

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin.¹

WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang diabetes Mellitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.² *International Diabetes Federation (IDF)* memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang diabetes Mellitus di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035.³

Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 oleh Departemen Kesehatan, menunjukkan bahwa rata-rata prevalensi penyakit diabetes Mellitus >15 tahun di Provinsi Sumatera Utara pada tahun 2013 berkisar 6,9% dan meningkat pada tahun 2018 menjadi 8,5%.⁴

Kondisi diabetes Mellitus adalah kondisi dimana berkurangnya kadar insulin dalam darah, sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi tidak dapat masuk ke dalam sel sebagai sumber energi.⁵ Maka, energi akan dibentuk dari sumber lain seperti lemak dan protein. Akibatnya, kolesterol yang terbentuk pada rantai metabolisme lemak dan protein bisa menumpuk dan mengancam pembuluh darah.⁶

Prevalensi hiperkolesterolemia (hiperlipidemia) pada diabetes Mellitus sangat tinggi yakni 20-90%. Pada diabetes Mellitus, kadar kolesterol yang meningkat akan mempercepat terjadinya penyakit vaskular *aterosklerosis* dan *dislipidemia*. Hal tersebut merupakan komplikasi utama diabetes Mellitus jangka panjang pada manusia.⁷ Penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada pasien DMT2 adalah penyakit jantung coroner (PJK). Menurut *American Heart Association* pada Mei 2012, paling kurang 65% penderita DM meninggal akibat jantung atau stroke.⁸ Selain

itu, orang dewasa yang menderita DM berisiko dua sampai empat kali lebih besar terkena penyakit jantung daripada orang yang tidak.⁹

Dislipidemia berasal dari peningkatan kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), konsentrasi trigliserida, dan penurunan dari konsentrasi *High Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah. Obat sintesis antidislipidemia contohnya, golongan fibrat, resin, statin dan asam nikotinat. Obat ini bersifat menurunkan kadar lipid, namun penggunaan jangka panjang memiliki beberapa efek samping misalnya miopati dan hepatoksisitas.¹⁰

Salah satu tanaman yang memiliki kandungan antioksidan dan antidislipidemia adalah kulit manggis (*Garcinia mangostana*). Kulit manggis (*Garcinia mangostana L*) merupakan tanaman dalam penanganan DM yang digunakan sebagai antidiabetik dengan menurunkan kadar gula darah dan menurunkan kadar kolesterol darah dengan zat aktif yang terkandung di dalamnya, salah satunya adalah *xanthone*.¹¹

Penelitian Raharjo, dkk (2015) memaparkan bahwa ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kadar kolesterol total dan LDL kolesterol, serta dapat meningkatkan kadar HDL kolesterol serum. Semua tikus diberikan pakan minyak jelantah selama 12 minggu yang dapat menyebabkan kondisi hiperkolesterolemia dalam perolehan hewan uji dengan penyakit jantung koroner.¹²

Penelitian Faraddina, dkk (2016) memaparkan bahwa ekstrak kulit manggis dapat menurunkan LDL kolesterol, trigliserida, kolesterol total serta meningkatkan HDL kolesterol pada tikus dislipidemia.¹³

Penelitian Dharmayanti, dkk (2018) memaparkan bahwa terdapat efek penurunan kadar LDL kolesterol pada tikus tipe *Non-Insuline Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) yang diberikan ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostona L.*). Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan strain wistar (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian Aloksan untuk diperoleh kondisi hewan uji diabetes Mellitus.¹⁴

Pengobatan yang diberikan untuk mengatasi dislipidemia saat ini belum adekuat. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap LDL kolesterol pada tikus dengan DM.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostona Linn*) terhadap kadar LDL kolesterol pada tikus DM ?

1.3. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostona Linn*) terhadap kadar LDL kolesterol pada tikus DM.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostona Linn*) terhadap kadar LDL kolesterol pada tikus DM.

1.4.2. Tujuan Khusus

Untuk mengetahui rerata kadar LDL kolesterol *pre-test* dan *post-test* pada kelompok tikus DM wistar jantan.

1.5. Manfaat Penelitian

a. Peneliti

Untuk menambah pengetahuan dan wawasan peneliti dalam melakukan penelitian eksperimental, menambah pengetahuan bagaimana pengaruh ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostona Linn*) terhadap kadar LDL kolesterol pada tikus DM.

- b. Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen
Sebagai sumber referensi mengenai pengaruh ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostona Linn*) terhadap kadar LDL kolesterol pada tikus DM.
- c. Masyarakat
Sebagai bukti ilmiah yang menjelaskan pengaruh ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostona Linn*) terhadap kadar LDL kolesterol pada tikus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Dislipidemia

2.1.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadar fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (hiperkolesterolemia), penurunan kadar *High Density Lipoprotein (HDL)*, peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein (LDL)*, atau peningkatan kadar trigliserida dalam darah (hipertrigliserida).¹⁵

2.1.2 Etiologi Dislipidemia

Etiologi dislipidemia dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya seperti:¹⁶⁻¹⁷

1. Jenis Kelamin

Jenis kelamin merupakan faktor yang berhubungan dengan rendahnya kolesterol HDL. Resiko terjadinya dislipidemia pada Wanita lebih besar daripada pria. Sebagai mana penelitian *Cooper* pada 589 perempuan didapatkan respon peningkatan kolesterol sedikit berbeda yaitu kadar LDL kolesterol meningkat lebih cepat sedangkan kadar HDL. Kolesterol juga meningkat sehingga rasio kadar kolesterol total/HDL menjadi rendah

2. Usia

Semakin tua usia seseorang maka fungsi organ tubuh semakin menurun, begitu juga dengan penurunan aktivitas reseptor LDL, sehingga bercak perlemakan dalam tubuh semakin meningkat dan menyebabkan kadar kolesterol total lebih tinggi, sedangkan kolesterol HDL relative tidak berubah. Pada usia 10 tahun bercak perlemakan sudah dapat ditemukan di pembuluh darah. Prevelensi hiperkolesterolemia pada kelompok usia 25-34 tahun adalah 9,3% dan

meningkat sesuai dengan pertambahan usia hingga 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun.

3. Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu faktor terjadinya dislipidemia. Dalam ilmu genetic menyebutkan bahwa gen diturunkan secara berpasangan memerlukan satu gen dari ibu dan satu gen dari ayah, sehingga kadar hiperlipidemia tinggi dan diakibatkan oleh faktor dislipidemia primer karena faktor genetik.

4. Kegemukan

Salah satu penyebab kolesterol naik adalah karena kelebihan berat badan atau juga bisa disebut dengan penyakit obesitas. Kelebihan berat badan ini juga bisa disebabkan oleh makanan yang terlalu banyak yang mengandung lemak jahat tinggi di dalamnya. Kelebihan berat badan dapat meningkatkan trigliserida dan dapat menurunkan HDL .

5. Olahraga

Manfaat berolahraga secara teratur dapat membantu untuk meningkatkan kadar kolesterol baik atau HDL dalam tubuh. Selain itu berolahraga mampu memproduksi enzim yang berperan untuk membantu proses memindahkan kolesterol LDL dalam darah terutama pada pembuluh arteri kemudian dikembalikan menuju ke hati untuk diubah menjadi asam empedu. Asam empedu ini diperlukan melancarkan proses pencernaan kadar lemak dalam darah. Semakin rutin berolahraga dengan teratur maka kadar kolesterol LDL dalam tubuh akan semakin berkurang sampai menuju ke titik normal.

6. Merokok

Merokok dapat meningkatkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan menurunkan kolesterol HDL. Ketika pengguna rokok menghisap rokok maka secara otomatis akan memasukkan karbon monoksida ke dalam paru-paru dan akan merusak dinding pembuluh darah. Nikotin yang terkandung dalam asap rokok akan merangsang

hormone adrenalin, sehingga akan mengubah metabolisme lemak yang dapat menurunkan kadar kolesterol HDL dalam darah.

7. Makanan

Konsumsi tinggi kolesterol menyebabkan hiperkolesterolemia dan arterosklerosis. Asupan tinggi kolesterol dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL sehingga mempunyai resikonya terjadinya dislipidemia.¹⁶

2.1.3 Faktor Risiko Dislipidemia

Faktor risiko terjadinya dislipidemia termasuk diantaranya adalah:¹⁷

- Usia (laki-laki >45 tahun, Wanita >55 tahun)
- Riwayat keluarga dengan PJK (infark miokard atau sudden death <55 tahun pada ayah atau < 65 tahun pada ibu
- Perokok aktif
- Hipertensi (TD > 140/90 mmHg atau dengan pengobatan antihipertensi)
- Kadar kolesterol HDL yang rendah (<40 mg/dl)

World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa 30% kematian diakibatkan oleh penyakit kardiovaskular, dengan jumlah kematian sebanyak 17 juta pada tahun 2011 dengan penyakit jantung iskemik dan stroke. Penyakit stroke menjadi penyebab kematian terbanyak di Indonesia.¹⁸

Dislipidemia sangat berhubungan dengan penyakit jantung iskemik HDL yang rendah menjadi predictor dalam terjadinya penyakit jantung koroner. Terhadap 11% populasi yang mempunyai kadar kolesterol HDL yang rendah dan kadar HDL <35mg/dl pada 30% penderita dislipidemia. Faktor gaya hidup dapat menyebabkan 80% kondisi dislipidemia dan 20%lainnya disebabkan oleh kondisi genetik. Konsumsi makanan yang mengandung lemak jenuh dan kolesterol tinggi dapat menyebabkan gangguan kadar lipid dalam darah.¹⁹

Dislipidemia dapat digolongkan menjadi dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder . Dislipidemia primer bersifat genetik dan ditandai dengan adanya kelainan pada enzim atau apoproteinnya. Dislipidemia primer antara lain:¹⁸

Bentuk Kelainan	Defek yang ditimbulkan
Hipolipoproteinemia Abetalipoproteinemia	Tidak ada kilomikron, VLDL, atau LDL yang dibentuk karena defek pemindah pada protein triasilgliserol.
Hipobetalipoproteinemia	Konsentrasi LDL 10-60% dari normal.
Defisiensi alfa-lipoprotein familial	HDL yang rendah atau hampir tidak ada
Hiperlipoproteinemia Defisiensi lipoprotein lipase familial (tipe 1) Hiperkolesterolemia familial (tipe 2) Hiperlipoproteinemia familial (tipe 3) Hipertriasilgliserolemia familial (tipe 4)	Hipertriasilgliserolemia karena defisiensi atau produksi lipoprotein lipase yang abnormal. Tipe IIa: cacat pada reseptor LDL Hiperkolesterolemia karena peningkatan kilomikron dan sisa VLDL <1,019 Kelebihan produksi VLDL sering disertai dengan intoleransi glukosa dan hyperinsulinemia
Hiperlipoproteinemia familial (tipe 5)	Kenaikan kilomikron dan VLDL
Hiperalfalipoproteinemia familial	Peningkatan konsentrasi HDL

Sedangkan dislipidemia sekunder terjadi akibat adanya korelasi penyakit seperti diabetes mellitus, penyakit ginjal, tiroid, alkohol dan obat-obatan tertentu seperti diuretika, beta-blocker, kontrasepsi oral, dan kortikosteroid. Kadar kolesterol LDL yang beredar di dalam darah tinggi akan meningkatkan angka terjadinya hiperlipidemia. Hal ini dikarenakan bila terjadi defek pada dinding pembuluh darah, maka kolesterol LDL akan mudah menempel dan mengendap membentuk gumpalan-gumpalan lipid. Gumpalan-gumpalan lipid inilah yang menyebabkan terjadinya aterosklerosis.¹⁸

2.2 Diabetes Mellitus

2.2.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) adalah suatu penyakit gangguan metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kelainan kerja dari insulin, ataupun keduanya.²⁰ DM tipe 2 merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin).²⁰

2.2.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi DM dibagi menjadi 4 yaitu:²⁰

a. Diabetes Mellitus Tipe 1

Merupakan diabetes yang disebabkan oleh destruksi atau kerusakan dari sel beta dikarenakan faktor autoimun dan idiopatik, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut.

b. Diabetes Mellitus Tipe 2

Penyebab DM tipe 2 bervariasi, salah satunya seperti yang sudah diketahui yaitu resistensi insulin. Insulin dalam jumlah yang cukup tetapi tidak dapat bekerja secara optimal sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi di dalam tubuh. Defisiensi insulin juga dapat terjadi secara relatif pada penderita DM tipe 2 dan sangat mungkin untuk menjadi defisiensi insulin absolut.

c. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Penyebab DM tipe lain sangat bervariasi. DM tipe ini dapat disebabkan oleh defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati pankreas, obat, zat kimia, infeksi, kelainan imunologi dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM

d. Diabetes Mellitus Gestasional

DM yang didapat ketika kehamilan pada perempuan dan gula darah aan menurun beberapa minggu setelah terjadinya proses persalinan bayi

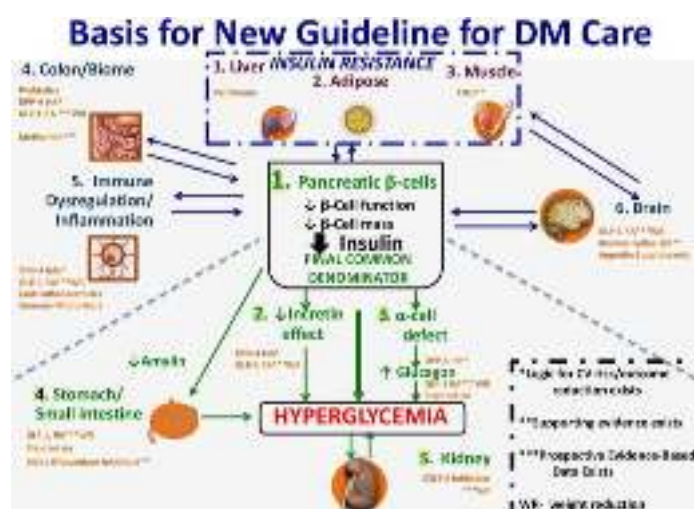
2.2.3 Gejala Klinis Diabetes Mellitus

Gejala klinis dari DM tipe 2 dibagi atas dua, yaitu gejala akut dan gejala kronik.²¹

Berikut adalah penjabaran kedua gejala tersebut, yaitu:

- a. Gejala akut DM yaitu poliphagia (banyak makan), polidipsia (banyak minum), poliuria (banyak kencing/sering kencing di malam hari), nafsu makan bertambah namun berat badan turun dengan cepat (5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu), mudah lelah.¹²
- b. Gejala kronik DM yaitu kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun bahkan pada pria bisa terjadi impotensi.²¹

2.2.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus



Gambar 1 Egregious eleven, patofisiologi DM tipe 2.²⁰

Kegagalan sel beta adalah penyebab utama dari DM. Pada gambar 1 ditampilkan sebelas jalur hiperglikemia yang diketahui saat ini (*egregious eleven*). Banyak dari hal ini berkontribusi terhadap disfungsi sel beta (hati, otot, jaringan adiposa, otak, usus besar, dan disregulasi/peradangan imun) dan hasil lain dari disfungsi sel beta melalui defek penurunan yang drastis (insulin berkurang, efek inkretin menurun, defek sel alfa, lambung/usus halus melalui berkurangnya amylin dan ginjal).²⁰

Secara garis besar, patofisiologi DM tipe 2 disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) berikut.²⁰⁻²²

1. Kegagalan sel β pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang

2. Efek inkretin menurun

Penurunan efek inkretin dapat terjadi karena penurunan insulin pada sel β pankreas.

3. Sel α Pankreas

Sel α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat yang akan menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal.

4. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas *Free Fatty Acid* (FFA) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis dan mencetuskan resistensi insulin di hati dan otot.

5. Otot

Pada penderita DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga

timbul gangguan transpor glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

6. Hati

Pada penderita DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi *Hepatic Glucose Production* (HGP) meningkat.

7. Otak

Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

8. Usus besar

Pada penderita DM tipe 2 mengalami defisiensi *Glucagon-like Polypeptide-1* (GLP-1) dan resisten terhadap *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP). Perubahan mikrobiota usus dapat berkontribusi pada keadaan diabetes.

9. Disregulasi imun/Inflamasi

Studi awal menunjukkan inkretin memiliki efek antiinflamasi, yang mungkin merupakan bagian manfaat inkretin.

10. Usus halus/Lambung

Penurunan kadar amilin menyebabkan pengosongan lambung yang lebih cepat dan meningkatkan penyerapan glukosa di usus kecil, dengan peningkatan yang sesuai dalam kadar glukosa postprandial.

11. Ginjal

Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen *Sodium Glucose CoTransporter* (SGLT-2) yang akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin.

2.2.5 Diagnosis Diabetes Mellitus

Kriteria diagnosis dari Diabetes Mellitus:²²

- a. Glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L). Puasa didefinisikan sebagai tidak adanya asupan kalori selama 8 jam, ATAU

- b. Glukosa 2-jam post prandial ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) melalui tes Tes Toleransi Glukosa Oral. Tes dilakukan menggunakan glukosa anhidrat 75 gram yang dilarutkan dalam 250 cc air, ATAU
- c. HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol). Tes dilakukan menggunakan alat laboratorium yang tersertifikasi NGSP, ATAU
- d. Pasien dengan gejala klasik DM dengan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)

Gejala klasik yang dimaksud pada saat mendiagnosis DM adalah 3P yaitu Poliuria, Polidipsia, Polifagia.

Kriteria dari prediabetes:²²

- a. Glukosa darah puasa 100 mg/dL (5.6 mmol/L) – 125 mg/dL (6.9 mmol/L) yang dinamakan juga Glukosa Puasa Terganggu (GPT), ATAU
- b. Tes Toleransi Glukosa Oral 75-g 140 mg/dL (7.8 mmol/L) – 199 mg/dL (11.0 mmol/L) yang dinamakan juga Toleransi Glukosa Terganggu (TGT), ATAU
- c. HbA1c 5.7-6.4% (39-47 mmol/mol)

Kriteria pasien yang harus dilakukan pengecekan untuk mengetahui diabetes atau prediabetes pada pasien asimtomatik :²²

- a. Tes dilakukan pada pasien obesitas (BMI >25 kg/m²) yang memiliki 1 atau lebih faktor risiko:

Turunan pertama DM

Ras dengan risiko tinggi (seperti African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander)

Riwayat penyakit pembuluh darah

Hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg atau pada pasien dengan terapi hipertensi)

Kadar HDL kolesterol <35 mg/dL (0.90 mmol/L) dan/atau kadar trigliserida >250 mg/dL (2.82 mmol/L)

Wanita dengan sindrom polikistik ovarium

Jarang aktivitas fisik

Penyakit-penyakit yang berhubungan dengan resistensi insulin (seperti obesitas berat, acanthosis nigricans)

- b. Pasien dengan prediabetes (A1C \geq 5.7% [39 mmol/mol]. TGT dan GDPT) dilakukan pengecekan setahun sekali
- c. Pasien dengan diabetes gestasional harus dilakukan tes setidaknya per 3 tahun
- d. Pada semua pasien dengan usia lebih dari 45 tahun
- e. Apabila didapatkan hasil normal, dilakukan pengulangan pada rentang 3 tahun atau lebih, sering tergantung dari kondisi klinis pasien

2.3 Kolesterol

2.3.1 Definisi Kolesterol

Kolesterol adalah molekul lipofilik yang sangat penting bagi kehidupan manusia. Kolesterol memiliki banyak peran yang berkontribusi pada sel yang berfungsi normal. Sebagai contoh, kolesterol adalah komponen penting dari membran sel. Kolesterol berkontribusi pada susunan struktural membran serta memodulasi fluiditasnya. Kolesterol berfungsi sebagai molekul prekursor dalam sintesis vitamin D, hormon steroid (misalnya; Kortisol dan aldosteron dan adrenal androgen), dan hormon seks (misalnya; Testosteron, estrogen, dan progesteron). Kolesterol juga merupakan konstituen dari garam empedu, yang digunakan dalam pencernaan untuk memfasilitasi penyerapan vitamin A, D, E, dan K yang larut dalam lemak.²³

Karena kolesterol sebagian besar lipofilik, ia diangkut melalui darah, bersama dengan trigliserida, di dalam partikel lipoprotein (HDL, IDL, LDL, VLDL, dan kilomikron). Lipoprotein ini dapat dideteksi dalam pengaturan klinis untuk memperkirakan jumlah kolesterol dalam darah. Silomikron tidak ada dalam plasma yang tidak puasa.²⁴

2.3.2 Klasifikasi Kolesterol

Kolesterol secara terus-menerus dibentuk atau disintesis di dalam hati (liver). Bahkan sekitar 70% kolesterol dalam darah merupakan hasil sintesis di dalam hati, sedangkan sisanya berasal dari asupan makanan. Kolesterol juga merupakan bahan dasar pembentukan hormon-hormon steroid.¹⁹ Semakin tinggi kadar kolesterol maka akan semakin tinggi pula proses aterosklerosis berlangsung. Berbagai penelitian epidemiologi, biokimia maupun eksperimental menyatakan bahwa yang memegang peranan penting terhadap terbentuknya aterosklerosis adalah kolesterol. Telah dibuktikan bahwa konsentrasi LDL kolesterol yang tinggi dalam darah akan menyebabkan terbentuknya aterosklerosis. Apabila sel-sel otot arteri tertimbun lemak maka elastisitasnya akan menghilang dan berkurang dalam mengatur tekanan darah. Akibatnya akan terjadi berbagai penyakit seperti hipertensi, aritmia, serangan jantung dan stroke, dan lain-lain.²⁵

Lemak utama dalam darah adalah kolesterol dan trigliserida. Lemak mengikat dirinya pada protein tertentu sehingga bisa mengikuti aliran darah gabungan antara lemak dan protein ini disebut lipoprotein.

Transport lemak (lipid) dalam aliran darah ditransport dalam bentuk kilomikron, asam lemak bebas dan lipoprotein.²⁵

- 1. Kilomikron**, terbentuk dalam mukosa usus dari asam lemak dan gliserol, diabsorpsi dan masuk ke sirkulasi darah. Kilomikron terdiri dari 90% trigliserida, ditambah kolesterol, fosfolipid dan selubung tipis protein. Dalam waktu empat jam setelah makan (tahap postabsorbtif), sebagian besar kilomikron dikeluarkan dari darah oleh jaringan adipose dan hati.

- 2. Asam Lemak Bebas**, adalah asam lemak bebas yang terikat pada albumin, salah satu protein plasma. Bentuk bebas ini adalah bentuk asam lemak yang ditransport dari sel-sel jaringan adiposa untuk dipakai jaringan lain sebagai glukagon.
- 3. Lipoprotein** adalah partikel kecil yang komposisinya serupa dengan kilomikron. Lipoprotein disintesis didalam hati, dipakai sebagai pengangkut/ transport lemak antar jaringan dan bersikulasi didalam darah pada tahap postabsorbtif setelah kilomikron dikeluarkan dari darah. Lipoprotein terbagi menjadi tiga kelas sesuai densitasnya.²⁵
- a. **VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*)**, mengandung kurang lebih 60% trigliserida dari 15% kolesterol dan memiliki masa yang terkecil.
 - b. **LDL (*Low Density Lipoprotein*)** mengandung 14 glukagon 50% kolesterol dan membawa 60% sampai 70% kolesterol plasma yang disimpan dalam jaringan adipose dan otot polos.
 - c. **HDL (*High Density Lipoprotein*)** mengandung 20% kolesterol, kurang dari 5% trigliserida, dan 50% protein dari berat molekulnya. HDL penting dalam pembersihan trigliserida dan kolesterol dari plasma karena HDL membawa kolesterol kembali ke hati untuk proses metabolisme bukan untuk disimpan dalam jaringan lain. Konsentrasi HDL tinggi dalam darah dihubungkan dengan insidensi rendah penyakit jantung koroner.²⁶

Tabel 1. Klasifikasi Kadar Lipid Plasma²⁶

Kolesterol Total	(mg/dl)
• Diinginkan	< 200
• Sedikit tinggi (borderline)	200-239
• Tinggi	≥ 240
LDL	
• Optimal	< 100
• Mendekati optimal	100-129
• Sedikit tinggi (borderline)	130-159
• Tinggi	160-189
• Sangat tinggi	≥ 190
HDL	
• Rendah	< 40
• Tinggi	≥ 60
Trigliserid	
• Normal	< 150
• Sedikit tinggi (borderline)	150-199
• Tinggi	200-499
• Sangat tinggi	≥ 500

Tabel 2. Jenis Lipoprotein, Apoprotein dan Kandungan Lipid²⁶

Jenis Lipoprotein	Jenis Apoprotein	Kandungan Lipid (%)		
		Trigliserida	Kolesterol	Fosfolipid
Kilomikron	Apo- B48	80-95	2-7	3-9
VLDL	Apo – B100	55-80	5-15	10-20
IDL	Apo – B 100	20-50	20-40	15-25
LDL	Apo – B 100	5-15	40-50	20-25
HDL	Apo – AI dan Apo - AII	5-10	15-25	20-30

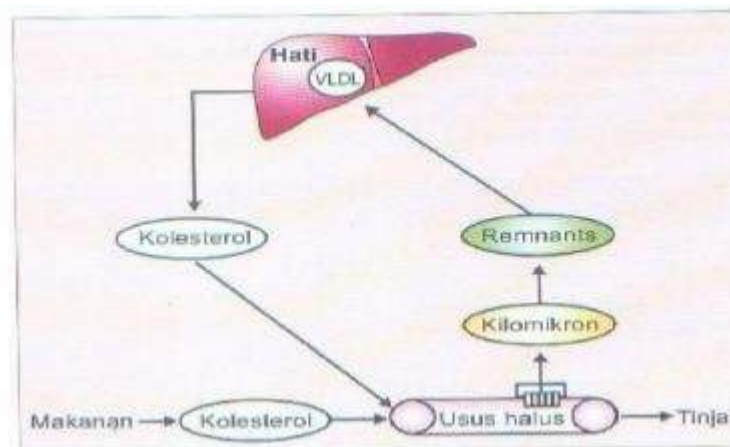
2.2.3 Metabolisme Kolesterol

Pada penderita DM tipe 2 akan mengalami resistensi insulin sehingga terjadi peningkatan lipolisis yang juga menyebabkan adanya peningkatan asam lemak bebas dalam plasma yang selanjutnya akan meningkatkan uptake asam lemak bebas kedalam hati. Pada DM tipe 2, kadar LDL didapatkan lebih kecil dan lebih aterogenik serta kadar HDL lebih less protective. Dengan demikian dapat dimengerti bahwa pada diabetes didapatkan risiko yang lebih besar untuk terjadinya aterosklerosis. Metabolisme lipoprotein dibagi menjadi tiga jalur, dimana untuk kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserid, sedang jalur yang ketiga khusus mengenai metabolisme kolesterol-HDL yaitu: ²⁴

- a) Jalur metabolisme eksogen
- b) Jalur metabolisme endogen
- c) Jalur reverse cholesterol transport

A. Jalur Metabolisme Eksogen

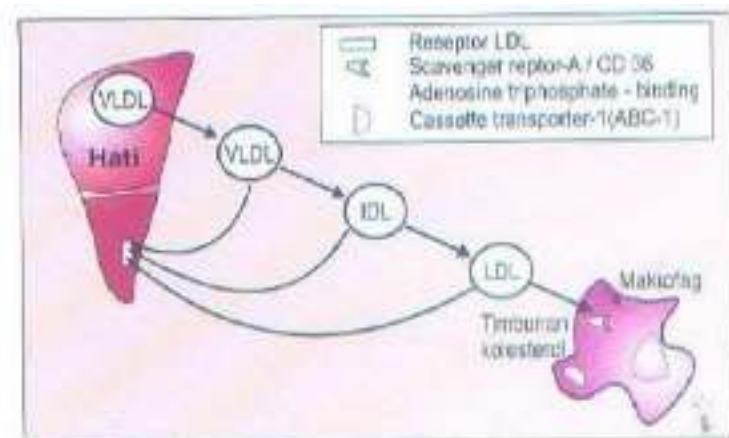
Proses metabolisme trigliserida dan kolesterol berasal dari makan berlemak yang kita makan. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus yang disebut lemak eksogen. Di dalam usus halus trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron. Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan dialirkan ke dalam sirkulasi darah melalui *ductus thoracicus*. Selanjutnya komponen trigliserida yang ada di dalam kilomikron saat dalam sirkulasi darah akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase menjadi *free fatty acid* (FFA). Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserida akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati.²⁴



Gambar 3. Jalur Metabolisme Eksogen.²⁷

B. Jalur Metabolisme Endogen.

Proses sintesis trigliserida dan kolesterol yang berlangsung di sel hepatosit, lalu disekresikan ke dalam sirkulasi darah sebagai lipoprotein VLDL. Lipoprotein VLDL akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL dan akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian LDL akan dibawa ke hati, kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang memiliki reseptor untuk kolesterol LDL. Sebagian lagi akan mengalami oksidasi yang akan menjadi sel busa. Makin banyak kolesterol LDL dalam plasma, maka oksidasi makin banyak dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL.²⁴

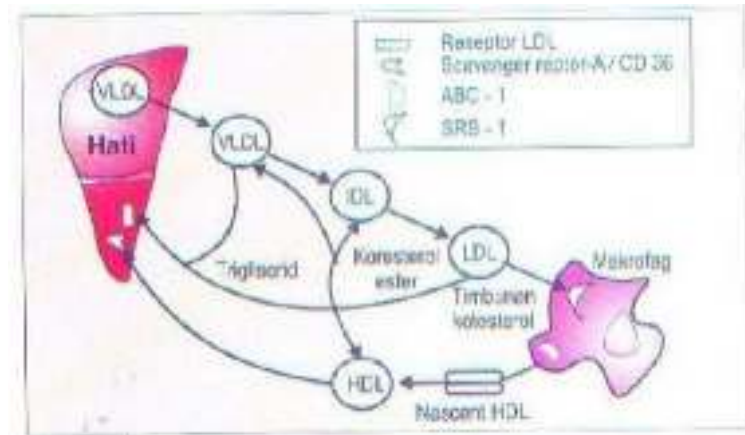


Gambar 4. Jalur Metabolisme Endogen.²⁴

C. Jalur Reverse Cholesterol Transport

HDL akan dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang dan disebut sebagai HDL *nascent*. Dengan mendekati makrofag, HDL *nascent* akan mengambil kolesterol bebas yang tersimpan di dalamnya. Agar dapat diambil oleh HDL nascent, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *Adenosin Triphosphate-binding Cassette transporter-1* (ABC-1). Ketika telah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag maka kolesterol akan diesterifikasi menjadi

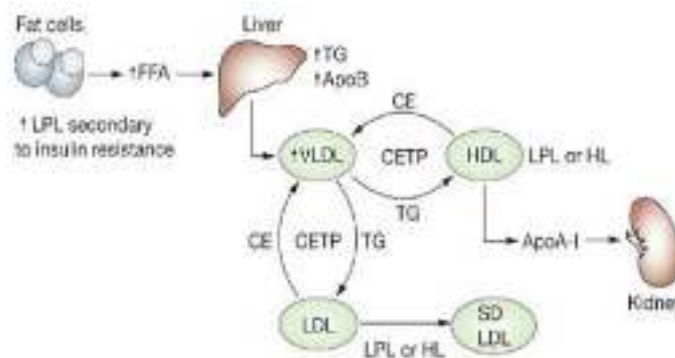
kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Fungsi HDL sebagai “penyerap” kolesterol dari makrofag memiliki dua jalur yaitu langsung menuju ke hati dengan bantuan SR-B1 dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati.²⁴



Gambar 5. Jalur *Reverse Cholesterol Transport*.²⁴

Metabolisme lipoprotein pada penderita DM tipe 2 diawali dengan adanya resistensi insulin pada DM tipe 2 mengakibatkan hormon sensitive lipase akan menjadi aktif. Sehingga lipolisis trigliserid jaringan adiposa meningkat hal ini akan menyebabkan pelepasan FFA ke dalam sirkulasi darah. Terjadinya peningkatan FFA di dalam plasma darah meningkatkan pula penyerapan FFA oleh hati. Di hati FFA akan menjadi trigliserid kembali dan menjadi bagian dari VLDL yang kaya trigliserid, disebut VLDL besar. Pada sirkulasi trigliserid yang terdapat di VLDL besar akan bertukar dengan kolesterol ester dari LDL kolesterol, hal ini akan menghasilkan LDL yang kaya trigliserid tetapi kurang kolesterol ester. Trigliserid yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim hepatic lipase (yang biasanya meningkat pada resistensi insulin) sehingga menghasilkan LDL yang kecil padat, yang memiliki sifatnya mudah teroksidasi, sehingga bersifat aterogenik.²⁴

Pada VLDL besar tersebut trigliserida VLDL akan dipindahkan juga ke HDL dan HDL akan mentransfer kolesterol ester ke VLDL dengan bantuan CETP. Sehingga HDL yang kaya akan trigliserida dan miskin akan kolesterol ester menjadi lebih mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum menurun. Sehingga pasien dengan DM tipe 2 terjadi kelainan profil lipid serum yang khas yaitu kadar trigliserid yang tinggi, HDL-C rendah dan meningkatnya subfraksi LDL kecil padat, dikenal dengan nama fenotipe lipoprotein aterogenik atau lipid triad.²⁴



Gambar 6. Jalur Metabolisme Lipoprotein.²⁴

2.4. Hubungan Dislipidemia, DM tipe 2, dan Penyakit Jantung Koroner

Kerusakan kerja insulin dan keadaan hiperglikemia akan menyebabkan perubahan lipoprotein plasma pada pasien dengan DM. Pada DM tipe 2, obesitas atau kekacauan metabolisme yang resisten terhadap insulin dapat menjadi penyebab utama dari timbulnya dislipidemia, selain hiperglikemia itu sendiri.²⁵

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai oleh peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma dan umum terjadi pada DM tipe 2.²⁶ Dislipidemia sering terjadi pada DM tipe 2 adalah peningkatan TG atau VLDL dan penurunan kadar kolesterol HDL. Pada penderita DM tipe 2 tidak jelas tampak peningkatan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL. Kadar kolesterol dan trigliserida plasma yang tinggi berperan menimbulkan aterosklerosis. Buruknya sirkulasi ke sebagian besar organ menyebabkan hipoksia dan cedera jaringan, serta merangsang reaksi

peradangan pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi penumpukan lemak pada lumen pembuluh darah.²⁷

Penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada pasien DM tipe 2 adalah Penyakit Jantung Koroner (PJK). DMT2 merupakan penyakit yang dapat menimbulkan komplikasi jangka panjang berupa adanya gangguan vaskular, tak terkecuali gangguan pada arteri koroner jantung. Berdasarkan data, sekitar 75% pasien dengan DMT2 memiliki mortalitas akibat adanya penyakit kardiovaskuler termasuk PJK. DMT2 sendiri sudah dianggap sebagai faktor risiko PJK dengan 70% pasien DMT2 dengan usia > 65 tahun menderita PJK yang berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas.²⁸

Sebuah studi meta analisa terbaru menunjukkan bahwa PJK menjangkit 32,3% dari populasi DMT2 di dunia dengan 29,1% terbukti memiliki *atherosclerosis* dan 14,9% mengalami gagal jantung. Sebanyak 10% penderita mengalami episode serangan infark miokard. PJK merupakan penyebab dari 9,9% kematian DMT2 di dunia. Adanya PJK dengan kondisi DMT2 juga memengaruhi pendekatan terapi dimana tindakan revaskularisasi. Hal ini tentunya berdampak pada beban ekonomi, morbiditas, dan mortalitas pada penyakit itu sendiri.²⁸

2.5. Manggis

2.5.1 Buah Manggis dan Taksonomi Buah Manggis

Manggis (*Gracinia mangostana L.*) merupakan tanaman tahunan yang hidup di daerah tropis, buahnya memiliki rasa manis dan sedikit masam. Tanaman buah tropis ini memiliki pertumbuhan sangat lambat, namun memiliki umur yang cukup panjang. Setiap tahunnya, Indonesia menghasilkan buah manggis rata-rata 60.000 ton. Tentu merupakan jumlah yang tidak sedikit, mengingat tanaman manggis di Indonesia merupakan tanaman liar yang tidak dibudi dayakan dan berumur hingga ratusan tahun. Hingga saat ini, permintaan pasar akan buah manggis meningkat sehingga tanaman manggis mulai dibudidayakan.²⁹

Selain itu kulit manggis yang segar tidak dapat disimpan dalam waktu yang cukup lama, karena kulit manggis akan mengalami oksidasi oleh oksigen bebas di udara. Oksidasi ini membuat kulit manggis segar yang berwarna merah keunguan menjadi kecoklatan serta mengeras. Buah manggis berbentuk bola yang berdiameter sekitar 3-8 sentimeter kulitnya berwarna ungu kemerahan sedangkan di dalamnya terdapat beberapa segmen daging buah berwarna putih. Di Indonesia manggis dikenal dengan berbagai macam nama lokal seperti manggu (Jawa Barat), manggus (Lampung), manggusto (Sulawesi Utara), maupun manggista (Sumatera Barat).³⁰



Gambar 5. Manggis.³⁰

Manggis mempunyai susunan taksonomi sebagai berikut.³⁰

- Divisi : Spermatophyta
- Sub-divisio : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledoneae
- Ordo : Guttiferales
- Familia : Guttiferae (Clusiaceae)
- Genus : *Garcinia*
- Spesies : *Garcinia mangostana L.*

2.5.2 Kandungan buah Manggis

Pengukuran terhadap kandungan buah manggis menunjukkan bahwa di dalam 100 gram buah manggis mengandung air sebanyak 80,2–84,9%, kalori 60–63, protein 0,5–0,6 gram, lemak 0,1–0,6 gram, karbohidrat 14,3–15,6 gram, serat 5–5,1 gram, kalsium 0,01–8 mg, fosfor 0,02–12 mg, besi 0,2–12 mg, vitamin B1, B2, dan B3 sebanyak 0,03 mg, dan vitamin C 4,2 mg.³⁰

Antioksidan pada manggis paling banyak ditemukan di bagian kulit. Hampir 50 jenis antioksidan dapat ditemukan pada kulit manggis antara lain *xanthone*, *α-mangostin*, *γ-mangostin*, *pectin*, *tannin*, *catechin*, *resin*, zat pewarna, dan getah yang warnanya kuning. Senyawa *mangostins –a* adalah senyawa yang pertama kali ditemukan. Selain pada kulit, *xanthone* dapat juga diisolasi dari daun, pohon, dan buah manggis. Jenis *xanthone* yang sudah diketahui antara lain *a*, *b*, and *c-mangostins*, *garcinone E*, *8-deoxygartanin*, *gartanin*, *xanthen-6*, *garcinone A*, *B C*, *D dan E*, *BR-xanthone A dan B*, *mangostanol*, *euxanthone*, *garcimangosones A*, *B*, *C dan D*, *tovophyllin A dan B*, *mangostenone A dan B*, *2-isoprenyl-11,7 dihydroxy-3-methoxyxanthone*, *compound 7* dan *mangostanine*, *8-hydroxycudraxanthone G*, *mangostinone*, *esmeatxanthone A*, *caloxanthone A*, *macluraxanthone*, dan *1,7 dihydroxyxanthone*.³⁰

2.5.3 Efek Ekstrak Kulit Manggis Senyawa Xanthone

Senyawa *xanthone* memiliki kemampuan antioksidan yang paling tinggi. Uji kapasitas antioksidan dengan menggunakan metode *Ferric Reducing Antioxidant Power* (FRAP) menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis kuning (*G. tinctoria*) memiliki kapasitas antioksidan tertinggi hingga hampir mencapai 30%. Pada pengujian kadar fenol didapatkan kandungan fenol kulit manggis mencapai 474,53/100 mL sedangkan pada ekstrak buah manggis hanya didapatkan kandungan fenol sebesar 6,54 mg/mL. Kulit buah manggis memiliki nilai *Oxygen Radical Absorbance Capacity* (ORAC) sebesar 17.000– 20.000 setiap 100 gram buahnya.³⁰

Senyawa γ -mangostin (gamma mangostin) yang terdapat pada kulit buah manggis dapat mengaktivasi kerja PPAR α . Aktivasi PPAR α meningkatkan produksi SREBP-1 di sel hati sehingga meningkatkan jumlah reseptor LDL dan menurunkan kadar LDL kolesterol. Kadar LDL kolesterol menurun juga diakibatkan oleh afinitas LDL kolesterol terhadap reseptor yang dipengaruhi oleh senyawa *xanthone* dengan meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase yang kemudian akan meningkatkan katabolisme VLDL kolesterol.³¹

Senyawa *xanthone* merupakan senyawa organik atau kimia alami sebagai turunan dari difenilpyron. *Xanthone* merupakan senyawa polar yang digolongkan dalam senyawa jenis fenol atau *polyphenolic* dengan rumus molekul $C_{13}H_8O_2$ dan massa molar sebesar 196,19. Bioavailabilitas optimal senyawa *xanthone* sangat tergantung dengan garam empedu dan kilomikron. Hasil metabolisme *xanthone* juga akan ditranspot ulang melewati membran apikal menuju lumen usus.³⁰

Dilaporkan bahwa pemberian senyawa α -*xanthones* atau α MG secara intravena dengan dosis 2 mg/kg pada tikus dilaporkan mengalami eliminasi yang lambat dari darah dan akan didistribusikan ke jaringan tubuh dengan konsentrasi maksimal 17.9 μ g/mL. Pada pemberian oral senyawa α MG dengan dosis 20 mg/kg yang dilarutkan dengan aquades yang mengandung etanol 2% dan larutan tween 2% diperkirakan bioavailabilitas hanya 0,4%.³⁰

Dengan dosis yang lebih besar hingga 40 mg/kg yang dilarutkan dengan minyak jagung didapatkan konsentrasi plasma maksimal adalah 4.8 μ g/mL yang dicapai dalam 63 menit. Sedangkan pemberian senyawa α MG pada mencit C57BL/6 secara peroral dengan dosis 100 mg/kg dalam bentuk suspensi didapatkan konsentrasi plasma maksimal adalah 1,38 μ mol/L yang dicapai selama 30 menit. Pada manusia, didapatkan konsentrasi plasma maksimal dari α MG tercapai dalam 1 jam dengan kadar 3.12 ± 1.47 ng/mL.

Xanthone merupakan senyawa keton siklik polifenol dengan rumus molekul $C_{13}H_8O_2$. Struktur dasar *xanthone* terdiri dari tiga benzena

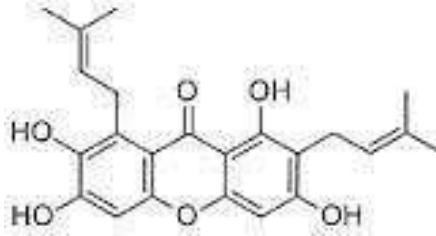
dengan satu benzena di tengahnya yang merupakan keton. Hampir semua molekul turunan *xanthone* mempunyai gugus penol, karenanya *xanthone* sering disebut dengan polipenol. Dibandingkan dengan kandungan antioksidan pada buah-buah lain, kandungan antioksidan pada kulit buah manggis merupakan kedua terbesar setelah buah wolfberry. Hasil penelitian sebelumnya, *xanthone* mampu menghambat oksidasi kolesterol LDL dan mencegah terjadinya foam cell. Penelitian yang lain juga membuktikan bahwa mangostin dalam kulit buah manggis mampu menurunkan kadar kolesterol LDL sehingga mencegah terjadinya aterosklerosis.¹⁰

Pada penelitian terdahulu disebutkan bahwa adanya sifat dari kulit manggis sebagai antilipid yang bekerja dengan meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase yang akan meningkatkan katabolisme VLDL yang akan mengakibatkan konsentrasi kolesterol total, trigliserida, dan LDL akan menurun dan kadar HDL akan meningkat.³⁰

Gamma mangostin (γ -mangostin) adalah salah satu komponen kimia penting yang terdapat pada *xanthone*. Pada penelitian Matsuura Nobuyasu, γ -mangostin dapat mengaktivasi *Peroxisome Proliferator Activated Receptor* (PPAR) α dan PPAR δ . PPAR merupakan kelompok protein reseptor nuklear yang berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen. PPAR berperan penting dalam regulasi diferensiasi selular dan metabolisme baik karbohidrat, lipid, dan protein. PPAR juga bertugas mengontrol metabolisme lipid di hepar dan otot-otot skeletal.³⁰

Pada komponen PPAR α mekanisme kerjanya agonis dengan mekanisme kerja bezafibrat (obat golongan fibrat) sehingga berfungsi sebagai obat hipolipidemik dan dapat menurunkan kadar trigliserida serta meningkatkan kadar kolesterol HDL. Penurunan LDL juga terjadi disebabkan karena meningkatnya afinitas LDL terhadap reseptor LDL dan meningkatnya jumlah reseptor LDL karena peningkatan produksi SREBP-1 (*Sterol Regulatory Element Binding Proteins-1*) di hati yang diinduksi oleh PPAR α . SREBP adalah suatu family protein yang mengatur transkripsi

berbagai gen yang berperan dalam penyerapan dan metabolisme kolesterol serta lipid lain oleh sel.³⁰



Gambar 3. Struktur molekul γ -mangostin.³⁰

Sedangkan pada komponen PPAR δ , dapat mencegah terjadinya oksidasi LDL dan mencegah terjadinya foam cell. Gamma mangostin (γ -mangostin) pada penelitian lain juga dapat menginduksi ekspresi asil-KoA sintase dan carnitine palmitoyltransferase. Hasilnya, γ -mangostin diyakini mempunyai potensial sebagai agen preventif mencegah terjadinya sindroma metabolik.³⁰

2.5.4 Proses ekstraksi buah Manggis

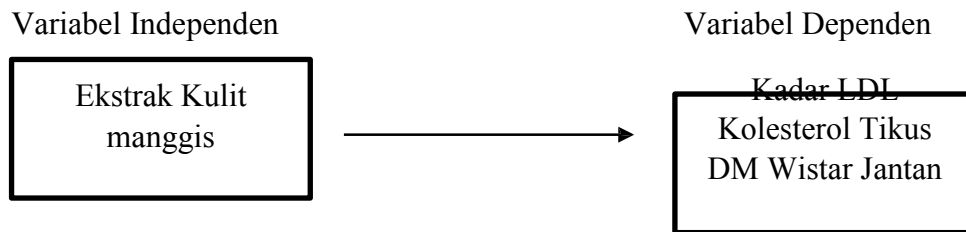
Proses ekstraksi kulit buah manggis yang terbaik dilakukan dengan metode pengeringan dengan menggunakan udara panas. Proses pengeringan bahan dalam pembuatan ekstrak memberikan pengaruh terhadap kadar antioksidan yang didapatkan karena adanya proses degradasi terhadap senyawa *xanthone* seperti mangostina dan *8-desoxygartanin*.³¹

Metode pengeringan terbaik yang memberikan hasil antioksidan terbaik adalah dengan menggunakan metode udara panas dan penguapan panas dengan tekanan rendah pada suhu 750⁰C. Hal ini disebabkan karena metode pengeringan menggunakan waktu dan suhu pengeringan yang sesuai sehingga mampu meminimalisir terjadinya degradasi *xanthone*.

Namun berbeda dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa jenis pelarut yang dapat digunakan adalah pelarut metanol murni dengan suhu 350⁰C. Hal ini disebabkan karena kulit manggis lebih mudah larut di

dalam metanol. Peningkatan suhu dari 350⁰C menjadi 450⁰C tidak menunjukkan kecenderungan kenaikan ataupun penurunan nilai efektifitasnya. Namun pada suhu sekitar 600 – 700⁰C, didapatkan zat antioksidan mulai rusak atau bahkan terdegradasi.³¹

2.5 Kerangka Konsep



BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *Pre Test and Post Test Control Group Design*.

$$O_1 \quad X \quad O_2$$

Keterangan :

O₁ : Pengukuran sebelum perlakuan

X : Perlakuan

O₂ : Pengukuran setelah perlakuan

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitiann

Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara Medan dan Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Utara.

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan pada Januari 2022 – Februari 2022.

3.3. Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Tikus putih wistar (*Rattus novergicus*)

3.3.2 Populasi Terjangkau

Tikus putih wistar jantan (*Rattus novergicus*)

3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1 Sampel

Seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dijadikan sampel dalam penelitian ini.

3.4.2 Penentuan Jumlah Sampel Tikus

Sampel sama dengan di gunakan adalah tikus wistas putih (rattus norvegicus) jantan yang di peroleh dari Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara yang telah di identifikasi.

Rumus Federer (1991):

$$(n-1).(k-1) > 15$$

k = jumlah kelompok

n = jumlah sampel tiap kelompok

$$(n-1).(6-1) > 15$$

$$(n-1)(5) > 15$$

$$n \geq 4$$

3.4.3 Cara Pemilihan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *quota sampling*, yakni dengan subjek ditentukan banyaknya jatah atau quatum yang dijadikan dasar mengambil unit sampel yang diperlukan yang mendukung dalam penelitian ini.

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

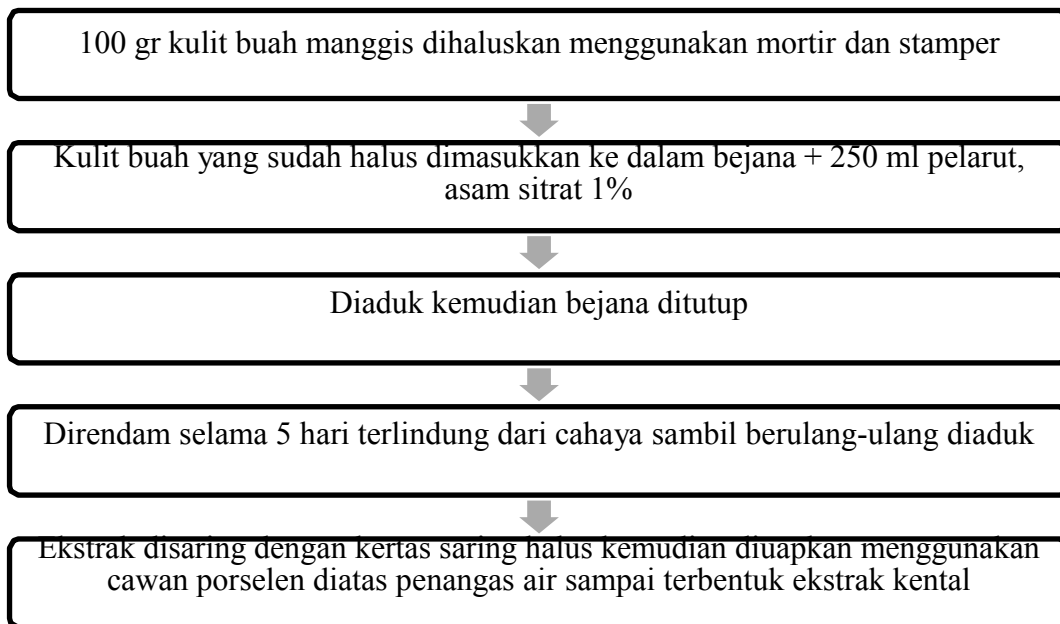
3.5.1 Kriteria Inklusi

- Tikus wistar dengan berat badan 100-200 gram
- Dalam kondisi sehat, aktif bergerak
- Tidak terdapat abnormalitas anatomis
- Tikus jantan berusia 2-3 bulan
- Tikus usia 8 minggu sebelum adaptasi

3.5.2 Kriteria Eksklusi

- Selama perlakuan tikus putih tampak sakit atau tidak aktif
- Tikus tidak mau makan dan minum yang disediakan
- Tikus mengalami diare
- Tikus mati selama penelitian

3.6 Diagram Ekstrak Kulit Manggis



3.7 Pengumpulan Data

3.7.1 Alat

1. Kandang hewan
2. Timbangan hewan
3. Sonde oral untuk tikus
4. Tabung *sentrifuge*
5. Tabung reaksi
6. Mikropipet
7. Pipet kapiler
8. Glukosemeter

3.7.2 Bahan

1. Tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 30 ekor
2. Pakan tinggi lemak dan glukosa
3. Ekstrak kulit manggis
4. Aloksan
5. Aquades
6. Kit reagen LDL kolesterol
7. Strip Glukosa

3.7.3 Prosedur Kerja

Prosedur dalam penelitian adalah sebagai berikut:

1. Peneliti meminta izin dengan menggunakan *ethical clearance*.
2. Peneliti meminta izin permohonan pelaksanaan penelitian yang diajukan pada institusi pendidikan Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
3. Penyiapan bahan uji
Sebanyak 5 kg buah manggis segar dibersihkan dari kotoran dipotong-potong
Dikeringkan pada suhu kamar tanpa sinar matahari untuk mendapatkan bobot kering
Sebanyak 1000 gram simplisia yang diperoleh dihaluskan menggunakan blender.
Diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% sebanyak 4 liter.
Bahan uji yang digunakan adalah ekstrak kulit buah manggis dan disiapkan serta diberikan secara per oral dengan menggunakan sonde oral.
4. Penyiapan hewan uji
Tikus dikelompokkan menjadi tiga kelompok dan masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor tikus, total terdapat 30 ekor tikus. Terdapat 15 ekor tikus mendapat perlakuan dan 5 ekor tikus sebagai kontrol positif,

5 ekor sebagai kontrol negatif, 5 ekor sebagai kelompok normal. Setiap kelompok dipisahkan dalam kandang yang berbeda. Sebelum penelitian dilakukan tikus diaklimatisasi.

5. Cara Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Tikus dipegang pada bagian badannya dengan erat kemudian beri alkohol pada bagian ekor, tusuk ekor tikus untuk mengambil darah tikus, buang tetes pertama, lalu diukur dengan menggunakan strip glukometer, dan berikan betadine serta alkohol pada ujung tikus.

6. Cara Pemeriksaan Kadar LDL Kolesterol

Sampel darah yang diambil dari vena retroorbital dimasukkan ke dalam tabung koagulan EDTA kemudian dilakukan pencampuran bahan blanko dengan metode CHOD-PAP untuk reaksi enzimatik dan baca hasil pemeriksaan.

7. Pelaksanaan percobaan

- a. Langkah 1 : Pada percobaan ini digunakan 30 ekor tikus yang telah diaklimatisasi selama 7 hari
- b. Langkah 2 : Semua tikus dibagi menjadi 6 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus.
- c. Langkah 3 : Semua tikus dipuasakan selama 10 jam untuk dilakukan pemeriksaan kadar gula darah dan LDL kolesterol (*pre-test*)

d. Langkah 4 :

Kelompok A : Kelompok tikus yang merupakan kelompok normal diberi makan pakan standard

Kelompok B : Kelompok tikus yang merupakan kelompok kontrol negatif dengan tidak diinduksi Aloksan

Kelompok C : Kelompok tikus yang merupakan kelompok kontrol positif yang diinduksi Aloksan serta diberikan antidiislipidemia, yaitu Simvastatin dengan dosis 0,18 mg/200mgBB/hari

Kelompok D : Kelompok tikus yang diinduksi Aloksan serta diberikan ekstrak kulit buah manggis dengan dosis 100 mg/kgBB/hari

Kelompok E : Kelompok tikus yang diinduksi Aloksan serta diberikan ekstrak kulit buah manggis dengan dosis 125 mg/kgBB/hari

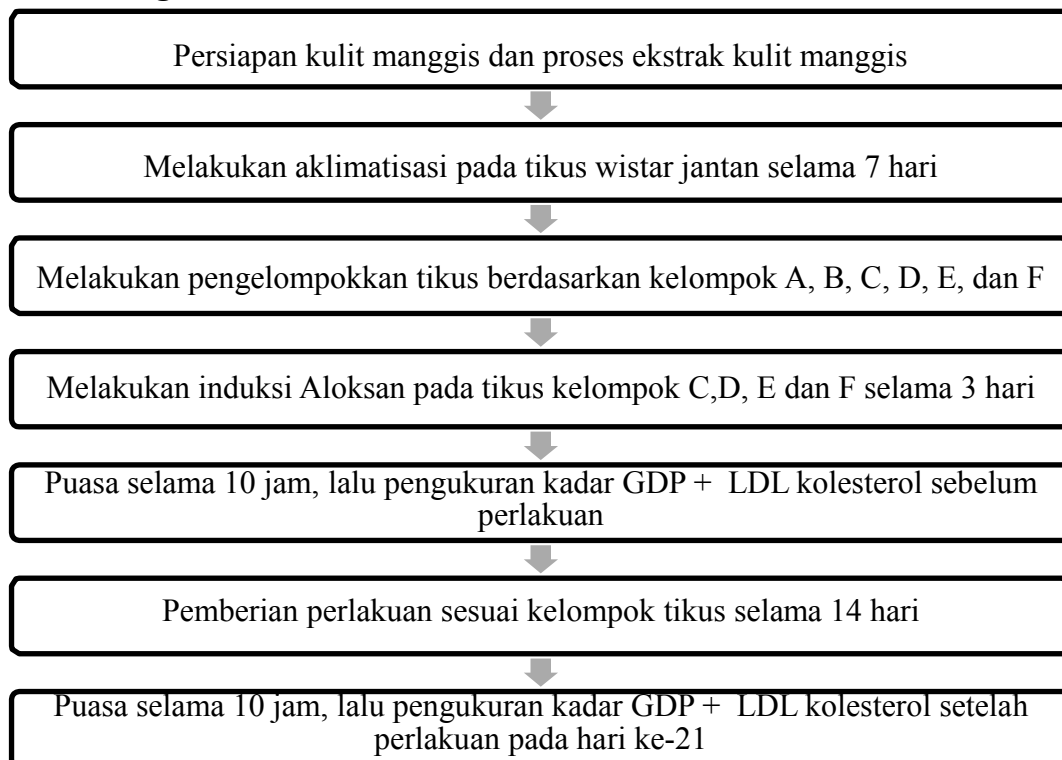
Kelompok F : Kelompok tikus yang diinduksi Aloksan serta diberikan ekstrak kulit buah manggis dengan dosis 150 mg/kgBB/hari

e. Langkah 5 : Setelah 14 hari perlakuan, tikus wistar jantan dipuasakan selama 10 jam dan dilakukan pemeriksaan kadar LDL kolesterol (*post-test*)

8. Melakukan Analisa Data

Data akan dilakukan analisis deskriptif hasil LDL kolesterol *pre-test* dan *post-test* pada tikus wistar jantan.

3.8 Diagram Alur Penelitian



3.9 Identifikasi Variabel

- a. Variabel bebas : Pemberian ekstrak kulit manggis
- b. Variabel terikat : Kadar LDL kolesterol

3.10 Definisi Operasional

No.	Variabel	Cara Pengukuran	Alat Ukur	Skala Ukur
1.	Ekstrak Kulit Manggis	Kulit manggis (<i>Garcinia mangostana</i>) yang telah diekstrak untuk mendapatkan senyawa <i>xanthone</i> untuk menurunkan kadar LDL Kolesterol	Eksrak kulit manggis dengan dosis 100 mg/kgBB, 125 mg/kgBB, dan 150 mg/kgBB	Numerik
2.	Kadar LDL Kolesterol	Sampel darah yang akan diukur diambil dari ekor tikus untuk kemudian diproses dengan pereaksi kit kolesterol	Spektrofotometer dalam satuan miligram/desiliter (mg/dL)	Numerik

3.10 Analisa Data

Analisa data deskriptif kadar gula darah dan LDL kolesterol untuk mengetahui karakteristik sampel pada tikus wistar jantan. Analisa data dilakukan dengan melihat jumlah (%) subjek penelitian, melihat hasil LDL kolesterol *pre-test* dan *post-test* tikus wistar jantan, serta rerata kadar kolesterol *pre-test* dan *post-test*.