman Animal House FK Unila	97
Lampiran 3. Surat Keterangan Pelaksanaan Penelitian Lab Kesda Lampung.	98
Lampiran 4. Hasil Pemeriksaan Uji Fitokimia	99
Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida.....	100
Lampiran 6. <i>Letter of Acceptance</i> Artikel.....	101
Lampiran 7. Metode Penelitian (Pengenceran Dosis).....	101
Lampiran 8. Analisis Statistik.....	102
Lampiran 9. Bukti Pelaksanaan Penelitian.....	106

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dislipidemia merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan global, khususnya di Indonesia. Dislipidemia terjadi akibat adanya kelainan metabolisme lipid yang disebabkan oleh peningkatan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol *Low-density lipoprotein* (K-LDL), dan trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol *high density lipoprotein* (K-HDL) (PERKENI, 2013; Puspaseruni, 2021). Peningkatan kadar K-LDL dan penurunan K-HDL yang berkelanjutan dapat mengakibatkan akumulasi kolesterol di dinding pembuluh darah arteri dan menginduksi pembentukan plak, sehingga menyebabkan pengerasan dinding pembuluh darah arteri (aterosklerosis), hal ini dapat menjadi pemicu penyakit jantung koroner (PJK) serta stroke (Saragih, 2020). Dislipidemia merupakan faktor risiko utama dari penyakit jantung koroner (PJK) yang merupakan penyebab kematian dan kecacatan terbesar di dunia, secara global PJK merenggut sekitar 17,9 juta jiwa setiap tahunnya (WHO, 2023; Ma'rufi & Rosita, 2014). Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2008 mencatat bahwa prevalensi Dislipidemia di seluruh dunia mencapai 37% pada laki-laki dan 40% pada perempuan. Dampaknya adalah meninggalnya sekitar 2,6 juta orang dan ketidakmampuan mencapai 29,7 juta jiwa sepanjang tahun tersebut. Berdasarkan data dari riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) pada tahun 2013 menunjukkan bahwa di Indonesia, 35,9% dari individu usia ≥ 15 tahun menderita Dislipidemia dengan tingkat kolesterol yang tidak normal (berdasarkan NCEP ATP III, dengan kolesterol ≥ 200 mg/dl) dimana perempuan lebih banyak dari laki-laki dan penduduk perkotaan lebih banyak dari penduduk pedesaan. Data RISKESDAS juga

mencatat bahwa sebesar 15,9% populasi berusia ≥ 15 tahun memiliki kadar LDL ≥ 190 mg/dl, 22,9% populasi memiliki kadar HDL ≤ 40 mg/dl dan 11,9% populasi dengan kadar trigliserida ≥ 500 mg/dl (Kemenkes RI, 2019; PERKENI, 2019).

Dislipidemia yang tidak ditangani akan menyebabkan komplikasi yang beragam. Penyakit yang timbul akibat komplikasi Dislipidemia adalah penyakit serebrovaskular, stroke, aterosklerosis, jantung koroner, dan kelainan peredaran darah lainnya (Faridah *et al.*, 2016). Kadar trigliserida yang sangat tinggi dapat menyebabkan pankreatitis akut, hepatosplenomegaly, paresthesia, perasaan sesak napas dan gangguan kesadaran. Pada pasien dengan kadar LDL yang sangat tinggi dapat menimbulkan arkus kornea, xanthelasma pada kelopak mata dan xanthoma pada daerah tendon archilles, siku dan lutut (PERKENI, 2019).

Upaya penyembuhan pasien Dislipidemia terdiri dari terapi farmakologis dan non farmakologis. Terapi farmakologis dengan memberikan obat anti lipid seperti golongan statin, *bile acid sequestrant*, asam nikotinat, *fibrate*, *ezetimibe*, inhibitor PCSK9 dan asam lemak omega-3. Sedangkan, terapi non farmakologis meliputi perubahan gaya hidup seperti aktivitas fisik, terapi nutrisi medis, penurunan berat badan dan penghentian merokok (Rabi'eah., 2014; Rhee *et al.*, 2019; Saragih, 2020). Terapi non farmakologis lainnya adalah mengkonsumsi obat herbal yaitu ekstrak kulit pisang kepok Lampung yang mengandung senyawa metabolit sekunder dan dapat mencegah peningkatan kolesterol total dan trigliserida.

Namun, mengkonsumsi obat sebagai farmakoterapi dalam jangka waktu panjang dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan pada hati, aritmia jantung, nyeri otot, dan gangguan gastrointestinal (Soedrajad & Hartono, 2019). Simvastatin merupakan golongan obat keras yang harus tepat dalam penggunaannya sehingga dapat menurunkan risiko efek samping dan meningkatkan efektivitas obat. Peningkatan risiko efek samping dapat terjadi

jika obat digunakan secara tidak tepat, seperti ketika obat simvastatin digunakan bersamaan dengan obat yang menghambat sitokrom p450-3A4 (CYP3A4), seperti antibiotik makrolida. Selain itu, penggunaan dosis simvastatin sebanyak 80 mg sehari juga dapat meningkatkan risiko efek samping berupa gangguan otot. Oleh karena itu, disarankan untuk tidak menggunakan dosis ini sebagai terapi awal, kecuali pada pasien yang telah mengkonsumsi simvastatin sebanyak itu selama 12 bulan atau lebih tanpa adanya bukti gangguan otot (Hariadini *et al.* 2020). Akibat terjadinya efek samping pada penggunaan simvastatin yang tidak tepat, dimana obat tersebut memiliki kandungan zat aktif berupa zat kimia, maka diperlukannya penemuan obat baru yang memiliki kandungan zat aktif dari bahan alam.

Beberapa studi menunjukkan bahwa antioksidan mampu mengatasi penyakit Dislipidemia. Senyawa antioksidan yang dapat digunakan adalah tannin, flavonoid, dan saponin. Mekanisme menurunkan kolesterol dan K-LDL dari tannin yaitu dengan cara menghambat enzim HMG Co-A reduktase sehingga absorpsi lemak di usus berkurang. Tannin juga dapat mensekresikan asam empedu (Shodehinde & Oboh, 2013). Flavonoid dapat mengurangi penumpukan kolesterol di permukaan endotel pembuluh darah arteri sekaligus melindunginya dari kerusakan. Saponin dapat menghambat penyerapan kolesterol di usus dengan meningkatkan kerja serat dalam mengikat kolesterol (Yunarto *et al.*, 2019).

Pada penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa kulit pisang mengandung aktivitas antioksidan tertinggi dibandingkan dengan bagian buah lainnya yaitu sebesar 94,25% pada konsentrasi 125 µg/ml. Kulit pisang mengandung flavonoid dan fenolik yang merupakan antioksidan dan berfungsi sebagai hepatoprotektor (Qomariyah, 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Supriyanti *et al.* pada tahun 2015 menemukan bahwa aktivitas antioksidan pada kulit pisang kepok (*Musa paradisiaca L.*) adalah sebesar 95,14% berdasarkan kemampuannya menahan radikal bebas pada metode DPPH (Supriyanti *et al.*, 2015).

Namun, kulit pisang hanya digunakan sebagai pakan ternak atau dibuang sebagai limbah organik. Salah satunya adalah pisang kepok (Rizal, 2015) kulit dari pisang kepok mengandung senyawa metabolit sekunder seperti pectin, tannin, saponin, dan flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan dan dapat menurunkan kadar kolesterol dan K-LDL dalam darah (Hartono, 2019).

Dislipidemia merupakan salah satu masalah kesehatan global yang apabila tidak ditangani akan menimbulkan komplikasi berupa penyakit jantung koroner, maka diperlukannya pengobatan baru. Berdasarkan beberapa studi, antioksidan mampu mengatasi penyakit Dislipidemia dan pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa kulit pisang kepok memiliki kandungan antioksidan. Perbedaan pada penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah pada penelitian sebelumnya pelarut yang digunakan hanya satu pelarut yaitu etanol, sedangkan pada penelitian ini peneliti menggunakan dua pelarut yaitu etanol dan metanol. Parameter Dislipidemia pada penelitian sebelumnya hanya menggunakan kolesterol total saja, sedangkan pada penelitian ini peneliti menggunakan dua parameter Dislipidemia yaitu kolesterol total dan trigliserida. Sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui efek pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol dan pelarut metanol terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol mampu mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak?
2. Apakah pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut metanol mampu mencegah peningkatan kadar kolesterol

total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak?

3. Bagaimana efek pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol dan metanol dibandingkan dengan obat simvastatin terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui efek pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol mampu mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Mengetahui efek pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut metanol mampu mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak.
3. Mengetahui efek pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol dan metanol dibandingkan dengan obat simvastatin terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Manfaat penelitian ini bagi peneliti adalah bermanfaat untuk memperkaya pengetahuan dan pengalaman serta penerapan konsep ilmu bidang biomedik dan pengembangan bahan obat yang lebih luas.

1.4.2 Bagi Mahasiswa

Hasil penelitian ini dapat menjadi informasi bagi seluruh mahasiswa mengenai efek pemberian ekstrak etanol dan metanol kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) terhadap kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat dipakai sebagai rujukan bacaan bagi seluruh mahasiswa khususnya di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

1.4.3 Bagi Institusi

Bagi Institusi Universitas Lampung, hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pembelajaran dan referensi bagi kalangan yang akan melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik yang berhubungan dengan judul penelitian ini yaitu tentang manfaat dari pisang kepok Lampung, khususnya pada bagian kulitnya untuk mendukung Fakultas Kedokteran Universitas Lampung di bidang *agromedicine*.

1.4.4 Bagi Peneliti Lain

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi landasan informasi bagi studi lanjutan terkait dengan subjek yang sama dengan penelitian ini.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Lipid Darah / Plasma

2.1.1 Definisi Lipid

Lipid adalah substansi lemak yang memerlukan ikatan dengan molekul protein agar dapat larut kedalam darah. Molekul protein tersebut dikenal dengan nama apolipoprotein yang disingkat menjadi apo. Senyawa lipid dengan apolipoprotein dikenal sebagai lipoprotein. Terdapat lima jenis lipoprotein berdasarkan apolipoprotein dan lipid yang dikandungnya yaitu: kilomikron, *very low density lipo protein* (VLDL), *intermediate density lipo protein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL) (PERKENI, 2021).

2.1.2 Anatomi dan Fisiologi Komponen Lipid Plasma Darah

Komponen utama dalam lipid plasma darah adalah kolesterol, trigliserida dan fosfolipid. Kolesterol memegang peranan utama dalam patogenesis aterosklerosis. Kolesterol secara alami berfungsi sebagai sterol yang dibutuhkan oleh tubuh, sehingga merupakan molekul prekursor untuk membentuk asam empedu yang dibutuhkan untuk penyerapan nutrisi, sintesis hormon steroid dan pembentukan lapisan luar sel (Suhadi *et al.*, 2017).

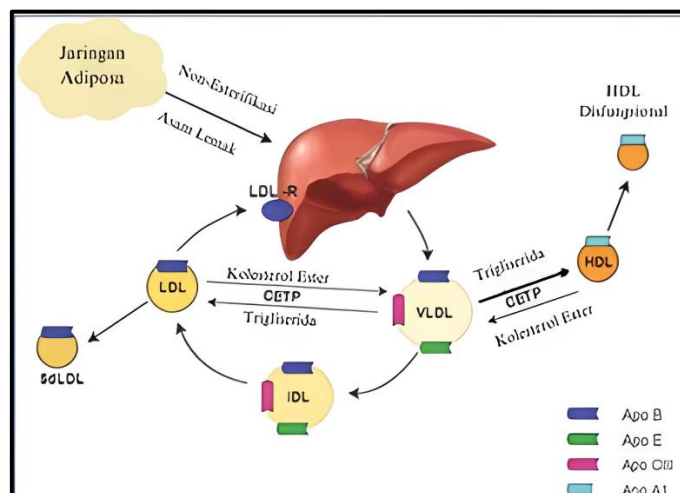
Trigliserida berfungsi sebagai sumber utama dalam menyimpan energi di jaringan adiposa/lemak. Senyawa ini disintesis dari tiga molekul asam lemak yang teresterifikasi menjadi gliserol. Fosfolipid adalah bentuk lipid amfipatik yang memiliki sifat hidrofobik dan hidrofilik yang terdiri

dari asam lemak, gugus fosfat bermuatan negatif dan nitrogen beralkohol yang terhubung dengan tulang punggung gliserol. Fosfolipid memiliki peran penting dalam fungsi seluler serta pengangkutan lipid dalam peredaran darah dengan membentuk lapisan ganda membran pada lipoprotein dan ikut serta dalam proses oksidasi lipoprotein di arteri (Suhadi *et al.*, 2017).

Kolesterol dan senyawa lemak lainnya tidak dapat larut dalam air, sehingga transportasi ke dalam plasma *aqueous* menjadi masalah utama. Adanya lipoprotein yang merupakan gabungan lipid nonpolar dengan lipid amfipatik dan protein menyebabkan lipid dapat diekskresikan ke dalam medium *aqueous* darah (Suhadi *et al.*, 2017).

2.1.3 Metabolisme Lipid

Metabolisme lipid adalah proses di mana tubuh menggunakan atau menyimpan energi dari lemak. Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen yang terkait dengan asam lemak dan disimpan dalam tubuh sebagai produsen energi (Siregar & Makmur, 2020). Pada gambar 1 menjelaskan bahwa proses metabolisme lipid dimulai dengan pelepasan *very low density lipo-protein* (VLDL) oleh hati dalam bentuk yang belum matang (*nascent VLDL*).



Gambar 1. Metabolisme Lipid
(Chaudhury & Aggarwal, 2018)

Nascent VLDL mengandung apo B-100, apo E, apo CI, kolesterol ester, kolesterol dan trigliserida. Dalam sirkulasi darah *nascent* VLDL akan mendapat apo CII yang berasal dari K-HDL dan menyebabkan VLDL menjadi matang (matur). Matur VLDL akan berinteraksi dengan enzim lipoprotein lipase (LPL) di kapiler yang terdapat pada permukaan jaringan lemak, otot jantung dan sel otot skelet. Interaksi tersebut menyebabkan ekstraksi trigliserida dari VLDL yang akan digunakan sebagai sumber energi maupun disimpan sebagai cadangan energi dari jaringan tersebut (Chaudhury & Aggarwal, 2018; Mustofa, 2019; PERKENI, 2021).

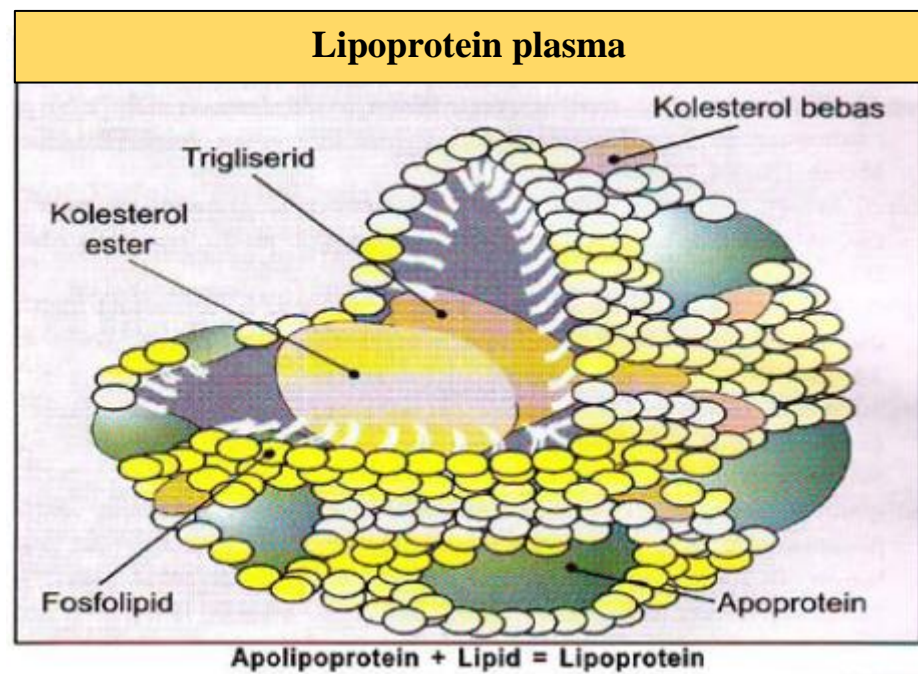
Selanjutnya VLDL dan K-HDL akan berinteraksi kembali dan mengalami proses pertukaran trigliserida dengan kolesterol ester pada saat apo CII ditransfer kembali ke K-HDL. Pertukaran tersebut dimediasi oleh enzim *cholesterylester transfer protein* (CETP). Proses pertukaran tersebut menyebabkan penurunan kadar trigliserida dari VLDL sehingga berubah bentuk menjadi IDL (Chaudhury & Aggarwal, 2018; Mustofa, 2019; PERKENI, 2021).

Sekitar setengah dari IDL akan dikenali oleh apo B 100 dan apo E, lalu mengalami proses endositosis oleh hati. Selanjutnya sisa dari IDL yang tidak mengalami endositosis, tidak mengandung apo E dengan kadar kolesterol yang lebih tinggi dibanding dengan trigliserida, sehingga IDL tersebut akan mengalami transformasi menjadi K-LDL. Partikel K-LDL tersebut mengandung apo B100 yang berfungsi sebagai ligan sehingga dapat dikenali dan diikat oleh reseptor LDL (LDLR) yang terdapat pada hepatosit (Chaudhury & Aggarwal, 2018; Mustofa, 2019; PERKENI, 2021).

2.1.4 Definisi dan Struktur Lipoprotein

Lipoprotein adalah senyawa gabungan antara lipid dan protein. Dalam tubuh, terdapat dua jenis lipoprotein yaitu lipoprotein struktural dan

lipoprotein fungsional. Lipoprotein struktural merupakan komponen membran sel, sedangkan lipoprotein fungsional terdapat dalam plasma darah yang dikenal sebagai lipoprotein plasma. Lipoprotein plasma merupakan senyawa kompleks yang larut dalam plasma, dimana fraksi protein (apolipoprotein) memiliki peran penting dalam mencegah pembentukan gumpalan (agregat) yang disebabkan oleh ketidakstabilan fraksi lipid dalam plasma. Fungsinya membawa lipid dari satu jaringan ke jaringan lain untuk digunakan atau disimpan pada jaringan pengumpul lipid (jaringan adiposa) (Wahjuni, 2015).



Gambar 2. Struktur Lipoprotein
(Jim, 2013)

Berdasarkan gambar 2, bentuk lipoprotein merupakan bentuk kompleks makromolekul yang mengangkut lipid hidrofobik khususnya trigliserida dan kolesterol dalam cairan tubuh ke jaringan seperti plasma, cairan intestinal dan limfa. Struktur lipoprotein berbentuk *spheris* dengan bagian inti bersifat lipid nonpolar yang terdiri atas kolesterol ester dan trigliserida. Inti lipoprotein dikelilingi oleh selapis permukaan luar bersifat amfipatik yang tersusun dari fosfolipid dan kolesterol. Pada permukaan luar mengandung paling sedikit satu protein (apolipoprotein)

yang akan menyediakan ligan untuk berinteraksi dengan reseptor pada permukaan sel dan berfungsi sebagai kofaktor bagi berbagai enzim dan dapat meningkatkan integritas struktur. Beberapa apoprotein bersifat menyatu (integral) dan tidak dapat terlepas, sebagiannya (apoprotein perifer) dapat berpindah dengan bebas ke lipoprotein lainnya (Hastuti *et al.*, 2021; Setiati *et al.*, 2017; Suhadi *et al.*, 2017; Jim, 2013).

Berdasarkan gambar 2, setiap bagian lipoprotein memiliki fungsinya masing-masing. Penjelasan mengenai fungsi bagian-bagian lipoprotein lebih jelas dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Fungsi bagian-bagian lipoprotein

No	Bagian-Bagian Lipoprotein	Fungsi
1	Lapisan fosfolipid	Sebagai pelindung atau pembatas bagian dalam yang bersifat hidrofobik (berisi trigliserida dan kolesterol ester) dan bagian luar yang bersifat hidrofilik (cairan ekstraseluler dan plasma darah).
2	Apoprotein	Protein yang menempel di bagian lapisan fosfolipid dan memiliki peran sebagai molekul sinyal untuk identifikasi konten dan tipe lipoprotein. Setiap tipe lipoprotein memiliki perbedaan apoprotein yang membungkusnya. Apoprotein juga berperan dalam sebagai reseptor ligan.
3	Kolesterol bebas	Tertanam di dalam monolayer fosfolipid.
4	Trigliserida	Terdapat dalam inti lipoprotein. Kelas lipoprotein yang berbeda mengandung proporsi trigliserida dan kolesterol ester yang berbeda.
5	Kolesterol ester	Kolesterol teresterifikasi yang melekat pada asam lemak (misalnya kolesterol-linoleat), kolesterol yang mempunyai gugus hidroksil membentuk ikatan ester dengan asam lemak. Kolesterol diangkut terutama sebagai ester kolesterol.

Sumber: (Hastuti *et al.*, 2021).

Apolipoprotein memiliki empat fungsi utama yaitu: 1) berperan dalam pembentukan struktur lipoprotein, 2) bertindak sebagai ligan untuk lipoprotein, 3) mengarahkan pembentukan lipoprotein dan 4) berperan sebagai activator atau penghambat enzim yang terlibat dalam

metabolisme lipoprotein (Hastuti *et al.*, 2021). Karakteristik dan fungsi apolipoprotein secara lengkap dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini.

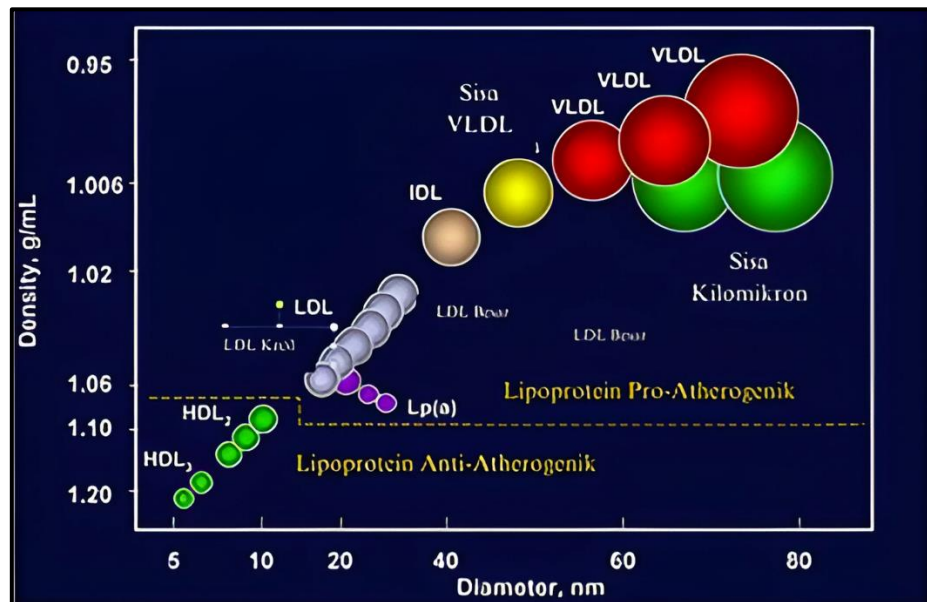
Tabel 2. Karakteristik dan Fungsi Apolipoprotein

Apo lipoprotein	Kelas Densitas Lipoprotein	Konsentrasi Plasma (mg/dL[g/L])	Fungsi	Tempat Sintesis
A-I	Kilomikron, HDL	120[1,2]	Kofaktor LCAT, protein struktural HDL, dan ligan reseptor HDL	Hati, usus
A-II	Kilomikron, HDL	35[0,35]	Struktur protein yang membentuk HDL, ligan untuk reseptor HDL.	Hati
A-IV	Kilomikron,	15[0,15]	Memfasilitasi transfer Apo lain antara HDL dan kilomikron	usus
ApoLp(a)	LDL, HDL	10[0,10]	Memfasilitasi transfer Apo lain antara HDL dan kilomikron	Hati
B-100	VLDL, LDL, IDL	Trace	Sekresi VLDL hati, struktur protein VLDL, IDL, LDL ligan reseptor LDL	Hati
B-48	Kilomikron,	7[0,7]	Usus halus menghasilkan kilomikron	Usus
C-I	Kilomikron, VLDL, HDL	7[0,07]	Kofaktor dengan LCAT, dapat menghambat uptake hepatic dari kilomikron dan VLDL <i>remnants</i>	Hati
C-II	Kilomikron, VLDL, HDL	4[0,04]	Aktivator LPL	Hati
C-III	Kilomikron, VLDL, HDL	13[0,13]	Inhibitor LPL, menghambat uptake hepatic dari kilomikron dan VLDL <i>remnants</i>	Hati
E2-E4	Kilomikron, VLDL, HDL	5[0,05]	Sebagai ligan reseptor LDL penyerap kilomikron sisa dan VLDL sisa atau IDL	Hati

Sumber: (Suhadi *et al.*, 2017)

2.1.5 Klasifikasi Lipoprotein

Setiap kelas lipoprotein mengandung partikel yang memiliki variasi dalam bentuk densitas, ukuran dan komposisi protein.



Gambar 3. Klasifikasi Lipoprotein
(Feingold, 2021)

Pada gambar 3 menunjukkan bahwa jumlah lipid per partikel menentukan densitas dari lipoprotein tersebut. Lipoprotein kolesterol HDL memiliki ukuran yang paling kecil dan kepadatan yang tinggi, sementara kilomikron dan VLDL memiliki ukuran yang paling besar dan kepadatan yang lebih rendah. Trigliserida dalam darah biasanya diangkut dalam kilomikron atau VLDL, sedangkan sebagian besar kolesterol darah diangkut sebagai kolesterol teresterifikasi dalam LDL dan HDL (Hastuti *et al.*, 2021; Jim, 2013).

Berikut ini adalah penjelasan klasifikasi lipoprotein berdasarkan densitasnya.

1. *Low Density Lipoprotein* (LDL atau β -lipoprotein)

LDL membawa 60-70% dari kolesterol total dalam sirkulasi darah. LDL merupakan hasil akhir dari pemecahan lipoprotein densitas sangat rendah, di mana semua trigliserida telah dihilangkan. LDL terdiri dari satu partikel dengan komponen Apo-B100. LDL adalah

jenis lipoprotein yang paling berpotensi menyebabkan aterosklerosis, sehingga menjadi fokus utama dalam terapi menurunkan kolesterol pada Dislipidemia. Hampir separuh dari LDL dibuang dari sirkulasi sistemik oleh hati, sedangkan sisanya dibawa oleh sel perifer atau disimpan di *intimal space* dari *coroner*, *carotid* dan arteri perifer lainnya, dimana proses aterosklerosis berlangsung (Suhadi *et al.*, 2017; Jim, 2013).

2. *High Density Lipoprotein* (HDL atau α -lipoprotein)

HDL atau α -lipoprotein merupakan lipoprotein terkecil yang paling padat. HDL normal membawa 20-30% kolesterol total dalam darah. HDL membawa kembali kolesterol dari sel perifer (sel inflamasi kaya-lipid di dinding arteri) ke hati, yang dikenal dengan *reverse cholesterol transport* (transport balik kolesterol). Komposisi kimia HDL terdiri dari sekitar 13% kolesterol, kurang dari 5% trigliserida dan sekitar 60% protein. HDL berfungsi sebagai penghilang dan pembawa kolesterol serta trigliserida dan juga berperan dalam transportasi dan metabolisme esterifikasi kolesterol dalam plasma. Apolipoprotein utama dalam HDL adalah Apo AI dan Apo A-II, serta Apo CI, Apo C-II dan Apo C-III. Kadar HDL dalam darah berkorelasi secara terbalik dengan risiko terjadinya aterosklerosis, dan kadar HDL yang rendah sering kali menandakan adanya faktor-faktor yang meningkatkan risiko pembentukan plak aterosklerotik (Suhadi *et al.*, 2017; Jim, 2013).

3. *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL)

VLDL adalah partikel yang terbentuk di hati dan mengandung sekitar 15-20% dari total kolesterol dalam darah dengan sebagian besar mengandung trigliserida. Konsentrasi kolesterol di dalam VLDL adalah sekitar 1/5 dari kadar total trigliserida. Oleh karena itu, untuk mengetahui nilai VLDL-kolesterol dapat ditentukan dengan cara membagi nilai kadar trigliserida dengan 5. VLDL terdiri dari

trigliserida dan menyumbang sekitar 10% hingga 15% dari total kolesterol dalam darah. Komponen utama apolipoprotein dalam VLDL meliputi Apo B-100, Apo C (CI, C-II, dan C-III), dan Apo E. Sisa-sisa utama VLDL terdiri dari VLDL yang mengalami degradasi dan kolesterol ester. VLDL memiliki ukuran yang besar, sehingga kemampuannya untuk berpindah melalui dinding arteri terbatas, dan memiliki peran yang terbatas dalam proses aterosklerosis (Suhadi *et al.*, 2017; Jim, 2013).

4. Kilomikron

Kilomikron merupakan partikel lipoprotein paling besar dan kurang padat yang terdiri dari 85-92% trigliserida, 6-12% fosfolipid, 1-3% kolesterol dan 1-2% protein. Komponen pembentuk kilomikron adalah trigliserida, vitamin yang larut dalam lemak dan kolesterol yang dibungkus oleh fosfolipid berupa apolipoprotein (tipe A dan B) dan kolesterol ester. Kandungan apolipoprotein dalam kilomikron adalah AI, A-II, A-IV, AV, B-48, C-II, C-III dan E. Kilomikron terbuat dari lemak makanan yang dilarutkan dalam garam empedu sel dinding usus. Kilomikron membawa trigliserida dan kolesterol yang diperoleh dari diet atau sintesis enterosit dari usus ke dalam hati. Setelah diet berlemak, jumlah partikel kilomikron dan trigliserida juga meningkat (Hastuti *et al.*, 2021; Suhadi *et al.*, 2017).

Pada pasien yang berpuasa selama 10-12 jam, kilomikron dapat ditemukan di plasma, kecuali pada pasien dengan gangguan metabolisme kilomikron. Oleh karena itu, hal tersebut menjadi alasan mengapa pasien diminta untuk berpuasa sebelum pemeriksaan profil lipoprotein. Trigliserida yang ditemukan saat berpuasa menunjukkan trigliserida diproduksi di hati dan dibawa oleh VLDL dan partikel *remnants* (sisa). Kilomikron akan dikatabolisme oleh lipoprotein lipase (LPL) yang akan diaktivasi oleh ApoC-II dan di dalam endothelium pembuluh darah dan *hepatic lipase* untuk membentuk

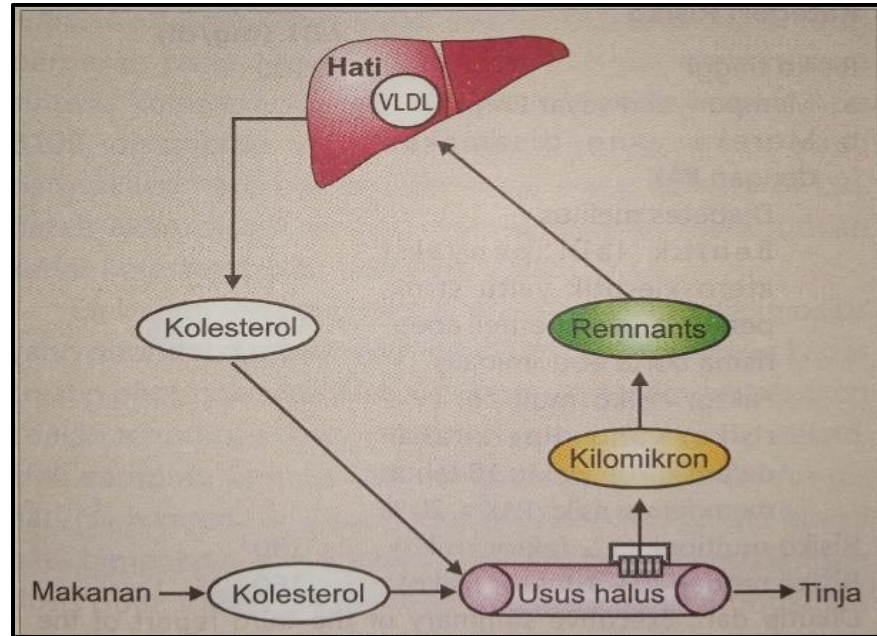
kilomikron sisa (*chylomicron remnants*). Kilomikron sisa mengandung ApoE yang diikat oleh reseptor sisa dan mungkin merupakan reseptor LDL-protein di dalam hati. Kolesterol bebas akan dilepaskan di intrasel setelah mengikat reseptor sisa. Kilomikron berfungsi sebagai penghantar trigliserida ke otot skelet dan jaringan lemak. Selama proses katabolisme hingga terbentuk kilomikron sisa trigliserida diubah menjadi asam lemak bebas dan Apo A-I, A-II, A-IV (bentuk bebas di dalam plasma), C-I, C-II, C-III dan fosfolipid diubah menjadi HDL. Apo E dan C-II diubah menjadi kilomikron dari HDL melalui proses metabolisme. Sintesis VLDL *hepatic* diatur sebagian besar oleh diet dan hormon serta dihambat oleh *uptake* kilomikron sisa di hati (Suhadi *et al.*, 2017).

2.1.6 Metabolisme Lipoprotein

Metabolisme pada lipoprotein memiliki 3 jalur utama, yaitu metabolisme eksogen, endogen dan jalur *reverse cholesterol transport*. Jalur eksogen dan endogen berkaitan dengan metabolisme kolesterol LDL dan trigliserida, sedangkan jalur *reverse cholesterol transport* fokus pada metabolisme kolesterol HDL (Yuliani *et al.*, 2023; Jim, 2013).

1. Jalur Metabolisme Eksogen

Jalur metabolisme eksogen dimulai dari makanan yang masuk ke dalam tubuh. Di dalam makanan, komponen lipid yang paling banyak adalah trigliserida dan sejumlah kecil fosfolipid, kolesterol serta kolesterol ester (Yuliani *et al.*, 2023; Erizon & Karani, 2020; Jim, 2013).



Gambar 4. Jalur metabolisme eksogen
(Setiati *et al.*, 2017)

Seperti yang dapat dilihat pada gambar 4, selain dari makanan, kolesterol juga diproduksi oleh hati. Lipid yang berasal dari makanan dan masuk ke dalam usus disebut sebagai lipid eksogen. Ketika berada di Lambung, lipid diemulsifikasi oleh empedu menjadi partikel yang lebih kecil sehingga enzim pencernaan dapat bekerja. Trigliserida dihidrolisis menjadi asam lemak bebas dan monogliserida oleh lipase pankreas dan lipase usus di dalam usus. Dengan bantuan empedu, asam lemak bebas dan monogliserida membentuk *miselus* dan kemudian diabsorpsi oleh enterosit pada *brush border*. Kemudian, empedu dilepaskan kembali untuk didaur ulang dalam proses pengangkutan (Yuliani *et al.*, 2023; Erizon & Karani, 2020; Jim, 2013).

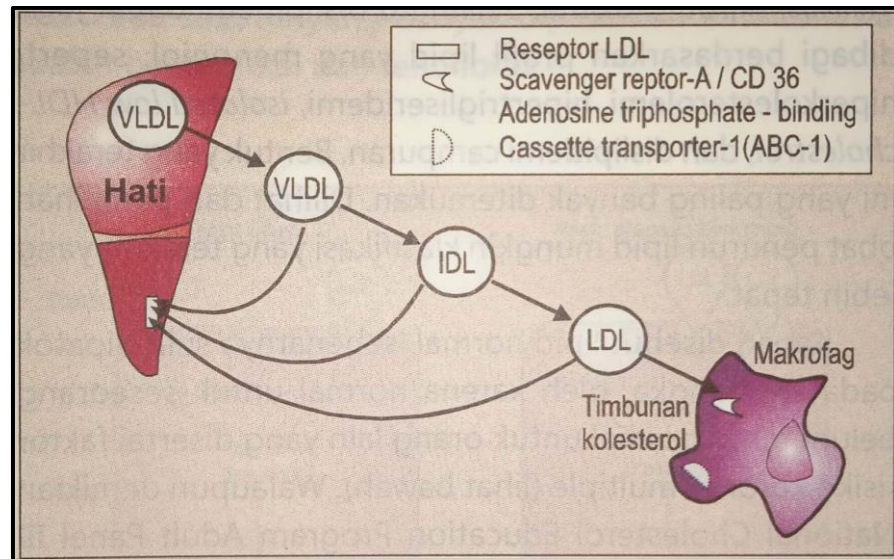
Di dalam enterosit, asam lemak bebas dan kolesterol mengalami perubahan menjadi trigliserida dan kolesterol ester. Bersama dengan fosfolipid dan apoprotein B-48, senyawa-senyawa tersebut akan membentuk lipoprotein yang disebut kilomikron *nascent*. Kilomikron *nascent* akhirnya masuk ke aliran darah melalui duktus

torasikus setelah disekresi dari enterosit dan diakumulasi di apparatus Golgi. Kilomikron *nascent* memiliki komponen apoprotein seperti apoB-48, apoA-1, apoA-IV, dan menerima apoC-II dan apoE dari HDL di kelenjar limfa dan darah. Enzim lipoprotein lipase (LPL) diaktifkan oleh apoC-II akan menghidrolisis trigliserida dalam kilomikron ketika mereka berada di kapiler jaringan adiposa, jantung dan otot rangka. Hasil dari hidrolisis ini adalah pelepasan asam lemak bebas (FFA) yang kemudian diambil dan digunakan oleh miosit dan adiposit sebagai sumber energi atau disimpan sebagai trigliserida dalam jaringan adiposa. Kilomikron yang telah kehilangan sebagian besar trigliseridanya akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan diangkut kembali ke hati melalui ligan apoE (Yuliani *et al.*, 2023; Erizon & Karani, 2020; Jim, 2013).

Kilomikron remnant mengandung kolesterol ester yang melimpah dan merupakan komponen utama lipid pada lesi aterosklerosis yang dapat masuk ke lapisan subendotel dan kemudian difagositosis oleh makrofag. Proses pembersihan plasma dari kilomikron remnant melibatkan reseptor lipoprotein yang mengikat dan mengambilnya untuk kemudian didegradasi oleh hepatosit. Pembersihan ini termasuk sekuestrasi remnant kilomikron dalam celah Disse oleh heparan sulfat proteoglikan, keterlibatan enzim lipoprotein lipase (LPL) dalam proses lebih lanjut, serta ikatan dengan sel permukaan dan internalisasi yang dimediasi oleh heparan sulfat proteoglikan (Yuliani *et al.*, 2023; Erizon & Karani, 2020; Jim, 2013).

2. Jalur Metabolisme Endogen

Proses jalur metabolisme lipoprotein endogen, dimana lipid yang terakumulasi dalam hepatosit diuraikan menjadi trigliserida dan kolesterol ester yang dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Jalur metabolisme endogen
(Setiati *et al.*, 2017)

Trigliserida di hati dikemas bersama komponen zat lain untuk membentuk VLDL *nascent* melalui bantuan enzim *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP). Trigliserida dan fosfolipid yang digunakan untuk pembentukan VLDL disintesis di retikulum endoplasma kemudian masuk ke aparatus golgi, bergabung dengan permukaan lumen hepatosit dan dilepaskan sebagai VLDL ke celah Disse. VLDL kemudian memasuki kapiler jaringan adiposa dan otot sebagai lipoprotein VLDL *nascent* dengan apoprotein B-100. VLDL terdiri dari 85-90% lipid (55% trigliserida, 20% kolesterol dan 15% fosfolipid) serta 10-15% protein. Apoprotein apoB-100 merupakan bentuk hepatic dari apoB. Selain itu, VLDL juga mengandung apoE dan apoCs yang didapat dari HDL dalam sirkulasi peredaran darah (Yuliani *et al.*, 2023; Erizon & Karani, 2020; Jim, 2013).

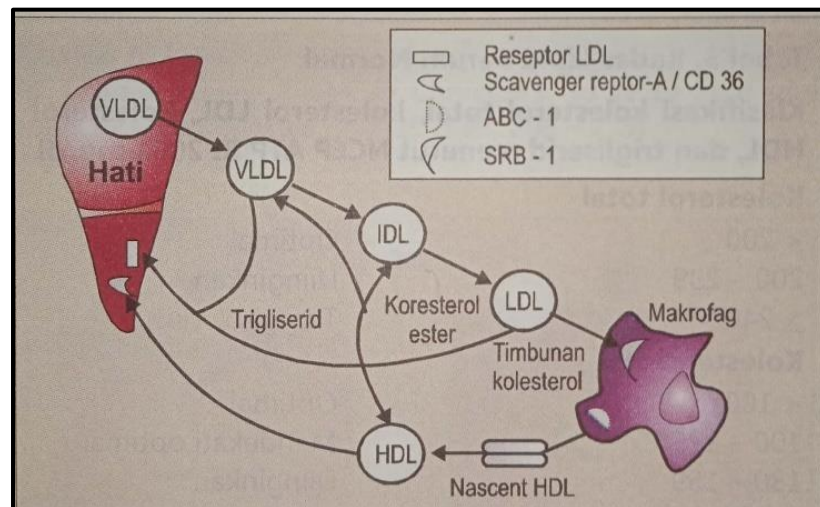
Enzim *lipoprotein lipase* (LPL) dan *hepatic lipase* (HL) memecah trigliserida yang terdapat dalam VLDL menjadi asam lemak bebas. Akibatnya, VLDL berubah menjadi IDL yang hanya mengandung apoB dan apoE. IDL kemudian dapat diserap oleh reseptor LDL (*low-density lipoprotein receptor-related proteins*) di hati. IDL dengan apoE normal akan dihidrolisis oleh LPL dan HL menjadi LDL. LDL

mengandung sekitar 70% dari total kolesterol plasma dan merupakan produk akhir dari hidrolisis VLDL yang dimediasi oleh lipase (Yuliani *et al.*, 2023; Erizon & Karani, 2020; Jim, 2013).

Lipoprotein LDL dibawa kembali ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya yang memiliki reseptor kolesterol-LDL, dimediasi oleh apoB-100. LDL diuraikan dalam hepatosit dan melepaskan kolesterol yang digunakan untuk biosintesis VLDL dan sintesis membran atau menjadi prekursor biosintesis asam empedu. Sebagian kecil kolesterol-LDL masuk ke subendotel dan mengalami oksidasi, ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SR-A) makrofag lalu difagositosis oleh makrofag yang akan menjadi sel busa (*foam cell*). Semakin tinggi kadar kolesterol-LDL dalam plasma maka akan semakin banyak mengalami oksidasi dan ditangkap oleh makrofag. Jumlah kolesterol yang mengalami oksidasi tergantung pada kadar kolesterol dalam LDL (Yuliani *et al.*, 2023; Erizon & Karani, 2020; Jim, 2013).

3. *Reverse Cholesterol Transport Pathway (RCTP)*

Proses metabolisme jalur *reverse cholesterol transport* dimana HDL dilepaskan sebagai partikel kecil dengan kandungan kolesterol yang minim dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Jalur *reverse cholesterol transport*
(Setiati *et al.*, 2017)

Partikel kecil yang memiliki sedikit kolesterol disebut HDL *nascent* dan terdiri dari apolipoprotein (apo) A, C dan E. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, memiliki bentuk pipih dan mengandung apolipoprotein tipe A1. HDL *nascent* mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di dalamnya. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL yang berisi kolesterol dan berbentuk bulat (Wahjuni, 2015).

Proses pengambilan kolesterol bebas dari makrofag oleh HDL membutuhkan bantuan suatu pengangkut (*transporter*) yang dikenal sebagai *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* (ABC-1). ABC-1 membawa kolesterol bebas menuju permukaan membran sel makrofag. Pada permukaan membran sel makrofag, kolesterol bebas diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT). HDL membawa kolesterol ester yang telah diambil dari sel makrofag dalam dua jalur. Jalur pertama adalah menuju hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1). Jalur kedua melibatkan VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP) untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Wahjuni, 2015).

Reverse cholesterol transport memerlukan HDL yang berfungsi mengantarkan kolesterol ke hati melalui tiga mekanisme berbeda. Pertama, sebagian besar kolesterol ester dalam HDL dipindahkan ke VLDL, IDL dan LDL oleh *cholesterol ester transfer protein* (CETP) dan kemudian VLDL, IDL dan LDL remnant diambil oleh hati. Melalui mekanisme ini, HDL secara tidak langsung mengantarkan kolesterol ester ke hati. Kedua, HDL dapat berikatan dengan reseptor SR-BI yang memfasilitasi pemindahan langsung kolesterol dari HDL ke hati. Ketiga, reseptor hepatosit berinteraksi dengan HDL untuk memindahkan HDL dari plasma ke dalam hati. Dengan cara ini, HDL

berperan penting dalam membawa kembali kolesterol ke hati untuk diproses atau dibuang (Jim, 2013).

2.2 Dislipidemia

2.2.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia adalah suatu kondisi gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan adanya peningkatan ataupun penurunan fraksi lipid di luar rentang normal. Abnormalitas yang paling signifikan berupa peningkatan kadar kolesterol total (K-total) ≥ 240 mg/dl, kadar trigliserida (TG) ≥ 200 mg/dl dan kadar *Low Density Lipoprotein-Cholesterol* (LDL-C) ≥ 160 mg/dl, serta penurunan kadar *High Density Lipoprotein-Cholesterol* (HDL-C) < 40 mg/dl dalam darah yang berperan pada terjadinya aterosklerosis. Gangguan metabolisme lipid menyebabkan perubahan fungsi dan/atau kadar lipoprotein plasma (Berberich *et al.*, 2022; Misra *et al.*, 2022; Hutagalung, 2021; Puspaseruni, 2021; Trautwein *et al.*, 2020; Setiadi *et al.*, 2018; PERKENI, 2013).

Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko dari penyakit serebrovaskular dan penyakit kardiovaskular. Kondisi ini disebabkan oleh aterosklerosis dalam aliran darah yang berasal dari gangguan fungsi endothelial yang akan menimbulkan gangguan peredaran darah (Hutagalung, 2021).

Interpretasi kadar lipid plasma dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Interpretasi Kadar Lipid Plasma

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

Sumber: (PERKENI, 2021)

2.2.2 Prevalensi Dislipidemia

Di Indonesia, data dari Riset Kesehatan Dasar Nasional (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan bahwa 28,8% dari penduduk yang berusia ≥ 15 tahun memiliki kadar kolesterol total yang tidak normal (berdasarkan NCEP ATP II dengan kadar kolesterol ≥ 200 mg/dL). Data ini menunjukkan bahwa perempuan memiliki prevalensi lebih tinggi daripada laki-laki dan penduduk perkotaan memiliki prevalensi lebih tinggi daripada penduduk pedesaan. Data RISKESDAS juga mengungkapkan bahwa proporsi penduduk dengan kadar K-LDL mendekati optimal (100-129 mg/dL) sebesar 36,5% sedangkan yang memiliki kadar K-LDL di kisaran *borderline* (130-159 mg/dL) sebesar 24,9%, K-LDL tinggi (160-189 mg/dL) sebesar 9,0%, dan K-LDL sangat tinggi (>190 mg/dL) sebesar 3,4%. Sementara itu, persentase penduduk dengan kadar K-HDL di bawah 40 mg/dL adalah 24,3%. Untuk kadar trigliserida, ditemukan bahwa 13,3% dari penduduk memiliki tingkat yang *borderline* tinggi (150-199 mg/dL), 13,3% memiliki kadar tinggi (200-499 mg/dL), dan 0,8% penduduk memiliki kadar trigliserida yang sangat tinggi (≥ 500 mg/dL) (Kemenkes RI, 2019).

Dislipidemia adalah kelainan lipid dalam darah yang berperan dalam menginisiasi aterosklerosis pada dinding pembuluh darah yang merupakan penyebab penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke. Kedua penyakit ini menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia yang menyumbang sekitar 17,3 juta dari total 54 juta kematian setiap tahunnya. Di Indonesia, data Riskesdas tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit jantung adalah sebesar 1,5% dengan angka kejadian yang lebih tinggi pada kelompok usia 65-74 tahun. Dari total penderita stroke di Indonesia, sekitar 2,5% atau 250 ribu orang meninggal dunia sedangkan sisanya mengalami cacat ringan hingga berat. Diperkirakan pada tahun 2020 jumlah kematian akibat stroke akan mencapai 7,6 juta orang. Dislipidemia telah ditetapkan sebagai salah satu faktor risiko utama untuk terjadinya PJK dan stroke bersamaan dengan faktor risiko lainnya, termasuk faktor risiko tradisional seperti diabetes melitus, hipertensi, obesitas, inaktivitas fisik, merokok, jenis kelamin dan usia, serta faktor risiko non-tradisional seperti inflamasi, stres oksidatif, gangguan koagulasi dan hiperhomosistein (PERKENI, 2021).

2.2.3 Klasifikasi Dislipidemia

Kadar kolesterol dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti faktor genetik yang kompleks dan faktor lingkungan. Hiperkolesterolemia seringkali juga merupakan akibat dari penyakit-penyakit tertentu. Dislipidemia dapat dikelompokkan menjadi Dislipidemia primer dan Dislipidemia sekunder (PERKENI, 2021).

2.2.3.1 Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer disebabkan oleh terjadinya kelainan pada genetik yang disebabkan oleh hiperkolesterolemia poligenik, Dislipidemia kombinasi familial, hiperkolesterolemia familial, Dislipidemia remnant dan hipertriglisieridemia primer (PERKENI, 2021).

2.2.3.2 Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder merujuk pada kondisi dimana gangguan lipid terjadi sebagai akibat dari penyakit lain seperti hipotiroidisme, sindrom nefrotik, diabetes melitus dan sindrom metabolik (Jellinger *et al.*, 2017).

Penjelasan mengenai kondisi penyakit apa saja yang dapat menyebabkan Dislipidemia sekunder dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Penyebab Dislipidemia Sekunder

Kelainan Lipid	Kondisi Penyakit
Peningkatan K-Total dan K-LDL	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipotiroid 2. Sindrom nefrotik 3. Disgammaglobulinemia (<i>Lupus multiple myeloma</i>) 4. Progestin atau terapi steroid anabolic 5. Penyakit kolestatik hati (<i>primary biliary cirrhosis</i>) 6. Terapi inhibitor protease (untuk infeksi HIV)
Peningkatan TG dan VLDL	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gagal ginjal kronik 2. DM tipe 2 3. Obesitas 4. Konsumsi alkohol tinggi 5. Hipotiroid 6. Obat anti hipertensi (thiazide dan beta-blocker) 7. Terapi kortikosteroid 8. Kontrasepsi oral, estrogen atau kondisi hamil 9. Terapi inhibitor protease (untuk infeksi HIV)

Sumber: (Jellinger *et al.*, 2017)

2.2.4 Faktor Risiko Dislipidemia

Menurut Setiati *et al* (2017) dan Yuliani *et al* (2023) merujuk pada *National Cholesterol Education Programme, Adult Panel Treatment III* (NCEP-ATP III) faktor risiko pada Dislipidemia adalah sebagai berikut:

1. Pria berumur ≥ 45 tahun dan wanita berumur ≥ 55 tahun.
2. Riwayat keluarga dengan Penyakit Arteri Koroner (PAK) dini yaitu ayah usia < 55 tahun dan ibu < 65 tahun.

3. Kebiasaan merokok aktif.
4. Riwayat hipertensi dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg atau sedang mengkonsumsi obat antihipertensi.
5. Kadar kolesterol HDL rendah < 40 mg/dL.

Menurut PERKENI (2013) faktor risiko pada Dislipidemia adalah sebagai berikut:

1. Riwayat Penyakit Jantung Koroner (PJK) *premature* dalam keluarga
2. Diabetes Mellitus
3. Aterosklerosis pada bagian pembuluh darah
4. Kondisi klinis yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular yang muncul secara prematur seperti hipertensi, obesitas (pada pria lingkar pinggang ≥ 90 cm dan wanita ≥ 80 cm), penyakit inflamasi kronis yang bersifat autoimun (*Systemic Lupus Erythematosus, arthritis rheumatoid, psoriasis*), Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dengan kadar GFR < 60 mL/menit/1.73 m² dan gejala klinis yang mengindikasikan Dislipidemia genetik (xanthelasma, xanthoma dan arkus kornealis prematur) (PERKENI, 2013).

Dislipidemia merupakan bagian dari sindroma metabolik yang mencakup obesitas sentral, kelainan metabolisme lemak, intoleransi insulin/diabetes mellitus dan hipertensi. Kondisi tersebut, merupakan salah satu faktor risiko utama timbulnya aterosklerosis yang mengakibatkan pembentukan plak dan pengerasan pembuluh darah dan berujung pada terjadinya infark miokardium ataupun infark serebral yang mampu menyebabkan kecacatan hingga kematian. Penelitian yang dilakukan oleh Rahmawati dan Sartika (2020) untuk melakukan analisis faktor-faktor kejadian Dislipidemia pada karyawan pria di Jakarta Timur menunjukkan bahwa usia, asupan karbohidrat, Indeks Masa Tubuh (IMT), lingkar pinggang dan riwayat penyakit hipertensi berpotensi menyebabkan Dislipidemia. Penjelasan pada penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Asupan Karbohidrat

Pada penelitian tersebut menyatakan bahwa penyebab paling dominan pada kejadian Dislipidemia adalah asupan karbohidrat. Responden yang memiliki asupan karbohidrat berlebih berisiko 10,782 kali lipat lebih besar menderita Dislipidemia dibandingkan responden dengan asupan karbohidrat yang cukup. Pada penelitian sebelumnya dijelaskan bahwa konsumsi asupan karbohidrat yang tidak seimbang (berlebih) seperti nasi putih dapat meningkatkan prevalensi hipertrigliseridemia sebesar 58% dan rendahnya kadar HDL sebesar 43% (Rahmawati & Sartika, 2020). Asupan karbohidrat yang berlebih dapat meningkatkan lipogenesis di hati, sehingga menyebabkan berkurangnya atau tergantikannya asupan lemak, meskipun asupan kalori sama besar. Hal ini menstimulasi proses “*de novo lipogenesis*” (DNL) atau pembentukan asam lemak secara endogen yang dapat meningkatkan kadar trigliserida dan mengganggu proses pembersihannya dari dalam tubuh (Mensink *et al.*, 2016).

2. Usia

Semakin tinggi usia, kemampuan tubuh untuk memetabolisme lemak semakin berkurang karena terdapat perubahan pada sekresi hormon adiponektin. Prevalensi Dislipidemia banyak dialami oleh pria < 50 tahun dan wanita > 50 tahun. Hal ini disebabkan sebelum masa menopause, hormone estrogen optimal mengatur keseimbangan kolesterol dan profil lipid darah lainnya, namun setelah masa menopause, kadar hormone estrogen yang berkurang menyebabkan peningkatan profil lipid (Iman, 2004).

3. Indeks Masa Tubuh (IMT)

Responden dengan tubuh gemuk memiliki risiko 3,98 kali lipat lebih besar untuk menderita Dislipidemia dibandingkan dengan responden yang bertubuh normal (Sartika, 2007). Tinggi IMT berhubungan erat

dengan adanya abnormalitas fraksi lipid dalam darah dan mengganggu toleransi insulin (Jellinger *et al.*, 2012). Pada penelitian yang dilakukan oleh Rahmawati dan Sartika menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara lingkar pinggang dengan kejadian Dislipidemia. Responden yang memiliki lingkar pinggang ≥ 90 cm (menandakan obesitas sentral) memiliki risiko 2,3 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami Dislipidemia dibandingkan dengan responden yang memiliki lingkar pinggang <90 cm (Rahmawati & Sartika, 2020). Hal ini dapat dijelaskan karena peningkatan lemak abdominal berhubungan dengan hipertrigliseridemia, penurunan kolesterol HDL dan ukuran partikel kolesterol LDL yang lebih kecil. Penumpukan sel lemak pada bagian abdominal dapat meningkatkan sekresi adipokin dan trigliserida yang kaya akan partikel VLDL secara berlebihan. Hal ini diikuti dengan peningkatan penyerapan asam lemak bebas oleh hati dan menstimulasi sekresi apo B-100 dan meningkatkan partikelnya dalam darah sehingga menyebabkan hipertrigliserida. Proses ini merupakan mekanisme khas yang terjadi pada kondisi Dislipidemia (Carr & Brunzell, 2004).

4. Hipertensi

Tingginya jumlah penderita yang mengalami hipertensi dan Dislipidemia secara bersamaan menunjukkan peningkatan kejadian sindrom metabolik yang menjadi faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung koroner (CVD), stroke dan penyakit arteri Koroner (CAD) (Jellinger *et al.*, 2012).

2.2.5 Komplikasi Dislipidemia

Komplikasi yang terjadi apabila Dislipidemia tidak ditangani diantaranya adalah penyakit serebrovaskular, stroke, aterosklerosis, jantung koroner dan kelainan peredaran darah lainnya (Faridah *et al.*, 2016). Kadar trigliserida yang sangat tinggi dapat menyebabkan pankreatitis akut, hepatosplenomegaly, paresthesia, perasaan sesak napas dan gangguan

kesadaran. Pada pasien dengan kadar LDL yang sangat tinggi dapat menimbulkan arkus kornea, xanthelasma pada kelopak mata dan xantoma pada daerah tendon achilles, siku dan lutut (PERKENI, 2019).

2.2.6 Patofisiologi Dislipidemia

Lipid yang ada dalam makanan akan diambil oleh sel enterosit di usus dan disatukan oleh *triglyceride-rich lipoprotein* (TRLs) menjadi kilomikron (CM), yang mengandung berbagai apolipoprotein termasuk apoB48. Setelah masuk ke dalam sirkulasi, CM mengantarkan asam lemak bebas ke jaringan adiposa, otot rangka dan jaringan lainnya (Purba *et al.*, 2023). Selanjutnya, CM mengalami lipolisis oleh lipoprotein-lipase (LPL) menjadi trigliserida (TG). ApoC-II dan apoA-V akan mengaktifkan LPL, sementara apoC-III akan menghambat kerja LPL. Beberapa *protein angiopoietin-like* (ANGPTL) seperti ANGPTL3 dan ANGPTL4, bersirkulasi dan menghambat kerja LPL dengan bantuan ANGPTL8 (Ramadan & Pramaningtyas, 2021).

Hepar akan meningkatkan sekresi *very low-density lipoprotein* (VLDL) dan beberapa partikel yang tidak dapat diubah termasuk apoB100. VLDL kemudian mengalami delipidasi menjadi *low-density lipoprotein* (LDL). Kadar TG yang tinggi akan menurunkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) karena peningkatan interaksi TG-rich HDL yang dimediasi oleh *cholesteryl ester-transfer protein* (CETP) sehingga menghasilkan ikatan yang lebih reaktif dengan *hepatic lipase* (HL) dan menyebabkan lipolisis pada interaksi tersebut yang menyebabkan penurunan kadar HDL. Sisa HDL dan apoA-1 akan dibersihkan dari sirkulasi melalui filtrasi glomerulus renal (Ramadan & Pramaningtyas, 2021).

HDL nascent (molekul awal HDL) diproduksi di hati dan usus dengan komponen utama yaitu apolipoprotein A-1 (apoA-1). Ukuran HDL meningkat ketika mengambil kolesterol. Selama proses transportasi, kolesterol yang terikat dengan apoA-1 berinteraksi dengan reseptor

spesifik pada permukaan sel makrofag di dinding arteri, yang mengakibatkan pelepasan (ekstrusi) kolesterol dan fosfolipid dari sel tersebut. HDL *nascent* mengalami modifikasi bertahap menjadi HDL 2 dan HDL 3, yang lebih lanjut memfasilitasi ekstrusi kolesterol dari makrofag melalui interaksi dengan reseptor spesifik (Setiadi & Halim, 2018).

Kolesterol dalam bentuk kolesterol ester diambil dari HDL di hati melalui reseptor spesifik dan kemudian diekskresi melalui empedu. Pada jalur lain, *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) memfasilitasi transfer *cholesteryl ester* (CE) dari HDL ke VLDL, IDL, dan LDL. VLDL diproduksi di hati dan mengandung banyak trigliserida yang akan diangkut ke jaringan perifer. Trigliserida diambil dari VLDL oleh lipase lipoprotein dan menghasilkan IDL yang dapat diambil kembali ke hati melalui reseptor LDL atau dimetabolisme lebih lanjut oleh lipase lipoprotein menjadi LDL. Trigliserida dari VLDL dan IDL juga dapat ditransfer ke HDL melalui CETP (Setiadi & Halim, 2018). LDL dapat diambil kembali oleh hati melalui reseptor LDL dan juga dapat mengalami modifikasi oleh oksidatif stres (SO). LDL yang telah teroksidasi dapat menembus dinding pembuluh darah dan diambil oleh reseptor *scavenger* di makrofag, membentuk sel busa yang kaya lipid dan akhirnya menyebabkan pembentukan plak aterosklerotik (Setiadi & Halim, 2018).

2.2.7 Tatalaksana Dislipidemia

Dalam manajemen Dislipidemia diperlukan strategi komprehensif untuk mengatur level lipid dan faktor metabolik lainnya seperti tekanan darah tinggi, diabetes dan kelebihan berat badan. Selain itu, faktor risiko penyakit kardiovaskular lainnya seperti merokok juga perlu diawasi. Pengelolaan Dislipidemia mencakup langkah-langkah pencegahan primer untuk mencegah timbulnya komplikasi penyakit kardiovaskular pada pasien dengan Dislipidemia seperti penyakit jantung koroner,

stroke, dan masalah aterosklerosis vaskular lainnya. Pencegahan sekunder juga diperlukan untuk mencegah komplikasi kardiovaskular lebih lanjut pada pasien yang telah menderita aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular yang jelas (Arsana *et al.*, 2015).

Pengelolaan pasien yang mengalami Dislipidemia melibatkan dua jenis terapi, yaitu terapi non-farmakologis dan farmakologis. Terapi non-farmakologis mencakup perubahan gaya hidup, seperti meningkatkan aktivitas fisik, menerapkan terapi nutrisi medis, mengurangi berat badan dan berhenti merokok. Sementara itu, terapi farmakologis melibatkan penggunaan obat anti-lipid (Arsana *et al.*, 2015). Rincian lebih lanjut mengenai kedua jenis terapi ini akan dijelaskan secara mendalam berikut ini.

2.2.7.1 Terapi Non Farmakologis

1. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik yang dapat dilakukan sebagai terapi adalah melakukan latihan setidaknya 30 menit dengan intensitas sedang untuk menurunkan berat badan sebanyak 4-7 kkal/menit dalam 4 sampai 6 kali seminggu, dengan pengeluaran minimal 200 kkal/hari. Kegiatan yang dilakukan dapat berupa jalan cepat, bersepeda dan berenang. Kegiatan tersebut dapat dilakukan minimal 10 menit dalam sehari. Selama aktivitas fisik, perlu diberi waktu istirahat agar program kegiatan ini dapat meningkatkan kepatuhan bagi pasien. Selain melakukan aerobik, aktivitas berupa penguatan otot juga dianjurkan minimal 2 kali dalam seminggu (PERKENI, 2021).

2. Terapi Nutrisi Medis

Pasien dewasa direkomendasikan untuk mengikuti pola makan rendah kalori yang terdiri dari buah-buahan dan

sayuran (≥ 5 porsi/hari), biji-bijian (≥ 6 porsi/hari), ikan dan daging tanpa lemak. Makanan kaya akan lemak seperti lemak jenuh, lemak trans dan kolesterol harus dibatasi, sedangkan makronutrien yang menurunkan kadar LDL-C harus mencakup tanaman stanol/sterol (2g/hari) dan serat larut air (10-25 g/hari) (PERKENI, 2021).

3. Berhenti Merokok

Merokok adalah faktor risiko utama terutama bagi penyakit jantung koroner, penyakit vaskular perifer serta stroke. Melalui percepatan pembentukan plak pada arteri koroner, merokok dapat berpotensi memicu pecahnya plak yang sangat berbahaya bagi individu dengan penyakit aterosklerosis koroner yang parah. Berbagai studi telah menunjukkan dampak negatif merokok terhadap tingkat K-HDL (kolesterol baik) serta rasio K-LDL/K-HDL (kolesterol jahat/dasar) termasuk juga pengaruh negatifnya terhadap lipid postprandial termasuk trigliserida. Berhenti merokok selama minimal 30 hari telah terbukti dapat signifikan meningkatkan tingkat K-HDL (PERKENI, 2021).

2.2.7.1 Terapi Farmakologis

Menurut PERKENI (2021) yang merujuk pada ATP III, ESC/EAS 2016, AACE/ACE 2017 dan ACC/AHA 2018 prinsip dasar dalam terapi farmakologi untuk Dislipidemia adalah untuk menurunkan risiko terkena penyakit kardiovaskular. Pilihan terapi dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Obat-obat hipolipidemik

Golongan obat	Efek terhadap lipid	Efek samping	Kontraindikasi
Statin	LDL ↓ 18-55% HDL ↑ 5-15% TG ↓ 7-30%	Miopati, peningkatan enzim di hati	Absolut: penyakit hati akut atau kronik Relatif: penggunaan Bersama obat tertentu
<i>Bille acid sequestrant</i>	LDL ↓ 15-30% HDL ↑ 3-5% TG tidak berubah	Gangguan pencernaan, flatulen, konstipasi, penurunan absorpsi obat lain	Absolut: Disbetalipoproteinemia TG > 400 mg/dL Relatif: TG > 200 mg/dL
Asam nikotinat	LDL ↓ 5-25% HDL ↑ 15-35% TG ↓ 20-50%	Flushing, gout, hiperglikemia, hyperuricemia, gangguan pencernaan, hepatotoksitas	Absolut: Penyakit liver kronik, penyakit gout yang berat Relatif: Diabetes, hyperuricemia, ulkus peptikum
Fibrat	LDL ↓ 5-20% HDL ↑ 10-20% TG ↓ 20-50%	Dispepsia, batu empedu, miopati	Absolut: Penyakit ginjal dan hati yang berat
Ezetemibe	LDL ↓ 10-18% Apo B ↓ 11- 16%	Pada umumnya dapat ditoleransi oleh pasien	Penyakit hati atau peningkatan enzim hati
Inhibitor PCSK9	LDL ↓ 48-71% Non HDL ↓ 49-58% Total K ↓ 36- 42% ApoB ↓ 42- 55%	Faringitis, influenza, ISK, diare, bronchitis, myalgia, gatal pada daerah suntikan	Belum ada data keamanan penggunaan obat ini untuk jangka Panjang (lebih dari 3 tahun)
Asam lemak omega-3	TG ↓ 27-45% Total K ↓ 7- 10% VLDL ↓ 20- 42% ApoB ↓ 4% Non-HDL ↓ 8- 14%	Peningkatan LDL-K, pemanjangan waktu perdarahan, peningkatan enzim hati, gangguan saluran cerna	Pasien yang mendapat terapi anti koagulan, gangguan fungsi hati

Sumber: (PERKENI, 2021)

1. Statin

Statin memiliki mekanisme kerja berupa mengurangi pembentukan kolesterol di hati dengan cara menghambat secara kompetitif kerja dari enzim HMG-Coa *reductase*.

Penurunan kadar kolesterol di dalam sel secara efektif meningkatkan reseptor LDL di permukaan sel hati yang berdampak pada peningkatan keluarnya kolesterol LDL dari darah. Hal ini mengakibatkan penurunan kadar LDL dan lipoprotein apo-B lainnya termasuk trigliserida. Mayoritas obat golongan statin diminum sekali sehari pada malam hari, karena produksi kolesterol dalam tubuh manusia bervariasi sepanjang hari dan mencapai puncaknya pada malam hari (Awad & Banach, 2018). Oleh karena itu, simvastatin akan bekerja secara optimal jika dikonsumsi pada saat malam hari. Pilihan obat statin yang tersedia di pasaran diantaranya simvastatin dengan rentang dosis 5-80 mg, atorvastatin 10-80 mg, rosuvastatin 5-40 mg, pravastatin 10-80 mg, Fluvastatin 20-40 mg (*extended release* 80 mg), lovastatin 10-40 mg (*extended release* 10-60 mg) dan pitavastatin 1-4 mg (PERKENI, 2021).

2. *Bile Acid Sequestrants*

Asam empedu dihasilkan oleh hati melalui sintesis dari kolesterol. Asam empedu kemudian dilepaskan ke saluran usus, tetapi sejumlah besar diantaranya akan dipulangkan kembali ke hati melalui penyerapan aktif di daerah ileum terminalis. Prinsip tindakan obat ini terletak pada pengurangan kadar kolesterol dengan menghambat penyerapan asam empedu oleh hati, yang pada dasarnya berasal dari kolesterol yang tersimpan di hati. Akibatnya, proses pemecahan kolesterol oleh hati tersebut akan mengakibatkan peningkatan aktivitas reseptor LDL, yang pada akhirnya akan mengurangi konsentrasi LDL-Kolesterol dalam sirkulasi darah. Tiga jenis obat pengikat asam empedu yaitu cholestyramine 4 gram setiap hari dan colestipol 2 gram 1-2 kali sehari ditingkatkan 2 gram 1-2 kali sehari dengan

interval 1-2 bulan, serta kelompok obat terbaru yaitu colsevelam 625 mg sebanyak 2 kali 3 tablet per hari (total 3,8 gram/hari) (PERKENI, 2021).

3. Asam Fibrat

Pilihan obat pada golongan asam fibrat meliputi gemfibrozil, bezafibrat, ciprofibrat, dan fenofibrat. Obat-obatan ini bertujuan untuk menurunkan kadar trigliserida dalam darah dan juga mengurangi produksi trigliserida di hati. Mekanisme aksi obat ini berfokus pada aktivasi enzim lipoprotein lipase yang berfungsi memecah trigliserida. Selain efek penurunan trigliserida, obat-obatan ini juga memiliki potensi meningkatkan tingkat kolesterol-HDL. Meningkatnya kolesterol-HDL diyakini terjadi melalui peningkatan apoprotein A-I dan A-II. Saat ini jenis obat yang tersedia di Indonesia secara luas adalah gemfibrozil dengan dosis 600 mg dua kali sehari dan fenofibrat dengan kisaran dosis 45-300 mg sekali sehari (PERKENI, 2021).

4. Asam Nikotinic (Niacin)

Obat ini diyakini beroperasi dengan menghambat enzim *hormone sensitive lipase* dalam jaringan adiposa yang pada akhirnya mengurangi jumlah asam lemak bebas dalam tubuh. Dalam darah, asam lemak bebas memiliki kemungkinan tertentu untuk diambil oleh hati dan digunakan dalam pembentukan VLDL. Pengurangan produksi VLDL oleh hati ini pada gilirannya akan menyebabkan penurunan dalam kadar trigliserida serta kolesterol-LDL dalam sirkulasi darah. Selain itu, pemberian asam nikotinic juga telah terbukti meningkatkan kadar kolesterol-HDL. Efek samping yang paling umum adalah *flushing*, yang ditandai dengan sensasi panas dan kemerahan pada wajah atau bahkan seluruh tubuh.

Dosis niacin bervariasi, berkisar antara 500-750 mg hingga 1-2 gram dan diberikan biasanya pada malam hari dalam bentuk pelepasan bertahap (*extended release*) (PERKENI, 2021). Alasan niacin diberikan pada malam hari adalah karena pada malam hari, produksi kolesterol oleh hati mencapai puncaknya. Dengan memberikan niacin dalam bentuk pelepasan bertahap, pada waktu ini obat dapat bekerja secara efektif saat tubuh sedang aktif memproduksi kolesterol. Selain itu, bentuk pelepasan bertahap juga membantu memperpanjang aksi obat dan melepaskan obat ke dalam tubuh secara perlahan-lahan sehingga memaksimalkan efektivitas obat (Muzakar *et al.*, 2010).

5. Ezetimibe

Obat dari kategori ezetimibe ini berfungsi dengan cara menghambat penyerapan kolesterol oleh usus halus. Kemampuannya dalam menurunkan kadar kolesterol LDL bersifat sedang (sekitar 15-25%). Pertimbangan utama penggunaan ezetimibe adalah untuk mengurangi tingkat kolesterol LDL, terutama pada pasien yang tidak bisa mentoleransi penggunaan statin. Selain itu, pertimbangan lain adalah menggunakannya bersama dengan statin untuk mencapai penurunan yang lebih signifikan dalam kadar kolesterol LDL (PERKENI, 2021).

6. Inhibitor PCSK9

Obat ini termasuk dalam kategori obat inovatif yang mendapatkan persetujuan dari FDA pada tahun 2015 dengan tujuan utama menurunkan kadar kolesterol LDL. Jenis obat ini adalah antibodi monoklonal yang bekerja untuk menonaktifkan *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9* (PCSK9). Fungsi utama PCSK9 adalah mengatur degradasi

reseptor LDL (LDLR), sehingga jika aksinya dihambat akan terjadi peningkatan ekspresi LDLR pada sel hati yang pada akhirnya mengurangi konsentrasi kolesterol LDL. Obat golongan ini diberikan melalui penyuntikan di bawah kulit. Terdapat dua jenis obat penghambat PCSK9 yang sudah tersedia di pasaran yaitu alirocumab dengan dosis 75 mg setiap dua minggu atau 300 mg setiap empat minggu dan evolocumab dengan dosis 140 mg setiap dua minggu atau 420 mg sekali sebulan (PERKENI, 2021).

7. Asam Lemak Omega-3 (Minyak Ikan)

Kelompok obat ini memiliki dampak utama dalam mengurangi kandungan trigliserida namun tidak menunjukkan dampak yang signifikan terhadap kadar kolesterol LDL dan HDL. Temuan dari penelitian-penelitian terbaru mengindikasikan bahwa asam lemak omega-3 tidak menghasilkan penurunan risiko penyakit kardiovaskular pada individu dengan sindrom metabolik atau penderita diabetes melitus (PERKENI, 2021).

8. Golongan Obat Terbaru

Sejumlah obat inovatif kini diperkenalkan sebagai bagian dari opsi pengobatan Dislipidemia dengan beberapa di antaranya masih dalam tahap penelitian. Golongan obat ini terdiri dari *inhibitor microsomal transfer protein (MTP)*, *thyroid hormone mimetic*, *apo B antisense oligonucleotide (mipomersen)* dan prosedur LDL apheresis (PERKENI, 2021).

2.3 Pisang Kepok

2.3.1 Taksonomi Pisang Kepok (*Musa paradisiaca* L.)

Kingdom dari pisang kepok adalah *Plantae* dengan Spesiesnya *Musa paradisiaca* L. taksonomi pisang kepok secara lengkap dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Taksonomi Pisang Kepok (*Musa paradisiaca* L.)

Kategori	Keterangan
Kingdom	<i>Plantae</i>
Divisi	<i>Spermatophyta</i>
Subdivisi	<i>Angiospermae</i>
Kelas	<i>Monocotyledonae</i>
Ordo	<i>Zingiberales</i>
Famili	<i>Musaceae</i>
Genus	<i>Musa</i>
Spesies	<i>Musa paradisiaca</i> L.



Gambar 7. Pisang Kepok Lampung (*Musa paradisiaca* L.)
(Dokumentasi Penelitian, 2021)

2.3.2 Morfologi Pisang Kepok

Tanaman pisang kepok (*Musa paradisiaca* L.) merupakan golongan tanaman monokotil tahunan berbentuk pohon yang tersusun atas batang semu. Batang semu ini terbentuk melalui penggabungan rapat dan teratur dari pelepah daun yang membentuk tumpukan. Pertumbuhan tanaman mengikuti pola percabangan simpodial di mana meristem ujung tumbuh

memanjang membentuk bunga dan akhirnya buah. Di bagian bawah batang pisang terdapat pembengkakan yang disebut bonggol, yang berfungsi sebagai umbi. Pucuk lateral, juga dikenal sebagai *sucker*, muncul dari kuncup pada bonggol ini dan kemudian tumbuh menjadi tanaman pisang mandiri. Umumnya buah pisang tidak memiliki biji atau mengalami partenokarpi (Bahri *et al.*, 2018).

Pisang kepok (*Musa paradisiaca L.*) merupakan kultivar pisang yang memiliki habitus herba dengan pelepah yang besar dan tingginya mencapai 3-14 meter. Pisang kepok memiliki daun yang lebar, tebal dan berwarna hijau tua. Pisang kepok memiliki jantung yang berwarna merah keunguan kusam pada bagian luar dan berwarna merah pada bagian dalam dengan bentuk membulat, tidak meruncing pada bagian ujungnya dan *spatha* menggulung ke arah punggung setelah membuka. Buahnya berwarna hijau kusam ketika masih muda dan berwarna kuning kusam ketika sudah masak (Mukhooyaroh & Hakim, 2020). Pisang kepok memiliki kulit kasar yang tebal dan berwarna kuning dengan bercak coklat tua, rasa dari pisang kepok adalah sedikit manis (Hapsari & Lestari, 2016).

Batang pohon pisang kepok (*Musa paradisiaca L.*) memiliki bentuk bulat silindris berlapis-lapis dan mengandung banyak air. Warna pada batang pohon pisang kepok adalah hijau muda sampai agak kecoklatan. Akar pada tanaman pisang kepok mempunyai sistem perakaran serabut yang tumbuh secara bertumpuk-tumpuk dengan warna kecoklatan dan sedikit keputihan. Daun tanaman pisang kepok cukup khas serta memiliki keunikan dikarenakan ukurannya yang cukup besar, lebar dan memanjang. Pada tengah daun terdapat tulang yang mengikuti bentuk daun yang memanjang. Saat daun pisang masih muda, tumbuhan pisang mempunyai warna hijau muda, seiring dengan pertumbuhan usia akan berubah menjadi warna hijau tua, tekstur pada daun pisang mudah robek dan kering. Ukuran pada daun pisang kurang lebih 2 meter dengan lebar

\pm 40 cm. Bunga pada tanaman pisang kepok memiliki warna kuning namun pada bagian luar terdapat lapisan kelopak berwarna merah sehingga dapat menutupi bagian dalamnya. Tanaman pisang kepok memiliki jantung yang berbentuk bulat dengan ujung meruncing yang tergulung ke arah bagian punggung setelah terbuka. Jantung pisang berwarna merah keunguan kusam pada bagian luar dan bercorak merah pada bagian dalam. Buah pada tanaman pisang yang masih muda memiliki warna hijau dan akan berubah menjadi kekuningan ketika buah masak (Sinta & Hasibuan, 2023).

Karakterisasi morfologi tanaman pisang kepok menurut Ambarita *et al.* (2015) secara lengkap dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Karakterisasi morfologi tanaman pisang kepok

No	Parameter	Karakter
1	Tinggi batang	≥ 3 m
2	Warna batang	Hijau
3	Bentuk pangkal daun	Kedua sisinya membulat
4	Warna punggung tulang daun	Hijau kekuningan
5	Panjang tangkai daun	31-60cm
6	Posisi tandan	Menggantung bersudut 45 derajat
7	Bentuk tandan	Spiral
8	Posisi buah	Lurus terhadap tangkai
9	Jumlah sisir per tandan	4-7
10	Jumlah buah per sisir	13-16
11	Panjang buah	≤ 15 cm
12	Bentuk buah	Lurus
13	Ujung buah	Runcing
14	Permukaan tangkai buah	Berbulu
15	Warna kulit buah belum masak	Hijau
16	Warna kulit buah masak	Kuning
17	Warna daging buah masak	putih

Sumber: (Ambarita *et al.*, 2015)

2.3.3 Kandungan Kulit Pisang Kepok (*Musa paradisiaca L.*)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Qomariyah pada tahun 2015, ditemukan bahwa kulit pisang mengandung aktivitas antioksidan tertinggi dibandingkan dengan bagian buah lainnya yaitu sebesar 94,25% pada konsentrasi 125 μ g/ml. Kulit pisang mengandung flavonoid dan fenolik yang merupakan antioksidan dan berfungsi sebagai

hepatoprotektor (Qomariyah, 2015). Penelitian sejenis yang dilakukan oleh Supriyanti *et al.* pada tahun 2015 menemukan bahwa aktivitas antioksidan pada kulit pisang kepok (*Musa paradisiaca L.*) adalah sebesar 95,14% berdasarkan kemampuannya menahan radikal bebas pada metode DPPH (Supriyanti *et al.*, 2015). Mekanisme menurunkan kolesterol dan K-LDL dari tannin yaitu dengan menghambat enzim HMG Co-A reduktase sehingga absorpsi lemak di usus berkurang. Tannin juga dapat mensekresikan asam empedu (Shodehinde & Oboh, 2013). Flavonoid dapat mengurangi akumulasi kolesterol di permukaan endotel pembuluh darah arteri sekaligus melindunginya dari kerusakan. Saponin dapat menghambat penyerapan kolesterol di usus dengan meningkatkan kerja serat dalam mengikat kolesterol (Yunarto *et al.*, 2019).

Kandungan pada kulit pisang kepok adalah saponin, alkaloid, flavonoid, steroid, tanin dan terpenoid. Kulit pisang kepok menunjukkan golongan aktivitas antioksidan yang kuat (Ulfa *et al.*, 2020). Tanin mampu menghambat enzim HMG-CoA reduktase dan meningkatkan ekskresi asam empedu sehingga peningkatan kolesterol total dapat dicegah (Berawi & Bimandama, 2018). Pada tanaman isoquinoline (berberine), alkaloid dapat menurunkan kolesterol sehingga mencegah aterosklerosis (Catapano *et al.*, 2016). Ikatan HMG-CoA dengan enzim HMG-CoA reduktase akan disaingi oleh flavonoid. Flavonoid pun mengaktifasi enzim sitokrom P450 sehingga meningkatkan produksi asam empedu, menghambat absorpsi dan mengganggu metabolisme lemak di intestinal (Ramadhan *et al.*, 2021).

2.4 Pelarut

2.4.1 Definisi dan Macam-macam Pelarut untuk Ekstraksi

Pelarut adalah suatu zat yang digunakan untuk melarutkan suatu zat lain. Penggunaan pelarut dengan berbagai tingkat kepolaran dapat mempengaruhi proses ekstraksi. Pelarut organik dapat dikelompokkan

menjadi tiga jenis berdasarkan tingkat konstanta dielektriknya yaitu pelarut polar, semipolar dan nonpolar. Kepolaran suatu pelarut dapat diukur dengan konstanta dielektrik, yang mencerminkan seberapa besar gaya tolak antara partikel bermuatan dalam molekul tersebut. Semakin tinggi nilai konstanta dielektrik semakin polar pelarutnya. Perbedaan dalam cara penggunaan pelarut selama proses ekstraksi dapat berdampak secara signifikan pada jumlah total senyawa bioaktif yang berhasil diekstraksi dalam campuran tersebut (Santoso *et al.*, 2012).

Menurut Saifudin (2014) banyak pelarut yang dapat digunakan dalam ekstraksi simplisia. Penjelasan secara lengkap mengenai pelarut apa saja yang dapat digunakan untuk ekstraksi dan cara menggunakannya dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Pelarut yang biasa digunakan pada ekstraksi dan penggunaannya

Pelarut	Konstanta dielektrik	Penggunaan
Heksana	2.02	Untuk mengekstraksi lemak. Untuk partisi paling awal terhadap larutan air atau heksana. Heksana tidak bercampur dengan metanol. Dengan rasio besar ke kecil (0-10%) dicampur etil asetat digunakan untuk fase gerak KLT dan kolom silika untuk memisahkan senyawa semi polar-non polar.
Benzena	2.28	<i>Karsinogenik</i> !!. Digunakan untuk pemisahan isomer-isomer yang memiliki cincin benzene, untuk tahap pemurnian. Lakukan di lemari asam/fumehood.
Toluen	2.38	Fase gerak KLT dicampur dengan methanol kadar rendah. Analisis KLT senyawa bercincin benzena.
Trietil amina	2.43	Bersifat basa lemak. Dicampur (1-5%) dalam kloroform-metanol atau heksana-etil asetat untuk menganalisis KLT beberapa alkaloid.
Etanol	25.3	Untuk ekstraksi awal simplisia baik sendiri atau dicampur dengan air kadar <30%
Metanol	33	Pelarut utama untuk ekstraksi simplisia. Campuran dengan aseton atau asetonitril untuk fase gerak fase terbalik. Rasio sangat kecil terhadap kloroform atau diklorometana untuk fase gerak KLT fase normal.
Asetonitril	36.6	Dalam bentuk campuran dengan air untuk fase gerak KLT fase terbalik dan HPLC
Kloroform	4.81	Untuk partisi terhadap air. Dicampur methanol kadar rendah (5-20%) untuk fase gerak KLT fase normal. Selalu larut dengan metanol berapapun kadarnya. Cukup toksik. Direkomendasikan diganti dengan diklorometana untuk kromatografi kolom adapun KLT tidak masalah. Dalam bentuk terdeuteronasi pelarut

		yang bersih untuk kebanyakan senyawa semi polar-non polar.
Eter (dimetil eter)	5.0	Toksik dan anestetik. Jika terpaksa digunakan dengan rasio 1-4 terhadap heksana digunakan sebagai fase gerak untuk pemurnian dan pemisahan dengan KLT. Dilakukan di lemari asam.
Etil asetat	6.02	Untuk partisi cair-cair dengan air. Dilakukan setelah heksana (0-100%) untuk fase gerak kromatografi kolom. Dicampur dengan kloroform atau diklorometana untuk kromatografi kolom senyawa-senyawa non polar. Dilakukan sebelum campuran heksana-etil asetat.
Asam asetat	6.15	Sedikit mengasamkan fase gerak pada KLT pemisahan halus
Air	80	Pengekstraksi polar, membuat infusa, membuat dekokta. Dalam bentuk terdeuteron sebagai pelarut NMR

Sumber: (Saifudin, 2014)

2.4.2 Pemilihan Pelarut untuk Ekstraksi

Kandungan metabolit yang terkandung dalam ekstrak tanaman sangat dipengaruhi oleh metode dan kepolaran pelarut yang digunakan saat ekstraksi. Variasi dalam kepolaran pelarut dapat mempengaruhi sejumlah faktor termasuk jumlah ekstrak yang dihasilkan, komposisi fitokimia dari ekstrak serta hasil uji aktivitasnya. Jenis pelarut pengekstraksi mempengaruhi jumlah senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak sesuai konsep *like dissolve like*, sehingga senyawa yang bersifat polar akan memiliki kecenderungan terekstrak oleh pelarut polar dan sebaliknya senyawa aktif yang bersifat non polar akan terekstrak oleh pelarut non polar (Yulianti *et al.*, 2020). Pada penelitian yang dirujuk oleh Purwanto pada tahun 2017 menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan tertinggi diperoleh dari ekstraksi menggunakan pelarut polar (85,95%), semi polar (74,49%) dan pelarut non polar (51,82%) (Purwanto *et al.*, 2017).

Ekstraksi adalah suatu cara untuk memisahkan campuran beberapa zat menjadi komponen-komponen yang terpisah. Terdapat 2 syarat agar pelarut dapat digunakan di dalam proses ekstraksi yaitu pelarut tersebut harus merupakan pelarut terbaik untuk bahan yang akan diekstraksi dan pelarut tersebut harus dapat terpisah dengan cepat setelah pengocokan.

Dalam pemilihan pelarut yang harus diperhatikan adalah toksisitas, ketersediaan, harga, sifat tidak mudah terbakar, rendahnya suhu kritis, dan tekanan kritis untuk meminimalkan biaya operasi serta reaktivitas (Kurniawati, 2019).

Etanol merupakan pelarut yang bersifat polar dan merupakan pelarut yang serba guna dan sangat baik digunakan sebagai ekstraksi awal. Sifat polar dari pelarut etanol memungkinkannya untuk menembus dinding sel, memfasilitasi difusi ke dalam sel dan menarik senyawa bioaktif lebih cepat (Yulianti *et al.*, 2020). Sebagian besar metabolit sekunder memiliki sifat semi-polar sehingga larut dalam pelarut organik. Metanol merupakan pelarut organik yang paling polar. Kebanyakan metabolit yang larut metanol adalah senyawa glikosida yang mengikat satu atau lebih molekul gula heksosa/pentose, sedangkan untuk monoterpene dan seskuiterpen masih mampu larut dalam metanol (Saifudin, 2014).

Pemilihan pelarut adalah tahap penting dalam ekstraksi karena jenis pelarut yang digunakan mempengaruhi jenis bahan aktif yang berhasil diekstraksi. Setiap pelarut memiliki tingkat selektivitas yang berbeda dalam melarutkan berbagai jenis bahan yang diekstraksi. Perry (1984) menyatakan bahwa syarat pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi adalah sebagai berikut:

- a. Kelarutan dan selektivitas yang tinggi terhadap *solute*: Pelarut harus mampu melarutkan sebanyak mungkin komponen yang diinginkan dan menghilangkan sebanyak mungkin komponen pengotor.
- b. Reaktivitas: Pelarut tidak berpengaruh pada komposisi kimia ekstrak.
- c. *Inert* terhadap bahan baku, tidak berinteraksi dengan komponen yang diekstrak.
- d. Sulit terbakar.
- e. Tidak menyebabkan terbentuknya emulsi.
- f. Tidak beracun.
- g. Aman lingkungan.

- h. Tidak korosif.
- i. Memiliki viskositas rendah sehingga mudah diaplikasikan.
- j. Stabil secara termal dan kimia.
- k. Memiliki viskositas yang relatif rendah.
- l. Memiliki titik didih yang rendah sehingga mudah diuapkan.
- m. Mudah didapat, tersedia dalam jumlah yang besar dan murah.

2.5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley

2.5.1 Taksonomi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley

Menurut Handayaningsih (2006), klasifikasi dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Taksonomi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley

Kategori	Keterangan
Kingdom	<i>Animalia</i>
Filum	<i>Chordata</i>
Subfilum	<i>Vertebrata</i>
Kelas	<i>Mammalia</i>
Ordo	<i>Rodentia</i>
Subordo	<i>Sciurognathi</i>
Famili	<i>Muridae</i>
Genus	<i>Rattus</i>
Spesies	<i>Rattus norvegicus</i>
Galur/Strain	Sprague Dawley

Sumber: (Handayaningsih, 2006)



Gambar 8. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley (Animal Lab, 2012)

2.5.2 Sifat dan Morfologi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Galur tikus yang umum digunakan sebagai penelitian adalah galur Sprague Dawley karena tikus dengan galur ini dapat berkembang biak

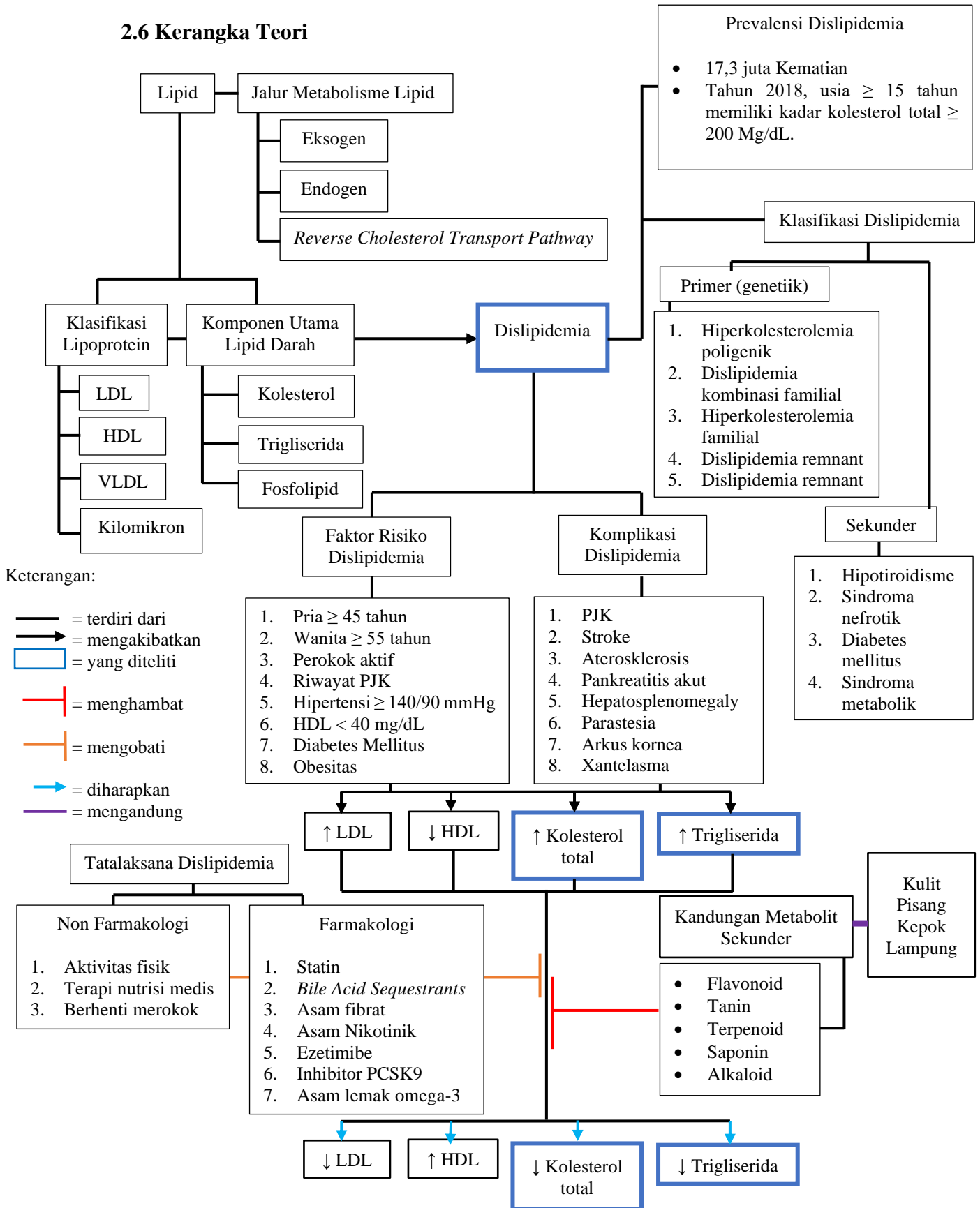
dengan cepat, relatif mudah ditangani, memiliki sikap tenang dan merespon dengan baik terhadap percobaan menggunakan indikator kolesterol (Sujarwanta *et al.*, 2015). Sifat dan morfologi tikus putih Galur Sprague Dawley secara lengkap dapat dilihat pada tabel 10.

Tabel 10. Sifat dan Morfologi Tikus Putih Galur Sprague Dawley

Tikus Dewasa	
Berat Jantan	300-500 gram
Berat Betina	250-300 gram
Masa hidup	2.5-3 tahun
Suhu tubuh	37.5 ⁰ C
Tingkat metabolisme dasar (400 g tikus)	35 kcal/24 jam
Jumlah kromosom (diploid)	42
Masa pubertas	50 ± 10 hari
Kehamilan	21-23 hari
Jumlah anak	8-14
Berat lahir	5-6 gram
Penyapihan	21 hari
Konsumsi makanan /24 jam	5 g/100gBB
Konsumsi air /24 jam	8-11 mL/100gBB
Kardiovaskular	
Tekanan darah	
Sistolik	116 mmHg
Diastolik	90 mmHg
Denyut jantung	300-500 kali/menit
Curah jantung	50 mL/menit
Volume darah	6 mL/100gBB
Pernafasan	
Pernafasan/menit	85 kali
Volume tidal	1.5 mL
Luas permukaan alveolar (400 g tikus)	7.5 m ²
Ginjal	
Volume urin /24 jam	5,5 mL/100gBB
Ekskresi Na ⁺ /24 jam	1,63 mEq/100gBB
Ekskresi K ⁺ /24 jam	0,83 mEq/100gBB
Osmolaritas urin	1659 mOsm/kgH ₂ O
pH urin	7,3-8,5
Analit serum	
Glukosa	115 ± 16,9 mg/dL (jantan)
Kreatinin	0,70 ± 0,11 mg/dL (jantan)
Lemak	
Kolesterol total	10-54 mg/dL
Trigliserida	26-145 mg/dL
LDL	7-27,2 mg/dL
HDL	≥35 mg/dL

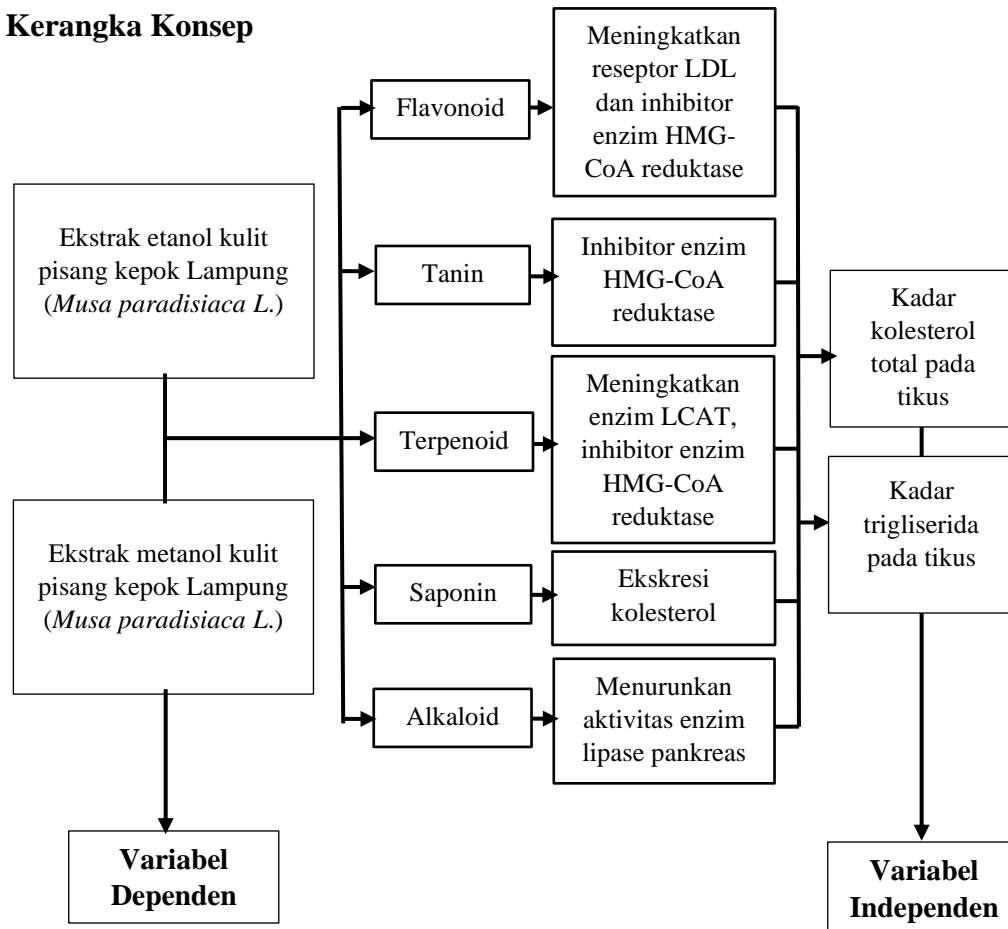
Sumber: (Otto *et al.*, 2015)

2.6 Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian merupakan jawaban atau dugaan sementara terhadap rumusan masalah penelitian yang harus diuji kebenarannya. Berdasarkan hal tersebut maka hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. **H₀** = Pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol **tidak mampu** mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak.
- H₁** = Pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol **mampu** mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus

putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak

2. **H₀** = Pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut metanol **tidak mampu** mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak
H₁ = Pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut metanol **mampu** mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak
3. **H₀** = **Tidak terdapat** perbedaan efek pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol dan metanol dibandingkan obat simvastatin terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak
H₁ = **Terdapat** perbedaan efek pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol dan metanol dibandingkan obat simvastatin terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan pola *post-test only control group design*. Penentuan sampel penelitian ini dilakukan secara acak, yaitu semua kelompok kontrol dan eksperimen akan dianggap sama pada saat sebelum diberikan perlakuan. Setelah perlakuan selesai diberikan maka akan dilakukan pengukuran atau observasi (*post-test*). Pada akhir penelitian, peneliti membandingkan kelompok kontrol dan kelompok eksperimen berdasarkan data yang diperoleh (Sugiyono, 2012). Penelitian ini menggunakan subjek peneliti berupa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague dawley berumur 8-12 minggu yang dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni sampai dengan Agustus 2021 di Animal House dan Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan ekstrak kulit pisang kepok Lampung dan uji fitokimia dilakukan di Laboratorium Botani dan Laboratorium Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung. Uji sampel darah dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang berusia 8-12 minggu dengan berat badan 200-250gram dan didapatkan dari Institut Pertanian Bogor (IPB).

3.3.2 Sampel Penelitian

Besar sampel dihitung dengan metode rancangan acak lengkap menggunakan rumus Federer sebagai berikut.

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

Keterangan:

n = jumlah sampel atau jumlah pengulangan setiap kelompok

t = jumlah kelompok perlakuan

Berdasarkan rumus diatas, dapat diperoleh estimasi besar sampel sebanyak:

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

Berdasarkan hasil perhitungan di atas, jumlah sampel yang diperlukan pada tiap kelompok penelitian adalah sebanyak 4 ekor tikus.

Namun, untuk mengantisipasi terjadinya *drop out* ditengah penelitian akibat tikus sakit atau mati maka dilakukan koreksi besar sampel dengan menggunakan rumus:

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

Keterangan:

N = besar sampel koreksi

n = besar sampel awal

f = perkiraan proporsi drop out sebesar 10%

sehingga:

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

$$N = \frac{4}{1-0,1}$$

$$N = \frac{4}{0,9}$$

$$N = 4,44 = 5 \text{ (pembulatan ke atas)}$$

Didapatkan besar sampel minimum setiap kelompok adalah 5 dan jumlah kelompok yang digunakan adalah 5 kelompok sehingga penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur Sprague Dawley. Kelompok penelitian ini yaitu kelompok kontrol normal (tanpa perlakuan), kelompok kontrol positif (induksi diet tinggi lemak), kelompok kontrol negatif (induksi diet tinggi lemak dan simvastatin), kelompok perlakuan 1 (induksi diet tinggi lemak dan ekstrak kulit pisang kepok Lampung dengan pelarut etanol), dan kelompok perlakuan 2 (induksi diet tinggi lemak dan ekstrak kulit pisang kepok Lampung dengan pelarut metanol).

3.4 Kriteria Sampel

3.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi penelitian ini adalah:

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
2. Berjenis kelamin jantan.
3. Berusia 8 - 12 minggu.
4. Berat badan 200-250 gram.
5. Sehat (tidak tampak sakit, rambut tidak rontok dan tidak tampak kusam, gerak dan aktifitas aktif).

6. Tidak memiliki kelainan anatomis bawaan atau didapat.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah:

1. Penurunan berat badan > 10% setelah masa adaptasi di laboratorium.
2. Mati selama masa perlakuan.
3. Tikus yang tidak dapat diambil sampel darahnya.

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat Penelitian

Adapun alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu:

1. Sonde lambung 10 cm
2. *Sputit* oral 3 cc
3. Alat otopsi (skapel, pinset sirurgis dan anatomis, gunting bedah)
4. *Hand scoon*
5. Masker
6. Sarung tangan
7. Neraca elektronik
8. Timbangan
9. Kandang tikus
10. Tempat makan tikus
11. Botol minum tikus
12. Sekam
13. Label
14. Tabung EDTA
15. Lemari pendingin
16. Gunting
17. Oven
18. Mesin penggiling
19. Pengayak
20. *Beaker glass*
21. Toples

22. Pengaduk
23. Plastik wrap
24. *Erlenmeyer*
25. Kertas saring
26. Corong *glass*
27. *Rotatory*
28. Evaporator
29. Botol kaca
30. Kamera untuk dokumentasi

3.5.2 Bahan Penelitian

Adapun bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu:

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley
2. Kulit pisang kepok Lampung
3. Etanol
4. Metanol
5. Akuades
6. Pakan standar (BR-2 *Comfeed*)
7. Obat antiDislipidemia (simvastatin)
8. Pakan tinggi lemak berupa kuning telur bebek
9. Air mineral sebagai minum tikus
10. Reagen pemeriksaan kolesterol total dan trigliserida
11. Eter

3.6 Identifikasi Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.6.1 Variabel Penelitian

3.6.1.1 Variabel Bebas (Independent Variabel)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol dan pelarut metanol yang diberikan kepada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley selama 30 hari.

3.6.1.2 Variabel Terikat (Dependent Variable)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar kolesterol total dan kadar trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak.

3.6.2 Definisi Operasional

Definisi operasional mengenai variabel *independent* dan variabel *dependent* dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 11. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala	Hasil Ukur
Variabel Independent					
1	Ekstrak kulit pisang kepok Lampung (<i>Musa paradisiaca</i> L.) dengan pelarut etanol dan pelarut metanol	Pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung dengan pelarut etanol dan pelarut metanol yang telah diproses secara maserasi kepada tikus putih dengan dosis 50 mg/kg/BB selama 30 hari	Neraca dan sput 1 cc	Kategorik (nominal)	Pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung dengan pelarut etanol dan metanol kepada tikus putih dengan dosis 50 mg/kg/BB selama 30 hari yang dibagi menjadi: KN = kelompok kontrol normal K+ = kelompok induksi diet tinggi lemak K- = kelompok induksi diet tinggi lemak + simvastatin P1 = kelompok induksi diet tinggi lemak + ekstrak kulit pisang kepok Lampung dengan pelarut etanol P2 = kelompok induksi diet tinggi lemak + ekstrak kulit pisang kepok Lampung dengan pelarut metanol
Variabel Dependent					
1	Kadar kolesterol total	Kadar kolesterol total diperiksa menggunakan metode CHOD-PAP	Fotometer	Numerik (Interval)	Data (mg/dL)

2	Kadar trigliserida	Kadar kolesterol total diperiksa menggunakan metode GOPAP	Fotometer	Numerik (Interval)	Data (mg/dL)
---	--------------------	---	-----------	--------------------	--------------

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Etika Penelitian (*Ethical Clearance*)

Pada penelitian ini *Ethical Clearance* telah disetujui dengan bukti dikeluarkannya surat dengan nomor 1518/UN26.18/PP.05.02.00/2021 oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penelitian ini melewati proses *informed consent* yang berisi kerahasiaan informasi terkait hal-hal penelitian yang terdiri atas prinsip 3R yaitu *replacement*, *reduction* dan *refinement* dengan penjelasan sebagai berikut:

a. *Replacement* (Menggantikan)

Replacement merupakan strategi pengurangan penggunaan hewan coba dengan memprioritaskan pemakaian hewan seperti tikus atau mencit dalam jumlah yang minimal atau jika memungkinkan, menggunakan metode *in vitro* (seperti kultur sel atau jaringan) atau simulasi komputer untuk menguji hipotesis (Kemenkes RI, 2017). Alasan pemilihan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) dalam penelitian ini adalah karena pengukuran kadar profil *lipid* membutuhkan jumlah darah yang cukup banyak sekitar 2-3 mL dan karena sifat yang dimiliki oleh tikus putih sendiri yaitu memiliki metabolisme yang sama dengan manusia yaitu peka terhadap lemak, lebih mudah untuk dipelihara dan dapat berkembang biak dengan cepat.

b. *Reduction* (Pengurangan)

Reduction merupakan strategi dalam pengembangan untuk meminimalkan jumlah hewan yang digunakan sambil tetap memastikan keakuratan data yang dihasilkan (Kemenkes RI, 2017).

Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan rumus Federer sebagai dasar penelitian untuk menentukan jumlah sampel minimum yang diperlukan.

c. *Refinement* (Memperhalus)

Refinement adalah proses penyesuaian atau perbaikan dalam pengujian agar meminimalkan atau mengurangi ketidaknyamanan atau rasa sakit pada hewan percobaan. Menurut Kemenkes RI (2017), perlakuan yang diberikan harus sesuai dengan asas *animal welfare* sesuai 5 *Freedoms* (5 F) yaitu:

1. *Freedom from hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan haus), dengan memberikan hewan coba pakan standar dan air minum ad libitum setiap harinya.
2. *Freedom from pain* (bebas dari rasa nyeri), dengan menggunakan 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 untuk mengurangi rasa nyeri.
3. *Freedom from distress and feeling discomfort* (bebas dari stres dan rasa tidak nyaman), dengan cara memberikan waktu aklimatisasi selama tujuh hari agar hewan coba dapat beradaptasi dengan lingkungan baru sebelum diberi perlakuan, mengganti serbuk kayu dan membersihkan kandang setiap tiga hari sekali.
4. *Freedom from injury and diseases* (bebas dari luka dan penyakit), dengan cara menyediakan kandang yang ditutup dengan penutup dari kawat berukuran 50 cm x 40 cm x 20 cm dan menjauhkan hewan coba dari benda-benda tajam yang dapat menyebabkan cedera.
5. *Freedom to express their normal behavior* (bebas mengekspresikan tingkah laku alamiah), dengan cara membatasi jumlah tikus di setiap kandangnya berjumlah tiga sampai empat ekor dan ditempatkan di kandang yang dialasi dengan serbuk kayu supaya tikus dapat merasa

nyaman dalam mengekspresikan tingkah lakunya seperti makan, minum, tidur dan beraktivitas di dalam kandang.

3.7.2 Pemilihan Tikus

Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan galur Sprague Dawley (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan coba. Tikus dipilih karena memiliki metabolisme yang mirip dengan manusia dan memiliki perilaku yang tenang sehingga mudah ditangani. Tikus yang digunakan merupakan tikus jantan berusia 8-12 minggu dengan berat badan 200-250 gram. Kriteria pemilihan ini bertujuan untuk memastikan bahwa organ tikus sudah berfungsi dengan baik dan untuk meminimalisir pengaruh hormonal dan kehamilan pada hasil penelitian.

3.7.3 Upaya Penelitian Sesuai Protokol Kesehatan

Penelitian ini dilakukan pada masa COVID-19 sehingga setiap kegiatan luring dilakukan dengan menggunakan protokol kesehatan sesuai dengan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/382/2020 seperti memakai masker, menjaga jarak, mencuci tangan, menjauhi kerumunan dan melakukan vaksinasi COVID-19 (Kemenkes RI, 2020).

3.7.4 Aklimatisasi Tikus

Tikus diaklimatisasi selama 7 hari sebelum diberikan perlakuan di kandang pemeliharaan *animal house*. Tikus dibagi ke dalam 5 kelompok dengan setiap kandang terdiri dari 5 ekor tikus. Selama proses ini, tikus diberi pakan standar jenis BR-2 *Comfeed* yang mengandung protein kasar 19% dan lemak kasar 5% sebanyak 20 gram/ekor/hari serta air minum berupa akuades secara per *oral ad libitum* dengan wadah terpisah dan diganti setiap hari untuk menjaga kesehatan tikus. Setiap 3 hari sekali dilakukan pembersihan kandang tikus dengan melakukan penggantian sekam. Pada hari ke-8 berat badan tikus ditimbang untuk menentukan pemberian dosis ekstrak.

3.7.5 Pembuatan Ekstrak Kulit Pisang Kepok Lampung

Pada proses pembuatan ekstrak kulit pisang kepok Lampung melewati beberapa tahap sebagai berikut:

a. Pengumpulan Bahan

Simplisia yang digunakan pada penelitian ini adalah kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) yang diperoleh dari limbah produksi industri rumahan yaitu Toko Keripik Pisang Tunas Metro Lampung.

b. Pembuatan Simplisia

Kulit pisang yang sudah didapatkan sebanyak $\pm 6-7$ kg dilakukan sortasi basah untuk memisahkan kulit pisang yang masih layak digunakan dengan yang busuk. Langkah selanjutnya adalah kulit pisang dicuci sampai kotorannya hilang, kemudian dipotong kulit pisang yang sudah bersih menjadi bagian-bagian kecil, selanjutnya dilakukan pengeringan selama 10 hari di bawah sinar matahari dan dioven pada suhu 50°C selama 1 hari. Simplisia selanjutnya dihaluskan menggunakan blender dan diayak untuk memperoleh serbuk halus.

c. Pembuatan ekstrak

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan proses maserasi. Serbuk simplisia kulit pisang kepok Lampung direndam dalam pelarut etanol dan pelarut metanol secara terpisah dengan perbandingan 500 gram simplisia untuk setiap 2 liter pelarut. Setelah direndam selama 1x24 jam, ekstrak disaring dan dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C hingga menjadi ekstrak kental (Mustofa *et al.*, 2021).

d. Perhitungan konsentrasi tiap larutan

Konsentrasi tiap larutan didapatkan dengan cara:

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

1. Pelarut etanol

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

Massa piknometer = 15,5792 g

Massa ekstrak kulit pisang kepok Lampung = 1,0176 g

Volume ekstrak kulit pisang kepok Lampung dalam piknometer
= 10mL

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

$$C = \frac{10,176 \text{ g}}{10 \text{ mL}}$$

$$C = 1,0176 \text{ g/mL}$$

$$C = 1017,6 \text{ mg/mL}$$

Sehingga didapatkan konsentrasi larutan ekstrak kulit pisang
kepok Lampung dengan pelarut etanol sebesar 1017,6 mg/mL

2. Pelarut metanol

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

Massa piknometer = 15,5792 g

Massa ekstrak kulit pisang kepok Lampung = 8,4234 g

Volume ekstrak kulit pisang kepok Lampung 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 Lampung dengan pelarut metanol sebesar 842,34 mg/mL

- e. Perhitungan dosis ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*)

Berikut adalah perhitungan dosis ekstrak kulit pisang kepok yang diberikan kepada tikus:

Dosis yang dibutuhkan = 50 mg/kgBB/hari

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

Dosis yang diberikan kepada tiap tikus = 50 mg/kg x 0,2 kg = 10 mg/hari

Berat jenis larutan ekstrak kulit pisang kepok = 842,34 mg/mL.

Konversi dari mg ke mL

$$\rho_1 = \rho_2$$

$$m_1/v_1 = m_2/v_2$$

$$842,34 \text{ mg}/1 \text{ mL} = 10 \text{ mg}/v_2$$

$$v_2/\text{mL} = 10 \text{ mg}/842,34 \text{ mg}$$

$$v_2 = 0,0118 \text{ mL}$$

$$v_2 = 0,0118 \text{ mL}$$

Dosis yang dibutuhkan oleh tiap tikus adalah 0,01 mL ekstrak pekat.

Pengenceran untuk menghasilkan larutan 1%

$$M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$100\% \times V_1 = 1\% \times 100 \text{ mL}$$

$$V_1 = 1 \text{ mL}$$

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

Dosis yang dibutuhkan adalah 0,01 mL ekstrak pekat sehingga yang diberikan ke subyek penelitian sebesar 1 mL larutan hasil pengenceran (konsentrasi 1%) per tikus per hari.

3.7.6 Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan secara kualitatif di Laboratorium Kimia Organik FMIPA Universitas Lampung. Uji fitokimia dilakukan bertujuan untuk mengetahui senyawa yang dikandung dalam ekstrak kulit pisang kepok Lampung. Senyawa yang diuji adalah alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid dan tanin. Prosedur uji fitokimia secara lengkap dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 12. Prosedur Uji Fitokimia

Jenis Uji	Definisi	Skala
Alkaloid	0,5 mL sampel + 5 tetes kloroform + 5 tetes pereaksi Mayer (1 g KI dilarutkan dalam 20 mL aquadest, ditambahkan 0,271 g HgCl ₂ hingga larut	Warna larutan putih kecoklatan
Flavonoid	0,5 mL sampel + 0,5 g serbuk Mg + 5 mL HCL pekat (tetes demi tetes)	Warna larutan merah atau kuning, ada busa
Saponin	0,5 mL sampel + 5 mL aquadest, 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

Sumber: (Mustofa *et al.*, 2021)

3.7.7 Pembuatan Diet Tinggi Lemak

Pakan yang digunakan adalah kuning telur bebek karena mengandung 17 gram protein, 35 gram lemak, 884 mg/100 gram kolesterol. Pakan tinggi lemak diberikan dengan dosis 2 mL setiap pagi hari selama 30 hari menggunakan sonde lambung untuk satu ekor tikus. Pakan tinggi lemak diberikan kepada semua kelompok kecuali kelompok kontrol normal (Pramesti & Widyastuti, 2014).

3.7.8 Pemberian Obat AntiDislipidemia

Dosis simvastatin yang diberikan kepada manusia adalah 10 mg/hari dan dosis simvastatin yang telah dikonversi untuk tikus putih adalah 0,18 mg/hari/ekor. Hasil dari konversi $0,018 \times 10$ mg/hari/ekor adalah 0,18

mg/hari/ekor dan dibulatkan menjadi 0,2 mg/hari/ekor. Tablet simvastatin 10 mg sebanyak 2 tablet dilarutkan dengan Carboxymethyl cellulose (CMC) Na 1% dalam labu ukur 100 mL. Setelah larut maka didapatkan konsentrasi larutan 0,2 mg/mL, sehingga simvastatin yang diinduksikan ke tikus sebanyak 1 mL yang sama saja mengandung 0,2 mg simvastatin (Sagay *et al.*, 2019; Mustofa *et al.*, 2018).

3.7.9 Pemberian Ekstrak Kulit Pisang Kepok Lampung dan Diet Tinggi Lemak

Pemberian perlakuan dilakukan berdasarkan kelompok dapat dilihat pada tabel 13.

Tabel 13. Pemberian Perlakuan Pada Setiap Kelompok

Kelompok	Perlakuan
Kelompok KN	Kelompok kontrol normal. Minggu pertama diaklimatisasi. Minggu ke-2 hingga minggu ke-5 diberi pakan standar jenis BR-2 Comfeed sebanyak 20 gram/ekor/hari dan minum akuades ad libitum.
Kelompok K+	Kelompok kontrol positif. Minggu pertama diaklimatisasi. Minggu ke-2 hingga minggu ke-5 diberi pakan standar jenis BR-2 Comfeed sebanyak 20 gram/ekor/hari, minum akuades ad libitum, dan diet tinggi lemak dosis 2 mL/200 gramBB/ekor/hari pada pagi hari dengan sonde lambung.
Kelompok K-	Kelompok kontrol negatif. Minggu pertama diaklimatisasi. Minggu ke-2 hingga minggu ke-5 diberi pakan standar jenis BR-2 Comfeed sebanyak 20 gram/ekor/hari, minum akuades ad libitum, dan diet tinggi lemak dosis 2 mL/200 gramBB/ekor/hari pada pagi hari dengan sonde lambung. dan Simvastatin dosis 0,18mg/200gBB/hari, selama 30 hari.

Kelompok P1	Kelompok perlakuan 1. Minggu pertama diaklimatisasi. Minggu ke-2 hingga minggu ke-5 diberi pakan standar jenis BR-2 Comfeed sebanyak 20 gram/ekor/hari, minum akuades ad libitum, diet tinggi lemak dosis 2 mL/200 gramBB/ekor/hari pada pagi hari dengan sonde lambung, dan ekstrak kulit pisang kepok Lampung (<i>Musa paradisiaca L.</i>) dengan pelarut etanol dosis 50 mg/kgBB/hari pada sore hari dengan sonde lambung.
Kelompok P2	Kelompok perlakuan 2. Minggu pertama diaklimatisasi. Minggu ke-2 hingga minggu ke-5 diberi pakan standar jenis BR-2 Comfeed sebanyak 20 gram/ekor/hari, minum akuades ad libitum, diet tinggi lemak dosis 2 mL/200 gramBB/ekor/hari pada pagi hari dengan sonde lambung, dan ekstrak kulit pisang kepok Lampung (<i>Musa paradisiaca L.</i>) dengan pelarut metanol dosis 50 mg/kgBB/hari pada sore hari dengan sonde lambung.

3.7.10 Terminasi dan Pengambilan Sampel

Proses terminasi dilakukan dengan pemberian inhalasi eter sebagai anestesi. Sampel darah diambil pada hari 31 perlakuan secara *intracardial* dengan teknik pembedahan dislokasi servikal sebanyak 2 mL dan disimpan dalam tabung EDTA yang diberi label. Sampel darah disimpan dalam kotak pendingin sebelum dilakukan tes darah di laboratorium (Mustofa *et al.*, 2020; Mustofa *et al.*, 2024).

3.7.11 Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida

Pengujian sampel darah dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Provinsi Lampung. Sampel darah kemudian disentrifugasi selama 10 menit untuk memisahkan menggunakan mikropipet dan disimpan dalam *microtube*.

a. Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total

Metode yang digunakan adalah *Cholesterol Oxidase Peroxidase Aminoantypirin* (CHOD-PAP) dengan cara penambahan 10 µl serum darah ke dalam 1000 µl reagen. Kemudian, campuran tersebut diaduk hingga homogen dan diinkubasi selama 10 menit pada 37°C.

Pengukuran kadar kolesterol total menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 500 nm dalam 1 jam (Mustofa *et al.*, 2021; Nugraheni *et al.*, 2020).

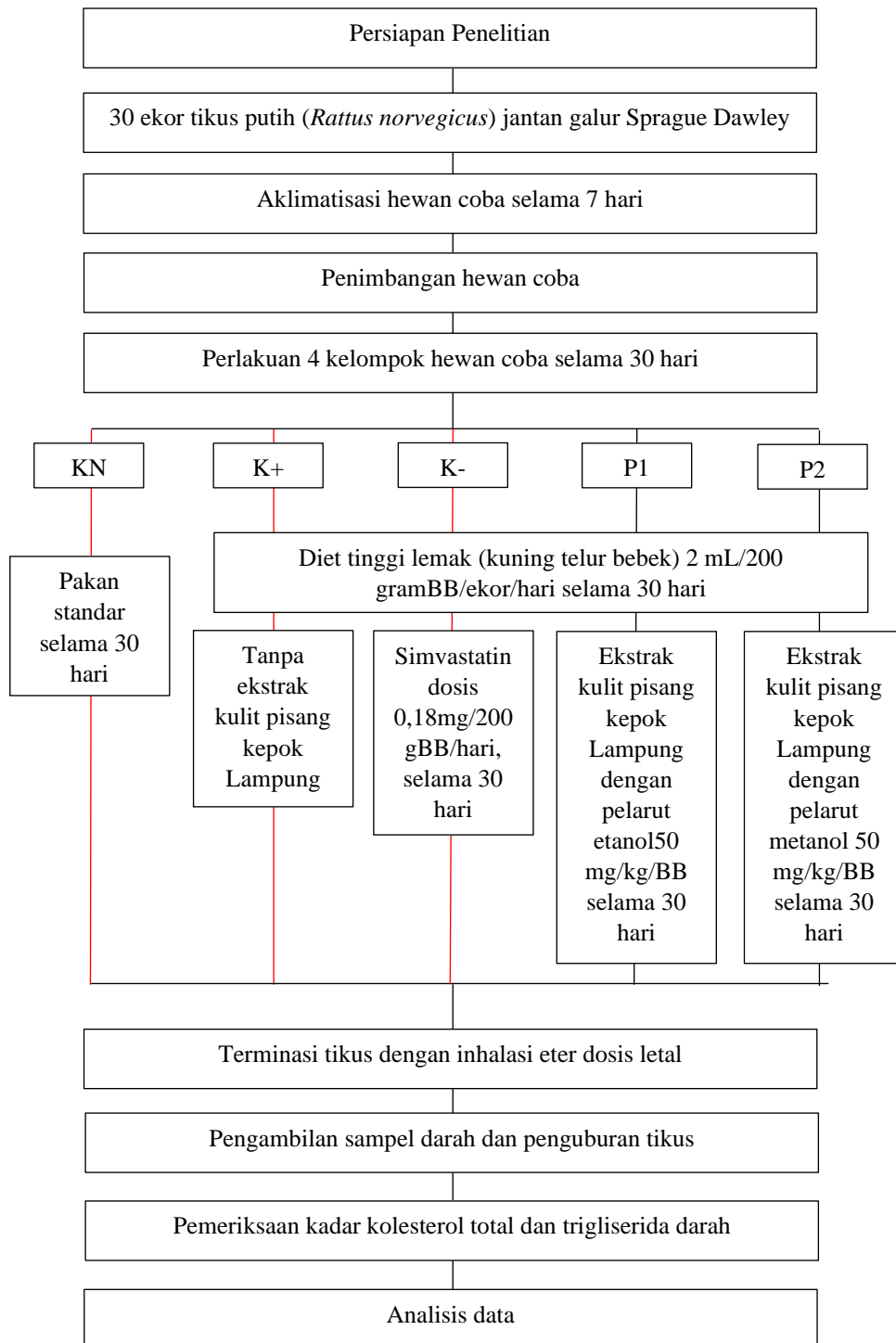
b. Pemeriksaan Kadar Trigliserida

Metode yang digunakan adalah *Glyserol Peroxidase Phosphat Acid* (GPO-PAP). Sampel serum dan plasma EDTA dicampur dan diinkubasi 10 menit pada suhu 37°C. Pengukuran kadar trigliserida dilakukan dengan membaca absorbansi fotometer pada panjang gelombang 500 nm (Hardisari & Koiriyah, 2016; Mustofa *et al.*, 2021).

3.8 Analisis Data

Data hasil pengukuran kadar kolesterol total dan trigliserida dianalisis menggunakan uji analisis statistik untuk mengetahui perbedaan efektivitas dari pelarut etanol dan pelarut metanol pada ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) terhadap kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang telah diinduksi diet tinggi lemak. Uji normalitas yang dilakukan menggunakan *Saphiro Wilk Test* karena jumlah sampel penelitian ≤ 50 . Uji ini bertujuan untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak dengan nilai $p \geq 0,05$. Hasil uji dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan uji *Levene* untuk mengetahui apakah ragam dari populasi-populasi tersebut sama atau homogen dengan nilai $p \geq 0,05$. Kedua uji tersebut menunjukkan bahwa data yang diperoleh terdistribusi normal dan homogen sebagai syarat untuk dapat dilakukan uji analisis parametrik. Analisis parametrik menggunakan uji *One-Way ANOVA* dengan taraf signifikansi $p < 0,05$ untuk mengetahui perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan (Mustofa *et al.*, 2021). Uji alternatif seperti uji *Kruskal-Wallis* digunakan apabila data tidak terdistribusi normal. Selanjutnya, analisis lanjutan dilakukan menggunakan uji *Post Hoc-Mann Whitney* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan rata-rata yang signifikan.

3.9 Alur Penelitian



Gambar 11. Alur Penelitian

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut etanol tidak mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan kadar trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut metanol mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan kadar trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak.
3. Terdapat perbedaan efek pemberian ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut metanol dibandingkan obat simvastatin terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak. Sehingga ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) dengan pelarut metanol lebih baik dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi diet tinggi lemak dibandingkan dengan simvastatin.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan pada penelitian ini adalah:

1. Diperlukan studi lebih lanjut yang melibatkan uji kuantitatif pada ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) untuk mengidentifikasi senyawa yang paling banyak terkandung dalam ekstrak tersebut.
2. Diperlukan pengujian kadar High Density Lipoprotein (HDL) dan Low Density Lipoprotein (LDL) pada tikus putih yang telah diinduksi dengan diet tinggi lemak. Hal ini bertujuan untuk memperoleh informasi menyeluruh tentang perubahan profil lipid secara lengkap pada tikus yang mengalami Dislipidemia.
3. Perlu dilakukan penelitian tambahan terkait uji toksisitas pada ekstrak kulit pisang kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) guna mengevaluasi efek sampingnya. Hal ini bertujuan untuk mengurangi risiko kematian pada tikus dan memahami potensi dampak negatif dari penggunaan ekstrak tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina D, & Murwani RH. 2013. Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) Terhadap Rasio Kolesterol Ldl:Hdl Tikus Sprague Dawley Dislipidemia. *Journal of Nutrition College*. 2(3): 302–311.
- Alfauzi RA, Ariyanto BF, Setyawan KP, Sihite M, Hidayah N. 2021. Potensi kulit jengkol sebagai agen penurun kolesterol daging itik magelang. *J Sain Peternak Indonesia*. 16(1):98–107.
- Amatullah NF, Fatimah N, & Herwanto B. 2020. Efek Ekstrak Daun Gendola (*Basella rubra L.*) Terhadap Kadar Kolesterol Darah Tikus Putih yang Diinduksi Alloxan. *Jurnal Medik Veteriner*. 3(1): 89–94.
- Ambarita MDY, Bayu ES, & Setiado H. 2015. Identifikasi Karakter Morfologis Pisang (*Musa Spp.*) Di Kabupaten Deli Serdang. *Jurnal Agroekoteknologi Universitas Sumatera Utara*. 4(1): 1911–1924.
- Anggraito U, Susanti R, Iswari RS, Yuniastuti A, Lisdiana. 2018. Metabolit Sekunder dari Tanaman Aplikasi dan Produksi. Semarang: FMIPA UNS. Hal: 1-39.
- Animal Lab. (*Sprague Dawley*) Rats IGS, Crl:CD(SD) [Internet]. 2012 [diakses 12 Agustus 2023]. Available from: <https://animalab.eu/cd-sprague-Dawley-igs-rat-crl-cd-sd>
- Arsana PM, Rosandi R, Manaf A, Budhiarta A, Permana H. 2015. Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia-2015. Jakarta: PB. PERKENI. Hal: 1-23.
- Awad K, Banach M. 2018. The optimal time of day for statin administration: a review of current evidence. *Current Opinion in Lipidology*. 29(4):p 340-345,
- Azhari B, Luliana S, & Robiyanto. 2017. Uji Aktivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Air Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi Linn.*) Pada Pemodelan Tikus Jantan Galung Wistar Antihiperkolesterolemia. *Traditional Medicine Jojournal*. 22(1): 57–62.
- Bahri S, Aji A, Yani F. 2018. Pembuatan Bioetanol dari Kulit Pisang Kepok dengan Cara Fermentasi menggunakan Ragi Roti. *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*. 7(2): 85–100.

- Berawi KN, Bimandama MA. 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*) Obese. Biomedical and Pharmacology Journal. 11(2): 769–774.
- Berberich AJ, Hegele RA. 2022. A Modern Approach to Dyslipidemia. Endocrine reviews. 43(4): 611–653.
- Björnsson ES. 2017. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. Liver International. 37(2): 173–178.
- 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. Medula. 9(1): 43-47.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, John Chapman M, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Monique Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Badimon L, Wald D. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 37(39): 2999-3058l.
- Carr MC, & Brunzell JD. 2004. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 89(6): 2601–2607.
- Chaudhury D, Aggarwal A. 2018. Diabetic dyslipidemia: Current concepts in pathophysiology and management. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 12(1): 6–9.
- Chávez-Santoscoy RA, Gutiérrez-Urbe JA, & Serna-Saldívar SO. 2013. Effect of Flavonoids and Saponins Extracted from Black Bean (*Phaseolus vulgaris L.*) Seed Coats as Cholesterol Micelle Disruptors. Plant Foods for Human Nutrition. 68(4): 416–423.
- Djellouli F, Krouf D, Bouchenak M, & Lacaille-Dubois MA. 2014. Favorable effects of *Globularia alypum L.* lyophilized methanolic extract on the reverse cholesterol transport and lipoprotein peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. Article in International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research. 6(4): 758–765.
- Dwiloka B. 2003. Efek Kolesterolemik Berbagai Telur. Jawa Barat: IPB Press. Hal: 35.
- Ekananda N. 2015. Bay leaf in dyslipidemia therapy. J Major. 4(4):64–9.

- Erizon E, Karani Y. 2020. Hdl Dan Aterosklerosis. *Human Care Journal*. 5(4): 1123.
- Faridah EN, Pangemanan JA, Rampengan SH. 2016. Gambaran Profil Lipid Pada Penderita Sindrom Koroner Akut Di Rsup. Prof. Dr. R. D. Kandou Periode Januari – September 2015. *E-CliniC*. 4(1).
- Feingold KR. 2021. Introduction to Lipids and Lipoproteins. National Library of Medicine [Online Journal] [diunduh 10 Agustus 2023]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>.
- Handayaningsih W. 2006. Pengaruh antioksidan vitamin E terhadap jumlah kerusakan sel testis tikus putih yang dipapar asap rokok. *Biotropika*. 2(1):1–8.
- Hapsari L, Lestari DA. 2016. Fruit characteristic and nutrient values of four Indonesian banana cultivars (*Musa spp.*) at different genomic groups. *Agrivita*. 38(3): 303–311.
- Hardisari R, Koiriyah B. 2016. Gambaran Kadar Trigliserida (Metode Gpo-Pap) Pada Sampel Serum dan Plasma EDTA. *Jurnal Teknologi Laboratorium*. 5: 27–31.
- Hariadini AL, Sidharta B, Ebtavanny TG, Minanga EP. 2020. Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Ketepatan Penggunaan Obat Simvastatin pada Pasien Hiperkolesterolemia di Apotek Kota Malang. *Pharmaceutical Joournal of Indonesia*. (5): 91-96.
- Hartono E. 2019. Efek Ekstrak Kulit Pisang Kepok Terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Diet Tinggi Lemak. *Hang Tuah Medical Journal*. 17(1): 57-64.
- Hastuti P, Martantiningtyas DC, Beandrade MU. 2021. Lipoprotein, Apolipoprotein, dan Sindrom Metabolik. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Hal: 1-15.
- Helkin A, Stein JJ, Lin S, Siddiqui S, Maier KG, & Gahtan V. 2016. Dyslipidemia Part 1 - Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vascular and Endovascular Surgery*. 50(2): 107–118.
- Hutagalung SM. 2021. Dislipidemia, Kejadian Stroke dan tentang Hematologi. Jakarta: Nusamedia. Hal: 1-15.
- Iman S. 2004. Serangan Jantung dan Stroke Hubungannya dengan Lemak dan Kolesterol. Edisi Kedua. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama: Hal 15-19.
- Jalaludeen K, Churchil R, Peethambaran P, & Senthilkumar S. 2009. Effect of Dietary Inclusion of Azolla Powder on Performance of Broiler Chicken Effect of Dietary Inclusion of Azolla Powder on Performance of Broiler Chicken.

Indian Journal of Poultry Science. 44(2): 195–198.

Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Shepherd MD, Seibel JA, & AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. 2012. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 18(Suppl 1): 1–78.

Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. 2017. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 23(April), 1–87.

Jim EL. 2013. Metabolisme Lipoprotein. *Jurnal Biomedik (Jbm)*. 5(3): 149-156.

Kartika DR. 2016. Kadar Hemoglobin sebagai Prediktor Keparahan Penyakit Jantung Koroner Berdasarkan Sullivan Vessel Score. *JIMKI*. 2(1):35–41.

Kemendes RI. 2017. Pedoman Komite Etik Penelitian Kesehatan. Jakarta: Kemendes RI. Hal 1-12.

Kemendes RI. 2019. Laporan Riskesdas 2018 Nasional. In Lembaga Penerbit Balitbangkes. Lembaga Penerbit Balitbangkes. Hal: 151.
[http://repository.bkpk.kemkes.go.id/3514/1/Laporan Riskesdas 2018 Nasional](http://repository.bkpk.kemkes.go.id/3514/1/Laporan_Riskesdas_2018_Nasional).

Kemendes RI. 2020. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/382/2020 tentang Protokol Kesehatan Bagi Masyarakat di Tempat dan Fasilitas Umum dalam rangka Pencegahan dan Pengendalian Covid-19. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Hal 1-207.

Ko CW, Qu J, Black DD, & Tso P. 2020. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 17(3): 169–183.

Kurniawati A. 2019. Pengaruh Jenis Pelarut Pada Proses Ekstraksi Bunga Mawar Dengan Metode Maserasi Sebagai Aroma Parfum. *Journal of Creativity Student*. 2(2): 74–83.

Kusuma A, Asarina Y, Rahmawati Y, Susanti. 2016. Efek ekstrak bawang dayak (*Eleutherine palmifolia (L) Merr*) dan ubi ungu (*Ipomoea batatas L*) terhadap penurunan kadar kolesterol dan trigliserida darah tikus jantan. *J Kefarmasian*

Indonesia. 6(2):108–16.

- Kusuma M, Erza G, Rossy F, Trisna R, Susanti. 2016. Kombinasi ekstrak kulit manggis dengan ekstrak kelopak bunga dan ekstrak sarang semut sebagai penurunan kadar kolesterol dan trigliserida pada tikus putih jantan. *Tradit Med J.* 21(3):132–8.
- Leksono WB, Pramesti R, Santosa GW, Setyati WA. 2018. Jenis pelarut metanol dan n-heksana terhadap aktivitas antioksidan ekstrak rumput laut gelidium sp. dari pantai drini gunungkidul – yogyakarta. *J Kelaut Trop.* 21(1):9.
- Ma'rufi R, Rosita L. 2014. Hubungan Dislipidemia dan Kejadian Penyakit Jantung Koroner. *JKKI.* 6(1): 47–53.
- Meirindasari N, Murwani H, & Tjahjono K. 2013. Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (*Carica papaya Linn*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Sprague Dawley Dislipidemia. *Journal of Nutrition College.* 3(1): 330–338.
- Mensink, Ronald P. & World Health Organization. 2016). Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. World Health Organization. 1-56.
- Misra S, Lyngdoh T, Mulchandani R. 2022. Guidelines For Dyslipidemia Management in India: A Review of the Current Scenario and Gaps in Research. *Indian Heart Journal.* 7(2): 341-350.
- Mukhoyyaroh NI, Hakim L. 2020. Etnobotani Pemanfaatan Pisang (*Musa sp.*) Lokal di Desa Srigonco, Kecamatan Bantur, Kabupaten Malang. *Biotropika: Journal of Tropical Biology.* 8(1): 43–53.
- Mustofa S., Bahagia W., Kurniawaty E., Rahmanisa S., Audah KA. 2018. The effect of Mangrove (*Rhizophora apiculata*) bark extract ethanol on histopathology pancreas of male white rats Sprague Dawley strain exposed to cigarette smoke. *Acta Biochim Indones.* 1(1):7–13.
- Mustofa, S. (2019). Lipid; biokimia, pencernaan, penyerapan dan transportnya di dalam tubuh. Lampung: Aura CV. Hal: 1-35.
- Mustofa S., & Hanif F. 2019. The Protective Effect Of *Rhizophora apiculata* Bark Extract Against Testicular Damage Induced By Cigarette Smoke In Male Rats. *Acta Biochimica Indonesiana.* 2 (1) : 23–31.
- Mustofa S., Alfa N., Wulan AJ., 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., & Anisya V. 2020. Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol *Rhizophora apiculata* Pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok. Jurnal Kedokteran Universitas Lampung. 4(1) : 12-17.
- Mustofa S., Ciptaningrum I., & Zuya CS. 2020. Subacute toxicity test of *Rhizophora apiculata* bark extract on liver and pancreas histopathology of rats. Acta Biochimica Indonesiana. 3(2) : 89-97.
- Mustofa S, Utama RANA, Syachrani F, Rosti NY, Lenka PR. 2021. Efek AntiDislipidemia Ekstrak Kulit Pisang Kepok Lampung (*Musa paradisiaca L*) Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigleserida Tikus Putih Dengan Diet Tinggi Lemak. JK Unila. 5(1): 35–44.
- Mustofa S., & Fahmi ZY. 2021. Efek Protektive Kardiovaskular Ekstrak *Rhizophora apiculata* Berbagai Pelarut pada Tikus yang Dipaparkan Asap Rokok. Jurnal Kedokteran Universitas Lampung. 5(1) : 7-15.
- Mustofa S, Adli FK, Wardani DWSR, Busman H. 2022. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Rhizophora apiculata* Terhadap Kolesterol Total dan Trigliserida Rattus norvegicus Galur Sprague dawley yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. Jurnal Kesehatan. 13(3): 472-478.
- Mustofa S., & Tarigan, CY. 2023. Efek Protektif Ekstrak Kulit Batang Bakau *Rhizophora apiculata* terhadap Kerusakan Histologi Paru *Rattus norvegicus* yang Diinduksi Asap Rokok. Jurnal Kesehatan, 14(2) : 241-250.
- Mustofa S., Adjeng ANT., Kurniawaty E., Ramadhita L., & Tamara T. 2024. Influence of *Rhizophora apiculata* barks Extract on Cholesterol, Trglyceride, LDL, and HDL Levels of Rattus norvegicus (*Sprague Dawley*) Fed High-Cholesterol Diet. Research Journal of Pharmacy and Technology. 17(1): 396-0.
- Mutia. 2018. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun andong (*cordyline fruticosa (L.) a. chev*) terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida arah tikus putih (*rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia. Jurnal Bioleuser. 2(2):32–7.
- Muthia II. 2019. Efek preventif ekstrak kulit pisang kepok terhadap kadar tri gliserida dan gambaran histopatologi aorta pada tikus putih model hiperkolesterolemia. Braw Med J. 1(1):26–32.
- Muzakar, Dinarti K, Astuti H. 2010. Asupan Vitamin B₃ (niasin), C, E dan Serat Berhubungan dengan Dislipidemia pada Penyakit Jantung Koroner di RS DR. Mohammad Hoesin Palembang. Jurnal Gizi Klinik Indonesia. 6(3): 114-122.
- Nugraheni DM, Kurniati ID, Deliara H, Kusuma MA. 2020. Kadar Ldl Tikus Wistar Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus Hystrix*). Herb-Medicine Journal. 3(3): 39–46.

- Nurfianti A, & Tribudi AY. 2016. Kadar Malondialdehid (Mda) Dan Kolesterol Pada Telur Puyuh Yang Diberi Pakan Tambahan Tepung Pegagan (*Centella Asiatika*). Jurnal Teknologi Pertanian. 17(3): 187–194.
- Onasanwo SA, Emikpe BO, Ajah AA, & Elufioye TO. 2013. Anti-ulcer and ulcer healing potentials of *Musa sapientum* peel extract in the laboratory rodents. Pharmacognosy Research. 5(3): 173–178.
- Otto GM, Franklin CL, Clifford CB. 2015. Biology and Diseases of Rats. In Laboratory Animal Medicine. Seattle: Mcgrawhill Medical. 151-207.
- PERKENI. 2013. Pedoman Tatalaksana Dislipidemia. Jakarta: PB. Perkeni. Hal: 1-35.
- PERKENI. 2019. Pedoman Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2019. Jakarta: PB PERKENI. Hal: 1-23.
- PERKENI. 2021. Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2021. Jakarta: PB PERKENI. Hal: 1-35.
- Pramesti R, Widyastuti N. 2014. Pengaruh Pemberian Jus Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* (L.) Lam) Terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diberi Pakan Tinggi Lemak. Jojournal of Nutrition College. 3(4): 706–714.
- Purba KJ, Tjiptaningrum A, & Mustofa S. 2023. Gambaran Profil Lipid Pasien Infark Miokardium Akut di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung Tahun 2021. Medical Profession Journal of Lampung. 13(1): 151-157.
- Purwanto D, Bahri S, Ridhay A. 2017. Uji aktivitas antioksidan ekstrak buah purnasjiwa (*Kopsia arborea Blum*) Dengan Berbagai Pelarut. Kovalen. 3(1): 24–32.
- Puspaseruni K. 2021. Tatalaksana Dislipidemia Terkait Penyakit Kardiovaskular Aterosklerosis (ASCVD): Fokus pada Penurunan LDL-c. Continuing Medical Education. 48(10): 395–401.
- Putra IDASD, Merta IW, & Sundari CDWH. 2016. Analisis Total Fenol Pada Berbagai Formulasi Rebusan Kulit Salak Bali Sibetan Karangasem Sebagai Minuman Fungsional. Meditary. 4(2): 72–82.
- Qomariyah DN. 2015. Pengaruh Ekstrak Kulit Pisang Kepok Terhadap Hepatosit yang Diinduksi Aspirin. Majority, 4(1): 1-6.
- Rabi'eah, Carlos FK, Griselda J, Sari WP, Kusumawardhani S, Tendean M. 2014. Tatalaksana Terkini Dislipidemia. Jurnal Kedokteran Meditek. 20(54): 28–33.
- Rahmawati ND, Sartika RAD. 2020. Analisis Faktor-Faktor Risiko Kejadian

- Dislipidemia pada Karyawan Pria Head Office PT.X, Cakung, Jakarta Timur. *Nutrire Diaita*. 12(01): 1–9.
- Ramadan MA, Pramaningtyas MD. 2021. Pemberian Jahe Terhadap Perbaikan Kadar Profil Lipid dan Risiko Aterosklerosis Pada Dislipidemia. *Jurnal Kedokteran*. IX(1): 1224–1231.
- Ramadhan H, Rezky DP, Susiani EF. 2021. Penetapan Kandungan Total Fenolik-Flavonoid pada Fraksi Etil Asetat Kulit Batang Kasturi (*Mangifera casturi Kosterman*). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 8(1): 58–67.
- Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, SongY, Lim JH, Kim HJ, Choi S, Moon MK, Na JO, Park KY, Oh MS, Han SY, Noh J, Yi KH, Lee S H, Hong SC, Jeong IK. 2019. 2018 guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean Journal of Internal Medicine*. 34(4): 723–771.
- Rizal M. 2015. Perbaikan teknologi budidaya pisang kepok dan analisis usahataniannya di Kabupaten Kutai Timur, Kalimantan Timur. *PRO SEM NAS MASY BIODIV INDON*. 1(7): 1678–1682.
- Rusdaina R, Syauqy A. 2015. Pengaruh pemberian pisang kepok (*Musa paradisiaca forma typical*) terhadap kadar trigliserida tikus sprague Dawley pra sindrom metabolik. *J Nutr Coll*. 4(4):585–92.
- Sagay SJJ, Simbala HR, Queljoe ED. 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.
- Saifudin A. 2014. *Senyawa Alam Metabolit Sekunder*. Yogyakarta: Deepublish. Hal: 36-38.
- Santoso J, Anwariyah S, Rumiantin RO, Putri AP, Ukhty N, Yoshie-Stark Y. 2012. Phenol Content, Antioxidant Activity and Fibers Profile of Four Tropical Seagrasses from Indonesia. *Journal of Coastal Development*. 15(2): 189–196.
- Saragih AD. 2020. Terapi Dislipidemia untuk Mencegah Risiko Penyakit Jantung Koroner. *Indonesian Journal of Nursing and Health Sciences*. 1(1): 15–24.
- Sartika RAD. 2007. Pengaruh Asam Lemak Trans Terhadap Profil Lipid Darah. Universitas Indonesia. Hal: 60-65.
- Sayuti K, Yenrina R. 2015. *Antioksidan Alami dan Sintetik*. Padang: Andalas University Press. Hal: 70-72.
- Setiadi AP, Halim SV. 2018. *Penyakit Kardiovaskular*. Yogyakarta: GRAHA ILMU. Hal: 37-50.

- Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata KM, Setiyohadi B, Syam AF. 2017. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 2. Edisi VI. Jakarta: InternaPublishing. Hal: 2551-2560.
- Shodehinde SA, Oboh G. 2013. Antioxidant properties of aqueous extracts of unripe *Musa paradisiaca* on sodium nitroprusside induced lipid peroxidation in rat pancreas in vitro. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 3(6): 449–457.
- Sinaga FA. 2016. Stress oksidatif dan status antioksidan pada aktivitas fisik maksimal. *Jurnal Generasi Kampus*. 9(2): 176–189.
- Sinta D, Hasibuan R. 2023. Analisis Morfologi Tanaman Pisang Kepok (*Musa paradisiaca* Var. *Balbisiana colla*) di Desa Tanjung Selamat Kabupaten Labuhan Batu Selatan. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*. 11(1): 86–97.
- Siregar FA, Makmur T. 2020. Metabolisme Lipid Dalam Tubuh. *Jurnal Inovasi Kesehatan Masyarakat*. 1(2): 60-66.
- 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. *Jurnal KESMAS*. 8(1): 16-21.
- Sugiyono. 2012. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D. Bandung: Alfabeta. Hal: 56.
- Suhadi R, Hendra P, Virginia DM, Setiawan CH, Linawati Y. 2017. Seluk Beluk Hiperlipidemia: Peningkatan Partisipasi dan Kompetensi Farmasis dalam Pencegahan Penyakit Kardiovaskuler. Yogyakarta: Sanata Dharma University Press. Hal: 3-42.
- Supriyanti T, Suanda H, Rosdiana R. 2015. Pemanfaatan Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa bluggoe*) Sebagai Sumber Antioksidan Pada Produksi Tahu. Seminar Nasional Kimia Dan Pendidikan Kimia VII, 393–400.
- Trautwein EA, Mckay S. 2020. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk. *Nutrients* 2020, 12, 2671. 1-21.
- Ulfa A, Ekastuti DR, & Wresdiyati T. 2020. Potensi Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa paradisiaca forma typica*) dan Uli (*Musa paradisiaca sapientum*) Menaikkan Aktivitas Superoksida Dismutase dan Menurunkan Kadar Malondialdehid Organ Hati Tikus Model Hiperkolesterolemia. *Acta VETERINARIA Indonesiana*. 8(1): 40–46.
- Umarudin, Susanti R, & Yuniastuti A. 2012. Efektifitas ekstrak tanin seledri terhadap profil lipid tikus putih hiperkolesterolemi. *Unnes Journal of Life Science* 1(2): 78–85.

- Wahjuni S. 2015. *DISLIPIDEMIA: Menyebabkan Stress Oksidatif Ditandai Oleh Meningkatnya Malondialdehid*. Bali: Udayana University Press. Hal: 1-84.
- Warditiani NK, Indrani AAIS, Sari NAP, Swasti IAS, Dewi NPAK, Widjaja INK, & Wirasuta IMAG. 2015. Pengaruh Pemberian Fraksi Terpenoid Daun Katuk (*Sauropus androgynus (l.) Merr*) Terhadap Profil Lipid Tikus Putih (*Rattus novergicus, l.*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Pakan Kaya Lemak. *Jurnal Farmasi Udayana*. IV(2): 66–71.
- WHO. 2023. Cardiovascular Diseases [Internet]. World Health Organization. [diakses 9 Agustus 2023]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_
- Wink M. 2015. Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites. *Medicines*. 2(3): 251–286.
- Wrasiati LP, Hartati A, & Yuarini DAA. 2011. Bioactive compounds and sensory characteristics of simplisia extract of frangipani (*Plumeria sp.*). *Jurnal Biologi*. 15(2): 39–43.
- Xenoulis PG, & Steiner JM. 2010. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Veterinary Jojournal*. 183(1): 12–21.
- Yuliani NSI, Sasmitae L. 2023. *Pengelolaan Terapi Nutrisi Pada Penderita Dislipidemia*. Yogyakarta: Jejak Pustaka. Hal: 1-13.
- Yulianti W, Ayuningtyas G, Martini R, Resmeiliana I. 2020. Pengaruh Metode Ekstraksi dan Polaritas Pelarut Terhadap Kadar Fenolik Total Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*). *Jurnal Sains Terapan*. 10(2): 41–49.
- Yunarto N, Aini N, Oktoberia IS, Sulistyowati I, Kurniatri AA. 2019. Aktivitas Antioksidan serta Penghambatan HMG CoA dan Lipase dari Kombinasi Ekstrak Daun Binahong-Rimpang Temu Lawak. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 9(2): 89–96.
- Zeka K, Ruparekia K, Arroo R, Budriesi R, Micuci M. 2017. Flavonoids and their metabolites: prevention in cardiovascular diseases and diabetes. *Disease*. 2(1):19–25.