



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH EKSTRAK KULIT BUAH GARCINIA DIOICA
PADA KADAR LDL PLASMA TIKUS STRAIN WISTAR
YANG DIBERI ASUPAN LEMAK BERLEBIH**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana
kedokteran

**NADRA SEPTIADI
0906639820**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER UMUM
JAKARTA
JUNI 2013**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Nadra Septiadi

NPM : 0906639820

Tanda tangan : 

Tanggal : 1 Juni 2013

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh,

Nama : Nadra Septiadi

NPM : 0906639820

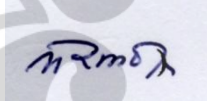
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Kulit Buah *Garcinia dioica* pada
Kadar LDL Plasma Tikus *Strain Wistar* yang
Diberi Asupan Lemak Berlebih

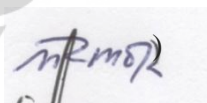
Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Rosila idris, B.Sc, M.Sc, A.And

()

Penguji : Dra. Ari Estuningtyas, Apt, M.Biomed

()

Penguji : Rosila idris, B.Sc, M.Sc, A.And

()

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 12 Juni 2013

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini penulis lakukan untuk memenuhi salah satu syarat mendapat gelar sarjana kedokteran pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Dalam pembuatan skripsi ini, penulis mendapat bantuan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rosila Idris, B.Sc., M.Sc, A.And yang merupakan pembimbing dalam melakukan penelitian dan menulis skripsi ini, yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran selama proses melakukan penelitian dan menulis skripsi.
2. Christopher Christian H, Christopher Rico A, Christophorus Simadibrata, Dwi Wicaksono, dan Zahra Suhardi, yang merupakan teman sejawat dalam melakukan penelitian dan menulis skripsi ini, yang selalu dapat mengkondisikan kerjasama dan etos kerja yang baik, menyediakan dan berbagi waktu, tenaga, pikiran, semangat, dan pengertian selama proses melakukan penelitian dan penulisan skripsi.
3. Seluruh pihak terkait dalam Modul Riset FKUI yang telah memberikan izin dalam penelitian ini.
4. Seluruh petugas laboratorium yang telah terlibat dalam proses pengerjaan penelitian ini.
5. Orang tua dan saudara-saudara penulis yang selalu mendukung penulis secara moril dan materil.

Penulis juga menyadari bahwa dalam penulisan ini masih terdapat banyak kekurangan. Penulis berharap penelitian dan penulisan skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di Indonesia.

Jakarta, 1 Juni 2013

Nadra Septiadi

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nadra Septiadi
NPM : 0906639820
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum
Fakultas : Kedokteran
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif (*Non-Exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Pengaruh Ekstrak Kulit Buah *Garcinia dioica* pada Kadar LDL Plasma Tikus *Strain Wistar* yang Diberi Asupan Lemak Berlebih” beserta perangkat yang ada (bila diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelolah dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikan dan mempublikasikan tugas akhir saya di media umum dengan tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 1 Juni 2013

Yang menyatakan,



Nadra Septiadi

ABSTRAK

Nama : Nadra Septiadi
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum
Judul : Pengaruh Ekstrak Kulit Buah *Garcinia dioica* pada Kadar LDL Plasma Tikus *Strain Wistar* yang Diberi Asupan Lemak Berlebih

Tingginya prevalensi dislipidemia menjadi masalah kesehatan dunia. Diet tinggi lemak merupakan faktor risiko utamanya. Penatalaksanaannya mencakup pengontrolan profil lipid. Senyawa yang mengintervensi metabolisme lipid dapat menurunkan kadar lipid plasma. Tumbuhan dari marga *Garcinia* mempunyai berbagai metabolit sekunder, seperti *xanthones*, *alkaloids*, *saponin*, and *flavonoid*. Beberapa senyawa tersebut memiliki bioaktivitas hipolipidemik. Penelitian ini membuktikan pengaruh ekstrak kulit buah *Garcinia dioica* pada kadar LDL plasma tikus. Penelitian ini menggunakan 25 tikus *strain Wistar* yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok diet standar, kelompok diet tinggi lemak, serta kelompok uji ekstrak *Garcinia dioica* 10 mg, 20 mg, dan 30 mg. Kelompok diet standar mendapatkan pakan pellet dan 1 ml PTU selama 21 hari untuk acuan tikus normal, sedangkan kelompok diet tinggi lemak diberi tambahan pakan tinggi lemak untuk acuan tikus hiperlipidemia. Kelompok uji mendapat pakan tinggi lemak selama 21 hari untuk induksi hiperlipidemia, dilanjutkan diet tinggi lemak disertai ekstrak *Garcinia dioica* selama 21 hari berikutnya. Kadar LDL antarkelompok diet dan antarkelompok uji dibandingkan. Nilai pada kelompok uji adalah 17.0 ± 2.45 mg/dL, 26.6 ± 4.16 mg/dL, dan 12.2 ± 2.17 mg/dL. Hubungan kadar LDL dan dosis ekstrak bermakna signifikan ($p < 0.05$). Disimpulkan ekstrak kulit buah *Garcinia dioica* memiliki efek hipolipidemik dan dosis 150 mg/kg/hari pada tikus yang hiperlipidemia memberikan efek terbaik.

Kata kunci : Ekstrak kulit buah *Garcinia dioica*, LDL plasma, Tikus *Wistar*, Asupan lemak berlebih

ABSTRACT

Name : Nadra Septiadi
Study Program : General Medicine
Title : *The Effect of Garcinia dioica's Fruit Bark Extract on Plasma LDL-C Levels of high-fat diet Wistar Rat*

Disorder of lipid metabolism, also called hyperlipidemia have been important diseases threatening people health. The high fat diet is the main pathogenic cause of it, so regulate blood lipid has been hotspots on research nowadays. Agents from natural products that inhibit and interference lipid metabolism are of theoretical benefit in the treatment of hyperlipidemia. Fruits from genus *Garcinia* is a kind of natural plant product which contains multiple useful components. This study aims to investigate the effect of *Garcinia dioica* fruit bark extract on the LDL-C levels. Twenty five experimental rats divided into five experimental groups, including the standart diet group, the high fat diet group, and the high fat diet with 150, 100, 50 mg/(kg·d) *Garcinia dioica* fruit bark extract groups. The standart diet group were fed standart diet for 21 days to set up normal model rats, while high fat diet group were fed high fat diet for 21 days to set up the model of hyperlipidemia rats. The other three groups were fed high fat diet for 21 days to set up the model of hyperlipidemia rats and then were fed high fat diet with *Garcinia dioica* fruit bark extract for another 21 days. The LDL-C lowering efficacy was determined by comparing LDL-C levels among *Garcinia dioica* groups. The results showed that LDL-C decreased significantly ($p < 0.05$) in all *Garcinia dioica* groups (high, moderate, low doses). The average LDL-C levels of high dose *Garcinia dioica* groups is the lowest. It is concluded that the *Garcinia dioica* fruit bark extract are significant in lowering LDL-C levels.

Keywords: *Garcinia dioica's* fruit bark extract, LDL-C levels, Wistar rats, High-fat diet

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
1.PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Hipotesis Penelitian	3
1.4. Tujuan Penelitian	4
1.4.1. Tujuan Umum.....	4
1.4.2. Tujuan Khusus	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Manfaat bagi Peneliti	4
1.5.2. Manfaat bagi Perguruan Tinggi	4
1.5.3. Manfaat bagi Masyarakat/Instansi terkait.....	4
2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Lipoprotein.....	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Klasifikasi dan Komposisi	5
2.1.3. Jalur Transportasi dan Metabolisme	6
2.2. <i>Low Density Lipoprotein</i>	8
2.3. Agen Hipolipidemik.....	8
2.4. <i>Garcinia dioica</i>	11
2.4.1. Taksonomi.....	12
2.4.2. Sinonim	12
2.4.3. Deskripsi Tumbuhan	12
2.4.4. Habitat dan Persebaran.....	14
2.4.5. Manfaaf dan Kegunaan	14
2.4.6. Penelitian terkait <i>Garcinia</i> sp dan <i>Garcinia dioica</i>	14
2.5. Kerangka Konsep.....	15
3. METODE PENELITIAN	16
3.1. Desain Penelitian	16
3.2. Tempat dan Waktu Pelaksanaan Penelitian	16
3.2.1. Tempat.....	16

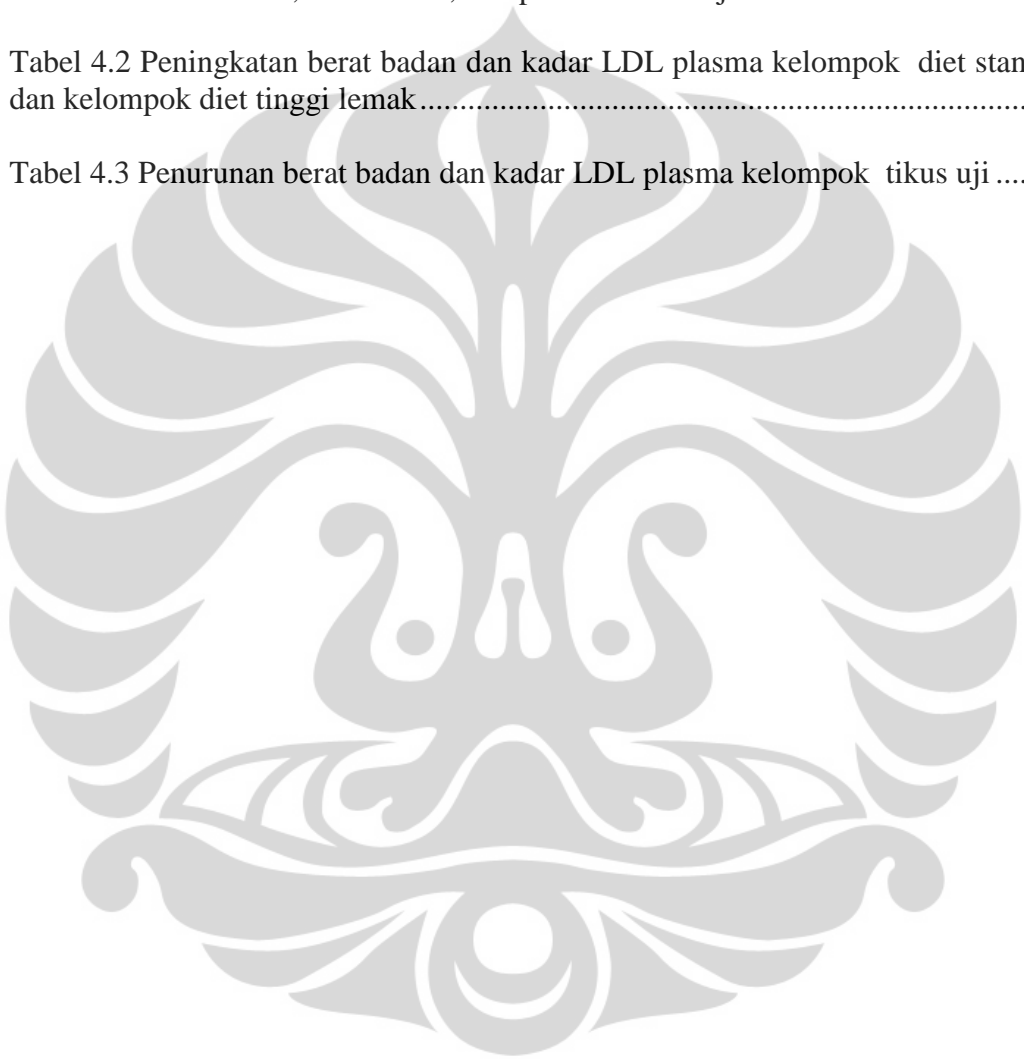
3.2.2. Waktu	16
3.3. Subjek Penelitian.....	16
3.4. Besar Sampel.....	17
3.5. Identifikasi Variabel.....	18
3.5.1. Variabel Bebas.....	18
3.5.2. Variabel Terikat.....	18
3.5.3. Variabel Perancu	18
3.6. Pemberian Perlakuan	19
3.7. Alat dan Bahan.....	20
3.7.1. Alat.....	20
3.7.2. Bahan.....	20
3.8. Cara Kerja	20
3.8.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah <i>Garcinia dioica</i>	20
3.8.2 Penentuan Dosis dan Lama Perlakuan	21
3.8.3 Persiapan dan Pemberian <i>Pellet</i> dan Air Minum	21
3.8.4 Persiapan dan Pemberian Kuning Telur Puyuh.....	22
3.8.5 Persiapan dan Pemberian Minyak Gajih Ayam.....	22
3.8.6 Induksi Hiperlipidemia dan Diet Tinggi Lemak	23
3.8.7 Pengambilan Darah Tikus	23
3.9. Definisi Operasional	24
3.10. Pengolahan Data.....	25
3.11. Alur penelitian.....	26
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1. Data Umum.....	27
4.1. Data Khusus	29
4.2. Pembahasan.....	32
5. KESIMPULAN DAN SARAN	35
5.1. Kesimpulan	35
5.2. Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN.....	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Distribusi masa jenis dan ukuran partikel dari kelima kelas lipoprotein .	6
Gambar 2.2 Jalur eksogen dan endogen dari metabolisme lipoprotein.	7
Gambar 2.3 Struktur Kimia LDL	8
Gambar 2.4 Farmakodinamik dari asam fibrat	9
Gambar 2.5 Farmakodinamik golongan niasin, resin dan penghambat HMG CoA reduktase	10
Gambar 2.6 Kulit buah <i>Garcinia dioica</i>	12
Gambar 2.7 Herbarium dari berbagai bagian tanaman <i>Garcinia dioica</i>	13
Gambar 2.8 Penampang Ranting-Daun <i>Garcinia dioica</i>	13
Gambar 2.9 Buah <i>Garcinia dioica</i>	14
Gambar 2.10 Struktur dasar dari senyawa xanthone	15
Gambar 4.1 Rata-rata berat badan tikus pada H-0 dan H-21 di kelompok diet standar dan diet tinggi lemak	30
Gambar 4.2 Rata-rata kadar LDL plasma kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi lemak pada hari ke-21	30
Gambar 4.3 Rata-rata berat badan tikus pada H-0, H-21, dan H-42 di kelompok uji	31
Gambar 4.4 Rata-rata kadar LDL plasma kelompok uji pada hari ke-42	31
Gambar 4.5 Peningkatan dan penurunan berat badan kelompok uji selama perlakuan	32
Gambar 4.6 Grafik skematik korelasi konsentrasi dan efek farmakologi ideal	34

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi lipoprotein beserta komposisi dan sifat fisiknya.....	5
Tabel 3.1 Perlakuan yang diberikan kepada setiap kelompok subjek penelitian ...	19
Tabel 4.1 Berat badan, kadar LDL, dan perilaku tikus uji	28
Tabel 4.2 Peningkatan berat badan dan kadar LDL plasma kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi lemak	29
Tabel 4.3 Penurunan berat badan dan kadar LDL plasma kelompok tikus uji	29



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Nilai kadar LDL plasma tikus uji masing-masing kelompok.....	42
Lampiran 2. Hasil analisis statistik validitas dan distribusi kenormalan data kelompok uji	42
Lampiran 3. Hasil analisis statistik validitas dan distribusi kenormalan data kelompok diet standar dan diet tinggi lemak	43
Lampiran 4. Hasil uji <i>T-test</i> kadar LDL plasma tikus uji dan jenis diet yang diterima pada kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi lemak	43
Lampiran 5. Hasil uji <i>T-test</i> peningkatan berat badan tikus uji dan jenis diet yang diterima pada kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi lemak	44
Lampiran 6. Hasil uji <i>Oneway anova</i> dan <i>Post Hoc</i> antar kelompok uji (dosis ekstrak <i>Garcinia dioica</i>) terhadap kadar LDL dan penurunan berat badan tikus uji	44

DAFTAR SINGKATAN



FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
HDL	: <i>High-Density lipoprotein</i>
H	: Hari
IDL	: <i>Intermediate-Density Lipoprotein</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
LIPI	: Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia
LMR	: Lembaga Makanan Rakyat
MRSA	: <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: <i>Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus</i>
NCDs	: <i>Non-Communicable Disease</i>
PPARs	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
PTU	: Propylthiouracil
PUGS	: Pedoman Umum Gizi Seimbang
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
SKRT	: Survey Kesehatan Rumah Tangga
TCM	: <i>Traditional Chinese Medicine</i>
VLDL	: <i>Very Low-Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organisation</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada tahun 2008, *World Health Organization* (WHO) mengumumkan 4 *non-communicable disease* (NCDs) sebagai penyebab utama kematian populasi dunia, yang salah satunya adalah penyakit kardiovaskular.^{1,2} Diperkirakan pada tahun 2008 terdapat 17.3 juta kematian akibat penyakit kardiovaskular, yang 80% di antaranya terjadi di negara berpendapatan rendah dan sedang.^{2,3,4} Gambaran nasional dari tahun 1970 hingga 2007 menunjukkan transisi epidemiologi, ditandai perubahan penyebab kematian terbanyak, yaitu dari penyakit infeksi menjadi penyakit metabolik-degeneratif.⁵ Pada Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1972, penyakit jantung berada di peringkat ke-11 penyebab utama kematian, tetapi sejak tahun 1992 telah menjadi penyebab utama kematian di Indonesia. Sejak tahun 1990-an, angka kematiannya mencapai 25% dan usia onset serangan pertama penderita semakin muda, yaitu di bawah 40 tahun.^{6,7} Tahun 2002, angka kematian di Indonesia mencapai 355 ribu orang.³

Lebih dari 80% kejadian penyakit jantung dapat dicegah melalui intervensi faktor risiko.^{1,2,8} Faktor risiko yang dapat diubah menyumbang 75% insiden penyakit kardiovaskular dan sekitar 56% dari angka tersebut disebabkan oleh dislipidemia dan hiperlipidemia.⁹ Studi metaanalisis menunjukkan pengontrolan serum kolesterol, trigliserida, dan *low-density lipoprotein* (LDL) menurunkan risiko terkena penyakit jantung koroner sebesar 27-61%, yang berhubungan dengan pembentukan plak aterosklerosis.² Lesi awal aterosklerosis pada orang dewasa berhubungan erat dengan diet tinggi lemak.^{2,10,11} Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2010, rata-rata konsumsi lemak melebihi rekomendasi Pedoman Umum Gizi Seimbang (PUGS), yaitu 47.2 gram (25,6%).¹²

Hiperlipidemia adalah keadaan terakumulasinya satu atau lebih lipid utama dalam plasma sebagai manifestasi kelainan metabolisme atau transportasi lipid.^{13,14} LDL adalah molekul pengangkut kolesterol dan kadarnya di dalam plasma merupakan penanda yang lebih akurat untuk risiko penyakit kardiovaskular, sekaligus merupakan agen aterogenik paling poten diantara lipoprotein lain.^{3,14,15}

Proses oksidasi LDL dipercaya sebagai awal patogenesis aterosklerosis.^{16,17} Menurunkan kadar LDL akan mengurangi akumulasi lipid yang terdapat di dalam plak ateroma sekaligus membuat plak lebih stabil.^{11,16}

Hampir setiap negara mempunyai kebudayaan pemanfaatan tumbuhan untuk pengobatan. Perkiraan WHO lebih dari 80% penduduk negara berkembang tergantung kepada ramuan tradisional (produk natural) untuk mengatasi masalah kesehatan mereka. Produk natural merupakan bahan baku utama dalam penemuan dan pengembangan obat baru sehingga penggalan informasi tentang ramuan tradisional penting dilakukan secara sistematis, melalui tahap-tahap pengujian, penelitian, dan pengembangan, agar pemanfaatan dan khasiatnya dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah.¹⁸ Dari tahun 1981 hingga 2002, 28% dari 1031 senyawa kimia baru yang diklasifikasikan sebagai obat oleh *United States Food and Drug Administration* (FDA) adalah produk alami dan turunan produk alami.¹⁹ Perkembangan tingkat spesifikasi melalui teknik *Traditional Chinese Medicine* (TCM) dan tren *back to nature* memungkinkan obat tradisional mendominasi dunia farmakologi, salah satunya adalah *herbal medicine*.^{18,24}

Indonesia dikenal sebagai negara dengan keanekaragaman hayati terbesar kedua setelah Brazil, dan memiliki potensi dalam pengembangan obat herbal. *Garcinia* adalah genus tumbuhan yang tumbuh subur di dataran rendah hutan hujan tropis Asia Tenggara dan sekitarnya. Genus ini banyak digunakan sebagai obat tradisional.^{20,21} Sari buah *Garcinia dulcis* digunakan sebagai ekspektoran dan memiliki aktivitas antibakteri.^{20,21} Ekstrak *Garcinia mangostana* memiliki aktivitas antimikroba dan antifungal.^{22,23}

Berdasarkan analisis fitokimia, genus *Garcinia* banyak mengandung senyawa turunan xanthon dan senyawa lain, seperti alkaloid, saponin, dan flavonoid.²¹ Beberapa penelitian terdahulu dari *Garcinia atroviridis*, *Garcinia mangostana*, dan *Garcinia biflavonoid* diketahui dapat mengintervensi metabolisme lipid.²⁵ Dua penelitian yang dipublikasikan tahun 2005, oleh Muruganandan et al dan Pinto et al, menyebutkan bahwa xanthon dari *Garcinia mangostana* memiliki bioaktivitas antihiperlipidemik dan antiaterogenik.^{26,27} Pada tikus hiperlipidemia yang mendapatkan ekstrak *Garcinia biflavonoid* (100 mg/kg) selama 7 hari menunjukkan adanya penurunan kadar lipoprotein dan lipoprotein yang teroksidasi ion tembaga.

Penelitian lebih lanjut membuktikan ekstrak *Garcinia biflavonoid* menghambat oksidasi lipoprotein dengan mengikat ion logam yang merupakan senyawa oksidator (*chelation effect*) dan memberikan efek antioksidan yang mungkin berhubungan dengan perkembangan aterosklerosis.¹⁶

Melihat keadaan tersebut, peneliti melakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak *Garcinia dioica* terhadap kadar LDL plasma tikus *strain Wistar* yang diberi diet tinggi lemak. Beberapa senyawa golongan xanthon, alkaloid, saponin, dan fenolik yang diekstrak dari tumbuhan lain terbukti memberi efek hipolipidemik dan dapat diekstrak dari *Garcinia dioica*.^{26,28,29} Hingga saat ini, *Garcinia dioica* diketahui memiliki aktivitas antiplatelet, antialergi, dan antiinflamasi, tetapi beberapa tanaman genus *Garcinia* lain terbukti dapat mempengaruhi metabolisme lemak, seperti *Garcinia atroviridis*, *Garcinia mangostana* dan *Garcinia biflavonoid*. Penelitian ini dirancang sebagai penelitian pendahuluan karena keterbatasan penelitian terdahulu mengenai pengaruh *Garcinia dioica* terhadap LDL. Beberapa aspek metode penelitian akan mengacu kepada penelitian terdahulu tentang efek pemberian ekstrak *Garcinia atroviridis* dan *Garcinia biflavonoid* terhadap profil lipid serum tikus. Pada akhir penelitian ini, akan dibuktikan efek ekstrak *Garcinia dioica* terhadap kadar LDL darah tikus *strain Wistar*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah peningkatan kadar LDL plasma tikus *strain Wistar* dapat diinduksi dengan pemberian diet tinggi lemak ?
2. Apakah ekstrak *Garcinia dioica* menurunkan kadar LDL plasma tikus *strain Wistar* yang diinduksi hiperlipidemia dengan diet tinggi lemak?
3. Bagaimana pengaruh dosis ekstrak *Garcinia dioica* terhadap kadar LDL plasma tikus *strain Wistar* yang diinduksi hiperlipidemia dengan diet tinggi lemak?

1.3 Hipotesis Penelitian

1. Peningkatan kadar LDL plasma tikus *strain Wistar* dapat diinduksi dengan pemberian PTU dan diet tinggi lemak.
2. Ekstrak *Garcinia dioica* menurunkan kadar LDL plasma tikus *strain Wistar* yang diinduksi hiperlipidemia dengan diet tinggi lemak.

3. Penurunan kadar LDL plasma tikus *strain Wistar* yang diinduksi hiperlipidemia dengan diet tinggi lemak berbanding lurus dengan besar dosis ekstrak *Garcinia dioica* yang diberikan.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Menguji efek ekstrak *Garcinia dioica* pada kadar LDL plasma tikus *strain Wistar* yang diinduksi hiperlipidemia dengan diet tinggi lemak.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan diet tinggi lemak dapat menginduksi peningkatan kadar LDL plasma tikus *strain Wistar*.
2. Mengetahui dosis efektif ekstrak *Garcinia dioica* dalam menurunkan kadar LDL plasma tikus *strain Wistar* yang diinduksi hiperlipidemia dengan diet tinggi lemak.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi Peneliti

- a. Syarat kelulusan pendidikan sarjana kedokteran.
- b. Pengalaman dalam melakukan penelitian.
- c. Sarana pembelajaran dan pelatihan dalam melakukan penelitian di bidang ilmu kesehatan.
- d. Mengembangkan daya nalar, analisis, minat, dan kemampuan dalam melakukan penelitian.

1.5.2 Manfaat bagi Perguruan tinggi

- a. Mengamalkan Tri Dharma Perguruan Tinggi.
- b. Mewujudkan visi Universitas Indonesia 2014 sebagai universitas riset terkemuka di dunia.

1.5.3 Manfaat bagi Masyarakat/Instansi Terkait

- a. Sumber pengetahuan tentang obat herbal.
- b. Memicu peneliti lain untuk mengembangkan penelitian di bidang pengobatan herbal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lipoprotein

2.1.1 Definisi

Lipoprotein adalah suatu kompleks lipid dan protein yang berfungsi sebagai molekul pengangkut lipid dan vitamin larut lemak di dalam cairan tubuh.¹³ Lipid utama plasma terdiri dari kolesterol, trigliserida, fosfolipid, dan asam lemak bebas.¹⁴ Lipid bersifat tidak larut air. Ikatannya dengan fosfolipid dan protein akan membentuk kompleks larut air yang dapat bersirkulasi di dalam cairan tubuh.³⁰

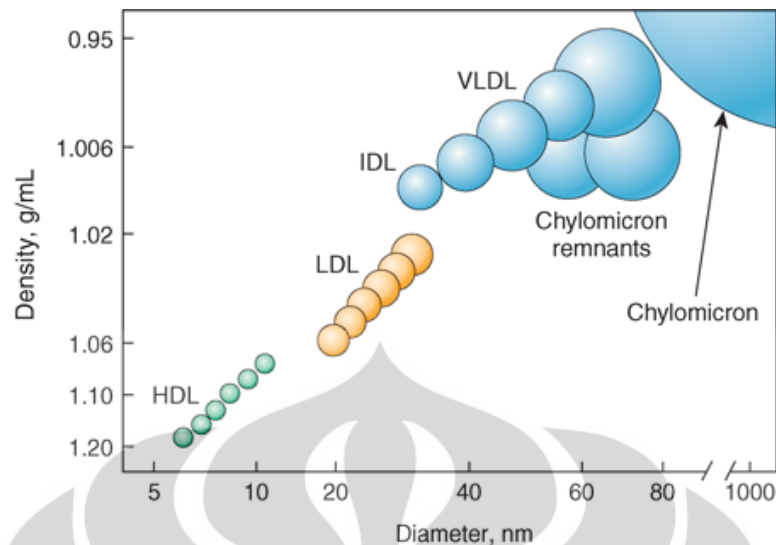
Lipoprotein memiliki beberapa peran. Lipoprotein terlibat di dalam proses penyerapan kolesterol, asam lemak rantai panjang, dan vitamin larut lemak. Selain itu, lipoprotein mengangkut trigliserida, kolesterol, dan vitamin larut lemak dari hati ke jaringan perifer, serta kolesterol dari jaringan perifer ke hati.¹³

2.1.2 Klasifikasi dan Komposisi

Lipoprotein plasma dibagi menjadi 5 kelas utama berdasarkan masa jenis relatif dan ukuran partikelnya, yang dibedakan melalui elektroforesis.^{13,14} Masa jenis lipoprotein ditentukan oleh kandungan lipidnya. Komposisi fosfolipid, kolesterol, kolesterol ester, dan trigliserida setiap kelas lipoprotein berbeda. Kebanyakan trigliserida plasma diangkut oleh kilomikron dan *very low-density lipoprotein* (VLDL), sedangkan kolesterol plasma diangkut dalam bentuk kolesterol ester oleh *low-density lipoprotein* (LDL) dan *high-density lipoprotein* (HDL).¹³

Lipoprotein	Masa Jenis, g/mL	Diameter, nm	Apolipoprotein		Konstitusi lain
			Utama	Lain-lain	
Kilomikron	0.930	75-1200	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, E	Retinil ester
VLDL	0.930-1.006	30-80	ApoB-100	A-I, A-II, A-V, C-I, E	Vitamin E
IDL	1.006-1.019	25-35	ApoB-100	C-I, C-II, C-III, E	Vitamin E
LDL	1.019-1.063	18-25	ApoB-100		Vitamin E
HDL	1.063-1.210	5-12	ApoA-I	A-II, A-IV, A-V, C-III	LCAT

Tabel 2.1 Klasifikasi lipoprotein beserta komposisi dan sifat fisiknya¹³



Gambar 2.1 Distribusi masa jenis dan ukuran partikel dari kelima kelas lipoprotein¹³

2.1.3 Jalur Transportasi dan Metabolisme

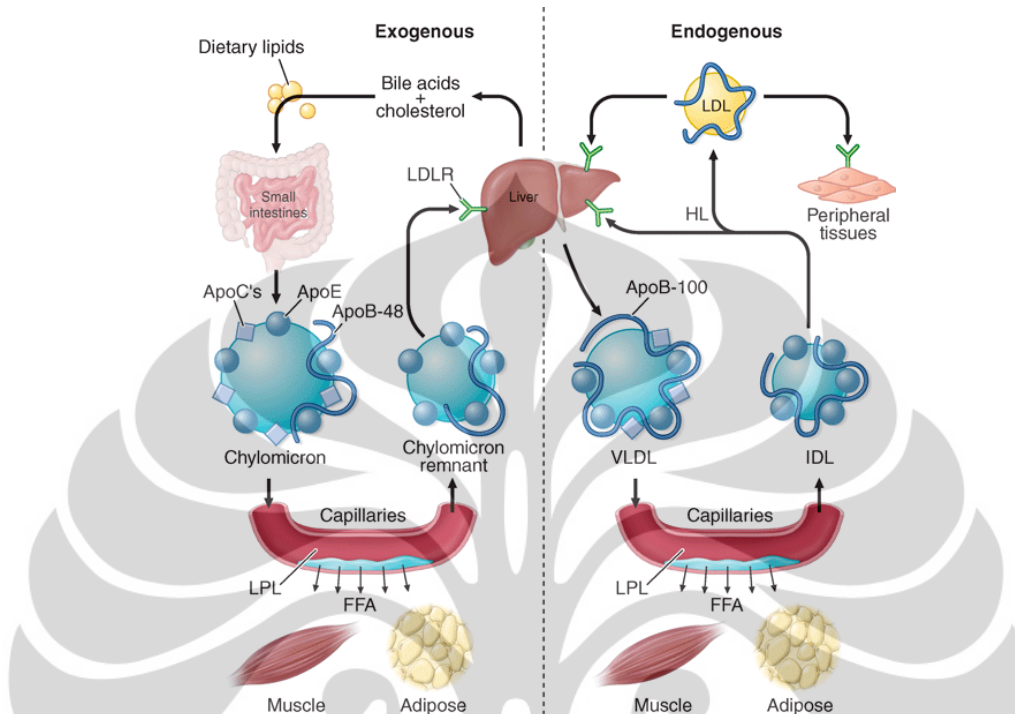
Berdasarkan sumber lipidnya terdapat 2 jalur pengangkutan lipid di dalam darah, yaitu jalur eksogen dan endogen.^{13,14,30}

a. Jalur eksogen³⁰

Jalur eksogen berhubungan dengan pengangkutan dan distribusi lipid dari hasil penyerapan makanan. Kolesterol, asam lemak, dan vitamin larut lemak diserap di mikrovili usus halus bagian proksimal. Di dalam enterosit kolesterol dan retinol mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan retinol ester, sementara asam lemak rantai panjang diubah kembali menjadi trigliserida.³⁰ Trigliserida dikemas bersama apoB-48, kolesterol, kolesterol ester, retinol ester, dan fosfolipid membentuk kilomikron. Kilomikron disekresikan ke dalam saluran limfe intestinal dan memasuki sirkulasi darah sistemik via duktus torasikus. Setelah memasuki sirkulasi sistemik, kilomikron akan dimetabolisme di jaringan perifer.¹³

Di dalam kapiler jaringan lemak dan otot, kilomikron mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL) yang terdapat pada permukaan sel endotel. Hidrolisis dari kilomikron menghasilkan asam lemak bebas yang akan menembus endotel dan masuk ke dalam sel lemak atau sel otot.^{13,14,30} Namun, sebagian asam lemak bebas akan diikat albumin sebelum berhasil menembus endotel dan diangkut ke jaringan lain, terutama hati.¹³

Kilomikron yang telah dihidrolisis akan mengecil, tetapi jumlah ester kolesterolnya tetap, disebut kilomikron remnan. Kilomikron remnan akan dikeluarkan dari sirkulasi oleh hati dengan *reseptor-mediated endocytosis*.¹⁴



Gambar 2.2 Jalur eksogen dan endogen dari metabolisme lipoprotein¹³

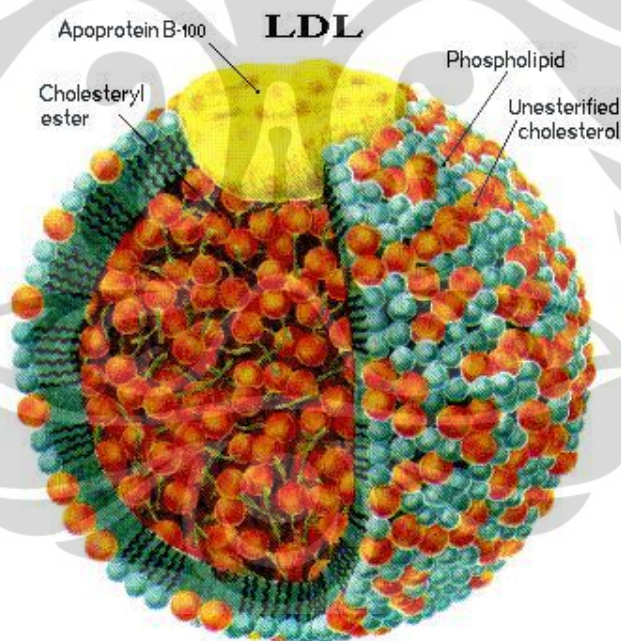
b. Jalur endogen³⁰

Jalur endogen mengacu kepada sekresi lipoprotein terkait apoB oleh hati dan metabolismenya di jaringan perifer. Trigliserida disintesis oleh hati melalui esterifikasi asam lemak rantai panjang. Trigliserida tersebut akan dikemas bersama apoB-100, kolesterol ester, fosfolipid, dan vitamin E oleh enzim *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP) membentuk VLDL. Setelah disekresikan ke dalam pembuluh darah, VLDL akan mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL) di jaringan perifer, terutama di jaringan lemak dan otot. Setelah dihidrolisis ukuran VLDL menjadi lebih kecil, tetapi komposisinya tidak jauh berbeda, dan disebut *intermediate-density lipoprotein* (IDL). Hati akan mengeluarkan 40-60% IDL dari sirkulasi melalui *LDL receptor-mediated endocytosis*, sedangkan sisanya diubah menjadi LDL oleh lipase hati.^{13,30} Lipase hati menghidrolisis sisa trigliserida dan mentransfer sisa apoprotein, kecuali apoB-100, ke lipoprotein lain. LDL merupakan lipoprotein yang mengandung kolesterol

paling banyak (60-70%). LDL mengalami katabolisme melalui *LDL receptor-mediated endocytosis* di hati dan jalur non reseptor.¹³

2.2 Low Density Lipoprotein

LDL merupakan pengangkut utama kolesterol pada manusia. LDL pada plasma darah manusia berbentuk seperti bola dengan diameter sekitar 22 nm dan masa jenis antara 1.020-1.050 g/mL.^{31,32} LDL mengandung 10% trigliserida dan 50% kolesterol. Jalur utama katabolisme LDL berlangsung lewat *receptor-mediated endocytosis* di hati. Ester kolesterol dari inti LDL dihidrolisis menghasilkan kolesterol bebas untuk sintesis sel membran dan hormon steroid. Sel juga dapat mensintesis kolesterol secara *de novo* dari asetat dengan bantuan enzim HMG-CoA reduktase yang aktif jika terjadi kekurangan kolesterol endogen. Produksi HMG-CoA reduktase dan reseptor LDL diatur lewat transkripsi genetik berdasarkan kadar kolesterol dalam sel.¹⁴



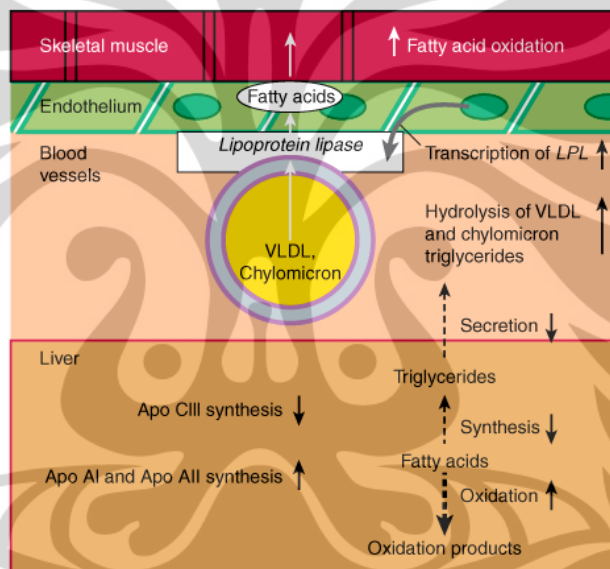
Gambar 2.3 Struktur kimia LDL³³

2.3 Agen Hipolipidemik

Hipolipidemik adalah obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lipid plasma. Ada beberapa senyawa yang digolongkan menjadi kelompok obat hipolipidemik. Golongan umum yang sering dipakai, diantaranya:^{14,31}

a. Asam fibrat^{14,30,34,34}

Contoh golongan ini adalah klofibrat, gemfibrozil, fenofibrat, dan bezafibrat. Mekanisme golongan fibrat dalam menurunkan kadar lipoprotein atau meningkatkan kadar HDL masih belum jelas. Salah satu hipotesis menduga golongan ini berikatan dengan *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs), yang mengatur transkripsi gen, yang memicu peningkatan oksidasi asam lemak, peningkatan sintesis dan aktivitas LPL, peningkatan ekspresi *sterol regulatory element binding proteins-1* (SREBP-1) dan penurunan sintesis Apo C-III. Peningkatan sintesis dan aktivitas LPL akan meningkatkan katabolisme VLDL dan trigliserida, sedangkan penurunan sintesis Apo C-III akan menurunkan sintesis VLDL.^{14,30,34,34}



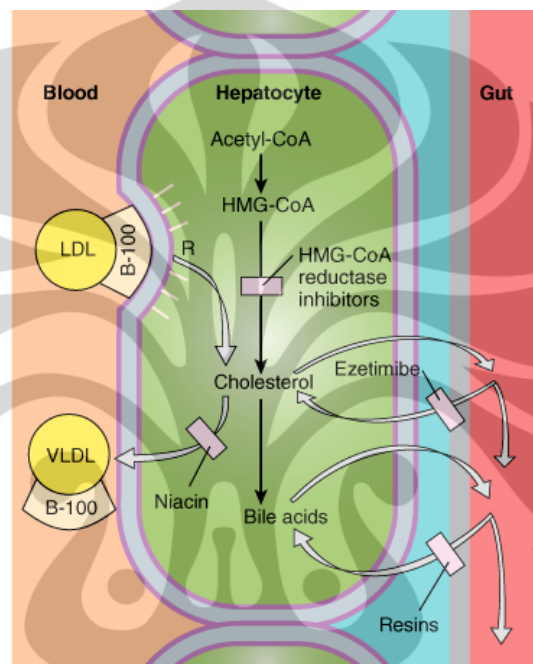
Gambar 2.4 Farmakodinamik golongan asam fibrat³⁵

Pada umumnya, penurunan kadar LDL oleh obat golongan fibrat tidak sebaik golongan-golongan lain. Penurunan kadar LDL diduga terkait peningkatan ekspresi SREBP-1 yang selanjutnya akan meningkatkan produksi dan afinitas reseptor LDL di hati.

b. Resin^{14,30,34,34}

Contoh golongan ini adalah kolestiramin dan kolestipol. Obat golongan ini tidak diabsorpsi saluran cerna. Kolestiramin merupakan garam klorida dari *basic anion exchange resin*. Obat golongan ini mengikat asam empedu di dalam saluran cerna, mengganggu sirkulasi enterohepatik asam empedu dan dikeluarkan bersama feses. Akibatnya absorpsi kolesterol di saluran cerna akan terhambat dan

produksi asam empedu dari kolesterol endogen akan meningkat. Kedua hal di atas menyebabkan penurunan kadar cadangan kolesterol di hati (*hepatic cholesterol pool*) dan hati akan mengompensasi dengan meningkatkan jumlah reseptor LDL di membran sel hati. Peningkatan jumlah reseptor LDL akan meningkatkan katabolisme LDL dan meningkatkan aktivitas HMG CoA reduktase. Efek resin untuk menurunkan kadar LDL akan meningkat jika diberikan dengan senyawa golongan HMG-CoA reduktase.^{14,30,34,34}



Gambar 2.5 Farmakodinamik golongan niacin, resin dan penghambat HMG CoA reduktase³⁵

c. Penghambat HMG-CoA reduktase^{14,30,34,34}

Golongan ini disebut statin. Golongan ini efektif dalam menurunkan kadar kolesterol, tetapi dalam dosis tinggi dapat menurunkan kadar trigliserida. Contoh dari Golongan ini adalah simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, mevastatin, dan rosuvastatin. Golongan ini bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase, yaitu enzim yang mengubah HMG-CoA menjadi asam mevalonat dalam proses sintesis kolesterol. Sintesis kolesterol terutama terjadi di sel hati dan saluran cerna. Penurunan sintesis dan konsentrasi kolesterol, terutama di dalam sel hati, akan memicu katabolisme SREBP yang terdapat di membran sel oleh protease dan selanjutnya akan diangkut ke nukleus. Hal ini memicu faktor-faktor transkripsi berikatan dengan gen reseptor LDL, sehingga terjadi

peningkatan sintesis reseptor LDL. Peningkatan jumlah reseptor LDL akan meningkatkan katabolisme LDL dan IDL. Selain itu, penurunan sintesis kolesterol di hati akan berakibat kepada proses sintesis lipoprotein-lipoprotein lain.^{14,30,34,34}

d. Asam nikotinat^{14,30,34,34}

Asam nikotinat (niasin) merupakan salah satu vitamin B-kompleks. Derivat dari asam nikotinat, seperti pyridylcarbinol, xanthinol nicotinate, dan acipimox, juga memiliki efek hipolipidemik. Untuk mendapatkan efek hipolipidemik, asam nikotinat harus diberikan dalam dosis yang lebih tinggi, sekitar 2-6 g/hari, daripada dosisnya sebagai vitamin. Golongan ini dipercaya menghambat secara parsial pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa dengan menghambat hidrolisis trigliserida oleh enzim lipase di jaringan tersebut. Aktivitas enzim lipase dikontrol oleh konsentrasi *cyclic-adenosinemonophosphate* (cAMP). Berdasarkan penelitian, asam nikotinat dapat menghambat akumulasi cAMP yang terjadi akibat stimulasi *lypolytic hormones*. Dengan menurunkan transpor asam lemak bebas ke hati, sintesis trigliserida akan menurun. Akibatnya, sintesis VLDL berkurang dan kadar LDL menurun. Selain itu, asam nikotinat merupakan agen hipolipidemik paling efektif dalam meningkatkan kadar HDL. Peningkatan kadar HDL mungkin dikarenakan penurunan katabolisme Apo A-I oleh mekanisme yang belum diketahui. Efek asam nikotinat dalam menurunkan kadar trigliserida sama baik dengan golongan fibrat.^{14,30,34,34}

2.4 *Garcinia dioica*

Garcinia sp merupakan salah satu marga (genus) tumbuhan yang termasuk ke dalam suku (*family*) *clusiaceae*. Ada sekitar 450 jenis spesies dari genus ini dan tersebar luas terutama di daerah tropis basah. Buah dari tumbuhan *Garcinia sp* dapat dikonsumsi langsung atau diolah menjadi perasa makanan. Perasa makanan dari buah *garcinia sp* adalah hasil olahan sederhana, yaitu dijemur di bawah panas matahari hingga kering (*sun-drying*).^{36,37}



Gambar 2.6 Kulit buah *Garcinia dioica* kering (*sun-drying*) yang biasa dijual di pasar tradisional sebagai perasa makanan

2.4.1 Taksonomi³⁸

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Phylum	: <i>Magnoliophyta</i>
Class	: <i>Magnoliopsida</i>
Orde	: <i>Theales</i>
Family	: <i>Clusiaceae</i>
Genus	: <i>Garcinia</i>
Species	: <i>Garcinia dioica</i>

2.4.2 Sinonim

Nama ilmiah lain yang digunakan untuk *Garcinia dioica* adalah *Garcinia parvifolia* dan *Garcinia globulosa* Ridley. Sedangkan sebutan awam yang sering digunakan adalah asam kandis, kandes, dan ceuri.^{36,39}

2.4.3 Deskripsi Tumbuhan

Pohon *Garcinia dioica* berukuran kecil hingga sedang, dengan tinggi pohon dapat mencapai 18-33 meter dan diameter batang terbesar sekitar 30-140 sentimeter. Arah tumbuh batang lurus (*erectus*), jenis batang berkayu (*lingnosus*), warna batang coklat kehijauan, bentuk lintang batang bulat (*teres*), dan batangnya mengeluarkan getah berwarna kuning pekat.³⁷

Daun seperti kertas (*Papyraceus*), tersusun berseling-berhadapan (*folia opposita*), bentuk helaian daun memanjang (*oblongus*), panjang daun 10.5 sentimeter dan lebar 3.7 sentimeter, ujung daun meruncing (*acuminatus*)

dengan sudut 50° , pangkal daun runcing (*acutus*) dengan sudut 105° , pinggir daun rata (*integer*), permukaan atas daun licin (*leavis*) mengkilap dan berwarna hijau tua, permukaan bawah daun licin (*leavis*) mengkilap dan berwarna hijau pupus, pertulangan daun menyirip (*penninervis*) tenggelam, tangkai daun bulat (*teres*), permukaan tangkai licin, warna tangkai hijau muda, panjang tangkai 1.1 sentimeter dan diameter 0.175 sentimeter.³⁷



Gambar 2.7 Herbarium dari berbagai bagian tanaman *Garcinia dioica*⁴⁰



Gambar 2.8 Penampang ranting-daun *Garcinia dioica*³⁷

2.4.4 Habitat dan Persebaran

Garcinia sp tumbuh subur di dataran rendah, umumnya dapat tumbuh baik pada ketinggian 10-1100 meter dari permukaan laut, termasuk *Garcinia dioica*. Jenis ini banyak ditemukan di Asia Tenggara, seperti Thailand, Malaysia, Singapura, dan Indonesia. Berdasarkan laporan-laporan studi terdahulu tentang identifikasi tanaman di Indonesia, *Garcinia dioica* sering ditemukan di pulau Sumatra dan Jawa.³⁷

2.4.5 Manfaat dan Kegunaan

Rasa dari buah *Garcinia dioica* agak asam. Buahnya dapat dimakan, tetapi lebih sering dijadikan sebagai bumbu penyedap makanan. Selain itu, buah digunakan sebagai obat sariawan.



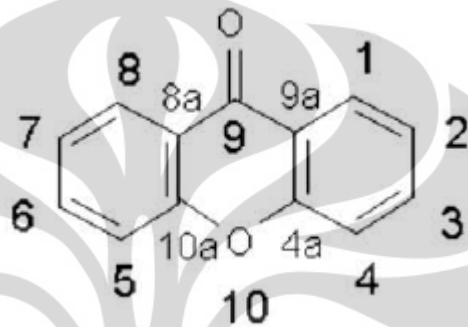
Gambar2.9 Buah *Garcinia dioica*

2.4.6 Penelitian terkait *Garcinia sp* dan *Garcinia dioica*

Metabolit sekunder adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh tumbuhan yang memiliki bioaktivitas, biasanya memiliki fungsi sebagai pelindung terhadap serangan hama penyakit. Metabolit sekunder tumbuhan diklasifikasikan menjadi 4 kelompok utama yaitu, senyawa mengandung nitrogen, terpenoid, phenolic dan polisetat.⁴¹

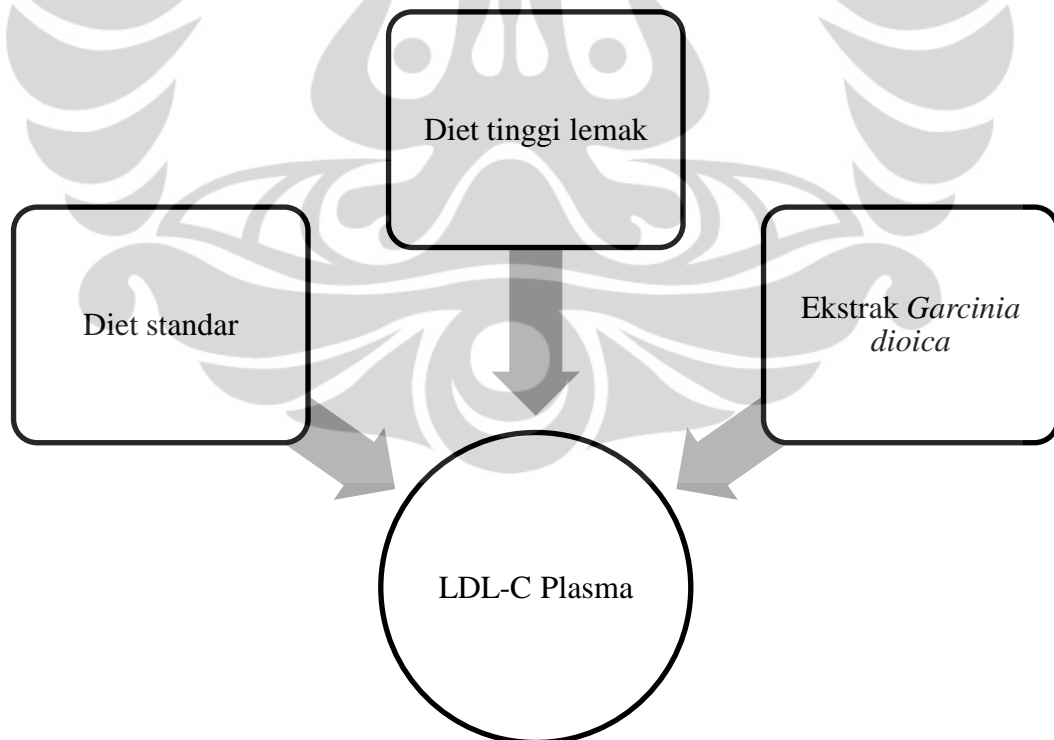
Tumbuhan pada suku *Clusiaceae*, termasuk *Garcinia dioica*, diketahui sebagai sumber isoprenylated xanthone dan biflavonoid.^{42,43,44} Xanthone merupakan substansi kimia alami yang tergolong senyawa *polyphenolic*. Hingga saat ini, xanthone diketahui memiliki beberapa bioaktivitas, diantaranya antioksidan, antiproliferasi, antiinflamasi dan antimikroba.⁴⁵

Senyawa-senyawa golongan xanthone diklasifikasikan ke dalam 5 kelompok, yaitu *simple oxygenated xanthenes*, *xanthone glycosides*, *prenylated xanthenes*, *xanthonolignoids*, dan *miscellaneous xanthenes*. Derivat-derivat dari senyawa golongan xanthenes memiliki bioaktivitas yang luas, diantaranya antiplatelet, antibakterial, antifungal, antiviral, antimalarial, antiinflamasi, antialergi, antitumor, antioksidan, antidiabetes, antihiperlipidemik, dan antiatherogenik.⁴⁶



Gambar 2.10 Struktur dasar dari senyawa xanthone

2.5 Kerangka Konsep



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah studi eksperimental tipe paralel dengan *matching* untuk menguji efek terapi ekstrak *Garcinia dioica* pada kadar LDL plasma tikus *strain Wistar* yang diinduksi hiperlipidemia dengan diet tinggi lemak.⁴⁷

3.2 Tempat dan Waktu Pelaksanaan Penelitian

3.2.1 Tempat

Pembuatan ekstrak *Garcinia dioica*, persiapan dan pengandangan tikus penelitian, pemberian perlakuan dan intervensi pada tikus penelitian, serta pembedahan dan pengambilan darah tikus penelitian dilakukan di Laboratorium Hewan Percobaan Pusat Biomedis dan Farmasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laboratorium tersebut beralamat di Jl Salemba Raya no 4, Jakarta Pusat. Pengukuran kadar LDL plasma darah tikus penelitian dilakukan di Laboratorium Klinik Rumah Sakit Bersalin YPK, yang beralamat di Jl Gereja Theresia 22, Jakarta Pusat. Uji analisis preparat yang mencakup uji spesies preparat dan uji bahan aktif preparat dilakukan di LIPI Bogor dan Institut Pertanian Bogor.

3.2.2 Waktu

Penelitian ini mulai dilakukan sejak bulan Juli 2010 hingga Juli 2012. Rincian kegiatan dan waktu pelaksanaan telah dilaporkan pada bagian lampiran proposal penelitian.

3.3 Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah tikus *strain Wistar* dengan kriteria:

- Jenis kelamin betina dengan usia 8 - 10 minggu.
- Berat badan berikisar antara 150 - 200 gram.
- Tidak mempunyai cacat fisik.
- Sehat dan terbebas dari penyakit atau infeksi lain.

3.4 Besar Sampel

Perhitungan besar sampel yang dibutuhkan untuk penelitian bersama dan perorangan dilakukan dengan rumus Federer untuk penelitian menggunakan hewan coba, yaitu:⁴⁸

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

Keterangan:

n = jumlah sampel tiap kelompok perlakuan

t = jumlah perlakuan

Dalam penelitian perorangan, ada lima kelompok perlakuan. kelima kelompok perlakuan tersebut adalah:

- Kelompok diet standar: tikus *strain Wistar* yang mendapat perlakuan diet standar, air minum, dan PTU setiap hari.
- Kelompok diet tinggi lemak: tikus *strain Wistar* yang mendapat perlakuan diet standar, air minum, PTU, minyak dari lemak ayam dan kuning telur puyuh (diet tinggi lemak) setiap hari.
- Kelompok uji-1: tikus *strain Wistar* yang mendapat perlakuan diet standar, air minum, PTU, minyak dari lemak ayam dan kuning telur puyuh (diet tinggi lemak), serta ekstrak *Garcinia dioica* dosis 1 (dosis rendah) setiap hari.
- Kelompok uji-2: tikus *strain Wistar* yang mendapat perlakuan diet standar, air minum, PTU, minyak dari lemak ayam dan kuning telur puyuh (diet tinggi lemak), serta ekstrak *Garcinia dioica* dosis 2 (dosis sedang) setiap hari.
- Kelompok uji-3: tikus *strain Wistar* yang mendapat perlakuan diet standar, air minum, PTU, minyak dari lemak ayam dan kuning telur puyuh (diet tinggi lemak), serta ekstrak *Garcinia dioica* dosis 3 (dosis tinggi) setiap hari.

Penelitian ini merupakan penelitian kelompok dengan 2 spesies *Garcinia* yang diuji. Dalam penelitian kelompok ada delapan perlakuan yang diberikan. Lima perlakuan adalah sama seperti yang ditulis di atas, sedangkan tiga perlakuan lainnya adalah kelompok yang mendapat ekstrak *Garcinia atroviridis*, yaitu dosis 1 (dosis rendah, dosis 2 (dosis sedang), dan dosis 3 (dosis tinggi).

Variabel-variabel dikelompok diet standar akan diolah dan dibandingkan dengan kelompok diet tinggi lemak, sehingga untuk uji ini $t = 2$. Perhitungan

besar sampel dengan menggunakan rumus Federer akan mendapatkan hasil sebagai berikut:

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

$$(n - 1)(2 - 1) \geq 15$$

$$n - 1 \geq 15$$

$$n \geq 16$$

Sedangkan, variabel-variabel di kelompok uji akan diolah dan dibandingkan antarkelompok uji sehingga untuk uji ini $t = 3$. Perhitungan besar sampel dengan menggunakan rumus Federer akan mendapatkan hasil sebagai berikut:

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

$$(n - 1)(3 - 1) \geq 15$$

$$2n - 2 \geq 15$$

$$n \geq 8.5$$

Berdasarkan perhitungan di atas, untuk membandingkan kelompok diet standar dengan kelompok diet tinggi lemak dibutuhkan jumlah sampel minimal 16 tikus pada masing-masing kelompok dan untuk membandingkan kelompok-kelompok uji dibutuhkan jumlah sampel minimal 9 tikus pada masing-masing kelompok uji. Karena pertimbangan efisiensi jumlah hewan coba dan keterjangkauan peneliti, peneliti memutuskan jumlah sampel dalam tiap kelompok penelitian ini sebanyak 5 tikus. Jadi, penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus.

3.5 Identifikasi Variabel

3.5.1 Variabel Bebas

Dosis ekstrak *Garcinia dioica* yang diberikan kepada kelompok uji.

3.5.2 Variabel Terikat

Kadar LDL darah tikus *strain-Wistar* yang menunjukkan indikator efek terapi ekstrak *Garcinia dioica* pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia.

3.5.3 Variabel Perancu

Lama waktu yang dibutuhkan untuk transportasi sampel darah menuju laboratorium patologi klinik dan asupan pakan *pellet* yang dimakan tikus uji sebagai diet standar.

3.6 Pemberian Perlakuan

Pemberian perlakuan pada tikus uji adalah sebagai berikut,

1. Penelitian ini menggunakan 25 tikus yang dibagi ke dalam lima kelompok (kelompok diet standar, diet tinggi lemak, uji-1, uji-2, dan uji-3). Masing-masing kelompok terdiri dari 5 tikus percobaan. Setiap tikus percobaan ditimbang dan dimasukkan ke dalam kandang yang diberi label sesuai perlakuan yang akan diberikan. Selama penelitian, pengandangan dan intervensi kepada tikus percobaan dilakukan di rumah hewan Laboratorium Hewan Percobaan Pusat Biomedis dan Farmasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang sudah terstandar untuk penelitian-penelitian dengan hewan percobaan.
2. Sebelum perlakuan mulai diberikan, setiap kelompok tikus uji diberikan waktu adaptasi terhadap rumah hewan selama 7 hari. Kandang tikus dibersihkan setiap pagi. Selama waktu adaptasi dan waktu perlakuan, tikus uji bebas mendapat *pellet* sebagai diet standar (*standart pellet diet*) dan air minum.⁴⁹
3. Perlakuan pada masing-masing kelompok tikus penelitian diberikan setiap hari secara per oral menggunakan injeksi jarum oral. Kelompok diet standar dan diet tinggi lemak mendapat perlakuan selama 21 hari sebagai acuan tikus normal dan tikus yang diinduksi hiperlipidemia. Kelompok uji-1, uji-2, dan uji-3 mendapat perlakuan selama 42 hari. Pemberian perlakuan dilakukan antara pukul 10.00 – 12.00 WIB.

Kelompok	<i>Propylthiouracil</i> (PTU)	Lemak Ayam	Kuning Telur Puyuh	<i>Garcinia dioica</i> (10 mg/ml)*	Durasi
Kontrol (-)	1 ml/hari	-	-	-	21 hari
Kontrol (+)	1 ml/hari	0,375 ml/hari	1,5 ml/hari	-	21 hari
Uji-1	1 ml/hari	0,375 ml/hari	1,5 ml/hari	1 ml/hari*	42 hari
Uji-2	1 ml/hari	0,375 ml/hari	1,5 ml/hari	2 ml/hari*	42 hari
Uji-3	1 ml/hari	0,375 ml/hari	1,5 ml/hari	3 ml/hari*	42 hari

Tabel 3.1 Perlakuan yang diberikan kepada setiap kelompok uji

* Diberikan sejak hari ke-22 hingga hari ke-42

4. Rincian perlakuan yang diterima masing-masing kelompok tikus penelitian adalah sebagai berikut

- Kelompok diet standar setiap harinya diberikan diet standar (*standart pellet diet*), air minum, dan 1 ml PTU selama 21 hari.
- Kelompok diet tinggi lemak setiap harinya diberikan diet standar (*standart pellet diet*), air minum, 1 ml PTU, dan kuning telur puyuh dan minyak lemak ayam (diet tinggi lemak) selama 21 hari.
- Kelompok uji setiap harinya diberikan diet standar (*standart pellet diet*), air minum, 1 ml PTU, kuning telur puyuh dan minyak lemak ayam (diet tinggi lemak) setiap hari selama 42 hari. Akan tetapi, sejak hari ke-22 hingga hari ke-42, kelompok uji mendapat tambahan ekstrak *Garcinia dioica* sebanyak perhitungan dosis masing-masing kelompok uji.

3.7 Alat dan Bahan

3.7.1 Alat

Pisau dapur, timbangan analitik, tabung ukur, ekstraktor *Soxhlet*, kertas saring, evaporator vakum berputar, lemari pendingin, timbangan hewan, kandang hewan, tabung kaca, spuit 5 ml, jarum suntik, peralatan bedah tikus, dan kotak pendingin.

3.7.2 Bahan

Kulit buah *Garcinia dioica* yang diperoleh dari pasar lokal dan telah diidentifikasi oleh Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), telur puyuh, lemak ayam, larutan propiltiourasil (PTU), *pellet*, aquades, etanol, eter, es.

3.8 Cara Kerja

3.8.1 Pembuatan ekstrak etanol kulit buah *Garcinia dioica*

Kulit buah *Garcinia dioica* yang telah dikeringkan dipotong menjadi potongan yang lebih kecil (600 g). Potongan kulit buah diekstraksi dengan etanol (99%) menggunakan alat ekstraktor Soxhlet. Larutan hasil ekstraksi disaring dan dikeringkan menggunakan evaporator vakum berputar dengan penangas air yang temperaturnya tidak melebihi 50°C. Sebanyak 50 mg dari produk akhir dicampurkan dengan 1 ml air sebagai pelarut. Hasil ekstrak diadministrasikan kepada setiap tikus percobaan kelompok uji secara oral,

sesuai perhitungan dosis masing-masing kelompok uji, dengan menggunakan spuit.

3.8.2 Penentuan dosis dan lama perlakuan

Karena keterbatasan literatur terdahulu mengenai pemberian ekstrak *Garcinia dioica* kepada hewan percobaan, maka pada percobaan ini digunakan besar dosis pada percobaan terhadap *Garcinia sp.* Pada penelitian yang dilakukan oleh Forambi EO, menggunakan *Garcinia biflavonoid* untuk melihat efeknya terhadap lipoprotein serum tikus, digunakan perhitungan dosis sebesar 100 mg/Kg. Pada penelitian ini menunjukkan hasil yang baik dalam menurunkan kadar LDL plasma tikus.¹⁶ Sedangkan penelitian oleh Amran et al, dosis ekstrak *Garcinia atroviridis* yang digunakan adalah 50 mg/KgBB untuk melihat efeknya pada profil lipid hamster.⁵⁰

Kedua rumus pada penelitian terdahulu inilah yang menjadi acuan peneliti untuk menentukan dosis 1, yaitu 10 mg dan dosis 2, yaitu 20 mg (dengan perhitungan berat tikus percobaan adalah 200 gram, dan menggunakan koefisien konversi dosis antar hewan coba).⁵⁸ Besar dosis 3 ditetapkan sebagai kelompok uji dengan dosis tinggi, yang merupakan kelipatan dari dosis 1 dan 2.

Rata-rata lama durasi pemberian ekstrak pada penelitian-penelitian terdahulu, penelitian-penelitian tentang efek ekstrak tumbuhan tertentu terhadap profil lipid tikus uji, adalah 14-40 hari, seperti penelitian yang dilakukan Alli SYR et al dan Sunarsih ES, et al.^{51,52} Pada penelitian ini, ekstrak *Garcinia dioica* ditetapkan diberikan selama 21 hari. Pemberian ekstrak *Garcinia dioica* dilakukan kepada kelompok uji-1, uji-2, dan uji-3 setelah tikus pada kelompok-kelompok tersebut diinduksi hiperlipidemia dengan pemberian diet tinggi lemak selama 21 hari. Jadi, pada penelitian ini lama pemberian ekstrak *Garcinia dioica* sama dengan lama pemberian diet tinggi lemak untuk induksi hiperlipidemia.

3.8.3 Persiapan dan pemberian *pellet* dan air minum

Pellet diberikan sebagai *standard pellet diet* bagi tikus uji, dan merupakan pakan harian tikus uji. Sebagai diet standar, tikus uji dibiarkan bebas mendapatkan pakan *pellet* yang sudah disediakan dari rumah hewan

Laboratorium Hewan Percobaan Pusat Biomedis dan Farmasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kecukupan jumlah *pellet* pada masing-masing kandang tikus uji dilakukan setiap hari

Air minum tikus uji adalah air matang *ad libitum* dan tikus uji dibiarkan bebas mendapat air minum yang sudah disediakan dari rumah hewan Laboratorium Hewan Percobaan Pusat Biomedis dan Farmasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kecukupan air minum tikus uji dilakukan setiap hari dan air minum tersebut diganti setiap hari.

Pellet dan air minum sudah diberikan sejak tikus uji diadaptasikan. Pemberian *pellet* dan air minum dihentikan saat tikus uji mendapat perlakuan di hari terakhir masing-masing kelompok uji karena, setelah tikus uji mendapat perlakuan di hari terakhir, tikus uji harus dipuasakan minimal 8 jam sebelum pengambilan darah dilakukan.^{49,52,}

3.8.4 Persiapan dan pemberian kuning telur puyuh

Telur puyuh dibeli di pasar lokal. Persiapan kuning telur dilakukan setiap hari sesaat sebelum diberikan secara per oral menggunakan injeksi jarum oral kepada tikus percobaan. Kuning telur dipisahkan dari putih telur secara manual. Pemberian kuning telur dilakukan secara per oral menggunakan injeksi jarum oral. Kuning telur puyuh diberikan sebagai salah satu sumber induksi kolesterol (sumber diet tinggi lemak) pada tikus uji tersebut.

3.8.5 Persiapan dan pemberian minyak lemak ayam

Lemak (gajih) ayam dibeli di pasar lokal. Lemak dipotong menjadi potongan yang lebih kecil-kecil lalu dimasukkan ke dalam gelas ukur. Gelas ukur kemudian dipanaskan menggunakan api spiritus hingga menghasilkan minyak. Minyak tersebut disaring dan ditampung di dalam gelas ukur lain. Persiapan minyak dari lemak ayam dilakukan setiap hari sebelum diberikan secara per oral menggunakan injeksi jarum oral kepada tikus percobaan. Pemberian minyak lemak ayam dilakukan secara per oral menggunakan injeksi jarum oral. Minyak dari lemak ayam diberikan sebagai salah satu sumber induksi kolesterol (sumber diet tinggi lemak) pada tikus uji tersebut.

3.8.6 Induksi hiperlipidemia dan diet tinggi lemak

Pemberian diet tinggi lemak, melalui kuning telur puyuh dan minyak dari lemak ayam bertujuan untuk menginduksi peningkatan profil lipid tikus uji (hiperlipidemia). Pada berbagai penelitian dengan tikus *strain-Wistar*, keadaan hiperlipidemia biasa dicapai setelah hari ke-14 pemberian diet tinggi yang adekuat.^{52,53}

Pemberian *Prophyliouracil* (PTU) yang merupakan zat antitiroid bertujuan untuk menginduksi hipotiroidisme yang akan menurunkan tingkat metabolisme dan diharapkan mempercepat induksi peningkatan profil lipid tikus uji. Pemberian PTU dapat dimanfaatkan untuk induksi kondisi hiperlipidemia pada tikus percobaan dengan dikombinasikan dengan diet tinggi lemak.⁵⁴

3.8.7 Pengambilan darah tikus

Pengambilan darah tikus percobaan dilakukan dengan cara sebagai berikut,

1. Pengambilan sampel darah dilakukan segera setelah perlakuan pada masing-masing kelompok tikus uji dituntaskan, dan dilakukan di rumah hewan Laboratorium Hewan Percobaan Pusat Biomedis dan Farmasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
2. Setelah perlakuan di hari terakhir masing-masing kelompok tikus uji selesai, tikus uji dipuasakan minimal 8 jam sebelum pengambilan sampel darah.⁵²
3. Sesaat sebelum pengambilan sampel darah, tikus ditempatkan ke dalam tabung kaca berisi eter sampai dalam keadaan teranastesi. Tikus ditimbang untuk mendapatkan berat badan akhir dan selanjutnya dilakukan pembedahan pada sisi thorakoabdominal tikus untuk mengambil darah langsung dari jantungnya.
4. Darah diambil menggunakan spuit 5 ml.
5. Tabung-tabung sampel darah dikumpulkan di dalam kotak pendingin dan dibawa ke Laboratorium Klinik Rumah Sakit Bersalin YPK untuk menghitung kadar kolesterol total segera setelah pembedahan.

3.9 Definisi Operasional

- Kelompok diet standar adalah kelompok tikus uji yang setiap harinya diberikan diet standar (*standart pellet diet*), air minum, dan 1 ml PTU selama 21 hari. Peneliti tidak menetapkan jumlah diet standar yang dimakan oleh masing-masing tikus uji dalam kelompok ini, tikus dibiarkan bebas untuk mendapatkan *pellet*. Tikus-tikus pada kelompok ini dijadikan *role model* tikus normal.
- Kelompok diet tinggi lemak adalah kelompok tikus uji yang setiap harinya diberikan diet standar (*standart pellet diet*), air minum, 1 ml PTU, serta 0.375 ml kuning telur puyuh dan 1.5 ml minyak lemak ayam (diet tinggi lemak) selama 21 hari. Peneliti tidak menetapkan jumlah diet standar yang dimakan oleh masing-masing tikus uji dalam kelompok ini, tikus dibiarkan bebas untuk mendapatkan *pellet*. Tikus-tikus pada kelompok ini dijadikan *role model* tikus yang diinduksi hiperlipidemia.
- Kelompok uji-1 atau dosis rendah adalah kelompok tikus uji yang setiap harinya diberikan diet standar (*standart pellet diet*), air minum, 1 ml PTU, serta 0.375 ml kuning telur puyuh dan 1.5 ml minyak lemak ayam (diet tinggi lemak) selama 21 hari. Pada hari ke-22 hingga hari ke-42, perlakuan tersebut diteruskan, tetapi ditambah dengan 10 mg ekstrak *Garcinia dioica*. Peneliti tidak menetapkan jumlah diet standar yang dimakan oleh masing-masing tikus uji dalam kelompok ini, tikus dibiarkan bebas untuk mendapatkan *pellet*. Tikus-tikus pada kelompok ini diharapkan mencerminkan efek dari dosis ekstrak yang diterimanya dengan indikator LDL plasma.
- Kelompok uji-2 atau dosis sedang adalah kelompok tikus uji yang setiap harinya diberikan diet standar (*standart pellet diet*), air minum, 1 ml PTU, serta 0.375 ml kuning telur puyuh dan 1.5 ml minyak lemak ayam (diet tinggi lemak) selama 21 hari. Pada hari ke-22 hingga hari ke-42, perlakuan tersebut diteruskan, tetapi ditambah dengan 20 mg ekstrak *Garcinia dioica*. Peneliti tidak menetapkan jumlah diet standar yang dimakan oleh masing-masing tikus uji dalam kelompok ini, tikus dibiarkan bebas untuk mendapatkan *pellet*. Tikus-tikus pada kelompok ini diharapkan mencerminkan efek dari dosis ekstrak yang diterimanya dengan indikator LDL plasma.

- Kelompok uji-3 atau dosis tinggi adalah kelompok tikus uji yang setiap harinya diberikan diet standar (*standart pellet diet*), air minum, 1 ml PTU, serta 0.375 ml kuning telur puyuh dan 1.5 ml minyak lemak ayam (diet tinggi lemak) selama 21 hari. Pada hari ke-22 hingga hari ke-42, perlakuan tersebut diteruskan, tetapi ditambah dengan 30 mg ekstrak *Garcinia dioica*. Peneliti tidak menetapkan jumlah diet standar yang dimakan oleh masing-masing tikus uji dalam kelompok ini, tikus dibiarkan bebas untuk mendapatkan *pellet*. Tikus-tikus pada kelompok ini diharapkan mencerminkan efek dari dosis ekstrak yang diterimanya dengan indikator LDL plasma.

3.10 Pengolahan Data

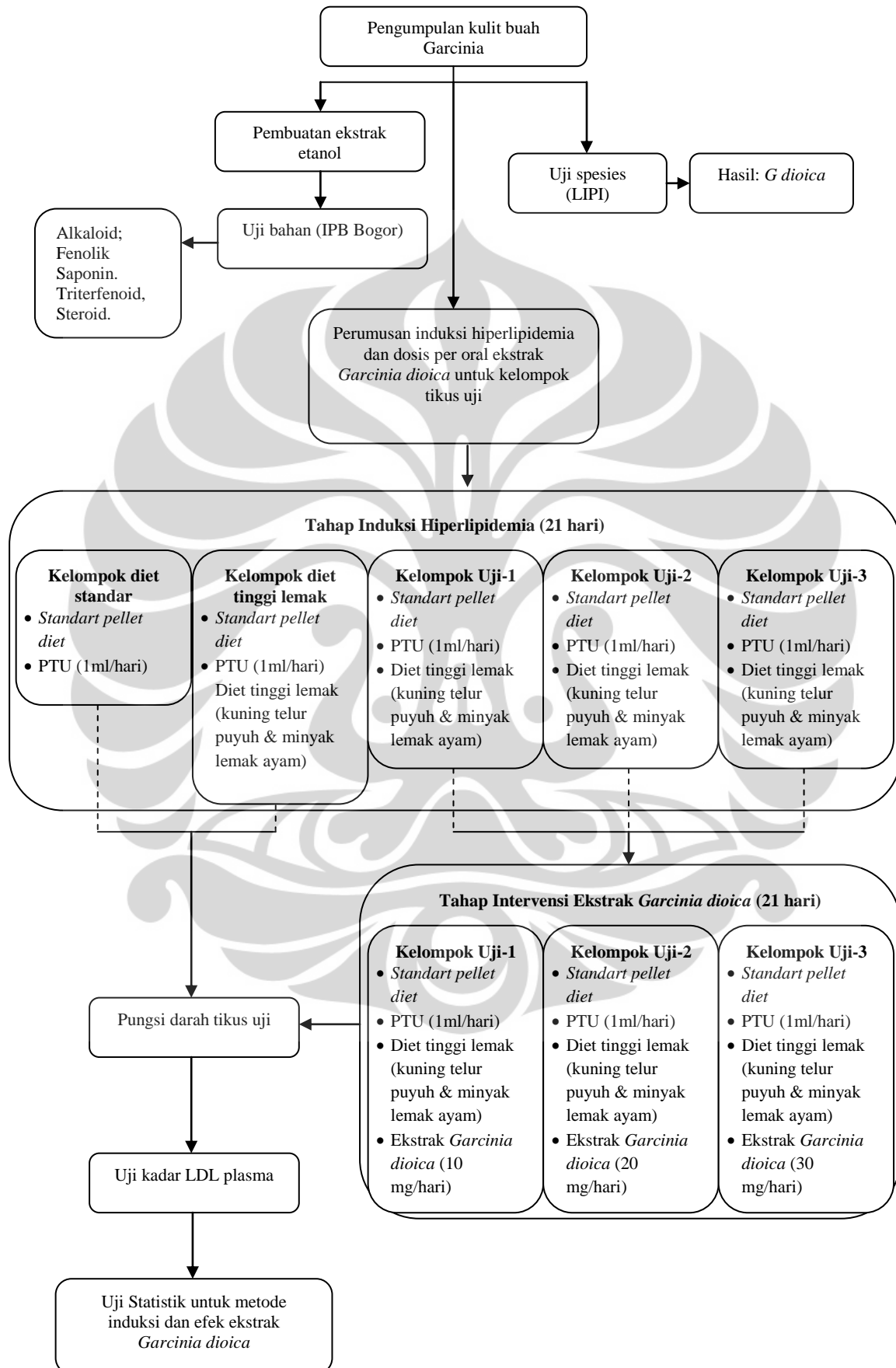
Data yang diperoleh dari penelitian ini berupa data numerik kadar LDL darah tikus. Dalam laporan ini, data yang akan dibahas dan diolah adalah data antarkelompok diet standar dengan diet tinggi lemak dan data antar kelompok uji.

Kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi lemak akan diolah untuk menilai metode induksi yang digunakan dalam penelitian ini. Kelompok uji akan diolah antarkelompok uji untuk menilai efek ekstrak *Garcinia dioica* pada kadar LDL plasma tikus. Selain itu, data-data lain, seperti berat badan tikus juga akan disajikan dan diolah.

Data yang didapatkan dari hasil perhitungan kelompok-kelompok tersebut selanjutnya dianalisis secara statistik dengan uji statistik *T-Test Independent* dan *One Way ANOVA*, sesuai dengan jenis data yang didapatkan. Pada kelompok uji akan diteruskan dengan uji *Post Hoc*. Pengolahan data statistik dilakukan dengan menggunakan program IBM SPSS Statistics 11.5 for Windows®.^{55,56}

Sebelum menentukan uji hipotesis yang akan digunakan, dilakukan uji normalitas data. Uji normalitas yang digunakan adalah uji *Shapiro-Wilk*, karena uji ini mencakupi pengujian kenormalitasan data dengan jumlah sampel penelitian ini. Melalui uji ini, didapatkan bahwa data terdistribusi normal ($p > 0.05$) sehingga dapat diuji dengan menggunakan *T-Test Independent* dan *One Way ANOVA*.^{47,55,56}

3.11 Alur Penelitian



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Data Umum

Penelitian ini dilakukan terhadap 25 tikus betina *strain Wistar* usia 8-10 minggu dengan berat badan 150 – 200 gram. Tikus uji tersebut dibagi ke dalam 5 kelompok sehingga setiap kelompok terdiri dari 5 tikus. Kelompok-kelompok tersebut yaitu kelompok diet standar, kelompok diet tinggi lemak, kelompok uji-1, kelompok uji-2, dan kelompok uji-3. Kelompok diet tinggi lemak mendapat asupan diet tinggi lemak untuk menginduksi kondisi hiperlipidemia yang akan dibandingkan terhadap kelompok diet standar. Kelompok uji adalah kelompok yang mendapat ekstrak kulit buah *Garcinia dioica*, untuk melihat potensi hipolipidemik ekstrak tersebut terhadap kadar LDL plasma. Setiap kelompok mendapat perlakuan yang telah ditentukan, seperti yang telah dijelaskan pada bagian metode penelitian.

Selama penelitian ini, data yang dikumpulkan adalah berat badan awal tikus, berat badan akhir tikus, penilaian perilaku tikus secara kasar, dan kadar LDL plasma tikus pascaintervensi. Darah tikus diambil langsung melalui pungsi jantung dengan terlebih dahulu membuka rongga thoraksnya. Darah hasil pungsi, dimasukkan ke dalam tabung sampel dan dibawa ke Laboratorium Klinik Rumah Sakit Bersalin YPK, Jakarta Pusat, dengan *ice box* untuk dilakukan pemeriksaan profil lipid (LDL, trigliserida, dan kolesterol total). Pengukuran kadar LDL serum darah tikus uji dilakukan dengan metode direk.

Kelompok diet standar akan diolah, dibandingkan, dan dianalisis bersama kelompok diet tinggi lemak, untuk membuktikan dan menguji metode induksi peningkatan LDL (hiperlipidemia) dengan diet tinggi lemak. Variabel-variabel dianalisis untuk mendapatkan hubungan antara peningkatan berat badan dengan jenis diet dan kadar LDL plasma dengan jenis diet. Selain itu, data-data lain, seperti berat badan awal, berat badan akhir, dan perilaku kasar tikus uji selama masa penelitian, akan ditunjukkan di dalam tabel karakteristik tikus uji (tabel 4.1).

Kelompok uji akan diolah, dibandingkan, dan dianalisis antarsesama kelompok uji. Kelompok uji-1 mendapatkan 10 mg ekstrak kulit buah *Garcinia*

dioica, kelompok uji-2 mendapatkan 20 mg ekstrak kulit buah *Garcinia dioica*, dan kelompok uji-3 mendapatkan 30 mg ekstrak kulit buah *Garcinia dioica*. Ekstrak diberikan setelah masing-masing kelompok diinduksi dengan diet tinggi lemak selama 21 hari agar tikus-tikus uji tersebut hiperlipidemia. Variabel-variabel dianalisis untuk mendapatkan hubungan antara kadar LDL plasma dengan dosis ekstrak yang diterima dan penurunan berat badan dengan dosis ekstrak yang diterima. Selain itu, data-data lain, seperti berat badan awal, berat badan pascaperiode induksi, berat badan pascaintervensi, dan perilaku kasar tikus uji selama masa penelitian, akan ditunjukkan di dalam tabel karakteristik tikus uji (tabel 4.1).

Variabel	Tikus1	Tikus2	Tikus3	Tikus4	Tikus5	Rata-rata
Berat badan awal (gram)						
Kelompok diet standar	182	184	181	188	184	183.8
Kelompok diet tinggi lemak	168	172	180	182	177	175.8
Kelompok Uji-1	194	188	184	186	191	188.6
Kelompok Uji-2	192	188	189	185	190	188.8
Kelompok Uji-3	185	191	186	187	190	187.8
Berat badan H-21 (gram)*						
Kelompok diet standar	184	185	182	189	184	184.8
Kelompok diet tinggi lemak	193	196	195	197	199	196.0
Kelompok Uji-1	204	200	201	199	203	201.4
Kelompok Uji-2	204	200	204	201	202	202.2
Kelompok Uji-3	199	204	206	201	204	202.8
Berat badan H-42 (gram)**						
Kelompok Uji-1	198	196	192	193	197	195.2
Kelompok Uji-2	194	191	193	195	194	193.4
Kelompok Uji-3	196	194	195	194	196	195.0
LDL Plasma (mg/dL)						
Kelompok diet standar	23	23	20	26	32	24.8
Kelompok diet tinggi lemak	49	51	52	39	71	52.4
Kelompok Uji-1	18	14	15	20	18	17.0
Kelompok Uji-2	33	28	22	25	25	26.6
Kelompok Uji-3	15	9	12	12	13	12.2
Perilaku tikus uji***						
Kelompok diet standar	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Kelompok diet tinggi lemak	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Kelompok Uji-1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Kelompok Uji-2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Kelompok Uji-3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	

Tabel 4.1 Berat badan, kadar LDL, dan perilaku tikus uji

* Berat badan setelah masa induksi hiperlipidemia (masa 21 hari pertama)

** Berat badan setelah masa intervensi, hanya kelompok uji (masa 21 hari kedua)

*** Perilaku tikus yang diamati adalah postur dan *aggressiveness*

(-) tidak terdapat perubahan dalam pengamatan

Variabel	Tikus 1	Tikus 2	Tikus 3	Tikus 4	Tikus 5	Rata-rata
Peningkatan berat badan (gram)* / LDL plasma (mg/dL)						
Kelompok diet standar	2/23	1/23	1/20	1/26	0/32	1.0/24.8
Kelompok diet tinggi lemak	25/49	24/51	15/52	15/39	22/71	20.2/52.4

Tabel 4.2 Peningkatan berat badan dan kadar LDL plasma kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi lemak

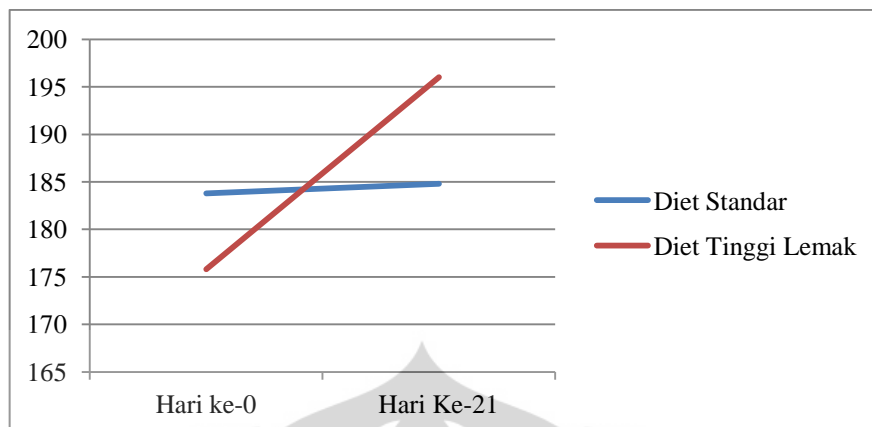
Variabel	Tikus 1	Tikus 2	Tikus 3	Tikus 4	Tikus 5	Rata-rata
Penurunan berat badan (gram)* / LDL plasma (mg/dL)						
Kelompok uji-1	6/18	4/14	9/15	6/20	6/18	6.2/17.0
Kelompok uji-2	10/33	9/28	11/22	6/25	8/25	8.8/26.6
Kelompok uji-3	3/15	10/9	11/12	7/12	8/13	7.8/12.2

Tabel 4.3 Penurunan berat badan dan kadar LDL plasma kelompok uji

4.2 Data Khusus

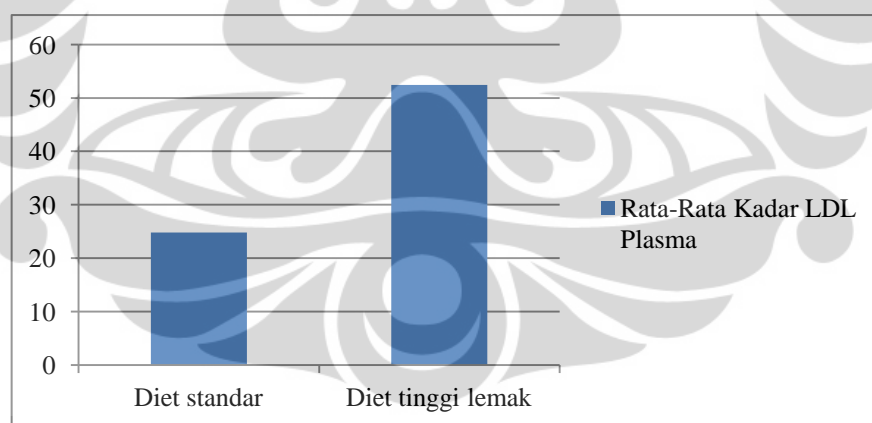
Seluruh hasil pengukuran (kadar LDL, peningkatan atau penurunan berat badan tikus uji) pada percobaan diuji validitas dan distribusi kenormalan dengan *Shapiro-Wilk test* (lampiran 2 dan lampiran 3). Uji validitas dan distribusi kenormalan *Shapiro-Wilk* digunakan karena jumlah sampel yang diolah tidak melebihi 50, baik pada percobaan untuk menguji metode induksi hiperlipidemia dengan diet tinggi lemak (10 tikus) maupun pada percobaan untuk menguji efek hipolipidemik ekstrak kulit buah *Garcinia dioica* (15 tikus). Hasil uji tersebut menunjukkan data-data terdistribusi dengan normal, yaitu $p > 0.05$ sehingga data bisa diolah sesuai perencanaan pada metodologi, tergantung jenis data yang akan diolah.

Rata-rata berat badan awal tikus pada kelompok diet standar adalah 183.8 gram, sedangkan kelompok diet tinggi lemak adalah 175.8 gram (tabel 4.1). Setelah mendapatkan diet yang berbeda selama 21 hari, rata-rata berat badan tikus uji pada kelompok diet standar naik sebesar 1 ± 0.7 gram, sedangkan rata-rata kenaikan berat badan tikus uji pada kelompok diet tinggi lemak mencapai 20.2 ± 4.87 gram (tabel 4.2). Rata-rata kenaikan berat badan pada kelompok diet tinggi lemak mencapai 2020% dibanding kelompok diet standar. Berdasarkan hasil *T-test*, nilai p antarkelompok adalah 0.000 yang berarti perbedaan diet yang diterima menyebabkan peningkatan berat badan yang signifikan (lampiran 5).



Gambar 4.1 Rata-rata berat badan tikus pada H-0 dan H-21 di kelompok diet standar dan diet tinggi lemak

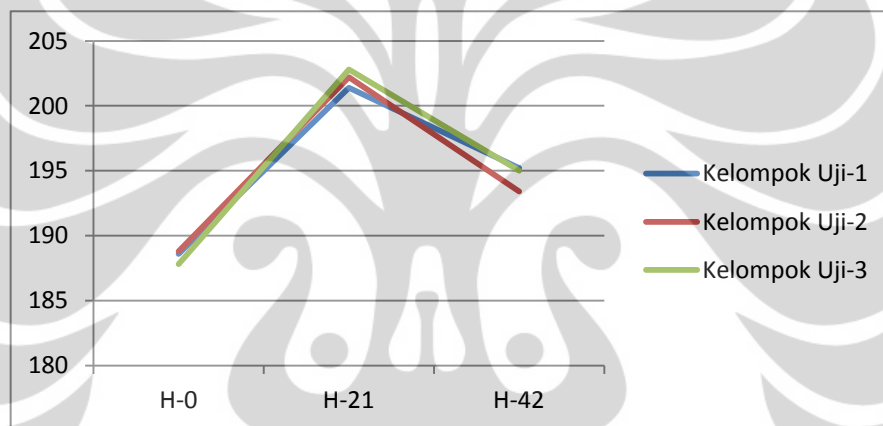
Rata-rata kadar LDL plasma hari ke-21 pada kelompok diet standar adalah 24.8 ± 4.55 mg/dL, sedangkan pada kelompok diet tinggi lemak adalah 52.4 ± 1.16 mg/dL (tabel 4.1). Rata-rata kadar LDL plasma kelompok diet tinggi lemak lebih tinggi 2 kali lipat daripada kelompok diet standar. Berdasarkan hasil *T-test*, nilai *p* antarkelompok adalah 0.001, yang berarti perbedaan diet yang diterima menimbulkan perbedaan yang signifikan pada kadar LDL plasma tikus uji (lampiran 4).



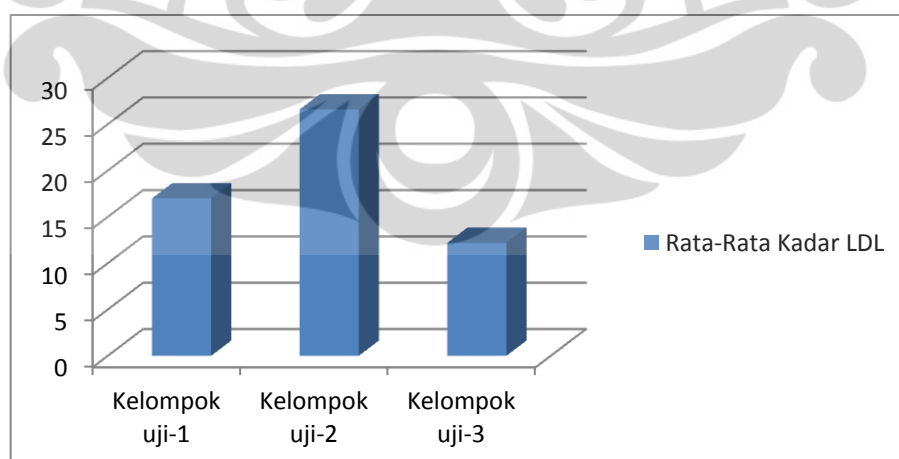
Gambar 4.2 Rata-rata kadar LDL plasma kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi lemak pada hari ke-21

Rata-rata berat badan awal tikus pada kelompok uji-1, uji-2, dan uji-3 secara berturut-turut adalah 188.6 gram, 188.8 gram, dan 187.8 gram (tabel 4.1). Setelah mendapatkan diet tinggi lemak selama 21 hari untuk induksi hiperlipidemia, rata-rata berat badan kelompok uji naik di semua kelompok uji. Kenaikan rata-rata

berat badan tikus pada kelompok uji-1, uji-2, dan uji-3 secara berturut-turut adalah 12.8 gram, 13.4 gram, dan 15.0 gram (tabel 4.1). Pada hari ke-22 hingga hari ke-42, kelompok uji masih terus mendapat diet tinggi lemak, tetapi ditambahkan ekstrak kulit buah *Garcinia dioica* yang dosisnya berbeda antarkelompok uji. Dosis ekstrak kulit buah *Garcinia dioica* kelompok uji-1 sebesar 10 mg/hari, kelompok uji-2 sebesar 20 mg/hari, dan kelompok uji-3 sebesar 30 mg/hari. Rata-rata berat badan tikus di semua kelompok uji menurun. Besar penurunan rata-rata berat badan pada masing-masing kelompok uji secara berturut-turut adalah 6.2 ± 1.79 gram, 8.8 ± 1.92 gram, dan 7.8 ± 3.11 gram (tabel 4.3). Rata-rata kadar LDL plasma pada kelompok uji-1, uji-2, dan uji-3 adalah 17.0 ± 2.45 mg/dL, 26.6 ± 4.16 mg/dL, dan 12.2 ± 2.17 mg/dL (tabel 4.3).

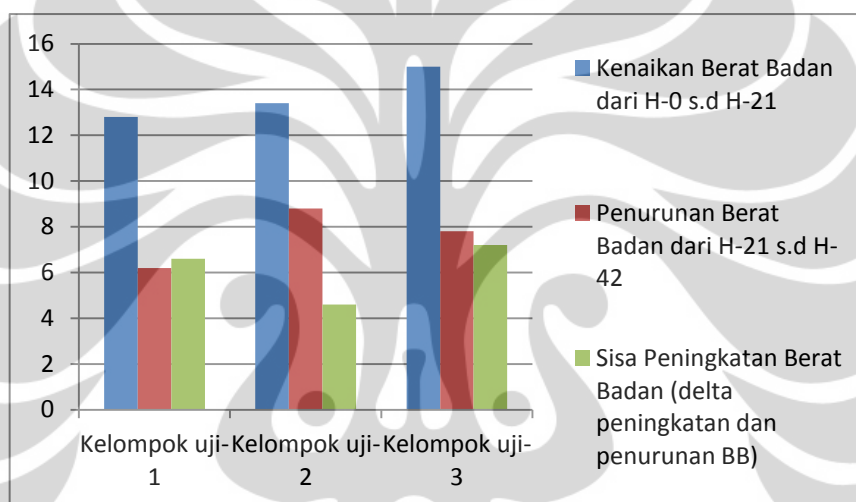


Gambar 4.3 Rata-rata berat badan tikus pada H-0, H-21, dan H-42 di kelompok uji



Gambar 4.4 Rata-rata kadar LDL plasma kelompok uji pada hari ke-42

Pemberian diet tinggi lemak pada ketiga kelompok uji selama 21 hari pertama meningkatkan berat badan tikus uji, sementara pemberian diet tinggi lemak disertai ekstrak kulit buah *Garcinia dioica* pada 21 hari berikutnya menurunkan berat badan tikus uji. Peningkatan berat badan adalah selisih (delta) berat badan tikus pada H-21 dengan H-0, sedangkan penurunan berat badan adalah selisih (delta) berat badan tikus pada H-42 dengan H-21. Besar rata-rata peningkatan dan penurunan berat badan masing-masing kelompok uji dapat dilihat pada gambar 4.3 di bawah ini. Nilai perbandingan penurunan berat badan terhadap peningkatan berat badan selama masa induksi pada masing-masing kelompok uji secara berturut-turut adalah 48.4%, 65.7%, dan 52.0%.



Gambar 4.5 Peningkatan dan penurunan berat badan kelompok uji selama perlakuan

Perilaku tikus uji diamati selama penelitian, dan tidak terdapat perubahan perilaku tikus uji yang diukur secara kualitatif berdasarkan indikator postur dan agresivitas. Dibandingkan dengan kelompok diet standar, peneliti tidak melihat perbedaan perilaku tikus uji selama penelitian.

4.3 Pembahasan

Dari hasil uji spesies dan uji bahan ditemukan bahwa ekstrak yang dibuat dari kulit buah *Garcinia dioica* mengandung alkaloid, saponin, fenolitik, triterfenoid, dan beberapa bahan aktif lain. Penelitian oleh Story et al. membuktikan bahwa senyawa saponin, yang memiliki kemampuan berikatan dengan kolesterol, dapat

menurunkan kadar kolesterol darah.²⁸ Senyawa flavonoid juga dapat menurunkan kadar LDL dan LDL-teroksidasi, tetapi pengetahuan terhadap mekanismenya masih terbatas. Akan tetapi, Arai et al melaporkan bahwa senyawa ini dapat meningkatkan ekskresi kolesterol dan asam empedu melalui jalur fekal.²⁹ Senyawa hipolipidemik yang bekerja pada jalur fekal yang sudah dimengerti secara jelas mekanisme kerjanya adalah obat golongan resin dan golongan penghambat absorpsi kolesterol intestinal. Golongan-golongan tersebut mengikat asam empedu saluran cerna sehingga absorpsi kolesterol pada saluran cerna terhambat dan menyebabkan peningkatan katabolisme kolesterol di organ hati untuk produksi asam empedu baru.^{34,35}

Obat golongan resin tidak diabsorpsi saluran cerna, mengikat asam empedu di dalam saluran cerna, mengganggu sirkulasi enterohepatik asam empedu dan dikeluarkan bersama feses. Akibatnya absorpsi kolesterol di saluran cerna akan terhambat dan produksi asam empedu dari kolesterol endogen akan meningkat. Kedua hal di atas menyebabkan penurunan kadar cadangan kolesterol di hati (*hepatic cholesterol pool*) dan hati akan mengompensasi dengan meningkatkan jumlah reseptor LDL di membran sel hati. Peningkatan jumlah reseptor LDL akan meningkatkan katabolisme LDL dan meningkatkan aktivitas HMG CoA reduktase.^{14,30,34,34}

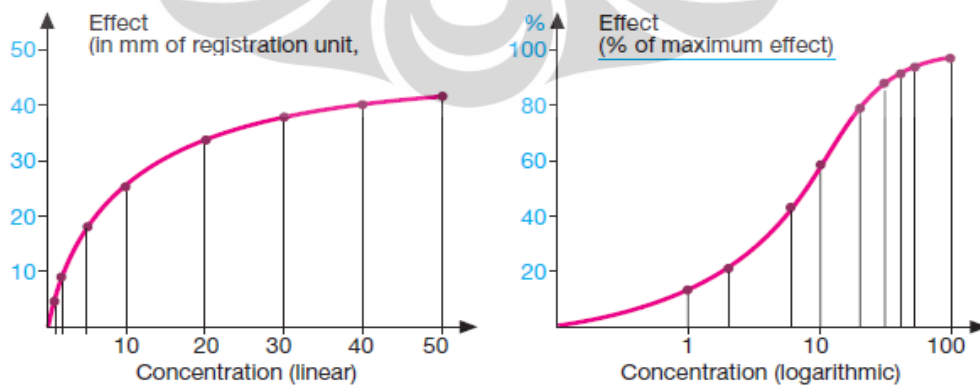
Spesies *Garcinia* pada umumnya mengandung asam hidroksisitat atau *Hydroxycitric Acid* (HCA), yang merupakan salah satu derivat dari asam sitrat. HCA menghambat enzim ATP-sitrat liase, yang digunakan untuk mensintesis asam lemak, sehingga sintesis asam lemak pada tubuh terhambat pada proses katalisis di siklus Krebs.⁵⁷

Senyawa HCA sudah dipasarkan sebagai suplemen penurun berat badan. Beberapa peneliti melaporkan HCA menyebabkan penurunan berat badan melalui mekanisme inhibisi enzim *adenosine triphosphatase-citrate-lyase*, meningkatkan kadar serotonin di sistem saraf pusat yang berakibat penekanan nafsu makan, serta inhibisi *pancreatic alpha amylase* dan *intestinal alpha glucosidase* yang berakibat penurunan metabolisme karbohidrat. Sebuah meta-analisis dari studi randomised clinical trials melaporkan tidak terdapat efek samping yang bermakna pada pemberian ekstrak *garcinia* dibandingkan pemberian plasebo.⁵⁹

Berdasarkan penelitian terdahulu mengenai efek ekstrak *Garcinia* sp terhadap profil lipid plasma, dan penelitian terkait bahan-bahan aktif yang sama pada ekstrak tanaman lain, diperkirakan ekstrak *Garcinia dioica* memiliki efek pada profil lipid plasma, khususnya LDL. Pada percobaan ini, setiap kelompok uji memiliki nilai $p < 0.05$ yang artinya setiap perlakuan pada kelompok uji menimbulkan efek signifikan secara statistik.

Rata-rata kadar LDL kelompok uji terendah adalah pada kelompok uji dosis 3, yaitu 12.2 mg/dl, sekitar 1 berbanding 4 terhadap kelompok tikus yang mendapat diet tinggi lemak selama 21 hari (52.4 mg/dl). Rata-rata kadar LDL kelompok uji dosis 1 adalah 17.0 mg/dl, yang angka tersebut juga lebih rendah daripada kelompok tikus yang mendapat diet tinggi lemak selama 21 hari. Secara teori jika kelompok diet tinggi lemak mendapatkan diet tinggi lemak hingga 42 hari, kadar LDL kelompok tersebut akan lebih tinggi lagi daripada kelompok diet tinggi lemak pada penelitian ini (induksi 21 hari). Akibatnya, peneliti memperkirakan perbedaan kadar LDL akan semakin jauh.

Hasil uji statistik antarkelompok uji (rata-rata kadar LDL kelompok uji 1 = 17.0 mg/dl; uji 2 = 26.6 mg/dl; uji 3 = 12.2 mg/dl), menunjukkan nilai $p = 0.000$ ($p < 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa setiap perlakuan memiliki nilai kebermaknaan yang sama signifikan. Dengan pemberian dosis rendah pada kelompok uji 1 (10 mg) telah mampu menurunkan kadar LDL plasma tikus, dan ketika dosisnya dinaikkan, seperti pada kelompok uji 3 (30 mg), kadar LDL plasma tikus semakin rendah. Hal ini sudah sesuai dengan teori *concentration-effect relationship*.³¹



Gambar 4.6 Grafik skematik korelasi konsentrasi dan efek farmakologi ideal

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Metode induksi hiperlipidemia dengan pemberian diet tinggi lemak (minyak lemak ayam 1.5 ml/hari dan kuning telur puyuh 0.375 ml/hari) dan PTU (1ml/hari) selama 21 hari berhasil meningkatkan kadar LDL plasma tikus uji.
2. Pemberian ekstrak etanol kulit buah *Garcinia dioica* selama 21 hari pada tikus *starin Wistar* yang diinduksi hiperlipidemia dengan diet tinggi lemak menunjukkan efek penurunan kadar LDL plasma.
3. Penurunan rata-rata kadar LDL plasma antarkelompok uji berhubungan secara signifikan ($p < 0.05$) terhadap dosis ekstrak kulit buah *Garcinia dioica*. Efek tersebut tergantung dan dipengaruhi oleh dosis, dan penurunan paling tinggi pada penelitian ini adalah pada dosis 30 mg.

5.2 Saran

- Pembedahan tikus sebaiknya dilakukan di tempat atau laboratorium yang sama dengan laboratorium tempat uji profil lipid (kadar LDL) tikus uji, agar tidak terdapat penundaan yang dapat mempengaruhi hasil profil lipid.
- Penelitian lebih lanjut sebaiknya dibuat kelompok kontrol pembanding, yaitu tikus uji yang mendapat agen (obat) hipolipidemik, agar potensi efek hipolipidemik dari ekstrak *Garcinia dioica* dapat dibandingkan dengan agen hipolipidemik standar yang sudah ada.
- Penelitian lebih lanjut dapat melibatkan analisis dan indikator metabolisme lipid lainnya yang lebih luas, seperti dengan melibatkan analisis feses antarkelompok-kelompok uji dan analisis kadar LDL pada organ-organ yang terkait metabolisme lipid, seperti hati, ginjal, dan jantung.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO) Noncommunicable Diseases (NCD). (Internet) 2011. (Cited 2013 Feb 1) Available from: <http://www.who.int/gho/ncd/en/>
2. Fakhrzadeh H, Tabatabaei O. Dyslipidemia and Cardiovascular Disease. In: Kelishadi R, editor. Dyslipidemia from Prevention to treatment. 2012 (cited 2013 Feb 1) Available from: <http://www.intechopen.com/books/dyslipidemia-from-prevention-to-treatment/dyslipidemia-and-cardiovascular-disease>
3. World Health Organization (WHO). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control states. (Internet) 2008. (cited 2013 Feb 1) Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf
4. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO) NCD Mortality and Morbidity. (Internet) 2011. (cited 2013 Feb 1) Available from: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/
5. Djaja S. Transisi epidemiologi di Indonesia dalam Dua Dekade Terakhir dan implikasi Pemeliharaan Kesehatan Menurut Survei Kesehatan Rumah tangga, Surkesnas, Riskesdas (1986-2007). Buletin Penelitian Kesehatan. 2012 Sept; 3 (40). 142-52.
6. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Survei Kesehatan Rumah Tangga. (internet) 2013. (cited 2013 Feb 2013) Available from: <http://www.perpustakaan.depkes.go.id/cgi-bin/koha/opac-search.pl?q=se:Seri%20%20Survei%20kesehatan%20rumah%20tangga>
7. Auliana R, Hhainur F. Penerapan Pedoman Umum Gizi Seimbang (PUGS) dalam Pemeliharaan Kesehatan Jantung pada Ibu Peserta dan Bukan Peserta Klub Jantung Sehat di Kelurahan Pleret Bantul Jogja. (internet) 2011. (cited 2013 Feb 1) Available from: <http://staff.uny.ac.id/sites/default/files/ARTIKEL%20PUGS%20IKM%20UGM.pdf>
8. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. Arch Intern Med. 2004; (164). 2113-2118.

9. World Health Organization (WHO). Global atlas on cardiovascular disease risk factor prevention and control states. (Internet) 2008. (cited 2013 Feb 1) Available from:
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_03_risk_factors.pdf
10. Fuhrman B, Volkova N, Kaplan M, Presser D, Attias J, Hayek T, Aviram M. Antiatherosclerotic effects of licorice extract supplementation on hypercholesterolemic patients: increased resistance of LDL to atherogenic modifications, reduced plasma lipid levels, and decreased systolic blood pressure. *Nutrition*. 2002; 18:268-73.
11. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1997; 95:69-75.
12. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2010. (internet). (cited Feb 2013). Available from:
<http://www.risikesdas.litbang.depkes.go.id/download/TabelRisikesdas2010.pdf>
13. Hobbs HH, Rader DJ. Disorders of Intermediary Metabolism: Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Harrison's Principle of Internal Medicine. 18th ed. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. US: McGraw-Hill; 2012.
14. Suyatna FD. Hipolipidemik in: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth, Editors. *Farmakologi dan Terapi*. 5th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2008. p 373-88.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
16. Farombi, E.O.; Nwaokeafor, I.A. Anti-oxidant mechanisms of action of kolaviron: Studies on serum lipoprotein oxidation, metal chelation and oxidative microsomal membrane damage in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Phys.* 2005, 32, 667-674.

17. Aruoma, O.I.; Sun, B.; Fuji, H.; Neergheen, V.S.; Bahorun, T.; Kang, K.S.; Sung, M.K. Low molecular proanthocyanidin dietary biofactor oligonol: Its modulation of oxidative stress, bioefficacy, neuroprotection, food application and chemoprevention potentials. *Biofactors* 2006, 27, 245-265.
18. Hernawan UE, Sutarno, Setyawan AD. Aktivitas Hipoglikemik dan Hipolipidemik Ekstrak Air Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa*) terhadap Tikus Diabetik. *Biofarmasi*. 2004 Feb. (1) 15-23.
19. Lee DY, Lee MH, Jung TS, Kwon BM, Baek NI, Rho YD. Triterpenoid and Ligan from the Fruits of *Cornus kousa* Inhibit the Activity of PRL-3 and LDL-Oxidation. *J Korean S.* 2010; (1). 97-100.
20. Ollis WD, Redman BT, Sutherland IO, Jewers K. The constitution of bronianone. *J Chem Soc Chem Commun.* 1969. 879–80.
21. Kumar P, Baslas RK. Phytochemical and biological studies of the plants of the Genus *Garcinia*. *Herb Hung* 1980; (19). 81–91.
22. Dharmaratne HR, Sakagami Y, Piyasena KG, Thevanesam V. Antibacterial Activity of xanthones from *Garcinia mangostana* and Their Structure-Activity Relationship Studies. *Nat Prod Res.* 2012 Apr. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22494050>
23. Chomnawang MT, Surassmo S, Wongsariya K, Bunyapraphatsara. Antibacterial Activity of Thai Medicinal Plants Against MRSA. *Fitoterapia.* 2009 Mar; (80). 102-4 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022354>
24. Winslow LC, Krol DJ. Herbs as medicines. *Arch. Intern. Med.* 1998; (1258), 2192-2199.
25. Jena BS, Jayaprakasha GK, Singh RP, Sakariah KK. Chemistry and biochemistry of (-)-hydroxycitric acid from *Garcinia*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2002;50,1:10-22.
26. Pinto MM, Sousa ME, Nascimento MS. Xanthone derivatives: new insights in biological activities. *Curr Med. Chem.* 2005; (12). 2517–2538.
27. Muruganandan S, Srinivasan K, Gupta S, Gupta PK, Lal J, Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 2005; (97). 497–501.

28. Story JA, et al. Interactions of alfalfa plant and sprout saponins with cholesterol in vitro and in cholesterol-fed rats. *Am J Clin Nutr.* 1984 Jun;39(6):917-29.
29. Arai Y, Watanabe S, Kimira M, Shimoi K, Mochizuki R, Kinae N. Dietary Intakes of Flavonols, Flavones and Isoflavones by Japanese Women and the Inverse Correlation between Quercetin Intake and Plasma LDL Cholesterol Concentration. *J Nutr.* 2000 Sep;130(9):2243-50.
30. Chien PC, Frishman WH. Lipid Disorders. In: Crawford, Editor. *Current Diagnosis & Treatment in Cardiology.* 2nd ed. United States of America: McGraw-Hill; 2003. 15-30
31. Lullman H, Mohr K, Ziegler A, Bieger D. Drugs Used in Hyperlipoproteinemias in: *Color Atlas of Pharmacology.* 2nd ed. New York: Thieme; 2000. 154-7
32. Neal MJ. Lipid-Lowering Drugs. In: *Medical pharmacology at a Glance.* 4th ed. Great Britain: Blackwell Science; 2002. 46-7
33. LDL structure. Diunduh dari <http://www.patient-experience.com/wp-content/uploads/2012/08/ldl.jpg> pada bulan Februari 2013
34. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia. In: *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. China: McGraw-Hill; 2011
35. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Editors. Agents Used in Dyslipidemia. In: *Basic and Clinical Pharmacology.* 11th ed. China: McGraw-Hill; 2009
36. TK Lim, *Edible Medicinal And Non-Medicinal plants: Vol 2, Fruits,* Springer Science and Business Media 2012 p115-119
http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-94-007-1764-0_18.pdf
37. Dahlan Z, Hanum L, Zahar E. Eksplorasi dan Studi Keragaman *Garcinia L* Berdasarkan Sumber Bukti Makromorfologi dan Pemanfaatannya bagi Perkuliahan Morfologi Tumbuhan. In: *Forum Kependidikan.* 2009 Maret; (28). 164-71
38. Anonymous. *Garcinia dioica.* (Internet). (Cited 2013 Feb). Available from: Gwannon.com-Garcinia dioica
39. Anonymous. *Garcinia Dioica BI.* (internet) 2009. (cited 2013 Feb 1) Available from:
<http://clearinghouse.bplhdjabar.go.id/index.php?view=article&catid=58%3Acagar>

-alam-gunung-

tilu&id=267%3Aceuri&format=pdf&option=com_content&Itemid=182

40. Anonymous. *Garcinia parvifolia*. (internet) 2012. (cited 2013 Feb 1) Available from: http://www.asianplant.net/Clusiaceae/Garcinia_parvifolia.htm
41. Ayu B. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Manggis (*Garcinia mangostana*) terhadap Pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa*. (skripsi) Bandung: Universitas Pendidikan Indonesia; 2009.
42. Xu YJ, Lai YH, Imiyabir Z, Goh SH. Xanthoness from *Garcinia parvifolia*. *Journal of Natural Products*. 2001; (64). 1191-95
43. Inuma M, Tosa H, Tanaka T, Riswan S. Three New Xanthoness from the Bark of *Garcinia dioica*. *Pharmaceutical Society of Japan*. In: *Chem Pharmacology Bulletin*. 1996 Jan; (44). 232-34
44. Ee GCL, Ng SH, Goh JK, Sukari MA, Rahmani M. Chemical Constituents of *Garcinia Parvifolia*. *Malaysian Journal of Science*. 2009; (28) 105-10. Available from: http://myais.fsktm.um.edu.my/8308/1/Series_B_Journal_7_pg_105-110_.pdf
45. Yuenlin C. Chemical Constituents and Biological Activities from *Garcinia Maingayi* and *Garcinia Parvifolia*. (Thesis) Malaysia: Universiti Putra Malaysia; 2005. Available from: http://psasir.upm.edu.my/27/1/1000548961_t_FS_2005_1.pdf
46. Chaverri JP, Rodriguez NC, Ibarra MO, Rojas JMP. Medicinal Properties of Mangosteen. *Food and Chemical toxicology*. 2008; (46). 3227-39
47. Sastroasmoro S, ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 4th ed. Jakarta: Sagung Seto; 2011
48. Federer WT. *Statistics and society: data collection and interpretation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1991.
49. Widyaningsih W. Efek Ekstrak etanol Rimpang Temugiring (*Curcuma heyneana* val) terhadap Kadar Triglisierida. *Journal Ilmiah Kefarmasian*. 2001; (1). 55-65
50. Amran AA, Zaiton Z, Faizah O, Morat P. Effects of *Garcinia atroviridis* on serum profiles and atherosclerotic lesions in the aorta of guinea pigs fed a high cholesterol diet. *Singapore Med J*. 2009 Mar;50(3):295-9

51. Alli SYR, Adanlawo, IG. Tissue Lipid Profile of Rats Administered Saponin Extract from the Root of Bitter Kola. *Advance in Biochemistry*. 2013; (1). 1-4
Available from: <http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ab>
52. Sunarsih ES, Prasetyuti. Pengaruh Pemberian Juice Lidah Buaya terhadap Kadar Lipid Peroksida (MDA) pada Tikus Putih Jantan Hiperlipidemia. *Majalah Obat Tradisional*. 2011 Januari; 3. Available from: http://mot.farmasi.ugm.ac.id/files/12Endang_lidah%20buaya%20fix.pdf
53. Matos SL, Paula HD, Pedrosa ML, Santos RCD, Oliveira LD, Junior AC, et al. Dietary Models for inducing hypercholesterolemia in Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2005 March; (48). 203-9
54. Rachmadani. Ekstrak Air Daun Jati Belanda (*Gauzuma ulmifolia*) Berpotensi Menurunkan Kadar Lipid Darah pada Tikus Putih Strain Wistar. (skripsi). Bogor; Institut Pertanian Bogor. Available from: <http://repository.ipb.ac.id/bitstream/handle/123456789/16917/G01rac.pdf?sequence=1>
55. Tumbelaka AR, Riono P, Sastroasmoro S, Wirjodiarjo M, Pudjiastuti P, Firman K. Pemilihan uji hipotesis. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi ketiga. Jakarta: CV Sagung Seto. 2010; 292-9.
56. Dahlan MS. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. 4th ed. Jakarta: Salemba Medika; 2009
57. Yamada T, Hida H, Yamada Y. Chemistry, physiological properties, and microbial production of hydroxycitric acid. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2007; 75(5):977-82
58. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J*. 2008 Mar;22(3):659-61. Epub 2007 Oct 17.
59. Onakpoya I, Hung SK, Perry R, Wider B, Ernst E. The Use of Garcinia Extract (Hydroxycitric Acid) as a Weight loss Supplement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Journal of Obesity*. Vol 2011

Lampiran 1. Nilai kadar LDL plasma tikus uji masing-masing kelompok

	Kelompok diet standar	Kelompok diet ↑ lemak	Kelompok Uji-1	Kelompok Uji-2	Kelompok Uji-3
Tikus 1	23 mg/dL	49 mg/dL	18 mg/dL	33 mg/dL	15 mg/dL
Tikus 2	23 mg/dL	51 mg/dL	14 mg/dL	28 mg/dL	9 mg/dL
Tikus 3	20 mg/dL	52 mg/dL	15 mg/dL	22 mg/dL	12 mg/dL
Tikus 4	26 mg/dL	39 mg/dL	20 mg/dL	25 mg/dL	12 mg/dL
Tikus 5	32 mg/dL	71 mg/dL	18 mg/dL	25 mg/dL	13 mg/dL
Rata-Rata	24.8 mg/dL	52.4 mg/dL	17.0 mg/dL	26.6 mg/dL	12.2 mg/dL

Lampiran 2. Hasil analisis statistik validitas dan distribusi kenormalan data kelompok uji

Case Processing Summary

obat		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
LDL	10 mg	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	20 mg	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	30 mg	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
penurunanBB	10 mg	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	20 mg	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	30 mg	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%

Tests of Normality

obat		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL	10 mg	.258	5	.200*	.925	5	.563
	20 mg	.250	5	.200*	.933	5	.617
	30 mg	.263	5	.200*	.951	5	.747
penurunanBB	10 mg	.345	5	.053	.863	5	.238
	20 mg	.141	5	.200*	.979	5	.928
	30 mg	.199	5	.200*	.941	5	.670

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Lampiran 3. Hasil analisis statistik validitas dan distribusi kenormalan data kelompok diet standar dan diet tinggi lemak

Case Processing Summary

Diet		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
LDL	standar	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	diet lemak	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
Pening_BB	standar	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
	diet lemak	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%

Tests of Normality

Diet		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL	standar	.254	5	.200*	.914	5	.492
	diet lemak	.314	5	.121	.897	5	.394
Pening_BB	standar	.300	5	.161	.883	5	.325
	diet lemak	.257	5	.200*	.820	5	.117

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Lampiran 4. Hasil uji *T-test* kadar LDL plasma tikus uji dan jenis diet yang diterima pada kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi lemak

Group Statistics

Diet	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LDL standar	5	24.8000	4.54973	2.03470
diet lemak	5	52.4000	11.61034	5.19230

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
LDL Equal variances assumed	1.153	.314	-4.949	8	.001	-27.60000	5.57674	-40.45998	-14.74002
Equal variances not assumed			-4.949	5.200	.004	-27.60000	5.57674	-41.77105	-13.42895

Lampiran 5. Hasil uji *T-test* peningkatan berat badan tikus uji dan jenis diet yang diterima pada kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi lemak

Group Statistics					
	Diet	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pening_BB	standar	5	1.0000	.70711	.31623
	diet lemak	5	20.2000	4.86826	2.17715

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Pening_BB	Equal variances assumed	29.851	.001	-8.727	8	.000	-19.20000	2.20000	-24.27321	-14.12679
	Equal variances not assumed			-8.727	4.169	.001	-19.20000	2.20000	-25.21192	-13.18808

Lampiran 6. Hasil uji *Oneway anova* dan *Post Hoc* antar kelompok uji (dosis ekstrak *Garcinia dioica*) terhadap kadar LDL dan penurunan berat badan tikus uji

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
penurunanBB	Between Groups	17.200	2	8.600	1.554	.251
	Within Groups	66.400	12	5.533		
	Total	83.600	14			
LDL	Between Groups	537.600	2	268.800	28.800	.000
	Within Groups	112.000	12	9.333		
	Total	649.600	14			

Multiple Comparisons

		(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
Dependent Variable		dosis_obat	dosis_obat				Lower Bound	Upper Bound
penurunanBB	LSD	10mg	20mg	-2.60000	1.48773	.106	-5.8415	.6415
			30mg	-1.60000	1.48773	.303	-4.8415	1.6415
		20mg	10mg	2.60000	1.48773	.106	-.6415	5.8415
			30mg	1.00000	1.48773	.514	-2.2415	4.2415
		30mg	10mg	1.60000	1.48773	.303	-1.6415	4.8415
			20mg	-1.00000	1.48773	.514	-4.2415	2.2415
LDL	LSD	10mg	20mg	-9.60000*	1.93218	.000	-13.8099	-5.3901
			30mg	4.80000*	1.93218	.029	.5901	9.0099
		20mg	10mg	9.60000*	1.93218	.000	5.3901	13.8099
			30mg	14.40000*	1.93218	.000	10.1901	18.6099
		30mg	10mg	-4.80000*	1.93218	.029	-9.0099	-.5901
			20mg	-14.40000*	1.93218	.000	-18.6099	-10.1901

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.