

KORELASI PEMBERIAN BAWANG HITAM DENGAN KADAR *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL)* PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus strain wistar*)

JANTAN YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Gizi



Oleh :

Rizki Khoirin Nisa

145070301111014

PROGRAM STUDI ILMU GIZI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

KORELASI PEMBERIAN BAWANG HITAM DENGAN KADAR *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL)* PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus strain wistar*)

JANTAN YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Gizi



Oleh :

Rizki Khoirin Nisa

145070301111014

PROGRAM STUDI ILMU GIZI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

KORELASI PEMBERIAN BAWANG HITAM DENGAN KADAR *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL)* PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus strain wistar*) JANTAN YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA

Oleh :

Rizki Khoirin Nisa

145070301111014

Telah diuji pada

Hari : Kamis

Tanggal : 5 Juli 2018

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

Inggita Kusumastuty, S.Gz., M.Biomed
NIP. 198204022006042001

Pembimbing-I/Penguji II

Pembimbing-II/Penguji III

Kanthi Permaningtyas T, S.Gz, MPH
NIK. 2012018511032001

Olivia Anggraeny, S.Gz., M. Biomed
NIK. 2014048706052001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Ilmu Gizi

Dian Handayani, S.K.M., M.Kes., Ph.D
NIP. 197404022003122002

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rizki Khoirin Nisa

NIM : 145070301111014

Program Studi : Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

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

Malang, 3 Juli 2018

Yang memberi pernyataan,

(Rizki Khoirin Nisa)
145070301111014



KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul

”Korelasi Pemberian Bawang Hitam dengan Kadar HDL pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) Jantan Yang Diberi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa”.

Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh fakta bahwa bawang hitam dapat memberikan pengaruh terhadap kadar lipid darah yang salah satunya dapat meningkatkan kadar HDL. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa pemberian bawang hitam yang diekstrak secara signifikan dapat meningkatkan kadar HDL. Namun peneliti ingin meneliti dengan pengolahan bawang hitam dengan metode yang mudah diaplikasikan di masyarakat.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Dr.dr. Sri Andarini, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Dian Handayani, SKM., M.Kes., PhD, sebagai Ketua Jurusan dan Program Studi Ilmu Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. Inggita Kusumastuty, S.Gz., M. Biomed sebagai dosen penguji Tugas Akhir yang telah memberikan saran dan masukan.
4. Kanthi Permaningtyas Tritisari, S.Gz., MPH sebagai pembimbing pertama yang dengan sabar membimbing untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.

5. Olivia Anggraeny, S.Gz., M.Biomed sebagai pembimbing kedua yang dengan sabar telah membimbing penulis dan analisis data, dan senantiasa memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.

6. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.

7. Yang tercinta ibunda Uminingsih dan ayahanda Juhari, S.Pd serta kakak Fauzi Hartanto, Puguh Sudibyso, dan Eni Masruroh, adik Mafaza Nailul Istibyaroh Fauzi, Muhammad Azmi Taqqyudin Fauzi, dan Qonita Naura Afkarina Fauzi atas segala pengertian dan kasih sayangnya.

8. Teman-teman penulis Zulfa Raudatul Jannah, Triana Dessy Fitrianti, Salis Maghfurina, Salsabila Absari, Regina Safitri Permatasari atas konsultasi, saran, dan masukannya.

Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 3 Juli 2018

Penulis

ABSTRAK

Nisa, Rizki K. 2018. Korelasi Pemberian Bawang Hitam dengan Kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) Jantan yang Diberi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa. Tugas Akhir, Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Kanthi Permainingsih Tritisari, S.Gz., MPH. (2) Olivia Anggraeny, S.Gz., M.Biomed.

Sindrom metabolik adalah kumpulan gejala yang terjadi sedikitnya tiga meliputi obesitas sentral, hipertrigliserida, hipertensi, tingginya kadar gula darah, dan rendahnya kadar HDL. Diet tinggi lemak dan fruktosa (DTLF) dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya sindrom metabolik. Bawang hitam mengandung antioksidan lebih banyak yang dapat membantu meningkatkan kadar HDL dalam darah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui korelasi pemberian bawang hitam dengan kadar HDL pada tikus putih jantan yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa. Penelitian eksperimental *post test control grup design* dengan jumlah sampel 25 tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok K1 (diet normal dan sonde akuades), K2 (diet normal + sonde DTLF + sonde akuades), P1 (diet normal + sonde DTLF + sonde bawang hitam 240 mg), P2 (diet normal + sonde DTLF sonde bawang hitam 480 mg), P3 (diet normal + sonde DTLF + sonde bawang hitam 960 mg) dengan teknik *simple random sampling*. DTLF dan bawang hitam diberikan selama 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar HDL pada K1 = 58,2 mg/dl, K2 = 56,6 mg/dl, P1 = 47,6 mg/dl, P2 = 53 mg/dl, P3 = 43,5 mg/dl. Uji *Kruskal Wallis* menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar HDL antar kelompok ($p=0,56$), uji *Spearman* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara dosis bawang hitam dengan kadar HDL ($p=0,27$). Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan bawang hitam dengan kadar HDL pada tikus putih jantan yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa.

Kata Kunci: sindrom metabolik, diet tinggi lemak dan fruktosa, antioksidan, bawang hitam, *high density lipoprotein*

ABSTRACT

Nisa, Rizki K. 2018. *The Correlation of Black Garlic with High Density Lipoprotein (HDL) Levels in White Male Rats (Rattus norvegicus strain wistar) Fed with High-Fat and Fructose Diet*. Final Assignment, Nutrition Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Kanthi Permaningtyas Tritisari, S.Gz., MPH. (2) Olivia Anggraeny, S.Gz., M.Biomed.

Metabolic syndrome is a collection of symptoms that occurred at least three symptoms include central obesity, hypertriglycerides, hypertension, high blood sugar levels, and low levels of HDL. A high-fat and fructose diet (DTLF) can be a risk factor for the occurrence of metabolic syndrome. Black garlics contain more antioxidants that can help increase HDL levels in the blood. The purpose of this research is to know the correlation of black garlic with HDL level in male white rats fed high fat and fructose diet. The experimental study of post-test control group design with 25 samples of 25 white rats (*Rattus norvegicus strain wistar*) males was divided into 5 groups ie K1 group (normal diet and sonde aquades), K2 (normal diet + sonde DTLF + sonde aquades), P1 (diet normal + sonde DTLF + sonde black garlic 240 mg), P2 (normal diet + sonde DTLF sonde black garlic 480 mg), P3 (normal diet + sonde DTLF + sonde black garlic 960 mg) with simple random sampling technique. DTLF and black garlic are given for 14 days. The results showed that the mean HDL levels at K1 = 58.2 mg / dl, K2 = 56.6 mg / dl, P1 = 47.6 mg / dl, P2 = 53 mg / dl, P3 = 43.5 mg / dl. Kruskal Wallis test showed no difference of HDL levels between groups ($p = 0,56$), Spearman test showed that there was no correlation between black garlic doses and HDL levels ($p = 0,27$). Conclusion: There is no association of black garlics with HDL levels in white male rats fed high-fat and fructose diets.

Keyword: metabolic syndrome, high fat and fructose diet, antioxidant, black garlic, high density lipoprotein

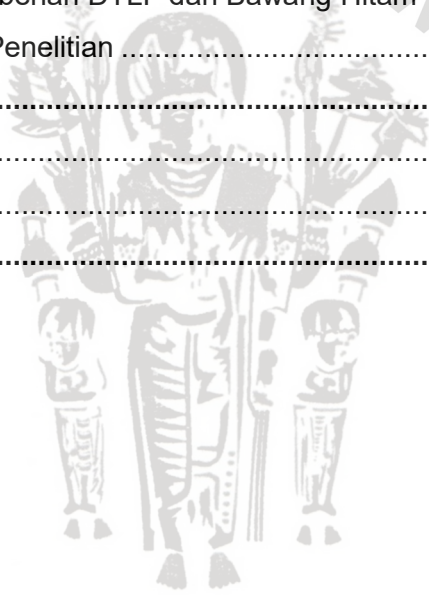
DAFTAR ISI

Halaman

JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Sindrom Metabolik	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Etiologi	7
2.2 Disipidemia	9
2.3 <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL)	9
2.3.1 Definisi	9
2.3.2 Metabolisme HDL	10
2.3.3 Faktor yang mempengaruhi peningkatan dan penurunan HDL	11

2.4	Bawang Hitam.....	14
2.4.1	Gambaran Umum.....	14
2.4.2	Kandungan Bawang Hitam.....	15
2.5	Hubungan Bawang Hitam dalam Meningkatkan Kadar HDL Darah.....	18
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN.....		19
3.1	Kerangka Konsep.....	19
3.2	Deskripsi Kerangka Konsep.....	20
3.3	Hipotesa Penelitian.....	21
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		22
4.1	Rancangan Penelitian.....	22
4.2	Populasi dan Sampel.....	23
4.2.1	Populasi dan Jumlah Sampel.....	23
4.2.2	Kriteria Subjek.....	23
4.3	Variabel Penelitian.....	24
4.4	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	24
4.4.1	Lokasi Penelitian.....	24
4.4.2	Waktu Penelitian.....	24
4.5	Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian.....	25
4.5.1	Bahan Penelitian.....	25
4.5.2	Alat Penelitian.....	27
4.6	Definisi Operasional.....	30
4.7	Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data.....	31
4.7.1	Langkah-langkah Pelaksanaan Penelitian.....	31
4.7.1.1	Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	32
4.7.2	Persiapan Bahan (Bawang Hitam).....	32
4.7.3	Persiapan Diet Hewan Coba.....	33
4.7.4	Randomisasi.....	34
4.7.5	Perlakuan pada Hewan Coba.....	34
4.7.6	Prosedur Pengambilan Serum.....	36
4.7.6.1	Pembiusan.....	36
4.7.6.2	Pembedahan.....	36
4.7.6.3	Pengambilan Serum.....	37
4.7.7	Pengukuran Kadar HDL.....	37

4.7.8	Perlakuan Terakhir pada Tikus.....	38
4.7.9	Pengumpulan Data.....	38
4.8	Analisa Data.....	38
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....		40
5.1	Karakteristik Sampel.....	40
5.2	Berat Badan Tikus.....	40
5.3	Asupan Pakan Tikus.....	42
5.4	Kadar HDL tikus.....	46
BAB 6 PEMBAHASAN.....		48
6.1	Karakteristik Sampel.....	48
6.2	Pengaruh pemberian DTLF dan bawang hitam terhadap berat badan.....	48
6.3	Pengaruh Pemberian DTLF dan Bawang Hitam Terhadap Kadar HDL.....	51
6.4	Keterbatasan Penelitian.....	54
BAB 7 PENUTUP.....		55
7.1	Kesimpulan.....	55
7.2	Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA.....		57



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Komposisi dari HDL	10
Gambar 2.2 Perubahan warna pada bawang hitam selama proses pemanasan dengan suhu 70°C.....	15
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	19
Gambar 5.1 Grafik Berat Badan Tikus	41
Gambar 5.2 Total Asupan Energi Diet Normal dan Diet DTLF	43
Gambar 5.3 Total Asupan Karbohidrat Diet Normal dan Diet DTLF	44
Gambar 5.4 Total Asupan Lemak Diet Normal dan Diet DTLF	45
Gambar 5.5 Kadar Serum HDL Tikus	46



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria Sindrom Metabolik menurut WHO, ATP III, dan IDF	7
Tabel 2.2 Kategori kadar masing-masing pemeriksaan lipid	9
Tabel 2.3 Perbedaan kandungan dalam bawang hitam dan bawang putih dengan suhu 70°C selama 30-40 hari	16
Tabel 2.4 Kandungan SAC ($\mu\text{g/g}$) bawang hitam dipengaruhi oleh suhu dan lama pemanasan	17
Tabel 2.5 Kandungan poliphenol dan flavonoid pada bawang hitam selama proses pemanasan dengan suhu 70°C	17
Tabel 4.2 Komposisi diet normal Persaji (40 gram)	25
Tabel 4.3 Kandungan Gizi Diet Normal Persaji (40 gram)	25
Tabel 4.4 Kandungan Gizi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa	26
Tabel 4.5 Definisi Operasional	30
Tabel 5.1 Karakteristik Sampel	40
Tabel 5.2 Rata-rata asupan diet normal PARS	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Teknik Randomisasi Sampel.....	62
Lampiran 2: Diagram Alur Pembuatan Diet Normal PARS.....	63
Lampiran 3: Diagram Alur Pembuatan Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa.....	64
Lampiran 4: Diagram Alur Persiapan Bawang Hitam.....	65
Lampiran 5: Bahan Pembuatan Larutan Bawang Hitam.....	66
Lampiran 6: Bahan Pembuatan Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa.....	66
Lampiran 7: Dokumentasi Kegiatan Selama Penelitian.....	67
Lampiran 8: Hasil Penimbangan Berat Badan Tikus Selama Penelitian.....	68
Lampiran 9: Asupan Pakan Tikus Selama Penelitian.....	69
Lampiran 10: Hasil Pemeriksaan Kadar Serum HDL.....	72
Lampiran 11: Prosedur Pembedahan Tikus.....	73
Lampiran 12: Hasil Analisis Statistik Berat Badan.....	74
Lampiran 13: Hasil Analisis Statistik Asupan Pakan.....	77
Lampiran 14: Hasil Analisis Statistik Kadar HDL.....	80
Lampiran 15: Pernyataan Kelaikan Etik Penelitian.....	82

DAFTAR SINGKATAN

γ -GTP	: <i>γ-Glutamyl Transpeptidase</i>
AIN-93M	: American Institute of Nutrition-93M
Apo	: Apolipoprotein
BB	: Berat Badan
CETP	: <i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
DTLF	: Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa
GSAC	: <i>γ-Glutamyl- S-allylcystein</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
LCAT	: <i>Lecithin Cholesterol Acyl Transferase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MTP	: <i>Microsomal Triglyceride Transfer Protein</i>
NCEP ATP III	: <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
PERKENI	: Perhimpunan Endokrinologi Indonesia
PERKI	: Perhimpunan Kardiovaskular Indonesia
RH	: <i>Relative Humadity</i>
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
SAC	: <i>S-allylcystein</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

**HALAMAN PENGESAHAN
TUGAS AKHIR**

KORELASI PEMBERIAN BAWANG HITAM DENGAN KADAR *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL)* PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus strain wistar*) JANTAN YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA

Oleh :

**Rizki Khoirin Nisa
145070301111014**

Telah diuji pada
Hari : Kamis
Tanggal : 5 Juli 2018
Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

**Inggita Kusumastuty, S.Gz., M.Biomed
NIP. 198204022006042001**

Pembimbing-I/Penguji II

Pembimbing-II/Penguji III

**Kanthen Permainings T, S.Gz, MPH
NIK. 2012018511032001**

**Olivia Anggraeny, S.Gz., M. Biomed
NIK. 2014048706052001**

Mengetahui,
Ketua Program Studi Ilmu Gizi

**Dian Handayani, S.K.M., M.Kes., Ph.D
NIP. 197404022003122002**

ABSTRAK

Nisa, Rizki K. 2018. Korelasi Pemberian Bawang Hitam dengan Kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) Jantan yang Diberi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa. Tugas Akhir, Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Kanthi Permainingsih Tritisari, S.Gz., MPH. (2) Olivia Anggraeny, S.Gz., M.Biomed.

Sindrom metabolik adalah kumpulan gejala yang terjadi sedikitnya tiga meliputi obesitas sentral, hipertrigliserida, hipertensi, tingginya kadar gula darah, dan rendahnya kadar HDL. Diet tinggi lemak dan fruktosa (DTLF) dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya sindrom metabolik. Bawang hitam mengandung antioksidan lebih banyak yang dapat membantu meningkatkan kadar HDL dalam darah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui korelasi pemberian bawang hitam dengan kadar HDL pada tikus putih jantan yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa. Penelitian eksperimental *post test control grup design* dengan jumlah sampel 25 tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok K1 (diet normal dan sonde akuades), K2 (diet normal + sonde DTLF + sonde akuades), P1 (diet normal + sonde DTLF + sonde bawang hitam 240 mg), P2 (diet normal + sonde DTLF sonde bawang hitam 480 mg), P3 (diet normal + sonde DTLF + sonde bawang hitam 960 mg) dengan teknik *simple random sampling*. DTLF dan bawang hitam diberikan selama 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar HDL pada K1 = 58,2 mg/dl, K2 = 56,6 mg/dl, P1 = 47,6 mg/dl, P2 = 53 mg/dl, P3 = 43,5 mg/dl. Uji *Kruskal Wallis* menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar HDL antar kelompok ($p=0,56$), uji *Spearman* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara dosis bawang hitam dengan kadar HDL ($p=0,27$). Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan bawang hitam dengan kadar HDL pada tikus putih jantan yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa.

Kata Kunci: sindrom metabolik, diet tinggi lemak dan fruktosa, antioksidan, bawang hitam, *high density lipoprotein*

ABSTRACT

Nisa, Rizki K. 2018. *The Correlation of Black Garlic with High Density Lipoprotein (HDL) Levels in White Male Rats (Rattus norvegicus strain wistar) Fed with High-Fat and Fructose Diet*. Final Assignment, Nutrition Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Kanthi Permaningtyas Tritisari, S.Gz., MPH. (2) Olivia Anggraeny, S.Gz., M.Biomed.

Metabolic syndrome is a collection of symptoms that occurred at least three symptoms include central obesity, hypertriglycerides, hypertension, high blood sugar levels, and low levels of HDL. A high-fat and fructose diet (DTLF) can be a risk factor for the occurrence of metabolic syndrome. Black garlics contain more antioxidants that can help increase HDL levels in the blood. The purpose of this research is to know the correlation of black garlic with HDL level in male white rats fed high fat and fructose diet. The experimental study of post-test control group design with 25 samples of 25 white rats (*Rattus norvegicus strain wistar*) males was divided into 5 groups ie K1 group (normal diet and sonde aquades), K2 (normal diet + sonde DTLF + sonde aquades), P1 (diet normal + sonde DTLF + sonde black garlic 240 mg), P2 (normal diet + sonde DTLF sonde black garlic 480 mg), P3 (normal diet + sonde DTLF + sonde black garlic 960 mg) with simple random sampling technique. DTLF and black garlic are given for 14 days. The results showed that the mean HDL levels at K1 = 58.2 mg / dl, K2 = 56.6 mg / dl, P1 = 47.6 mg / dl, P2 = 53 mg / dl, P3 = 43.5 mg / dl. Kruskal Wallis test showed no difference of HDL levels between groups ($p = 0,56$), Spearman test showed that there was no correlation between black garlic doses and HDL levels ($p = 0,27$). Conclusion: There is no association of black garlics with HDL levels in white male rats fed high-fat and fructose diets.

Keyword: metabolic syndrome, high fat and fructose diet, antioxidant, black garlic, high density lipoprotein

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom metabolik merupakan salah satu masalah kesehatan dunia yang meningkat dengan cepat. Sindrom metabolik adalah kumpulan gejala yang terjadi sedikitnya tiga meliputi obesitas sentral, hipertrigliserida, rendahnya kadar *High Density Lipoprotein* (HDL), hipertensi, dan tingginya kadar gula darah puasa (Dorland, 2012). Menurut WHO 1999 seseorang dikatakan sindrom metabolik apabila mengalami gangguan pengaturan glukosa, dan/atau resistensi insulin dan dua atau lebih dari empat komponen yaitu hipertensi, obesitas sentral (lingkar pinggang laki-laki >90 cm, perempuan >85 cm), mikroalbuminemia, dan dislipidemia (peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar HDL) (WHO, 1999 dalam Parikh dan Mohan, 2012).

Prevalensi sindrom metabolik di dunia sebesar 20-25% (Rini S, 2015). Sedangkan prevalensi di Indonesia sebesar 23% dan sekitar 14,9% pada kelompok lanjut usia (Suhaema dan Masthalina, 2015 dan Kamsu, 2007). Prevalensi sindrom metabolik di Jakarta sebesar 28,4% dengan rentang usia 25-64 tahun (Soewondo, 2010). Berdasarkan gejala-gejala sindrom metabolik, secara nasional di Indonesia didapatkan prevalensi hipertensi sebesar 26,5%, prevalensi obesitas sentral meningkat dari tahun 2007 sebesar 18,8% ke 2013 sebesar 26,6%, proporsi kadar trigliserida tinggi (150-199 mg/dl) sebesar 13%, proporsi kadar HDL rendah (<40 mg/dl) sebesar 22,9% (Riskesdas, 2013). Peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar HDL merupakan salah satu tanda dislipidemia (PERKENI, 2015).

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid akibat faktor genetik dan faktor lingkungan dari penyakit seperti diabetes mellitus, sindroma nefrotik, hipotiroidisme, dan sindrom metabolik. Dislipidemia ditandai dengan peningkatan konsentrasi kolesterol total, konsentrasi trigliserida, konsentrasi *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan penurunan konsentrasi HDL (PERKI, 2013). Dislipidemia dapat disebabkan karena pola makan dengan kebiasaan mengonsumsi makanan berlemak, ditambah gula, dan tingginya pengawet sehingga dapat mempengaruhi profil lipid dan gangguan kadar glukosa dalam darah (Rini, 2015).

Diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa dapat menyebabkan gangguan dari profil lipid. Diet tinggi lemak terutama lemak jenuh dan lemak trans diketahui dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan kadar LDL yang memicu terjadinya penebalan, pengerasan, dan penyempitan pembuluh darah sehingga menghambat aktivasi enzim *Lecithin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT) yang berperan dalam proses pengangkutan kolesterol dari jaringan ke hati pada proses metabolisme HDL. Terhambatnya aktivasi enzim ini menyebabkan kadar HDL menurun (Rini, 2015 dan Sartika, 2008). Diet tinggi fruktosa dapat menyebabkan pembentukan trigliserida dari Asil-KoA yang berikatan dengan gliserol-3fosfat yang meningkatkan stabilitas Apoprotein B dan *Microsomal Triglyceride Transfer Protein* (MTP) sehingga terjadi peningkatan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) (Prahastuti, 2011). Ketika terjadi peningkatan VLDL maka metabolisme pertukaran kolesterol HDL dengan trigliserida terganggu karena *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) dapat meningkat dan menyebabkan kadar HDL menurun (Ascaso *et al.*, 2007).

Indonesia memiliki ragam kekayaan bahan alam yang dimanfaatkan sebagai tanaman obat seperti bawang putih, jahe, kunyit, jeruk nipis, dll. Menurut

Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian tahun 2017, bawang putih merupakan bahan utama untuk bumbu dasar masakan di Indonesia dan menjadi salah satu komoditas pertanian yang memiliki tingkat konsumsi besar sebesar 32,11 ribu ton (Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian, 2017). Selain itu, bawang putih merupakan salah satu bahan alam yang dimanfaatkan sebagai obat untuk menurunkan kadar kolesterol darah (Priskilla, 2008). Penelitian Priskilla (2008) membuktikan bahwa selama 6 minggu ekstrak bawang putih dalam etil asetat yang dilarutkan dalam minyak kedelai dapat menurunkan kadar kolesterol dan meningkatkan kadar HDL darah. Namun, sebagian besar masyarakat terganggu dengan aroma yang sangat kuat dari bawang putih (Ha *et al.*, 2015).

Metode pemanasan adalah metode paling banyak digunakan untuk menghilangkan bau dan rasa tidak enak pada bawang putih. Ketika bawang putih mengalami pemanasan, berbagai perubahan fisik dan kimia terjadi seperti perubahan rasa, warna, dan kandungan gizi (Bae *et al.*, 2014).

Bawang hitam merupakan produk bawang putih yang dipanaskan dalam suhu tinggi berkisar antara 65° – 80°C dan kelembaban relatif 70 - 80% selama satu bulan (Wang *et al.*, 2010). Bawang hitam diketahui dapat meningkatkan total polyphenol, antioksidan dan *S-allylcystein* (SAC) yang lebih tinggi dibandingkan bawang putih (Jang *et al.*, 2008). SAC adalah salah satu senyawa asam amino yang mengandung sulfur berperan sebagai antioksidan, antikanker, dan antihepatopatik. Umumnya, kandungan SAC sekitar 20-30 µg/g bawang putih.

Sedangkan kandungan SAC dalam bawang hitam dapat meningkat 5-6 kali daripada bawang putih (Bae *et al.*, 2014). Menurut Ha *et al.* (2015) pemberian ekstrak bawang hitam signifikan meningkatkan kadar HDL (23,9 ± 2.0 dengan kelompok kontrol positif 13.0 ± 1.3) pada tikus yang diberi diet tinggi lemak.

Penelitian lain juga menunjukkan pemberian ekstrak bawang hitam dapat meningkatkan kadar HDL pada tikus yang diberi diet tinggi lemak-kolesterol dengan nilai $p < 0,05$ (Lee et al., 2009).

Berbeda dengan penelitian sebelumnya, pemanasan bawang hitam pada penelitian ini menggunakan *rice cooker* dan diolah dengan cara dihaluskan sehingga mudah diaplikasikan ke masyarakat. Selain itu, peneliti menggunakan diet tinggi lemak ditambah fruktosa untuk menjadikan tikus dalam kondisi sindrom metabolik. Oleh karena itu, peneliti meneliti mengenai korelasi pemberian bawang hitam dengan kadar HDL pada tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi pemberian bawang hitam dengan kadar HDL pada tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui dan menganalisa apakah terdapat korelasi pemberian bawang hitam dengan kadar HDL pada tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui berat badan tikus pada setiap kelompok
- 2) Mengetahui asupan pakan tikus pada setiap kelompok
- 3) Mengetahui kadar HDL tikus yang diberi diet normal.

- 4) Mengetahui kadar HDL tikus yang diberi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa
- 5) Mengetahui kadar HDL tikus yang diberi diet tinggi lemak tinggi fruktosa dan bawang hitam dosis I.
- 6) Mengetahui kadar HDL tikus yang diberi diet tinggi lemak tinggi fruktosa dan bawang hitam dosis II.
- 7) Mengetahui kadar HDL tikus yang diberi diet tinggi lemak tinggi fruktosa dan bawang hitam dosis dosis III.
- 8) Menganalisa perbedaan kadar HDL tikus pada setiap kelompok.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi di bidang gizi mengenai korelasi pemberian bawang hitam (*Allium sativum l*) dengan kadar HDL pada tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa dan dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pada masyarakat adanya bawang hitam yang memiliki aroma tidak menyengat serta rasa yang manis berpotensi menurunkan risiko sindrom metabolik dengan yang salah satunya mencegah penurunan kadar HDL darah.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom Metabolik

2.1.1 Definisi

Sindrom metabolik adalah kumpulan gejala yang terjadi sedikitnya tiga meliputi obesitas sentral, hipertrigliserida, rendahnya kadar lipoprotein densitas tinggi (*High Density Lipoprotein*), hipertensi, dan tingginya kadar gula darah puasa (Dorland, 2012). Terdapat beberapa definisi dan kriteria untuk mengidentifikasi seseorang mengalami sindrom metabolik yaitu WHO 1999, *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* 2001, dan *International Diabetes Federation (IDF)* (Bimandama; Soleha, 2016). Menurut WHO 1999 seseorang dikatakan sindrom metabolik apabila mengalami gangguan pengaturan glukosa, dan/atau resistensi insulin dan dua atau lebih dari empat kriteria lainnya (WHO, 1999). Menurut *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* 2001 seseorang dikatakan sindrom metabolik apabila mengalami 3 atau lebih dari 5 kriteria. Kriteria ATP III kemudian di modifikasi dengan ukuran lingkaran pinggang disesuaikan kondisi orang Asia (Grundy *et al.*, 2005). Sedangkan IDF mengidentifikasi sindrom metabolik apabila seseorang mengalami obesitas sentral dan 2 kriteria lainnya (Zimmet *et al.*, 2005).

Tabel 2.1 Kriteria Sindrom Metabolik menurut WHO, ATP III, dan IDF

Ukuran Klinis	WHO 1999	ATP III 2005	IDF 2005
Resistensi insulin	Toleransi glukosa terganggu, menurunnya sensitifitas insulin	Tidak ada	Tidak ada
	Ditambah 2 atau lebih kriteria lainnya	Mengalami 3 dari 5 kriteria lainnya	
Berat badan	Laki-laki: lingkar pinggang >90 cm Perempuan: >85 cm; atau IMT >30 kg/m ²	Obesitas sentral Laki-laki: lingkar perut ≥90 cm Perempuan ≥80 cm	Obesitas sentral Laki-laki: lingkar perut ≥90 cm Perempuan ≥80 cm
			Ditambah 2 kriteria lainnya
Lipid	Trigliserida tinggi ≥150 mg/dl; Kadar HDL rendah Laki-laki: <35 mg/dl Perempuan: <39 mg/dl	Trigliserida tinggi ≥150 mg/dl; Kadar HDL rendah Laki-laki <40 mg/dl Perempuan <50 mg/dl	Trigliserida tinggi ≥150 mg/dl; Kadar HDL rendah Laki-laki <40 mg/dl Perempuan <50 mg/dl
Tekanan darah	≥140/90 mmHg	≥130/80 mmHg	≥130/85 mmHg
Glukosa	Toleransi glukosa terganggu atau DM tipe 2	Glukosa darah puasa ≥110 mg/dl	Glukosa darah puasa ≥100 mg/dl
Lainnya	Mikroalbuminemia rata-rata ekskresi albumin 20 µg/menit		

Sumber: WHO, 1999 ; Grundy, et al., 2005 ; Zimmet, et al., 2005

2.1.2 Etiologi

1) Obesitas Sentral

Obesitas merupakan peningkatan berat badan yang melampaui batas kebutuhan fisik dan skeletal akibat penimbunan lemak tubuh yang berlebihan (Dorland, B 2012). Obesitas dapat terjadi karena

ketidakseimbangan antara asupan energi dengan energi yang dikeluarkan untuk aktivitas dalam sehari. Asupan energi yang tinggi dapat disebabkan karena konsumsi makanan yang berlebihan, namun energi yang dikeluarkan rendah untuk bergerak atau aktivitas fisik. Asupan energi berlebih tersebut akan disimpan dalam bentuk jaringan lemak (Syafuruddin dkk, 2009). Obesitas sangat berhubungan dengan hiperinsulinemia khususnya terjadi dengan tipe obesitas android yaitu obesitas yang penimbunan lemaknya terbatas di sekitar pinggang dan tubuh bagian atas, yang hal ini sering terjadi pada laki-laki (Dorland, 2012). Pada tipe ini lemak akan terakumulasi menjadi lemak subkutan abdomen atau viseral. Obesitas tipe android atau obesitas sentral dapat berisiko mengalami sindrom metabolik khususnya apabila terdapat lemak viseral yang berlebihan (Syafuruddin dkk, 2009).

2) Resistensi Insulin

Resistensi insulin terjadi ketika sel di dalam tubuh menjadi kurang sensitif dan tiba-tiba resisten terhadap insulin, hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas untuk membantu penyerapan glukosa. Glukosa tidak dapat diabsorb oleh sel tapi tetap berada di darah, memicu kebutuhan insulin lebih banyak untuk diproduksi dalam upaya untuk memproses glukosa. Produksi insulin yang terus meningkat melemahkan dan pada akhirnya bisa membuat sel beta menjadi usang. Ketika pankreas tidak lagi mampu menghasilkan insulin yang cukup, maka seseorang menjadi hiperglikemia dan dapat didiagnosa dengan diabetes tipe 2 (Alberti *et al.*, 2006).

2.2 Dislipidemia

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid akibat faktor genetik dan faktor lingkungan dari penyakit seperti diabetes mellitus, sindroma nefrotik, hipotiroidisme, dan sindrom metabolik. Dislipidemia ditandai dengan peningkatan konsentrasi kolesterol total, konsentrasi trigliserida, konsentrasi LDL dan penurunan konsentrasi HDL (PERKI, 2013). Menurut NCEP ATP III mengklasifikasikan nilai kadar kolesterol, kadar trigliserida, kadar LDL, dan kadar HDL pada manusia dalam kategori *boardline*, tinggi, dan sangat tinggi (Risksedas, 2013).

Tabel 2.2 Kategori kadar masing-masing pemeriksaan lipid
Kategori (mg/dl)

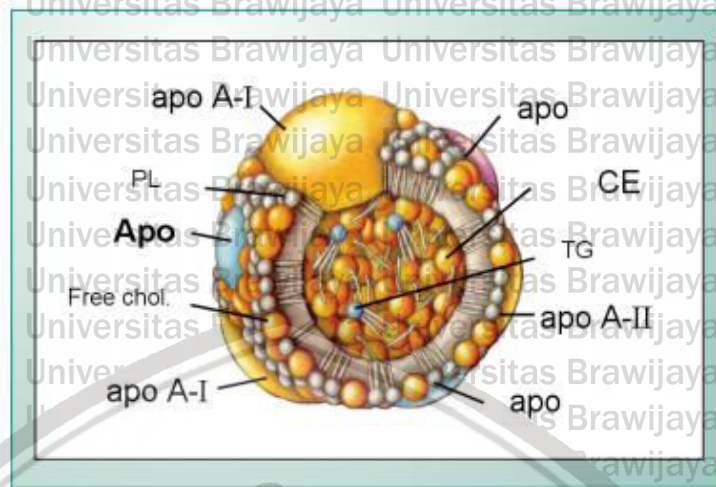
Pemeriksaan	<i>Boardline</i>	Tinggi	Sangat tinggi
Kolesterol	200-239	≥240	-
Trigliserida	150-199	200-499	≥500
LDL	100-129	130-159	≥190
HDL	≥ 40	-	-

Sumber: RISKESDAS, 2013

2.3 High Density Lipoprotein (HDL)

2.3.1 Definisi

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan salah satu lipoprotein yang memiliki ukuran dan padatan paling kecil mengandung protein dan lipid. Kandungan protein dalam HDL lebih banyak sehingga sering disebut sebagai "kolesterol baik" karena hanya mengandung sedikitnya 20-30% total plasma kolesterol (Bruckert and Hansel, 2007). Partikel HDL terdiri dari 50% apolipoprotein (Apo) yaitu ApoA-I, ApoA-II, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoE; 20% kolesterol bebas; 15% fosfolipid; dan 5% dari Trigliserida (Forti and Diment, 2006).



Gambar 2.1 Komposisi dari HDL

Ket. Apo = apoprotein; PL = phospholipids; chol – cholesterol; CE = esterified cholesterol; TG = triglycerides.

Sumber: Forti and Diment, 2006

HDL berperan penting dalam sintesis hormon steroid dan juga protektif terhadap penyakit kardiovaskular. HDL mengangkut kolesterol berlebih dari jaringan ke hati untuk didaur ulang dan diekskresi. HDL memiliki sifat pelindung sebagai anti inflamasi dan anti oksidatif yang dapat memperlambat proses aterosklerosis (Bruckert and Hansel, 2007 ; Heart UK, 2014). Klasifikasi HDL menurut standar NCEP ATP III yaitu normal apabila ≥ 40 mg/dl untuk laki-laki, ≥ 50 mg/dl untuk perempuan (Grundy *et al.*, 2005). Sedangkan kadar normal serum pada tikus Strain Wistar ≥ 35 mg/dL (Schaerfer *et al.*, 1997 dalam Hartoyo *et al.*, 2008).

2.3.2 Metabolisme HDL

Reverse Cholesterol Transport

Plasma HDL dihasilkan oleh proses intravaskular dari partikel kecil dengan kandungan sedikit kolesterol yang mengandung apolipoprotein A, C, dan E disebut dengan HDL *nascent*. HDL *nascent* dihasilkan dari usus halus dan hati mengandung apolipoprotein A1 mengambil kolesterol bebas yang berada di

makrofag. Kolesterol bebas diesterifikasi oleh enzim *Lechitin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT) menjadi kolesterol ester kemudian dibawa oleh HDL menggunakan dua jalur. Jalur pertama melalui pertukaran kolesterol dengan trigliserida dari VLDL dan *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL) oleh *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP), sedangkan jalur kedua yaitu kolesterol ester dibawa oleh HDL dari jaringan ke hati untuk didaur ulang dan diekskresi (Bruckert dan Hansel, 2007).

2.3.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan dan penurunan HDL

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi peningkatan dan penurunan HDL dari gaya hidup meliputi pola makan, aktifitas fisik, penurunan berat badan untuk seseorang yang mengalami obesitas atau overweight dan merokok.

1) Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa

Dewasa ini diketahui apabila kejadian obesitas dan sindrom metabolik terjadi karena asupan total fruktosa meningkat (Syafuruddin dkk, 2009). Fruktosa merupakan salah satu bentuk monosakarida selain glukosa, atau disebut juga gula buah atau levulosa, yang terdapat dalam semua buah manis dan madu (Sandjaja, 2009). Selain itu, pada minuman ringan, permen, dan kue sering diberikan tambahan fruktosa (Syafuruddin dkk, 2009).

Fruktosa dimetabolisme dengan enzim fruktokinase menjadi fruktosa-1fosfat.

Fruktosa-1fosfat dipecah menjadi dihidroksiaseton dan gliseraldehid 3-fosfat

untuk membentuk gliserol-3fosfat dan asetil-KoA. Asetil-KoA kemudian

diubah menjadi Asil-KoA yang berikatan dengan gliserol-3fosfat membentuk

trigliserida. Pembentukan trigliserida dapat meningkatkan stabilitas

Apoprotein B dan *Microsomal Triglyceride Transfer Protein* (MTP) sehingga

terjadi peningkatan VLDL (Prahastuti, 2011). Ketika terjadi peningkatan

VLDL maka metabolisme pertukaran kolesterol HDL dengan trigliserida terganggu karena *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) dapat meningkat seiring dengan hipertrigliseridemia dan menyebabkan kadar HDL menurun (Ascaso *et al.*, 2007).

Konsumsi tinggi lemak terutama lemak jenuh dan lemak trans diketahui dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan kadar LDL. Asam lemak jenuh dan asam lemak trans memiliki sifat aterogenik yang memicu penebalan, pengerasan, dan penyempitan pembuluh darah pada metabolisme lipid dengan menghambat aktivasi enzim (*fatty acid desaturase elongase* dan *Lecithin Cholesterol Acyl Transferase/LCAT*). Enzim ini berperan dalam pengangkutan kolesterol dari jaringan ke hati pada proses metabolisme HDL. Apabila enzim LCAT terhambat, maka proses pengangkutan kolesterol ke hati terhambat sehingga dapat menyebabkan kadar HDL dalam darah menurun (Rini, 2015 dan Sartika, 2008).

2) Antioksidan

Vitamin B3 (niacin), dan flavonoid meliputi tanin, saponin, dan kuercetin diketahui dapat meningkatkan kadar HDL dalam darah (Riesanti, 2012 ; Ekananda, 2015). Keadaan tersebut dengan mekanisme yang salah satunya melalui peningkatan jumlah apolipoprotein A-1 yang merupakan prekursor dalam pembentukan HDL (Riyanto dan Murwani, 2015). Penelitian Riesanti (2012) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak benalu mangga selama 14 hari pada tikus Strain Wistar dengan keadaan hiperkolesterolemia dapat meningkatkan kadar HDL darah. Ekstrak air benalu mangga mengandung flavonoid berupa tanin, saponin, dan kuercetin yang memiliki

fungsi sebagai antioksidan dalam menurunkan kadar kolesterol dan meningkatkan sintesa asam empedu (Artanti 2003). Selain itu, antioksidan berperan dalam peningkatan mRNA ApoA-1 sehingga dapat menginisiasi sintesis ApoA-1 dan menekan perbanyakan LDL sehingga tidak terjadi LDL oksidasi (Brown *et al.*, 2001).

3) Kontrol Berat Badan

Kelebihan berat badan dapat menyebabkan peningkatan kadar LDL, serum trigliserida, dan penurunan kadar HDL. Penurunan berat badan dapat meningkatkan kadar HDL sebesar 0,35 mg/dl / kg BB dengan penurunan berat badan yang stabil. Penurunan berat badan yang stabil selama enam minggu dapat meningkatkan aktivitas enzim LCAT, lipoprotein lipase sehingga meningkatkan proses esterifikasi kolesterol dan pengangkutan kolesterol balik (Heart UK, 2014 ; Modi, 2007).

4) Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik secara teratur dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL antara 3 – 9% dipengaruhi oleh frekuensi dan intensitas. Latihan aerobik dapat meningkatkan kadar HDL sedikitnya 5% dalam 2 bulan. Aktivitas fisik dapat meningkatkan kadar HDL dengan sensstimulasi produksi HDL (beta dan transpor kolesterol Modi, 2007). Aktivitas fisik yang dapat dilakukan seperti berenang atau bersepeda, jogging, dan jalan kaki. Keseimbangan antara durasi aktivitas dan intensitas sangat penting dalam peningkatan kadar HDL (Heart UK, 2014).

5) Merokok

Merokok dapat menurunkan kadar HDL, menurunkan enzim LCAT, menurunkan aktivitas CETP. Enzim LCAT dapat membantu proses esterifikasi kolesterol bebas menjadi kolesterol ester yang nantinya dapat melalui proses pertukaran dengan trigliserida oleh CETP. Apabila enzim LCAT dan aktivitas CETP menurun maka kolestesterol bebas dalam jaringan meningkat dan menurunkan kadar HDL. Penelitian Gepner *et al.* (2011) membuktikan bahwa 36,2% dari total sampel yang berhenti merokok, dapat meningkatkan kadar HDL 2,4 mg/dl dan konsentrasi HDL khususnya pada wanita. Setelah berhenti merokok, rata-rata dapat meningkatkan 4 mg/dl kadar HDL. Namun diperlukan pendekatan yang komprehensif dalam penghentian merokok seperti farmakoterapi, penggantian nikotin, dan konseling (Bruckert dan Hansel, 2007 ; Modi, 2007).

2.4 Bawang Hitam

2.4.1 Gambaran Umum

Bawang putih merupakan salah satu bahan alam yang dimanfaatkan sebagai obat untuk menurunkan kadar kolesterol darah (Priskilla, 2008). Namun, sebagian besar masyarakat terganggu dengan aroma yang sangat kuat. Berbagai metode pengolahan telah dilakukan untuk menghilangkan aroma kuat dari bawang putih (Haef *et al.*, 2015). Metode pemanasan adalah metode paling banyak digunakan untuk menghilangkan aroma dan rasa tidak enak pada bawang putih (Bae *et al.*, 2014).

Bawang hitam merupakan produk bawang putih yang dipanaskan dalam suhu tinggi berkisar antara $65^{\circ} - 80^{\circ}\text{C}$ dan kelembaban relatif 70 - 80% selama

satu bulan (Wang *et al.*, 2010). Ketika bawang putih mengalami pemanasan, berbagai perubahan fisik dan kimia terjadi seperti perubahan rasa, warna, tekstur lengket mirip seperti jelly, dan kandungan gizi. Rasa yang dihasilkan menjadi sedikit asam dan manis karena kandungan gula seperti glukosa, fruktosa, sukrosa, dan maltosa di bawang hitam meningkat (Bae *et al.*, 2014).

Warna merupakan salah satu penilaian penting dalam produk makanan yang dapat mempengaruhi persepsi makan konsumen. Warna bawang hitam berubah menjadi coklat gelap kehitaman selama proses pemanasan. Warna yang dihasilkan dari pemanasan biasanya disebabkan oleh reaksi Maillard, yang diketahui sebagai reaksi pencoklatan non enzimatis. Pembentukan reaksi Maillard bergantung pada kondisi pengolahan seperti suhu dan waktu (Choi *et al.*, 2014).



Gambar 2.2 Perubahan warna pada bawang hitam selama proses pemanasan dengan suhu 70°C.

Sumber: Choi *et al.*, 2014

2.4.2 Kandungan Bawang Hitam

Selama proses pemanasan, selain rasa dan warna, juga terjadi perubahan kandungan gizi (Choi *et al.*, 2014). Penelitian Sasaki *et al.* (2007) menunjukkan kandungan zat gizi karbohidrat lebih tinggi di bawang hitam

dibandingkan dengan bawang putih yang dipanaskan selama 30-40 hari dengan suhu 70°C. Perbedaan kandungan bawang hitam dan bawang putih disajikan dalam Tabel 2.3 berikut.

Tabel 2.3 Perbedaan kandungan dalam bawang hitam dan bawang putih dengan suhu 70°C selama 30-40 hari

	Bawang hitam	Bawang putih
Energi (kkal/100 gram)	227,1	138
Air (%)	45,1	60,3
Protein (%)	9,1	8,4
Lipid (%)	0,3	0,1
Karbohidrat (%)	47,0	28,7
Abu (%)	2,1	ND
Na (mg)	4	ND
Ca (mg)	24	ND

ND not determined

Sumber: Sasaki *et al.*, 2007

Bawang hitam diketahui memiliki kandungan SAC, total polyphenol, total flavonoid, dan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan bawang putih

(Bae *et al.*, 2014 dan Choi *et al.*, 2014). SAC adalah salah satu senyawa asam

amino yang mengandung sulfur berperan sebagai antioksidan, antikanker, dan

antihepatopatik. SAC dibentuk dari γ -glutamyl- *S*-allylcystein (GSAC) oleh γ -

glutamyl transpeptidase (γ -GTP) (Kodera *et al.*, 2002 dalam Bae *et al.*, 2014).

Kandungan SAC pada bawang putih sekitar 20-30 μ g/g bawang putih,

sedangkan kandungan SAC pada bawang hitam sekitar 194,3 μ g/g bawang

hitam (Sasaki *et al.*, 2007). Kandungan SAC pada bawang hitam dipengaruhi

oleh suhu dan lama waktu pemanasan. Semakin tinggi suhu yang diberikan,

maka semakin kecil kandungan SAC dan semakin lama waktu pemanasan, maka

semakin tinggi kandungan SAC (Bae *et al.*, 2014). Kandungan SAC terkait

dengan aktivitas γ -GTP yang dipengaruhi oleh suhu pemanasan dan diketahui

suhu optimum γ -GTP adalah 40°C (Hanum *et al.*, 1995 dalam Bae *et al.*, 2014).

Tabel 2.4 Kandungan SAC ($\mu\text{g/g}$) bawang hitam dipengaruhi oleh suhu dan lama pemanasan

Lama pemanasan (hari)	Suhu ($^{\circ}\text{C}$)			
	40	55	70	85
0	19.61	19.61	19.61	19.61
1	43.09	36.29	34.22	28.78
3	62.73	52.61	46.40	40.72
5	78.56	62.30	57.01	49.39
10	96.97	78.58	70.72	63.31
15	108.03	92.83	80.91	71.36
30	120.58	103.27	93.37	81.04
45	124.67	113.25	113.25	85.46

Sumber: Bae *et al.*, 2014

Bawang hitam juga mengandung total polifenol dan total flavonoid yang dapat berperan sebagai antioksidan. Peningkatan asam polifenol berhubungan dengan peningkatan total asam dari bawang hitam. Pemanasan pada komponen fenolik meningkatkan fraksi dari asam polifenol, dimana hal tersebut dapat menurunkan ester, glikosida, dan fraksi ikatan, yang menyebabkan peningkatan fenol dalam bentuk bebas. Bawang putih yang mengalami pengolahan dapat menyebabkan perubahan komponen bioaktif seperti polifenol, flavonoid yang berhubungan dengan tipe dan durasi pemanasan (Gorinstein *et al.*, 2008 dalam Choi *et al.*, 2014).

Tabel 2.5 Kandungan polifenol dan flavonoid pada bawang hitam selama proses pemanasan dengan suhu 70°C .

	Lama pemanasan (hari)					
	0	7	14	21	28	35
Total polyphenol (mg GAE/g)	13.91	25.81	35.28	58.33	55.25	48.35
Total flavonoid (mg RE/g)	3.22	5.38	8.34	15.37	16.26	15.70

Sumber: Choi *et al.*, 2014

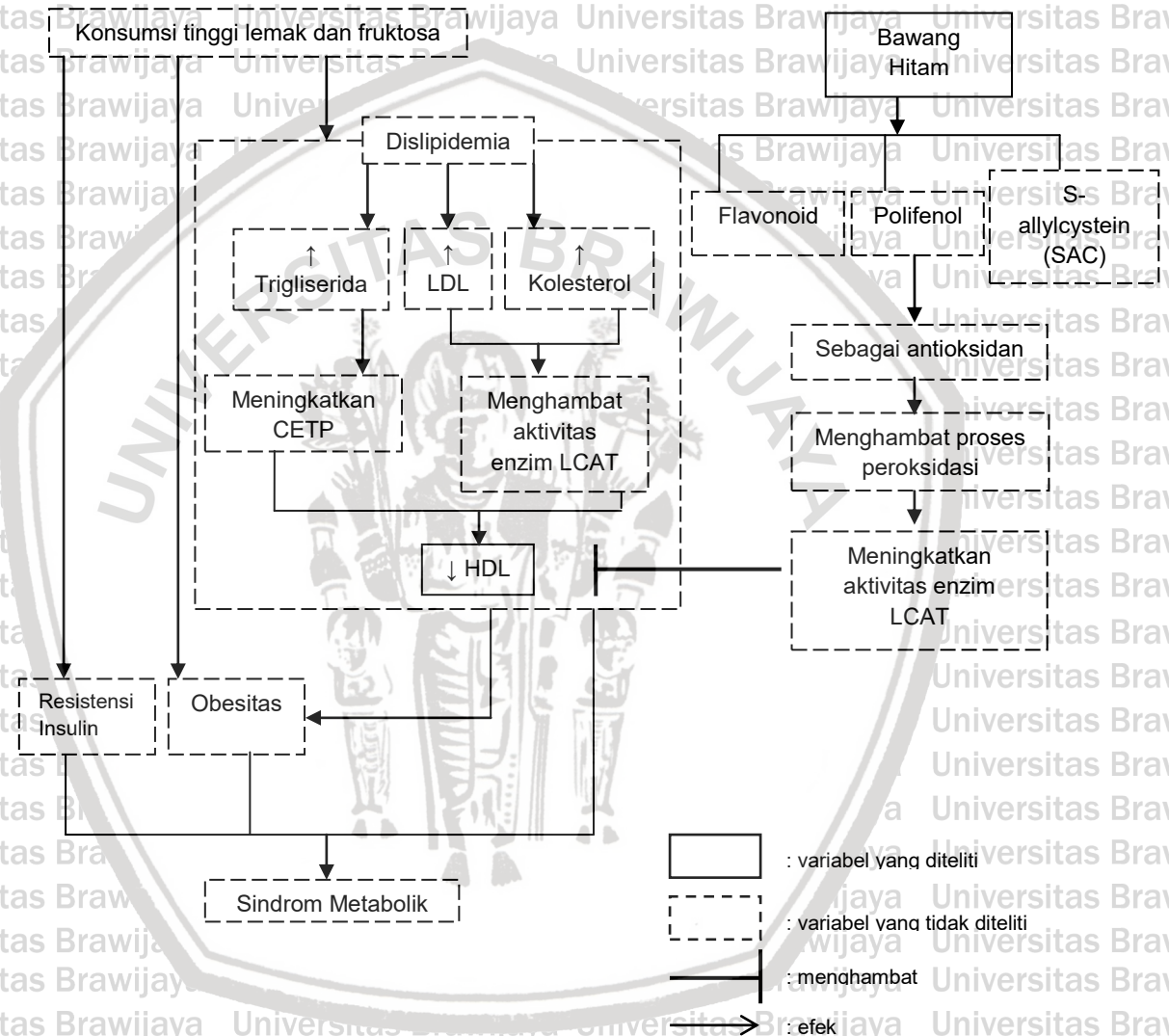
2.5 Hubungan Bawang Hitam dalam Meningkatkan Kadar HDL Darah

Diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa dapat menyebabkan gangguan profil lipid. Diet tinggi lemak terutama lemak jenuh dan lemak trans menyebabkan enzim LCAT terhambat, maka proses pengangkutan kolesterol ke hati terhambat sehingga dapat menyebabkan kadar HDL dalam darah menurun (Rini, 2015 dan Sartika, 2008), dan diet tinggi fruktosa meningkatkan kadar VLDL sehingga metabolisme pertukaran kolesterol HDL dengan trigliserida terganggu karena *Cholesterol Ester Trasfer Protein* (CETP) dapat meningkat seiring dengan hipertrigliseridemia dan menyebabkan kadar HDL menurun (Ascaso *et al.*, 2007). Bawang hitam diketahui memiliki kandungan *S-allylcystein* (SAC), total polyphenol, total flavonoid, dan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan bawang putih (Bae *et al.*, 2014 dan Choi *et al.*, 2014). Bawang hitam juga mengandung total polifenol, SAC, dan total flavonoid yang dapat berperan sebagai antioksidan (Gorinstein *et al.*, 2008 dalam Choi *et al.*, 2014). Diketahui bahwa total polifenol dapat menghambat proses peroksidasi dalam HDL dan meningkatkan aktivitas enzim HDL (LCAT) yang mengindikasikan peningkatan fungsi dari aktivitas HDL (Zagayko *et al.*, 2013).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

3.2 Deskripsi Kerangka Konsep

Konsumsi lemak dan fruktosa yang berlebihan dapat menyebabkan beberapa masalah kesehatan diantaranya obesitas sentral, terjadi resistensi insulin, dan dislipidemia. Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lemak yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol, kadar trigliserida, kadar LDL, serta penurunan kadar HDL dalam darah. Dislipidemia dapat menjadi faktor risiko terjadinya obesitas yang kemudian dapat menyebabkan stres oksidatif. Obesitas juga dapat secara langsung dipengaruhi oleh konsumsi tinggi lemak dan fruktosa. Selain itu konsumsi tinggi lemak dan fruktosa dapat menyebabkan kadar glukosa dalam darah meningkat, kemudian sel β -pankreas memproduksi insulin lebih banyak sebagai bentuk kompensasi tubuh. Apabila terus-menerus, sel β -pankreas dapat mengalami kerusakan dan dapat menyebabkan resistensi insulin. Kumpulan dari masalah kesehatan tersebut merupakan gejala-gejala dari sindrom metabolik. Peningkatan trigliserida dan penurunan kadar HDL juga menjadi kriteria penting terjadinya sindrom metabolik. Hal ini dapat dicegah dengan mengonsumsi bawang putih yang sebelumnya dipanaskan dengan suhu tinggi dan kelembaban yang dikontrol sehingga dihasilkan bawang hitam. Bawang hitam mengandung senyawa aktif yaitu SAC, flavonoid dan polifenol yang lebih tinggi dibandingkan bawang putih. Polifenol dapat berperan sebagai antioksidan tinggi yang dapat menghambat proses peroksidasi dalam HDL dan meningkatkan aktivitas enzim HDL (LCAT) yang mengindikasikan peningkatan fungsi dari aktivitas HDL.

3.3 Hipotesa Penelitian

Terdapat korelasi pemberian bawang hitam dalam menghambat penurunan kadar HDL pada tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa.



BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan penelitian eksperimental dimana terdapat perlakuan pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan dengan desain penelitian *Post Test Control Group Design* dengan pengukuran hasil diambil setelah pemberian perlakuan atau intervensi antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Berikut ini merupakan kelompok kontrol dan perlakuan yang dilakukan selama penelitian:

Kontrol negatif (K1) : memberikan diet normal + sonde plasebo berupa akuades

Kontrol positif (K2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + sonde akuades

Perlakuan 1 (P1) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawang hitam dosis I

Perlakuan 2 (P2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawang hitam dosis II

Perlakuan 3 (P3) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawang hitam dosis III

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi dan Jumlah Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan jenis *Rattus norvegicus strain wistar*. Untuk menentukan jumlah sampel dalam penelitian menggunakan rumus Federer, yaitu:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

$$n-1 \geq 3,75$$

$$n \geq 4,75 \sim 5$$

Keterangan:

n : jumlah sampel

t : jumlah perlakuan dalam sampel

(Arkeman dan David, 2006)

Dari hasil perhitungan di atas didapatkan jumlah sampel adalah 5 ekor tikus pada setiap kelompok. Jika terdapat 5 kelompok dengan masing-masing kelompok ditambah 1 ekor cadangan, maka jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 30 ekor.

4.2.2 Kriteria Subjek

1) Kriteria Inklusi

- a. Tikus putih jenis kelamin jantan
- b. Umur tikus 2- 3 bulan (Octavia dkk, 2017)
- c. Berat badan tikus 150-200 gram (Octavia dkk, 2017)
- d. Warna bulu putih bersih
- e. Gerakan aktif

2) Kriteria Eksklusi

- a. Anggota badan tikus tidak lengkap (ada kecacatan)

3) Kriteria Dropout

- a. Tikus mati selama proses penelitian
- b. Tikus yang hilang selama proses penelitian

4.3 Variabel Penelitian

Variabel bebas : bawang hitam dengan berbagai dosis

Variabel terikat : kadar HDL tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*)

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.4.1 Lokasi Penelitian

- a. Pembuatan pakan tikus dilakukan di Laboratorium Farmakologi FKUB
- b. Adaptasi, pemeliharaan, pemberian perlakuan tikus, persiapan sonde bawang hitam dilakukan di Laboratorium Parasitologi FKUB
- c. Analisis kadar HDL tikus dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik FKUB

4.4.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan pada bulan November - Desember 2017.

4.5 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian

4.5.1 Bahan Penelitian

1) Diet normal

Diet normal tikus berupa Comfeed PARS yang ditambahkan tepung terigu dan air sehingga perbandingannya 2 : 1 : 1. Diet ini diberikan sebanyak 40 gram/tikus/hari secara *ad libitum* selama masa adaptasi dan masa perlakuan pada semua kelompok dengan komposisi sebagai berikut:

Tabel 4.1 Komposisi diet normal persaji (40 gram)

Komposisi	Persentase (%)	Jumlah
Comfeed PARS	53	21,1 gram
Tepung terigu	23,5	9,4 gram
Air	23,5	9,4 ml

Sumber: Laboratorium Farmakologi FKUB, 2013.

Kandungan gizi diet normal ditunjukkan pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Kandungan Gizi Diet Normal Persaji (40 gram)

Zat Gizi	Persentase (%)	Kandungan
Energi		104,9 kkal
Karbohidrat	72,7	19,06 gram
Lemak	8,0	0,93 gram
Protein	19,3	5,06 gram

Sumber: Laboratorium Farmakologi FKUB, 2013.

2) Diet tinggi lemak dan fruktosa (DTLF)

Diet tinggi lemak dan fruktosa pada penelitian ini mengacu pada Octavia, dkk (2017) terdiri dari minyak babi sebanyak 2 ml/200 gram BB tikus, kuning telur puyuh sebanyak 1 ml/200 gram BB, dan fruktosa murni sebanyak 1 ml/200 gram BB dan dicampurkan menjadi satu larutan.

Tabel 4.3 Kandungan Gizi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa

Bahan	Volume (ml)	Energi (kkal)	Protein (g)	Lemak (g)	Karbohidrat (g)
Minyak babi	2	17,14	0	1,9	0
Kuning telur puyuh	1	0,68	0,06	0,05	0
Fruktosa	1	5,13	0	0	1,39
Total kandungan/4 ml		22,95	0,06	1,95	1,39

Sumber: B POM RI, 2014.

3) Bawang Hitam

Bawang hitam merupakan bawang putih yang mengalami proses pemanasan. Bawang hitam diperoleh dari produsen bawang hitam yang berlokasi di Jalan Aris Munandar dengan proses pemanasan menggunakan *rice cooker* selama 21 hari dengan suhu 34° - 38° C. Pemanasan bawang hitam menggunakan *rice cooker* banyak digunakan di masyarakat, serta pada penelitian Choi *et al.* (2014) menunjukkan bahwa kandungan polifenol pada bawang hitam memiliki nilai maksimal pada hari ke-21 hari.

Bawang hitam diolah dengan cara dihaluskan dengan *mortar* dan diberikan kepada tikus dengan dosis yang berbeda-beda setiap kelompok perlakuan. Penentuan dosis bawang hitam sebagai berikut:

Pada penelitian Miao *et al.* (2014) mencampurkan 32,2 gram bawang hitam dengan air sehingga menghasilkan 100 ml larutan bawang, dan pemberian sebanyak 1,5 ml larutan tersebut signifikan dapat menurunkan tekanan darah yang juga merupakan salah satu komponen sindrom metabolik dan tikus dikondisikan sindrom metabolik.

Jumlah dosis yang digunakan adalah $\frac{1,5}{100} \times 32,2 = 0,48$ gram = 480 mg

- Penelitian dosis pada penelitian ini menggunakan deret hitung ($1/2 n$, n , dan $2n$). Dosis bawang hitam yang diberikan pada tikus yaitu:

Dosis $\frac{1}{2} n = 240$ mg

Dosis $n = 480$ mg

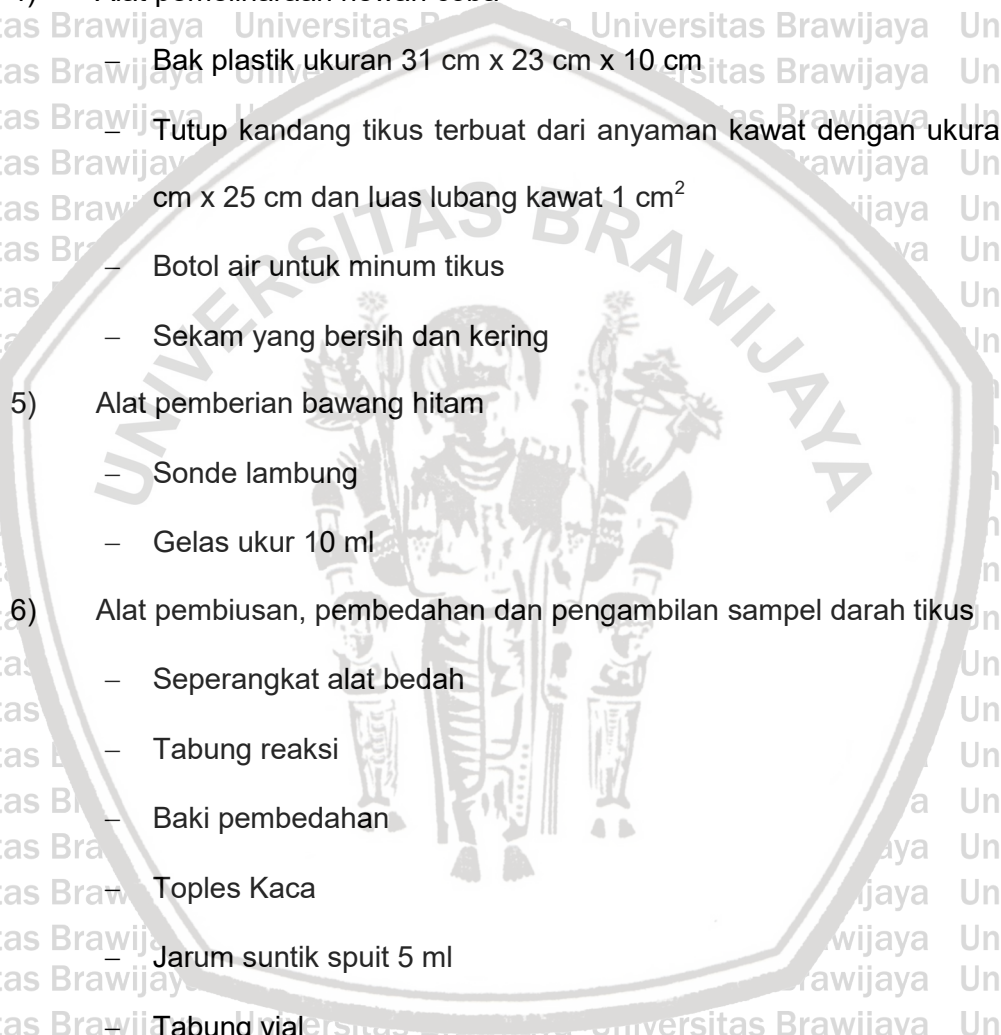
Dosis $2n = 960$ mg

- Masing-masing dosis tersebut kemudian dilarutkan dengan air hingga volume mencapai 3 ml untuk diberikan kepada tikus.

- 4) Bahan pembedahan dan pemeriksaan darah tikus
 - a. Bahan pembiusan tikus: Kloroform 80 ml
 - b. Bahan untuk uji HDL: Reagen (A) (Cholesterol kit)

4.5.2 Alat Penelitian

- 1) Alat pembuatan diet normal
 - Baskom besar
 - Nampan
 - Gelas ukur plastik
 - Timbangan digital merk *Kenmaster* dengan ketelitian 0,1 gram
- 2) Alat pembuatan diet tinggi lemak dan fruktosa
 - Gelas ukur 10 ml
 - Spuit 10 ml
 - Mangkuk plastik
 - Pengaduk
- 3) Alat untuk mempersiapkan bawang hitam
 - Baskom
 - *Mortar dan stamper*

- 
- Gelas
 - Gelas ukur 10 ml
 - Timbangan digital merk *Portable Scale SFC* dengan ketelitian 0,01 gram
- 4) Alat pemeliharaan hewan coba
- Bak plastik ukuran 31 cm x 23 cm x 10 cm
 - Tutup kandang tikus terbuat dari anyaman kawat dengan ukuran 33 cm x 25 cm dan luas lubang kawat 1 cm²
 - Botol air untuk minum tikus
 - Sekam yang bersih dan kering
- 5) Alat pemberian bawang hitam
- Sonde lambung
 - Gelas ukur 10 ml
- 6) Alat pembiusan, pembedahan dan pengambilan sampel darah tikus
- Seperangkat alat bedah
 - Tabung reaksi
 - Baki pembedahan
 - Toples Kaca
 - Jarum suntik spuit 5 ml
 - Tabung vial
- Kapas
- 7) Alat pemeriksaan kadar HDL
- Seperangkat tabung reaksi
 - Mikrosentrifuge
 - Tabung Eppendof 2 ml

– Mikro pipet 250 µL

– Cuyet

– Spektrofotometer

– Blue tip

– Yellow tip

8) Alat untuk hygiene dan sanitasi

– Sarung tangan

– Jas laboratorium

– Masker

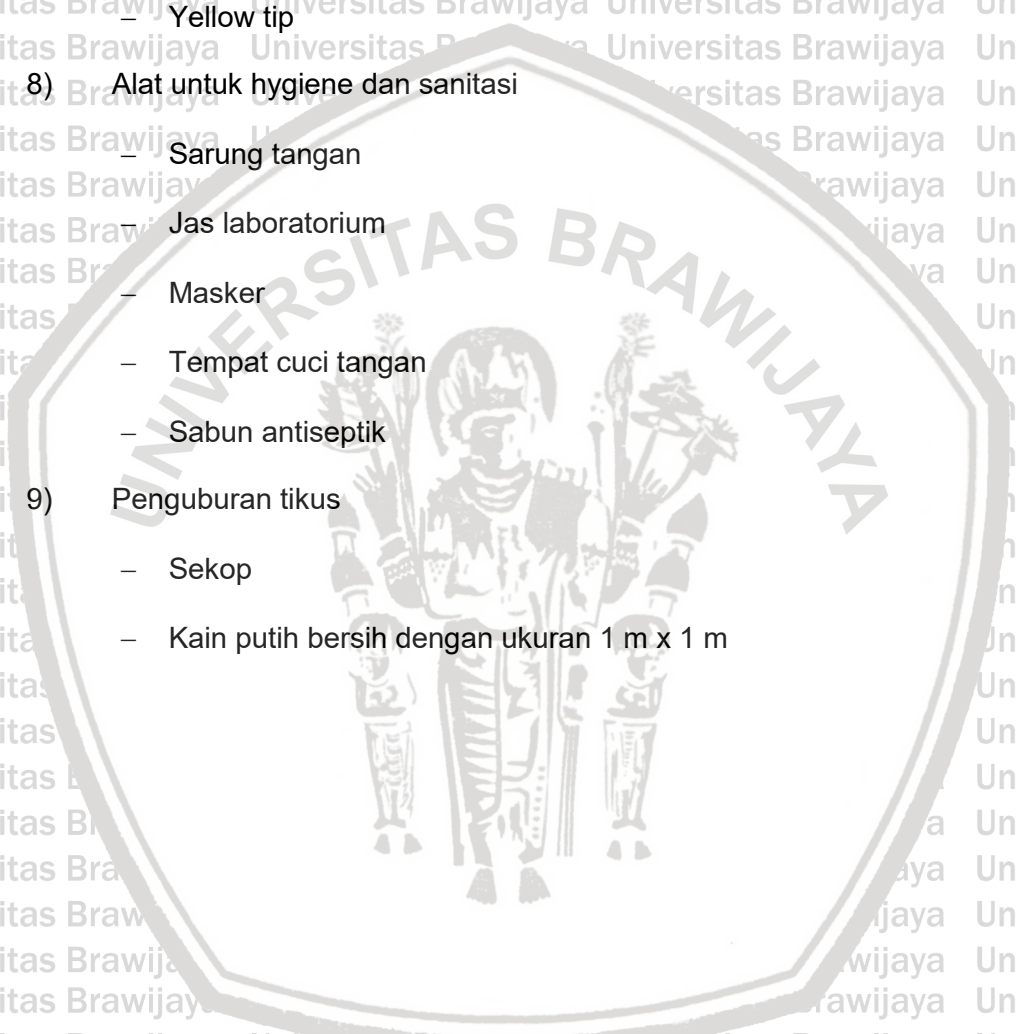
– Tempat cuci tangan

– Sabun antiseptik

9) Penguburan tikus

– Sekop

– Kain putih bersih dengan ukuran 1 m x 1 m



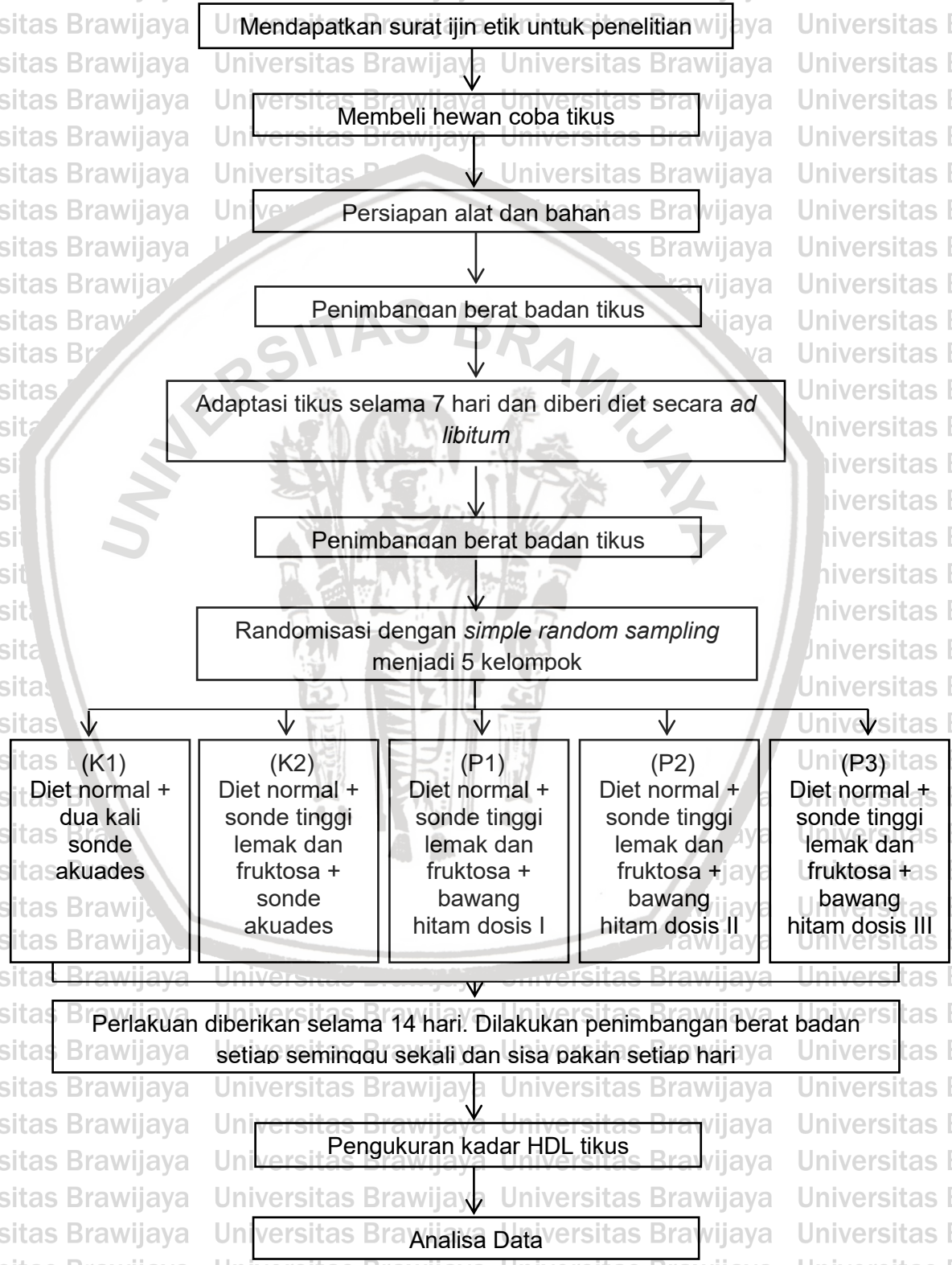
4.6 Definisi Operasional

Tabel 4.4 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Skala ukur
Dosis bawang hitam	Bawang hitam dibuat dari bawang putih yang mengalami proses pemanasan menggunakan <i>rice cooker</i> dengan suhu 34°C - 38°C selama 21 hari. Bawang hitam dibeli dari produsen bawang hitam di Jalan Aris Munandar. Bawang hitam dihaluskan menggunakan <i>Mortar</i> dan diberikan kepada tikus melalui sonde lambung dengan berbagai dosis pada setiap kelompok perlakuan. Dosis bawang hitam yang diberikan pada tikus yaitu: Dosis $\frac{1}{2}$ n = 240 mg Dosis n = 480 mg Dosis 2n = 960 mg	Rasio
Kadar HDL	Pengukuran kadar HDL pada serum darah tikus dan uji laboratorium dengan spektrofotometer. Kadar HDL normal tikus ≥ 35 mg/dL (Schaerfer <i>et al.</i> , 1997 dalam Hartoyo <i>et al.</i> , 2008)	Rasio
Diet normal	Diet normal tikus berupa berupa Comfeed PARS yang ditambahkan tepung terigu dan air sehingga perbandingannya 2 : 1 : 1. Diet ini diberikan sebanyak 40 gram/tikus/hari secara <i>ad libitum</i> selama masa adaptasi (7 hari) dan masa perlakuan (14 hari) pada semua kelompok.	-
Diet tinggi lemak dan fruktosa	Komposisi diet tinggi lemak dan fruktosa mengacu pada Octavia, dkk (2017) terdiri dari minyak babi sebanyak 2 ml/200 gram BB tikus, kuning telur puyuh sebanyak 1 ml/200 gram BB, dan fruktosa murni sebanyak 1 ml/200 gram BB. Diet ini diberikan pada kelompok K2, kelompok P1, kelompok P2, kelompok P3 selama 14 hari dengan sonde lambung	-

4.7 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data

4.7.1 Langkah-langkah Pelaksanaan Penelitian



4.7.1.1 Pengajuan *Ethical Clearance*

Pengajuan kelaikan etik ini dilakukan sebagai persyaratan untuk dapat melakukan penelitian menggunakan hewan coba sebagai subyek penelitian yaitu tikus putih jantan jenis *Rattus norvegicus strain wistar* sebanyak 30 ekor.

Penelitian ini sudah diuji kelaikannya oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUB dengan No. 357 / EC / KPK / 10 / 2017, komite etik akan menerbitkan surat kelaikan etik penelitian kepada peneliti untuk selanjutnya dapat digunakan dalam melaksanakan penelitian.

4.7.2 Persiapan Bahan (Bawang Hitam)

Bawang hitam diperoleh dari produsen bawang hitam yang berlokasi di Jalan Aris Munandar dengan proses pemanasan menggunakan *rice cooker* selama 21 hari dengan suhu 34^o - 38^oC. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Choi *et al.* (2014) yang menunjukkan bahwa kandungan polifenol pada bawang hitam memiliki nilai maksimal pada hari ke-21 hari. Persiapan bawang hitam dilakukan di Laboratorium Parasitologi FKUB dengan prosedur pengolahan:

- 1) Mengupas dan membersihkan bawang hitam dari kulitnya kemudian dipotong kecil.
- 2) Menghaluskan bawang hitam menggunakan *mortar dan stamper* sampai halus.
- 3) Mengambil bawang hitam yang sudah dihaluskan kemudian ditimbang sesuai berat dosis dan dilarutkan dengan air hangat hingga volume mencapai 3 ml, sehingga didapatkan hasil:

P1 dengan Dosis I = 240 mg bawang hitam halus dilarutkan dengan air hingga volume 3ml.

P2 dengan Dosis II = 480 mg bawang hitam halus dilarutkan dengan air hingga volume 3ml.

P3 dengan Dosis III = 960 mg bawang hitam halus dilarutkan dengan air hingga volume 3ml.

4.7.3 Persiapan Diet Hewan Coba

- a) Pembuatan diet normal hewan coba dilakukan di Laboratorium Farmakologi FKUB. Diet normal tikus berupa comfeed PARS ditambah tepung dan air.

Prosedur pembuatan diet normal tikus:

- 1) Menimbang bahan: PARS, tepung terigu, air.
- 2) Mencampurkan PARS dan tepung terigu.
- 3) Menambahkan air secukupnya, kemudian mengaduk rata.
- 4) Membentuk adonan menjadi bulatan.
- 5) Menimbang adonan untuk tiap ekor tikus.
- 6) Memberikan diet normal pada tikus.

(Latifah, 2016)

- b) Pembuatan diet tinggi lemak dan fruktosa

Diet tinggi lemak dan fruktosa dibuat dengan cara:

- 1) Menyiapkan bahan: minyak babi, kuning telur puyuh, dan fruktosa murni.
- 2) Mengambil minyak babi sebanyak 2 ml/200g BB tikus, kuning telur puyuh 1 ml/200g BB tikus, dan fruktosa murni 1 ml/200g BB tikus menggunakan spuit 10 ml
- 3) Memasukkan bahan ke dalam gelas ukur.

- 4) Mencampur bahan menggunakan pengaduk hingga homogen.
(Octavia dkk, 2017).

4.7.4 Randomisasi

Seluruh tikus dikelompokkan ke dalam 5 kelompok dengan *simple random sampling*/rancangan acak lengkap (RAL) dimana setiap anggota populasi diambil secara acak dan memiliki peluang yang sama dipilih menjadi sampel. Pada hewan coba diberi nomor atau kode yang berbeda-beda, kemudian diacak.

Prosedur randomisasi tercantum dalam Lampiran 1.

4.7.5 Perlakuan pada Hewan Coba

- 1) Menyiapkan alat dan bahan yang akan dibutuhkan selama penelitian.
- 2) Menyiapkan tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan sebanyak 30 ekor yang dibeli di salah satu penjual tikus berlokasi di Jalan Sudimoro, Malang dan dipilih sesuai kriteria inklusi yang sudah ditetapkan.
- 3) Tikus dipisah ke masing-masing kandang dengan 1 kandang 1 ekor tikus kemudian diberi nomor pada kandang.
- 4) Melakukan masa adaptasi selama 7 hari pada semua tikus. Diberi diet normal sebanyak 40 gram/tikus/hari dan air minum secara *ad libitum*.
- 5) Setelah 7 hari adaptasi, dilakukan penimbangan berat badan pada semua tikus.
- 6) Kemudian dilakukan *randomisasi* menggunakan *simple random sampling* dan dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus, yaitu:

- Kelompok kontrol negatif (K1): mendapat diet normal sebanyak 40 gram/tikus/hari dan dua kali sonde air yaitu 4 ml/200 gram BB dan 3 ml.
- Kelompok kontrol positif (K2): mendapat diet normal sebanyak 40 gram/tikus/hari, sonde diet tinggi lemak dan fruktosa dan satu kali sonde plasebo berupa air 3 ml.
- Kelompok perlakuan 1 (P1): mendapat diet normal sebanyak 40 gram/tikus/hari, sonde diet tinggi lemak dan fruktosa dan sonde bawang hitam dosis 240 mg yang ditambahkan air hingga 3 ml/ekor.
- Kelompok perlakuan 2 (P2): mendapat diet normal sebanyak 40 gram/tikus/hari, sonde diet tinggi lemak dan fruktosa dan sonde bawang hitam dosis 480 mg yang ditambahkan air hingga 3 ml/ekor.
- Kelompok perlakuan 3 (P3): mendapat diet normal sebanyak 40 gram/tikus/hari, sonde diet tinggi lemak dan fruktosa dan sonde bawang hitam dosis 960 mg yang ditambahkan air hingga 3 ml/ekor

7) Diet normal tikus dan air minum diberikan secara *ad libitum*. Diet tinggi lemak dan fruktosa diberikan dengan disondekan menggunakan sonde lambung. Bawang hitam diberikan sesuai dosis perlakuan ditambah air hingga 3 ml/ekor/hari (tidak melebihi kapasitas maksimal lambung tikus yaitu 5 ml) dengan disondekan menggunakan sonde lambung (Lingga dkk, 2014). Waktu pemberian yaitu diet tinggi lemak dan fruktosa pada pukul 09.00 WIB, sedangkan bawang hitam

diberikan pada pukul 14.00 WIB yang disesuaikan dengan waktu pengosongan lambung tikus minimal 4 jam (Adriansyah dkk, 2014).

Untuk kelompok kontrol positif dan negatif diberi sonde plasebo berupa akuades untuk menyamakan metode perlakuan pada semua kelompok. Pemberian diet dan perlakuan dengan disonde mengacu pada penelitian (Latifah, 2016).

8) Dilakukan penimbangan sisa pakan setiap hari, penggantian sekam 2 kali seminggu dan penimbangan berat badan satu kali seminggu (Octavia dkk, 2017).

9) Pada hari ke-22 tikus dipuasakan selama 14 jam kemudian dilakukan pembedahan tikus, pengambilan serum darah dan mengukur kadar HDL serum pada seluruh tikus.

10) Persiapan untuk analisa kadar HDL.
(Laboratorium Patologi Klinik, 2017)

4.7.6 Prosedur Pengambilan Serum

4.7.6.1 Pembiusan

Setelah tikus dipuasakan selama 14 jam, pembiusan dilakukan menggunakan Kloroform 80 ml secara inhalasi. Larutan kloroform dituang pada kapas, kemudian memasukkan kapas dan tikus pada toples kaca tertutup hingga tikus pingsan. Selanjutnya dilakukan pembedahan tikus (Zulham, 2009; Gani dkk, 2013).

4.7.6.2 Pembedahan

Setelah dibius, tikus direntangkan pada baki pembedahan (posisi *supine*), lalu kaki dibentangkan dengan jarum sehingga hewan terlentang lebar. Pada otot

dinding perut dari simfisis pubis hingga ujung bawah sternum dilakukan insisi *midline* (Zulham, 2009).

4.7.6.3 Pengambilan Serum

Pengambilan sampel darah melalui jantung. Proses pembedahan dan pengambilan serum dilakukan oleh tenaga ahli/ laboran. Prosedur pengambilan serum dijelaskan pada Lampiran 11.

4.7.7 Pengukuran Kadar HDL

Pengukuran kadar HDL menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 500 nm. Pengukuran dibandingkan dengan reagen blanko. Prosedur pemeriksaan kadar HDL adalah sebagai berikut:

- Presipitasi

- 1) Pipet ke tabung sentrifus berlabel (catatan 1):

Sampel	0,2 ml
Reagent (A) (Cholesterol HDL kit)	0,5 ml

- 2) Mengaduk rata dan didiamkan selama 10 menit pada suhu kamar.
- 3) Centrifuge minimal 4000 r.p.m selama 10 menit.
- 4) Hati-hati dalam mengumpulkan supernatant (catatan 2).

- Colorimetry

- 1) Membawa reagen (kolesterol kit) ke suhu kamar
- 2) Pipet ke dalam tabung uji berlabel: (catatan 3)

	Blank	Standard	Sampel
Air destilasi	100 μ L	-	-
HDL Cholesterol Standard (S)	-	100 μ L	-
Sample supernatant	-	-	100 μ L
Reagent (A) (Cholesterol kit)	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL

3) Mencampurkan secara menyeluruh dan tabung diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar ($16 - 25^{\circ}\text{C}$) atau selama 10 menit dalam 37°C .

4) Mengukur absorbansi (A) Standar dan Sampel pada 500 nm terhadap yang kosong. Warnanya stabil setidaknya 30 menit.

(Laboratorium Patologi Klinik, 2017)

4.7.8 Perlakuan Terakhir pada Tikus

Setelah dilakukan pengambilan sampel darah, tubuh tikus yang tersisa dibersihkan dan melakukan aseptik dengan alkohol 70%. Tikus dibungkus menggunakan kain putih bersih, kemudian mengubur tikus pada kedalaman 60 cm.

4.7.9 Pengumpulan Data

- 1) Data berat badan diperoleh dari penimbangan berat badan tikus yang dilakukan satu minggu sekali (Heriansyah, 2013 ; Octavia, 2017).
- 2) Data asupan pakan tikus diperoleh dari berat pakan awal dikurangi berat sisa pakan tikus yang diberikan setiap hari.
- 3) Data kadar HDL diperoleh dari pemeriksaan sampel yang dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik FKUB. Data kadar HDL diukur dengan spektrofotometer.

4.8 Analisa Data

Data yang telah diperoleh kemudian dianalisis menggunakan aplikasi program SPSS 1.6 dengan dilakukan beberapa uji sebagai berikut:

1) Data berat badan awal, berat badan akhir, penambahan berat badan, asupan pakan diet normal, asupan energi total, asupan karbohidrat total, asupan lemak total, kadar HDL, dosis bawang hitam dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* dikatakan terdistribusi normal apabila $p > 0,05$ dan uji homogenitas untuk mengetahui bahwa semua data telah homogen, dikatakan homogen apabila $p > 0,05$.

2) Uji perbedaan:

- a. Uji *one-way ANOVA* dilakukan pada data berat badan awal, berat badan akhir, penambahan berat badan, asupan diet normal, asupan energi total dan asupan karbohidrat total karena data terdistribusi normal dan homogen dikatakan ada beda apabila nilai $p < 0,05$.
- b. Uji *PosHoc Tukey* dilakukan pada data asupan diet normal, asupan energi total dan karbohidrat total.
- c. Uji *Kruskal Wallis* dilakukan pada data asupan diet tinggi lemak dan fruktosa, asupan lemak total, dan kadar HDL dikatakan ada beda apabila nilai $p < 0,05$.
- d. uji *PosHoc Mann Whitney U* dilakukan pada data asupan lemak total.

3) Uji korelasi menggunakan uji *Spearman* antara dosis bawang hitam dan kadar HDL dikatakan ada korelasi apabila nilai $p < 0,05$.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Sampel

Sampel dalam penelitian ini berupa hewan coba tikus. Tikus yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 25 ekor yang terbagi menjadi lima kelompok dengan karakteristik sebagai berikut:

Tabel 5.1 Karakteristik Sampel

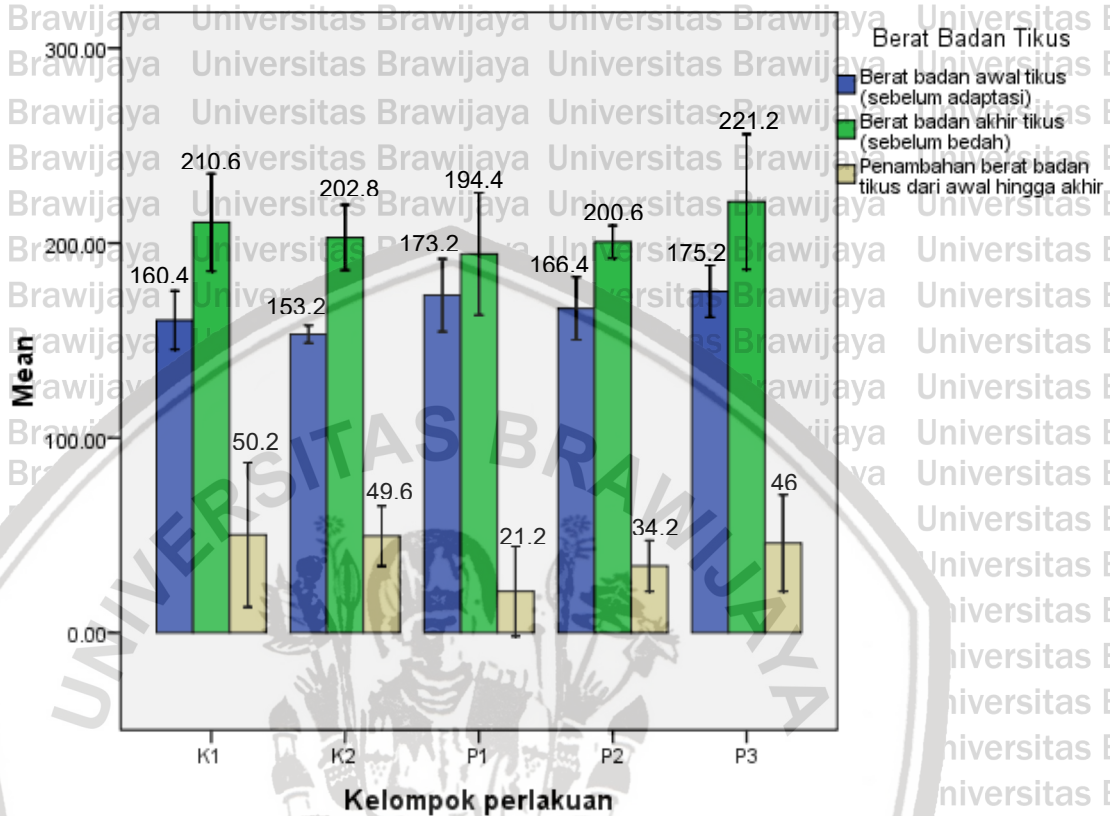
Karakteristik	K1	K2	P1	P2	P3
Jumlah	5	5	5	5	5
Jenis	<i>Rattus norvegicus strain wistar</i>				
Jenis kelamin	Jantan				
Umur	2-3 bulan				
Warna bulu	Putih				
Keadaan umum	Aktif				

Keterangan:

- Kontrol negatif (K1) : memberikan diet normal + sonde plasebo berupa akuades
- Kontrol positif (K2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + sonde akuades
- Perlakuan 1 (P1) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawang hitam dosis 240 mg
- Perlakuan 2 (P2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 480 mg
- Perlakuan 3 (P3) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 980 mg

5.2 Berat Badan Tikus

Berat badan tikus diukur saat awal penelitian untuk memastikan bahwa tikus memenuhi kriteria inklusi yaitu berkisar antara 150-200 gram. Pengukuran berat badan dilakukan setiap satu minggu sekali.



Gambar 5.1 Grafik Berat Badan Tikus

Keterangan:

- Kontrol negatif (K1) : memberikan diet normal + sonde plasebo berupa aquades
- Kontrol positif (K2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + sonde plasebo
- Perlakuan 1 (P1) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawang hitam dosis 240 mg
- Perlakuan 2 (P2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 480 mg
- Perlakuan 3 (P3) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 980 mg

Berdasarkan gambar di atas, pada berat badan awal tikus dilakukan uji

homogenitas menunjukkan bahwa berat badan awal memiliki varian data yang sama dengan nilai $p = 0,45$ ($p > 0,05$).

Pada berat badan akhir tikus hasil uji normalitas dan uji homogenitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dan homogen berturut-turut dengan nilai $p = 0,14$ ($p > 0,05$) dan $p = 0,26$ ($p > 0,05$). Selanjutnya dilakukan uji

One way Anova menghasilkan nilai $p = 0,30$ ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan berat badan akhir pada setiap kelompok.

Penambahan berat badan pada tikus paling banyak pada kelompok K1, K2, dan P3 didapatkan dari selisih antara berat badan awal dan akhir penelitian.

Uji karakteristik sampel rata-rata penambahan berat badan dengan uji *One Way Anova* menunjukkan hasil dengan nilai $p = 0,128$ diketahui bahwa tidak ada perbedaan rata-rata penambahan berat badan tikus.

5.3 Asupan Pakan Tikus

Pakan tikus berupa diet normal diberikan 40 gram/hari pada semua kelompok perlakuan. Asupan pakan diukur dari selisih antara berat pakan dengan sisa pakan/hari,

Tabel 5.2 Rata-rata asupan diet normal PARS

Asupan	Rata-rata asupan diet normal PARS (gram) ± SD	p
K1	34,51 ± 1,81	0,001 ^a
K2	29,15 ± 3,93	
P1	26,19 ± 3,34	
P2	25,43 ± 3,40	
P3	32,45 ± 3,49	

Keterangan:

$p > 0.05$ (tidak terdapat perbedaan antar kelompok)

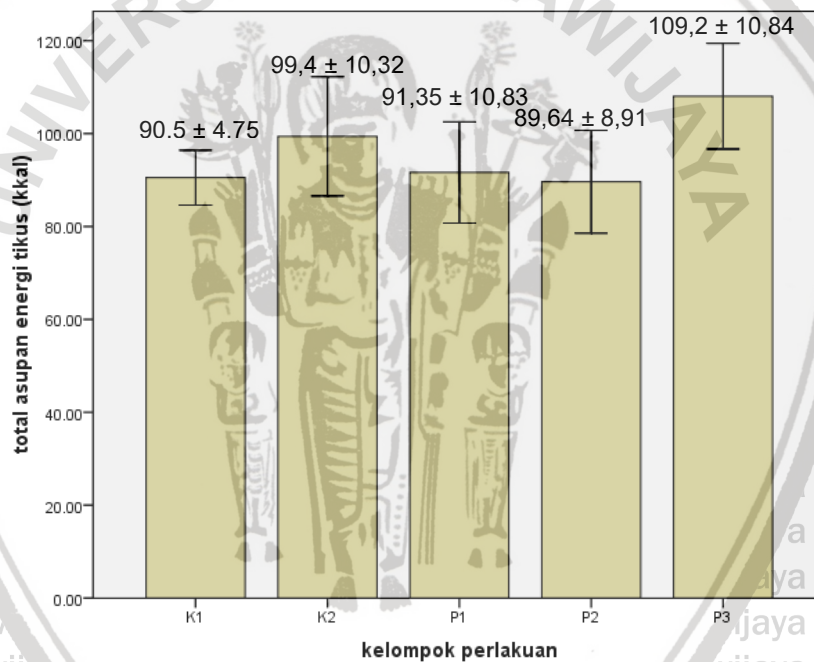
$p < 0.05$ (terdapat perbedaan antar kelompok)

a: Uji *Oneway Anova*

Pada tabel di atas, asupan pakan tikus dianalisis menggunakan uji normalitas dan uji homogenitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dan varian data sama. Kemudian dilanjutkan dengan uji *One way Anova* yang menunjukkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan rata-rata asupan pakan tikus pada dua kelompok yaitu dengan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$). Perbedaan antar dua kelompok tersebut antara kelompok K1 dengan kelompok P1, kelompok K1 dengan kelompok P2, kelompok P1 dengan kelompok P3. Hal tersebut juga

dapat dilihat dalam tabel dimana asupan makan pada kelompok K1 dan kelompok P3 lebih banyak dibandingkan dengan kelompok lain.

Asupan pakan diet tinggi lemak juga dianalisis menggunakan uji normalitas dan homogenitas, namun diketahui bahwa data tidak normal dan tidak homogen. Oleh karena itu dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis* dengan nilai $p=0,775$ ($p<0,05$) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan asupan antar tiap kelompok. Rata-rata kandungan energi dan zat makro dari asupan pakan tikus disajikan dalam Gambar 5.2 sampai Gambar 5.4.



Keterangan:

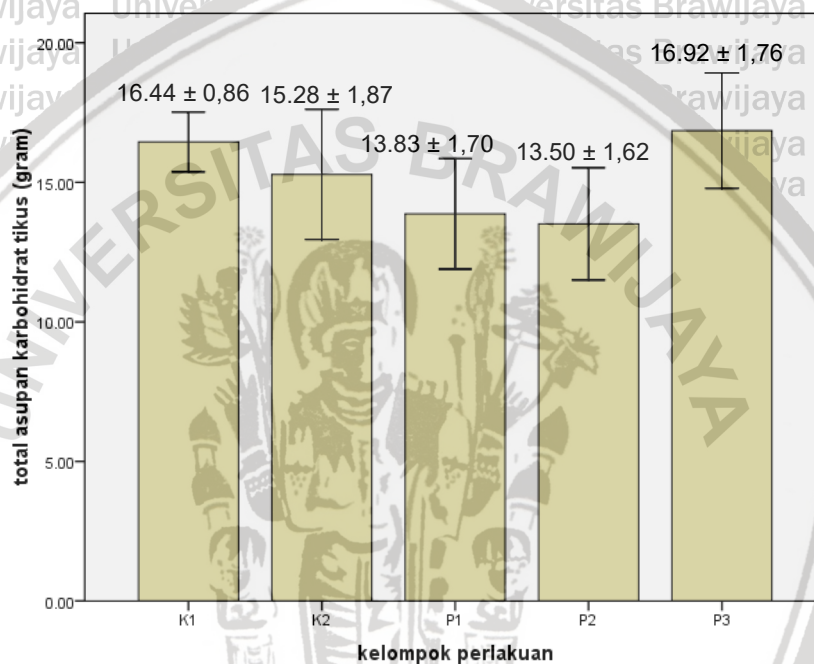
- Kontrol negatif (K1) : memberikan diet normal + sonde plasebo berupa akuades
- Kontrol positif (K2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + sonde akuades
- Perlakuan 1 (P1) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawang hitam dosis 240 mg
- Perlakuan 2 (P2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 480 mg
- Perlakuan 3 (P3) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 980 mg

Gambar 5.2 Total Asupan Energi Diet Normal dan Diet DTLF

Pada total asupan energi diet normal dan diet tinggi lemak dan fruktosa dilakukan uji statistik menggunakan uji *One Way Anova* karena data terdistribusi

normal dan homogen menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar dua kelompok dengan nilai $p=0,013$. Kemudian dilanjutkan dengan uji

PostHoc Tukey diketahui bahwa terdapat beda pada kelompok K1 dengan P3, P1 dengan P3, P2 dengan P3, namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok K2 dengan P3.



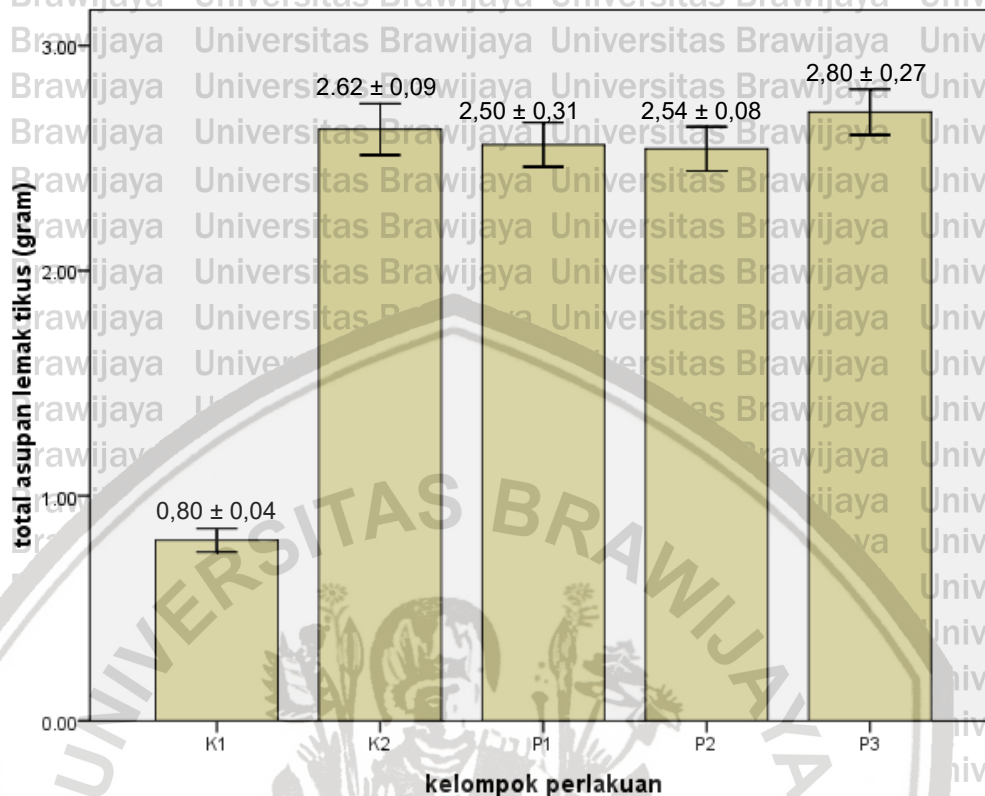
Keterangan:

- Kontrol negatif (K1) : memberikan diet normal + sonde plasebo berupa akuades
- Kontrol positif (K2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + sonde akuades
- Perlakuan 1 (P1) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawang hitam dosis 240 mg
- Perlakuan 2 (P2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 480 mg
- Perlakuan 3 (P3) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 980 mg

Gambar 5.3 Total Asupan Karbohidrat Diet Normal dan Diet DTLF

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok pada total asupan karbohidrat diet normal dan diet tinggi lemak dan fruktosa menggunakan uji *One Way Anova* dengan nilai $p=0,009$.

Hasil uji lanjutan diketahui bahwa kelompok yang berbeda yaitu kelompok P1 dengan P3 dan kelompok P2 dengan P3 dengan uji lanjutan *Pos Hoc Tukey*.



Keterangan:

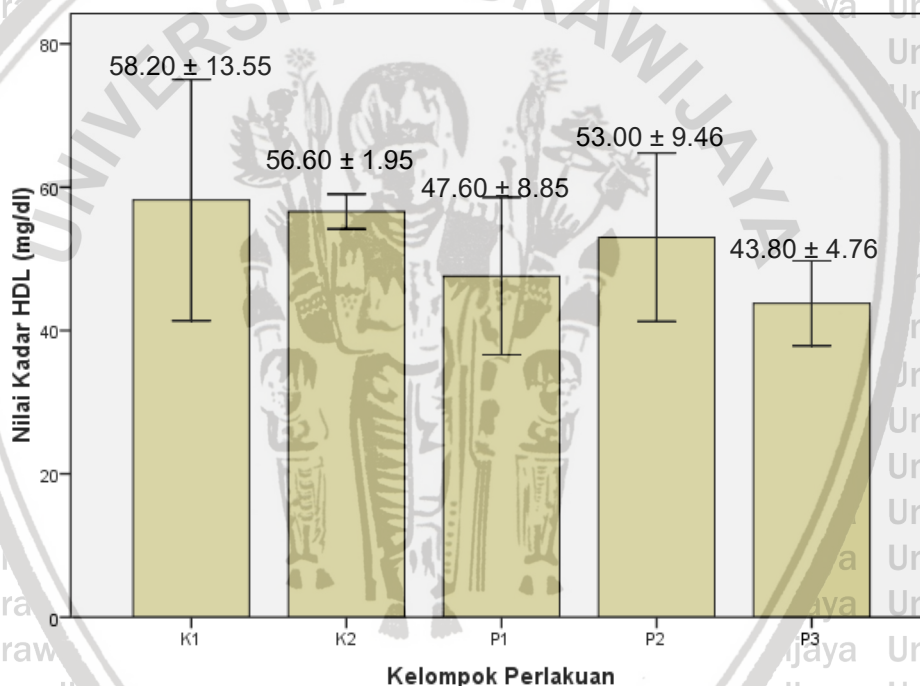
- Kontrol negatif (K1) : memberikan diet normal + sonde plasebo berupa akuades
 Kontrol positif (K2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + sonde akuades
 Perlakuan 1 (P1) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawang hitam dosis 240 mg
 Perlakuan 2 (P2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 480 mg
 Perlakuan 3 (P3) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 980 mg

Gambar 5.4 Total Asupan Lemak Diet Normal dan Diet DTLF

Uji statistik *Kruskall Wallis* dilakukan pada total asupan lemak diet normal dan diet tinggi lemak dan fruktosa karena data tidak terdistribusi normal dan homogen. Didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan antara dua kelompok dengan nilai $p=0,000$ pada kelompok K1 dengan K2, K1 dengan P1, K1 dengan P2, K1 dengan P3, dan P2 dengan P3 dengan uji lanjutan *Mann Whitney U*.

5.4 Kadar HDL tikus

Kadar HDL pada tikus dianalisis menggunakan uji statistik. Jumlah sampel yang digunakan untuk uji statistik sebanyak 25 sampel dimana setiap kelompok tikus memiliki jumlah sampel yang sama sebanyak 5. Uji statistik pertama yang dilakukan adalah uji normalitas menunjukkan hasil bahwa data terdistribusi normal dengan nilai $p=0,32$ ($p>0,05$). Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dengan nilai $p=0,25$ menunjukkan bahwa data tidak homogen. Oleh karena itu, dilakukan uji *Kruskal Wallis*.



Keterangan:

- Kontrol negatif (K1) : memberikan diet normal + sonde plasebo berupa akuades
- Kontrol positif (K2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + sonde akuades
- Perlakuan 1 (P1) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawang hitam dosis 240 mg
- Perlakuan 2 (P2) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 480 mg
- Perlakuan 3 (P3) : memberikan diet normal + diet tinggi lemak dan fruktosa + bawanghitam dosis 980 mg

Gambar 5.5 Kadar Serum HDL Tikus

Uji *Kruskal Wallis* dilakukan apabila salah satu di antara syarat uji *One way Anova* tidak terpenuhi. Hasil analisis *Kruskal Wallis* menunjukkan bahwa

tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar HDL tikus antar setiap kelompok dengan nilai $p = 0,56$ ($p < 0,05$).

Uji statistik selanjutnya yang dilakukan adalah uji korelasi antara dosis bawang hitam dengan kadar HDL pada kelompok perlakuan P1, P2, P3. Uji korelasi yang digunakan menggunakan uji *Spearman* karena salah satu data tidak terdistribusi normal. Didapatkan hasil uji *Spearman* dengan nilai $p = 0,272$ yang menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara dua variabel. Kekuatan korelasi lemah dengan nilai $-0,303$ dan arah korelasi negatif.



BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Sampel

Penelitian ini menggunakan tikus jantan *Rattus norvegicus strain wistar* yang memiliki berat badan 150-200 gram dengan umur 2-3 bulan. Pemilihan tikus dengan jenis kelamin jantan untuk mengurangi bias hasil penelitian karena pengaruh hormonal. Tikus jantan lebih umum digunakan karena tidak memiliki pengaruh hormon terutama pada pengukuran profil lipid untuk penelitian aterosklerosis (Marice, 2010).

Sampel dipilih sesuai dengan kriteria inklusi untuk mengurangi bias pada saat penelitian. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 30 ekor, namun pada saat penelitian berlangsung terdapat 1 ekor tikus di *drop out* karena sakit. Jumlah minimal tikus pada setiap kelompok sebanyak 5 ekor, sehingga total tikus yang digunakan untuk dianalisis sebanyak 25 ekor pada semua kelompok. Pada awal penelitian dilakukan penimbangan berat badan awal tikus. Kemudian dilakukan uji karakteristik sampel dengan menggunakan tes *homogeneity of varians* untuk memastikan bahwa data homogen. Hasil menunjukkan bahwa berat badan awal tikus homogen. Harapannya setiap perubahan yang terjadi pada sampel dikarenakan intervensi yang diberikan selama penelitian.

6.2 Pengaruh pemberian DTLF dan bawang hitam terhadap berat badan

Setiap satu minggu sekali dilakukan pengukuran berat badan untuk melihat penambahan berat badan pada tikus. Penambahan berat badan tikus pada kelompok K1 = 50,2 gram, K2 = 49,6 gram, P1 = 21,2 gram, P2 = 34,2 gram, P3 = 46 gram.

Rata-rata penambahan berat badan pada kelompok K1 dan K2 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan bawang hitam (P1, P2, P3). Namun, apabila dilakukan uji *One Way Anova*, diketahui bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada penambahan berat badan tikus dengan nilai $p=0,128$.

Hal ini sejalan dengan penelitian Octavia (2017) bahwa terjadi penambahan berat badan pada tikus namun tidak terdapat perbedaan antar kelompok pada tikus yang diberi diet normal dan diet tinggi lemak dan fruktosa. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa selama 12 minggu terjadi peningkatan berat badan tikus, namun tidak terdapat perbedaan penambahan berat badan pada kelompok tikus yang diberi diet normal, diet tinggi karbohidrat, dan diet tinggi lemak.

(Tsalissavrina *et al*, 2006). Konsumsi makanan sumber lemak yang berlebihan terutama lemak jenuh dan lemak trans akan menyebabkan terjadinya penumpukan jumlah lemak yang terakumulasi di dalam perut pada jaringan adiposa. Lemak tersebut akan disimpan dalam bentuk trigliserida yang nantinya terhidrolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol apabila akan dibutuhkan. Trigliserida yang tersimpan ini yang dapat meningkatkan berat badan dalam tubuh (Baraas, 2003).

Kelompok K1 dan K2 memiliki penambahan berat badan yang hampir sama. Hal tersebut dapat disebabkan karena asupan energi pada kedua kelompok tersebut juga hampir sama. Pada kelompok yang diberi diet normal saja (K1) rata-rata asupan energinya sebesar 90,5 kkal dan pada kelompok DTLF (K2) sebesar 99,5 kkal. Energi yang dikonsumsi oleh kedua kelompok tersebut apabila terjadi secara terus menerus dan tidak digunakan secara efektif, maka akan terakumulasi dan disimpan dalam tubuh dalam bentuk lemak. Penumpukan lemak ini dapat meningkatkan berat badan hingga terjadi obesitas (Mustamin,

2010). Asupan energi yang hampir sama dapat disebabkan oleh asupan pakan pada kelompok yang diberi diet normal saja (K1) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok yang diberi diet normal dan DTLF (K2). Perbedaan asupan pakan tersebut dipengaruhi oleh lemak yang terdapat pada diet tinggi lemak dan fruktosa yang memiliki fungsi dapat menghambat pengosongan lambung dan menghambat nafsu makan (Beglinger, 2004). Hal tersebut disebabkan oleh hormon kolesistokinin yang disekresi dari mukosa duodenum dalam pencernaan makanan karena adanya lemak sehingga asupan pakannya menjadi lebih sedikit (Meutia, 2005).

Penambahan berat badan pada kelompok perlakuan bawang hitam (P1, P2, P3) cenderung lebih rendah dibandingkan kelompok DTLF (K2) berturut-turut yaitu 21,2 gram pada kelompok perlakuan bawang hitam dosis 240 mg (P1), 34,2 gram pada kelompok perlakuan bawang hitam dosis 480 mg (P2), dan 46 gram pada kelompok perlakuan bawang hitam dosis 960 mg (P3). Penambahan berat badan yang lebih sedikit dikarenakan oleh pemberian bawang hitam pada kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3). Penelitian Seo (2009) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan penambahan berat badan antar kelompok, namun penambahan berat badan pada kelompok tikus yang diberikan bawang hitam lebih kecil dibandingkan kelompok lain. Hal ini juga didukung oleh penelitian Kim *et al.* (2011) yaitu pemberian ekstrak bawang hitam selama 5 minggu signifikan dapat menurunkan berat badan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Bawang hitam mengandung antioksidan yaitu senyawa polifenol yang dapat membantu dalam proses penurunan berat badan. Senyawa polifenol dapat membantu proses metabolisme pencernaan dengan menstimulasi produksi cairan

pencernaan dan peristaltik (Wulandari, 2016). Pada penelitian ini, pemberian bawang hitam dapat mencegah peningkatan berat badan pada tikus.

6.3 Pengaruh Pemberian DTLF dan Bawang Hitam Terhadap Kadar HDL

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar HDL pada masing-masing kelompok perlakuan adalah K1= 58,2 mg/dl, K2= 56,6 mg/dl, P1= 47,6 mg/dl, P2= 53 mg/dl, P3= 43,8 mg/dl. Rata-rata kadar HDL pada semua kelompok masih dalam rentang normal yaitu ≥ 35 mg/dL (Schaerfer *et al.*, 1997 dalam Hartoyo *et al.*, 2008). Uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan kadar HDL setiap kelompok dengan nilai $p=0,56$.

Diketahui bahwa kadar HDL pada kelompok DTLF (K2) lebih rendah dibandingkan kelompok diet normal (K1) walaupun masih dalam rentang normal. Rata-rata penurunan kadar HDL tikus dapat terjadi pada minggu ke-4 sesuai dengan penelitian Harsa (2014) pada tikus yang diberikan diet tinggi lemak terdiri dari bahan minyak babi dan kuning telur bebek. Selama 4 minggu penurunan kadar HDL tikus hingga 20,17 mg/dl (Harsa, 2014). Hal ini didukung oleh penelitian Heriansyah (2013) tentang pengaruh berbagai durasi pemberian diet tinggi lemak terhadap profil lipid tikus dengan bahan kolesterol, asam kolat, dan minyak babi. Penurunan kadar HDL dapat terjadi dalam waktu 8 minggu (Heriansyah, 2013). Diet tinggi lemak dapat menurunkan HDL dengan meningkatkan kadar kolesterol total dan kadar LDL yang memicu terjadinya penebalan, pengerasan, dan penyempitan pembuluh darah sehingga menghambat aktivasi enzim *Lecithin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT) yang berperan dalam proses pengangkutan kolesterol dari jaringan ke hati pada proses metabolisme HDL. Terhambatnya aktivasi enzim ini menyebabkan kadar

HDL menurun (Rini, 2015 dan Sartika, 2008). Selain itu, fruktosa dimetabolisme dengan enzim fruktokinase menjadi fruktosa-1-fosfat. Fruktosa-1-fosfat dipecah menjadi dihidroksiaseton dan gliseraldehid 3-fosfat untuk membentuk gliserol-3-fosfat dan asetil-KoA. Asetil-KoA kemudian diubah menjadi Asil-KoA yang berikatan dengan gliserol-3-fosfat membentuk trigliserida. Pembentukan trigliserida dapat meningkatkan stabilitas Apoprotein B dan *Microsomal Triglyceride Transfer Protein* (MTP) sehingga terjadi peningkatan VLDL (Prahastuti, 2011). Ketika terjadi peningkatan VLDL maka metabolisme pertukaran kolesterol HDL dengan trigliserida terganggu karena *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) dapat meningkat seiring dengan hipertrigliseridemia dan menyebabkan kadar HDL menurun (Ascaso *et al.*, 2007).

Perbedaan hasil penelitian ini dengan Octavia (2017) dimungkinkan dapat terjadi karena perbedaan rancangan penelitian yang menggunakan *pre-post control grup design* dimana dalam jangka waktu 14 hari hanya diberikan diet tinggi lemak dan fruktosa saja tanpa pemberian intervensi. Hal tersebut dimungkinkan diet tinggi lemak dan fruktosa dapat secara fokus menurunkan kadar HDL dalam darah. Selain itu juga, dimungkinkan waktu pemberian diet tinggi lemak dan fruktosa yang dirasa kurang lama menyebabkan penurunan kadar HDL pada kelompok DTLF belum maksimal dan masih dalam rentang yang normal. Rata-rata pemberian diet tinggi lemak dapat menurunkan kadar HDL dalam darah dalam jangka waktu 4-8 minggu (Heriansyah, 2013 dan Harsa, 2014).

Selama 14 hari, kelompok perlakuan bawang hitam (P1, P2, P3) memiliki kadar HDL yang lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan DTLF (K2). Padahal, menurut penelitian Seo *et al.* (2009) bawang hitam dapat meningkatkan

kadar HDL pada tikus yang diberikan secara *ad libitum*. Sedangkan pada penelitian Ha Ae *et al.* (2012) pemberian ekstrak bawang hitam pada kelompok dengan dosis tertinggi juga signifikan meningkatkan kadar HDL. Hal ini juga didukung oleh penelitian Lee (2009) bahwa ekstrak bawang hitam juga dapat meningkatkan kadar HDL pada tikus yang dikondisikan hiperlipidemia. Bawang hitam diketahui mengandung total polifenol, *S-allylcystein* (SAC), dan total flavonoid yang dapat berperan sebagai antioksidan (Gorinstein *et al.*, 2008 dalam Choi *et al.*, 2014). Kandungan (SAC), total polifenol, total flavonoid, dan aktivitas antioksidan pada bawang hitam lebih tinggi dibandingkan bawang putih (Bae *et al.*, 2014 dan Choi *et al.*, 2014). Polifenol dan flavonoid merupakan senyawa yang memiliki fungsi dalam pencegahan atau mengurangi kadar lipid darah (Pramesti, 2014). Diketahui bahwa total polifenol dapat menghambat proses peroksidasi HDL dan meningkatkan aktivitas enzim HDL (LCAT) yang mengindikasikan peningkatan fungsi dari aktivitas HDL (Zagayko *et al.*, 2013).

Pada kelompok perlakuan bawang hitam (P1, P2, P3) memiliki kadar HDL yang lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan DTLF. Hal tersebut dapat dimungkinkan karena metode pemberian bawang hitam pada penelitian ini menggunakan metode preventif dimana pemberian bawang hitam dalam waktu yang sama dengan pemberian diet tinggi lemak dan fruktosa, sehingga terjadi fluktuatif pada kadar HDL. Pemberian bawang hitam yang dilakukan selama 14 hari dirasa masih kurang karena pada penelitian Ha Ae *et al.* (2012) pemberian ekstrak bawang hitam dapat meningkatkan kadar HDL dalam waktu 5 minggu atau 35 hari. Didukung juga dengan penelitian Seo *et al.* (2009) pemberian bawang hitam meningkatkan kadar HDL dalam waktu 7 minggu.

Selain itu, terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi peningkatan dan penurunan kadar HDL seperti, jenis kelamin, aktivitas fisik, dan berat badan.

Sedangkan, pada kelompok perlakuan bawang hitam P1 dan P2 yang cenderung memiliki asupan pakan, penambahan berat badan, dan keaktifan yang sama, kadar HDL kelompok perlakuan bawang hitam dosis 480 mg (P2) lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan bawang hitam dosis 240 mg (P1). Hal tersebut dapat menunjukkan bahwa bawang hitam pada dosis yang lebih tinggi dapat mempengaruhi peningkatan kadar HDL walaupun perbedaannya hanya 5,5 mg/dl.

6.4 Keterbatasan Penelitian

- 1) Rancangan penelitian ini menggunakan *post test control only grup design* dimana pemberian diet tinggi lemak dan fruktosa diberikan bersamaan dengan pemberian bawang hitam.
- 2) Pemberian diet tinggi lemak dan fruktosa yang dirasa kurang lama sehingga menurunkan kadar HDL belum maksimal
- 3) Jangka waktu pemberian bawang hitam dirasa kurang lama sehingga peningkatan kadar HDL pada tikus belum maksimal

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Tidak terdapat korelasi pemberian bawang hitam dengan kadar HDL pada tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa.

- 1) Rata-rata kadar HDL pada kelompok yang diberi diet normal adalah 58,2 mg/dl,
- 2) Rata-rata kadar HDL pada kelompok yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa adalah 56,6 mg/dl
- 3) Rata-rata kadar HDL pada kelompok yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa dan bawang hitam dosis 240 mg adalah 47,6 mg/dl
- 4) Rata-rata kadar HDL pada kelompok yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa dan bawang hitam dosis 480 mg adalah 53 mg/dl
- 5) Rata-rata kadar HDL pada kelompok yang diberi diet tinggi lemak dan fruktosa dan bawang hitam dosis 960 mg adalah 43,8 mg/dl.
- 6) Tidak ada perbedaan kadar HDL tikus putih jantan yang diberi bawang hitam dan diet tinggi lemak dan fruktosa dengan nilai $p = 0,56$.

7.2 Saran

Penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan memperhatikan jangka waktu pemberian diet tinggi lemak dan fruktosa dan bawang hitam yang lebih lama dengan rancangan *pre-post test control grup design* untuk memastikan bahwa setelah pemberian diet tinggi lemak dan fruktosa sudah dapat menurunkan kadar HDL dan pemberian bawang hitam dapat meningkatkan kadar HDL secara maksimal.



DAFTAR PUSTAKA

- Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P. and Shaw, J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, 2006, 23, 469–480.
- Arkeman, H dan David. Efek vitamin C dan E terhadap sel goblet saluran nafas pada tikus akibat pajanan asap rokok. *Universa Medicina*, 2006, 25(2): 61-66.
- Arsana P., Rosandi R., Manaf A., Budhiarta., Permana., Sucipta W., dkk., 2015. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia – 2015.* PERKENI, Indonesia.
- Artanti, N., Seksiati, R., Rohman, F., Hanafi, M., Leonardus, B.S., Darmawan, A. Evaluasi Aktivitas Antioksidan Berbagai Ekstrak Daun Benalu (*Dendrophthoe pentandra* (L) Miq.) yang Tumbuh pada Inang Belimbing dan Mangga. *Prosiding*, 2003, ISBN: 979-704-153-0.
- Ascaso, J., Gonzalez Santos, P., Hernandez Mijares, A., Mangas Rojas, A., Masana, L., Millan, J., *et al.* Management of Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2007, 7(1), 39–58.
- Bae, S. E., Cho, S. Y., Won, Y. D., Lee, S. H., Park, H. J. Changes in S-allyl cysteine contents and physicochemical properties of black garlic during heat treatment. *LWT - Food Science and Technology*, 2014, 55(1), 397–402.
- Baraas, F. Mencegah Serangan Penyakit Jantung dengan menekan kolesterol. Jakarta: Kardia Iqratama; 2003
- Beglinger C, Degen L. Fat in the intestine as a regulator of appetite-role CCK. *Physiology & Behavior* 2004;83(4):617-621.
- Bimandama, M. A., Soleha, T. U. Hubungan Sindrom Metabolik dengan Penyakit Kardiovaskular. *Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung Abstrak*, 2016, 5(April), 49–55.
- Ble-Castillo, J.L., Aparicio-Trapala, M.A., Juarez-Rojop, I.E., Torres-Lopez, J.E., Mendez, J.D., Aguilar-Mariscal, H., *et al.* Differential effects of high-carbohydrate and high-fat diet composition on metabolic control and insulin resistance in normal rats. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2012, 9, 1663-1676.
- Bruckert, E., & Hansel, B. HDL-c is a powerful lipid predictor of cardiovascular diseases. *International Journal of Clinical Practice*, 2007, 61(11), 1905–1913.

Choi, I. S., Cha, H. S., Lee, Y. S. Physicochemical and antioxidant properties of black garlic. *Molecules*, 2014, 19(10), 16811–16823.

Dorland. 2012. Kamus Saku Kedokteran Dorland Edisi 28., Buku Kedokteran EGC, Indonesia.

Ekananda, N. Bay leaf in dyslipidemia therapy. *J Majority*, 2015, 4(4): 64-69.

Brown, BG., EJ Schaefer, D Albers. Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins or the Combination for the Prevention of Coronary Disease. *English Journal*, 2001. 345(22), 1583–1592.

Forti, N., & Diment, J. Review Article High-Density Lipoproteins : Metabolic, Clinical, Epidemiological and Therapeutic Intervention Aspects . An Update for Clinicians. *Arq Bras Cardiol*, 2006. 87, 614–622.

Gani, N., Momuat, L.I., Pitoi, M.M. Profil lipida plasma tikus wistar yang hiperkolesterolemia pada pemberian gedi merah (*Abelmoschus manihot* L.). *Jurnal MIPA Unsrat Online* 2, 2013, (1) 44-49.

Gepner, A. D., Piper, M. E., Johnson, H. M., Fiore, M. C., Baker, T. B., & Stein, J. H. Effects of Smoking and Smoking Cessation on Lipids and Lipoproteins: Outcomes from a randomized clinical trial. *American Heart Journal*, 2011, 161(1), 145–151.

Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, 2005, 112(17), 2735–2752.

Ha, A. W., Ying, T., Kim, W. K. The effects of black garlic (*Allium sativum*) extracts on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *Nutrition Research and Practice*, 2015, 9(1), 30–36.

Hartoyo, A., & Sripalupi, N. Pengaruh Fraksi Karbohidrat terhadap Kolesterol dan Malonaldehid Serum Tikus Percobaan yang Diberi Ransum Tinggi Kolesterol. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 2008, 19(1).

Harsa, I.M.S. Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lemak Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *J Ilmiah Kedokteran*, 2014, 3(1).

Heart UK. *High Density Lipoprotein*, The Cholesterol Charity, 23 Juni 2014.

Heriansyah, T. Pengaruh Berbagai Durasi Pemberian Diet Tinggi Lemak terhadap Profil Lipid Tikus Putih (*Rattus Novergicus* Strain Wistar) Jantan adalah kenaikan kadar kolesterol total. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 2013, 13 (3), 144–150.

IDF. 2006. *The IDF Consensus Worldwide Definition of The Metabolic Syndrome*. International Diabetes Federation.

Jang EK, Seo JH, Lee SP. Physiological activity and antioxidative effects of aged black garlic (*Allium sativum* L.) extract. *Korean J Food Sci Technol*, 2008, 40: 443-448.

Kamso, S. Metabolic Syndrome in the Indonesian Elderly. *Medical Journal of Indonesia*. 2007, 16 (3).

Kim, I., Kim, J.Y., Hwang, Y.J., Hwang, K.A., Om, A.S., Kim, J.H., et al. The beneficial effects of aged black garlic extract on obesity and hyperlipidemia in rats fed a high-fat diet. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2011, 5(14): 3159–3168.

Laboratorium Farmakologi. 2013. *Diet Normal Pada Tikus*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.

Laboratorium Kawi 31. 2009. *Diagram Alir Pemeriksaan Kolesterol Darah Tikus*.

Latifah, M. 2016. *Pengaruh Pemberian Seduhan Tepung Kulit Pisang Kepok terhadap Kadar HDL Serum Tikus Putih (Rattus norvegicus) Strain Wistar Jantan yang Diberi Minyak Jelantah*. Tugas Akhir. Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Lee, Y.-M., Gweon, O.C., Seo, Y.J., Im, J., Kang, M.J., Kim, M.J., et al. Antioxidant effect of garlic and aged black garlic in animal model of type 2 diabetes mellitus. *Nutrition research and practice*, 2009, 3(2): 156–161.

Lingga, I.S., Citraningtyas, G., Lolo, W.A. Uji efek ekstrak etanol patikan kebo (*Euphorbia hirta* Linn.) sebagai diuretik pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus* sp.). *PHARMACON*, 2014, 3(3): 287-293.

Marice, Sihombing. 2010. Status Gizi dan Fungsi Hati Mencit (Galur Cbs-Swiss) dan Tikus Putih (Galur Wistar) di Laboratorium Hewan Percobaan Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta : Centre for Biomedical and Pharmaceutical Research and Development.

Meutia, Nuraiza. 2005. Peran Hormon Ghrelin Dalam Meningkatkan Nafsu Makan. Skripsi: Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatra Utara

Miao, Y., Chen, J., Zhou, G., Xu, X., Zhang, Q., & Wang, J. The Antihypertensive Effect of Black Garlic (*Allium Sativum*) in Spontaneously Hypertensive Rats via Scavenging of Free Radicals. *Research in Health and Nutrition*, 2014, 2(Ang II), 5–12.

Modi, S. (n.d.). Strategies to Improve HDL Cholesterol—A New Target, 7(c).

Octavia, Z. F., Djamiatun, K., & Suci, N. Pengaruh pemberian yogurt sinbiotik tepung pisang tanduk terhadap pprofi lipid tikus sindrom metabolik.. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 2017, 13(4), 159–169.

Parikh, R., Mohan, V. Changing Definitions of Metabolic Syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2012, 16(1): 7-12.

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). 2015. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia*. PB PERKENI

Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). 2013. *Pedoman Tatalaksana Dislipidemia*. Jakarta: Centra Communications.

Prahastuti S., Konsumsi Fruktosa Berlebihan dapat Berdampak Buruk bagi Kesehatan Manusia. *JKM*, 2011, 10 (2), 173-189.

Priskilla. 2008. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Putih (Allium Sativum, Linn.) terhadap Penurunan Rasio Antara Kolesterol Total dengan Kolesterol HDL Pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) yang Hiperkolesterolemik*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian. 2017. *Buletin Triwulan Konsumsi Pangan*. Kementerian Pertanian.

Reeves, Nielsen, F. H., & Fahey, G. C. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *The Journal of Nutrition*, 1993, 123(11), 1939–1951.

Riesanti, D.G., Padaga, M.C., Herawati. 2012. Kadar HDL, Kadar LDL dan Gambaran Histologi Aorta pada Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia dengan Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*). Tugas Akhir. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya, Malang.

Rini, D. R. S. Hubungan Asupan Karbohidrat Dan Lemak Dengan Kadar Profil Lipid Pada Pasien Jantung Koroner Rawat Jalan Di Rsud Dr. Moewardi Surakarta, 2015, 37–50.

Riskesdas. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Rini, S. Sindrom Metabolik. *J Majority*, 2015, 4(4): 88–93.

Riyanto, S. Yoghurt Kedelai Hitam (*Black Soyghurt*) Dapat Menurunkan Kadar LDL Tikus Hiperkolesterolemia. *Jurnal Gizi Dan Dietetik Indonesia*, 2015, 3(1), 1–9.

Sandjaja, Atmarita. 2009. *Kamus Gizi: Pelengkap Kesehatan Keluarga*. Buku Kompas, Jakarta.

Sartika, R. A. D. Pengaruh asam lemak jenuh, tidak jenuh dan asam lemak trans terhadap kesehatan. *Kesehatan Masyarakat Nasional*, 2008, 2(4), 154–160.

Sasaki, J., Chao, Einosuke, L., Mami, M., & Katsunori, T. (2007). Processed Black Garlic (*Allium sativum*) Extracts Enhance Anti-Tumor Potency

against Mouse Tumors. *Medicinal and Aromatic Journal of Plant Science and Biotechnology*, 1(2), 278–281.

Seo, Y.-J., Gweon, O.-C., Im, J.-E., Lee, Y.-M., Kang, M.-J., Kim, J.-I. Effect of Garlic and Aged Black Garlic on Hyperglycemia and Dyslipidemia in Animal Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Preventive Nutrition and Food Science*, 2009, 14(1), 1–7.

Soewondo, P., Purnamasari, D., Oemardi, M., Waspadji, S., Soegondo, S. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP/ATP III criteria in Jakarta, Indonesia: the Jakarta primary non-communicable disease risk factors surveillance 2006. *Acta Medica Indonesiana*, 2010, 42(4), 199–203.

Suhaema, Herta M. Pola Konsumsi dengan Terjadinya Sindrom Metabolik di Indonesia. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 2015, 9 (4).

Syafruddin H., Tambunan T. Hipertensi pada Sindrom Metabolik. *Sari Pediatri*, 2009, 11 (4), 257-263.

Tranchida, F., Tchiakpe, L., Rakotoniaina, Z., Deyris, V., Ravion, O., Hiol, A. Long-term high fructose and saturated fat diet affects plasma fatty acid profile in rats. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*, 2012, 13(4): 307-317.

Tsalissavrina I, Djoko W, Dian H. 2006. Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat Dibandingkan Diet Tinggi Lemak Terhadap Kadar Trigliserida Dan Hdl Darah Pada Tikus Rattus Norvegicus Galur Wistar. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.

Wang, D., Feng, Y., Liu, J., Yan, J., Wang, M., Changlong, J. S. Black Garlic (*Allium sativum*) Extracts Enhance the Immune System. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 2010, 4(1), 37–40.

WHO. 1999. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. 1999,

Wulandari R, Rahmanisa S. Pengaruh Ekstrak Teh Hijau terhadap Penurunan Berat Badan pada Remaja. *Majority*, 2016: 5(2).

Zagayko, A. L., Kravchenko, G. B., Krasilnikova, O. A., & Ogai, Y. O. Grape polyphenols increase the activity of HDL enzymes in old and obese rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013.

Zimmet, P., George, K., Alberti, M. M., & Serrano, M. A New International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the rationale and the results. *Rev Esp Cardiol*, 59(January), 2006, 185.

Zulham. 2009. *Penuntun Praktikum Histoteknik*. Departemen Histologi FKUSU.