

**AKTIVITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA FRAKSI ETIL ASETAT  
DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) TERHADAP TIKUS  
PUTIH JANTAN GALUR WISTAR TERINDUKSI  
PROPILTIOURASIL**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
(S.Farm) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



**Oleh :**  
**RAHMA BELINDA**  
**08061181722003**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : AKTIVITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA FRAKSI ETIL  
ASETAT DAUN MELINJO (*GNETUM GNEMON L.*)  
TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR  
TERINDUKSI PROPLITOURASIL

Nama Mahasiswa : RAHMA BELINDA

NIM : 08061181722003

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematikan dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Februari 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 22 Februari 2021

Pembimbing:

1. Herlina, M. Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

( ..... )

2. Dr. Ferlinahayati, S.Si., M.Si.

NIP. 197402052000032001

( ..... )

Pembahas:

1. Annisa Amriani S, M. Farm., Apt

NIP. 198412292014082201

( ..... )

2. Indah Solihah, M. Sc., Apt

NIP. 198803082019032015

( ..... )

3. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt

NIP. 199201182019032023

( ..... )

Mengetahui,  
Kesua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr. Ir. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : AKTIVITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA FRAKSI ETIL  
ASETAT DAUN MELINJO (*GNETUM GNEMON L.*)  
TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR  
WISTAR TERINDUKSI PROPILTOURASIL

Nama Mahasiswa : RAHMA BELINDA

NIM : 08061181722003

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematikan dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Maret 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 26 Maret 2021

Kertua:

1. Herlina, M. Kes., Apt.  
NIP. 197107031998022001

( ..... )

Anggota:

1. Dr. Ferlinahayati, S.Si., M.Si.  
NIP. 197402052000032001  
2. Annisa Amriani S, M. Farm., Apt  
NIP. 198412292014082201  
3. Indah Solihah, M. Sc., Apt  
NIP. 198803082019032015  
4. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt  
NIP. 199201182019032023

( ..... )

( ..... )

( ..... )

( ..... )

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
FAKULTAS MIPA, UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Rahma Belinda  
NIM : 08061181722003  
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 17 Maret 2021



Rahma Belinda  
NIM. 08061181722003

## **HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Rahma Belinda

NIM : 08061181722003

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Aktivitas Antihiperlipidemia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon*, L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Propiltiourasil” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 17 Maret 2021  
Penulis,



Rahma Belinda  
NIM. 08061181722003

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan untuk Alm papa, mama, mbak, kakak, adik, keluarga besar, dosen, almamater, sahabat, serta teman seperjuangan di Farmasi Unsri 2017 yang saya sayangi.

يَا مُقْلِبَ الْقُلُوبِ تَبَّثْ قَلْبِي عَلَى دِينِكَ

“Wahai Robb yang membolak-balikkan hati, teguhkanlah  
hatiku di atas agama-Mu.”

*Setiap penyakit ada obatnya.*

*Apabila obat itu tepat untuk suatu penyakit,  
penyakit itu akan sembuh dengan izin Allah S.W.T (Imam Muslimim)*

### **Motto:**

***Kesuksesan adalah kemampuan untuk beranjak dari suatu kegelapan ke  
kegelapan yang lain tanpa kehilangan keinginan untuk berhasil***

## **KATA PENGANTAR**

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta’ala karena rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Aktivitas Antihiperlipidemia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon, L.*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Propiltiourasil”. Shalawat teriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu‘alaihi Wasallam. Skripsi ini disusun sebagai upaya penulis dalam memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Allah SWT yang karena atas izin-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan berbagai pelajaran hidup.
2. Kedua orangtua yang teramat aku cintai, terima kasih atas perjuangan dan pengorbanan mama papa selama ini. Mama yang selalu menyebut nama rahma disetiap sujudnya, memberikan semangat, kasih sayang, perhatian, motivasi yang membangun serta ridho kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi dengan baik. Terkhusus buat alm papa tersayang, superhero nya rahma, terimakasih selama enam semester kemarin sudah selalu bertanya tentang perkuliahan rahma. Maaf pa, rahma belum bisa memberikan yang terbaik, lihat anakmu ini pakai toga dari sana ya pa, *love you so much my first love.*
3. Keluarga tersayang, mbakku Rizka Novelia, S.E., M.Si., Bkp. sebagai donator keuanganku. Kakakku Ridho Aziz Pangestu S.T yang sekarang lagi mengambil S2 di negara orang. Adik-adikku tercinta Ahmad Raafi yang lagi menggapai cita-citanya di kota orang dan Rifqa Nur Raya, serta keluarga besarku yang selalu memberikan semangat, motivasi serta doa kepada penulis.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. Selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri dan Ibu Herlina, M.Kes, Apt. Selaku pembimbing akademik, yang telah memberikan dukungan dan nasihat selama perkuliahan serta

memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.

5. Ibu Herlina, M.Kes, Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Dr. Ferlinahayati, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesabarannya dalam membimbing dan mendidik penulis, memberikan ilmu, memberikan saran yang sangat membantu, memberikan arahan supaya segala tindak-tanduk selama proses penyelesaian skripsi ini dapat dipertanggung jawabkan, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
6. Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt., Ibu Indah Soliha, M.Sc., Apt. Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. Bapak Adik Ahmadi M.Si, Apt. selaku dosen penguji dan pembahas, yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan dan saran kepada penulis agar didapatkan hasil yang maksimal selama penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh staf administrasi jurusan farmasi (Kak Erwin dan Kak Ria) yang sudah banyak membantu doa dan usaha terkhusus mengenai legalisasi surat-menjurut yang dibutuhkan selama proses penyelesaian skripsi ini. Kalimat motivasi yang selalu diucapkan yang dijadikan harapan oleh si penulis agar tetap semangat menyelesaikan skripsi.
9. Staf analis laboratorium jurusan farmasi (Kak Tawan, Kak Isti dan Kak Fitri) yang sudah sangat membantu si penulis menyelesaikan penelitian. Dan dengan sabar mengajarkan dan memberitahu fungsi beberapa alat yang mungkin si penulis belum mengerti.
10. Rekan penelitian dan seperjuangan hiperlipid Laddy Mailany, atas semua ilmu yang diberikan, candaan yang menjadi hiburan ketika penat saat penelitian, kerjasama dan bantuannya selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
11. Sahabat tersayang Khofifa Indah Paraswati, yang telah menguatkan dan memberi semangat serta motivasi yang kuat untuk penulis sampai terselesaikan

skripsi ini. Terimakasih untuk waktu yang telah diluangkan selama berjam-jam hanya untuk menghibur penulis.

12. Biskuat (Ulfie, Eriska, Awlia, Ria, Sania, Tasya), yang telah memberikan warna-warni dari masih menjadi mahasiswa baru sampai akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Tempat mengadu dan sekedar ingin mengeluhkan keadaan dan berujung pada gelak tawa yang tak terlupakan. Dengan banyak sekali nasihat yang diberikan dan bantuan yang dikorbankan demi terselesaikannya skripsi ini. Sukses untuk kita semua guys.
13. Sweet Chill (Astrid, Aisyah, Nadia, Rania, Gaisani, Tiara), Warm ( Meza, Lano, Wilman), Jagoan Neon (Bunga, Riska, Ririn, Putri, Dia, Juwita). atas doa, semangat dan bantuan kalian baik berupa tenaga maupun waktu selama proses penelitian dan penyusunan skripsi.
14. Teman-teman terdekat (Dea, Nisa, Amel, kak Alda, Putri, Rizka, Aufa, Kak Cia, Ardi, Galang, Siti, Sultan, Kholik, Della, Hibsah) atas bantuan, kerja sama, kenangan, dan canda tawa selama kuliah di Farmasi.
15. Sahabat seperjuangan farmasi 2017 kelas A dan kelas B terima kasih atas kebaikan kalian selama perkuliahan dan canda tawa yang sempat terukir dalam perjalanan kehidupan dikampus. Sukses untuk kita semua.
16. Kakak asuh, (Nyimas Olivia Anandra Ardiansyah, S.Farm.) dan adik asuh (Intan Shafira) telah memberikan bantuan, pengalamannya selama perkuliahan di farmasi. semangat yang luar biasa dan doa yang selalu terucap supaya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik..
17. Rekan-rekan BPBPH Kabinet Karya (Zaldi, Sultan, Aufa, Anggitia, Mega, Familia, Zandi, Angel, Arif, Elol, Galang, Irma, Nae, Nevti, Nisa, Awlia, Laddy) atas bantuan, semangat, motivasi, canda tawa, kenangan selama proses penyelesaian skripsi ini.
18. Kakak-kakak Farmasi 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 yang telah memberikan arahan dan dukungan selama masa perkuliahan dan penelitian. Adik-adik Farmasi 2018, 2019 dan 2020 yang juga mendo'akan dan membantu
19. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis sangat berterimakasih dan bersyukur atas segala bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, Maret 2021  
Penulis,



Rahma Belinda  
0806118172003

**Antihyperlipidemia Activity of Ethyl Acetate Fraction from Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Leaf againsts White Male Wistar Rats Induced by Propylthiouracil**

**Rahma Belinda  
NIM: 08061181722003**

**ABSTRACT**

A research about antihyperlipidemia activity of ethyl acetate fraction from Melinjo leaf (*Gnetum gnemon L.*) against white male wistar rats Induced by propylthiouracil has been done. Wistar male rats were divided into six groups, which are a normal group, a positive control group (simvastatin 0,987 mg/kgBW), a negative control group (NaCMC 0,5%), and the other three groups with a dose treatment of 10 mg/kgBW, 30 mg/kgBW, and 50 mg/kgBW. The cholesterol and triglycerides levels were measured by using enzymatic method of (CHOD-PAP) and (GPO-PAP). HDL levels were measured by using *Cholesterol HDL Analysis Kit* with a photometer instrument, and LDL levels were calculated by using indirect calculation. Decreased triglycerides levels at dose of 10 mg/kgBw and increased HDL levels at dose 30, 50 mg/kgBW were not significantly different with simvastatin ( $p>0,05$ ), while decreased cholesterol and LDL levels at dose 10, 30, 50 mg/kgBW were significantly different with simvastatin ( $p <0,05$ ). Based on the relationship between the percentage reduction in cholesterol, triglycerides, LDL and increased of HDL level, the effective ED<sub>50</sub> of ethyl acetate fraction of Melinjo leaf is 34,74 mg/kgBW. Histopathological analyses of liver's rat showed that dose of 50 mg/kgBW was the same as simvastatin in its %necrosis and %fat degeneration of 20%. These results indicate that the ethyl acetate fraction of Melinjo leaf acts as an antihyperlipidemia, and there is a significant difference compared to the negative control group ( $p <0,05$ ).

**Keywords:** *Gnetum gnemon L.*, antihyperlipidemia, total cholesterol, HDL, triglyceride.

**Aktivitas Antihiperlipidemia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Propiltiourasi**

**Rahma Belinda  
NIM: 08061181722003**

**ABSTRAK**

Telah dilakukan penelitian mengenai aktivitas antihiperlipidemia fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi propiltiourasil. Tikus putih jantan galur Wistar dibagi menjadi enam kelompok yaitu normal, kontrol positif (simvastatin 0,987 mg/KgBB), kontrol negatif (NaCMC 0,5%), dan tiga kelompok uji dengan dosis 10 mg/KgBB, 30 mg/KgBB, dan 50 mg/KgBB. Pengukuran kadar trigliserida, dan kolesterol menggunakan metode enzimatik (GPO-PAP) dan (CHOD-PAP). Pengukuran kadar HDL menggunakan *Cholesterol HDL Analysis Kit* dengan alat fotometer, sedangkan kadar LDL digunakan perhitungan *indirect*. Penurunan kadar trigliserida dosis 10 mg/kgBB, dan peningkatan HDL fraksi etil asetat dosis 30-50 mg/kgBB tidak berbeda signifikan dengan simvastatin ( $p>0,05$ ), sedangkan penurunan kadar kolesterol dan LDL fraksi etil asetat dosis 10, 30, 50 mg/kgBB berbeda signifikan dengan simvastatin ( $p<0,05$ ). Berdasarkan hubungan persentase penurunan parameter hiperlipidemia, maka dosis efektif (ED50) fraksi etil asetat daun melinjo sebesar 34,74 mg/kgBB. Pengamatan struktur histopatologi pada preparat penelitian ini meliputi nekrosis dan penimbunan/infiltiasi lemak. Hasil pemeriksaan histopatologi organ hati tikus menunjukkan bahwa fraksi dosis 50 mg/kgBB sama seperti simvastatin dengan %nekrosis dan %degenerasi lemak sebesar 20%. Hal ini menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun melinjo memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia dan terdapat perbedaan signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ( $p<0,05$ ).

**Kata kunci:** *Gnetum gnemon, L.*, antihiperlipidemia, kolesterol total, HDL, trigliserida.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	v
HALAMAN PERSEMBERAHAN MOTTO .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
<i>ABSTRACT</i> .....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tanaman Melinjo ( <i>Gnetum gnemon</i> Linn.).....	6
2.1.1 Kandungan dan Manfaat Daun Melinjo .....	7
2.2 Ekstraksi dan Fraksinasi .....	8
2.2.1 Ekstraksi .....	8
2.2.2 Fraksinasi.....	9
2.3 Lipid .....	10
2.3.1 Lipoprotein .....	11
2.3.1.1 Kilomikron .....	11
2.3.1.2 Lipoprotein Berdensitas Sangat Rendah.....	12
2.3.1.3 Lipoprotein Berdensitas Sedang (IDL) .....	12
2.3.1.4 Lipoprotein Berdensitas Rendah (LDL).....	12
2.3.1.5 Lipoprotein Berdensitas Tinggi (HDL).....	13
2.3.2 Kolesterol .....	14
2.3.3 Triglicerida .....	15
2.3.4 Hiperlipidemia .....	16
2.3.4.1 Klasifikasi Hiperlipidemia .....	16
2.3.5 Hati .....	17
2.3.5.1 Perlemakan Hati (Fatty Liver).....	17
2.3.5.2 Pengamatan Histopatologi Hati.....	17
2.3.6 Antihiperlipidemia.....	18
2.3.6.1 Turunan Statin .....	19
2.3.6.2 Propiltiourasil (PTU).....	20
2.3.7 Tikus.....	20

<b>BAB III</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>22</b>
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	22
3.2	Alat dan Bahan .....	22
3.2.1	Alat.....	22
3.2.2	Bahan.....	22
3.3	Hewan Uji.....	23
3.4	Metode Penelitian .....	23
3.4.1	Pengambilan Sampel.....	23
3.4.2	Preparasi Sampel .....	23
3.4.3	Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Melinjo .....	23
3.4.3	Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo.....	24
3.4.4	Uji Skrining Fitokimia .....	24
3.4.4.1	Flavonoid.....	25
3.4.4.2	Alkaloid.....	25
3.4.4.3	Saponin.....	25
3.4.4.4	Fenolik dan Tanin .....	25
3.4.4.5	Terpenoid dan Steroid.....	26
3.4.5	Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	26
3.4.6	Persiapan Hewan Uji.....	27
3.4.7	Pembuatan Sediaan Uji .....	28
3.4.7.1	Suspensi Na CMC 0,5 % .....	28
3.4.7.2	Pembuatan Larutan Simvastatin.....	28
3.4.7.3	Pembuatan Sediaan Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo .....	29
3.4.7.4	Pembuatan Penginduksi Hiperlipidemia .....	28
3.4.8	Perlakuan Hewan Uji.....	29
3.4.9	Prosedur Pengujian Antihiperlipidemia .....	30
3.4.9.1	Pengambilan Serum Darah.....	30
3.4.9.2	Pengukuran Kadar Trigliserida .....	30
3.4.9.3	Pengukuran Kadar Kolesterol Total .....	31
3.4.9.4	Pengukuran Kadar HDL.....	31
3.4.9.5	Pengukuran Kadar LDL .....	32
3.4.9.6	Penetapan Dosis Efektif (ED <sub>50</sub> ) .....	32
3.4.10	Pengamatan Organ Hati .....	33
3.4.11	Analisis Data .....	34
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>35</b>
4.1	Preparasi Sampel .....	35
4.2	Ekstraksi .....	36
4.3	Fraksinasi.....	37
4.4	Uji Skrining Fitokimia Fraksi .....	39
4.5	Penetuan Kadar Flavonoid Total .....	41
4.6	Perlakuan Hewan Uji.....	43
4.7	Pengukuran Berat Badan Hewan Uji.....	47
4.8	Pengukuran Kadar Trigliserida, Kolesterol Total, HDL dan LDL	49
4.9	Analisis Data .....	60
4.10	Effective dose 50 (ED <sub>50</sub> ).....	63
4.11	Pengamatan Makroskopis Hati .....	66
4.12	Pengamaran Histopatologi Hati .....	69

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	73
5.1 Kesimpulan.....	73
5.1 Saran .....	74
DAFTAR PUSTAKA .....	75
LAMPIRAN .....	85
DAFTAR RIWAYAT HIDUP .....	127

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Klasifikasi Kadar Lipid.....	11
Tabel 2.	Klasifikasi Hiperlipidemia Berdasarkan Fenotipe Lipoproteinnya ..	17
Tabel 3.	Kelompok uji aktivitas antihiperlipidemia fraksi etil asetat daun melinjo .....	28
Tabel 4.	Hasil skrining fitokimia fraksi etil asetat daun melinjo .....	39
Tabel 5.	Hasil rata-rata berat badan tikus .....	47
Tabel 6.	Hasil rata-rata kadar kolesterol tikus .....	51
Tabel 7.	Hasil rata-rata kadar trigliserida tikus.....	54
Tabel 8.	Hasil rata-rata kadar HDL tikus.....	56
Tabel 9.	Hasil rata-rata kadar LDL tikus .....	58
Tabel 10.	Hasil rata-rata penurunan / peningkatan parameter lipid.....	64
Tabel 11.	Persen Penurunan / Peningkatan Parameter Lipid.....	64
Tabel 12.	Nilai <i>Effective dose</i> 50 (ED <sub>50</sub> ) fraksi etil asetat daun melinjo .....	65
Tabel 13.	Pengamatan Makroskopis Hati Tikus .....	66
Tabel 14.	Nekrosis dan Degenerasi Lemak Histopatologi Hati Tikus.....	69

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1.	Tumbuhan Melinjo dan Daun Melinjo.....	6
Gambar 2.	Struktur Simvastatin.....	19
Gambar 3.	Struktur Propiltiourasil.....	20
Gambar 4.	Reaksi Uji Flavonoid dengan HCl dan logam Mg .....	40
Gambar 5.	Reaksi Uji Tanin dan Fenolik.....	41
Gambar 6.	Reaksi Pembentukan Kompleks Flavonoid- AlCl <sub>3</sub> .....	42
Gambar 7.	Grafik Rata-Rata Berat Badan Tikus .....	47
Gambar 8.	Reaksi Pemeriksaan Kolesterol Total .....	50
Gambar 9.	Reaksi Pemeriksaan Kadar Trigliserida .....	51
Gambar 10.	Grafik Rata-Rata Kadar Kolesterol Tikus.....	52
Gambar 11.	Grafik Rata-Rata Kadar Trigliserida Tikus.....	54
Gambar 12.	Grafik Rata-Rata Kadar HDL Tikus .....	56
Gambar 13.	Grafik Rata-Rata Kadar LDL Tikus .....	58
Gambar 14.	Grafik regresi linear antara dosis fraksi dengan %PKKT %PktG %PKHDL dan %PKLDL.....	65
Gambar 15	Histopatologi Hepar Perbesaran 40 x 100.....	70

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1.	Skema Kerja Umum .....	85
Lampiran 2.	Preparasi Ekstrak Etanol dan Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo.....	86
Lampiran 3.	Persiapan Hewan Uji dan Desain Penelitian .....	87
Lampiran 4.	Perhitungan Persiapan Hewan Uji .....	88
Lampiran 5.	Penetapan Dosis Simvastatin .....	89
Lampiran 6.	Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Uji .....	90
Lampiran 7.	Determinasi Tanaman Melinjo .....	93
Lampiran 8.	Perhitungan Rendemen Ekstrak .....	94
Lampiran 9.	Hasil Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo .....	95
Lampiran 10.	Penetuan Kadar Flavonoid Total Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo	96
Lampiran 11.	Sertifikat Analisis PTU.....	98
Lampiran 12.	Sertifikat Hewan Uji .....	99
Lampiran 13.	Sertifikat Kode Etik .....	100
Lampiran 14.	Hasil Pengukuran Berat Badan .....	101
Lampiran 15.	Hasil Uji Statistika Pengukuran Berat Badan .....	102
Lampiran 16.	Hasil Pengukuran Kolesterol Total .....	103
Lampiran 17.	Hasil Pengukuran Trigliserida .....	104
Lampiran 18.	Hasil Pengukuran HDL .....	105
Lampiran 19.	Hasil Pengukuran LDL .....	106
Lampiran 20.	Hasil Uji Statistika Penurunan Kadar Kolesterol Total .....	107
Lampiran 21.	Hasil Uji Statistika Penurunan Kadar Trigliserida .....	110
Lampiran 22.	Hasil Uji Statistika Penurunan Kadar HDL .....	113
Lampiran 23.	Hasil Uji Statistika Penurunan Kadar LDL .....	116
Lampiran 24.	Perhitungan ED <sub>50</sub> Kolesterol Total .....	129
Lampiran 25.	Perhitungan ED <sub>50</sub> Trigliserida .....	120
Lampiran 26.	Perhitungan ED <sub>50</sub> HDL.....	121
Lampiran 27.	Perhitungan ED <sub>50</sub> LDL .....	123
Lampiran 28.	Hasil Pengamatan Makroskopis Hati .....	124
Lampiran 29.	Dokumentasi Proses Pembuatan Fraksi Kental .....	124
Lampiran 30.	Dokumentasi Penginduksian dan Penyondean Tikus Uji.....	125
Lampiran 31.	Dokumentasi Proses Pengukuran Kadar Lipid .....	126

## DAFTAR SINGKATAN

ACAT	: <i>Acyl-CoA Cholesterol Acyltransferase</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BB	: Berat Badan
CETP	: <i>Cholesterol ester transferase protein</i>
CHOD-PAP	: <i>Cholesterol Oxidase-ParaAmino Antypirine</i>
dL	: desiliter
ED <sub>50</sub>	: <i>Effective Dose 50</i>
g	: gram
GOD-PAP	: Glycerol Peroxidase Phosphate Acid
HMG-KoA	: Hidroksi Metilglutaril-Koenzim A
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
kg	: kilogram
LCAT	: <i>Lecithin Cholesterol Acetyltransferase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
mg	: milligram
ml	: mililiter
NaCMC	: Carboxymethyl Cellulose sodium
EDTA	: Ethylen Diamin Terta Acetat
PTU	: Propiltiourasil
PKHDL	: Peningkatan Kadar HDL
PKKT	: Penurunan Kadar Kolesterol Total
PKLDL	: Penurunan Kadar LDL
PKTG	: Penurunan Kadar Trigliserida
ppm	: part per million
p-value	: <i>probability-value</i>
r	: correlation coefficient
rpm	: rotation per minute
SD	: standart deviation
Sig	: significant
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
UV	: Ultraviolet
VAO	: Volume Administrasi Obat

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Hiperlipidemia atau yang dikenal juga dengan dislipidemia merupakan keadaan terjadinya peningkatan kolesterol plasma, *Low-Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) atau kombinasi dari beberapa abnormalitas tersebut. Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor risiko yang berperan dalam patogenesis penyakit kardiovaskular (Irmalita dkk., 2015). Penyakit kardiovaskular terus menjadi ancaman dunia (*global threat*) dan merupakan penyakit yang berperan utama sebagai penyebab kematian nomor satu di seluruh dunia. Data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa pada tahun 2018 diperkirakan terdapat 17,9 juta orang meninggal disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Setidaknya, 15 dari 1000 orang, di Indonesia menderita penyakit jantung (WHO, 2019).

Kadar kolesterol yang tinggi dalam serum menyebabkan penebalan lapisan dinding pembuluh darah yang akibatnya akan menghambat aliran darah dan mengurangi elastisitas pembuluh darah serta merangsang pembekuan darah yang biasa disebut dengan aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya penyakit jantung koroner (PJK) (Adams, 2005). Penyakit hiperlipidemia dapat diobati secara farmakologi dengan pemberian hipolipidemik oral. Akan tetapi, penggunaan hipolipidemik oral memiliki efek samping yang merugikan, seperti reaksi myositis, gastrointestinal, pruritus, urtikaria, impotensi, gangguan fungsi hati dan ginjal. Alternatif pengobatan untuk mengurangi efek

samping dari penggunaan hipolipidemik oral dapat berupa penggunaan obat tradisional dari tumbuh-tumbuhan (Gunawan, 2012).

Tumbuhan Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) yang termasuk ke dalam famili *Gnetaceae* secara tradisional dimanfaatkan untuk menurunkan gula darah, peluruhan kencing (*diuretic*), bersifat sebagai antioksidan, dan menurunkan hipertensi, (Hariana, 2008). Daun melinjo berdasarkan penelitian Aldy (2020) mengandung senyawa flavanoid, saponin, tannin, fenolik, dan steroid. Penelitian yang dilakukan oleh Utama (2019), menunjukkan skrining fitokimia ekstrak etil asetat daun melinjo mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, polifenol, steroid dan triterpenoid. Pemberian ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan dosis 250 mg/kgBB efektif dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus putih galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan propiltiourasil (Aldy, 2020).

Flavanoid merupakan salah satu metabolit sekunder yang ada pada daun melinjo (Rochani, 2016 ; Aldy, 2020 ; Utama, 2019). Flavonoid bekerja dengan mengurangi sintesis kolesterol dengan cara menghambat aktivitas enzim *acyl-CoA cholesterol acyl transferase* (ACAT) pada sel HepG2 yang berperan dalam penurunan esterifikasi kolesterol pada usus dan hati, serta menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metil glutaril CoA yang menyebabkan penghambatan sintesis kolesterol (Arief dkk., 2012). Senyawa flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan berperan dalam menunda proses oksidasi lipid, sehingga dapat mencegah kenaikan kadar kolesterol total (Davies, 2003).

Flavanoid memiliki gugus hidroksi yang tidak tersubstitusi sehingga bersifat polar (Akbar, 2010). Senyawa flavonoid yang bersifat polar akan dapat larut dalam pelarut semi polar seperti etil asetat. Fraksinasi bertujuan untuk

memisahkan komponen-komponen senyawa aktif dari suatu ekstrak yang telah dihasilkan. Etil asetat merupakan pelarut semipolar sehingga mampu menarik senyawa-senyawa dengan rentang polaritas lebar dari polar hingga non polar (Putri dkk., 2010). Fraksi etil asetat daun kelor famili *Moringaceae* dengan dosis 7,444 mg/kgBB dan daun Murbei famili *Moraceae* dengan dosis 40 mg/kgBB dapat menurunkan kadar kolesterol total dan LDL (Dwitiyanti dkk., 2015 ; Toyo, 2017).

Penggunaan propiltiourasil berfungsi dalam menurunkan kadar tiroid pada tikus menyebabkan kondisi hipotiroidisme. Pengaruh langsung hipotiroidisme pada metabolisme lipoprotein adalah peningkatan kadar kolesterol utama LDL yang diakibatkan oleh penekanan metabolik pada reseptor LDL, sehingga kadar LDL akan meningkat (Guyton, 1997). Pengukuran kadar trigliserida dilakukan menggunakan metode kolorimetrik enzimatis dengan menggunakan *glycerol phosphate oxidase p-aminophenazone* (GPO-PAP), pengukuran kadar kolesterol total diukur menggunakan *cholesterol oxidase p-aminoantipyrine* (CHOD-PAP), pengukuran kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) menggunakan metode *indirect*, dan pengukuran kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) menggunakan metode *direct* yaitu pemeriksaan dengan metode presipitat.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui potensi fraksi etil asetat daun melinjo dalam menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan menaikkan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) darah tikus putih jantan galur wistar secara *in vivo* yang diinduksi propiltiourasil. Selain itu, dilakukan juga pengujian kadar flavonoid total, dosis efektif, gambaran makroskopik dan histopatologi organ hati hewan percobaan setelah pemberian fraksi etil asetat daun melinjo.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, didapat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Berapa kadar flavonoid total pada fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) ?
2. Bagaimana aktivitas fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dalam menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, LDL (*Low Density Lipoprotein*) serta meningkatkan kadar HDL (*High Lipoprotein Density*) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi propiltiourasil ?
3. Berapa dosis efektif (ED<sub>50</sub>) fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) sebagai antihiperlipidemia terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi propiltiourasil?
4. Bagaimana histopatologi dan gambaran makroskopik hati tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi propiltiourasil setelah pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki tujuan sebagai berikut :

1. Mengetahui kadar flavonoid total pada fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*).
2. Mengetahui aktivitas antihiperlipidemia fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) ditinjau dari penurunan kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL (*Low Density Lipoprotein*) serta peningkatan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi propiltiourasil.

3. Mengetahui dosis efektif ( $ED_{50}$ ) fraksi etil asetat daun melinjo sebagai antihiperlipidemia terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi propiltiourasil.
4. Mengetahui histopatologi dan gambaran makroskopik hati pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi propiltiourasil setelah pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*).

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai potensi antihiperlipidemia fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*). Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi rujukan, sumber informasi, *database* farmakologi bahan alam dari daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dan menambah data penelitian penggunaan tanaman obat yang memiliki aktivitas antihiperlipidemi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adams. 2005, “*Guidelins for Adolescent Nutrition Services*”. <<http://www.epi.umn.edu>>, Diakses pada 9 Februari 2020 jam 19.48 WIB.
- Adiwinata, Kristanto, R., Christiany, F., Richard, T., & Edbert, D. 2015, Tatalaksana Terkini Perlemakan Hati Nonalkoholik, *Jurnal Penyakit dalam Indonesia*, **2(1)**:53-59.
- Aldy. 2020, ‘*Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon Linn.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*’, Skripsi, S.Farm, Jurusan Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Akbar, 2010. ‘*Isolasi dan Identifikasi Golongan Flavonoid Daun Dandang Gendis (Clinacanthus Nutans) Berpotensi Sebagai Antioksidan*’, Skripsi, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Aminah, Tomayahu, N. & Abidin, Z. 2017, Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Kulit Buah Alpukat (*Persea americana Mill.*) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis, *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, **4(2)**:226-230.
- Arifah. 2006, ‘*Peran Lipoprotein dalam Pengangkutan Lemak Tubuh*’, Skripsi, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia.
- Arief, I.M., Novriansyah, R., Budianto, T.I. & Harmaji, B.M. 2012, Potensi Bunga Karamunting (*Melastoma malabathricum* l.) terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida pada Tikus Putih Jantan Hiperlipidemia yang Diinduksi Propiltiourasil. *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Banjarbaru*, **1(2)**:118-126.
- Azizah, N.D., Kumolowati, E., Faramayuda, F. 2014, Penetapan Kadar Flavonoid Metode AlCl<sub>3</sub> pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* l.). *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, **2(2)**:45-49.
- Badan Pusat Statistik (BPS). 2014, “*Produksi Tanaman Melinjo 2014*”. <<http://www.bps.go.id/site/result>>, Diakses pada 9 Februari 2020.
- Baraas, F. 1993, *Mencegah Serangan Penyakit Jantung dengan Menekan Kolesterol*. PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Barwick, V.J. 1997, Strategies for Solvent Selection, *Trends Anal Chem*, **16**:293 - 309.

- Bogoriani, N.W. & Ratnayani, K. 2015, Efek Berbagai Minyak pada Metabolisme Kolesterol terhadap Tikus Wistar, *Jurnal Kimia*, **9(1)**:53-60.
- Chang, C., Yang, M. & Wen, H.C.J. 2002, Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods, *J. Food Drug Anal*, **5(2)**:46-52.
- Dachriyanus, Katrin, O.D., Oktarina, R., Ernas, O., Suhatri, & Mukhtar, H.M. 2007, Uji Efek Amangostin terhadap Kadar Kolesterol Total, Trigliserida, Kolesterol HDL, dan Kolesterol LDL Darah Mencit Putih Jantan serta Penentuan Lethal Dosis 50 (LD<sub>50</sub>), *Jurnal Sains Teknologi*, **12(2)**:64-72.
- Damayanti. 2016, ‘Perbedaan Metode Direk (Presipitasi) dan Metode Indirek (Formula Fridewald) terhadap Parameter LDL Kolesterol’, Skripsi, Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang, Indonesia.
- Dharmayanti, A.,W.,S. 2012, Pengaruh Stresor Renjatan Listrik pada Kadar Kolesterol Total pada Serum Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar, *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Jember*, **9(1)**: 54-57.
- Davies, M.J. 2003, Black Tea Consumption Reduces Total and LDL Cholesterol in Mildly Hypercholesterolemic Adults, *Journal Nutrision*, **133(10)**: 3298 – 3302.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI. 1995, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, Balai Penerbit FK UI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Materia Medika*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Dewi, P.I., Merry, S., M. 2007, Peranan Obat Golongan Statin, *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, **2(3)**: 3-5.
- Dwitiyanti, Hadi, & Ika, R.S. 2015, Uji Aktivitas Antihipercolesterolemia Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera Lam.*) terhadap Kadar Kolesterol Total dan LDL Kolesterol pada Hamster Hipercolesterolemia, *Jurnal farmasi* , **12(2)**: 153-163.
- Eastwood, M., Edward, C. & Pery, D. 1987, *Human Nutrion*, Chapman and Hill, London.

- Erwinanto, Santoso, A., Putrantro, E.N., Suryawan, R., Rifqi, S., & Kasian, S. 2013, *Pedoman Tatalaksana Dislipidemia*, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular, Jakarta, Indonesia..
- Faadlilah, N., Ardiaria, M. 2016, Efek Pemberian Seduhan Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Terhadap Kadar HDL Tikus Sprague Dawley Dislipidemia, *journal of Nutrition College*, **5(4)**: 280-288.
- Febrina, L., Rusli, R., Mufliah F., 2015 Optimalisasi Ekstraksi dan Uji Metabolit Sekunder Tumbuhan Libo (*Ficus variegata blume*), *Journal Trop. Pharm.* **3(2)**: 74-81
- Francis, George, ZOhar kerem, Harider P.S., and Klaus Becker. 2002, The Ciological Action of Saponins in Animal Systems: a review, *British Journal of Nutrition*, **88(6)**: 587-605
- Fredickson. 1967, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. EGC, Jakarta, Indonesia.
- Furi, P.R., Wahyuni, A.S. 2011, Pengaruh Ekstrak Etanol Jamur Lingzhi (*Ganoderma lucidum*) Terhadap Kadar HDL (*high density lipoprotein*) Pada Tikus Dislipidemia, *Jurnal Farmasi Indonesia*, **(12)1**:1-8.
- Gani, N., Lidya I. Momuat a, Mariska M. & Pitoi. 2013, Profil Lipida Plasma Tikus Wistar yang Hiperkolesterolemia pada Pemberian Gedi Merah (*Abelmoschus manihot l.*), *Jurnal Mipa Unsrat Online*, **2 (1)**: 44-49.
- Gunawan. 2012, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5 Cetak Ulang dengan Tambahan, Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Guyton, & John E. H. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. EGC, Jakarta, Indonesia.
- Harborne. 2006, *Metode Fitokimia*, diterjemahkan oleh Padmawinata K., Soediro I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Hardisari, & Koiriyah, B. 2016, Gambaran Kadar Trigliserida (Metode GPO-PAP) pada Sampel Serum dan Plasma EDTA. *Jurnal Teknologi Laboratorium*, **5(1)**: 27-31.
- Hardjana, Pertiwi, R.K., & Rahayu, T. 2016, Potensi Buah Salak (Salaca edulis, R.) Sebagai Suplemen Hipolidemik Ditinjau dari Gambaran Histopatologi Jantung dan Hepar Mencit yang Diberi Diet Rendah Lemak. *Jurnal Sains Dasar*, **5(2)**: 94-106.
- Hariana. 2008, *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*, Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.

- Harini, M.D. 2009, Blood Cholesterol Level of Hypercholesterolemia Rat (*Rattus norvegicus*) after VCO Treatment, *Journal Bioscience*, **1**(2):53-58.
- Hartoyo, A., Dahrulsyah, N. & Nugroho, P. 2008, Pengaruh Fraksi Karbohidrat Kacang Komak (*Lablab Purpureus* (L) Sweet), *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, **19**:25-31.
- Hernawati, Wsmen, M., Agik S.,& Dewi, A. 2013, Perbaikan Parameter Lipid Darah Mencit Hiperkolesterolemia dengan Suplemen Pangan Bekatul, *Jurnal kedokteran*, **45**(1): 1-9.
- Herwiyarirasanta. 2010, Effect of Black Soybean Extract Supplementation in Low Density Lipoprotein Level of Rats (*Rattus norvegicus*) with High Fat Diet, *Sci Art*, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Hidayat, T., Susbiantonny, A., 2018, Pengaruh Hipotiroid Terhadap Berat Badan dan Konsumsi Pakan Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Jurnal Media Gizi Mikro Indonesia*, **10**(1): 65-76.
- Hudaya. 2006, Analisis Usaha Tani Biji Melinjo dan Emping Melinjo (*Gnetum gnemon L*). *Jurnal AGRIJATI*, **3**(1):51–59.
- Ibrahim, A.M., Yunianta, & Feronika, H.S. 2015, Pengaruh Suhu dan Lama Waktu Ekstraksi terhadap Sifat Kimia dan Fisik pada Pembuatan Minuman Sari Jahe Merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) dengan Kombinasi Penambahan Madu sebagai Pemanis, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, **3**(2): 530-541.
- Ira, & Cikra, I. 2015, Efek Farmakologi Infusa Biji Melinjo (*Gnetum gnemon L*) Sebagai Antihiperglikemia pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Dextrosa Monohidrat 40%, *J Pharm Sci Pharm Pract*, **5**(1): 27-32.
- Irmalita, Juzar, DA., Andrianto, Setianto, B.L., Tobing, D., Firman, D., & Firdaus, I. 2015, *Pedoman Tatalaksana Sindrom Koroner Akut*. Jakarta, Indonesia.
- Isdadiyanto. 2015, Kadar Apoprotein A dan Apoprotein B Serum Darah Tikus Putih Sprague Dawley Hiperlipidemia Setelah Diberi Cangkang Udang Laut (*Penaeus monodon F.*). *Jurnal Biologi*, **13**(2):101–108.
- Jannah, M. 2020, ‘Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Etil Asetat fan Petroleum Eter Hasil Hidrolisis Ekstrak Metanol *Hydrilla verticillata* Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*’, Skripsi, S.Farm, Jurusan Kimia, Universitas Isla Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia.
- Jaya, B.P.D., Widiastuti, E.L., Nurcahyani, E. & Susanti, M. 2017, Perbandingan Pengukuran Kadar LDL Kolesterol Menggunakan Formula Friedewald dan Anandaraja dengan Metode direct, *J Agromed Unila*, **4**(1):13-16.

- Kamisah, Y., Qodriyah, M.S., Jarin, K. & Othman, F. 2013, *Parkia speciosa* Hassk, a Potential Phytomedicine, *Alternative Medicine*, **6**:1–3.
- Kining. 2015. Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Air Daun Melinjo, Daun Singkong dan Daun Pepaya terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* Secara In Vitro. Institut Pertanian Bogor, *Jurnal Cis-Trans*, **2(1)**: 12-17.
- Kumar, Cotran, R.S., & Robbins, S.L. 2012, *Buku Ajar Patologi*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Komoda. 2010, *The HDL Handbook: Biological Functions and Clinical*, Elsevier, United Kingdom.
- Lestari. 2015, *Karakterisasi Fisikokimia Kerupuk Melinjo Sebagai Upaya Diversifikasi Produk Olahan Melinjo*. Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia, **1(1)**:131-135.
- Lehninger. 1989, *Dasar – Dasar Biokimia Jilid 1 dan 3*, diterjemahkan Oleh M. Thenawidjaya, PT. Gelora Aksara Pratama, Jakarta, Indonesia.
- Lumbangaol., Karo-karo, T., & Rusmarilin, H. 2015, Formulasi Emping Simulasi dari Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dan Ekstrak Daun Pepaya, *Jurnal Rekayasa Pangan dan Pertanian*. **3(3)**:338-342.
- Makiyah, A., Khumaisah, L., 2018, Studi Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Strain Wistar yang Diinduksi Aspirin Pascapemberian Ekstrak Etanol Umbi Iles-iles (*Amorphophallus variabilis* Bl.) Selama 7 Hari, *Majalah Kedokteran Bandung*. **50(2)**.
- Malole, & Pramono. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*, Institut Pertanian Bogor Press, Bogor, Indonesia.
- Manner, & Elevitch. 2006, “*Gnetum gnemon Species Profile for Pasific Island Agroforestry*”, <[www.Traditionaltree.org](http://www.Traditionaltree.org)>, Diakses pada 9 Februari 2020 jam 20.00 WIB.
- Marliana, S.D., Suryanti, V. & Suyono. 2005, Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule*) dalam Ekstrak etanol, *Biofarmasi Universitas Negeri Surakarta*, Surakarta, **3(1)**:26 – 31.
- Mukhriani, M., R., Paramitha., T. 2018, Uji Penurunan Kolesterol Pada Mencit (*Mus musculus*) Secara In-Vivo Menggunakan Ekstrak Etanol Parang Romang (*Boehmeria virgata* (Forst.) Guill), *Jurnal Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin*, **6(1)**:39-46.

- Mulyani, T., Ariyani, H., Rahimah., dan Rahmi, S. 2018, Formulasi dan Aktivitas Antioksidan Lotion Ekstrak Daun Suruhan (*Peperomia pellucida L.*), *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, **2(1)**:111-117.
- Mulyanto. 2012, Hubungan Profil Lipid Darah dengan Ketebalan Tunika Intimamedia Arteri Karotis Interna pada Pasien Pasca Stroke Iskemik, *Jurnal Kesehatan Andalas*, **3(2)**: 206-211.
- Murray, Granner, D.R. & Rodwell, V.W. 1999, *Biokimia Harper*, Edisi 27, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Muwarni, Ali, M. & Muliartha, K. 2006, Diet Aterogenik pada Tikus Putih (*Rattus novergicus strain Wistar*) sebagai Model Hewan Aterosklerosis, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, **22(1)**:6-12.
- Najib. 2018, *Ekstraksi Senyawa Bahan Alam*, Cv. Budi Utama, Yogyakarta, Indonesia.
- Nashriana, N.J., Wirjadadi, B.,& Adriani, M. 2015,*Combined Food* (Bekatul dan Lemak) Menurunkan Kadar Kolesterol Total, Trigliserida, dan LDL pada Tikus Galur Wistar, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, **28(3)**: 208-212
- Neal. 2005, *Medical Pharmacology at a Glance*. Edisi 5. Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Nilawati. 2008. *Care Yourself Kolesterol*, Niaga Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Nurcahyaningtyas, H.R. 2012, *Efek Antihiperlipidemia Susu Kacang Kedelai (Glycine max (L.) Merr) pada Tikus Putih Jantan yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol dan Lemak*, Skripsi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Nurdin. 2014, ‘*Pengaruh Intervensi Penambahan Fitosterol pada Minyak Goreng Sawit Terhadap Profil Lipid Subjek dengan Sindroma Metabolik*’, Skripsi, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Odugbemi. 2008, *A Textbook of Medicinal Plants From Nigeria*.University of Lagos Press, lagos, Nigeria.
- Richmond, A. 2008. *Handbook of Microalgal Culture: Biotechnology and Applied Phycology*. John Wiley & Sons.
- Rofida, Firdiansyah, A., & Fitriyastuti, E. 2015, Antihyperlipidemic Activity of *Annona squamosa* Leaves Ethanolic Extract. *Journal of Pharmaceutical Science and Pharmacy Practice*, **2(1)**: 1–3.
- Rowe, R.C., Sheskey., P.J., and Queen, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, Sixth Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Assosiation, London.

- Page. 1985, *Prinsip-Prinsip Biokimia Edisi Kedua*, diterjemahkan Oleh R. Soendoro, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Parasuraman, S., Zhen, K.M., Raveendran, R. 2015, Retro-orbital Blood Sample Collection in Rats-a Video Article, *PTB Reports*, **1(2)**:37-40
- Pekal, A., & Pyrzynska, K. (2014). Evaluation of Aluminium Complexation Reaction for FlavonoidContent Assay. *Food Anal. Methods*, **7(1)**:1776 - 1782.
- Philip, B. 2007, HDL Cholesterol Very Low Levels of LDL Cholesterol and Cardiovascular Events, *Eng J Med*, **357(13)**:1301 – 1310.
- Pradana, D. A., Rahmah, F.S., & Setyaningrum, T.R. 2016, Potensi Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Bayam Merah (*Amaranthus tricolor* L.) Terstandar secara In Vivo berdasarkan Parameter LDL (low density lipoprotein), *Jurnal Sains Farmasi & Klinik*, **2(2)**: 122-129
- Pratiwi, D.I., Amriati, R., Syarif, Waris, R., & Faradiba. 2019, Isolasi Senyawa Antioksidan Ekstrak Metanol Kulit Buah Naga Merah (*hylocereus polyrhizus*, *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, **6(1)**: 340-346.
- Priastiti, D.A., Puruhita, N. 2013, Perbedaan Kadar Kolesterol LDL Penderita Dislipidemia pada Pemberian Tempe Kedelai Hitam dan Tempe Kedelai Kuning, *Journal of Nutrition College*, **2(2)**: 261-276.
- Price, & Wilson, L.M. 2006, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, edisi 6, diterjemahkan oleh Brahm U. Pendit., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Purukan ., A.J., Kusmardi., Ponco B., Priosoeryanto, Dian, R., laksmitawati, D.R, & Abdillah., S. 2019, Perbandingan Profil Lipid dan Penentuan Indeks Aterogenik pada Tikus Putih Jantan yang Diberi Crude Fucoidan dari Rumput Laut Coklat (*Sargassum Polycystum*) yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **17(1)** :46-55.
- Putri, W. S., Warditiani, N. K., & Larasanty, L. P. F., 2010. ‘Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*)’. Skripsi. Universitas Udayana, Bali, Indonesia.
- Robinson T. 1995, *Kandungan Senyawa Organik Tumbuhan Tinggi*, diterjemahkan oleh Prof. Dr. Kosasih Padmawinata, ITB, Bandung, Indonesia.
- Rochani, A., Ria, Y.S., & Betty, L. 2016, ‘Skrining Fitokimia dan Total Fenol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) pada Fraksi yang Berbeda’, Skripsi, Universitas Negeri Malang, Malang, Indonesia.

- Rustanto. 2013, ‘Efek Ekstrak Metanol Daun Bayam (*Amaranthus sp*) terhadap Kadar Kolesterol Tikus (*Rattus norvegicus galur Wistar*) yang diberi Diet Aterogenik’, Skripsi, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.
- Sabrina, Kiki, M., & Livia, S. 2019, Isolasi Senyawa Flavonoid yang Berpotensi sebagai Antioksidan pada Ekstraksi Bertingkat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon l.*), *Jurnal Farmasi*, **5(2)**.
- Santillo, M. 1999, Dietary an Hypothyroid Hypercholesterolemia Induces Hepatic Apolipoprotein E Expression in the rat: Direct Role of Cholesterol, *FEBS letter*, **463(5)**: 83 – 86.
- Santoso, M., Naka, Y., Angkawidjaja, C., Yamaguchi, T., Matoba, T. & Takamura, H. 2010, Antioxidant and Damage Prevention Activities of the Edible Parts of *Gnetum gnemon* and Their Change Upon Heat Treatment, *Journal Food Science and Technology*, **16(6)**:549-556.
- Santoso, I. 2019, ‘Uji Aktivitas Diuretik Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon Linn.*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar’, Skripsi, S.Farm, Jurusan Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Sartika, D.,A.,R.2008. Pengaruh Asam Lemak Jenuh, Tidak Jenuh dan Asam Lemak Trans terhadap Kesehatan *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, **16(4)**:154-160.
- Sengupta, P. 2013, The laboratory rat: Relating it's age with humans's, *International Journal of Preventive Medicine*, **4(6)**:624-630.
- Setiabudi, D.S. & Tukiran. 2017, Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Klampok Watu (*Szygium litorale*), *Journal of Chemistry*, **6(3)**: 157.
- Shallant. 2014, Protective Effects of Wheat Bran and Buckwheat Hull Extracts Against Hypercholesterolemia in Male Rats, *International Journal Advanced Researcrh*, **2(5)**: 724 – 73.
- Situmorang, M., Silitongal, P.M., Nurwahyuni, I., Siregar, L.S., & Purba., R. 2012, Pengembangan Metode Analisis Spektrofotometry untuk Penentuan Kolesterol di dalam Makanan Tradisional. *Jurnal Saintika*. **12(2)**: 90 – 97.
- Sherlock. 2005. *Perlemakan Hati*. Universitas Airlangga Press, Surabaya, Indonesia.
- Sugiyanto. 1995, *Petunjuk Praktikum Farmasi*, Edisi IV, Laboratorium Farmasi dan Taksonomi UGM, Yogyakarta, Indonesia.
- Suryaatmadja, M. & Silman, E. 2006, Diagnosa Laboratorium Kelainan Lemak Darah, *Majalah Kedokteran*, **30**: 14-6.

- Sutejo, I. & Dewi, R. 2012, Kerusakan Sel Hati dan Peningkatan Serum Mencit Akibat Pemberian Minyak Goreng Bekas Pakai, *Jurnal IKESMA*, **8(1)**:9-16.
- Suyatna. 2007, *Hiperlipidemia*, Edisi 5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Syamsuni. 2006, *Ilmu resep*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Soeharto. 2004, *Serangan Jantung dan Stroke Hubungannya dengan Lemak dan Kolesterol*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Taroreh, T.N.C., Jimmy, F.R., & Krista, V.S. 2016, Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutan*, *Jurnal Ilmiah Farrmasi*, **5(3)**: 160-166.
- Theresia, R., Falah, S., Safithri, M. 2017, Aktivitas Antihiperglikemia Ekstrak Kulit dan Daun Surian (*Toona sinensis*) pada Tikus Diabetes (*Sprague-dawley*) yang Diinduksi Streptozotocin, *Jurnal Gizi Pangan*, **12(3)**:187-194.
- Tjay, & Rahardja. 2007, *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya*, Edisi Ke-5, PT Elex Medika Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta, Indonesia.
- Tjitrosoepomo. 2010, *Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta*, Gajah Mada University press, Yogyakarta, Indonesia.
- Toyo. 2017, ‘Uji Aktivitas Fraksi-Fraksi Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus australis Poir.*) Terhadap Profil Lipid Darah dan Aterosklerosis Tikus Putih Jantan yang Diberi Diet Tinggi Lemak dan PTU’, Tesis, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta, Indonesia.
- Tsalissavrina, I., Wahono, D.,& Handayani, D. 2006, Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat dibandingkan Diet Tinggi Lemak terhadap Kadar Trigliserida dan HDL Darah pada *Rattus novergicus galur wistar*, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, **22(2)**: 80-89
- Voet D, Voet JG, & Pratt CW. 2013. *Fundamentals of Biochemistry : Life at the Molecular Level*, Edisi 4, Hoboken, New Jersey.
- Wahyuni, Sahidi1, Rustam,M., Malaka, H., M., Yusuf, I., M., & Feny, R., P. 2018, Uji Efek Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Batang Tumbuhan Bambu-bambu (*Polygonum pulchrum Blume*) pada Mencit Jantan Galur Balb-C, *Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, **4(2)**: 27-29.
- Wardhani. 2015, ‘Ekstrak Bahan Aktif dari Tumbuhan Melinjo (*Gnetum gnemon*), Proses Pembuatan dan Penggunaannya Sebagai Antikanker Kulit’, Hasil Penelitian, Universitas Negerti Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia.

- Wells, Barbara G., Dipiro, Joseph T., Schwinghammer, Terry L. & Dipiro, Cecily V. 2009, *Pharmacotherapy handbook seventh edition*:, McGraw-Hill Medical, New York.
- Widmann. 1995. *Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium*. Ed. 9. Diterjemahkan oleh Siti Boedina, EGC, Jakarta, Indonesia.
- World Health Organization. “Cardiovascular Disease Fact Sheets”. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>, Diakses pada 9 Februari 2020 jam 21.48 WIB.
- Yunarto, Elya, B., & Konadi, L. 2015, Potensi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Gambir (*Uncaria gambir Roxb.*) sebagai Antihiperlipidema, *Jurnal Farmasi*, **5(1)**:1-10.
- Yuriska A., 2009, *Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar*, Fakultas Kedokteran UNDIP, Semarang, Indonesia.
- Yustina S., 2007, ‘Isolasi dan identifikasi saponin pada kecambah kedelai’ skripsi, fakultas farmasi universitas sanata dharma, yogyakarta, Indonesia.