

**PEMBERIAN EKSTRAK PROPOLIS MENINGKATKAN KADAR *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN* (HDL) PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus strain Wistar*) DENGAN DIET TINGGI LEMAK**

## **TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



Oleh:

**Savitri Budi Wardani**

**NIM 0910710118**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PEMBERIAN EKSTRAK PROPOLIS MENINGKATKAN KADAR *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN* (HDL) PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus strain Wistar*) DENGAN DIET TINGGI LEMAK**

Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum

Oleh :  
Savitri Budi Wardani  
NIM: 0910710118

Telah diuji pada  
Hari : Rabu  
Tanggal : 12 Desember 2012  
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I  
dr. Soemardini, MPd  
NIP. 194603071979032001

Penguji II / Pembimbing I

Penguji III / Pembimbing II

drg. Prasetyo Adi, MS  
NIP. 19560416 198303 1 003

dr. Maimun, SpPK, MKes  
NIP. 197005261 199702 2 005

Mengetahui :  
Ketua Jurusan Kedokteran

Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardiono, DTM&H, M.Sc, Sp. Park  
NIP: 195204 10 198002 1 001

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji Syukur ke Hadirat Allah Yang Maha Kuasa, Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Karena hanya dengan berkah dan rahmat-Nya, penulisan Tugas Akhir yang berjudul “Pemberian Ekstrak Propolis Meningkatkan Kadar *High Density Lipoprotein (HDL)* Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus strain Wistar*) Dengan Diet Tinggi Lemak” dapat selesai. Tugas Akhir ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Pendidikan Dokter Umum Universitas Brawijaya Malang.

Ketertarikan penulis terhadap topik ini didasarkan atas banyaknya kemanfaatan propolis dalam kehidupan sehari-hari dan makin tingginya konsumsi propolis pada masyarakat sebagai salah satu obat herbal.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang luar biasa kepada :

1. Dr. dr. Karyono Mintaroem, SpPA, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. dr. Soemardini, MPd. selaku dosen penguji atas saran dan kritik yang telah diberikan.
3. drg. Prasetyo Adi, MS. selaku Dosen Pembimbing pertama yang telah banyak meluangkan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan penulis dengan sabar dan senantiasa memberi semangat selama penulisan Tugas Akhir ini.
4. dr. Maimun ZA, Mkes, SpPK. selaku Dosen Pembimbing kedua atas kesabaran, dukungan, serta masukan-masukan yang sangat membangun sehingga naskah Tugas Akhir ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Mas Slamet, Bu Ferida, dan segenap staf Laboratorium Farmakologi Fakultas

Kedokteran - Universitas Brawijaya untuk keahliaan dan ketelatenannya dalam membantu pelaksanaan penelitian.

6. Mbak Fitri dan segenap staf Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya untuk keahliaan dan ketelatenannya dalam membantu pelaksanaan penelitian.
7. Segenap Anggota Tim Pengelola Tugas Akhir Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya khususnya Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt. dan dr. Soemardini, MPd. Serta Mbak Betty, Mas Mijan di ruang TA.
8. Terimakasih kepada Ayah dan Mama untuk kasih sayang, perhatian, dukungan, serta doa yang tiada henti-hentinya sehingga penulis dapat sampai pada tahap ini. Hanya Allah SWT yang dapat membalas segala apa yang sudah kalian berikan.
9. Terimakasih kepada kakak dan kedua adikku yang selalu memberikan kasih sayang, perhatian, dan dukungan agar karya tulis ini cepat selesai.
10. Dwiky Anggawan Pradiptya Putra, orang terdekatku yang sangat membantu baik doa, dukungan, dan semangat, serta lelaki yang paling menginspirasi dan memotivasi demi terselesaikannya karya tulis ini dengan baik.
11. Sahabat-sahabat lmyuuuuutku yaitu: Yulianda Maziya, Yunneke Xavirena, Arwinda Diassanti, Oktavinayu Sari .L, Citra Ayu Lestari, Raras Pratita, Yennie Ayu .S, dr. Tenta, dan mbak Vatien yang telah memberi semangat yang luar biasa dalam pengerjaan Tugas Akhir ini.
12. Teman-teman pendidikan dokter angkatan 2009 yang selalu kompak dan memberikan suasana yang menyenangkan dalam menuntut ilmu, semoga tetap kompak sampai kita semua lulus menjadi dokter dan sukses di bidang masing-masing.

13. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang telah membantu selama ini, baik secara langsung maupun tidak langsung.

Akhir kata penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kritik dan saran yang membangun untuk penulis sangat penulis harapkan. Semoga Tugas Akhir ini dapat diterima dan akan bermanfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca yang membutuhkannya.

Malang, Desember 2012

Penulis



## ABSTRAK

Wardani, Savitri Budi, 2012. *Pemberian Ekstrak Propolis Meningkatkan Kadar High Density Lipoprotein (HDL) Pada Tikus Wistar (Rattus norvegicus strain Wistar) Dengan Diet Tinggi Lemak*. Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing (1) drg. Prasetyo Adi, MS. (2) dr. Maimun ZA, MKes, SpPK.

Dislipidemia merupakan peningkatan dari salah satu atau lebih dari kadar kolesterol total, kolesterol ester, fosfolipid, atau trigliserida serta rendahnya kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah. Kadar lipid yang abnormal dapat berkontribusi pada penyakit jantung koroner, *peripheral vascular disease*, stroke, dan problem kesehatan lainnya. Flavonoid mampu menghambat absorpsi lemak. Ekstrak propolis memiliki kandungan tinggi flavonoid dan quercetin yang diyakini mampu meningkatkan kadar HDL. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian ekstrak propolis dapat meningkatkan kadar HDL serum. Penelitian ini dilakukan dengan cara *Post Test Control Only Group*, pada 25 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok. Kelompok 1 adalah tikus diberi diet normal saja selama 59 hari (kontrol negatif), kelompok 2 tikus diberi diet tinggi lemak saja selama 59 hari (kontrol positif), sedangkan kelompok 3, 4, dan 5 diberi diet tinggi lemak dan ekstrak propolis dengan dosis berbeda (15, 30, dan 45mg/ kgBB) per oral selama 59 hari. Variabel yang diukur adalah kadar HDL. Berdasarkan hasil uji One-Way ANOVA menunjukkan perbedaan rerata bermakna ( $p=0,008$ ) antara kelima kelompok tersebut. Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak propolis mampu meningkatkan kadar HDL tikus (*Rattus norvegicus*) strain Wistar dengan diet tinggi lemak.

Kata Kunci: ekstrak propolis, *High Density Lipoprotein* (HDL), diet tinggi lemak

## ABSTRACT

Wardani, Savitri Budi, 2012. The effect of Propolis Extract in Increasing High Density Lipoprotein Level in Wistar rats (*Rattus norvegicus*) High Fat Diet Model. Final Assignment, Medical Faculty of Brawijaya University. Supervisors (1) drg. Prasetyo Adi, MS. (2) dr. Maimun ZA, Mkes, SpPK.

Dyslipidemia is defined as an increase of one or more of the total cholesterol, cholesterol esters, phospholipids, or triglycerides and low *High Density Lipoprotein* (HDL) cholesterol levels in the blood. Abnormal levels of lipid can contribute to coronary heart disease, peripheral vascular disease, stroke, and other health problems. Flavonoids can inhibit lipid absorption. Propolis extract has a high content of flavonoids and quercetin which is believed to increase levels of HDL. This study aimed to determine the effect of propolis extract in increasing serum HDL levels. The study was conducted by the method of Post Test Control Only Group, on 25 male Wistar rats were divided randomly into 5 groups. Group 1 rats were given only a normal diet for 59 days (negative control), group 2 rats were given only a high-fat diet for 59 days (positive control), while group 3, 4, and 5 were given a high-fat diet and propolis extract with different doses (15, 30, and 45 mg/ kgBB) was administered orally once daily for 59 days. The measured variabel were the levels of HDL. Based on the test results obtained One-Way ANOVA, there was significant mean difference among the five groups ( $p=0.008$ ). Based on this study it could be concluded that propolis extract could increase serum levels of HDL rats (*Rattus novergicus*) Wistar strain high-fat diet.

Key words: propolis extract, High Density Lipoprotein (HDL), high-fat diet

DAFTAR ISI

Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak.....	vi
Abstract.....	vii
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii

**BAB 1 PENDAHULUAN**

1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4

**BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Dislipidemia	
2.1.1 Definisi .....	6
2.1.2 Klasifikasi Dislipidemia .....	6
2.1.3 Mekanisme Dislipidemia (Hiperlipidemia) .....	8
2.1.4 Manifestasi Klinis Dislipidemia .....	9
2.1.5 Penatalaksanaan Dislipidemia .....	10
2.2 Lipoprotein	
2.2.1 Macam Lipoprotein .....	11
2.2.2 Metabolisme Lipoprotein .....	12
2.2.2.1 Jalur Metabolisme Eksogen .....	12
2.2.2.2 Jalur Metabolisme Endogen .....	13
2.2.2.3 Jalur <i>Reverse Cholesterol Transport</i> .....	14
2.3 High Density Lipoprotein (HDL)	
2.3.1 Definisi.....	14

2.3.2 Struktur HDL.....	15
2.3.3 Metabolisme HDL .....	17
2.3.4 Fungsi HDL .....	19
2.3.5 Peran HDL terhadap Dislipidemia .....	19
2.4 Diet Tinggi lemak	
2.4.1 Komposisi Diet Tinggi Lemak .....	20
2.4.2 Efek Diet Tinggi Lemak pada Berbagai Jaringan .....	20
2.5 Propolis	
2.5.1 Definisi .....	21
2.5.2 Kandungan Propolis .....	22
2.5.2.1 Flavonoid	
2.5.2.1.1 Pengertian.....	23
2.5.2.1.3 Manfaat Flavonoid.....	24
2.5.2.2 Quercetin	
2.5.2.2.1 Pengertian.....	25
2.5.2.2.3 Manfaat Quercetin.....	25
2.5.3 Manfaat Propolis .....	26
2.5.4 Peran Propolis terhadap Dislipidemia .....	27
2.5.5 Toksisitas Propolis .....	28
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	31
3.2 Hipotesis Penelitian .....	33
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Jenis dan Desain Penelitian .....	34
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	34
4.3 Subyek Penelitian .....	34
4.4 Variabel Penelitian	
4.4.1 Variabel Bebas .....	35
4.4.2 Variabel Tergantung .....	36
4.5 Definisi Operasional .....	36
4.6 Alat dan Bahan Penelitian	
4.6.1 Alat Penelitian.....	37
4.6.2 Bahan Penelitian .....	38

4.6.2.1 Bahan Pakan Tikus .....	38
4.6.2.2 Bahan Pemeriksaan Kadar (HDL) .....	38
4.6.2.3 Bahan Pembuatan Ekstrak Propolis.....	39
4.7 Prosedur Penelitian	
4.7.1 Persiapan	
4.7.1.1 Persiapan Hewan Coba.....	39
4.7.1.2 Pembuatan Pakan Standar .....	39
4.7.2 Pembuatan Tikus Wistar Model Hiperlipidemia	
4.7.2.1 Pemberian Pakan Tinggi Lemak .....	40
4.7.3 Pemberian Ekstrak Propolis	
4.7.3.1 Ekstraksi Propolis.....	40
4.7.3.2 Pemberian Ekstrak Propolis pada Tikus.....	42
4.7.4 Proses Pembedahan Tikus .....	42
4.7.5 Pemeriksaan Kadar HDL .....	43
4.7.6 Perhitungan Kadar <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL).....	45
4.8 Pengumpulan Data .....	45
4.9 Analisis Hasil Penelitian .....	45
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA</b>	
5.1 Hasil Penelitian.....	48
5.2 Analisis Data .....	50
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b> .....	53
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1 Kesimpulan.....	58
7.2 Saran.....	58
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	60
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	66
<b>PERNYATAAN KEASLIAN PENULISAN</b> .....	70

## DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1	Klasifikasi ATP III terhadap Kadar LDL, HDL, Total Kolesterol, dan Trigliserida (mg/ dl) .....	7
Tabel 2.2	Kandungan Propolis .....	23
Tabel 5.1	Kadar HDL Serum Tikus Wistar 5 Kelompok Perlakuan.....	49



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Tahap Utama Metabolisme Lipid yang Mengandung Apo B-10.....	8
Gambar 2.2 Struktur <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL) .....	16
Gambar 2.3 Struktur Umum Flavonoid .....	24
Gambar 2.4 Struktur Umum Quercetin.....	25
Gambar 2.5 Struktur Dasar Polifenol.....	29
Gambar 3.1 Skema Kerangka Konsep Penelitian.....	31
Gambar 4.1 Alur Kerja Penelitian .....	47
Gambar 5.1 Gambar Hubungan Antara Kelompok Perlakuan Dengan Kadar HDL Serum .....	49



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Uji Normalitas.....	70
2. Uji Homogenitas Varian .....	70
3. Uji Deskriptif .....	70
4. Uji <i>One Way Analysis of Variance</i> (ANOVA).....	71
5. <i>Post Hoc Test</i> .....	71
6. Uji Korelasi.....	72
7. Uji Regresi.....	72
8. Keterangan Kelaikan Etik.....	74



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang

Seiring dengan perkembangan teknologi dan tingkat perekonomian dunia, telah terjadi pergeseran atau perubahan pola penyakit penyebab mortalitas dan morbiditas di kalangan masyarakat, ditandai dengan perubahan pola penyakit infeksi menjadi penyakit-penyakit degeneratif dan metabolik. Fenomena ini tidak semata-mata akibat usia lanjut tetapi juga menyerang orang-orang lebih muda. Salah satu faktor yang paling mendukung adalah gaya hidup, mulai dari pola makan yang tidak seimbang, sampai kurangnya aktifitas olahraga (Olwin dan Cornell, 2005). Kecenderungan mengonsumsi makanan berkolesterol tinggi dan berlemak beresiko menyebabkan peningkatan kadar lemak dalam darah yang kita kenal dengan istilah dislipidemia (Susiana, 2006).

Dislipidemia (hiperlipidemia) adalah peningkatan dari salah satu atau lebih dari kolesterol, kolesterol ester, fosfolipid, atau trigliserid. Kadar lipid yang abnormal dapat berkontribusi pada penyakit jantung koroner, *peripheral vascular disease*, stroke, dan problem kesehatan lainnya. Pasien dengan hiperlipidemia juga memiliki hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, atau gabungan dari keduanya (Braundwald, 2001).

Kondisi hiperlipidemia yang berkelanjutan memicu terbentuknya aterosklerosis yang menjadi dasar meningkatnya penyakit kardiovaskuler. Hiperlipidemia menyebabkan sekitar 18% penyakit serebrovaskuler dan sekitar 56% penyakit jantung iskemik di seluruh dunia (Fitriani, 2010).

*High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan jenis kolesterol yang bersifat baik atau menguntungkan (good cholesterol), karena mengangkut kolesterol dari pembuluh darah kembali ke hati untuk dibuang sehingga mencegah penebalan dinding pembuluh darah atau mencegah terjadinya proses aterosklerosis. Jadi makin rendah kadar HDL kolesterol, makin besar kemungkinannya terjadi Penyakit Jantung Koroner (PJK). Apolipoprotein A1 (ApoA-1) adalah komponen utama dari semua partikel HDL dan disintesis dalam hati dan usus (Havel & Kane, *et al*, 1995). Sehingga dari beberapa penelitian disebutkan bahwa overekspresi dari ApoA-1 dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL dan penurunan dari ApoA-1 dapat menurunkan kolesterol HDL dalam darah.

Penurunan kadar kolesterol dalam tubuh dapat dilakukan dengan mengonsumsi makanan seimbang antara karbohidrat (60%), protein (15%), lemak (25%), serta antioksidan, dan melakukan olahraga secara rutin (Pasingi, Nuralim, dkk 2010). Antioksidan merupakan senyawa yang dapat memperlambat dan mencegah terjadinya radikal bebas mengoksidasi kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) (Almatsier, 2003). Tidak terjadinya oksidasi kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) jelas akan menurunkan angka kolesterol LDL dalam darah, sehingga kolesterol HDL akan meningkat. Selain itu cara lain untuk menurunkan kadar kolesterol adalah dengan menggunakan obat-obatan hipolipidemia. Pengobatan hiperlipidemia bertujuan menurunkan kolesterol, LDL, dan trigliserida, serta meningkatkan kadar kolesterol HDL. Harga obat-obatan hipolipidemia yang mahal menyebabkan tidak semua orang dapat menjangkaunya serta efek samping yang ditimbulkan oleh beberapa obat hipolipidemia juga ditakuti oleh masyarakat. Pencarian obat hipolipidemia terutama yang berasal dari alam tentunya sangat giat dilakukan.

Propolis merupakan substansi bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah *Apis mellifera* dari pucuk daun pada berbagai jenis tanaman yang berbeda. Lebah mencampur resin tersebut dengan substansi dari polen dan jenis-jenis enzim saliva aktif yang berbeda-beda. Manusia dapat memanfaatkan propolis sebagai bahan kosmetik, teknologi pengolahan pangan, dan obat-obatan. Propolis mengandung senyawa aromatik, flavonoid, quercetin, triterpenoid, dan gula (Ankova, 2009). Quercetin dipercaya dapat melindungi tubuh dari beberapa jenis penyakit degeneratif dengan cara mencegah terjadinya peroksidasi lemak. Quercetin mampu menurunkan biosintesis kolesterol dengan mekanismenya yang menghambat aktivitas HMG-KoA reduktase (Xue *et al.*, 2007). Quercetin juga memperlihatkan kemampuan mencegah proses oksidasi dari LDL kolesterol dengan cara menangkap radikal bebas dan menghelat ion logam transisi (Sugrani & Waji, 2009). Sedangkan pada penelitian, quercetin dan hubungannya dengan HDL menunjukkan adanya peningkatan kadar HDL melalui mekanisme peningkatan produksi Apo-A1 (Guillaume *et al.*, 2006).

Penelitian mengenai efek flavonoid morin, quercetin, serta asam nikotinat terhadap kadar lipid tikus yang diberi diet tinggi lemak, didapatkan bahwa terjadi peningkatan kadar kolesterol HDL, penurunan kadar kolesterol LDL dan trigliserida (Ricardo *et al.*, 2001). Sedangkan pada penelitian lain dikatakan bahwa quercetin dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL sampai 28,6% pada tikus yang diberi diet tinggi lemak (Yugarani *et al.*, 1992).

Berdasarkan uraian di atas diketahui bahwa kondisi hiperlipidemia masih memerlukan alternatif pengobatan yang efektif selain pengobatan sintetis. Di sisi lain propolis diyakini mampu dijadikan alternatif obat untuk penatalaksanaan hiperlipidemia yaitu dengan menurunkan kadar kolesterol melalui mekanismenya

yang menghambat HMG-KoA reduktase. Selain itu propolis diyakini juga dapat meningkatkan HDL melalui peningkatan produksi Apo-A1. Dengan demikian perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian ekstrak propolis dalam meningkatkan kadar kolesterol HDL pada tikus wistar (*Rattus novergicus strain Wistar*) yang diberi diet tinggi lemak.

### 1.2 Rumusan masalah

Apakah pemberian ekstrak propolis dapat meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* pada tikus wistar (*Rattus novergicus strain Wistar*) yang diberikan diet tinggi lemak?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui bahwa pemberian ekstrak propolis dapat meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* pada tikus wistar (*Rattus novergicus strain Wistar*) yang diberi diet tinggi lemak.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1. Akademis

- Dapat menambah pengetahuan tentang manfaat ekstrak propolis pada Dislipidemia.
- Dapat mengetahui pengaruh ekstrak propolis terhadap kadar *High Density Lipoprotei*.

#### 2. Klinis

- Memberikan pilihan kepada masyarakat untuk memanfaatkan Propolis sebagai nutrisi alternatif untuk penderita dislipidemia, dengan cara meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein*.

- Penelitian ini diharapkan dapat menjadi studi pendahuluan untuk skrining bahan herbal yang diduga dapat meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* pada penderita dislipidemia.



## BAB 2

### Tinjauan Pustaka

#### 2.1 Dislipidemia

##### 2.1.1 Definisi

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar HDL (Anwar, 2004).

Hiperlipidemia adalah bila terdapat peningkatan dari salah satu atau lebih dari kolesterol, kolesterol ester, fosfolipid, atau trigliserida. Kadar lipid yang abnormal dapat berkontribusi pada penyakit jantung koroner, *peripheral vascular disease*, stroke, dan problem kesehatan lainnya. Pasien dengan hiperlipidemia juga memiliki hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, atau gabungan dari keduanya (Braundwald, 2001).

##### 2.1.2 Klasifikasi Dislipidemia

Klasifikasi Dislipidemia dapat berdasarkan atas primer yang tidak jelas penyebabnya dan sekunder yang mempunyai penyakit dasar seperti pada sindroma nefrotik, diabetes melitus, hipotiroidisme. Selain itu klasifikasi dislipidemia dapat juga dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, *isolated low HDL-cholesterol*, dan dislipidemia campuran (Adam, 2009).

Klasifikasi fenotipik hiperlipoproteinemia berdasarkan serum elektroforesis adalah sebagai berikut (Cipla, 2005):

- Hiperlipidemia tipe I : Ditandai dengan peningkatan yang hebat dari kilomikron sebagai akibat dari peningkatan trigliserida
- Hiperlipidemia tipe IIA : Ditandai dengan peningkatan kolesterol LDL
- Hiperlipidemia tipe IIB : Ditandai dengan peningkatan kolesterol LDL dan trigliserida
- Hiperlipidemia tipe III : Terjadi karena penurunan *clearance* dari VLDL remnant
- Hiperlipidemia tipe IV : Ditandai dengan hipertrigliseridemia
- Hiperlipidemia tipe V : Peningkatan kadar kilomikron dan VLDL

Kapan disebut lipid normal, sebenarnya sulit dipatok pada satu angka, oleh karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk orang lain yang disertai faktor risiko koroner multipel. Walaupun demikian National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP-ATP III) telah membuat suatu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang (Adam, 2009).

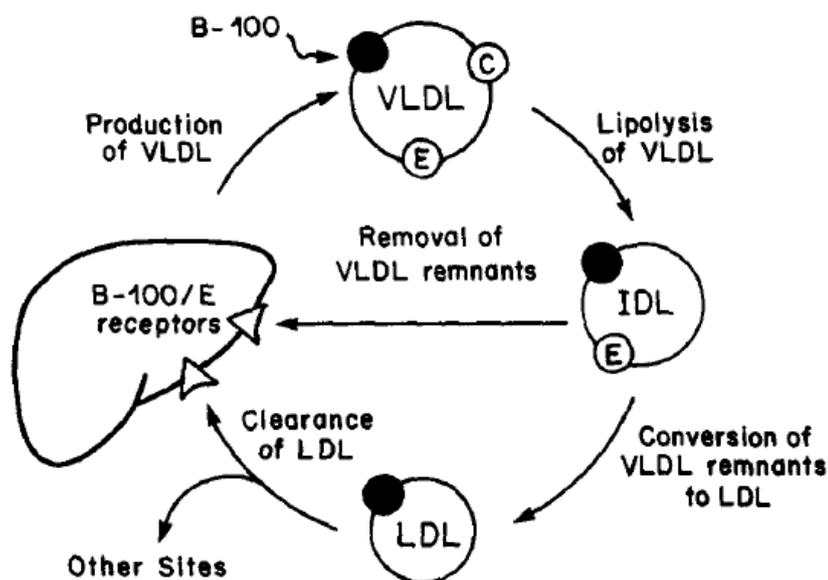
**Tabel 2.1 Klasifikasi ATP III Terhadap Kadar LDL, HDL, Total Kolesterol, dan Trigliserida (mg/dl)**

Total Cholesterol	
<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥ 240	High
LDL Cholesterol	
<100	Optimal
100-129	Near or above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥190	Very high
HDL Cholesterol	
< 40	Low
≥ 60	High
Triglyceride	
< 150	Normal
150-199	Borderline high
200-499	High
≥ 500	Very high

Sumber: Cipla, 2005. *Dyslipidemia. Essence Series, Essential Information in Brief: Dyslipidemia.*

### 2.1.3 Mekanisme Dislipidemia (Hiperlipidemia)

Bila adanya defek atau gangguan pada jalur metabolisme (gambar 2.1) maka dapat terjadi hiperlipoproteinemia. Defek ini dapat disebabkan karena produksi berlebihan dari lipoprotein atau adanya penurunan katabolisme lipid. Konsentrasi lipoprotein bergantung keseimbangan antara masukan dan bersihan. Pada kondisi stabil, masukan dan keluaran lipoprotein adalah konstan. Saat terjadi peningkatan dari masukan lipoprotein, terjadi mekanisme kompensasi untuk mengatasi kenaikan tersebut. Pada beberapa kasus, kompensasi dapat hampir sempurna, dan peningkatan konsentrasi lipoprotein dapat minimal. Namun pada kasus lain yang kompensasinya tidak sempurna bahkan buruk, dapat berkembang menjadi hiperlipidemia. Ketidakseimbangan masukan dan bersihan itu dapat terjadi bila adanya penurunan bersihan (clearance) LDL, terhambatnya lipolisis, adanya *remnant removal defect*, dan produksi lipoprotein yang berlebihan (Grundy, 1984).



### Gambar 2.1 Tahap utama metabolisme lipid yang mengandung apo B-100

Sumber: <http://aimeeblack.com/Lipids/Lipid%20Physiology%201.html>

#### 2.1.4 Manifestasi Klinis Dislipidemia

Tidak ada gejala yang berhubungan dengan dislipidemia, biasanya diketahui setelah pemeriksaan rutin (*general check up*). Kadang-kadang abnormalitas lipid didiagnosa pertama kali setelah seseorang menderita infark miokardium atau stroke. Hiperlipidemia merupakan faktor resiko utama aterosklerosis dan aterosklerosis sendiri merupakan proses penyakit yang mempengaruhi sirkulasi koroner, serebral, dan perifer (Cipla, 2005).

##### a) Disfungsi Endotel

Sebagai regulator utama homeostasis vaskuler, endotel berfungsi mempertahankan keseimbangan antara vasodilatasi dan vasokonstriksi, menstimulasi maupun menghambat proliferasi dan migrasi sel otot polos, serta mengatur keseimbangan antara trombogenesis dan fibrinolisis. Jika keseimbangan ini rusak maka akan terjadi disfungsi endotel yang dapat menyebabkan kerusakan dinding arteri. Disfungsi endotel ini dianggap sebagai pertanda awal terjadinya aterosklerosis (Davignon and Ganz, 2004).

##### b) Penyakit Jantung Koroner (PJK)

Etiologi aterosklerosis adalah multifaktor, tetapi hubungan sebab akibat hiperlipidemia dan aterosklerosis telah ditemukan pada banyak studi dan penelitian. Telah ditunjukkan bahwa menurunkan kadar LDL plasma secara mencolok akan menurunkan resiko klinis PJK selanjutnya, baik pada pasien yang mempunyai PJK ringan maupun pada pasien yang tidak menderita PJK. Oksidasi LDL dalam arteri diperlukan untuk perkembangan aterogenesis. LDL dibagi menjadi dua yaitu *small dense* LDL dan *large buoyant* LDL. *Small dense* LDL bersifat lebih aterogenik atau lebih toksik

terhadap endotelium, yang kemudian akan memicu proses aterosklerotik. Sedangkan *large buoyant* LDL bersifat tidak toksik terhadap dinding pembuluh darah dan kurang memicu perkembangan aterosklerosis. Peningkatan TG juga dapat meningkatkan resiko PJK. Namun kilomikron dan VLDL tidak bersifat aterogenik secara langsung karena lipoprotein ini terlalu besar untuk penetrasi ke dalam arteri. Namun produk katabolik dari kilomikron dan VLDL bersifat aterogenik (Cipla,2005)

c) *Peripheral Artery Disease (PAD)*

*Peripheral artery disease* merupakan manifestasi tersering dari aterosklerosis, dimana lumen arteri dari ekstremitas yang lebih distal menjadi tersumbat oleh plak aterosklerosis. Konsentrasi lipoprotein yang tinggi mempunyai peran penting dalam perkembangan PAD (Cipla,2005).

d) Stroke

Stroke disebabkan baik oleh oklusi maupu perdarahan pada arteri yang memberi vaskularisasi sistem saraf pusat dan menyebabkan infark. Pembentukan ateroma merupakan sumber patogenesis stroke tromboembolik. Pada suatu penelitian menunjukkan bahwa dislipidemia LDL yang tinggi, penurunan kadar HDL dan peningkatan TG merupakan faktor resiko untuk stroke tromboembolik (Cipla, 2005).

### 2.1.5 Penatalaksanaan Dislipidemia

Pengobatan dislipidemia bertujuan menurunkan kolesterol, LDL, dan atau trigliserida, serta meningkatkan kadar HDL. Terdapat bukti bahwa kedua efek tersebut dapat memperlambat atau bahkan membalik progresi lesi aterosklerotik. Target kadar LDL pada individu yang berisiko tinggi mengalami infark miokard (MI) atau kejadian kardiovaskular serius lainnya ditetapkan lebih rendah daripada

kadar untuk individu yang berisiko rendah. Sebagai contoh, panduan terkini dari US menyatakan bahwa LDL harus kurang dari 160 mg/dl (4,1 mmol/L) untuk individu dengan kategori risiko terendah, sementara itu untuk pasien berisiko tinggi dengan PJK, diabetes atau risiko 10 tahun mengalami PJK sebesar >20 %, maka kadar LDL harus kurang dari 100 mg/dl (2,6 mmol/L), dengan pertimbangan yang diberikan untuk target kurang dari 70 mg/dl (1,8 mmol/L).

Pengobatan seringkali dimulai dengan diet rendah lemak, tinggi karbohidrat. Jika diet ini gagal untuk menormalkan hiperlipidemia secara adekuat setelah 3 bulan, maka dipertimbangkan terapi dengan obat penurun lipid. Sebagian besar pasien dengan kolesterol tinggi diobati dengan statin karena statin secara konsisten menunjukkan dapat menurunkan PJK dan mortalitas yang disebabkan. Hal tersebut sangat bernilai, karena selain LDL yang meningkat, tingginya kadar trigliserida (ditunjukkan oleh VLDL tinggi) dan rendahnya kadar HDL diyakini memacu perkembangan aterosklerosis. Kombinasi faktor ini umum terjadi pada pasien dengan sindroma metabolik dan penggunaan statin dengan fibrat dan asam nikotinat, yang menyebabkan peningkatan besar kadar HDL akan meningkat pada individu ini (Cipla, 2005).

## **2.2 Lipoprotein**

### **2.2.1 Macam Lipoprotein**

Empat kelompok lipoprotein yang telah diketahui adalah:

1. Kilomikron
2. *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL)
3. *Low Density Lipoprotein* (LDL)
4. *High Density Lipoprotein* (HDL)

Triasilgliserol adalah lipid utama pada kilomikron dan VLDL, sedangkan kolesterol dan fosfolipid adalah lipid utama dalam LDL dan HDL (Murray *et al*, 2006).

## 2.2.2 Metabolisme Lipoprotein

Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserida, sedangkan jalur *reverse cholesterol transport* khusus mengenai kolesterol-HDL (Adam, 2009)

### 2.2.2.1 Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam eritrosit mukosa usus halus. Trigliserid akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal kilomikron. Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke aliran darah. Trigliserid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas (FFA). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserid kembali ke dalam jaringan lemak (adiposa), tetapi

bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Adam, 2009).

#### 2.2.2.2 Jalur Metabolisme Endogen

Trigliserid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, trigliserid dalam VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol dalam LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SRA) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Beberapa keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti :

- 1) Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (small dense LDL) seperti pada sindrom metabolik dan diabetes melitus
- 2) Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol-HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL.

### 2.2.2.3 Jalur Reverse Cholesterol Transport

*High Density Lipoprotein* (HDL) dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein A, C, dan E; dan disebut HDL nascent. HDL nascent berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL nascent akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL nascent berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL nascent, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membrane sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1 atau disingkat ABC-1. Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim lecithin cholesterol acetyltransferase (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh scavenger receptor class B type 1 dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan kolesterol ester transfer protein (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam, 2009).

## 2.3 High Density Lipoprotein (HDL)

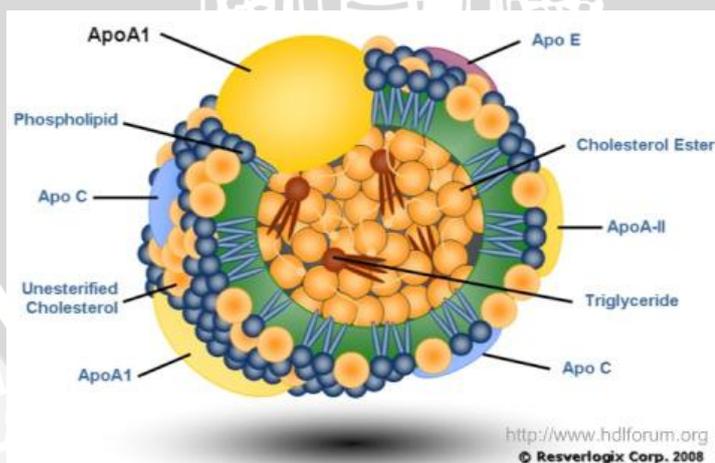
### 2.3.1 Definisi

*High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung komponen protein dibandingkan dengan lipoprotein yang

lain, oleh karena densitasnya paling tinggi (Supardan, 2001). Zat ini merupakan sumber apoprotein untuk metabolisme VLDL *remnant* dan kilomikron *remnant*, diduga merupakan sumber bahan pembentukan prostasiklin yang bersifat anti trombosis. Apolipoprotein A1 (ApoA-I) adalah komponen utama dari semua partikel HDL dan disintesis dalam hati dan usus (Havel RJ, Kane JP, *et al*, 1995). Selain itu, HDL berikatan dengan apoprotein C dan E di dalam plasma berikatan langsung dengan VLDL dan IDL dengan melepaskan apoprotein C dan E secara reversible (Pangastuti, 1996).

### 2.3.2 Struktur HDL

*High Density Lipoprotein* (HDL) adalah lipoprotein terkecil dan mengandung sedikitnya jumlah lipid. HDL mengandung lipid inti ester kolesterol (CE) dan TG dikelilingi oleh fosfolipid dan khusus protein yang dikenal sebagai apolipoprotein. HDL mengandung 52% protein dan 48% lemak, dibentuk di dalam sel-sel hati dan sel-sel usus kecil. (Ahlian,2005). Berikut ini merupakan gambar struktur HDL



Gambar 2.2 Struktur High Density Lipoprotein

Sumber: <http://www.scientificpsychic.com/health/lipoprotein-LDL-HDL.html>

Apolipoprotein adalah kelompok protein khusus yang berasosiasi dengan lipid dan memediasi langkah biokimia yang terkait dengan plasma metabolisme lemak. Sebuah tampilan awal bahwa apolipoprotein itu hanya kendaraan untuk solubilisasi dan transportasi lipid dalam komponen plasma. Bukti terbaru menunjukkan bahwa banyak dari mereka mengandung determinan yang mengatur beberapa kegiatan penting untuk metabolisme lipid yang normal. Apolipoprotein diperlukan untuk integritas struktural lipoprotein dan mengarahkan metabolisme mereka berinteraksi dengan enzim, protein transpor lipid, dan sel-permukaan reseptor (Breslow *et al*, 1995). Apolipoprotein utama pada HDL adalah Apo AI, serta membawa Apo A-II, Apo A-IV, dan Apo E.

a. Apolipoprotein A-I (Apo A-I)

Merupakan suatu molekul polipeptida tunggal dengan berat molekul 28.100 yang terdiri atas 243 asam amino, merupakan komponen protein terbesar dari *HDL*. Apo A-I ini juga terdapat dalam jumlah sedikit di kilomikron usus. Disintesa oleh hati dan usus halus, serta dikatabolisme oleh hati dan ginjal. Aktivitas Apo A-I sebagai pembawa kolesterol ester yang terbentuk dari jaringan di luar hati ke hati (Kaistha, dkk, 2001).

b. Apolipoprotein A-II (Apo A-II)

Merupakan suatu lipoprotein dengan berat molekul 17.500 merupakan komponen kedua dari kilomikron dan HDL yang merupakan aktivator *LCAT*. (Murray *et al*, 2006).

c. Apolipoprotein A-IV (Apo A-IV)

Merupakan suatu lipoprotein dengan berat molekul 46.000 yang merupakan komponen kilomikron dan dan HDL dan di dalam plasma kebanyakan dalam bentuk bebas tetapi dapat didistribusikan kembali diantara kilomikron dan HDL. (Kaistha, dkk, 2001).

d. Apolipoprotein E (Apo E)

Merupakan glikoprotein yang ditemukan pada kilomikron sisa, VLDL, IDL, dan HDL. Apo E merupakan polipeptida tunggal terdiri dari 299 asam amino. Apo E berikatan dengan reseptor LDL. Apo E disintesa pada beberapa organ, antara lain hati, otak, limpa, paru, kelenjar adrenal, ovarium, ginjal, dan otot (Kaistha, dkk, 2001).

### 2.3.3 Metabolisme HDL

*High Density Lipoprotein* (HDL) disintesis dalam bentuk *nacent* (imatur) di hati dan usus. HDL-C *immature*, yang terdiri dari fosfolipid dan apolipoprotein AI, berinteraksi dengan sel-sel perifer, seperti makrofag, untuk memfasilitasi penghapusan kelebihan bebas kolesterol. Setelah disekresikan ke dalam darah, HDL mengalami perubahan akibat interaksi dengan kilomikron dan VLDL. Dengan kedua lipid ini, HDL saling bertukar protein dan lemak. HDL juga menyerap kolesterol dari permukaan sel dan dari lipoprotein lain dan mengubahnya menjadi ester kolesterol. Ester kolesterol ini akhirnya dikembalikan ke hati, sehingga HDL dikatakan berperan dalam transpor kolesterol terbalik (*reverse cholesterol transport*) (Murray *et al*, 2006)

*High Density Lipoprotein* (HDL) memindahkan apoC<sub>II</sub> dan apoE ke kilomikron dan VLDL, lipoprotein yang kaya akan trisilgliserolnya. ApoC<sub>II</sub> merangsang penguraian trisilgliserol dalam partikel-partikel ini dengan

mengaktifkan LPL. Penguraian ini menghasilkan sisa kilomikron (dari kilomikron) dan IDL (dari VLDL). ApoE yang terkandung dalam partikel-partikel ini berfungsi sebagai ligan untuk reseptor di membran sel hati yang berperan dalam penyerapan sisa kilomikron dan IDL. Pada saat disekresikan ke dalam darah, partikel HDL berukuran kecil dan berbentuk diskoid. Partikel HDL imatur ini hampir tidak mengandung ester kolesterol dan trisilgliserol. Setelah HDL menyerap kolesterol dari lipoprotein lain dan dari membran sel, kolesterol tersebut diubah menjadi ester kolesterol oleh reaksi *Lecithin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT), yang dirangsang oleh apoA<sub>I</sub>, suatu komponen pada partikel HDL imatur. Sewaktu terisi oleh ester kolesterol dan trisilgliserol, partikel menjadi besar dan berbentuk sferis. Partikel HDL berukuran besar ini (dikenal dengan HDL<sub>3</sub>) memindahkan ester kolesterol ke VLDL untuk dipertukarkan dengan trisilgliserol. Pertukaran ini diperantai oleh protein pemindah ester kolesterol, *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP). Sewaktu diuraikan oleh LPL, VLDL, memindahkan apoprotein C<sub>II</sub>, yang semula diperoleh dari partikel HDL, kembali ke partikel tersebut. Akibat pemindahan lemak dan protein ini ke HDL dan akibat penguraian trisilgliserol, VLDL berubah menjadi IDL yang berukuran kecil dan lebih padat (Marks, 2000).

Metabolisme HDL adalah proses yang kompleks. Penelitian omset metabolik menunjukkan bahwa kadar plasma kolesterol HDL dan apolipoprotein A<sub>I</sub> (komponen struktural utama dari HDL) ditentukan oleh laju sintesis versus tingkat katabolisme. Cacat genetik dalam metabolisme HDL atau intervensi terapi yang mengubah metabolisme HDL dapat mempengaruhi perkembangan aterosklerosis. Penelitian saat ini diarahkan pada gen dan protein yang mengatur

metabolisme HDL dengan tujuan dentifying sasaran terapi baru untuk pencegahan dan pengobatan aterosklerosis. (Reda *et al*, 2003)

#### 2.3.4 Fungsi HDL

Fungsi utama HDL adalah sebagai tempat penyimpanan apo C dan apo E yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. HDL berfungsi mengambil kolesterol dari jaringan dan membawa ke hepar untuk dikeluarkan lewat empedu setelah berinteraksi dengan *Lecithin Cholesteryl Acyl Transferase* (LCAT) (Murray *et al*, 2006).

*High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan jenis kolesterol yang bersifat baik atau menguntungkan (good cholesterol), karena mengangkut kolesterol dari pembuluh darah kembali ke hati untuk dibuang sehingga mencegah penebalan dinding pembuluh darah atau mencegah terjadinya proses arterosklerosis. Proses mengambil kolesterol kembali ini sering disebut sebagai *Reverse Cholesterol Transport*. Jadi makin rendah kadar HDL dalam tubuh seseorang, makin besar kemungkinan terjadinya PJK. Kadar HDL kolesterol dapat dinaikkan dengan mengurangi berat badan, menambah *exercise*, dan berhenti merokok (Anwar, 2004).

#### 2.3.5 Peran HDL terhadap Dislipidemia

Pemberian diet dislipidemia sangat mempengaruhi metabolisme kolesterol darah. Penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa pemberian injeksi adrenalin dan diet kuning telur intermiten dapat meningkatkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan menurunkan kadar kolesterol HDL (Prasetyo,dkk, 2007).

Kolesterol HDL mempunyai peranan yang penting pada keadaan dislipidemia sehingga kadarnya di dalam darah dapat dijadikan salah satu

sasaran terapi penderita dislipidemia. Setelah disekresikan ke dalam darah, HDL akan mengalami perubahan – perubahan serta akan menyerap kolesterol dari permukaan sel dan lipoprotein lain, yang akan mengubahnya menjadi ester kolesterol. Ester kolesterol kemudian akan dikembalikan ke hati, sehingga HDL dikatakan berperan dalam pengangkutan balik kolesterol (*reverse cholesterol transport*) (Muray *et al*, 2006).

Beberapa studi epidemiologis menunjukkan adanya hubungan erat antara penurunan kadar kolesterol HDL dengan resiko PJK. Setiap peningkatan 1 mg/dL kadar kolesterol HDL menurunkan resiko PJK 2% pada laki-laki dan 3% pada perempuan dan hal tersebut tidak dipengaruhi oleh kolesterol LDL (Kostner, 2002).

## **2.4 Diet Tinggi Lemak**

### **2.4.1 Komposisi Diet Tinggi Lemak**

Diet tinggi lemak yang digunakan di laboratorium biasanya mengandung 32% - 60% kalori dari lemak. Dari sudut pandang nutrisi, diet 60% kcal dari lemak sudah termasuk diet ekstrim pada manusia. Oleh karena itu diet jenis tersebut sering digunakan untuk menginduksi obesitas pada tikus percobaan (Gajda, 2008).

### **2.4.2 Efek Diet Tinggi Lemak pada Berbagai Jaringan**

Diet tinggi lemak memberikan efek tidak hanya pada satu jaringan saja tetapi juga jaringan-jaringan lain seperti hipotalamus, jaringan lemak, otot jantung dan pada keturunan selanjutnya. Meskipun demikian, diet tinggi lemak juga memberikan efek yang positif bagi jaringan lain. Namun hal tersebut bergantung pada jenis asam lemak yang terkandung dalam diet tinggi lemak tersebut.

Diet tinggi lemak merupakan faktor yang paling besar pengaruhnya terhadap hiperkolesterolemia. Sementara hiperkolesterolemia sangat fundamental sebagai penyebab terjadinya aterosklerosis (Sharper, 1987). Pemberian diet tinggi lemak mampu meningkatkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL kolesterol dan menurunkan kadar HDL kolesterol.

Meskipun banyak penelitian menunjukkan bahwa diet tinggi lemak memberikan efek negatif pada berbagai jaringan, jenis komposisi asam lemak pada diet tinggi lemak tersebut juga berpengaruh. Diet tinggi lemak dengan komposisi asam lemak omega 3 dibuktikan dapat menurunkan progresivitas kanker kolon, prostat dan payudara (Boudreau *et al*, 2001; Rose & Collony, 1997). Namun mekanisme bagaimana asam lemak ini dapat mempengaruhi proses karsinogenesis kanker pankreas dan progresivitas kanker lainnya masih belum jelas (Strouch *et al*, 2010).

## **2.5 Propolis**

### **2.5.1 Definisi**

Propolis merupakan substansi bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah *Apis mellifera* dari pucuk daun pada berbagai jenis tanaman yang berbeda. Lebah mencampur resin tersebut dengan substansi dari polen dan jenis-jenis enzim saliva aktif yang berbeda-beda. Enzim disekresikan oleh kelenjar yang terletak dalam kepala dan dada insek (termasuk lebah). Propolis merupakan produk alam yang tidak beracun dan mengandung senyawa kimia yang kompleks. Lebah memanfaatkan propolis untuk beberapa hal, antara lain: (1) dalam jumlah kecil ditambahkan pada lilin, (2) untuk melapisi sarang lebah dengan sebagai konstruksi, perawatan, dan proteksi sarang, (3) pelapis ruangan-

ruangan tempat ratu meletakkan telur, sehingga larva yang menetas kelak akan terlindungi dari penyakit (Koo *et al*, 2002, Kaal 1991).

### 2.5.2 Kandungan Propolis

Propolis merupakan substansi bersifat resin yang dikumpulkan oleh lebah dari pucuk daun pada berbagai jenis tanaman yang berbeda. Propolis mengandung senyawa kompleks vitamin, mineral, enzim, senyawa fenolik, dan flavonoid untuk menghambat pelepasan histamin dengan cara stabilisasi selaput sel lipid (Wade, 2005).

Berbagai macam kandungan kimia propolis mempunyai kemampuan sebagai agen antibakteri. Senyawa yang terkandung dalam Propolis adalah flavon, flavonol, cinnamic acid, t-farsenol dan apigenin (Koo, 2002). Senyawa tersebut mampu menghambat pertumbuhan dan aktifitas enzim *Glycosyltransferase* bakteri *Streptococcus mutans* dan *Streptococcus sanguinis*. Senyawa triterpenoid pada propolis yakni ketone 20(29)-lupen-3-one-6 memiliki aktivitas antioksidan seperti tocoferol, senyawa lain memiliki aktivitas antioksidan seperti tocoferol, senyawa lain memiliki aktivitas sitotoksik dan anti fungal (Trusheva *et al*, 2006). Berikut adalah tabel kandungan propolis berasal dari salah satu penelitian Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 2008

**Tabel 2.3 Kandungan propolis**

No	Parameter Uji	Hasil Uji		Satuan
		2	3	
1	Alkaloid sebagai Quinine	635,45	369,18	Ppm
2	Flavonoid equivalen rutin	957,17	893,14	Ppm
3	Polifenol	9,93	10,02	%

4	Saponin	4,53	1,11	%
5	Tanin	0,56	0,49	%
6	Quercetin	151,03	105,84	Ppm
7	Caffeine	<50,00	<50,00	Ppm

Sumber: Penelitian Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 2008

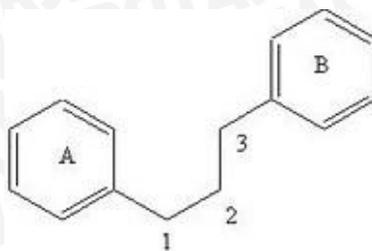
Propolis mengandung presentase tinggi senyawa isoflavonoids 3-hydroxy-8, 9-dimethoxypterocarpan, dan medicarpin. Kandungan isoflavin dalam propolis memiliki aktivitas antimikroba, antifungal, antikanker, osteoporosis, antioksidan, meningkatkan kesehatan, astringent, anti-ulcer, choloretic, spasmolytic, anaesthetic. (Silva, 2007). Propolis mengandung senyawa aromatik, flavonoid, quercettinterpenoid, dan gula. Selain itu, terdapat juga mineral Fe, Ca, Mg, K, Na, dan Zn (Ankova, 2009). Propolis alami mengandung sejumlah asam amino seperti valin, isoleusin, leusin, prolin, alanin, dan glisin yang berperan dalam pembentukan sel-sel tubuh (Pereira, 2003). Propolis juga kaya akan kandungan vitamin B<sub>1</sub>, vitamin B<sub>2</sub>, vitamin B<sub>3</sub>, dan vitamin B<sub>6</sub>.

### 2.5.2.1 Flavonoid

#### 2.5.2.1.1 Pengertian

Flavonoid adalah kelompok senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu dan biru, dan sebagian zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan (Sugrani, Agestia Waji, 2009).

Senyawa flavonoid adalah senyawa yang mempunyai struktur C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Tiap bagian C<sub>6</sub> merupakan cincin benzen yang terdistribusi dan dihubungkan oleh atom C<sub>3</sub> yang merupakan rantai alifatik, seperti ditunjukkan pada Gambar 2.3 (Sjahid, 2008).



**Gambar. 2.3 Struktur Umum Flavonoid**

Sumber: Sugrani Andis dan Resi Agestia Waji. 2009. *Makalah Kimia Organik Bahan Alam Flavonoid*. Makasar: Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin.

#### 2.5.2.1.2 Manfaat Flavonoid

Flavonoid dalam tubuh manusia berfungsi sebagai antioksidan sehingga sangat baik untuk pencegahan kanker. Manfaat flavonoid antara lain anti inflamasi, mencegah keropos tulang, dan sebagai antibiotik (anti bakteri dan anti virus) (Sugrani, Agestia Waji, 2009).

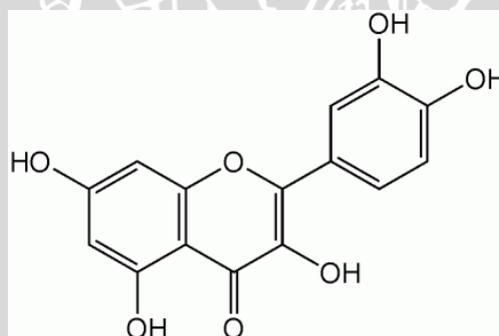
Flavonoid merupakan senyawa pereduksi yang baik, menghambat banyak reaksi oksidasi, baik secara enzim maupun non enzim. Flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik radikal hidroksi dan superoksida dengan demikian melindungi lipid membran terhadap reaksi yang merusak. Aktivitas antioksidannya dapat menjelaskan mengapa flavonoid tertentu merupakan komponen aktif tumbuhan yang digunakan secara tradisional untuk mengobati gangguan fungsi hati (Sjahid, 2008).

Penelitian mengenai efek flavonoid terhadap kadar kolesterol HDL, didapatkan bahwa flavonoid dapat menaikkan kadar kolesterol HDL dengan cara meningkatkan produksi apo A1 (Guillaume *et al* 2006). Flavonoid mampu mencegah pelengketan sel darah merah dan kerusakan HDL (Harlinawati, 2006)

## 2.5.2.2 Quercetin

### 2.5.2.2.1 Pengertian

Quercetin (3,3',4',5,7 pentahidroksiflavanon) adalah salah satu zat aktif kelas flavonoid yang secara biologis amat kuat. Bila vitamin C memiliki antioksidan 1 maka quercetin memiliki aktivitas antioksidan 4,7. Flavonoid merupakan sekelompok besar antioksidan bernama polifenol yang terdiri atas antosianidin, biflavan, katekin, flavanon, flavon, flavonol. Quercetin adalah senyawa kelompok flavonol terbesar, quercetin dan glikosidanya berada dalam jumlah sekitar 60%-75% dari flavonoid. Struktur dari quercetin ditunjukkan pada Gambar 2.4 (Sugrani & Waji, 2009).



Gambar. 2.4 Struktur umum Quercetin

Sumber: Sugrani Andis dan Resi Agestia Waji. 2009. *Makalah Kimia Organik Bahan Alam Flavonoid (Quercetin)*. Makasar: Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin

### 2.5.2.2.2 Manfaat Quercetin

Quercetin dipercaya dapat melindungi tubuh dari beberapa jenis penyakit degeneratif dengan cara mencegah terjadinya peroksidasi lemak. Quercetin

memperlihatkan kemampuan mencegah proses oksidasi dari LDL kolesterol dengan cara menangkap radikal bebas dan menghelat ion logam transisi (Sugrani, Agestia Waji, 2009).

Penelitian mengenai efek flavonoid morin, quercetin, serta asam nikotinat terhadap kadar lipid tikus yang diberi diet hiperlipidemia, didapatkan bahwa terjadi peningkatan kadar kolesterol HDL, penurunan kadar kolesterol LDL dan trigliserida (Ricardo *et al*, 2001). Sedangkan pada penelitian lain dikatakan bahwa quercetin dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL sampai 28,6% pada tikus yang diberi diet tinggi lemak (Yugarani, 1992).

### 2.5.3 Manfaat Propolis

Manusia dapat memanfaatkan propolis sebagai bahan kosmetik, teknologi pengolahan pangan, dan obat-obatan. Propolis memiliki aktifitas antibakterial dan antioksidan (Trusheva, 2006). Senyawa yang terkandung dalam propolis mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* (Koo, 2002). Propolis mampu menghambat pertumbuhan kelompok bakteri cocci dan bakteri gram positif, termasuk penyebab Tuberculosis. Selain itu juga beberapa bakteri gram negatif. Membantu penyembuhan kornea yang rusak (Martin, 2007), meningkatkan aktifitas sistem imun tubuh dan anti inflamasi (Boyanova, 2003).

Kandungan vitamin B pada propolis meningkatkan metabolisme sel tubuh sehingga meningkatkan pembentukan sel darah merah dan haemoglobin pada anak-anak dan orang dewasa (Mutsaers, 2005). Propolis berpengaruh terhadap pembentukan haemoglobin dengan meningkatkan absorpsi Fe dan mempercepat perombakan haemoglobin dari eritrosit yang mati (Haro, 2000).

Propolis menunjukkan efek *antihypertensive* pada tikus (Yoko *et al.*, 2004). Pada tikus diabetes mellitus, pemberian ekstrak propolis menyebabkan penurunan kandungan glukosa darah (FBG), fructosamine (FRU), malonaldehyde (MDA), nitric oxide (NO), nitric oxide synthase (NOS), total kolesterol (TC), triglyceride (TG), lipoprotein kolesterol densitas rendah (LDLC), dan lipoprotein kolesterol berdensitas sangat rendah (VLDL-C) dalam serum tikus yang dipuasakan, dan meningkatkan level dalam serum lipoprotein kolesterol berdensitas tinggi (HDL-C) dan superoxide dismutase (SOD). Hal ini menimbulkan dugaan bahwa propolis dapat mengendalikan kandungan glukosa darah dan mengatur metabolisme glukosa dan lipid, menyebabkan turunnya output lipid peroxidation dan membersihkan radikal bebas pada tikus dengan diabetes mellitus (Fuliang *et al.*, 2005).

#### **2.5.4 Peran Propolis terhadap Dislipidemia**

Propolis mengandung presentase tinggi senyawa isoflavonoids 3-hydroxy-8, 9-dimethoxypterocarpan, dan medicarpin (Silva, 2007). Propolis mengandung senyawa aromatik, flavonoid, quercettinterpenoid, dan gula (Ankova, 2009). Quercetin dipercaya dapat melindungi tubuh dari beberapa jenis penyakit degeneratif dengan cara mencegah terjadinya peroksidasi lemak. Quercetin memperlihatkan kemampuan mencegah proses oksidasi dari LDL kolesterol dengan cara menangkap radikal bebas dan menghelat ion logam transisi (Sugrani & Waji, 2009).

Penelitian mengenai efek flavonoid terhadap kadar kolesterol HDL, didapatkan bahwa flavonoid dapat menaikkan kadar kolesterol HDL dengan cara meningkatkan produksi apo A1 (Guillaume R, dkk, *et al* 2006). Flavonoid dan quercetin dapat menghambat kerja enzim HMG-KoA reduktase (Singh dan Porter

*et al*, 2006). Enzim ini berperan pada biosintesis kolesterol (Murray *et al*, 2006). Penghambatan terhadap HMGKoA reduktase menyebabkan penurunan sintesa kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL. Hal ini menyebabkan kadar LDL plasma menurun dan terjadi supresi produksi apo B-100. Produksi apo B-100 berhubungan terbalik dengan produksi apo A-1, sehingga supresi terhadap produksi apo B-100 akan menyebabkan kenaikan kadar apo A-1, yang selanjutnya akan menyebabkan kenaikan kadar HDL (Murray *et al*, 2006, Miyazaki, 2003).

Menurut penelitian Fuliang *et al*, 2005, pemberian ekstrak propolis menyebabkan penurunan kandungan [glukosa darah](#) (FBG), [fructosamine](#) (FRU), [malonaldehyde](#) (MDA), [nitric oxide](#) (NO), [nitric oxide synthase](#) (NOS), total [cholesterol](#) (TC), [triglyceride](#) (TG), [lipoprotein kolesterol densitas rendah \(LDLC\)](#), dan [lipoprotein kolesterol berdensitas sangat rendah \(VLDL-C\)](#) dalam serum tikus yang dipuasakan, dan meningkatkan level dalam serum [lipoprotein kolesterol berdensitas tinggi \(HDL-C\)](#).

Oleh karena itu diharapkan propolis dengan kandungan tinggi flavonoid dan quercetin diharapkan mampu menurunkan kadar kolesterol total, serta meningkatkan kadar kolesterol HDL yang memberi dampak positif pada perlindungan terhadap Penyakit Jantung Koroner

### 2.5.5 Toksisitas Propolis

Pada penelitian Sarto (2010) riset membuktikan bahwa propolis aman meski dikonsumsi dalam jangka panjang. Toksisitas propolis sangat rendah. Mencit yang diberi propolis tiap hari selama 1 bulan dengan dosis normal, fungsi dan kondisi organ tubuhnya tetap bagus dan tidak bermasalah. Dosis

normal yang dimaksud dalam 50 ml air untuk konsumsi manusia. Propolis baru menyebabkan kematian separuh jumlah hewan uji pada dosis di atas 10.000 mg/kg bobot badan. Jika dikonversikan ke orang berbobot 60 kg, dosis itu setara konsumsi 0,6 kg propolis setiap hari.

Meskipun propolis memiliki kemampuan untuk mengatasi berbagai keluhan penyakit yang diderita manusia, tetapi diantara senyawa-senyawa kimia tanaman yang terkumpul di dalam propolis ada yang dapat menimbulkan alergi terhadap manusia. Oleh karena itu pada sebagian orang mungkin muncul alergi terhadap propolis. Alergi terhadap propolis ini dapat digolongkan menjadi 2 jenis Alergi yaitu Alergi Spontan dan Alergi Tertunda. Alergi spontan muncul disebabkan tubuh seseorang sensitif terhadap salah satu atau beberapa senyawa kimia tumbuhan yang terdapat di dalam propolis. Alergi tertunda muncul disebabkan tubuh seseorang alergi terhadap sejumlah tertentu dari salah satu atau beberapa senyawa kimia tumbuhan yang terdapat di dalam propolis. Gejala Alergi tertunda dari propolis umumnya berupa gatal-gatal dikulit atau tenggorokan terasa panas. Adapun penyebab munculnya alergi tertunda adalah sebagai berikut:

1. Penggunaan propolis dalam dosis tinggi (diatas 10 tetes 3 kali sehari) selama terus-menerus tanpa jeda.
2. Selama penggunaan propolis pengguna kurang minum air putih hangat.
3. Terjadi penambahan senyawa kimia penyebab alergi pada propolis sebagai akibat langsung dari musim/bulan panen propolis di negara asal propolis.
4. Perubahan pola konsumsi makanan pengguna propolis, umumnya pasien yang melakukan detoksifikasi bisa mengalami gejala alergi terhadap propolis setelah pasien tersebut melakukan detoksifikasi, hal tersebut bisa terjadi karena

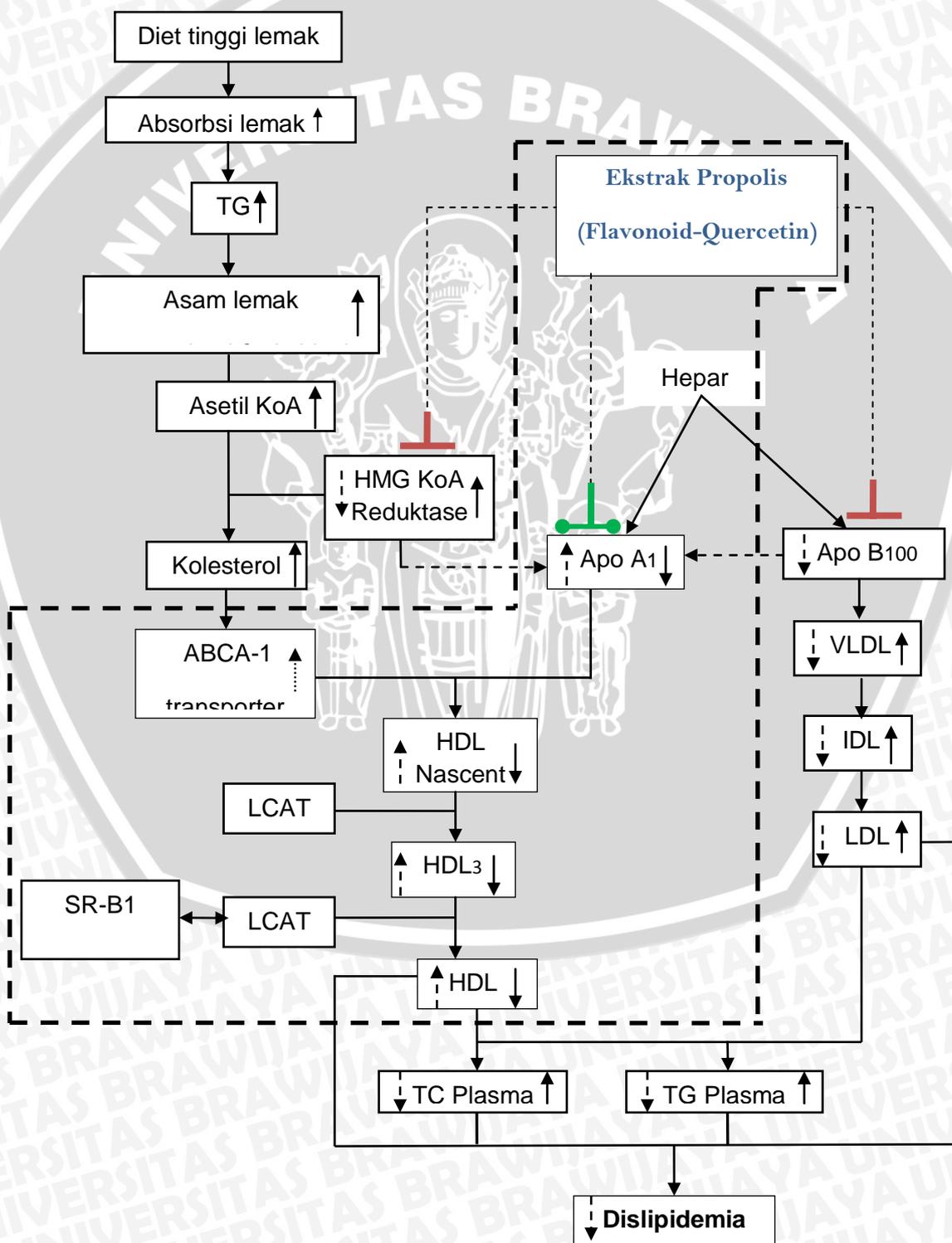
detoksifikasi secara sederhana bisa dikatakan sebagai usaha memformat ulang reaksi tubuh terhadap lingkungannya, bisa jadi sebelum detoksifikasi tubuh sudah memiliki daya tahan terhadap senyawa penyebab alergi, tetapi setelah detoksifikasi kemampuan tersebut hilang (Nofriadi, 2009).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

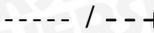
3.1



Gambar 3.1 Skema Kerangka Konsep Penelitian



**Keterangan:**

-  : efek meningkatkan produksi
-  : efek menghambat produksi
-  : mengakibatkan proses/ menjadi
-  : pengaruh ekstrak propolis
-  : area yang diteliti

Pada penelitian ini, tikus (*Rattus norvegicus strain Wistar*) yang diberi perlakuan diet tinggi lemak memicu terjadinya penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) pada darah. Sebagai penatalaksanaannya akan diberikan beberapa dosis berbeda dari ekstrak propolis untuk membuktikan efek propolis terhadap peningkatan kadar HDL pada tikus dalam suatu periode tertentu.

Propolis mengandung senyawa flavonoid, quercettinterpenoid, polifenol, saponin, tanin, caffeein, dan gula. Selain itu, terdapat juga mineral Fe, Ca, Mg, K, Na, dan Zn (Ankova, 2009). Penelitian mengenai efek flavonoid morin, quercetin, serta asam nikotinat terhadap kadar lipid tikus yang diberi diet tinggi lemak, didapatkan bahwa terjadi peningkatan kadar kolesterol HDL, penurunan kadar kolesterol LDL, dan trigliserida (Ricardo *et al*, 2001).

Berdasarkan penjelasan di atas, diketahui bahwa kandungan tinggi quercetin dan flavonoid di dalam propolis dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL dengan meningkatkan produksi Apo A1 secara langsung. Tak hanya itu, flavonoid dan quercetin dapat menghambat kerja enzim HMG-KoA reduktase (Singh dan Porter *et al*, 2006). Enzim ini berperan pada biosintesis kolesterol

(Murray *et al*, 2006). Penghambatan terhadap HMGKoA reduktase menyebabkan penurunan sintesa kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL (Simvastatin, 2007). Hal ini menyebabkan kadar LDL plasma menurun dan terjadi supresi produksi Apo B-100. Produksi Apo B-100 berhubungan terbalik dengan produksi Apo A-1, sehingga supresi terhadap produksi Apo B-100 akan menyebabkan kenaikan kadar Apo A-1, yang selanjutnya akan menyebabkan kenaikan kadar HDL. Apo A1 bersama dengan ABCA-1 transporter membentuk HDL nascent yang nantinya berfungsi mempromosikan efluks kolesterol dari jaringan ke hati sehingga membantu untuk membersihkan kolesterol dari arteri. Defisiensi Apo A1 dapat mengakibatkan kekurangan HDL. (Murray *et al*, 2006, Miyazaki, 2003).

### 3.2 Hipotesis Penelitian

Pemberian ekstrak propolis dapat meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) pada tikus wistar (*Rattus Novergiccus Strain Wistar*) yang diberi diet tinggi lemak.

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis dan Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental *in vivo* dengan menggunakan desain penelitian *Post Test Control Only Group*. Pada penelitian ini, hewan coba dibagi dalam 5 kelompok, yakni satu kelompok kontrol negatif, satu kelompok kontrol positif, dan tiga kelompok perlakuan. Untuk mendapatkan model dislipidemia, hewan coba diberi pakan tinggi lemak. Kemudian akan dilakukan pemberian ekstrak propolis dengan 3 dosis berbeda pada kelompok perlakuan.

#### 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Pemeliharaan hewan coba penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Untuk pemeriksaan darah dilakukan di Laboratorium Prima Klinik Mata Malang. Penelitian dilakukan selama 2 bulan (60 hari).

#### 4.3 Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini adalah tikus putih galur wistar yang diambil secara random.

Kriteria inklusi:

- Tikus jantan
- Berbadan sehat tampak aktif
- Umur 8-12 minggu
- Berat badan 115-130 g

Estimasi jumlah perlakuan yang digunakan dalam penelitian ini dihitung dengan rumus:

$$\{(np - 1) - (p - 1)\} \geq 16 \quad (\text{Sastroasmoro, 1995})$$

Keterangan:

n = jumlah sampel tiap perlakuan

p = jumlah perlakuan

Jumlah perlakuan yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

$$\{(np - 1) - (p - 1)\} \geq 16$$

$$\{(5n - 1) - (5 - 1)\} \geq 16$$

$$5n - 5 \geq 16$$

$$5n \geq 21$$

$$n \geq 4,2 \text{ perlakuan}$$

Dengan demikian, akan digunakan 5 ekor tikus untuk setiap kelompok perlakuan.

#### 4.4 Variabel Penelitian

##### 4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak propolis yang terdiri dari 3 dosis. Penentuan besarnya dosis yang akan diberikan pada hewan coba ditentukan oleh adanya efek antioksidan terhadap tubuh tikus wistar. Karena belum ada eksplorasi dosis propolis yang berpengaruh terhadap peningkatan kadar HDL serum tikus, maka dilakukan percobaan penentuan dosis propolis yang berpengaruh terhadap kadar HDL serum tikus dengan diet tinggi lemak.

Berdasarkan penelitian Bazo, *et al.* 2002 tentang pengaruh pemberian propolis terhadap pencegahan karsinogenesis kolon, dosis yang digunakan adalah 10 mg/ kgBB/ hari, 30 mg/ kgBB/ hari, dan 90 mg/ kgBB/ hari. Dari penelitian tersebut dapat disimpulkan dosis efektif adalah 30 mg/kgBB tikus. Dosis ini mampu menekan proses perkembangan preneoplastik melalui mekanisme antioksidan. Sedangkan menurut penelitian dari Firman Jaya *dkk.* 2006, tentang pengaruh pemberian ekstrak propolis terhadap sistem kekebalan tubuh, dosis propolis yang dipakai adalah 9 mg/hari, 12 mg/hari dan 15 mg/hari. Dari penelitian tersebut dapat disimpulkan dosis efektif adalah 9 mg/ kgBB/ hari. Dasar pemberian propolis adalah adanya efek antioksidan terhadap sistem kekebalan tubuh. Apabila dosis tersebut dikonversikan dalam berat badan tikus 200 gram, maka dosis propolis yang digunakan adalah :

$$\text{dosis 1} = \frac{1000 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 9 \text{ mg/ hari} = 45 \text{ mg/kgBB/hari (dosis efektif)}$$

$$\text{dosis 2} = \frac{1000 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 12 \text{ mg/ hari} = 60 \text{ mg/kgBB/hari}$$

$$\text{dosis 3} = \frac{1000 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 15 \text{ mg/ hari} = 75 \text{ mg/kgBB/hari}$$

Oleh karena itu berdasarkan kedua penelitian di atas dosis propolis yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan deret hitung, yaitu:

P1 : 15 mg/ kgBB/ hari

P2 : 30 mg/ kgBB/ hari

P3 : 45 mg/ kgBB/ hari

#### 4.4.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar *High Density Lipoprotein* (HDL).

#### 4.5 Definisi Operasional

##### 1. Propolis

Propolis adalah bahan resin yang melekat pada bunga, pucuk dan kulit kayu, yang menempel pada lebah *Apis mellifera*. Propolis ini didapatkan dari Peternakan Lebah "Rimba Raya", Jalan Dr. Wahidin No. 8, Lawang.

##### 2. Ekstrak Propolis

Ekstrak Propolis yang digunakan adalah propolis *Apis mellifera* yang diekstrak dengan teknik maserasi menggunakan ethanol 70% di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

### 3. Diet tinggi lemak

Diet tinggi lemak adalah diet dengan komposisi PARS 50%, tepung terigu 25%, kolesterol 1%, asam cholat 0,05%, minyak babi 2,5%, dan air 21,4 %, yang diberikan pada tikus per hari selama 8 minggu (Ali dan Ketut, 2004).

### 4. Kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung komponen protein dibandingkan dengan lipoprotein yang lain, oleh karena densitasnya paling tinggi (Supardan, 2001). Serum tikus diukur menggunakan spektrofotometer dengan metode CHOD-PAP yang dilakukan di Laboratorium Prima Klinik Mata Malang, Jl. Dr. Cipto 3 Malang.

## 4.6 Alat dan Bahan Penelitian

### 4.6.1 Alat Penelitian

- Alat untuk pemeliharaan tikus: plastik berukuran 45 cm x 35,5 cm x 14,5 cm, kandang tikus dari kawat dengan ukuran 36,5 cm x 28 cm x 15,5 cm, botol air, sekam.
- Alat untuk pembuatan ransum makanan tikus: timbangan, neraca analitik, baskom, pengaduk, gelas ukur, penggilingan pakan, nampan.
- Alat untuk pemberian ekstrak propolis: spuit dan sonde.
- Alat untuk pengambilan dan penyimpanan sampel darah: jarum suntik 10 ml, dan spuit disposable, tabung valkkon 15 ml, tabung untuk penyimpanan, serum, mikro pipet, dan sentrifuge.

- e. Alat untuk pembuatan ekstrak propolis (metode maserasi): oven, blender, timbangan, gelas erlenmeyer, corong gelas, kertas saring, labu evaporation, labu penampung ethanol, evaporator, pendingin spiral/ rotatory evaporator, selang water pump, water bath, water pump, vacuum pump, botol hasil ekstrak.

#### 4.6.2 Bahan Penelitian

##### 4.6.2.1 Bahan pakan tikus

Pada beberapa penelitian yang pernah dilakukan diketahui bahwa komposisi diet normal yang diberikan adalah PARS 53,87%, tepung terigu 26,94% dan air sebesar 19,18%. Sedangkan untuk diet tinggi lemak yang diberikan berupa PARS 50%, tepung terigu 25%, kolesterol 1%, asam cholat 0,1%, minyak babi 2,5%, dan air sebanyak 21,4% (Ketut dan Ali, 2004)

##### 4.6.2.2 Bahan Pemeriksaan Kadar High Density Lipoprotein (HDL)

- Darah tikus yang diambil dari jantung
- Reagen untuk HDL kolesterol

##### 4.6.2.3 Bahan Pembuatan Ekstrak Propolis

- Bahan alam: 100 gram Propolis *Apis mellifera*
- Ethanol 70% (pelarut)

- Aquades

## 4.7 Prosedur Penelitian

### 4.7.1 Persiapan

#### 4.7.1.1 Persiapan Hewan Coba

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar didapatkan dari Fakultas Farmakologi Universitas Brawijaya Malang.
2. Awal percobaan semua tikus ditimbang berat badannya kemudian dilakukan randomisasi agar setiap tikus mempunyai peluang yang sama untuk mendapatkan perlakuan.
3. Sebelum perlakuan, tikus diadaptasikan pada kondisi laboratorium selama 7 hari. Selama itu, tikus diberi diet standar. Pemberian pakan tikus (diet standar) dan minuman diberikan secara *ad libidum*.
4. Pada masa adaptasi berat badan tikus ditimbang yaitu pada saat awal adaptasi dan sesudah adaptasi, agar dapat dipantau bahwa berat badan tikus tidak mengalami penurunan dan berada dalam kondisi yang baik.

#### 4.7.1.2 Pembuatan Pakan Standar

Pakan standar tikus Wistar adalah diet normal berupa konsekrat PARS 53,87%, tepung terigu 26,94%, dan air sebesar 19,18% (Ali dan Ketut, 2004).

Bahan makanan:

- Jumlah makanan rata-rata 30 g/hari untuk setiap tikus
- Pakan normal mengandung konsentrat PARS 53,87% dan tepung terigu 26,94% dan air sebesar 19,18%.
- Pemberian diberikan secara *ad libitum*.

#### **4.7.2 Pembuatan Tikus Wistar Model Hiperlipidemia**

##### **4.7.2.1 Pemberian Pakan Tinggi Lemak (*High Fat Diet*)**

Pakan tinggi lemak yang diberikan berupa PARS 50%, tepung terigu 25%, kolesterol 1%, asam cholat 0,05%, minyak babi 2,5% dan air sebesar 21,4% (Ali dan Ketut, 2004). Jumlah makanan rata-rata 30 g/hari untuk setiap tikus. Berdasarkan penelitian Zhang (2008) yang dimodifikasi, pemberian pakan dilakukan secara *ad libitum* selama 8 minggu.

##### **4.7.3 Pemberian Ekstrak Propolis**

###### **4.7.3.1 Ekstraksi Propolis**

Pada umumnya, propolis diekstraksi dengan metode Harbone (1987) dan Matienzo & Lamoner (2004). Ekstraksi dilakukan secara maserasi dengan pelarut ethanol 70% dengan bahan 100 gram propolis *Apis millefera* yang didapat dari Peternakan Lebah Rimba Raya Lawang. Proses ekstraksi dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Cara Pembuatan Ekstrak Propolis

1. Proses pengeringan

- a. Bersihkan propolis yang akan dikeringkan
  - b. Lalu masukkan oven dengan suhu 40-60° C atau dengan panas matahari hingga kering (bebas kandungan air)
2. Proses ekstraksi
- a. Timbang sebanyak 100 gram (sample kering)
  - b. Masukkan 100 gram sample kering ke dalam gelas erlenmeyer ukuran  $\pm 1$  L
  - c. Lalu rendam dengan ethanol sampai volume 900 ml
  - d. Kocok sampai benar-benar tercampur (30 menit)
  - e. Diamkan 1 malam sampai mengendap
  - f. Ambil lapisan atas campuran ethanol (pelarut) dengan zat aktif yang sudah tercampur (bisa dengan cara penyaringan menggunakan kertas saring)
  - g. Lakukan proses perendaman ini sampai 3 kali
3. Proses evaporasi
- a. Masukkan dalam labu evaporasi 1 L
  - b. Pasang labu evaporasi dalam evaporator
  - c. Isi water bath dengan air sampai penuh
  - d. Pasang semua rangkaian alat termasuk rotatory evaporator, pemanas water bath (atur sampai 90°C) atau sesuai dengan Titik Didih pelarut, sambungkan dengan aliran listrik
  - e. Biarkan larutan ethanol memisah dengan zat aktif yang sudah ada dalam labu evaporasi
  - f. Tunggu sampai aliran ethanol berhenti menetes pada labu penampungan ( $\pm 1,5$  sampai 2 jam untuk 1 labu)  $\pm 900$  ml

- g. Hasil yang diperoleh kira-kira  $\frac{1}{4}$  dari bahan alam propolis
- h. Masukkan hasil ekstraksi propolis ke dalam botol plastik/ kaca
- i. Kemudian simpan dalam lemari es

#### 4.7.3.2 Pemberian Ekstrak Propolis pada Tikus

Ekstrak propolis diberikan setiap hari pada kelompok perlakuan I (15 mg/kgBB tikus), II (30 mg/kgBB tikus), dan III (45 mg/kgBB tikus) secara peroral selama 59 hari dengan sonde sehingga dapat masuk ke mulut tikus hingga ke lambung. Sebelum disondekan ke dalam lambung tikus, propolis yang telah diekstrak diencerkan masing-masing dalam 2 ml air.

#### 4.7.4 Proses Pembedahan Tikus

Cara pembedahan untuk pengukuran variabel penelitian adalah sebagai berikut:

- a) Tikus dianestesi terlebih dahulu dengan chloroform per inhalasi.
- b) Tikus dibaringkan pada permukaan meja yang keras yang dialasi stererofoam. Kaki dan tangan tikus difiksasi dengan jarum pentul pada alas stererofoam.
- c) Thorax dan abdomen tikus dibuka dengan memotong dinding abdomen (kulut dan peritoneum) pada aksis median. Pembukaan abdomen diperluas ke arah lateral sehingga organ-organ dalam rongga abdomen terlihat.
- d) Dilakukan pengambilan darah tikus yang diambil dari bilik jantung dengan menggunakan jarum suntik.

#### 4.7.5 Pemeriksaan Kadar High Density Lipoprotein

Pemeriksaan kadar HDL dilakukan dengan metode CHOD-PAP menggunakan spektrofotometri pada sampel darah tikus yang diambil pada akhir penelitian (pada minggu ke-8 setelah pemberian diet).

##### Prinsip reaksi:

Antibodi  $\beta$ -lipoprotein (anti human) pada reagen R1 berikatan dengan lipoprotein (LDL, VLDL, dan kilomikron) selain HDL. Antigen-antibodi kompleks membentuk reaksi enzim blok ketika reagen R2 ditambahkan. Enzim kolesterol esterase dan kolesterol oksidase pada reagen R2 bereaksi hanya dengan HDL-C. Konsentrasi HDL-C dengan reaksi beberapa enzim menghasilkan warna biru kompleks. Dengan menghitung absorbensia dari warna biru kompleks yang dihasilkan, pada panjang gelombang yang optimum yaitu 593 nm, kadar HDL-C pada sampel serum dapat dihitung dengan membandingkan absorbensia HDL-C Kalibrator.

##### Sampel:

Sampel serum diperoleh dengan memisahkan darah melalui proses sentrifuge.

Sampel serum disimpan pada suhu 4<sup>o</sup> C.

##### Reagenasi:

HDL-C DIRECT R1 1 x 15 ml/ 2 x 30 ml/ 2 x 45 ml

Good's buffer pH 7.0 30 mmol/ L

4-aminoantipyrine 0.9 mmol/ L

Anti human  $\beta$ -lipoprotein antibody Sufficient amount

HDL-C DIRECT R2 1 x 15 ml/ 2 x 10 ml/ 1 x 30 ml

Good's buffer pH 7.0 30 mmol/L

CHE 4 IU/ml

CO 20 1 U/ml

F-DAOS 0.8 mmol/L

HDL-C DIRECT CALIBRATOR 1 x 3 mL

Pelaksanaan:

1. Sistem parameter umum dari reagensia di atas adalah sebagai berikut:

Panjang gelombang I 600 (590-620) nm

Panjang gelombang II 700 (660-700) nm

Temperatur 37°C

Konsentrasi Kalibrator sesuai pada label vial

Blangko reagen

Linearitas 180 mg/dL

Waktu inkubasi 5 menit+5 menit

Volume sampel	3 μ
Volume reagen	270 μ + 90 μ
Kuvet	1 cm lightpath

- a. Campurkan dan inkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C. Hitung absorbensia (OD1) pada panjang gelombang 600nm/ 700nm.

Jenis Larutan	Blangko (B)	Kalibrator	Sampel (S)
Reagen 1	270 μL	270 μL	270 μL
Kalibrator	-	3 μL	-
Sample	-	-	3 μL

- b. Campurkan dan inkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C. Hitung absorbensia (OD2) pada panjang gelombang 600nm/ 700nm

Reagen 2	90 μL	90 μL	90 μL
----------	-------	-------	-------

- c. Pengukuran kadar HDL serum pada penelitian ini menggunakan alat "Mindray BS 220"

#### 4.7.6 Penghitungan Konsentrasi *High Density Lipoprotein* (HDL):

Perhitungan kadar HDL serum menggunakan metode komputerisasi dengan dasar rumus yang digunakan di bawah ini:

$$\text{Kadar HDL (mg/dl)} = \frac{(\text{OD2}-\text{OD1})\text{Sample}}{(\text{OD2}-\text{OD1}) \text{Kalibrator}} \times \text{Konsentrasi Kalibrator}$$

#### 4.8 Pengumpulan Data

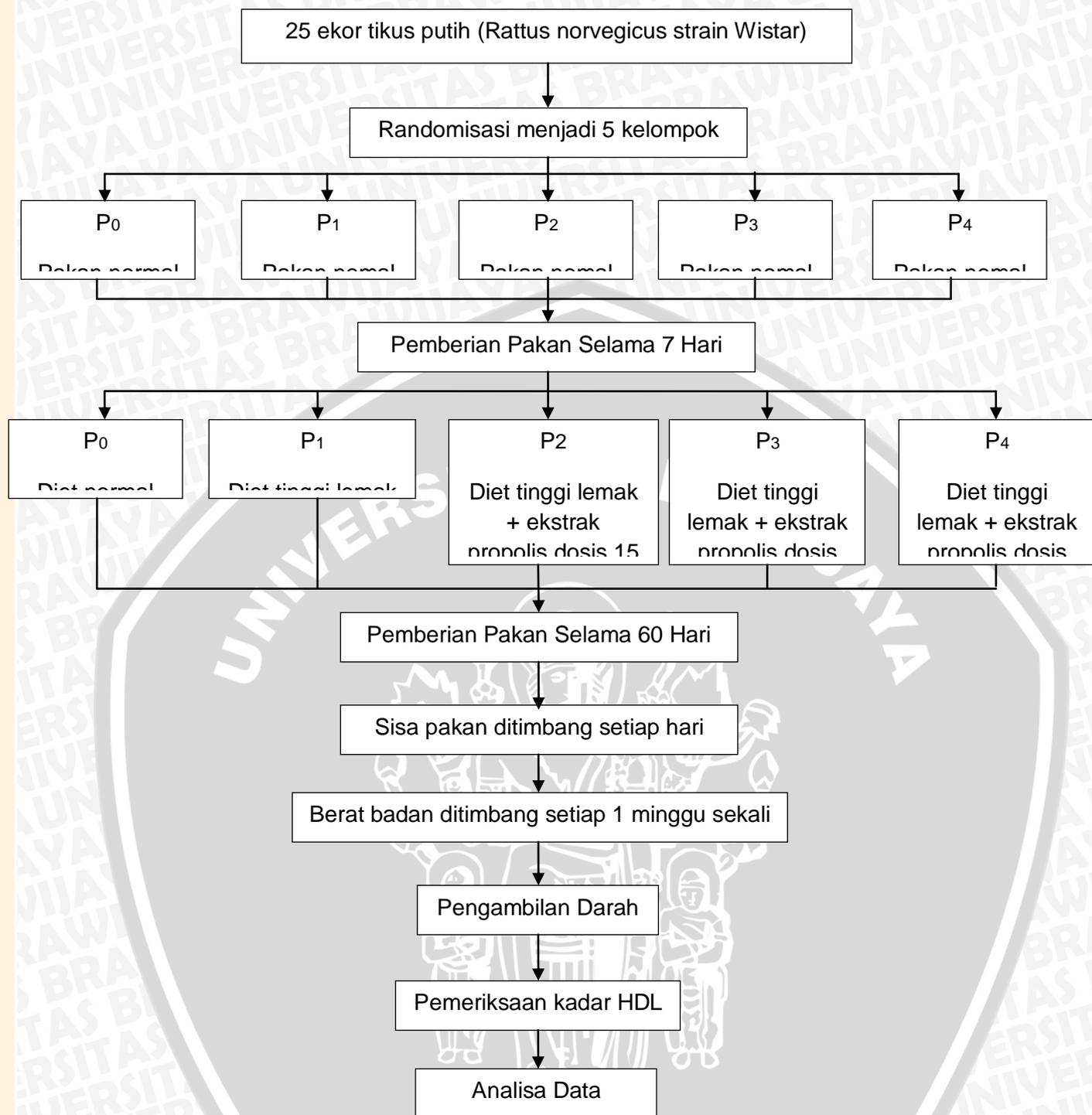
1. Data kadar High Density Lipoprotein (HDL) diketahui dari hasil pemeriksaan laboratorium dengan metode CHOD-PAP pada sampel serum tikus di akhir penelitian. Batas normal kadar High Density Lipoprotein (HDL) tikus adalah 40-60 mg/dl (Prodia, 2005).

#### 4.9 Analisa Hasil Penelitian

Data mengenai kadar HDL kolesterol disajikan dalam bentuk tabel dan gambar grafik kemudian dianalisis secara deskriptif. Data kadar HDL kolesterol yang telah dikumpulkan, diolah dengan cara tabulasi. Berdasarkan tabulasi tersebut, dilakukan uji statistik dengan menggunakan SPSS, yaitu dengan menggunakan ANOVA satu arah untuk melihat perbedaan kadar HDL kolesterol pada taraf perlakuan. Apabila dari uji One Way ANOVA terdapat perbedaan, maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tuckey* untuk mengetahui dimana letak perbedaan dari 5 perlakuan yang diberikan. Uji statistik dilakukan pada derajat kepercayaan 95% dengan  $\alpha = 0,05$ . Hasil uji statistik dinyatakan bermakna bila  $p < 0,05$ . Uji statistik dilanjutkan dengan uji regresi untuk mengetahui hubungan antara dosis propolis dengan kadar HDL kolesterol tikus Wistar. Analisis data dilanjutkan dengan koefisiensi determinasi atau  $R^2$  untuk mengetahui seberapa besar kadar HDL kolesterol tikus Wistar yang dipengaruhi oleh ekstrak propolis. Selanjutnya untuk mengetahui kekuatan hubungan antara

peningkatan dosis ekstrak propolis dengan penurunan kadar HDL kolesterol  
digunakan uji korelasi.





Gambar. 4.1 Alur Kerja Penelitian

## BAB 5

## HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

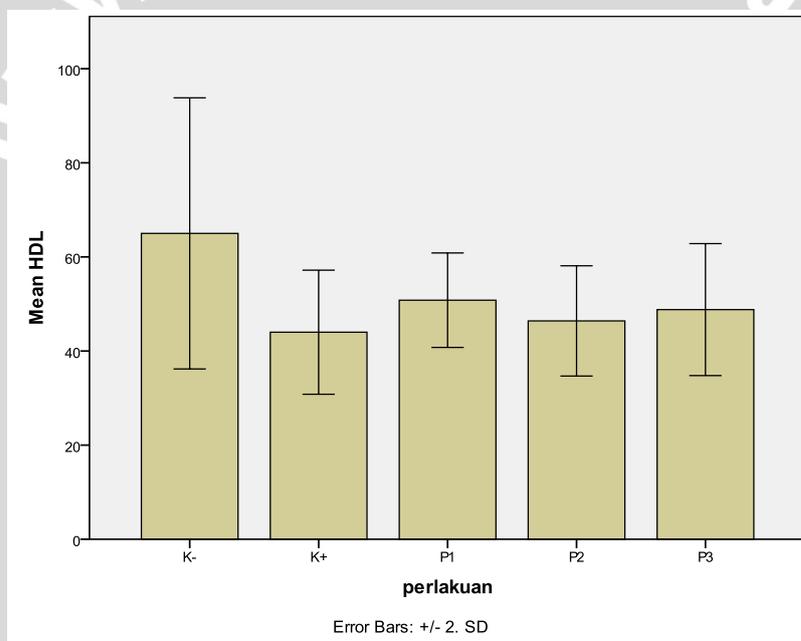
## 5.1 Hasil Penelitian

Penelitian tugas akhir ini didapatkan data hasil untuk masing-masing kelompok perlakuan. Penelitian ini terdiri dari lima macam perlakuan, yaitu kelompok 1 adalah tikus diberi diet normal saja selama 59 hari (kontrol negatif), kelompok 2 tikus diberi diet tinggi lemak saja (kontrol positif) selama 59 hari, sedangkan kelompok perlakuan 1 sampai dengan 3 (3 kelompok) diberi diet tinggi lemak selama 59 hari (8 minggu), kemudian diberi asupan ekstrak propolis dengan dosis berbeda-beda (15, 30, dan 45 mg/kgBB) per oral dengan sonde setiap hari sekali selama 59 hari. Selama pemberian ekstrak propolis, diet ketiga kelompok (perlakuan 1 sampai dengan perlakuan 3) tetap diberikan diet tinggi lemak.

Pengukuran kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dilakukan pada hari ke 60 (akhir minggu ke 9) setelah seluruh sampel tikus dipuasakan selama  $\pm 12$  jam. Pengukuran ini menggunakan serum tikus dengan metode CHOD-PAP spektrofotometri. Pengukuran rerata kadar HDL dilakukan terhadap masing-masing kelompok perlakuan ditampilkan pada tabel 5.1 dan gambar 5.1.

Kelompok Perlakuan	1	2	3			4		5
	Diet Normal	Diet Tinggi Lemak	Perlakuan Setelah 8 Minggu					
			15 mg/kgBB ekstrak propolis	30 mg/kgBB ekstrak propolis	45 mg/kgBB ekstrak propolis			
N	5	5	5	5	5	5	5	
Rerata (SD) kadar HDL (mg/dl)	65 (14,40)	44 (6,60)	50,8 (5,02)	46,4 (5,87)	48,8 (7,01)			

Tabel 5.1 Kadar HDL Serum Tikus Wistar 5 Kelompok Perlakuan



DTL	-	+	+	+	+
DEP	-	-	15	30	45

mg/ 100grBB

Gambar 5.1 Gambar hubungan antara kelompok perlakuan dengan kadar HDL (mg/dl).

DTL: Diet Tinggi Lemak. DEP: Dosis Ekstrak Propolis

Rerata kadar HDL kelompok 2 (kontrol positif) terendah yaitu sebesar 44 (6,60) mg/dl dapat dilihat pada gambar 5.1. Sedangkan rerata kadar HDL kelompok 1 (kontrol negatif) merupakan yang tertinggi yaitu sebesar 65 (14,40) mg/dl.

## 5.2 Analisis Data

Analisis data hasil penelitian ini menggunakan SPSS 18. Hasil penelitian ini dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas varian. Untuk menguji normalitas distribusi data digunakan uji Kolmogorov-Smirnov. Didapatkan bahwa distribusi data ini adalah normal ( $>0,05$ ). Sedangkan untuk menguji homogenitas varian digunakan uji *Lavene Statistic* dan didapatkan hasil  $p=0,111$  yang berarti data hasil penelitian ini memiliki varian yang sama ( $>0,05$ ). Oleh karena data hasil penelitian ini memiliki distribusi yang normal dan varian yang sama, maka dapat dilakukan uji *One Way Analysis of Variance (ANOVA)*.

Uji ANOVA dilakukan untuk melihat apakah kelima sampel populasi memiliki rerata yang berbeda secara bermakna ( $<0,05$ ). Dari hasil uji ANOVA didapatkan  $p=0,008$ .

Analisis dilanjutkan dengan *Post hoc test (Least Significant Difference)* yang bertujuan untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari hasil tes ANOVA. Analisis ini menggunakan *Tukey HSD test*, selanjutnya didapatkan perbedaan kadar HDL serum tikus secara bermakna antara kelompok 1 (kontrol negatif) dan kelompok 2 (kontrol positif, 59 hari diet tinggi lemak) ( $p=0,007$ ). Terdapat hasil bermakna pada kelompok 1 (kontrol negatif) dan kelompok perlakuan 2 (59 hari diet tinggi lemak + ekstrak propolis dosis 30mg/kgBB) ( $p=0,018$ ). Serta terdapat hasil bermakna pada kelompok 1

(kontrol negatif) dan kelompok perlakuan 3 (59 hari diet tinggi lemak + ekstrak propolis dosis 45 mg/kgBB) ( $p=0.047$ ).

*Homogenous Subsets* digunakan untuk melengkapi uji *Tukey HSD* yang digunakan untuk mencari grup atau subset mana saja yang memiliki perbedaan rerata yang tidak berbeda secara bermakna. Pada penelitian ini didapatkan 2 subset. Subset 1 terdiri dari kelompok perlakuan kontrol positif (diet tinggi lemak saja), perlakuan 1 (diet tinggi lemak dan ekstrak propolis 15 mg/kgBB), perlakuan 2 (diet tinggi lemak dan ekstrak propolis 30 mg/kgBB), dan perlakuan 3 (diet tinggi lemak dan ekstrak propolis 45 mg/kgBB). Sedangkan pada subset 2 terdiri dari kelompok perlakuan kontrol negatif (diet normal saja) dan perlakuan 1 (diet tinggi lemak dan ekstrak propolis 15 mg/kgBB). Hal ini sesuai dengan uji *Tukey HSD* yang menunjukkan adanya perbedaan secara bermakna pada kelompok kontrol negatif dan kontrol positif, kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan 2, serta kelompok negatif dan kelompok perlakuan 3, sedangkan kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan 1 tidak jauh berbeda.

Uji korelasi digunakan untuk mengetahui hubungan antara peningkatan dosis ekstrak propolis dengan kadar HDL serum tikus wistar. Nilai korelasi yang didapat sebesar  $-0,552$ .

Selanjutnya uji regresi digunakan untuk mengetahui hubungan antara dosis ekstrak propolis dengan kadar HDL tikus wistar. Berdasarkan grafik hubungan linear didapatkan bahwa grafik P1 paling tinggi di antara grafik P2 dan P3, sedangkan P2 lebih rendah dari P3.

Analisis data dilanjutkan dengan koefisien determinasi atau  $R^2$  untuk mengetahui seberapa besar kadar HDL tikus wistar yang dipengaruhi oleh ekstrak propolis. Nilai  $R^2$  yang didapat sebesar  $0,304$ .

## BAB 6

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang disajikan pada tabel 5.1 menunjukkan kadar HDL serum tikus wistar pada kelompok kontrol negatif adalah  $65 \pm 14,40$  mg/dl. Sedangkan terlihat adanya penurunan kadar HDL serum pada kelompok kontrol positif (diet tinggi lemak) yaitu  $44 \pm 6,60$  mg/dl. Berdasarkan Post Hoc Test (Tukey) didapatkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif ( $p=0,007$ ). Hal ini disebabkan adanya perbedaan perlakuan diet pada kedua kelompok kontrol tersebut, pemberian diet tinggi lemak dapat memicu penurunan kadar HDL. Hal ini menunjukkan bahwa pakan dari kelompok kontrol positif mengandung lemak yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif.

Berdasarkan data hasil penelitian pada gambar 5.1 kadar HDL serum tikus wistar pada kelompok perlakuan 1 didapatkan peningkatan kadar HDL serum apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol diet tinggi lemak. Hal ini diduga karena pemberian ekstrak propolis yang mengandung tinggi flavonoid dapat meningkatkan kadar HDL serum. Propolis dengan kandungan tinggi flavonoid diharapkan dapat meningkatkan produksi apo A1 di hepar dan usus. Penelitian mengenai efek flavonoid terhadap kadar kolesterol HDL, didapatkan bahwa flavonoid dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL dengan cara meningkatkan produksi Apo A1 (Guillaume *et al*, 2006). Apo A1 bertugas sebagai kofaktor enzim untuk LCAT serta sebagai ligand untuk interaksi dengan reseptor lipoprotein dalam jaringan pada HDL. Dengan adanya

peningkatan apo A1 diharapkan dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL serum. HDL yang mengandung apo A1 bersifat protektif terhadap aterosklerosis (Murray, 2003).

Gambaran penurunan kadar HDL serum ditunjukkan pada gambar 5.1, terjadi pada kelompok perlakuan 2 (diet tinggi lemak dan ekstrak propolis 30 mg/kgBB) dan perlakuan 3 (diet tinggi lemak dan ekstrak propolis 45 mg/kgBB) bilamana dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 (diet tinggi lemak dan ekstrak propolis 15 mg/kgBB) . Namun pada kelompok perlakuan 3 dapat dilihat adanya sedikit peningkatan kadar HDL bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2. Hal ini menunjukkan adanya fluktuasi pada grafik kadar HDL serum.

Gambaran grafik 5.1 pada kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 yang fluktuatif tersebut diduga disebabkan oleh beberapa faktor penyebab. Pertama, komposisi dari ekstrak propolis, yang pada penelitian ini diduga zat-zat aktif yang terkandung, dalam penelitian ini diduga adalah flavonoid dan quercetin. Namun, propolis juga mengandung zat aktif lain yang perlu diteliti lebih lanjut apakah zat tersebut dapat meningkatkan atau menghambat kerja dari flavonoid dan quercetin tersebut yang berkaitan dengan peningkatan kadar HDL serum. Kedua, pada penelitian ini terdapat 25 sampel yang telah terbagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 5 ekor tikus. Berdasarkan Sastroasmoro, *dkk.* bahwa jumlah sampel yang diteliti mempengaruhi bias maupun error dalam penelitian. Oleh karena itu jumlah sampel diduga termasuk faktor yang mempengaruhi penelitian ini. Ketiga, fungsi metabolisme pada masing-masing tikus. Kolesterol HDL dimetabolise di hepar , maka fungsi normal hepar harus diperhatikan dimana

dalam penelitian ini tidak dilakukan pengamatan terhadap faal hepar sebelum penelitian dilakukan. Keempat, metode pembuatan ekstrak propolis yang tidak selektif terhadap zat aktif tertentu yang dapat meningkatkan kadar HDL serum, sehingga seluruh zat aktif larut dalam etanol (pelarut ekstrak propolis). Kelima, diketahui bahwa pada penelitian ini sampel tikus diberi perlakuan diet tinggi lemak menggunakan bahan pakan yaitu PARS, kolesterol dan asam kolat selama 59 hari. Asam kolat diberikan karena dengan pemberian asam kolat dapat merubah gambaran lipoprotein menjadi lebih aterogenik, yaitu meningkatkan kadar kolesterol dan terbentuknya sel busa (Muwarni, 2006). Pada kadar yang tinggi, asam kolat dapat mengiritasi membran mukosa, jika diberikan secara parenteral akan bersifat lebih toksik dan menyebabkan hemolisis eritrosit (Kanhall, 2002). Hemolisis eritrosit itu sendiri mengakibatkan adanya peningkatan kadar HDL serum palsu pada pengukuran biokimia (Koseoglu, 2011).

Gambaran grafik 5.1 pada kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 yang fluktuatif tidak hanya ditemukan pada kadar HDL serum tikus wistar tetapi juga dapat dilihat pada gambaran grafik pada kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 pada kadar total kolesterol serum tikus wistar. Berdasarkan penelitian Oktavinayu, 2012 tentang pengaruh ekstrak propolis dalam menurunkan kadar total kolesterol serum tikus, didapatkan gambaran peningkatan kadar total kolesterol serum pada kelompok perlakuan 2 (diet tinggi lemak dan ekstrak propolis 30 mg/kgBB) dan perlakuan 3 (diet tinggi lemak dan ekstrak propolis 45 mg/kgBB) bilamana dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 (diet tinggi lemak dan ekstrak propolis 15 mg/kgBB). Namun pada kelompok perlakuan 3 dapat dilihat adanya sedikit penurunan kadar total kolesterol serum bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2.

Kesinambungan ini diduga disebabkan adanya hubungan terkait antara peningkatan kadar HDL serum dengan penurunan kadar total kolesterol serum. Flavonoid dan quercetin dapat menghambat kerja enzim HMG-KoA reduktase (Singh and Porter *et al*, 2006). Enzim ini berperan pada biosintesis kolesterol (Murray *et al*, 2006). Penghambatan terhadap HMGKoA reduktase menyebabkan penurunan sintesa kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL (Simvastatin, 2007). Hal ini menyebabkan kadar kolesterol jahat dalam plasma menurun dan terjadi supresi produksi Apo B-100. Produksi Apo B-100 berhubungan terbalik dengan produksi Apo A-1, sehingga supresi terhadap produksi Apo B-100 akan menyebabkan kenaikan kadar Apo A-1, yang selanjutnya akan menyebabkan kenaikan kadar HDL. Apo A1 bersama dengan ABCA-1 transporter membentuk HDL nascent yang nantinya berfungsi mempromosikan efluks kolesterol dari jaringan ke hati sehingga membantu untuk membersihkan kolesterol dari arteri. Defisiensi Apo A1 dapat mengakibatkan kekurangan HDL (Murray *et al*, 2006, Miyazaki, 2003).

Hasil rerata kadar HDL kelompok kontrol positif sebesar  $6,60 \pm 44$  mg/dl diperoleh pada grafik 5.1. Sedangkan pada kelompok perlakuan 1 sebesar  $5,02 \pm 50,8$  mg/dl. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan kadar HDL serum pada kelompok perlakuan 1, yang diberi ekstrak propolis 15 mg/dl, walaupun kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan 1 mendapatkan diet yang sama yaitu diet tinggi lemak.

Pada hasil uji korelasi, yang digunakan untuk mengetahui kekuatan hubungan antara peningkatan dosis ekstrak propolis dengan kadar HDL serum didapatkan nilai sebesar  $-0,552$  ( $p=0,012$ ). Nilai negatif menunjukkan bahwa hubungan antara ekstrak propolis dengan kadar HDL tikus wistar berbanding

terbalik. Nilai korelasi di atas 0,5 menunjukkan bahwa kekuatan hubungan yang cukup kuat antara peningkatan dosis ekstrak propolis dengan peningkatan kadar HDL tikus wistar. Hal ini berarti korelasi antara variabel bebas dan variabel terikat tersebut memiliki kekuatan yang sedang dengan adanya kecenderungan penurunan kadar HDL serum dan kedua variabel tersebut memiliki korelasi yang bermakna.

Berdasarkan analisis koefisien determinasi atau  $R^2$ , yang digunakan untuk mengetahui seberapa besar kadar HDL serum tikus yang dipengaruhi ekstrak propolis, diperoleh hasil 0,304. Hal ini berarti kadar HDL serum tikus dipengaruhi oleh ekstrak propolis hanya sebesar 30,4%. Sedangkan 69,6% lainnya dipengaruhi oleh faktor lain seperti yang telah dijelaskan pada paragraf kelima di atas.

Penelitian ekstrak propolis pada tikus putih strain wistar ini bersifat pencegahan atau preventif, dimana ekstrak propolis diberikan bersamaan dengan diet tinggi lemak. Kelemahan pada penelitian ini antara lain 1) tidak diperiksanya kadar kolesterol HDL serum tikus wistar sebelum diberikan ekstrak propolis sehingga tidak dapat dilihat perubahan kadar HDL serta efek dari ekstrak propolis tersebut dalam satu kelompok perlakuan, 2) perbedaan kandungan flavonoid dan quercetin dalam tiap propolis, 3) perbedaan kandungan lipid dalam tiap kuning telur serta jumlah diet standar yang dikonsumsi oleh tikus tidak diperhitungkan, 4) pakan 30 gram diet tinggi lemak yang diberikan tiap harinya kepada masing-masing tikus tidak selalu habis, hal ini menyebabkan kemungkinan terjadinya error ataupun bias pada penelitian ini.

## BAB 7 PENUTUP

### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan data hasil penelitian dan pembahasan yang dapat disimpulkan bahwa:

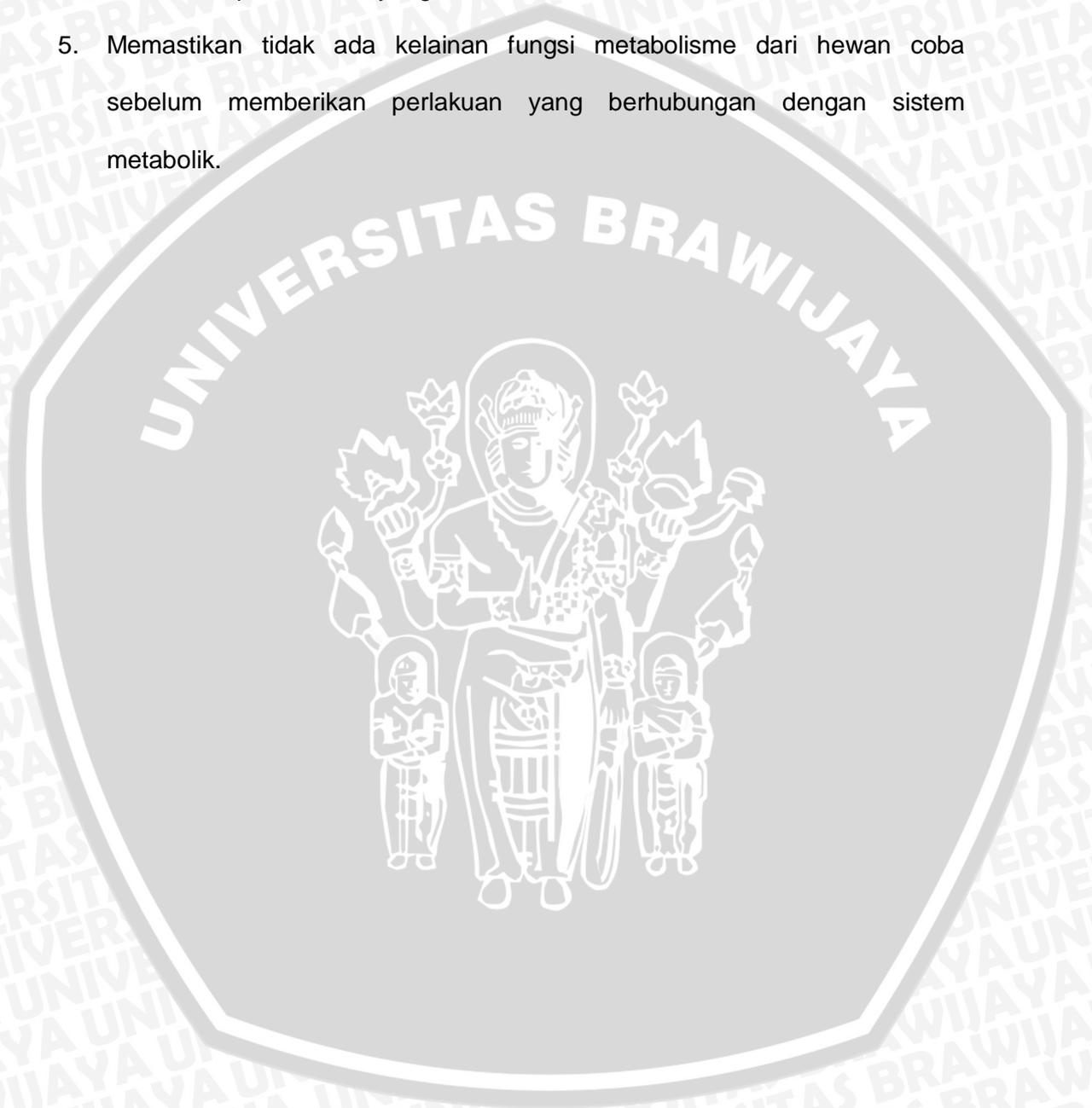
1. Ekstrak propolis dengan dosis 15 mg/kgBB dapat meningkatkan kadar HDL serum pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi diet tinggi lemak.
2. Tidak terdapat hubungan antara pemberian ekstrak propolis berbagai dosis dengan peningkatan kadar HDL serum tikus putih (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) dengan diet tinggi lemak.

### 7.2 Saran

Adapun saran yang dapat peneliti berikan dari penelitian ini adalah:

1. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui persentase masing-masing bahan aktif yang paling berperan untuk meningkatkan kadar HDL serum yang terkandung di dalam ekstrak propolis.
2. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui zat lain apa pada propolis yang dapat menghambat mekanisme peningkatan kadar HDL serum.
3. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut mengenai dosis yang tepat untuk dapat meningkatkan kadar HDL serum pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diberi diet tinggi lemak.

4. Peneliti berikutnya dapat menambah jumlah sampel penelitian untuk meminimalisir terjadinya error dan bias pada pengumpulan data sehingga bisa mendapatkan hasil yang lebih akurat dan memiliki nilai lebih bermakna.
5. Memastikan tidak ada kelainan fungsi metabolisme dari hewan coba sebelum memberikan perlakuan yang berhubungan dengan sistem metabolik.



## DAFTAR PUSTAKA

- Adam, John MF. 2009. Dislipidemia Dalam : Sudoyo Aru W, Setiyohadi Bambang, Alwi Idrus dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III, Edisi V, Jakarta : FK-UI.
- Ahlian, Anzar. 2005. *Perbedaan Profil Lipid Darah pada Asupan Lemak Normal dan Lemak Tinggi Anak dengan Obesitas Usia 6-7 Tahun*. Semarang: Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Universitas Diponegoro.
- Ali M, Ketut M, 2004. *Optimalisasi Diet Tinggi Lemak pada Tikus Model Atherogenik*.Jurnal Kedokteran Brawijaya. 3(2): p15-21.
- Almatsier, S. 2003. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Ankova, V.S.B., S.L. Caastro and M.C.M. Arcucci. 2000. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Journal of Apidologie* 31 (2000) 3-15.
- Anwar, T. B. 2004. *Dislipidemia Sebagai Faktor Resiko Penyakit Jantung Koroner*. Sumatera: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Bankova, V.S.B., S.L. Caastro and M.C.M. Arcucci. 1999. *Propolis: recent advances in chemistry and plant origin*. *Journal of Apidologie* 31:3-15.
- Bazo .AP. 2002. *Protective Action of Propolis on The Rat Colon Carcinogenesis*. 22(3): 183-94.
- Boudreau MD, Sohn KH, Rhee SH, Lee SW, Hunt JD, Hwang DH. 2001. *Suppression of tumor cell growth both in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acid: mediation through cyclooxygenase-independent pathways*. *Cancer Res*;61:1386-1391.
- Boyanova, L., S. Derejian, R. Koumanova, N. Katsarov, G. Gergova, I. Mitov, R. Nikolov and Z. Krastev. 2003. *Inhibition of Holicobacter pylori growth in vitro by Bulgarian Propolis: Preliminary Report*. *Journal of Medical Microbiology* 52 (2003), 417-419.
- Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M et all. 2006. *Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types*. *Journal of Molecular Endocrinology*. 36; 485-501.

Braunwald, E., Hauser, S.L., Fauci, A.S., Longo, D.L., Kasper, D.L., Jameson, J.L. 2001 ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15 ed. McGraw-Hill: New York.

Cipla, 2005. *Dyslipidemia*. Essence Series, Essential Information in Brief: Dyslipidemia, p.3-12.

Dokdev. 2011. Tata Kelola Hiperlipid, (Online), (<http://labparahita.com/parahita/2011/02/tata-kelola-hiperlipid/>), diakses tanggal 10 Desember 2011 pukul 20.00 WIB).

Deasy, Kadek. 2011. *Pengaruh Pemberian Dekok Daun Sambiloto (Andrographis Paniculata) terhadap Kadar High Density Lipoprotein (HDL) pada Tikus Wistar (Rattus norvegicus strain Wistar) dengan Diet Atherogenik*. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Dobbin RL, Szczepaniak LS, Myhill J et al. 2002. *The Composition of Dietary Fat Directly Influences Glucose-Stimulated Insulin Secretion in Rats*. *Diabetes* vol. 51 no. 6 1825-1833.

Fuliang, H.U., H.R. Hepburn, H. Xuan, M. Chen, S. Daya and S.E. Radloff. 2005. Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacol. Res.*, 51: 147-152.

Gajda, Angela.M. 2008. *High Fat Diets-Induced Obesity Models*. (online), (<http://www.researchdiets.com/OSD/DIDM/obesity.htm>), diakses tanggal 21desember 2011).

Guillaume R, Sonia P, Patrick C, Simone L, Benoit L, Charles C. 2006. *Favourable Impact of Lowcalorie Cranberry Juice Consumption on Plasma HDL-cholesterol Concentrations in Men*. *British Journal of Nutrition*. Vol 96, 357-364.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. 2004. Implications of recent clinical trials for the National Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*.110:227-39.

Haro, A., I. Lopez, F. Lisbona, M. Barrionuevo, M.J.M. Alferez and M.S. Campos. 2000. Beneficial Effect of Pollen and/or Propolis on The Metabolism of Iron, Calcium, Phosphorus, and Magnesium in Rats with nutritional Ferroperenic Anemia. *Journal Of Agricultural and Food Chemistry* Vol 48, 5755p-5722.

Haruki, Shigenoi. 2010. Hubungan Quercetin dan IGF-1 (Bagian 3), (Online), (<http://medicalworkshop.blogspot.com/2010/03/hubungan-quercetin-dan-igf-1-bagian-3.html>), diakses tanggal 12 Desember 2011 pukul 18.00 WIB).

Harlinawati Y. 2006. *Terapi Jus untuk Kolesterol dan Ramuan Herbal*. Jakarta: Puspa Swara, 8-14.

Hattenschwiler, S dan Vitousek, P. M. 2000. *The role of polyphenols in terrestrial ecosystem nutrient cycling*. Review PII: S0169-5347(00)01861-9 TREE vol. 15.

Havel RJ, Kane JP. 1995. *Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill. 1841-1851.

Heilbronn LK, Campbell LV. 2008. *Adipose Tissue Macrophages, Low Grade Inflammation and Insulin Resistance in Human Obesity*. *Curr Pharm Des* 14:1225-30.

Kaistha .A, Deckelbeum R, Starc T. 2001. Overrestriction of dietary fat intake before formal nutritional counsel in children with hyperlipidemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. (155): 1225-30.

Kaal, J., 1991, *Natural Medicine from Honey Bees (Apitherapy)*, first ed., Kaal's Printing House Amsterdam Denh Haa : 9-64.

Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, et al. 2008. *T lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1304-10.

Koo, H., P. L. Rosalen, J. A. Cury, Y. K. Park and W. H. Bowen. 2002. *Effects of Compounds Found in Propolis on Streptococcus mutans Growth and on Glucosyltransferase Activity*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, May 2002, Vol. 46(5) pp. 1302-1309.

Koppe S, Elias M, Moeseley R, Green R. 2009. *Trans fat feeding result in higher serum alanine aminotransferase and increased insulin resistance compared with a standard murine high-fat diet*. *Am J physiol Gastrointestine Liver Physiol* 297 (2): G378-G384.

Kostner K, Beyond. 2002. *LDL-Cholesterol: New Treatments Raising HDL-Cholesterol or Enhancing Reverse Cholesterol Transport*. *Austrian Journal of Cardiology*. Vol 9 (7-8): 328-331.

Martin, L.T., J. S. Paula, E.M. Rocha, A. Turrati, P. Modiano, M.F. Leite, A.A.V. Cruz and S.B. Garcia. 2007. *Effect of an Amazon Green Propolis in Cornea and Wound Healing*. *Invest Ophthalmol Visual Science Journals* Vol 48: 807.

Marks DB, Marks AD, Smith CM. 2000. *Metabolisme Kolesterol dan Lipoprotein Darah. Didalam: Pendit BU, et al; Suyono J, Sadikin V, MandraLI, editor. Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.*

Miyazaki Atsuhiko, Koieyama Tadashi, Shimada Yukio, Kikuchi Takashi, Ito Kayoko, Kasanuki Naomi, et al. 2003. *Pravastatin Sodium, an inhibitor of hmg-coa reductase, decrease HDL cholesterol by transfer of cholesteryl ester from HDL to VLDL in Japanese white rabbits.* Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, (Online), (<http://sciencelinks.jp/jeast/article/200411/000020041104A0300557.php>), diakses 20 November 2011).

Murray, R.K., D.K. Granner, P.A. Mayes, and V.W. Rodwell. 2003. *Biokimia Harper.* Edisi 25. Jakarta. EGC. Diterjemahkan Oleh A. Hartono.

Mutsaers, M., H. Blitterswijk, L. Leven, J. Kervliet and J. Waerdt. 2005. *Bee Products: Properties, Processing, and Marketing.* Agromisa Foundation. Wageningen, Netherland. p. 34.

Muwarni Sri, Mulyohadi Ali, Ketut Muliarta. 2006. *Diet Atherogenik pada Tikus Putih (Rattus norvegicus strain Wistar) Sebagai Model Hewan Atherosklerosis.* Jurnal Kedokteran Brawijaya. Vol 22 No 1.

McCurdy Carrie E, Bishop Jaclyn M, William Sarah M, Grayson Bernadette E, Smith M Susan, Friedman Jacob E, Groven Kevin L. 2009. *Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates.* J Clin Invest. 2009; 119 (2): 323-335.

Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamasitha H, et al. 2009. *CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity.* Nat Med 15:914-20.

Nofriadi, Dedy. 2009. *Alergi Propolis, Gejala dan Terapi.* Jakarta.

Olwin Nainggolan, Cornelis Adimunca. 2005. *Diet Sehat dengan Serat.* Pusat Penelitian dan Pengembangan Pemberantasan Penyakit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI. Jakarta No. 147 ([www.kalbefarma.com/](http://www.kalbefarma.com/) cdk) diakses tanggal 21 November 2011.

Pereira, A.D.S., B. Bichalho and F.R.D. Neto 2003. *Comparison of Propolis from Apis mellifera and Tetragonisca angustula.* Journal of Apidologie Vol. 34 (2003) 291-298.

Putri Rista Harwinta, Pudjadi, Henny Kartikawati. 2005. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (Allium ascalonicum) terhadap Kadar Kolesterol HDL Serum Tikus Wistar Hiperlipidemia*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Prasetyo A, Sarjadi, Pudjadi. 2007. *Pengaruh Injeksi Inisial Adrenalin dan Diet Kuning Telur Terhadap Kadar Lipid, Jumlah Sel Busa, dan Ketebalan Aorta Abdominalis Tikus Wistar*. *Jurnal Kedokteran Media Medika Indonesiana* vol 38 no.1-#7.

Ricardo K, Oliveira T, Nagem TJ, Pinto A, Oliveira M, Soares J. 2001. *Effect of Flavonoids Morin; Quercetin and Nicotinic Acid on Lipid Metabolism of Rats Experimentally Fed with Triton*. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. Vol 44 no.3.

Rose DP. 1997. *Effect of dietary fatty acids on breast and prostate cancers: evidence from in vitro experiments and animal studies*. *Am J Clin Nutr*;66;1513S-1522S.

Sastroasmoro Sudigdo. 1995. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta. Binarupa Aksara.

Silva, B.B., P. L. Rosalen, J.A. Cury, M. Ikegaki, V.C. Souza, A. Esteves and S.M. Alencar. 2007. Chemical Composition and Botanical Origin of Red Propolis, a New Type of Brazilian Propolis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine Journals* Vol 10.

Singh Dev K, Porter Todd D. 2006. *Inhibition of sterol 4a-methyl oxidase is the principal mechanism by which garlic decrease cholesterol synthesis*. *The Journal of Nutrition*; 136:759S-764S. Available from : <http://jn.nutrition.org/cgi/content/full/131/3/759s>

Sopia, Siti. 2009. Pengaruh Pemberian Minyak Jintan (*Nigella sativa*) Terhadap Motilitas Spermatozoa Tikus Wistar Hiperlipidemia, (Online), ([http://eprints.undip.ac.id/7846/1/siti\\_sopia.pdf](http://eprints.undip.ac.id/7846/1/siti_sopia.pdf), diakses tanggal 5 Desember 2011 pukul 21.00 WIB).

Sugrani Andis dan Resi Agestia Waji. 2009. *Makalah Kimia Organik Bahan Alam Flavonoid (Quercetin)*. Makasar: Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin.

Suyatna F.D, S.K. dan Tony Handoko. 1995. *Hipolipidemik dalam Farmakologi dan Terapi FK UI*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Suseno, Dedy. 2009. *Aktivitas Antibakteri Propolis Trigona spp. pada Dua Konsentrasi Berbeda Terhadap Cairan Rumen Sapi*, (Online),

(<http://repository.ipb.ac.id/bitstream/handle/123456789/12572/G09dsu1.pdf>, diakses tanggal 3 Januari 2012 pukul 15.00 WIB)

Sjahid, Laundryun Rahmawan. 2008. *Isolasi dan Identifikasi Flavonoid dari Daun Dewandaru (Eugenia uniflora L.)*. Surakarta: Fakultas Farmako Universitas Muhammadiyah.

Strouch M, Ding Y, Salabat M, Grippo P. 2010. *A high omega-3 fatty acid diet mitigates murine pancreatic precancer development*. J Surg Res; doi: 10.1016/j.jss.2009/04.022.

Swindell William R, Johson A, Gudjonson JE. 2010. *Transcriptional Profiles of Leukocyte Population provide a tool for Interpreting Gene Expression Pattern Associated with High fat Diet in Mice*. PLoS One 5(7): e11861.

Trusheva, B., M. Popova, V. Bankova, S. Simova, M.C. Marcucci, P.L. Miorin, F.R. Pasin and I Tsvetkova. 2006. *Bioactive Constituents of Brazilian Red Propolis. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine Journals*, Vol 3(2) pp. 249-254.

Wade, C. 2005. *Can Bee Propolis Rejuvenate The Immune System?* www.TheNaturalshopper.com/buy-beesupplements. Diakses tanggal 11 Desember 2011.

Wiriyodagdo, dkk. 2002. *Tanaman Obat Untuk Penyakit Jantung, Darah Tinggi, dan Kolesterol*. Jakarta: Agromedia Pustaka.

Yugarani T, Tan BK, The M, Das NP. 1992. *Effects of Polyphenolic Natural Products on The Lipid Profiles of Rats Fed High Fat Diets [homepage on the Internet]*. U.S. National Library of Medicine. [cited 2011 Dec 20]; vol 27(3): 181-6

DAFTAR LAMPIRAN

1. Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		HDL
N		25
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	51,00
	Std. Deviation	10,790
Most Extreme Differences	Absolute	,169
	Positive	,169
	Negative	-,082
Kolmogorov-Smirnov Z		,845
Asymp. Sig. (2-tailed)		,472

2. Uji Homogenitas Varian

Test of Homogeneity of Variances

Kolesterol HDL

Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
2.159	4	20	.111

3. Uji Deskriptif

**Descriptives**

HDL

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
K-	5	65,00	14,405	6,442	47,11	82,89	47	82
K+	5	44,00	6,595	2,950	35,81	52,19	36	53
P1	5	50,80	5,020	2,245	44,57	57,03	43	56
P2	5	46,40	5,857	2,619	39,13	53,67	40	56
P3	5	48,80	7,014	3,137	40,09	57,51	38	57
Total	25	51,00	10,790	2,158	46,55	55,45	36	82

**4. Uji One Way Analysis of Variance (ANOVA)**

**ANOVA**

HDL

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1355,200	4	338,800	4,709	,008
Within Groups	1438,800	20	71,940		
Total	2794,000	24			

**5. Post Hoc Test**

**Multiple Comparisons**

HDL

Tukey HSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K-	K+	21,000*	5,364	,007	4,95	37,05
	P1	14,200	5,364	,099	-1,85	30,25
	P2	18,600*	5,364	,018	2,55	34,65
	P3	16,200*	5,364	,047	,15	32,25
K+	K-	-21,000*	5,364	,007	-37,05	-4,95
	P1	-6,800	5,364	,713	-22,85	9,25
	P2	-2,400	5,364	,991	-18,45	13,65
	P3	-4,800	5,364	,895	-20,85	11,25
P1	K-	-14,200	5,364	,099	-30,25	1,85
	K+	6,800	5,364	,713	-9,25	22,85
	P2	4,400	5,364	,921	-11,65	20,45
	P3	2,000	5,364	,996	-14,05	18,05
P2	K-	-18,600*	5,364	,018	-34,65	-2,55
	K+	2,400	5,364	,991	-13,65	18,45
	P1	-4,400	5,364	,921	-20,45	11,65
	P3	-2,400	5,364	,991	-18,45	13,65
P3	K-	-16,200*	5,364	,047	-32,25	-,15
	K+	4,800	5,364	,895	-11,25	20,85
	P1	-2,000	5,364	,996	-18,05	14,05
	P2	2,400	5,364	,991	-13,65	18,45

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

### Homogeneous Subsets

HDL			
Tukey HSD <sup>a</sup>			
perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
K+	5	44,00	
P2	5	46,40	
P3	5	48,80	
P1	5	50,80	50,80
K-	5		65,00
Sig.		,713	,099

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

### 6. Uji Korelasi

Correlations			
		Kolesterol HDL	Perlakuan
Kolesterol HDL	Pearson Correlation		
	Sig. (2-tailed)		
	N		
Perlakuan	Pearson Correlation	-.552*	
	Sig. (2-tailed)	.012	
	N	20	

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



7. Uji Regressi

**Model Summary**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.552 <sup>a</sup>	.304	.266	10.156

a. Predictors: (Constant), Perlakuan

**ANOVA<sup>b</sup>**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	812.250	1	812.250	7.874	.012 <sup>a</sup>
	Residual	1856.700	18	103.150		
	Total	2668.950	19			

a. Predictors: (Constant), Perlakuan

b. Dependent Variable: Kolesterol HDL

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	59.100	3.800		15.552	.000
	Perlakuan	-.380	.135	-.552	-2.806	.012

a. Dependent Variable: Kolesterol HDL



**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

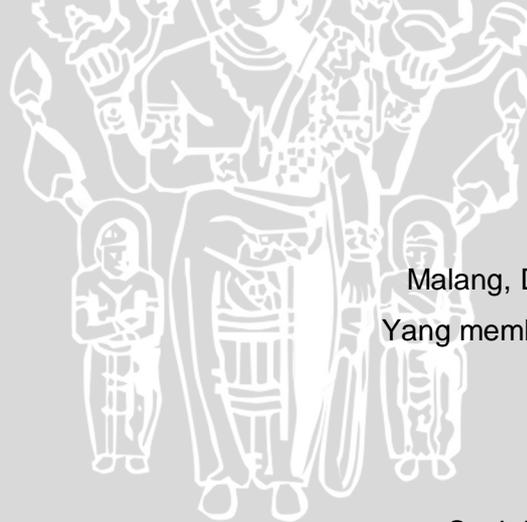
Nama : Savitri Budi Wardani

NIM : 0910710118

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar – benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya aku sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.



Malang, Desember 2012  
Yang membuat pernyataan,

Savitri Budi Wardani  
0910710118