UJI AKTIVITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA EKSTRAK ETANOL KULIT BIJI MELINJO (*Gnetum gnemon* Linn.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

SKRIPSI

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

OLEH :

LIVINA TASIA GIWANI

08061181621013

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2019

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : UJI AKTIVITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA EKSTRAK ETANOL KULIT BIJI MELINJO (*Gnetum gnemon* Linn.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

Nama Mahasiswa : LIVINA TASIA GIWANI

NIM : 08061181621013

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 28November 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 10 Desember 2019

Pembimbing:

1. Herlina, M.Kes., Apt. (.....)
   NIP. 197107031998022001
2. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. (.....)
   NIP. 195810261987032002

Pembahas:

1. Fitrya, M.Si., Apt. (.....)
   NIP. 197212101999032001
2. Annisa Amriani, M.Farm., Apt. (.....)
   NIP. 198412292014082201
3. Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt. (.....)
   NIP. 199003232019031017

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 19710310199802100

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi	:	UJI AKTIVITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA EKSTRAK ETANOL KULIT BIJI MELINJO (*Gnetum gnemon* Linn.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR
Nama Mahasiswa	:	LIVINA TASIA GIWANI
NIM	:	08061181621013
Jurusan	:	FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 9 Januari 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 13 Januari 2020

Ketua:

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

Anggota:

2. Dr. Miksusanti, M.Si. (.....)
   NIP. 195810261987032002
3. Annisa Amriani S., M.Farm., Apt. (.....)
   NIPUS. 198412292014082201
4. Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt. (.....)
   NIP. 199003232019031017

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa	: Livina Tasia Giwani
NIM	: 08061181621013
Fakultas/Jurusan	: Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/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 yang 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.

Inderalaya, 21 Januari 2020
Penulis,

Livina Tasia Giwani
NIM. 08061181621013

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

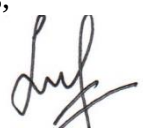
Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa	: Livina Tasia Giwani
NIM	: 08061181621013
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-exclusive royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: "Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Kulit Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* Linn.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar" 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.

Inderalaya, 21 Januari 2020
Penulis,



Livina Tasia Giwani
NIM. 08061181621013

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Namo Buddhaya

Sabbe Satta Bhavantu Sukhitatta

Kupersembahkan skripsi ini kepada:

Kedua Orang Tuaku tercinta,

Kelurgaku,

Teman-temanku,

Para Pencari Ilmu yang Haus Akan Ilmu Pengetahuan

Motto:

"Lakukan yang terbaik yang bisa dilakukan dan bersyukur atas apa yang telah dipunya"

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas karunia dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul "Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Kulit Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* Linn.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar" ini dengan baik. Penyusunan skripsi ini bertujuan sebagai salah satu syarat untuk dapat meraih gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai potensi dari kulit biji melinjo sebagai antihiperlipidemia.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan selesai bila tidak mendapatkan bantuan dari pihak-pihak terkait. Izinkan saya sebagai penulis pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati untuk mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Papa dan Mama tercinta yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan doa sehingga berkat mereka penulis mampu menyelesaikan perkuliahan di farmasi UNSRI dan skripsi ini dengan baik.
3. Koko dan adik yang telah memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi
5. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku pembimbing pertama dan Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. selaku pembimbing kedua yang telah memberikan ide, arahan, bimbingan, serta motivasi untuk selalu semangat dalam menyelesaikan penelitian ini.
6. Ibu Fitrya M.Si., Apt., Ibu Indah Soliha, M.Sc., Apt., Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt., Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt, dan Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt., Ibu Miksusanti, M.Si. selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.

7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI dan dosen FMIPA lainnya yang mengajar di Jurusan Farmasi atas ilmu dan bantuan yang telah diberikan selama ini.
8. Seluruh staf di Jurusan Farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Adi) dan seluruh analis (Kak Tawan, Almh. Kak Putri, Kak Erwin, Kak Isti, dan Kak Fitri) di Farmasi UNSRI atas bantuannya selama ini.
9. Bapak Waluyo yang telah membantu menyediakan tikus untuk penelitian ini.
10. Tim penelitian seperjuangan skripsi tentang antihiperlipidemia (Muhammad Aldy Dwi Cahya) yang berjuang, melakukan penelitian, dan menyelesaikan skripsi bersama-sama.
11. Teman-teman anak bimbingan Ibu Herlina, M.Kes., Apt. (Firda, Sinta, dan Pia) yang telah berjuang bersama-sama dalam menyelesaikan skripsi.
12. Teman-teman PP Squad (Andra, Derry, Mario, Nisa, Faris dan Oki) atas bantuan, kenangan, canda tawa, dan menemani pulang pergi Palembang-Inderalaya selama kuliah di Farmasi ini.
13. Seluruh teman farmasi angkatan 2016 atas bantuan, kenangan, dan canda tawa selama kuliah di sini. Semoga kita semua akan menjadi orang sukses dan dapat berjumpa kembali di lain kesempatan.
14. Kakak asuh (Bang Arsyad) dan adik asuh (Ropiana) atas bantuan dan semangatnya.
15. Kakak-kakak tingkat (angkatan 2011, 2012, 2013, 2014, dan 2015) dan adik-adik tingkat (angkatan 2017, 2018, dan 2019) di Farmasi UNSRI atas bantuan dan semangatnya.
16. Semua pihak terkait yang telah memberikan bantuan yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu.

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Tuhan memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. 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. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 21 Januari 2020
Penulis,

Livina Tasia Giwani
NIM. 08061181621013

Antihyperlipidemic Activity Test of Melinjo (*Gnetum gnemon* Linn.) Skin Ethanol Extract in Wistar Strain White Male Rats

Livina Tasia Giwani
08061181621013

ABSTRACT

Melinjo skin (*Gnetum gnemon* Linn.) contains flavonoids, triterpenoids, tannins, and phenolics which are thought to have antihyperlipidemic activity. The purpose of this study is to determine the antihyperlipidemic activity of ethanol extracts of melinjo skin in wistar strain male white rats by measuring total cholesterol, triglycerides, HDL, and LDL also liver macroscopic. Antihierlipidemic activity test was conducted on rats which were divided into 6 test groups, namely normal control (NaCMC 0,5%), negative control (PTU 0,01% and high fat supplement), positive control (phenofibrate 19,76 mg/kgBW), and 3 treatment groups (dose 125 mg/kgBW, 250 mg/kgBW, and 500 mg/kgBW). Rats were induced by 0,01% PTU and high-fat supplements for 14 days, then treated according to their respective groups for 15 days. The percentage of decreasing total cholesterol levels obtained in the treatment group with a dose of 125 mg/kgBW, 250 mg/kgBW, and 500 mg/kgBW by 8,19%, 26,29%, and 34,93%. The average reduction in LDL levels in treatment group 1 was 44.36 ± 14,30 mg/dL. The macroscopic of the liver treatment group showed that reducing fatty liver was characterized by reduced balloning and reduced liver weight which was directly proportional to increase extract dose. The macroscopic picture of the liver given the extract dose 500 mg/kgBW is the same as normal group. The ED_{50} value of the melinjo skin ethanol extract was 697,88 mg/kgBW. The result showed ethanol extract of melinjo skin can reduce the total of cholesterol and LDL cholesterol (only group 1) and there were significant differences between groups ($P < 0.05$), but could not reduce triglyceride levels and increase HDL levels.

Keyword(s): *Gnetum gnemon* Linn., Antihyperlipidemia, PTU, phenofibrate, liver macroscopic

Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Kulit Biji Melinjo pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Livina Tasia Giwani
08061181621013

ABSTRAK

Kulit biji melinjo (*Gnetum gnemon* Linn.) mengandung flavonoid, triterpenoid, tannin, dan fenolik yang diduga memiliki aktivitas antihiperlipidemia. Tujuan dilakukan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antihiperlipidemia ekstrak etanol kulit biji melinjo pada tikus putih jantan galur wistar melalui pengukuran kolesterol total, trigliserida, HDL, dan LDL serta gambaran makroskopik hati. Uji aktivitas antihierlipidemia dilakukan terhadap tikus yang terbagi dalam 6 kelompok uji, yaitu kontrol normal (NaCMC 0,5%), kontrol negatif (PTU 0,01% dan suplemen tinggi lemak), kontrol positif (fenofibrat 19,76 mg/kgBB), dan 3 kelompok perlakuan (dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB). Tikus diinduksi PTU 0,01% dan suplemen tinggi lemak selama 14 hari, kemudian diberi perlakuan sesuai kelompok masing-masing selama 15 hari. Nilai persen penurunan kadar kolesterol total yang didapat pada kelompok perlakuan dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB sebesar 8,19%, 26,29%, dan 34,93%. Rata-rata penurunan kadar LDL pada kelompok perlakuan 1 sebesar 44,36 ± 14,30. Gambaran makroskopik organ hati kelompok perlakuan menunjukkan bahwa perlemakan hati berkurang yang ditandai dengan *balloning* yang berkurang dan bobot hati yang menurun yang berbanding lurus dengan peningkatan dosis ekstrak. Gambaran makroskopik hati yang diberikan ekstrak dengan dosis 500 mg/kgBB sama dengan kelompok normal. Nilai ED_{50} ekstrak etanol kulit biji melinjo sebesar 697,88 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol kulit biji melinjo dapat menurunkan kadar kolesterol total dan LDL (hanya kelompok 1) dan terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($P<0,05$), namun tidak dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL.

Kata kunci : *Gnetum gnemon* Linn., antihiperlipidemia, PTU, fenofibrat, makroskopik hati

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO vi
KATA PENGANTAR vii
ABSTRACT x
ABSTRAK xi
DAFTAR ISI xii
DAFTAR TABEL xv
DAFTAR GAMBAR xvi
DAFTAR LAMPIRAN xvii
DAFTAR SINGKATAN xviii

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 (*Gnetum gnemon* Linn.) 6
2.1.1 Kandungan dan Manfaat Kulit Biji Melinjo 7
2.2 Lipid 8
2.2.1 Lipoprotein 8
2.2.1.1 Kilomikron 8
2.2.1.2 Lipoprotein Berdensitas Sangat Rendah (VLDL) 9
2.3.1.3 Lipoprotein Berdensitas Sedang (IDL) 9
2.3.1.4 Lipoprotein Berdensitas Rendah (LDL) 9
2.3.1.5 Lipoprotein Berdenensitas Tinggi (HDL) 10
2.3 Kolesterol 10
2.4 Trigliserida 12
2.5 Hiperlipidemia 13
2.5.1 Klasifikasi Hiperlipidemia 13
2.5.1.1 Hiperlipidemia tipe I 14
2.5.1.2 Hiperlipidemia tipe II 14
2.5.1.3 Hiperlipidemia tipe III 15
2.5.1.4 Hiperlipidemia tipe IV 16
2.5.1.5 Hiperlipidemia tipe V 16
2.6 Perlemakan Hati 16
2.7 Antihiperlipidemia 17
2.7.1 Turunan Asam Fibrat 17

2.7.1.1 Fenofibrat 17
2.8 Propiltiourasil (PTU) 18
2.9 Ekstraksi 19
2.10 Tikus 19

BAB III METODOLOGI PENELITIAN 21
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian 21
3.2 Alat dan Bahan 21
3.2.1 Alat 21
3.2.2 Bahan 21
3.3 Hewan Uji 22
3.4 Metode Penelitian 22
3.4.1 Penyiapan Sampel 22
3.4.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Biji Melinjo 22
3.4.3 Uji Skrinning Fitokimia Ekstrak 23
3.4.3.1 Flavonoid 23
3.4.3.2 Alkaloid 23
3.4.3.3 Saponin 23
3.4.3.4 Fenolik dan Tanin 24
3.4.3.5 Steroid dan Triterpenoid 24
3.4.4 Karakterisasi Ekstrak 24
3.4.4.1 Organoleptis 24
3.4.4.2 Kadar Air (Metode Gravimetri) 24
3.4.4.3 Kadar Abu Total 25
3.4.4.4 Kadar Abu Tak Larut Asam 25
3.4.4.5 Kadar Senyawa Larut dalam Air 26
3.4.4.6 Kadar Senyawa Larut dalam Etanol 26
3.4.4.7 Penentuan Kadar Flavonoid Total 27
3.4.5 Persiapan Hewan Uji 27
3.4.6 Pembuatan Sediaan uji 28
3.4.6.1 Pembuatan Suspensi Na CMC 0,5% 28
3.4.6.2 Pembuatan Larutan Fenofibrat 28
3.4.6.3 Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol Kulit Biji Melinjo 29
3.4.6.4 Pembuatan Bahan Penginduksi Hiperlipidemia 29
3.4.7 Perlakuan Hewan Uji 30
3.4.8 Prosedur Pengujian Antihiperlipidemia 30
3.4.8.1 Pengambilan Serum Darah 30
3.4.8.2 Pengukuran Kadar Trigliserida 31
3.4.8.3 Pengukuran Kadar Kolesterol Total 31
3.4.8.4 Pengukuran Kadar LDL (*Low Density Lipoprotein)* 32
3.4.8.5 Pengukuran Kadar HDL (*High Density Lipoprotein)* 32
3.4.8.6 Penetapan Dosis Efektif (ED_{50}) 33
3.4.9 Pengamatan Makroskopik Hati 33
3.4.10 Analisis Data 33

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 35
4.1 Preparasi dan Ekstraksi Kulit Biji Melinjo 35
4.2 Uji Skrining Fitokimia Ekstrak 37
4.3 Karakterisasi Ekstrak 40
4.4 Pengujian Aktivitas Antihiperlipidemia 43
4.4.1 Pengukuran Berat Badan Hewan Uji 46
4.4.2 Pengukuran Kadar Trigliserida, Kolesterol Total, HDL, dan LDL 48
4.5 *Effective Dose* 50 (ED_{50}) 58
4.6 Makroskopik Organ Hati 60
4.7 Analisis Data 63
BAB V PENUTUP 66
5.1 Kesimpulan 66
5.2 Saran 66
DAFTAR PUSTAKA 68
LAMPIRAN 75
DAFTAR RIWAYAT HIDUP 109

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Klasifikasi hiperlipidemia 14
Tabel 2. Kelompok perlakuan uji aktivitas antihiperlipidemia ekstrak etanol kulit biji melinjo 28
Tabel 3. Hasil skrining fitokimia ekstrak 37
Tabel 4. Hasil karakterisasi ekstrak 40
Tabel 5. Hasil rata-rata berat badan tikus 46
Tabel 6. Hasil pengukuran kadar trigliserida hewan uji 49
Tabel 7. Hasil pengukuran kadar Kolesterol Total Hewan Uji 51
Tabel 8. Hasil pengukuran kadar HDL hewan uji 54
Tabel 9. Hasil pengukuran kadar LDL hewan uji 56
Tabel 10. Dosis ekstrak etanol kulit biji melinjo dan %PKKT 59
Tabel 11. Hasil pengamatan makroskopik hati tikus 60

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Tumbuhan melinjo (*Gnetum gnemon* Linn.) dan kulit biji melinjo (*Gnetum gnemon* Linn.) 6
Gambar 2. Struktur Fenofibrat 17
Gambar 3. Struktur Propiltiourasil..... 18
Gambar 4. Reaksi uji flavonoid dengan HCL dan logam Mg 38
Gambar 5. Reaksi uji tanin dan fenolik..... 39
Gambar 6. Grafik rata-rata berat badan tikus..... 46
Gambar 7. Grafik rata-rata kadar trigliserida..... 49
Gambar 8. Grafik rata-rata kadar kolesterol total 52
Gambar 9. Grafik rata-rata kadar HDL..... 55
Gambar 10. Grafik rata-rata kadar LDL 57
Gambar 11. Grafik regresi linear penurunan kadar kolesterol total..... 59

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Skema Kerja Umum 76
Lampiran 2. Preparasi Ekstrak Etanol Kulit Biji Melinjo..... 77
Lampiran 3. Persiapan Hewan Uji dan Desain Penelitian 78
Lampiran 4. Perhitungan Persiapan Hewan Uji..... 79
Lampiran 5. Penetapan Dosis Sediaan Uji..... 80
Lampiran 6. Pembuatan Sediaan Uji..... 82
Lampiran 7. Determinasi Tanaman Melinjo 86
Lampiran 8. Perhitungan Rendemen Ekstrak 87
Lampiran 9. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Biji Melinjo..... 88
Lampiran 10. Perhitungan Karakterisasi Ekstrak Kulit Biji Melinjo..... 90
Lampiran 11. Sertifikat Analisis PTU..... 95
Lampiran 12. Surat Tanda Terima Fenofibrat 96
Lampiran 13. Sertifikat Hewan Uji..... 97
Lampiran 14. Sertifikat Kode Etik..... 98
Lampiran 15. Hasil Pengamatan Makroskopik Hati..... 99
Lampiran 16. Perhitungan ED_{50}..... 100
Lampiran 17. Analisis Data Trigliserida..... 101
Lampiran 18. Analisis Data Kolesterol Total 103
Lampiran 19. Analisis Data HDL 104
Lampiran 20. Analisis Data LDL..... 105
Lampiran 21. Dokumentasi Proses Pembuatan Ekstrak Kental..... 106
Lampiran 22. Dokumentasi Pengukuran Kadar Lipid 108

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: *Analysis of variance*
Apo	: Apolipoprotein
BB	: Berat badan
CMC	: *Carboxy methyl cellulose*
CHOD-PAP	: *Cholesterol Oxidase Para Amino Antipyrine*
ED_{50}	: *Effective dose* 50
EDTA	: *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*
GPO-PAP	: *Glycerol phospate oxidase p-aminophenazone*
HDL	: *High Density Lipoprotein*
HMG-KoA	: Hidroksi metilglutaril-koenzim A
IDL	: *Intermediate Density Lipoprotein*
LDL	: *Low Density Lipoprotein*
LSD	: *Least significant difference*
PKKT	: Penurunan kadar kolesterol total
PPAR-α	: *Peroxisome proliferator-activated receptor α*
PTU	: Propiltiourasil
VLDL	: *Very Low Density Lipoprotein*
WHO	: *World health organization*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar lipid dan lipoprotein yang tinggi dalam darah meliputi kolesterol total, *low density lipoproteins cholesterole* (LDL-C), *very-low density lipoproteins cholesterole* (VLDL-C), trigliserida dan bersamaan dengan menurunnya kadar *high lipoproteins density cholesterole* (HDL-C) dalam darah (Dhuley dkk., 1999). Hiperlipidemia merupakan penyebab utama terjadinya aterosklerosis dan penyakit penyerta lainnya seperti penyakit jantung koroner (*coronary hearth disease*), *ischemic cerebrovascular disease and pheripheral vascular disease* (Hardman dkk., 2001). Kondisi hiperlipidemia menyebabkan terjadinya perlemakan hati, dimana adanya lemak dalam sel-sel hati (hepatosit). Sebagian besar lemak di hati berbentuk trigliserida, fosfolipid, asam lemak, kolesterol, dan kolesterol ester. Pada perlemakan hati yang berat, lemak hati dapat mencapai 50—60% dari berat hati keseluruhan (Sherlock, 2005).

Menurut Badan Pusat Statistik Aceh (2013), produksi buah melinjo jumlahnya mencapai 134,845 kuintal/tahun, tetapi pemanfaatannya sangat kurang. Pemanfaatan melinjo hanya terbatas sebagai sayur dan bahan baku pembuatan emping. Oleh karena itu, dilakukan penelitian untuk menemukan bahan alami yang berpotensi sebagai obat antihiperlipidemia dengan menggunakan kulit biji melinjo karena ketersediaannya yang cukup melimpah di alam.

Berdasarkan penelitian Wulandari dkk. (2012), rendemen ekstrak kulit biji melinjo muda sebesar 15,59 %, sedangkan rendemen ekstrak kulit biji melinjo tua

sebesar 5,41%. Kulit biji melinjo baik yang tua dan muda memiliki kandungan yang sama. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan kulit biji melinjo muda yang berwarna hijau.

Kulit biji melinjo mengandung asam askorbat, tokoferol, dan polifenol memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Santoso *et al.*, 2010). Berdasarkan penelitian Wulandari dkk. (2012), kulit biji melinjo mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, dan polifenol. Berdasarkan penelitian Siregar dkk. (2009), kandungan flavonoid total pada kulit biji melinjo merah sebesar 2,739 mg QE/g sampel, kulit biji melinjo kuning sebesar 0,52 mg QE/g sampel, dan kulit biji melinjo hijau memiliki kandungan flavonoid total tertinggi sebesar 3,392 mg QE/g sampel.

Flavonoid dapat meningkatkan kemampuan LDL untuk terikat pada reseptornya, sehingga akan termetabolisme menjadi kolesterol ester. HDL akan mengikat kolesterol ester, kemudian dieksresi ke usus halus (Wilcox *et al.*, 2001). Saponin dapat menurunkan penyerapan kolesterol, dan meningkatkan ekskresi fekal dari asam empedu yang merupakan produk sekresi kolesterol (Rustanto, 2013). Alkaloid menghambat penyerapan lemak oleh hati dan lemak tidak diubah menjadi kolesterol dengan menghambat enzim lipase pankreas (Lajuck, 2012).

Berdasarkan peneltian Ulfa dkk. (2018), terhadap biji melinjo. Hasil yang didapat pada pemberian ekstrak biji melinjo dengan dosis 250mg/KgBB/hari menujukkan penurunan kadar trigliserida sebesar 17,86%, namun efektivitas dari ekstrak menunjukkan penurunan trigliserida yang tidak signifikan. Kandungan resveratrol melinjo yang terdapat di dalam biji melinjo diduga merupakan faktor yang paling berperan di dalam penurunan trigliserida.

Salah satu senyawa polifenol yang memiliki aktivitas antioksidan yang cukup tinggi yaitu resveratrol. Resveratrol merupakan senyawa trihidroksi turunan stilben (3,4,5 –trihidroksi stilben). Senyawa ini dapat ditemukan pada anggur, anggur merah, kacang tanah serta buah berry. Aktivitas trans-resveratrol dalam menangkap radikal bebas diketahui lebih baik dibanding aktivitas vitamin E dan C serta setara dengan aktivitas epikatekin dan kuersetin (Baxter, 2007).

Berdasarkan penelitian tersebut, maka dilakukan penelitian untuk melihat aktivitas antihiperlipidemia ekstrak etanol kulit biji melinjo dengan mengukur kadar trigliserida, kolesterol total, LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan HDL (*High Density Lipoprotein*) pada darah tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan propiltiourasil. Pengukuran kadar trigliserida dilakukan dengan metode *glycerol phospate oxidase p-aminophenazone* (GPO-PAP), pengukuran kadar kolesterol total dilakukan dengan metode *cholesterol oxidase p-aminoantipyrine* (CHOD-PAP), pengukuran kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) dilakukan dengan metode *indirect*, dan pengukuran kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) menggunakan metode *direct* yaitu pemeriksaan dengan metode presipitat. Selain itu, dilakukan juga pengujian aktivitas antihiperlipidemia ekstrak etanol kulit biji melinjo dengan gambaran makroskopik organ hati.

1.1 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol kulit biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*) memiliki aktivitas menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL (*Low Density Lipoprotein*) serta meningkatkan kadar HDL (*High Lipoprotein* Density) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan propiltiourasil ?
2. Bagaimana gambaran makroskopik hati tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan propiltiourasil setelah pemberian ekstrak etanol kulit biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*) ?
3. Berapa dosis efektif (ED_{50}) ekstrak etanol kulit biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*) sebagai antihiperlipidemia pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan propiltiourasil?

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki tujuan sebagai berikut :

1. Mengetahui aktivitas antihiperlipidemia ekstrak etanol kulit biji 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 diet tinggi lemak dan propiltiourasil.
2. Mengetahui gambaran makroskopik hati pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan propiltiourasil setelah pemberian ekstrak etanol kulit biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*).

3. Mengetahui dosis efektif (ED_{50}) ekstrak etanol biji melinjo sebagai antihiperlipidemia pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan propiltiourasil.

1.3 Manfaat Penelitian

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

DAFTAR PUSTAKA

Achmad, S.A. 1986, *Kimia Organik Bahan Alam*, Karnunika, Jakarta, Indonesia.

Achmad, D.S. 2000, *Ilmu Gizi Untuk Mahasiswa dan Profesi*, Dian Rakyat, Jakarta, 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.

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.

Badan Pusat Statistik Aceh. 2013, *Produksi dan Banyaknya Tanaman Melinjo yang Menghasilkan BPS*, Banda Aceh, Indonesia.

Baraas, F. 2003, *Mencegah Serangan Penyakit Jantung dengan Menekan Kolesterol*. Kardia Iqratama, Jakarta, Indonesia.

Baxter, R.A. 2007, Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation, *Journal Cosmetic Dermatology*, **7**:2-7.

Birjmohun, R.S., Hutten, B.A., Kastekin J.J.P. & Stroes, E.S.G. 2005, Efficacy and safety of high – density lipoprotein cholesterol – increasing compound, *Journal of American College of Cardiology*, **45(2)**:185-197.

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.*

Dachriyanus, K., Delpa, U., Oktaria, R., Ernas, O. & Mukhtar, M. 2007, Uji efek amangostin terhadap kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL, dan kolesterol LDL darah mencit putih jantan serta penentuan lethal dose 50 (LD50), *Jurnal Sains Teknologi*, **12(2)**:64 – 72.

Damayanti, R. 2016, 'Perbedaan Metode Direk (preipitasi) dan Metode Indirek (Formula Fridewald) Terhadap Parameter LDL Kolesterol', *Skripsi*, Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang, Indonesia.

Davies, M.J. 2003, Black tea consumption reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolemic adults, *Journal Nutrision*, **133(10)**: 3298 – 3302.

Dhuley, J., Naik, S.R., Rele, S., Banerji, A. 1999, Hypolipidemic and Antioxidant Activity of Diallyl Disulphide in Rats, *Pharm Pharmacol Commun*, **5**:689.

Departemen Kesehatan RI. 1977, *Materi Medika Indonesia*, Jilid I, Direktorat Jendral pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.

Departemen Kesehatan RI. 1989, *Materi Medika Indonesia*, Jilid V, Direktorat Jendral pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.

Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI. 1995, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, Balai Penerbit FK UI, Jakarta, Indonesia.

Depita, S.C. 2018, 'Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Ketepeng Cina (*Senna alata*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Propiltiourasil', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.

Eastwood, M., Edward, C. & Pery, D. 1987, *Human Nutrion*, Chapman and Hll, London.

Endrasari, R., Qanytah & Bambang, P. 2010, Pengaruh pengeringan terhadap mutu simplisia temulawak di kecamatan tembalang kota Semarang, *Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Jawa Tengah*, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia.

Farnsworth, N.R. 1966, *Biological and Phytochemical Screening of Plants*, University of Pittsburgh, America.

Francis, G.A., Annicotte, J.S. & Auwerx, J. 2003, PPAR- α effects on the heart and other vascular tissues, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **285**:1-9.

Furi, P.R. & Wahyuni, A.S. 2011, Pengaruh ekstrak etanol jamur lingzhi (*Ganoderma lucidum*) terhadap kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) level in dislipidemic rats, *Pharmacon*, **12(1)**:1-8.

Ganong, W.F. 1995, *Fisiologi Kedokteran*, Edisi Ke-17, diterjemahkan oleh Widjajakusuma, M.D., EGC, Jakarta, Indonesia.

Grundy, S.M. 1991, Multifactorial etiology of hipercholestrolemia, implication for prevention of coronary heart disease artherosclerosis and thrombosis, *Int Journal Hipercholesterlemia*, **11**:19 – 35.

Gunawan, S.G. 2012, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5 Cetak Ulang dengan Tambahan, Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

Guyton , A.C. & Hall, J.E. 1997, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Setiawan I., Tengadi K.A., Santoso A., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.

Harborne, J.B. 1987, *Metode Fitokimia: Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, diterjemahkan oleh Padmawinata K. dan Soediro, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.

Harborne, J.B. 2006, *Metode Fitokimia*, diterjemahkan oleh Padmawinata K., Soediro I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.

Hardisari, R. & Koiriyah, B. 2016, Gambaran kadar trigliserida (Metode Gpo-Pap) pada sampel serum dan plasma EDTA, *Jurnal Teknologi Laboratorium*, **5**:27-31.

Hardman, J.G. & Limbird, L.E. 2001, *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed, McGraw" Hill Publishers, USA.

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.

Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., Williamso & Elizabeth, M. 2004, *Fundamental of Pharmacognosy and Phytotherapy*, Elsevier, Hungary.

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.

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.

Katzung, B.G. 1998, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi 6, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.

Katzung, B.G. 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Penerbit Salemba Merdeka, Jakarta, Indonesia.

Katzung, B.G. 2007, *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th ed, McGraw Hill Lange, USA.

Keating, G.M. & Croom, K.F. 2007, Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, *Drugs*, **67(1)**:121–153.

Kumar, V., Cotran, R.S., & Robbins S.L. 2007, *Buku Ajar Patologi I dan II*, Edisi 7, ahli Bahasa : Brahm U., Pendt, editor Bahasa Indonesia : Huriawati H., Nurwany D., Nanda W., EGC, Jakarta.

Kumar, V., Cotran, R.S., & Robbins, S.L. 2012, *Buku Ajar Patologi*, EGC, Jakarta, Indonesia.

Lajuck P. 2012, *Ekstrak Daun Salam (I) Lebih Efektif Menurunkan Kadar Kolesterol Total dan LDL Dibandingkan Statin pada Penderita Dislipidemia*, *tesis*, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia.

Laurence, M.H. & Christopher, J.M. 1989, *Experimental organic chemistry : Principle and Practice*, John Wiley and Sons, Oxford, United Kingdom.

Lia, P.I. 2012, 'Uji aktivitas antioksidan ekstrak daun Antidesma neurocarpum dengan metode 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) dan identifikasi golongan senyawa kimia dari fraksi teraktif', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

Lestari, S. M. 2015, *Karakterisasi Fisikokimia Kerupuk Melinjo Sebagai Upaya Diversifikasi Produk Olahan Melinjo*. Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiviversitas Indonesia, **1 (1)**:131-135.

Manner, H.I., & Elevitch, C.R. 2006, *Gnetum gnemon Species Profile for Pasific Island Agroforestry*, diakses pada 5 Maret 2019, <www.Traditionaltree.org>

Marliana, S.D., Suryanti, V. & Suyono. 2005, Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechiume dule*) dalam ekstrak etanol, *Biofarmasi Universitas Negeri Surakarta*, Surakarta, **3(1)**:26 – 31.

Malole, M.B.M. & Pramono, C.S. 1989, *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan Laboratorium*, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.

Mulyanto, 2012. *Hubungan Profil Lipid Darah dengan Ketebalan Tunika Intimamedia Arteri Karotis Interna pada Pasien Pasca Stroke Iskemik*, Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Syaraf UNDIP, Semarang, Indonesia.

Murray, K.R., Granner, D.R. & Rodwell, V.W. 1999. *Biokimia Harper*, Edisi 27, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.

Muwarni, S., Ali, M. & Muliartha, K. 2006, Diet aterogenik pada tikus putih (*Rattus novergicus strain Wistar*) sebagai model hewan aterosklerosis, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, **22**:6-12.

Nurcahyaningtyas, H.R. 2012, *Efek Antihiperlipidemia Susu Kacang Kedelai (Glycine max (L.) Merr) pada Tikus Putih Jantan yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol dan Lemak, Skrips*i, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

Nurdin, N.M. 2014, *Pengaruh Intervensi Penambahan Fitosterol pada Minyak Goreng Sawit Terhadap Profil Lipid Subjek dengan Sindroma Metabolik, Skripsi*, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.

Nurmawati, T. 2016, Hubungan berat badan dan kadar kolesterol darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah diberikan diet tinggi lemak, *Jurnal Ners dan Kebidanan*, **3(3)**:202-206.

Page, C., Curtis, M., Walker, M. & Hoffman, B. 2006, *Integrated Pharmacology*, 3rd ed, Mosby Elsevier.

Pratiwi, L.A. 2016, 'Efek induksi hipotiroid dengan propilthyouracil (PTU) terhadap berat badan tikus putih (*Rattus norvegicus*), *Skripsi,* Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.

Pratiwi, N. 2010, 'Hubungan high density lipoprotein dengan penurunan fungsi kognitif pada wanita post menopause', *Skripsi*, S.KM, Jurusan Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Muhamaadiyah, Surakarta, Indonesia.

Philip, B. 2007, HDL cholesterol very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events, *Eng J Med*, **357(13)**:1301 – 1310.

Price, S.A. & Wilson, L.M. 2006, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses* Penyakit, edisi 6, diterjemahkan oleh Brahm U. Pendit dkk., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.

Rahayuningsih,, N., Tresna, L., Fitri, N. & Elin, K. 2015, Aktivitas ekstrak buah buncis (*Phaseolus vulgaris* l .) terhadap profil lipid tikus putih jantan, Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada, **14(1)**.

Rivai, H., Widiya, E.S. & Rusdi. 2013, Pengaruh perbandingan pelarut etanol-air terhadap kadar senyawa fenolat total dan daya antioksidan dari ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* l.), *J Sains Teknologi Famasir*, **18(1)**:35 – 42.

Robinson T. 1995, *Kandungan Senyawa Organik Tumbuhan Tinggi*, diterjemahkan oleh Prof. Dr. Kosasih Padmawinata, ITB, Bandung, Indonesia.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Queen, M.E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Assosiation, London.

Rustanto,T. N. 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.

Saifuddin, A., Rahayu & Yuda, H. 2011, *Standarisasi Bahan Obat Alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.

Safwan, A.W. & Ananda, D.R. 2016, Aktivitas analgetik ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) pada Mencit Putih (*Mus musculus L.*) Jantan, *JIIS*, **1(1)**:71-78.

Santillo, M. 1999, Dietary an hypotyroid hypercholesterolemia induces hepatic apolipoprotein E expession 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.

Setiabudi, D. A. & Tukiran. 2017, Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Klampok Watu (*Syzygium litorale*), *UNESA Journal of Chemistry,* **6(3)**:155-160.

Shallant. 2014, Protective effects of wheat bran and buckwheat hull exctracts against hypercholesterolemia in male rats, *International Journal Advanced Reseacrh*, **2(5)**: 724 – 736.

Sherlock. 2005, *Perlemakan Hati*. Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.

Soetarno, S. & Soediro, I.S. 1997, *Standardisasi Mutu Simplisia dan Ekstrak Bahan Obat Tradisional*, Presidium Temu Ilmiah Nasional Bidang Farmasi, Bandung, Indonesia.

Staf Pengajar Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. 2004, *Kumpulan Kuliah Farmakologi* , EGC, Jakarta, Indonesia.

Staf Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI. 2011, *Farmakologi dan Terapi*, edisi 5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.

Siadi, K. 2012, Ekstrak bungkil biji jarak pagar (*Jatropha curcas*) sebagai biopestisida yang efektif dengan penambahan larutan NaCl, *Jurnal MIPA*, **35(1)**:77-83.

Siregar, T. M., Cornelia, M., Ermiziar & Raskita. 2009, *Studi Kandungan Karotenoid, Vitamin C dan Aktivitas Antioksidan Kulit Melinjo* (*Gntemun gnemon* L), Seminar Nasional PATPI, Jakarta, Indonesia.

Sugiyanto. 1995, *Petunjuk Praktikum Farmasi*, Edisi IV, Laboratorium Farmasi dan Taksonomi UGM, Yogyakarta, Indonesia.

Sunanto, H. 1993, *Aren Budidaya dan Multigunanya*, Penerbit Kanisius, Yogyakarta, Indoenesia.

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, F.D. 2007, Farmakologi dan terapi: Hiperlipidemia, Edisi 5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia

Tjay & Rahardja. 2007, *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya*, Edisi Ke-5, PT Elex Medika Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta, Indonesia.

Tjitrosoepomo, G. 2010, *Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta*, Gajah Mada University press, Yogyakarta, Indonesia.

Tocher, D.R. 2003, Metabolism and functions of lipids and fatty acids in teleostfish, *Fish Sci*, **11(1)**:107-184.

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*, **12(2)**.

Ulfa, P.M., Yustini, A. & Biomechy, O.P. 2018, Pengaruh pemberian ekstrak biji melinjo (Gnetum gnemon L.) terhadap kadar trigliserida pada tikus dengan diet tinggi lemak, *Jurnal Kesehatan Andalas*, **7(2)**:194.

Wagstaff, L.R., Mitton, M.W., Arvik, B.M. & Doraiswamy, P.M. 2003, Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature, *Pharmacotherapy Journal*, **23(7)**:871-80.

Wilcox, L.J., Borradaile, N.M., Dreu, L.E. & Huff, M.W. 2001, Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP, *J Lipid Res*, **42**:725-734.

Wulandari, S., Subandi & Muntholib. 2012, Inhibisi xantin oksidase oleh ekstrak etanol kulit melinjo (*Gnetum gnemon*) relatif terhadap allopurinol, *Jurnal Online Universitas Negeri Malang*.

Yuriska A., 2009, *Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar*, Fakultas Kedokteran UNDIP, Semarang.