

**KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH EKSTRAK ETHANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura*L.) TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) WISTAR JANTAN HIPERKOLESTEROLEMIA**

Diajukan untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Derajat Sarjana  
Kedokteran pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



Disusun oleh

**SUKMA MAHARANI PANGESTIKA**  
**20140310145**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN**  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA**  
**2017**

**HALAMAN PENGESAHAN KTI**

**PENGARUH EKSTRAK ETHANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura*  
L.) TERHADAP KADAR KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS  
(*Rattus norvegicus*) WISTAR JANTAN HIPERKOLESTEROLEMIA**

**Disusun oleh**

**Sukma Maharani Pangestika  
20140310145**

**Telah disetujui dan diseminarkan pada tanggal:  
23 November 2017**

**Dosen pembimbing**

**Dosen Penguji**

**dr. Imaniar Ranti, M. Sc.**

**dr. Hidayatul Kurniawati, M. Sc.**

**NIK : 19861213201504173235**

**NIK : 19861125201510173245**

**Mengetahui**

**Kepala Program Studi Pendidikan Dokter FKIK**

**Universitas Muhammadiyah Yogyakarta**

**Dr. dr. Sri Sundari, M. Kes.**

**NIK : 19670513199609173019**

## **PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Sukma Maharani Pangestika

NIM : 20140310145

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka dibagian akhir Karya Tulis Ilmiah ini.

Apabila kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan Karya Tulis Ilmiah ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Yogyakarta, 23 November 2017

Yang membuat pernyataan,

Sukma Maharani Pangestika

## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini dengan judul “ Pengaruh Ekstrak Ethanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Kadar Kolesterol Total pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar Jantan Hiperkolesterolemia“.

Karya Tulis Ilmiah ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Karya Tulis Ilmiah ini dapat diselesaikan berkat dukungan, motivasi, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT dan Rasul Muhammad SAW
2. Orang tua tersayangpenulis, Bapak Drs. Kasto Ary Sandi, M.Pd. dan Ibu Widyarni, S.E.
3. Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, DR. dr. Wiwik Kusumawati, M.Kes.
4. Dosen pembimbing dr. Imaniar Ranti, M. Sc.
5. Dosen penguji dr. Hidayatul Kurniawati, M. Sc.
6. Keluarga besar penulis di Wonogiri dan Manyaran
7. Kakak tersayang penulis, Hestuningtyas Maharani Perdana, M. Pd.
8. Sahabat seperjuangan KTI tersayang, Nur Vickasari dan Desti Ariyani
9. Sahabat-sahabat penulis, Sternocra PSPD 14, Healing Team, Dentis
10. Semua pihak yang membantu proses pembuatan proposal secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini masih terdapat kekurangan sehingga penulis mengharapkan saran dan kritik yang sifatnya membangun dari semua pihak. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin.

Yogyakarta, 23 November 2017

Penulis

Sukma Maharani Pangestika

## DAFTAR ISI

KARYA TULIS ILMIAH.....	i
HALAMAN PENGESAHAN KTI.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR SINGKATAN .....	xi
INTISARI .....	xii
ABSTRAK.....	xiii
BAB 1 .....	1
PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian .....	5
E. Keaslian Penelitian .....	6
BAB II.....	8
TINJAUAN PUSTAKA .....	8
A. Tinjauan Pustaka .....	8
1. Hiperkolesterolemia .....	8
2. Kolesterol.....	11
3. Tanaman Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> ) .....	18
4. Simplisia, Ekstrak, dan Ekstraksi.....	21
5. Flavonoid .....	26
6. Terapi Hiperkolesterolemia, Simvastatin.....	27
7. Hewan Uji .....	28
8. Induksi Hiperkolesterolemia.....	30
B. Kerangka Teori .....	31

C. Kerangka Konsep.....	32
D. Hipotesis .....	32
BAB III .....	33
METODE PENELITIAN.....	33
A. Desain Penelitian .....	33
B. Alur Penelitian .....	33
C. Populasi dan Sampel Penelitian .....	34
D. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	34
E. Variabel Penelitian.....	35
F. Definisi Operasional .....	35
G. Alat dan Bahan Penelitian.....	36
H. Persiapan Penelitian .....	37
I. Pelaksanaan pengujian tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) wistar jantan.....	39
J. Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah Tikus.....	40
K. Analisis Data.....	41
BAB IV .....	42
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	42
A. Hasil .....	42
1. Karakteristik Hewan Uji .....	42
2. Efektivitas Ekstrak Daun Kersen terhadap Kadar Kolesterol Total Hewan Uji	45
B. Pembahasan.....	50
1. Karakteristik Hewan Uji .....	50
2. Efektivitas Ekstrak Daun Kersen terhadap Kadar Kolesterol Total Hewan Uji	51
BAB V .....	57
KESIMPULAN DAN SARAN.....	57
A. Kesimpulan .....	57
B. Saran .....	57
DAFTAR PUSTAKA .....	58
Lampiran 1. KETERANGAN LOLOS Uji ETIK .....	63
Lampiran 2. SURAT HASIL IDENTIFIKASI TUMBUHAN .....	64
<i>Muntingia calabura L.</i> .....	64

Lampiran 3. SURAT KETERANGAN PEMINJAMAN LABORATORIUM .....	65
Lampiran 4. DOKUMENTASI.....	66
Lampiran 5. Data SPSS.....	68



## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Keaslian penelitian

Tabel 2. Pengelompokan perlakuan berdasarkan hari

## DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Proses Aterosklerosis (Ross, 1999)
- Gambar 2. Biosintesis Kolesterol (dikutip berdasarkan Murray, 2009).
- Gambar 3. Kerangka Teori
- Gambar 4. Kerangka Konsep
- Gambar 5. Alur Penelitian
- Gambar 6. Rerata Berat Badan Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Induksi Hiperkolesterol
- Gambar 7. Rerata Kadar Kolesterol Total Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Induksi Hiperkolesterol
- Gambar 8. Rerata Kadar Kolesterol Total Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Terapi

## DAFTAR SINGKATAN

CHOD-PAP	= <i>Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantipyrine</i>
Direjen POM RI	= Direktorat Jendral Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia
Direktorat OAI	= Direktorat Obat Asli Indonesia
HDL	= <i>High Density Lipoprotein</i>
HMG KoA	= Hidroksi Metilglutaril Koenzim A
IMT	= Indeks Massa Tubuh
Kemendes RI	= Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
LDL	= <i>Low Density Lipoprotein</i>
NCEP-ATP III	= <i>National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III</i>
PIONAS	= Pusat Informasi Obat Nasional
PTU	= Propylthiouracil
SKRT	= Survei Kesehatan Rumah Tangga
SOD	= Supraoksida Difosfat
SREBP	= <i>Sterol Regulatory Element-Binding Protein</i>
VLDL	= <i>Very Low Density Lipoprotein</i>

## INTISARI

**Latar belakang :** Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi dimana kadar kolesterol darah melebihi nilai normal. Riset Kesehatan Dasar (2013) menggambarkan proporsi penduduk  $\geq 15$  tahun dengan kadar kolesterol total di atas nilai normal adalah 35,9%. Peningkatan kadar kolesterol dalam darah merupakan resiko penyebab terjadinya aterosklerosis yang selanjutnya akan menimbulkan penyakit lain, misalnya kelainan kardiovaskular dan serebrovaskular. Flavonoid adalah salah satu jenis antioksidan yang berperan dalam menurunkan kadar kolesterol darah. Salah satu tanaman yang memiliki kandungan flavonoid adalah tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.). Sejauh ini potensi daun kersen sebagai agen penurun kadar kolesterol total darah belum diteliti

**Metode :** Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratories dengan *pre-post test control group design*. Digunakan 30 ekor tikus wistar jantan sebagai hewan uji yang diberikan pakan standar dan induksi hiperkolesterol selama penelitian. Hewan uji dengan kondisi hiperkolesterolemia dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yang selanjutnya diberi perlakuan sesuai kelompok. Pengukuran kadar kolesterol total menggunakan metode enzimatis CHOD-PAP. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik Shapiro Wilk, Wilcoxon, Levene, Paired Sample T Test, dan One way ANOVA.

**Hasil :** Kadar kolesterol total sesudah terapi 1 minggu menunjukkan bahwa kelompok simvastatin serta kelompok ekstrak daun kersen mampu menurunkan kadar kolesterol total hewan uji secara bermakna ( $p \leq 0.05$ ). Terdapat perbedaan bermakna antara kadar kolesterol total kelompok simvastatin dan kelompok ekstrak daun kersen ( $p = 0.00$ ). Hasil pengukuran sesudah terapi 2 minggu menunjukkan bahwa kelompok dengan terap simvastatin mampu menurunkan kadar kolesterol total paling banyak, diikuti kelompok ekstrak 400 mg, ekstrak 200 mg, kemudian ekstrak 100 mg. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar kolesterol total kelompok simvastatin dan kelompok ekstrak daun kersen 400 mg ( $p = 0.09$ ).

**Kesimpulan :** Ekstrak ethanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan hiperkolesterolemia secara bermakna ( $p < 0.05$ ). Dosis optimal ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dalam menurunkan kadar kolesterol total tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan adalah dosis 400 mg yang diberikan selama 2 minggu.

**Kata kunci :** kolesterol total, simvastatin, ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.)

## ABSTRAK

**Background:** Hypercholesterolemia is a condition in which cholesterol's capacity of blood is more than normal. Riset Kesehatan Dasar (2013) displays the residence's proportion  $\geq 15$  years old who have higher total cholesterol than normal value is 35,9%. The increasement of cholesterol's capacity in the blood is a cause of aterosklerosis that will raise the other disease, such as the difference of cardiovascular and cerebrovascular. Flavonoid is one of antioksidan that has role to decrease cholesterol's capacity of blood. One of plant that has flavonoid's extract is *kersen* (*Muntingia calabura* L.). The potential of *kersen*'s leaves as an agent of decreasing cholesterol's capacity of blood has been not researched yet.

**Method:** This research was an experimental laboratories by pre-post test control group design. There were 30 wistar mice manly as animal test that were given standard food and hiperkolesterol induction during the research. The animals test that having hiperkolesterolemia were divided into 5 group of threatment were threaten according to their group. The measurement of total cholesterol's capacity used enzymatic method CHOD-PAP. Then, the data were analyzed by using statistic test of Shapiro Wilk, Wilcoxon, Levene, Paired Sample T Test, and One way ANOVA.

**Results:** After therapy of total cholesterol's capacity in a week, the result presented that the group of simvastatin therapy and the therapy group of kersens leaves' extract meaningly could decrease total cholesterol's capacity of the animal test ( $p \leq 0.05$ ). There were meaningful diffrence between total cholesterol's capacity of the group of simvastatin therapy and the therapy group of *kersen* leaves' extract ( $p = 0.00$ ). After therapy in two week, the result showed that the most effective group that could decrease total cholesterol's capacity was group of simvastatin therapy, followed by was the group of therapy of extract 400 mg, the group of therapy of extract 200 mg and the group of therapy of extract 100 mg ( $p = 0.09$ ). There was no significant difference between total cholesterol level of the simvastatin group and cherry leaf extract group of 400 mg ( $p = 0.09$ ).

**Conclusion:** Ethanol's extract of *kersen* leaves (*Muntingia calabura* L.) meaningly can decrease total cholesterol's capacity of hypercholesterolemia's *wistar* mice manly ( $p < 0.05$ ). The optimize dose of *kersen* leaves' extract (*Muntingia calabura* L.) to decrease total cholesterol's capacity of *wistar* mice manly (*Rattus norvegicus*) is 400 mg that is given in two weeks.

**Keywords:** total cholesterol, simvastatin, extract of kersen's leaves (*Muntingia calabura* L.)

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi dimana kadar kolesterol darah melebihi nilai normal. Berdasarkan data Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) (2004) di Indonesia, prevalensi hiperkolesterolemia pada kelompok usia 25-34 tahun adalah 9,3% dan meningkat sesuai dengan pertambahan usia hingga 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun. Riset Kesehatan Dasar (2013) menggambarkan proporsi penduduk  $\geq 15$  tahun dengan kadar kolesterol total di atas nilai normal adalah 35,9%.

Faktor-faktor resiko penyebab hiperkolesterolemia antara lain adalah faktor keturunan, kebiasaan merokok, kurangnya aktivitas fisik, dan konsumsi makanan tinggi lemak (Setiati, 2009).

Penurunan aktifitas yang menjurus pada sikap bermalas-malasan tidak dibenarkan oleh Islam. Islam mengajarkan mengenai tetap bekerja keras dalam semua urusan, sebagaimana tertulis dalam Surat Al Insyirah ayat 7 yang berbunyi :

فَإِذَا فَرَغْتَ فَانصَبْ

Artinya : “ *Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras untuk (urusan yang lain).*”

Kecenderungan masyarakat terhadap hal – hal yang bersifat praktismenyebabkan sektor makanan cepat saji yang menyajikan menu tinggi kolesterol dan rendah nutrisi kian menjamur. Kondisi ini tidak sesuai dengan Islam yang mengajarkan untuk memilih makanan yang halal dan baik. Anjuran ini termuat dalam Surat Al Baqarah ayat 168 yang berbunyi :

يَا أَيُّهَا النَّاسُ كُلُوا مِمَّا فِي الْأَرْضِ حَلَالًا طَيِّبًا وَلَا تَتَّبِعُوا  
خُطُوتَ الشَّيْطَانِ إِنَّهُ لَكُمْ عَدُوٌّ مُبِينٌ

Artinya : *“Hai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi, dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah syaitan, karena sesungguhnya syaitan itu musuh yang nyata bagimu.”*

Peningkatan kadar kolesterol dalam darah merupakan risiko penyebab terjadinya aterosklerosis yang selanjutnya akan menimbulkan penyakit lain, misalnya kelainan kardiovaskular dan serebrovaskular. Menurut Pusat Data Informasi Kemenkes RI (2014), penyakit kardiovaskular merupakan penyebab nomer satu kematian di dunia setiap tahunnya. Pada tahun 2008 diperkirakan sebanyak 17,3 juta kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Lebih dari 3 juta kematian tersebut terjadi sebelum usia 60 tahun. Terjadinya kematian pada kasus kardiovaskular di negara berpenghasilan tinggi berkisar 4%, sedangkan di negara berpenghasilan rendah berkisar 42%. Di Indonesia penyakit kardiovaskular terus meningkat dan akan memberikan beban kesakitan, kecacatan dan beban sosial ekonomi bagi keluarga penderita, masyarakat, dan negara. Salah satu penyakit

kardiovaskular adalah penyakit jantung koroner (PJK). Prevalensi PJK di Indonesia tahun 2013 berdasarkan diagnosis dokter sebesar 0,5%, sedangkan gejala PJK berdasarkan diagnosis dokter sebesar 1,5%.

Prinsip utama pada pengobatan hiperkolesterolemia adalah diet rendah kolesterol, olah raga secara teratur dan mengatur cara hidup sehat (Kemenkes, 2014). Jika semua intervensi nonfarmakologis tersebut tidak berhasil, maka dapat dikombinasikan dengan diberikan terapi berupa obat – obatan. Namun di sisi lain obat sintesis untuk menurunkan kolesterol dan trigliserida yang ada sekarang seperti simvastatin, lovastatin, klofibrat, gemfibrozil harganya mahal dan memiliki efek samping, seperti miositis, kerusakan fungsi hati, dan lain- lain (Sutardhio, 2006 dalam Indriasari, 2012). Oleh sebab itu, penelitian mengenai pengobatan berbahan alami bisa menjadi alternatif yang dilakukan. Keunggulan dari penggunaan bahan alamiah ini adalah ketersediaannya di alam yang cukup banyak, harga yang relatif murah, dan memiliki resiko efek samping yang rendah sehingga lebih aman digunakan dibandingkan dengan obat – obatan sintesis.

Pengobatan dan pencegahan penyakit dengan bahan alami yang mengandung antioksidan merupakan salah satu modalitas terapi yang tidak kalah dengan pendekatan farmakologis atau gaya hidup. Flavonoid adalah salah satu jenis antioksidan yang berperan dalam menurunkan kadar kolesterol darah. Salah satu tanaman yang memiliki kandungan flavonoid adalah tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.).



Tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.) yang juga dikenal dengan nama pohon talok atau cherry china adalah sejenis tanaman berkayu yang banyak tumbuh di Indonesia. Tanaman kersen memiliki tipe daun tunggal lonjong. Bunga kersen adalah jenis bunga tunggal yang berkelamin dua, mahkota bunganya lonjong berwarna putih. Buah kersen merupakan jenis buah buni (berdaging), berwarna merah dan memiliki rasa yang manis jika sudah matang. Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa bagian pohon kersen yang banyak mengandung flavonoid adalah bagian daun.

Sejauh ini potensi daun kersen sebagai agen penurun kadar kolesterol total darah belum diteliti. Hal inilah yang mendorong penulis ingin melakukan penelitian bagaimanakah pengaruh ekstrak daun kersen dapat menurunkan kadar kolesterol darah.

## B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimanakah pengaruh ekstrak ethanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dalam menurunkan kadar kolesterol total pada tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan hiperkolesterolemia ?
2. Berapakah dosis optimal ekstrak ethanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang efektif sebagai terapi hiperkolesterolemia pada tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan ?

### C. Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh ekstrak ethanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dalam menurunkan kadar kolesterol total pada tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan hiperkolesterolemia.
2. Mengetahui dosis optimal ekstrak daun kersen untuk terapi hiperkolesterolemia pada tikus wistar jantan yang bisa digunakan sebagai salah satu alternatif terapi penurunan kadar kolesterol total pada masyarakat.

### D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

1. Memberikan bukti ilmiah bahwa ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) mempunyai manfaat untuk menurunkan kadar kolesterol total darah tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendorong penelitian lain yang lebih jauh lagi dalam hal memanfaatkan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.), misalnya penelitian dengan menggunakan subjek manusia.

## E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian penelitian

No.	Peneliti	Judul	Variabel	Desain Penelitian	Hasil	Perbedaan
1.	Gabriela Clementine Ranti, dkk (2013)	Uji Efektivitas Ekstrak Flavonoid dan Steroid dari Gedi ( <i>Abelmoschus manihot</i> ) sebagai Anti Obesitas dan Hipolipidemik pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar	-Variabel bebas : ekstrak flavonoid dan steroid dari Gedi ( <i>Abelmoschus manihot</i> ). -Variabel tergantung : anti obesitas dan hipolipidemik pada tikus putih jantan galur Wistar.	<i>Pre-post tes control group design</i>	Kelompok yang diberikan flavonoid 100mg/kg/hari menunjukkan penurunan kadar kolesterol yang signifikan yaitu sebesar 86,45% setelah diinduksi ekstrak selama 7 hari.	-Variabel bebas: ekstrak flavonoid dari daun kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> )
2.	Ratna Kartikasari (2015)	Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Murbei ( <i>Morus alba L.</i> ) terhadap Kadar Kolesterol Total pada Tikus Putih Hiperlipidemia	-Variabel bebas : ekstrak etanol daun murbei ( <i>Morus alba L.</i> ) -Variabel tergantung: kadar kolesterol total pada tikus putih hiperlipidemia	<i>Pre-post tes control group design</i>	Ekstrak etanol daun murbei dengan dosis 400, 600, dan 800 mg/kgBB mampu menurunkan kadar kolesterol total pada tikus putih galur wistar.	-Variabel bebas: ekstrak flavonoid dari daun kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> )

No.	Peneliti	Judul	Variabel	Desain Penelitian	Hasil	Perbedaan
3.	Wahab Rofiq Hakim, 2012	Uji Efek Ekstrak Daun Kersen ( <i>Muntingia calabura</i> L.) terhadap Kadar Alanine Aminotransferase (ALT) pada Tikus yang Diinduksi Asetaminofen	-Variabel bebas: Ekstrak daun kersen ( <i>Muntingia calabura</i> L.) -Variabel tergantung: kadar Alanine Aminotransferase (ALT) pada tikus yang diinduksi asetaminofen	<i>Pre-post tes control group design</i>	Pemberian ekstrak daun kersen dosis 42 mg/200 gram BB dan 84 mg/200 gram BB dapat menghambat kenaikan kadar enzim ALT pada tikus yang diinduksi asetaminofen	-Variabel tergantung: kadar kolesterol total tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) wistar jantan hiperkolesterolemia.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. Hiperkolesterolemia

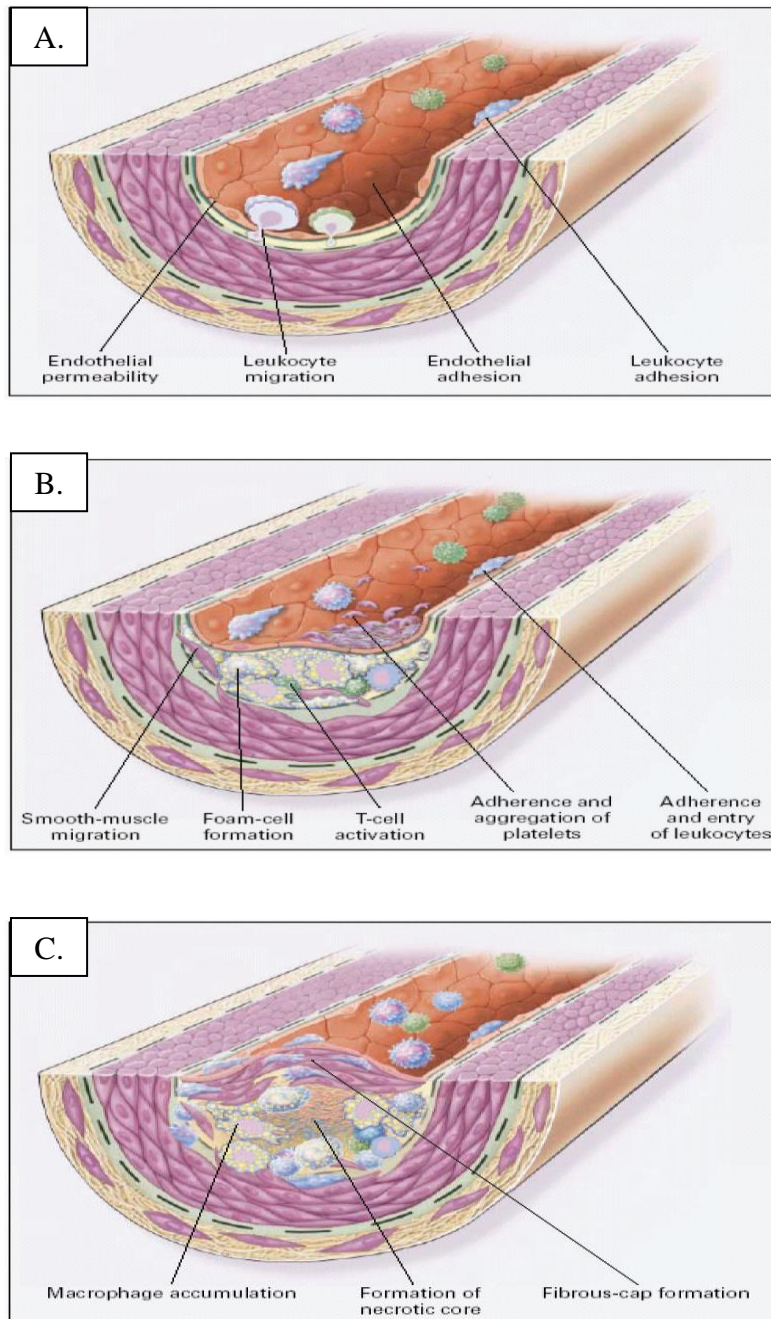
Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi dimana kadar kolesterol darah melebihi nilai normal (Guyton & Hall, 2014). Hiperkolesterolemia menjadi ancaman nyata dalam kesehatan secara global. Setiap tahun prevalensi kasus hiperkolesterolemia terus meningkat. Di Indonesia, menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2004, prevalensi hiperkolesterolemia pada kelompok usia 25-34 tahun adalah 9,3% dan meningkat sesuai dengan pertambahan usia hingga 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun. Hiperkolesterolemia umumnya lebih banyak ditemukan pada wanita (14,5%) dibandingkan pria (8,6%). Riset Kesehatan Dasar (2013) menggambarkan proporsi penduduk  $\geq 15$  tahun dengan kadar kolesterol total di atas nilai normal merujuk nilai yang ditentukan pada *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III)* adalah sebesar 35,9%, yang merupakan gabungan penduduk kategori *borderline* (nilai kolesterol total 200- 239 mg/dl) dan tinggi (nilai kolesterol total  $\geq 240$  mg/dl).

Peningkatan kadar kolesterol darah ini berperan dalam proses patologis berupa aterosklerosis arteri-arteri vital (Murray *et.al.*, 2009). Proses awal pembentukan lesi aterosklerosis adalah *disfungsi endotel*.

Perubahan yang terjadi pada disfungsi endotel berupa meningkatnya permeabilitas endotel terhadap lipoprotein dan konstituen plasma, adesi leukosit, adesi endotel dan migrasi leukosit ke dalam dinding arteri. Ketiga proses ini dibantu oleh mediator inflamasi seperti prostasiklin, angiotensin II, endotelin, ox LDL, interleukin-8, selectin, macrophage *colony-stimulating factor*, osteopontin, *nitrit oxide*, dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) (gambar A) (Ross, 1999).

Proses berikutnya adalah pembentukan *fatty streak*. Lesi pertama aterosklerosis berupa penumpukan lipoprotein di dalam lapisan intima pembuluh darah. Lipoprotein berikatan dengan matriks ekstraselular, yaitu proteoglikan. Selanjutnya lipoprotein teroksidasi dan mencetuskan respon inflamasi lokal. Leukosit yang sebelumnya telah mengalami adesi pada endotel akan masuk ke dalam endotel. Terjadi penumpukan monosit dan limfosit pada *fatty streak*. Kemudian monosit berdiferensiasi menjadi makrofag dan memakan lipoprotein, selanjutnya menjadi *foam cell* (gambar B) (Ross, 1999).

Proses selanjutnya adalah migrasi sel otot polos ke dalam lapisan intima pembuluh darah, dan bersama matriks ekstraseluler membentuk *fibrous cap* yang melindungi *lipid core* yang berisi makrofag. Lama kelamaan sel makrofag akan mati dan kandungan lipid masuk ke dalam ruang ekstraseluler (gambar C) (Ross, 1999).



Gambar 1. Proses Aterosklerosis (Ross, 1999)

- A. Disfungsi endotel
- B. Pembentukan *fatty streak*
- C. Pembentukan *fibrous cap*

## 2. Kolesterol

### a. Pengertian Kolesterol

Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein plasma. Senyawa ini disintesis di banyak jaringan dari asetil-KoA dan merupakan prekursor semua steroid lain di tubuh, termasuk kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D (Murray *et. al.*, 2009 ).

Kolesterol terdapat di jaringan dan plasma sebagai kolesterol bebas atau dalam bentuk simpanan, yang berikatan dengan asam lemak rantai-panjang sebagai ester kolesterol. Di dalam plasma, kedua bentuk tersebut diangkut dalam lipoprotein (Murray *et. al.*, 2009 ).

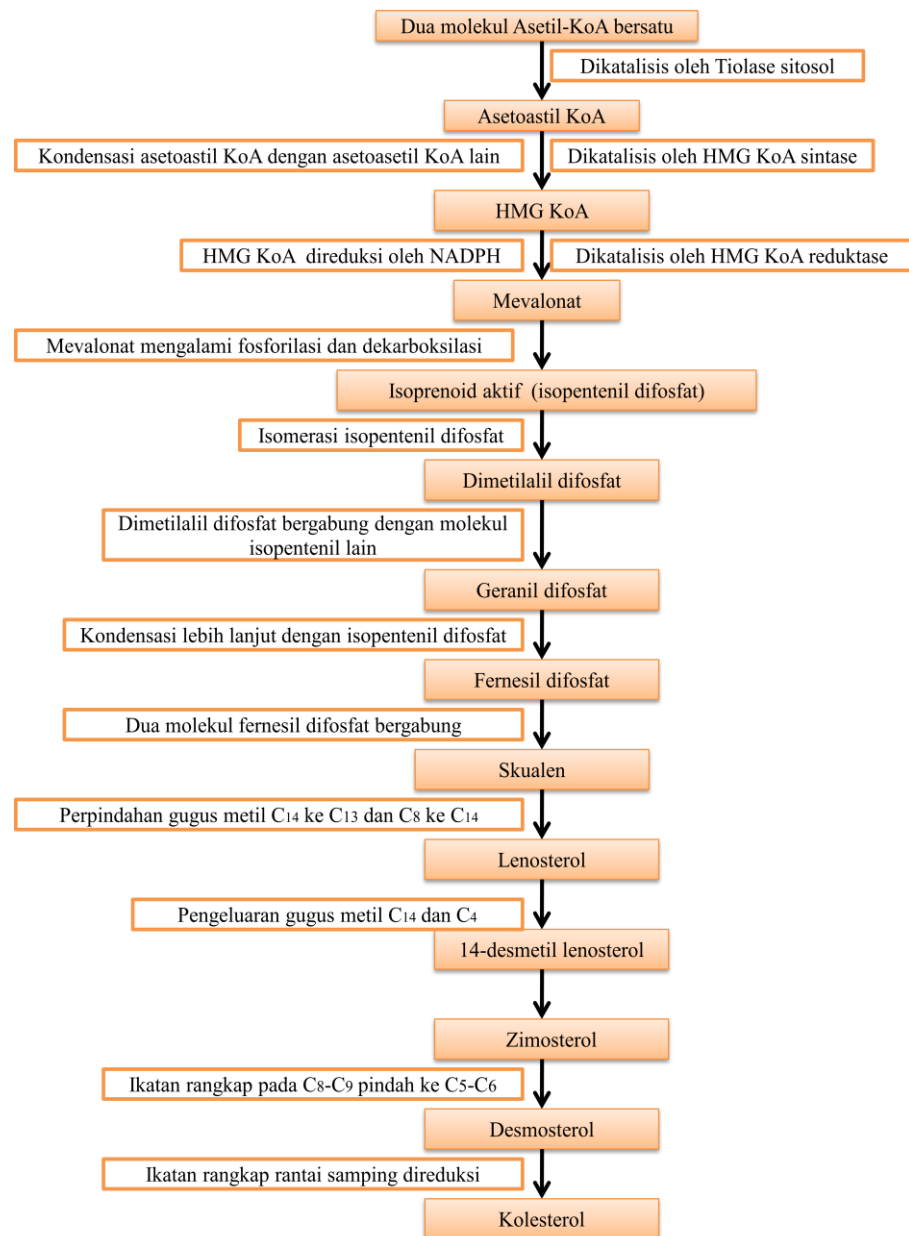
### b. Biosintesis Kolesterol

Kolesterol dibentuk melalui dua jalur, yaitu jalur eksogen dan jalur endogen. Pembentukan kolesterol yang diperoleh dari absorpsi setiap hari dari saluran pencernaan disebut sebagai kolesterol eksogen. Sedangkan kolesterol endogen adalah kolesterol yang dibentuk dalam sel tubuh. Jumlah kolesterol yang diperoleh dari jalur endogen lebih banyak dari pada melalui jalur eksogen (Guyton & Hall, 2014).

Biosintesis kolesterol endogen dapat dibagi menjadi lima tahap, yaitu sintesis mevalonat dari asetil-KoA; pembentukan unit isoprenoid; kondensasi enam unit isoprenoid untuk membentuk skualen; siklisasi skualen menghasilkan steroid induk berupa



lenosterol; pembentukan kolesterol dari lenosterol (Murray, *et. al.*, 2009). Biosintesis kolesterol dapat digambarkan melalui gambar berikut:



Gambar 2. Biosintesis Kolesterol (dikutip berdasarkan Murray, 2009).

c. Kontrol Sintesis Kolesterol oleh Pengaturan HMG KoA Reduktase

Peningkatan kolesterol yang dicerna setiap hari sedikit meningkatkan konsentrasi kolesterol plasma. Akan tetapi, bila kolesterol dicernakan, peningkatan konsentrasi kolesterol menghambat enzim terpenting untuk pembentukan kolesterol endogen, 3-hidroksi-3-metilglutaril (HMG) KoA reduktase, sehingga tersedia suatu sistem kontrol umpan balik intrinsik untuk mencegah peningkatan konsentrasi kolesterol plasma yang berlebihan (Guyton & Hall, 2014).

HMG-KoA reduktase di hati dihambat oleh mevalonat, produk langsung jalur tersebut, dan oleh kolesterol, produk utamanya. Kolesterol dan metabolit-metabolitnya menekan transkripsi HMG-KoA reduktase melalui pengaktifan faktor transkripsi *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP), protein pengikat elemen pengatur sterol). Selain mekanisme-mekanisme yang mengatur laju sintesis protein ini, aktifitas enzim juga dimodulasi secara lebih cepat melalui modifikasi pascatranslasi.

d. Faktor yang Mempengaruhi Keseimbangan Kolesterol di Jaringan

Keseimbangan kolesterol di jaringan dipengaruhi oleh berbagai faktor. Faktor tersebut terdiri dari faktor yang dapat dikendalikan dan faktor yang tidak dapat dikendalikan.

Secara umum pertambahan usia pada orang dewasa, aktifitas fisik cenderung menurun, masa tubuh tanpa lemak menurun, sedangkan jaringan lemak bertambah (Soetardjo, 2011). Tingkat

kolesterol serum total meningkat dengan bertambahnya umur. Pada pria peningkatan ini terhenti sekitar umur 45 sampai 50 tahun. Pada wanita, peningkatan terus tajam hingga umur 60 sampai 65 tahun (Suiraoaka, 2012).

Jenis kelamin juga akan mempengaruhi kadar kolesterol manusia. Hormon seks estrogen pada wanita diketahui dapat menurunkan kolesterol darah dan hormon seks pada pria yaitu androgen dapat meningkatkan kadar kolesterol darah (Fatimah, 2010). Penurunan kadar estrogen akibat menopause pada perempuan menyebabkan atropi jaringan, meningkatnya lemak perut, meningkatnya kolesterol dan lebih beresiko mengalami penyakit jantung (Krinke, 2002).

Hasil penelitian Le, *et. al.*, (2006) menunjukkan laki-laki pada umur 40-59 tahun beresiko 3,26 kali mengalami hiperkolesterolemia, resiko menurun saat umur  $\geq 60$  tahun menjadi 2,05 kali. Sedangkan pada perempuan resiko hiperkolesterolemia tertinggi pada umur  $\geq 60$  tahun, yaitu sebesar 3,19 kali.

Terdapat variasi kelainan genetik yang mempengaruhi cara tubuh memproduksi lipid. Beberapa orang mempunyai keturunan hiperkolesterolemia atau yang disebut sebagai hiperkolesterolemia familial. Kelainan autosomal dominan yang lazim ini mengenai kira-kira 1 dari 500 orang. Disebabkan oleh mutasi gena untuk reseptor LDL. Heterozigot menampakkan peningkatan konsentrasi kolesterol

plasma total 2 sampai 3 kali lipat yang berperan terhadap peningkatan kadar LDL. Pasien dengan dua gena reseptor LDL mutan (disebut *homozigot hiperkolesterolemia familial*) memiliki peningkatan kadar kolesterol LDL plasma 6 sampai 8 kali lipat (Isselbacher, *et. al.*, 2000).

Huyamun, *et.al.*, (2009) dalam penelitiannya mengenai hubungan indeks massa tubuh (IMT) pada umur dan jenis kelamin yang berbeda menunjukkan adanya hubungan linear antara kenaikan IMT dengan kejadian dislipidemia baik pada pria maupun wanita. Akan tetapi setelah usia 60 tahun, kejadian dislipidemia pada pria menurun, sedangkan pada wanita kejadian dislipidemia terus meningkat pada semua umur sesuai kategori IMT.

Berdasarkan hasil analisis data SKRT 2004, diketahui bahwa prevalensi kolesterol total  $\geq 200$ mg/dl pada orang dewasa tidak aktif (8,2%) lebih tinggi daripada yang aktif (5,2%). Orang dewasa yang tidak aktif memiliki resiko 1,5 kali dibandingkan yang aktif untuk mempunyai kadar kolesterol total  $\geq 200$  mg/dl (Pradono, *et.al.*, 2003).

Kelainan pada sistem endokrin juga dapat mengganggu keseimbangan kolesterol darah. Kekurangan hormon insulin atau hormon tiroid akan memicu peningkatan kolesterol dalam darah, sedangkan peningkatan hormon tiroid dapat memicu peningkatankatabolisme kolesterol sehingga kadar kolesterol akan turun (Guyton & Hall, 2014).

e. Pengangkutan Kolesterol

Kolesterol sangat larut dalam lemak tetapi hanya sedikit larut dalam air, sehingga untuk dapat beredar dalam darah kolesterol harus berikatan dengan partikel-partikel lipoprotein. Lipoprotein adalah molekul yang mengangkut kolesterol dalam bentuk bebas maupun ester, trigliserida, fosfolipid, yang berikatan dengan protein yang disebut apoprotein.

Lipoprotein memiliki dua bagian, yaitu inti yang terdiri dari trigliserida dan kolesterol ester yang tidak larut air dan bagian luarnya yang terdiri dari kolesterol bebas, fosfolipid, dan apoprotein. Lipoprotein dikelompokkan menjadi beberapa jenis berdasarkan berat jenisnya, yaitu :

1) Kilomikron

Kilomikron berasal dari penyerapan trigliserida dan lipid lain di usus halus. Kilomikron mengandung 86,2% trigliserida, 2% protein, 4% kolesterol, dan 7,8% fosfolipid. Lipoprotein ini bertugas mengangkut lemak dari usus halus menuju bagian tubuh yang memerlukan (Putra, 2014).

2) *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL)

VLDL berasal dari hati dan bertugas mengangkut trigliserida endogen dari tempat pembentukannya ke tempat yang membutuhkan. VLDL mengandung 10% protein, 50,4%

trigliserida, 20,7% kolesterol, 18% fosfolipid, dan 0,9% asam lemak bebas (Putra, 2014).

3) *Low Density Lipoprotein (LDL)*

LDL merupakan tahap akhir metabolisme VLDL. LDL adalah kendaraan untuk membawa kolesterol dan kolesterol ester dari hati ke sel, termasuk sel-sel endotel pembuluh darah. LDL mengandung 21% protein, 10,3% trigliserida, 45,8% kolesterol, 22% fosfolipid, dan 0,9% asam lemak bebas (Putra, 2014).

4) *High Density Lipoprotein (HDL)*

HDL berperan pada metabolisme VLDL dan kilomikron. HDL merupakan lipoprotein yang berperan dalam pengangkutan kolesterol dari sel menuju ke hati untuk dieliminasi. HDL memiliki komposisi sedikit kolesterol dan banyak sekali protein. HDL mengandung 57% protein, 5,6% trigliserida, 15% kolesterol, 19,8% fosfolipid, dan 2,6% asam lemak bebas (Putra, 2014).

f. Kolesterol Total

Kolesterol total adalah jumlah seluruh kolesterol yang ada di dalam darah. Menurut rumus yang disusun oleh Dr. Friedewald, Dr. Levy, dan Dr. Fredrikson, kolesterol total adalah hasil penjumlahan dari tiga komponen, yaitu HDL, LDL, dan VLDL. Besarnya VLDL dapat diketahui dari perhitungan kadar trigliserida darah dibagi 5 (Putra, 2014).

### 3. Tanaman Kersen (*Muntingia calabura* L. )

#### a. Klasifikasi Tanaman

Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Malvales
Suku	: Tiliaceae
Marga	: Muntingia
Jenis	: <i>Muntingia calabura</i> L.

Nama umum / dagang : Talok

Nama daerah : Indonesia : Cer (Jakarta), Talok (Jawa),  
Kersen (Sunda), Baleci (Lumajang) ;  
Malaysia : Krukup siam ; Thailand :  
Takhap farang ; Laos : Takhab ; Inggris :  
Cherry (Anonim, 2011 dalam Hakim,  
2012;Kosasih *et.al.*, 2013).

#### b. Deskripsi Tanaman

Tanaman kersen adalah jenis pepohonan yang tumbuh sepanjang tahun. Tinggi dari pohon kersen  $\pm$  10 m. Batang pohon kersen adalah jenis batang berkayu yang tegak membulat, berwarna cokelat keputihan serta ditumbuhi rambut halus. Percabangan dari batang kersen berbentuk simpodial (percabangan tumbuhan antara batang pokok dengan percabangannya sulit dibedakan). Pohon kersen

memiliki akar berjenis tunggang yang berwarna putih kotor (Anonim, 2011 dalam Hakim,2012).

Tanaman kersen memiliki daun berwarna hijau. Tipe daun kersen adalah tunggal lonjong yang tumbuh berselang-seling. Daun kersen memiliki panjang 6-10 cm dan lebar 2-4 cm. Bagian ujung dan pangkal daun berbentuk runcing. Pertulangan pada daun kersen bertipe menyirip. Permukaan bawah daun kersen berbulu (Anonim, 2011 dalam Hakim,2012).

Bunga kersen adalah jenis bunga tunggal yang berkelamin dua. Bunga kersen tumbuh di ketiak daun. Mahkota pada bunga kersen berbentuk lonjong dan berwarna putih. Bunga kersen mempunyai benang sari yang panjangnya  $\pm 0,5$  cm, berwarna kuning. Pada umumnya hanya satu dua bunga yang menjadi buah dalam tiap berkasnya (Anonim, 2011 dalam Hakim,2012).

Buah kersen merupakan jenis buah buni (buah berdaging) yang berbentuk bulat dengan diameter  $\pm 1$  cm. Warna buah kersen yang sudah matang adalah merah. Di dalam buah kersen terdapat biji bulat yang berukuran kecil. Biji buah kersen berwarna putih kekuningan (Anonim, 2011 dalam Hakim,2012).

#### c. Kandungan Kimia Tanaman

Daun talok mengandung kelompok senyawa atau ligan antara lain flavonoid, triterpenes, tanin, alkaloids, dan saponin yang menunjukkan aktivitas antioksidan (Zakariaet. al., 20014). Secara



kualitatif diketahui bahwa senyawa yang dominan dalam daun talok adalah flavonoid (Zakaria *et. al.*, 2007).

d. Manfaat Tanaman

Beberapa penelitian pra klinik tentang manfaat tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.) dalam pengobatan beberapa penyakit telah banyak dilakukan karena kandungan kimia pada tanaman ini. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil bahwa infundasi (ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur 90° C selama 15 menit) daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dapat digunakan sebagai analgetik atau penghilang nyeri (Danugroho & Widyaningrum, 2014).

Isnarianti *et. al.*, (2013) melakukan penelitian yang menyimpulkan bahwa ekstrak daun kersen konsentrasi 10 % dapat menghambat aktivitas enzim glukosiltransferase (GTF) *Streptococcus mutans*. Flavonoid dapat melepaskan energi transduksi terhadap membran sitoplasma bakteri serta menghambat motilitas bakteri (Koo, 2002).

Di dalam ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terdapat senyawa bioaktif yakni flavonoid yang memberikan pengaruh signifikan terhadap penurunan derajat eritema dalam proses inflamasi pada marmut dengan luka bakar derajat dua dangkal (Ibad, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Sulistyowti, *et al.*,(2009) memperoleh hasil pemberian ekstrak ethanol daun kersen secara oral

pada tikus putih jantan hiperurikemia mampu menurunkan kadar asam urat serum secara nyata. Dosis ekstrak ethanol daun kersen yang paling efektif untuk menurunkan kadar asam urat serum tikus putih jantan hiperurikemia adalah 182 mg/ 200 g BB/ hari.

Pramono dan Santoso (2014) melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah kersen 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, 400 mg/kg BB pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dengan induksi diabetes yang dilakukan selama 2 minggu. Kesimpulan hasil penelitian tersebut adalah pemberian ekstrak buah kersen dosis 100 mg/kg BB berpengaruh secara signifikan menurunkan kadar gula darah ( $p < 0,05$ ).

e. Ekologi dan Penyebaran Tanaman

Tanaman kersen berasal dari Amerika tropis (Meksiko Selatan, Karibia sampai Peru dan Bolivia). Pada abad ke-19, tanaman kersen dibawa masuk ke Filipina hingga tersebar di seluruh kawasan Asia, termasuk Indonesia. Di Indonesia, tanaman kersen tersebar di Pulau Sumatera, Jawa dan Kalimantan (Kosasih *et. al.*, 2013).

4. Simplisia, Ekstrak, dan Ekstraksi

Simplisia adalah bahan alamiah berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman yang digunakan sebagai obat dan belum mengalami pengolahan atau mengalami pengolahan secara sederhana serta belum merupakan zat murni kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang

telah dikeringkan. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau isisel yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tanamannya dan belum merupakan zat kimia murni (Direktorat OAI, 2010).

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan penyari simplisia menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung. Sebagai cairan penyari digunakan air, eter, etanol, atau campuran etanol dan air (Direktorat OAI, 2010).

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak larut dengan pelarut cair. Di dalam berbagai simplisia terdapat senyawa aktif yang dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, dan lain-lain. Dengan mengetahui senyawa aktif yang terkandung di dalam simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Dirjen POM, 2000).

Cairan pelarut yang digunakan dalam proses pembuatan ekstrak adalah pelarut yang baik (optimal) untuk senyawa kandungan yang berkhasiat atau yang aktif, dengan demikian senyawa tersebut dapat dipisahkan dari bahan dan dari senyawa kandungan lainnya, serta ekstrak hanya mengandung sebagian besar senyawa kandungan yang diinginkan (Dirjen POM, 2000).

Pada prinsipnya cairan pelarut harus memenuhi syarat kefarmasian atau dalam perdagangan dikenal dengan kelompok spesifik “

*pharmaceutical grade*". Sampai saat ini berlaku aturan bahwa pelarut yang diperbolehkan adalah air dan alkohol (etanol) serta campurannya (Dirjen POM, 2000).

Menurut (Dirjen POM, 2000), metode ekstraksi menggunakan pelarut dibagi menjadi dua cara, yaitu cara dingin dan cara panas.

#### a. Cara Panas

##### 1) Maserasi

Meserasi adalah proses pengekstrakan simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik artinya dilakukan pengadukan yang kontinu (terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya (Dirjen POM, 2000).

Prinsip maserasi penyarian zat aktif dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari yang sesuai selama tiga hari pada temperatur kamar, terlindung dari cahaya. Cairan penyari akan masuk ke dalam sel melewati dinding sel. Isi sel akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam sel dengan di luar sel. Larutan yang konsentrasinya tinggi akan terdesak keluar dan diganti oleh cairan penyari yang

konsentrasinya rendah. Dengan kata lain terjadi proses difusi. Peristiwa tersebut berulang sampai terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel. Selama proses maserasi dilakukan pengadukan dan penggantian cairan penyari setiap tiga hari sekali. Endapan yang diperoleh dipisahkan dan filtratnya dipekatkan (Dirjen POM, 2000).

## 2) Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/ penampungan ekstrak), yang dilakukan terus-menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Dirjen POM, 2000).

## b. Cara Dingin

### 1) Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya. Ekstraksi dilakukan selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendinginan balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama hingga 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna (Dirjen POM, 2000).

## 2) Soxhlet

Soxhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru. Umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Dirjen POM, 2000).

## 3) Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan (kamar). Secara umum dilakukan pada temperatur 40-50°C (Dirjen POM, 2000).

## 4) Infus

Infusa adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98°C ) selama waktu tertentu (15-20 menit) (Dirjen POM, 2000).

## 5) Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama dan temperatur sampai titik didih air, yaitu selama  $\geq 30$  menit pada suhu 90-100°C (Dirjen POM, 2000).

## 5. Flavonoid

Senyawa antioksidan adalah senyawa pemberi elektron (*electron donor*) yang mampu menangkal atau meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktifitas oksidan tersebut bisa dihambat. Keseimbangan oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan berfungsinya sistem imunitas tubuh (Winarsi, 2011).

Secara umum, antioksidan dikelompokkan menjadi 2, yaitu antioksidan enzimatis dan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis misalnya superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathion peroksidase. Antioksidan non-enzimatis masih dibagi lagi menjadi 2 golongan, yaitu :

- a. Antioksidan larut air, seperti asam askorbat, asam urat, protein pengikat logam, dan protein pengikat heme.
- b. Antioksidan larut lemak, seperti –tokoferol, karotenoid, flavonoid, quinon, dan bilirubin (Winarsi, 2011).

Flavonoid merupakan sekelompok besar senyawa polifenol tanaman yang terkandung dalam berbagai sayuran dan buah-buahan. Konsentrasi yang lebih tinggi berada pada daun dan kulit kupasannya dibandingkan dengan jaringan yang lebih dalam (Winarsi, 2011). Flavonoid adalah antioksidan yang mampu menurunkan kadar kolesterol darah dan dapat menghambat sintesis kolesterol melalui inhibitor HMG KoA reduktase (Siregar, 2015).

## 6. Terapi Hiperkolesterolemia, Simvastatin

Prinsip utama pada pengobatan hiperkolesterolemia adalah diet rendah kolesterol, olah raga secara teratur dan mengatur cara hidup sehat (Kemenkes, 2014). Jika semua intervensi nonfarmakologis tersebut tidak berhasil, maka dapat dikombinasikan dengan diberikan terapi berupa obat – obatan.

Simvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang sering digunakan untuk terapi farmakologi hiperkolesterolemia. Statin berperan sebagai penghambat kompetitif 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) reduktase (Sukandar, *et. al.*, 2009). HMG KoA reduktase adalah enzim yang berperan dalam mengkatalisis proses perubahan HMG-KoA menjadi mevalonate pada tahap awal biosintesis kolesterol (Katzung, 1997).

Penghambatan reduktase secara nyata menyebabkan peningkatan afinitas reseptor LDL. Efek ini akan meningkatkan kecepatan katabolisme LDL dan ekstraksi prekursor LDL hati (sisa VLDL), sehingga dapat mengurangi persediaan LDL plasma (Katzung, 1997). LDL adalah kendaraan untuk membawa kolesterol dan ester kolesterol ke banyak jaringan (Murray, *et. al.*, 2009 ).

Ketika digunakan sebagai terapi tunggal, statin merupakan agen penurun kolesterol total dan LDL yang paling poten dan ditoleransi paling baik. Kolesterol total dan LDL direduksi hingga 30% atau lebih dalam dosis yang berhubungan dengan penggunaan ketika ditambahkan terapi



makanan (Sukandar, *et. al.*, 2009). Selama pengobatan dapat terjadi penurunan sedang trigliserida plasma dan peningkatan ringan kadar HDL kolesterol.

Dosis simvastatin adalah 10-40 mg sekali sehari pada malam hari (PIONAS, 2015). Beberapa efek samping yang bisa timbul dari konsumsi statin adalah konstipasi yang terjadi pada kurang dari 10% pasien, peningkatan kadar aminotransferase dalam serum (terutama alanine aminotransferase) yang menjadi pertanda toksisitas hati, peningkatan kadar kreatinin kinase, terjadi ruam kulit, timbul rangsangan gatal, nyeri kepala, lelah, gangguan tidur, nyeri otot, kejang otot, miopati, dan rhabdomyolisis yang jarang terjadi (Sukandar, *et. al.*, 2009).

Kontraindikasi pengonsumsi statin adalah apabila terjadi penyakit hati, kolestasis, miopati, kehamilan, dan menyusui. Efek yang timbul dari interaksi statin dengan obat lain adalah penguat efek antikoagulan oral pada pemberian bersama dengan digoksin; peningkatan resiko suatu miopati atau rhabdomyolisis pada pemberian bersama dengan immunosupresan, fibrat, asam nikotinat, eritromisin (Sukandar, *et. al.*, 2009).

## 7. Hewan Uji

Tikus (*Rattus norvegicus*) adalah hewan yang relatif sehat, mudah dipelihara sehingga banyak digunakan sebagai hewan uji dalam berbagai penelitian. Tikus jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih

stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus betina. Tingginya kadar estrogen pada tikus betina daripada tikus jantan dapat mempengaruhi metabolisme kolesterol plasma. Tikus putih jantan memiliki metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan tikus betina (Malole & Sri, 1989 dalam Fauzana, 2015).

Tikus jantan jarang berkelahi seperti mencit jantan. Ukuran tikus putih lebih besar dibandingkan dengan mencit, sehingga untuk percobaan laboratorium, tikus putih lebih menguntungkan daripada mencit. Tikus putih relatif lebih resisten terhadap infeksi. Tikus ini mempunyai sifat tenang dan tidak terlalu bersifat fotofobik seperti halnya mencit (Harmita & Maksum, 2004 dalam Fauzana, 2015).

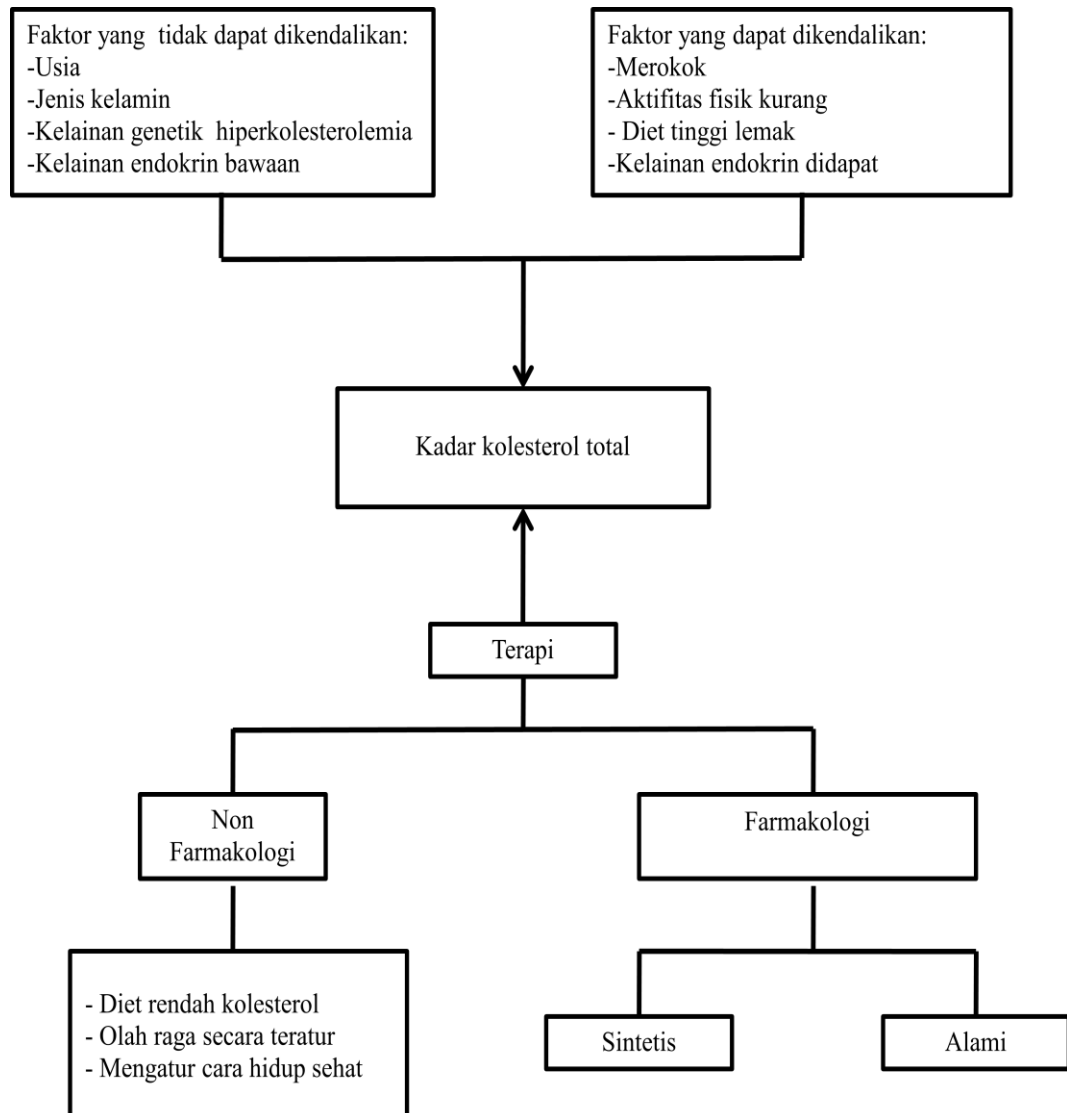
Penggunaan tikus wistar jantan sebagai hewan uji pada penelitian mengenai ekstrak tanaman untuk memperbaiki profil lipid telah banyak dilakukan. Tikus (*Rattus Norvegicus*) wistar jantan pada pengujian ekstrak ethanol buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) untuk memperbaiki profil lipid dilakukan oleh Indriasari (2012). Penelitian Vanessa, *et. al.*, (2014) mengenai pemanfaatan minuman serbuk instan kayu manis (*Cinnamomum burmanii* BI.) untuk menurunkan kadar kolesterol total darah juga menjadikan tikus (*Rattus norvegicus*) putih sebagai hewan uji.

## 8. Induksi Hiperkolesterolemia

Membuat kondisi hiperkolesterolemia pada tikus dapat menggunakan kombinasi pakan kuning telur ayam mentah dan propylthiouracil (PTU). Kuning telur ayam merupakan bahan makanan yang tinggi lemak. Pemberian pakan tinggi lemak dan asam lemak dapat menekan pembentukan reseptor LDL, sehingga kadar kolesterol dalam darah menjadi tinggi (Grundy, 1991). PTU adalah antitiroid yang dapat merusak kelenjar tiroid dan dapat menghambat pembentukan hormon tiroid (Kasim, 2006). Hiperkolesterolemia merupakan karakteristik dari hipotiroidisme.

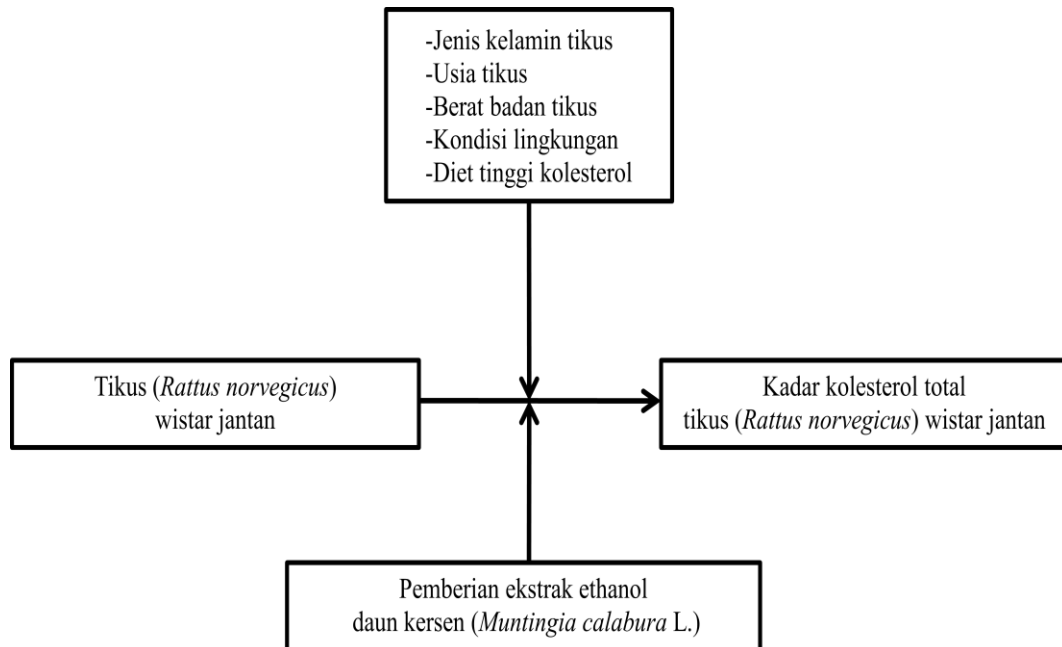
Dalam penelitian yang dilakukan oleh Kartikasari (2015), induksi hiperkolesterolemia pada tikus menggunakan kuning telur ayam mentah 1 mg/kgBB/hari dan PTU 12,5 mg/kgBB/hari. Penelitian yang dilakukan oleh Retnaningalihet. *al.*, (2015), induksi dislipidemia pada tikus wistar menggunakan kuning telur ayam dan PTU dosis 2 mg/kg BB/hari dengan cara sonde per oral selama dua minggu.

## B. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori (Setiati, 2009 ;Kemenkes, 2014)

### C. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

### D. Hipotesis

Pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan dosis optimal dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia.

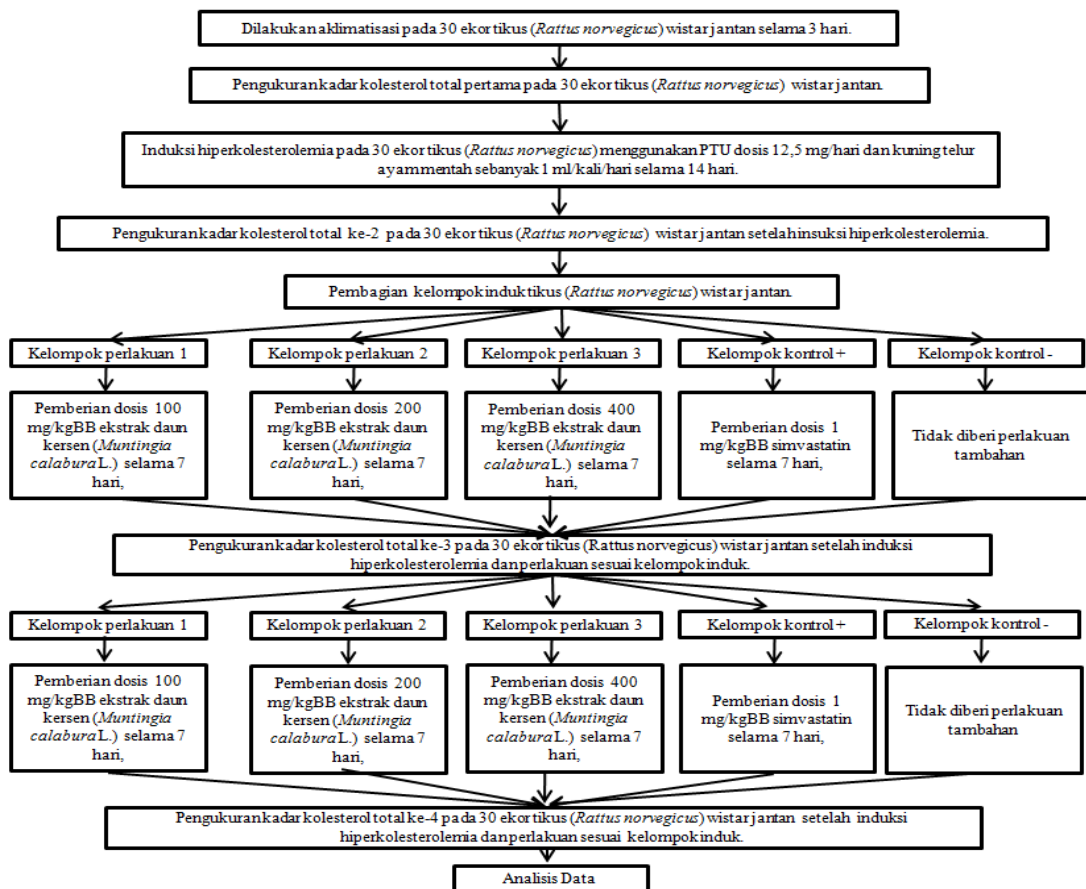
## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### A. Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah *eksperimental laboratories* guna mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ethanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar kolesterol total tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan hiperkolesterolemia. Desain penelitian ini adalah *pre post test control group design*.

#### B. Alur Penelitian



Gambar 5. Alur penelitian

### C. Populasi dan Sampel Penelitian

#### 1. Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan dengan berat  $\pm 200$  gram yang berusia 3-4 bulan.

#### 2. Sampel

Perhitungan jumlah sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus Federer, yaitu  $(t-1)(n-1) \geq 15$ , di mana  $t$  adalah jumlah kelompok induk dan  $n$  adalah jumlah hewan uji tiap kelompok induk. Jumlah kelompok induk dalam penelitian ini adalah 5 (terdiri dari 3 kelompok perlakuan dan 2 kelompok kontrol) maka  $t = 5$ ,  $(5-1)(n-1) \geq 15$  sehingga diperoleh  $n \geq 5$ .

Berdasarkan hasil perhitungan di atas, jumlah minimal sampel tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan dalam penelitian ini adalah 5 ekor per kelompok induk. Untuk mengantisipasi adanya kemungkinan *drop out* maka ditambahkan 1 ekor tikus wistar jantan pada tiap kelompok induk. Jumlah kelompok induk adalah 5, maka jumlah tikus wistar seluruhnya adalah 30 ekor yang dikelompokkan secara random.

### D. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium farmakologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, dan Pusat Studi Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada. Waktu penelitian dimulai dari bulan Juli 2016 hingga November 2017.

#### E. Variabel Penelitian

Variabel pada penelitian ini diklasifikasikan menjadi 3 yaitu :

1. Variabel bebas : ekstrak ethanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai terapi pada kelompok perlakuan dan obat simvastatin sebagai terapi pada kelompok kontrol positif.
2. Variabel tergantung : kadar kolesterol total tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan hiperkolesterolemia.
3. Variabel terkontrol : jenis kelamin tikus, usia tikus, berat badan tikus, diet tinggi kolesterol, dan kondisi lingkungan.

#### F. Definisi Operasional

1. Ekstrak ethanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) adalah ekstrak yang diperoleh dengan cara maserasi menggunakan pelarut ethanol. Dosis ekstrak daun kersen yang diberikan pada penelitian ini adalah 100mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB.
2. Kadar kolesterol total adalah jumlah kolesterol LDL, kolesterol HDL dan 1/5 trigliserida yang diukur dengan metode CHOD-PAP (enzymatic photometric test). Kadar kolesterol total normal tikus wistar jantan adalah 40-130 mg/dL (Malole & Sri, 1989 dalam Fauzana, 2015).



3. Tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan adalah spesies tikus yang berusia 3-4 bulan dengan berat badan  $\pm$  200 gram. Jumlah hewan uji dalam penelitian ini adalah 30 ekor.
4. Hiperkolesterolemia adalah kondisi peningkatan kadar kolesterol total pada tikus setelah pemberian induksi PTU dan diet tinggi lemak.
5. Induksi hiperkolesterolemia dengan PTU dalam penelitian ini adalah menggunakan dosis 12,5 mg/hari dalam 1 kali pemberian.
6. Induksi diet tinggi lemak adalah dengan memberikan pakan kuning telur ayam mentah 1 ml/hari/kali dalam 1 kali pemberian.
7. Simvastatin adalah obat yang digunakan sebagai terapi hiperkolesterolemia. Kelompok kontrol positif dalam penelitian ini menggunakan simvastatin dengan dosis 1 mg/kgBB/hari.
8. Kontrol negatif adalah kelompok tikus yang diinduksi hiperkolesterolemia tanpa diberi perlakuan lain.

## G. Alat dan Bahan Penelitian

### 1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *grinding*, oven, saringan penyerbuk, timbangan, gelas dan tabung ukur, pengaduk, kain flanel, kertas saring, tabung erlenmeyer 500 mL, corong, wadah toples, Vacuum Rotary Evaporator, cawan porselin, kemasan untuk penyimpanan ekstrak, timbangan hewan uji, kandang hewan uji, wadah makan dan minum hewan uji, sonde lambung, spuit, pipet

ukur, tabung mikrohematokrit, kertas label, spidol, referigator, Spectrophotometer (micolab type 300).

## 2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun kersen (*Muntingia calabura* L.), ethanol 96%, es batu, tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan, sekam, pakan standar (pelet), aquades, simvastatin, kuning telur ayam mentah, PTU, dan reagen kolesterol.

## H. Persiapan Penelitian

1. Melakukan identifikasi daun kersen yang akan digunakan sebagai bahan uji dalam penelitian ini.
2. Membuat ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan cara maserasi.

Pada awal proses pembuatan ekstrak, daun kersen segar dianginkan. Setelah kering, daun kersen ditumbuk kemudian dihaluskan menggunakan *grinding* hingga menjadi serbuk. Serbuk daun kersen sebanyak 150 gram dilarutkan dengan ethanol 96% sebanyak 600 mL. Perbandingan larutan ethanol dengan serbuk daun kersen adalah 4:1. Hasil campuran tersebut kemudian diendapkan selama 7 hari. Campuran serbuk daun kersen dan larutan ethanol diaduk menggunakan sendok pengaduk setiap hari pada suhu ruang. Selanjutnya campuran disaring menggunakan kain flanel. Hasil saringan dari kain flanel selanjutnya disaring lagi menggunakan kertas saring. Tahap selanjutnya adalah evaporasi yang

bertujuan untuk memisahkan hasil ekstrak yang diperoleh dari pelarut ethanol. Hasil ekstrak kemudian dibuat larutan stok.

### 3. Persiapan dan Pemeliharaan Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar Jantan

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan sehat berusia 3-4 bulan dengan berat  $\pm 200$  gram. Tikus wistar diaklimatisasi selama 3 hari, diberi pakan pelet dan air minum setiap hari. Aklimatisasi dilakukan supaya tikus wistar dapat beradaptasi pada lingkungan yang baru. Semua tikus wistar diberi tanda pengenal pada bagian ekor. Tikus wistar dipelihara dalam kandang bertutupkan kawat yang diberi sekam. Pembersihan kandang tikus wistar dilakukan setiap tiga hari sekali.

### 4. Melakukan induksi hiperkolesterolemia

Tikus wistar jantan menggunakan propylthiouracil (PTU) dan kuning telur ayam mentah. Dosis PTU yang digunakan adalah 12,5 mg/kgBB/hari. Kuning telur ayam mentah diberikan sebanyak 1 ml/kali/hari.

### 5. Membuat larutan stok bahan uji

Ekstrak ethanol daun kersen dengan menimbang ekstrak ethanol daun kersen sebanyak 500 mg kemudian dilarutkan dalam 100 ml aquades sehingga didapatkan konsentrasi larutan stok 5 mg/ml. Dosis yang diberikan pada penelitian ini adalah 100mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB.

## 6. Pembuatan suspensi simvastatin

Membuat larutan stok simvastatin dengan melarutkan 2 tablet simvastatin 10 mg dalam 100 ml aquades sehingga didapat larutan stok simvastatin 0,2 mg/ml. Dosis simvastati yang digunakan pada penelitian ini adalah 1 mg/kgBB/hari.

### I. Pelaksanaan pengujian tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan

Penelitian ini akan menguji 30 ekor tikus wistar jantan. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok induk, yaitu :

- a. Kelompok P1, keenam tikus dalam kelompok ini mendapatkan perlakuan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) 100 mg/kgBB.
- b. Kelompok P2, keenamtikus dalam kelompok ini mendapatkan perlakuan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) 200 mg/kgBB.
- c. Kelompok P3, keenam tikus dalam kelompok ini mendapatkan perlakuan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) 400 mg/kgBB.
- d. Kelompok K (+), keenam tikus dalam kelompok ini mendapatkan perlakuan larutan simvastatin 1 mg/kgBB/hari.
- e. Kelompok K (-), keenam tikus dalam kelompok ini tidak mendapat perlakuan tambahan selain induksi hiperkolesterolemia.

Tabel 2. Pengelompokan perlakuan berdasarkan hari

Hari 1-3	•Aklimatisasi
Hari 4	•Cek kadar kolesterol sebelum induksi hiperkolesterolemia
Hari 4-17	•Induksi hiperkolesterolemia, berupa:

	PTU Kuning telur ayam mentah
Hari 18	•Cek kadar kolesterol setelah induksi hiperkolesterolemia
Hari 18-24	•Induksi hiperkolesterolemia, berupa: PTU Kuning telur ayam mentah •Perlakuan : kelompok ekstrak daun kersen, kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif
Hari 25	•Cek kadar kolesterol setelah 7 hari perlakuan sesuai kelompok induk
Hari 25-31	•Induksi hiperkolesterolemia, berupa: PTU Kuning telur ayam mentah •Perlakuan: kelompok ekstrak daun kersen, kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif
Hari 32	• Cek kadar kolesterol setelah 14 hari perlakuan sesuai kelompok induk

#### J. Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah Tikus

Pengambilan darah menggunakan tabung mikrohematokrit dengan cara pengambilan sampel dari vena orbita tikus. Darah yang diambil sekitar 0,4 ml kemudian dimasukkan ke dalam eppendorf dan didiamkan selama satu jam. Darah dalam eppendorf selanjutnya disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 4000 rpm. Dari hasil sentrifugasi diperoleh 2 lapisan, yaitu serum dan endapan. Serum diambil menggunakan pipet sebanyak 5 µl kemudian dimasukkan ke dalam tabung yang telah diisi reagen kolesterol sebanyak 100 µl. Selanjutnya serum dan reagen kolesterol dihomogenkan dan diinkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C. Kemudian kadar kolesterol diukur

menggunakan metodeenzymaticphotometric test Cholesterol Oxidase – Para Aminophenazone (CHOD-PAP).

#### K. Analisis Data

Data hasil pengukuran kadar kolesterol tikus wistar dianalisis menggunakan uji statistik dengan bantuan SPSS versi 16. Uji statistik yang dilakukan adalah uji normalitas dengan *Shapiro Wilk* dan *Wilcoxon*, uji homogenitas dengan uji *Levene*, uji kadar kolesterol total sesudah pemberian pakan hiperkolesterolemia dan pemberian simvastatin serta sesudah diberi diet tinggi lemak dan pemberian ekstrak ethanol daun kersen dengan uji *One Way ANOVA* dan *Paired Sample T Test*.

## BAB IV

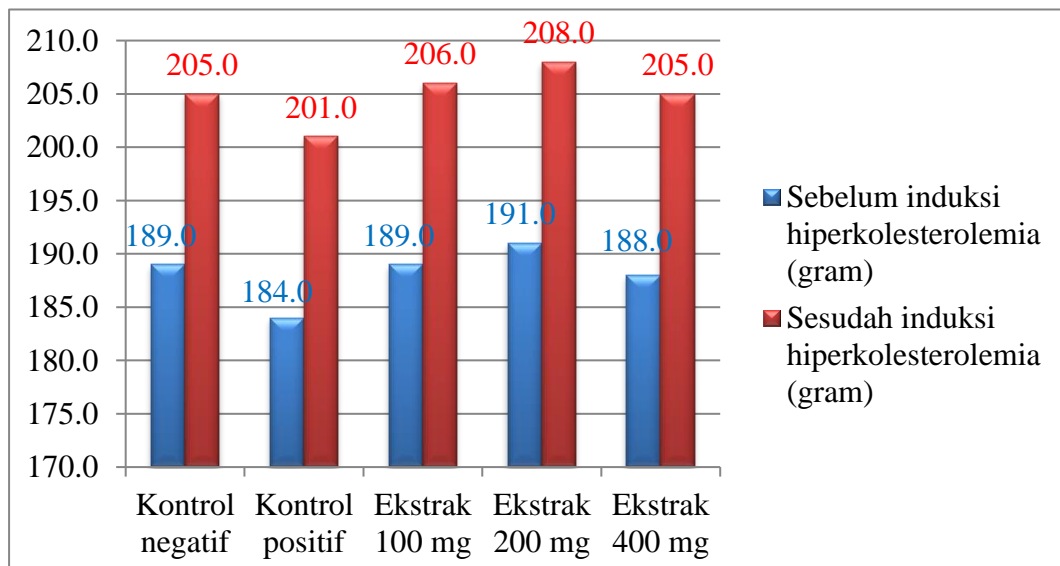
### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil

##### 1. Karakteristik Hewan Uji

##### a) Berat Badan Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Induksi Hiperkolesterol Selama 2 Minggu

Dalam penelitian ini digunakan 30 ekor tikus wistar jantan sebagai hewan uji. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok penelitian. Dilakukan pengukuran berat badan hewan uji sebelum dan sesudah induksi hiperkolesterol selama 2 minggu. Hasil pengukuran berat badan hewan uji disajikan dalam gambar 6.



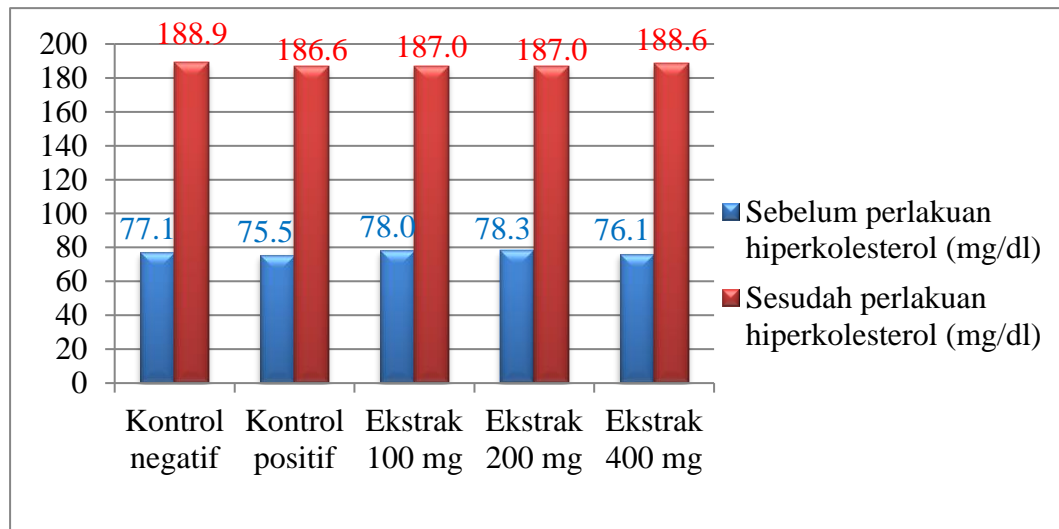
Gambar 6.  
Rerata Berat Badan Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Induksi Hiperkolesterol

Rerata berat badan hewan uji mengalami kenaikan sesudah induksi hiperkolesterol selama 2 minggu. Kenaikan berat badan berkisar dari 16 gram sampai 17 gram. Uji kemaknaan terhadap kenaikan berat badan hewan uji dilakukan dengan uji *Wilcoxon Test* dengan nilai probabilitas jika  $p < 0,05$  artinya terdapat perbedaan bermakna antara 2 kelompok dependen, sedangkan jika  $p > 0,05$  artinya tidak terdapat perbedaan bermakna antara 2 kelompok dependen. Hasil pengujian data berat badan hewan uji menunjukkan terdapat kenaikan berat badan yang bermakna ( $p = 0,00$ ) pada semua hewan uji.

b) Kolesterol Total Tikus Sebelum dan Sesudah Induksi Hiperkolesterol Selama 2 Minggu

Pengukuran kadar kolesterol total hewan uji sebelum induksi hiperkolesterol dan sesudah induksi hiperkolesterol selama 2 minggu diukur guna mengetahui keseragaman kadar kolesterol hewan uji. Hasil uji rerata kolesterol total hewan uji sebelum dan sesudah induksi hiperkolesterol disajikan dalam gambar 7.



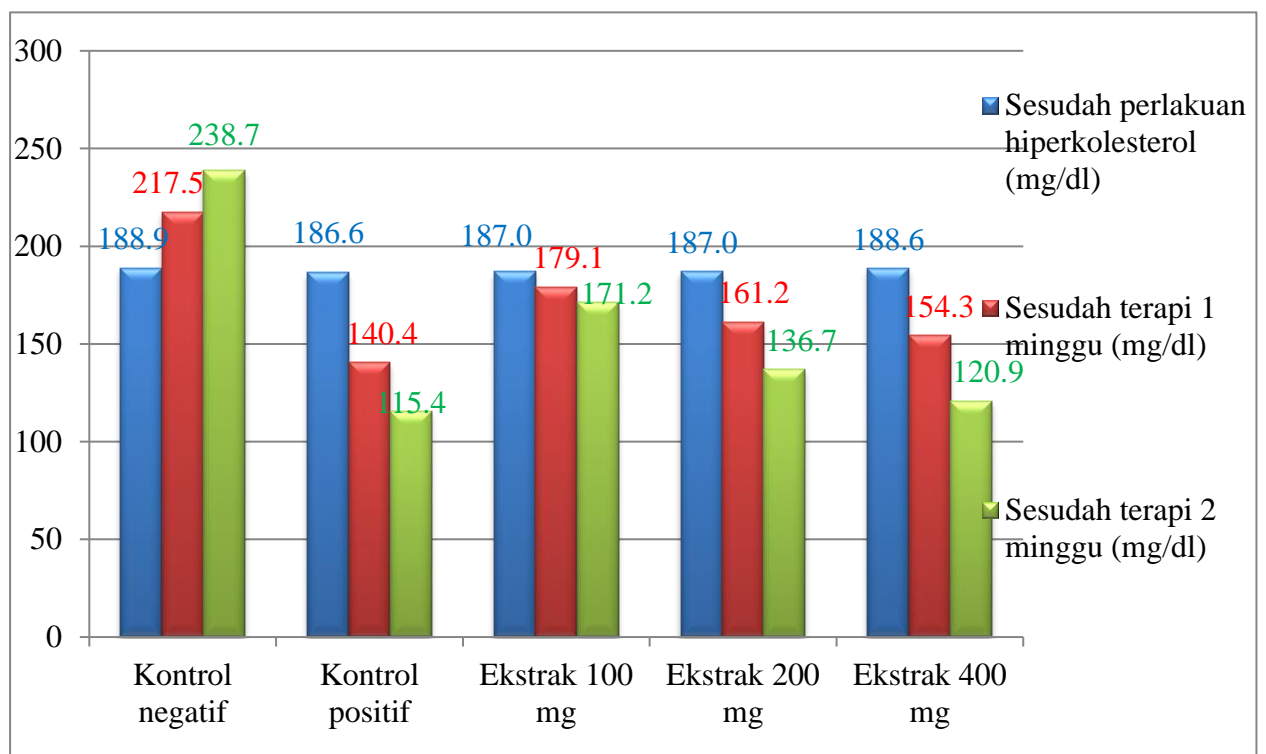


Gambar 7.  
Rerata Kadar Kolesterol Total Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Induksi Hiperkolesterol

Rerata kadar kolesterol total hewan uji mengalami kenaikan sesudah induksi hiperkolesterol selama 2 minggu. Kenaikan kadar kolesterol total berkisar dari 109,01 mg/dl sampai 112,48 mg/dl. Uji kemaknaan terhadap kenaikan kadar kolesterol total hewan uji dilakukan dengan uji *Paired Sampel T Test*. Uji kemaknaan berdasarkan nilai probabilitas jika  $p < 0,05$  artinya terdapat perbedaan bermakna antara 2 kelompok dependen, sedangkan jika  $p > 0,05$  artinya tidak terdapat perbedaan bermakna antara 2 kelompok dependen. Hasil pengujian menunjukkan terdapat kenaikan kadar kolesterol total hewan uji yang bermakna ( $p = 0,00$ ) sesudah induksi hiperkolesterol selama 2 minggu.

## 2. Efektivitas Ekstrak Daun Kersen terhadap Kadar Kolesterol Total Hewan Uji

Pemberian perlakuan yang berbeda sesuai kelompok dilakukan setelah hewan uji diinduksi hiperkolesterol selama 2 minggu. Pengukuran kadar kolesterol total hewan uji dilakukan sesudah induksi hiperkolesterol, sesudah terapi 1 minggu dan sesudah terapi 2 minggu untuk mengetahui pengaruh jenis terapi dan lama terapi terhadap kadar kolesterol total hewan uji. Hasil pengujian rerata kolesterol total hewan uji sebelum dan sesudah terapi disajikan dalam gambar 8.



Gambar 8.  
Rerata Kadar Kolesterol Total Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Terapi

Gambar 8 menunjukkan pada kelompok kontrol negatif yang tidak mendapat terapi antihiperkolesterol terus mengalami kenaikan kadar

kolesterol total. Pada kelompok yang diberi terapi berupa simvastatin maupun ekstrak mengalami penurunan kadar kolesterol total yang bervariasi setelah terapi 1 minggu dan 2 minggu.

Untuk mengetahui kemaknaan terhadap perbedaan kadar kolesterol total antar kelompok (kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak 100 mg, ekstrak 200 mg, dan ekstrak 400 mg) dilakukan uji multipel komparasi menggunakan uji *One Way Anova*. Analisis komparasi untuk data kolesterol total sesudah terapi 1 minggu menggunakan uji lanjutan *Tukey* karena data tidak berbeda bermakna. Analisis komparasi data kolesterol total sesudah terapi 2 minggu menggunakan uji lanjutan *Tamhane* karena data berbeda bermakna. Uji signifikansi perbedaan berdasarkan nilai probabilitas jika  $p > 0,05$  artinya tidak terdapat perberbedaan bermakna antar 2 kelompok independen, sedangkan jika  $p < 0,05$  artinya terdapat perberbedaan bermakna antar 2 kelompok independen.

Hasil pengujian *Tukey* pada data pengukuran sesudah terapi 1 minggu menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif memiliki kadar kolesterol total lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak ( $p=0,00$ ). Kelompok kontrol positif memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok ekstrak ( $p=0,00$ ). Kelompok ekstrak 100 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negative ( $p=0,00$ ), serta memiliki kadar kolesterol total yang lebih

tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif, ekstrak 200 mg, dan 400 mg ( $p=0,00$ ). Kelompok ekstrak 200 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif dan ekstrak 100 mg ( $p=0,00$ ), dan memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif ( $p=0,00$ ), serta memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara tidak bermakna dibandingkan kelompok ekstrak 400 mg ( $p=0,08$ ). Kelompok ekstrak 400 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif dan ekstrak 100 mg ( $p=0,00$ ), dan memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara tidak bermakna dibandingkan kelompok ekstrak 200 mg ( $p=0,08$ ), serta memiliki kadar kolestero total yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif ( $p=0,00$ ).

Hasil pengujian *Tamhan* pada data pengukuran 2 minggu sesudah terapi menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak ( $p=0,00$ ). Kelompok kontrol positif memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, kelompok ekstrak 100 mg dan ekstrak 200 mg ( $p=0,00$ ), serta memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara tidak bermakna dibandingkan kelompok ekstrak 400 mg ( $p=0,32$ ). Kelompok ekstrak 100 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan

dengan kelompok kontrol negatif ( $p=0,00$ ), serta memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif, ekstrak 200 mg, dan 400 mg ( $p=0,00$ ). Kelompok ekstrak 200 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif dan ekstrak 100 mg ( $p=0,00$ ), dan memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif dan ekstrak 400 mg ( $p=0,00$ ). Kelompok ekstrak 400 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif, ekstrak 100mg dan ekstrak 200 mg ( $p=0,00$ ), dan memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara tidak bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif ( $p=0,32$ ).

Untuk mengetahui kemaknaan terhadap perbedaan kadar kolesterol total antar durasi lamanya terapi (terapi 1 minggu dan 2 minggu) dilakukan uji *Paired Sampel T Test*. Uji signifikansi perbedaan berdasarkan nilai probabilitas jika  $p>0,05$  artinya tidak terdapat perberbedaan bermakna antar 2 kelompok dependen, sedangkan jika  $p<0,05$  artinya terdapat perberbedaan bermakna antar 2 kelompok dependen.

Hasil pengujian pada kelompok perlakuan setelah terapi 1 minggu menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan kadar kolesterol total secara bermakna akibat kondisi hiperkolesterol yang tidak diberikan terapi penurun kolesterol ( $p=0,00$ ). Pada kelompok kontrol

positif terjadi penurunan kadar kolesterol total secara bermakna sesudah terapi simvastatin selama 1 minggu ( $p=0.00$ ). Terjadi penurunan kadar kolesterol total yang bermakna pada kelompok ekstrak 100 mg setelah diberi terapi selama 1 minggu ( $p=0.01$ ). Kelompok yang diberikan ekstrak 200 mg mengalami penurunan kadar kolesterol total yang bermakna setelah 1 minggu ( $p=0.00$ ). Kelompok yang diberi ekstrak 400 mg juga mengalami penurunan kadar kolesterol total secara bermakna setelah 1 minggu ( $p=0.00$ ).

Hasil pengujian pada kelompok perlakuan setelah terapi 2 minggu menunjukkan perubahan kadar kolesterol total yang bermakna dibandingkan setelah terapi 1 minggu. Didapatkan hasil bahwa pada kelompok kontrol negatif terus terjadi peningkatan kadar kolesterol total secara bermakna ( $p=0.00$ ). Kelompok kontrol positif mengalami penurunan kadar kolesterol total secara bermakna sesudah terapi simvastatin selama 2 minggu ( $p=0.00$ ). Terjadi penurunan kadar kolesterol total yang bermakna pada kelompok ekstrak 100 mg setelah diberi terapi selama 2 minggu ( $p=0.00$ ). Kelompok yang diberikan ekstrak 200 mg mengalami penurunan kadar kolesterol total yang bermakna setelah 2 minggu ( $p=0.00$ ). Kelompok yang diberi ekstrak 400 mg juga mengalami penurunan kadar kolesterol total secara bermakna setelah 2 minggu ( $p=0.00$ ).

## B. Pembahasan

### 1. Karakteristik Hewan Uji

Pengujian pengaruh ekstrak daun kersen terhadap kadar kolesterol total dilakukan pada hewan uji hiperkolesterolemia. Kondisi hiperkolesterolemia didapatkan dengan induksi hiperkolesterol berupa kuning telur ayam mentah 1 ml/hari dan propiltiurasil 12,5 mg/hari selama 2 minggu. Efek hiperkolesterol kuning telur ayam mentah didapatkan melalui induksi kolesterol eksogen dari kuning telur ayam mentah yang mengandung lemak sekitar 32% dan kolesterol sekitar 250 mg/butir (Retnaningalih *et. al.*, 2015). Propiltiurasil bekerja menurunkan kadar hormon tiroid. Rendahnya hormon tiroid pada hewan uji sehat akan menghambat pembentukan hormon sensitif lipase yang mengakibatkan penurunan katabolisme kolesterol sehingga terjadi peningkatan kadar kolesterol endogen (Retnaningalih *et. al.*, 2015, Guyton & Hall, 2014). Keadaan hipotiroid dapat menekan reseptor LDL di hati, akibatnya jumlah LDL yang berikatan dengan reseptor menjadi sedikit. LDL yang berada dalam plasma menjadi meningkat. LDL mengandung banyak kolesterol, akibatnya terjadi hiperkolesterolemia (Kartikasari, 2015).

Kadar kolesterol total tikus wistar jantan normal adalah 40-130 mg/dl (Malole & Sri, 1989 dalam Fauzana, 2015). Rerata kadar kolesterol total tikus sebelum induksi hiperkolesterol adalah 77.02 mg/dl. Uji homogenitas *Levene's Test* pada kelompok perlakuan sebelum induksi hiperkolesterol menunjukkan nilai  $p=0.78$  yang artinya kelima kelompok

perlakuan memiliki kadar kolesterol normal secara homogen. Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi propiltiurasil 12,5 mg/hari dan kuning telur ayam mentah 1 ml/hari selama 2 minggu mampu meningkatkan rerata kadar kolesterol total hingga mencapai kondisi hiperkolesterolemia dengan rerata 187,65 mg/dl. Hasil uji homogenitas pada data sesudah induksi hiperkolesterol memberikan nilai  $p= 0.10$  yang artinya kelima kelompok mengalami kondisi hiperkolesterolemia secara homogen. Uji *Paired Sample T Test* memberikan nilai  $p=0.00$  yang artinya terjadi peningkatan kadar kolesterol total yang bermakna setelah induksi pakan hiperkolesterol selama 2 minggu.

Hasil penelitian serupa diperoleh pada penelitian yang dilakukan oleh Ismawati *et. al.* (2012), bahwa pemberian kuning telur ayam mentah sebanyak 1 ml selama 3 minggu mampu menaikkan kadar kolesterol total plasma mencit dengan rerata 146.16 mg/dl. Induksi hiperkolesterol pada tikus menggunakan pakan tinggi lemak dan PTU 12.5 mg selama 2 minggu yang dilakukan oleh Kartikasari (2015) mampu meningkatkan kadar kolesterol plasma tikus secara bermakna.

## 2. Efektivitas Ekstrak Daun Kersen terhadap Kadar Kolesterol Total Hewan Uji

Uji *Paired Sample T Test* sebelum dan setelah pemberian terapi selama 1 minggu menunjukkan kelompok kontrol positif simvastatin memiliki nilai  $p= 0.00$ , kelompok ekstrak 100 mg memiliki nilai  $p= 0.01$ , kelompok ekstrak 200 mg memiliki nilai  $p= 0.00$ , dan kelompok ekstrak 400 mg memiliki nilai  $p= 0.00$ . Nilai probabilitas yang diperoleh dari uji



*Paired Sample T Test* ini menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak daun kersen mengalami penurunan kadar kolesterol total yang bermakna setelah pemberian terapi selama 1 minggu.

Terapi simvastatin dan senyawa flavonoid dapat mengurangi pembentukan kolesterol endogen (Lajuck, 2012 dan Ranti *et al*, 2013). Jumlah kolesterol yang dibentuk dari jalur endogen di hati lebih banyak daripada melalui jalur eksogen dari makanan (Guyton & Hall, 2014). Pada prinsipnya, tubuh akan mengkompensasi kondisi kelebihan kolesterol eksogen dari makanan dengan cara mengurangi produksi kolesterol endogen di hati (Rahmat & Wiradimadja, 2011). Peningkatan konsentrasi kolesterol menghambat enzim terpenting untuk pembentukan kolesterol endogen, 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA reduktase (HMG KoA reduktase) melalui pengaktifan *factor transkripsi sterol regulatory element-binding protein* (SREBP), sehingga tersedia suatu sistem kontrol umpan balik intrinsik untuk mencegah peningkatan konsentrasi kolesterol plasma yang berlebihan (Guyton & Hall, 2014). Simvastatin dan kandungan flavonoid dalam ekstrak daun gedi bekerja menghambat enzim HMG KoA reduktase yang berfungsi untuk mengubah HMG KoA menjadi mevalonat yang merupakan langkah awal dari sintesa kolesterol (Ranti *et al*, 2013).

Hasil yang sama juga didapatkan dari penelitian Retnaninggalih *et al*. (2015), diketahui bahwa kandungan flavonoid daun salam dapat menurunkan kadar kolesterol total secara bermakna ( $p=0.013$ ) dengan cara menghambat enzim HMG KoA reduktase sehingga menyebabkan

penurunan transformasi HMG KoA menjadi mevalonat, akibatnya sintesis kolesterol menurun. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Kartikasari (2015), didapatkan pemberian terapi ekstrak daun murbei 400 mg/kgBB pada tikus hiperkolesterolemia mampu menurunkan kadar kolesterol total secara bermakna ( $p>0.05$ ) berkat kandungan senyawa flavonoid dalam daun murbei yang menghambat kerja enzim HMG KoA reduktase.

Selain senyawa flavonoid, ekstrak daun kersen juga mengandung senyawa saponin dan tanin (Zakaria, 2007). Kandungan saponin dapat mempengaruhi jumlah kolesterol yang didapat melalui jalur eksogen . Beberapa hipotesis yang menjelaskan bagaimana saponin dapat menurunkan kadar kolesterol plasma adalah : 1. Saponin dapat membentuk ikatan kompleks dengan kolesterol yang tidak larut dari makanan, sehingga kolesterol tersebut tidak dapat diserap. 2. Saponin dapat berkombinasi dengan asam empedu dan kolesterol membentuk “micelle” yang juga tidak dapat diserap oleh usus. 3. Saponin dapat meningkatkan pengikatan kolesterol oleh serat (Lajuck, 2012). Senyawa tanin dapat memetabolisme lemak sehingga timbunannya dapat dihindari (Lajuck, 2012).

Uji *One Way Anova* pada data kolesterol total sebelum dan setelah pemberian terapi selama 1 minggu menunjukkan bahwa terapi simvastatin memiliki efek penurun kolesterol paling tinggi dengan penurunan kolesterol sebanyak 46 mg/dl. Dosis 100 mg ekstrak daun kersen

merupakan dosis terendah dalam penelitian ini. Dengan terapi ekstrak daun kersen 100 mg sudah dapat menurunkan kadar kolesterol tikus secara bermakna ( $p=0.010$ ). Sedangkan ekstrak daun kersen dosis 200 mg dan 400 mg mampu menurunkan kadar kolesterol total tikus lebih banyak dari pada ekstrak 100 mg karena ekstrak dosis 200 mg dan 400 mg memiliki efikasi maksimal yang lebih tinggi. Efikasi maksimal mencerminkan batas limit dari hubungan dosis-respon pada aksis respon (Katzung, 1997). Efikasi maksimal adalah besarnya kemampuan suatu obat untuk mencapai target maksimal obat. Penurunan kadar kolesterol total yang terjadi pada kelompok yang diberikan terapi ekstrak daun kersen dosis 400 mg lebih besar daripada dosis 200 mg walaupun perbedaannya tidak bermakna. Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan bahwa dosis tertinggi ekstrak daun kersen mampu menurunkan kadar kolesterol total hewan uji paling banyak dibandingkan terapi dengan dosis yang lebih rendah. Respon yang ditunjukkan oleh ekstrak daun kersen dosis 100 mg, 200 mg, dan 400 mg dalam penelitian ini termasuk dalam respon bertingkat. Respon bertingkat berarti kenaikan dosis akan menyebabkan kenaikan respon individu secara teratur (e-Lisa UGM, 2017). Kandungan flavonoid dalam ekstrak kersen bertindak sebagai inhibitor/antagonis enzim HMG KoA reduktase (Ranti *et al*, 2013; Rang *et al*, 1999 ). Derajat hambatan yang dihasilkan oleh suatu antagonis kompetitif tergantung pada konsentrasi antagonis (Katzung, 1997).

Uji *Paired Sample T Test* terhadap data kadar kolesterol sesudah terapi selama 1 minggu dan setelah pemberian terapi selama 2 minggu menunjukkan kelompok kontrol positif simvastatin, kelompok ekstrak 100 mg, kelompok ekstrak 200 mg, dan kelompok ekstrak 400 mg memiliki nilai  $p= 0.000$ . Nilai probabilitas yang diperoleh dari uji *Paired Sample T Test* ini menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak daun kersen mengalami penurunan kadar kolesterol total yang bermakna setelah pemberian terapi diperpanjang menjadi 2 minggu. Efek tergantung waktu dan dosis sehingga efek merupakan fungsi dari keduanya (e-Lisa UGM, 2017).

Uji *One Way Anova* pada data kolesterol total setelah pemberian terapi selama 2 minggu menunjukkan bahwa terapi simvastatin dan ekstrak daun kersen dosis 400 mg memiliki efek penurun kolesterol yang setara. Berdasarkan hasil uji lanjutan *Tamhane* yang mengukur beda rerata kadar kolesterol total kelompok perlakuan simvastatin dan kelompok perlakuan ekstrak daun kersen dosis 400 mg, didapatkan nilai  $p= 0.093$  yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna antara rerata kadar kolesterol total kedua kelompok. Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa terapi simvastatin dan ekstrak daun kersen dosis 400 mg selama 2 minggu mampu menormalkan kadar kolesterol total hewan uji dengan hasil rerata kadar kolesterol total 115,38 mg/dl untuk kelompok terapi simvastatin dan 120,88 mg/dl untuk terapi ekstrak daun kersen dosis 400 mg. Kadar kolesterol total tikus wistar jantan normal adalah 40-130 mg/dl (Malole &

Sri, 1989 dalam Fauzana, 2015). Keunggulan terapi ekstrak daun kersen dosis 400 mg dibandingkan terapi simvastatin adalah ketersediaan tanaman kersen yang cukup banyak di Indonesia, harga yang relatif murah, dan memiliki resiko efek samping yang relatif lebih sedikit sehingga lebih aman digunakan (Retnaninggalih, 2015).

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai pengaruh ekstrak ethanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar kolesterol total tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan hiperkolesterolemia, dapat disimpulkan bahwa :

- a. Ekstrak ethanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan hiperkolesterolemia secara bermakna ( $p < 0.05$ ).
- b. Dosis optimal ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dalam menurunkan kadar kolesterol total tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan adalah dosis 400 mg yang diberikan selama 2 minggu.

#### B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, peneliti dapat memberikan saran sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan pengujian terhadap tingkat toksisitas yang mungkin ditimbulkan pada pemberian terapi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dosis 100 mg, 200 mg, dan 400 mg pada tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan hiperkolesterolemia untuk memperkirakan efektifitas suatu obat pada manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anwar, T. B. (2004). *Manfaat Diet Pada Penanggulangan Hiperkolesterolemi*. 6.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI : 441.
- Badriyah, L. (2013). *Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kadar Kolesterol Total pada Anggota Klub Senam Jantung Sehat UIN Jakarta Tahun 2013*. Skripsi, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Jakarta.
- Chen, T.H., Liu, J.C., Chang, J.J., Tsai, M.F., Hsieh, M.H., Chan, P. (2001, July). *The in Vitro Inhibitory Effect of Flavonoid Astilbin on 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme a Reductase on Vero Cells*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* (Taipei).
- Danugroho, E.S. & Widyaningrum, N.R. (2014). *Aktifitas Analgetik Infusa Daun Kersen (Muntingia calabura L.) pada Mencit Jantan Ras Swiss*. *Indonesian Journal On Medical Science*. Vol. 1. No. 2.
- Dewayani, R. (2007). *Penyakit Jantung Koroner pada "Chronic Kidney Disease"*. *Jurnal Kardiologi Indonesia*; 28: 387-395.
- Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. (2010). *Acuan Sediaan Herbal*. Jakarta: Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI.
- Direktorat Obat Asli Indonesia. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Volume Kelima. Jakarta: Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI.
- Dubey AK, Devi A, Kutty G, Shankar RP. (2005). *Hypolipidemic Activity of Ginkgo biloba Extract, EGb 761 in Hypercholesterolemic Wistar Rats*. *Iranian J of Pharmacology & Therapeutics* 4 : 9-12.
- eLearning System for Academic Community UGM. *Klasifikasi Bioassay*. (<http://elisa.ugm.ac.id/user/archive/download/23746/28dd2b852a0fa5d440e8560cd7173535>), diakses tanggal 14 Agustus 2017.
- Fatimah (2010). *Gizi Usia Lanjut*. Jakarta: Erlangga.
- Fauzana, D.M. (2015, Juny). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Ethanol 96% Herba Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus Benth) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total pada Tikus Jantan yang Diinduksi Pakan Hiperkolesterol*. Skripsi. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Jakarta.
- Grundy, S.M. (1991). *Multifactorial Etiology of Hypercholesterolemia: Implications for Prevention Coronary Hearth Disease*. *Arteriosclerosis and Thrombosis*.

- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2014). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Ed. 12. Jakarta: Elsevier.
- Hakim, W.R. (2012). *Uji Ekstrak Daun Kersen (Muntingia calabura L.) terhadap Kadar Alanine Aminotransferase (ALT) pada Tikus yang Diinduksi Asetaminofen*. Naskah Publikasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Hermita & Maskum, R. (2004). *Buku Ajar Analisis Hayati*. Departemen Fakultas FMIPA Universitas Indonesia, Jakarta.
- Humayun, A. (2009). *Relationship Of Body mass Index and Dyslipidemia in Different Age Groups of Male and Female Population of Peshawer*. Journal Of Ayub Medical College, Abbottabad. 21(2).
- Tbad, M.R., Nasution, T.H., Andarini, S. (2013). *Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (Muntingia calabura) Terhadap Derjat Eritema pada Proses Inflamasi Marmut (Cavia porcellus) dengan Luka Bakar Derajat II Dangkal*. Jurnal Ilmu Keperawatan. Vol.1, No. 2.
- Indriasari, I., (2012). *Ekstrak Ethanol Buah Naga Merah (Hylocereus polyrhizus) Memperbaiki Profil Lipid pada Tikus Wistar Jantan (Rattus norvegicus) Dislipidemia*. Thesis. Universitas Udayana Denpasar, Denpasar.
- Ismawati, Asni, E., Hamidy, M.Y. (2012). *Pengaruh Air Perasan Umbi Bawang Merah (Allium ascalonicum L.) terhadap Malondialdehid (MDA) Plasma Mencit yang Diinduksi Hiperkolesterolemia*. Jurnal Natur Indonesia Vol. 14. No. 2.
- Isselbacher, K. J., Braunwald, E., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Asdie, A.H. (2000). *Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam Harrison*. Ed. 13. Jakarta: EGC.
- Isnarianti, R., Wahyuni, I.A., Puspita, R.M.(2013). *Muntingia calabura L. Leaves Extract Inhibits Glucosyltransferase Activity of Streptococcus mutans*. Journal of Dentistry Indonesia, Vol. 20, No.3, 59-63.
- Kartikasari, R. (2015). *Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Murbei (Morus alba L.) terhadap Kadar Kolesterol Total pada Tikus Putih Hiperkolesterolemia*. Naskah publikasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.
- Kasim, E. (2006). *Use of Local Isolate of Monascus Purpureus for Reducing Blood Cholesterol in Sprague Dawley Rat*. Biodiversitas, Journal of Biological Diversity. Vol. 7. No. 2.
- Katzung, B.G. (1997). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Ed.IV. Jakarta: EGC.
- Kemenkes RI (2014). *Lingkungan Sehat, Jantung Sehat*. (<http://www.depkes.go.id/article/view/201410080002/lingkungan-sehat-jantung-sehat.html>), diakses tanggal 30 Mei 2016.



- Koo H., Rosalen, P.L., Cury, J.A., Park, Y.K., Bowen, W.H.(2002). *Effects of Coumpounds Found in Propolis on Streptococcus mutans Growth and On Glucosyltransferase Activity. Antimicrobial. Agents Chemother.*46:1302-9.
- Kosasih, E., Supriatna, N., Ana, E. (2013, April). *Informasi Singkat Benih Talok/Kersen (Muntingia calabura L.)*. Balai Perbenihan Tanaman Hutan Jawa dan Madura.
- Krinke (2002). *Adult Nutrition in : Nutrition Through The Life Cycle*. Edited by Brown *et. al.*, Wadsworth Group Thomson Learning. USA.
- Lajuck P. (2012). *Ekstrak Daun Salam (Eugenia poliantha) Lebih Efektif Menurunkan Kadar Kolesterol Total dan LDL Dibandingkan Statin pada Penderita Dislipidemia*. Tesis. Universitas Udayana. Bali.
- Le, *et. al.*, (2006). *Prevalence and Risk Factors of Hypercholesterolemia Among Thai Men and Women Receiving Health Examinations*. Southesth Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. Vol. 37. No. 5.
- Malole & Sri, U.P. (1989). *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi Institut Pertanian Bogor.
- Marks, D.B., Marks, A.D., Smith C.M. (2000). *Metabolisme kolesterol dan lipoprotein Darah. Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Jakarta: EGC.
- Murray & Robert K, (2009). *Biokimia Harper*. Ed. 27. Jakarta: EGC.
- Patil P.J., & Ghosh, J.S..(2010). *Antimicrobial Activity of Catharanthus roseus- A Detailed Study British J of Pharmacology and Toxicology 1 (1) : 40-44*.
- Pradono, *et. al.*, (2001). *Faktor Beresiko yang Mempengaruhi Penyakit Tidak Menular di Jawa dan Bali. Buletin Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Vol. 31. No. 3. Hal. 166-176.
- Pramono, V.J. & Santoso, R. (2014). *Pengaruh Ekstrak Buah Kersen (Muntingia calabura) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Streptozotocin (STZ)*. Jurnal Sain Veteriner 32 (2).
- Pusat Informasi Obat Nasional Badan Pengawasan Obat dan Makanan. (2015). *Statin*. (<http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-2-sistem-kardiovaskuler-0/210-hipolipidemik/2104-statin>, diakses tanggal 30 Mei 2016).
- Putra, M.N.S. (2014). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Manggis (Garcinia mangostana L.) dan Simvastatin terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Sprague Dawley dengan Pakan Tinggi Lemak*. Karya Tulis Ilmiah. Universitas Diponegoro. Semarang.

- Rahmat D., & Wiradimadja R. (2011). *Pendugaan Kadar Kolesterol Daging dan Telur Berdasarkan Kadar Kolesterol Darah pada Puyuh Jepang*. Jurnal Ilmu Ternak Vol. 11, No. 1, 35-38.
- Ranti, G.C., Fatimawati, Wehantouw F. (2013). *Uji Efektivitas Ekstrak Flavonoid dan Steroid dari Gedi (Abelmoschus manihot) sebagai Anti Obesitas dan Hipolipidemik pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Jurnal Ilmiah Farmasi. Vol. 2. No. 2.
- Retnaningalih, A.P., Efensi, E., & Hairrudin. (2015). *Perbandingan Efek Air Rebusan Daun Salam dan Daun Seledri terhadap Penurunan Kadar LDL Darah Tikus Wistar Model Dislipidemia*. Jurnal of Agromedici Medical Sciences. Vol. 1. No. 1.
- Ross, R. *Atherosclerosis- An Inflammatory Disease*.(1999). N Engl J Med 340: 115.
- Setiati, E. (2009). *Bahaya Kolesterol, Mengenal, Mencegah dan Menanggulangi Kolesterol*. Yogyakarta: Dokter Books.
- Siregar, R.N.I., (2015, February). *The Effect of Eugenia polyantha Extract on LDL Cholesterol*. J Majority. Vol. 4. No. 5. 85-92.
- Soetardjo. Susirah. (2011). *Gizi Usia Dewasa in : Gizi Seimbang Dalam Daur Kehidupan*. Atmatsier, et. al., (Ed). Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Suhardjo. (1989). *Sosio Budaya Gizi*. Bogor: Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Pangan dan Gizi.
- Suiraoaka, I.P. (2012). *Penyakit Degeneratif*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Sulistiyowati, V.Y.(2009). *Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Talok (Muntingia calabura L.) terhadap Kadar Asam Urat Serum Tikus Putih (Rattus norvegicus L.) Galur Wistar Hiperurikemia*.
- Vanessa , R., Purwijantiningasih, L.M.E., Aida, Y. *Pemanfaatan Minuman Serbuk Instan Kayu Manis (Cinnamomun burmanii Bl.) untuk Menurunkan Kadar Kolesterol Total Darah pada Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. Fakultas Teknobiologi, Universitas Atma Jaya Yogyakarta.
- Waloya T., Rimbawan, dan Andarwulan A. (2013). *Hubungan antara Konsumsi Pangan dan Aktivitas Fisik dengan Kadar Kolesterol Darah Pria dan Wanita Dewasa di Bogor*. Jurnal Gizi dan Pangan. 8(1): 9-16.
- Yani, M. (2015, July). *Mengendalikan Kadar Kolesterol pada Hiperkolesterolemia*. Jurnal Olahraga Prestasi, Vol. 11. No. 2.

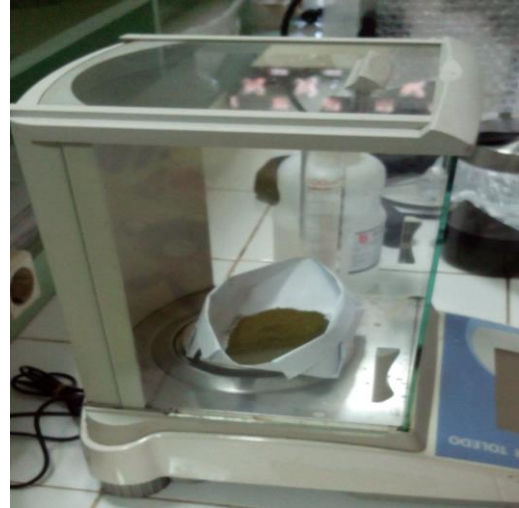
Zakaria, Z.A., Sani, M.H.M.S., Cheema, M.S., Kader, A.A., Kek, T. L., Salleh, M.Z. (2014) *Antinociceptive activity of Methanolic Extract of Muntingia calabura Leaves : Further Elucidation of the Possible Mechanisms*. BMC Complementary and Alternative Medicine.

Lampiran 1. KETERANGAN LOLOS UJI ETIK

Lampiran 2. SURAT HASIL IDENTIFIKASI TUMBUHAN  
*Muntingia calabura L.*

Lampiran 3. SURAT KETERANGAN PEMINJAMAN LABORATORIUM

#### Lampiran 4. DOKUMENTASI







### Lampiran 5. Data SPSS

#### 1. Uji Normalitas Berat Badan Hewan Uji

##### Tests of Normality

Grup		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Sebelum induksi hiperkolesterol	kontrol negatif	.156	6	.200 <sup>*</sup>	.981	6	.955
	simvastatin	.231	6	.200 <sup>*</sup>	.857	6	.179
	ekstrak 100mg	.172	6	.200 <sup>*</sup>	.923	6	.528
	ekstrak 200mg	.148	6	.200 <sup>*</sup>	.948	6	.724
	ekstrak 400mg	.205	6	.200 <sup>*</sup>	.870	6	.226
Sesudah induksi hiperkolesterol	kontrol negatif	.195	6	.200 <sup>*</sup>	.920	6	.505
	simvastatin	.363	6	.013	.753	6	.021
	ekstrak 100mg	.157	6	.200 <sup>*</sup>	.945	6	.699
	ekstrak 200mg	.167	6	.200 <sup>*</sup>	.974	6	.917
	ekstrak 400mg	.188	6	.200 <sup>*</sup>	.939	6	.649

##### Test Statistics<sup>b</sup>

	Sesudah induksi hiperkolesterol - Sebelum induksi hiperkolesterol
Z	-4.839 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

## 2. Uji Homogenitas Berat Badan Hewan Uji

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Sebelum induksi hiperkolesterol	Based on Mean	.203	4	25	.934
	Based on Median	.187	4	25	.943
	Based on Median and with adjusted df	.187	4	18.713	.942
	Based on trimmed mean	.202	4	25	.935
Sesudah induksi hiperkolesterol	Based on Mean	.299	4	25	.876
	Based on Median	.310	4	25	.868
	Based on Median and with adjusted df	.310	4	19.618	.868
	Based on trimmed mean	.332	4	25	.854

## 3. Uji Normalitas Kadar Kolesterol Total Hewan Uji

Tests of Normality

GRUP		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar CT	Kontrol	.157	6	.200 <sup>*</sup>	.978	6	.939
Sebelum Intervensi Hiperkolesterol	Simvastatin	.259	6	.200 <sup>*</sup>	.855	6	.172
	Ext100	.195	6	.200 <sup>*</sup>	.922	6	.521
	Ext200	.144	6	.200 <sup>*</sup>	.964	6	.847
	Ext400	.217	6	.200 <sup>*</sup>	.946	6	.712
Kadar CT	Kontrol	.260	6	.200 <sup>*</sup>	.890	6	.319
Sesudah Intervensi Hiperkolesterol	Simvastatin	.258	6	.200 <sup>*</sup>	.910	6	.435
	Ext100	.200	6	.200 <sup>*</sup>	.967	6	.871
	Ext200	.223	6	.200 <sup>*</sup>	.957	6	.799
	Ext400	.240	6	.200 <sup>*</sup>	.938	6	.640
Kadar CT Sesudah Terapi 1	Kontrol	.129	6	.200 <sup>*</sup>	.997	6	.999

Minggu	Simvastatin	.143	6	.200 <sup>*</sup>	.989	6	.987
	Ext100	.173	6	.200 <sup>*</sup>	.949	6	.729
	Ext200	.169	6	.200 <sup>*</sup>	.922	6	.519
	Ext400	.241	6	.200 <sup>*</sup>	.915	6	.471
Kadar CT Sesudah Terapi 2 Minggu	Kontrol	.169	6	.200 <sup>*</sup>	.978	6	.940
	Simvastatin	.121	6	.200 <sup>*</sup>	.983	6	.963
	Ext100	.172	6	.200 <sup>*</sup>	.957	6	.795
	Ext200	.170	6	.200 <sup>*</sup>	.941	6	.671
Minggu	Ext400	.134	6	.200 <sup>*</sup>	.984	6	.971

#### 4. Uji Homogenitas Kadar Kolesterol Total Hewan Uji

##### Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Kadar CT Sebelum Intervensi Hiperkolesterol	.440	4	25	.778
Kadar CT Sesudah Intervensi Hiperkolesterol	2.180	4	25	.101
Kadar CT Sesudah Terapi 1 Minggu	1.901	4	25	.142
Kadar CT Sesudah Terapi 2 Minggu	4.029	4	25	.012

#### 5. Uji Anova Kadar Kolesterol Total Hewan Uji

##### ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Kadar CT Sebelum Intervensi Hiperkolesterol	Between Groups	34.269	4	8.567	1.051	.401
	Within Groups	203.806	25	8.152		
	Total	238.075	29			
Kadar CT Sesudah Intervensi Hiperkolesterol	Between Groups	25.571	4	6.393	.443	.777
	Within Groups	360.934	25	14.437		
	Total	386.505	29			
Kadar CT Sesudah Terapi 1 Minggu	Between Groups	21204.603	4	5301.151	270.309	.000
	Within Groups	490.285	25	19.611		
	Total	21694.889	29			

Kadar CT	Between Groups	61935.437	4	15483.859	646.874	.000
SesudahTerapi 2	Within Groups	598.411	25	23.936		
Minggu	Total	62533.847	29			

## 6. Uji Lanjutan Tukey Kadar Kolesterol Total Hewan Uji

### Multiple Comparisons

#### Tukey HSD

Dependent Variable	(I) GRUP	(J) GRUP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Kadar CT SebelumIntervensiHiperkolesterol	Kontrol	Simvastatin	1.64333	1.64846	.854	-3.1980	6.4846
		Ext100	-.88333	1.64846	.983	-5.7246	3.9580
		Ext200	-1.13500	1.64846	.957	-5.9763	3.7063
		Ext400	1.01167	1.64846	.972	-3.8296	5.8530
	Simvastatin	Kontrol	-1.64333	1.64846	.854	-6.4846	3.1980
		Ext100	-2.52667	1.64846	.552	-7.3680	2.3146
		Ext200	-2.77833	1.64846	.460	-7.6196	2.0630
		Ext400	-.63167	1.64846	.995	-5.4730	4.2096
	Ext100	Kontrol	.88333	1.64846	.983	-3.9580	5.7246
		Simvastatin	2.52667	1.64846	.552	-2.3146	7.3680
		Ext200	-.25167	1.64846	1.000	-5.0930	4.5896
		Ext400	1.89500	1.64846	.779	-2.9463	6.7363
	Ext200	Kontrol	1.13500	1.64846	.957	-3.7063	5.9763
		Simvastatin	2.77833	1.64846	.460	-2.0630	7.6196
		Ext100	.25167	1.64846	1.000	-4.5896	5.0930
		Ext400	2.14667	1.64846	.692	-2.6946	6.9880
Ext400	Kontrol	-1.01167	1.64846	.972	-5.8530	3.8296	
	Simvastatin	.63167	1.64846	.995	-4.2096	5.4730	
	Ext100	-1.89500	1.64846	.779	-6.7363	2.9463	
	Ext200	-2.14667	1.64846	.692	-6.9880	2.6946	
Kadar CT SesudahIntervensiHiperko	Kontrol	Simvastatin	2.25000	2.19373	.841	-4.1927	8.6927
		Ext100	1.85333	2.19373	.914	-4.5894	8.2960
		Ext200	1.85167	2.19373	.914	-4.5910	8.2944

lesterol		Ext400	.26333	2.19373	1.000	-6.1794	6.7060	
	Simvastatin	Kontrol	-2.25000	2.19373	.841	-8.6927	4.1927	
		Ext100	-.39667	2.19373	1.000	-6.8394	6.0460	
		Ext200	-.39833	2.19373	1.000	-6.8410	6.0444	
		Ext400	-1.98667	2.19373	.892	-8.4294	4.4560	
	Ext100	Kontrol	-1.85333	2.19373	.914	-8.2960	4.5894	
		Simvastatin	.39667	2.19373	1.000	-6.0460	6.8394	
		Ext200	-.00167	2.19373	1.000	-6.4444	6.4410	
		Ext400	-1.59000	2.19373	.949	-8.0327	4.8527	
	Ext200	Kontrol	-1.85167	2.19373	.914	-8.2944	4.5910	
		Simvastatin	.39833	2.19373	1.000	-6.0444	6.8410	
		Ext100	.00167	2.19373	1.000	-6.4410	6.4444	
		Ext400	-1.58833	2.19373	.949	-8.0310	4.8544	
	Ext400	Kontrol	-.26333	2.19373	1.000	-6.7060	6.1794	
		Simvastatin	1.98667	2.19373	.892	-4.4560	8.4294	
		Ext100	1.59000	2.19373	.949	-4.8527	8.0327	
		Ext200	1.58833	2.19373	.949	-4.8544	8.0310	
	Kadar CT Sesudah Terapi 1 Minggu	Kontrol	Simvastatin	77.03833*	2.55678	.000	69.5294	84.5473
			Ext100	38.34333*	2.55678	.000	30.8344	45.8523
			Ext200	56.29500*	2.55678	.000	48.7861	63.8039
Ext400			63.17000*	2.55678	.000	55.6611	70.6789	
Simvastatin		Kontrol	-77.03833*	2.55678	.000	-84.5473	-69.5294	
		Ext100	-38.69500*	2.55678	.000	-46.2039	-31.1861	
		Ext200	-20.74333*	2.55678	.000	-28.2523	-13.2344	
		Ext400	-13.86833*	2.55678	.000	-21.3773	-6.3594	
Ext100		Kontrol	-38.34333*	2.55678	.000	-45.8523	-30.8344	
		Simvastatin	38.69500*	2.55678	.000	31.1861	46.2039	
		Ext200	17.95167*	2.55678	.000	10.4427	25.4606	
		Ext400	24.82667*	2.55678	.000	17.3177	32.3356	
Ext200		Kontrol	-56.29500*	2.55678	.000	-63.8039	-48.7861	
		Simvastatin	20.74333*	2.55678	.000	13.2344	28.2523	
		Ext100	-17.95167*	2.55678	.000	-25.4606	-10.4427	
		Ext400	6.87500	2.55678	.084	-.6339	14.3839	
Ext400		Kontrol	-63.17000*	2.55678	.000	-70.6789	-55.6611	

		Simvastatin	13.86833*	2.55678	.000	6.3594	21.3773
		Ext100	-24.82667*	2.55678	.000	-32.3356	-17.3177
		Ext200	-6.87500	2.55678	.084	-14.3839	.6339
Kadar CT SesudahTer api 2 Minggu	Kontrol	Simvastatin	123.32000*	2.82468	.000	115.0243	131.6157
		Ext100	67.52167*	2.82468	.000	59.2259	75.8174
		Ext200	101.95333*	2.82468	.000	93.6576	110.2491
		Ext400	117.82667*	2.82468	.000	109.5309	126.1224
	Simvastatin	Kontrol	-123.32000*	2.82468	.000	-131.6157	-115.0243
		Ext100	-55.79833*	2.82468	.000	-64.0941	-47.5026
		Ext200	-21.36667*	2.82468	.000	-29.6624	-13.0709
		Ext400	-5.49333	2.82468	.321	-13.7891	2.8024
	Ext100	Kontrol	-67.52167*	2.82468	.000	-75.8174	-59.2259
		Simvastatin	55.79833*	2.82468	.000	47.5026	64.0941
		Ext200	34.43167*	2.82468	.000	26.1359	42.7274
		Ext400	50.30500*	2.82468	.000	42.0093	58.6007
	Ext200	Kontrol	-101.95333*	2.82468	.000	-110.2491	-93.6576
		Simvastatin	21.36667*	2.82468	.000	13.0709	29.6624
		Ext100	-34.43167*	2.82468	.000	-42.7274	-26.1359
		Ext400	15.87333*	2.82468	.000	7.5776	24.1691
Ext400	Kontrol	-117.82667*	2.82468	.000	-126.1224	-109.5309	
	Simvastatin	5.49333	2.82468	.321	-2.8024	13.7891	
	Ext100	-50.30500*	2.82468	.000	-58.6007	-42.0093	
	Ext200	-15.87333*	2.82468	.000	-24.1691	-7.5776	

## 7. Uji Lanjutan Tamhane Kadar Kolesterol Total Hewan Uji

## Multiple Comparisons

Dependent Variable:KadarKolesterol Total SetelahTerapi 2

Minggu

	(I) GRUP	(J) GRUP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tamhane	Kontrol	Simvastatin	123.32000*	3.34769	.000	107.9446	138.6954
		Ext100	67.52167*	3.67302	.000	52.9960	82.0473
		Ext200	101.95333*	3.87733	.000	87.3501	116.5565
		Ext400	117.82667*	3.59115	.000	103.2294	132.4240
	Simvasta tin	Kontrol	-123.32000*	3.34769	.000	-138.6954	-107.9446
		Ext100	-55.79833*	1.70607	.000	-63.0193	-48.5774
		Ext200	-21.36667*	2.11028	.001	-30.6255	-12.1078
		Ext400	-5.49333	1.52183	.093	-11.7805	.7939
	Ext100	Kontrol	-67.52167*	3.67302	.000	-82.0473	-52.9960
		Simvastatin	55.79833*	1.70607	.000	48.5774	63.0193
		Ext200	34.43167*	2.59564	.000	25.0418	43.8215
		Ext400	50.30500*	2.14477	.000	42.6194	57.9906
	Ext200	Kontrol	-101.95333*	3.87733	.000	-116.5565	-87.3501
		Simvastatin	21.36667*	2.11028	.001	12.1078	30.6255
		Ext100	-34.43167*	2.59564	.000	-43.8215	-25.0418
		Ext400	15.87333*	2.47843	.001	6.7410	25.0056
Ext400	Kontrol	-117.82667*	3.59115	.000	-132.4240	-103.2294	
	Simvastatin	5.49333	1.52183	.093	-.7939	11.7805	
	Ext100	-50.30500*	2.14477	.000	-57.9906	-42.6194	
	Ext200	-15.87333*	2.47843	.001	-25.0056	-6.7410	
Dunnnett T3	Kontrol	Simvastatin	123.32000*	3.34769	.000	109.2270	137.4130
		Ext100	67.52167*	3.67302	.000	53.6988	81.3445
		Ext200	101.95333*	3.87733	.000	87.9093	115.9973
		Ext400	117.82667*	3.59115	.000	104.0233	131.6300
	Simvasta tin	Kontrol	-123.32000*	3.34769	.000	-137.4130	-109.2270
		Ext100	-55.79833*	1.70607	.000	-62.5599	-49.0367
		Ext200	-21.36667*	2.11028	.001	-29.9575	-12.7758

	Ext400		-5.49333	1.52183	.070	-11.4156	.4289
Ext100	Kontrol		-67.52167*	3.67302	.000	-81.3445	-53.6988
	Simvastatin		55.79833*	1.70607	.000	49.0367	62.5599
	Ext200		34.43167*	2.59564	.000	25.3290	43.5343
	Ext400		50.30500*	2.14477	.000	42.8413	57.7687
Ext200	Kontrol		-101.95333*	3.87733	.000	-115.9973	-87.9093
	Simvastatin		21.36667*	2.11028	.001	12.7758	29.9575
	Ext100		-34.43167*	2.59564	.000	-43.5343	-25.3290
	Ext400		15.87333*	2.47843	.001	7.0518	24.6949
Ext400	Kontrol		-117.82667*	3.59115	.000	-131.6300	-104.0233
	Simvastatin		5.49333	1.52183	.070	-.4289	11.4156
	Ext100		-50.30500*	2.14477	.000	-57.7687	-42.8413
	Ext200		-15.87333*	2.47843	.001	-24.6949	-7.0518

8. Uji Paired Sample T-Test Kadar Kolesterol Total Hewan Uji Sebelum & Sesudah Induksi Hiperkolesterolemia

**Paired Samples Test**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 Kadar Sebelum Induksi-Sesudah Induksi;	-1.10625E-2	4.32927	.79041	112.24191	109.00876	139.959	29	.000



9. Uji Paired Sample T-Test Kadar Kolesterol Total Hewan Uji Sebelum Terapi dan Sesudah Terapi

Paired Samples Test								
	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 Kadar Kolesterol Total Sebelum Terapi (kontrol negatif) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 1 Minggu (kontrol negatif)	- 2.85917E 1	3.19747	1.3053 6	- 31.947 21	- 25.23613	- 21.90 3	5	.000
Pair 2 Kadar Kolesterol Total Sebelum Terapi (kontrol negatif) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 2 Minggu (kontrol negatif)	- 4.98150E 1	4.01775	1.6402 4	- 54.031 37	- 45.59863	- 30.37 1	5	.000
Pair 3 Kadar Kolesterol Total Sebelum Terapi (kontrol positif) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 1 Minggu (kontrol positif)	4.61967E 1	4.18087	1.7068 3	41.809 11	50.58422	27.06 6	5	.000

## Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 4 Kadar Kolesterol Total Sebelum Terapi (kontrol positif) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 2 Minggu (kontrol positif)	7.12550E1	4.25799	1.73832	66.78651	75.72349	40.991	5	.000
Pair 5 Kadar Kolesterol Total Sebelum Terapi (ekstrak 100mg) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 1 Minggu (ekstrak 100mg)	7.89833	4.80160	1.96024	2.85937	12.93730	4.029	5	.010
Pair 6 Kadar Kolesterol Total Sebelum Terapi (ekstrak 100mg) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 2 Minggu (ekstrak 100mg)	1.58533E1	4.59131	1.87439	11.03505	20.67162	8.458	5	.000

## Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 7 Kadar Kolesterol Total Sebelum Terapi (ekstrak 200mg) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 1 Minggu (ekstrak 200mg)	2.58517E1	4.20709	1.71754	21.43660	30.26673	15.052	5	.000
Pair 8 Kadar Kolesterol Total Sebelum Terapi (ekstrak 200mg) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 2 Minggu (ekstrak 200mg)	5.02867E1	4.35712	1.77879	45.71415	54.85918	28.270	5	.000
Pair 9 Kadar Kolesterol Total Sebelum Terapi (ekstrak 400mg) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 1 Minggu (ekstrak 400mg)	3.43150E1	4.20762	1.71775	29.89938	38.73062	19.977	5	.000

## Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 10 Kadar Kolesterol Total Sebelum Terapi (ekstrak 400mg) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 2 Minggu (ekstrak 400mg)	6.77483E1	3.97790	1.62397	63.57379	71.92288	41.718	5	.000

## 10. Uji Paired Sample T-Test Kadar Kolesterol Total Hewan Uji Sesudah Terapi 1 Minggu dan Sesudah Terapi 2 Minggu

## Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 1 Minggu (kontrol negatif) - Kadar Kolesterol Total Setelah Terapi 2 Minggu (kontrol negatif)	-2.12233E1	5.06353	2.06718	-26.53718	-15.90948	-10.267	5	.000

