

LAPORAN KASUS

Efek Anti Hiperlipidemik Ekstrak Etanol Daging Buah Semangka Merah (*Citrullus Lanatus*) Terhadap Kadar *Low Density Lipoprotein* Pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*)

Arsyad Parama Santosa¹, Indarti Trimurtini², Khomaini Hasan³

Program Studi Kedokteran¹

Bagian Anatomi², Bagian Biokimia³

Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi

ABSTRAK

Beberapa penelitian telah menyatakan bahwa semangka merah (*Citrullus lanatus*) mengandung antioksidan dan zat-zat aktif lain yang mampu menurunkan kadar *low-density lipoprotein cholesterol* atau *LDL-c* dalam darah. Kadar profil lipid yang tinggi dapat meningkatkan faktor risiko kardiovaskuler seperti hiperlipidemia dan pembentukan plak aterosklerotik. Antioksidan yang dapat menurunkan kadar kolesterol adalah *lycopene* dan *flavonoid* dengan mekanisme menghambat enzim *HMG-CoA reductase* pada jalur mevalonat dalam metabolisme kolesterol. Untuk membuktikan mekanisme tersebut, ekstrak dari daging buah semangka merah diberi pada 3 kelompok perlakuan yang menggunakan 24 ekor tikus hiperlipidemia dengan dosis yang berbeda (500 mg/kgBB, 750 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB). Pemeriksaan darah dilakukan sebelum dan sesudah pemberian ekstrak tersebut kemudian kadar *LDL-c* dianalisis menggunakan statistik. Hasil analisis menunjukkan bahwa *LDL-c* pada setiap kelompok perlakuan mengalami penurunan yang signifikan setelah pemberian ekstrak semangka ($p < 0,05$) dan dosis 750 mg/kgBB mengalami penurunan rata-rata yang paling besar ($30,58 \pm 6,30$ mg/dL). Namun dosis yang paling efektif untuk menurunkan *LDL-c* adalah 1000 mg/kgBB ($p = 0,092$). Dengan demikian, pemberian ekstrak daging buah semangka merah pada tikus hiperlipidemia mampu menurunkan *LDL-c* sehingga dapat menurunkan faktor risiko kardiovaskuler.

Kata kunci: *LDL-c*, hiperlipidemia, *HMG-CoA reductase*, semangka merah

ABSTRACT

Multiple research assessments have revealed that red watermelons (*Citrullus lanatus*) contain antioxidants and other active compounds capable of lowering the amount of low-density lipoprotein cholesterol, or *LDL-c*, in the blood. An elevated lipid profile increases cardiovascular risk factors such as hyperlipidemia and formation of atherosclerotic plaque. Antioxidants that can reduce cholesterol levels include *lycopene* and *flavonoid*, which inhibit *HMG-CoA reductase* of the mevalonate pathway. In an attempt to gain a more comprehensive understanding of these mechanisms, extract from the pulp of a red watermelon was fed to 3 test groups using 24 hyperlipidemic white wistar rats with various doses (500 mg/kgBW, 750 mg/kgBW, dan 1000 mg/kgBW). Blood samples were conducted before and after administration of the watermelon extract and the *LDL-c* levels were analyzed statistically. The analysis showed that the *LDL-c* of each test group decreased significantly after administration of watermelon extract ($p < 0,05$) with the highest average decrease coming from the group fed with a dose of 750 mg/kgBW extract ($30,58 \pm 6,30$ mg/dL). However the dose most effective in decreasing *LDL-c* was 1000 mg/kgBW ($p = 0,092$). Based on these results, it can be concluded that consumption of red pulp watermelon extract decreases *LDL-c* levels, thus lowering cardiovascular risk factors.

Key words: *LDL-c*, *HMG-CoA reductase*, hyperlipidemia, red watermelon



1. PENDAHULUAN

Hiperlipidemia adalah kondisi medis yang ditandai dengan peningkatan salah satu atau lebih dari lipid plasma, termasuk trigliserida, kolesterol, ester kolesterol, fosfolipid, *very low-density lipoprotein* (VLDL) dan *low-density lipoprotein* (LDL) bersamaan dengan penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL). Hiperlipidemia merupakan salah satu bentuk dari dislipidemia dan secara umum dislipidemia dibagi menjadi dua bentuk yaitu, hiperlipidemia dan hiperlipoproteinemia. Menurut *Fredrickson's classification of primary hyperlipidemia*, hiperlipidemia dibagi menjadi lima tipe (I, IIa, IIb, III, IV, dan V).^{1,2}

Profil lipid berperan dalam menentukan kondisi kesehatan seorang individu seperti LDL. LDL adalah lipoprotein yang mengantarkan kolesterol dari hepar ke sel-sel tubuh yang akan digunakan di dalam membrannya. LDL sering disebut "*bad cholesterol*" karena jumlah yang berlebihan dapat menumpuk di pembuluh darah sehingga menimbulkan kelainan seperti penyakit kardiovaskular. Apabila terdapat perubahan kadar profil lipid yang abnormal, maka dapat timbul penyakit hiperlipidemia.^{3,4}

Perubahan kadar profil lipid dapat menyebabkan beberapa penyakit ataupun kelainan di dalam tubuh. Kadar tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti, diet yang tinggi lemak, *lifestyle* yang tidak teratur, dan genetik. Faktor-faktor tersebut dapat meningkatkan LDL yang berdampak negatif terhadap kesehatan manusia. Salah satu penyakit yang dapat timbul karena kadar profil lipid yang abnormal adalah hiperlipidemia. Secara global, *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa hiperlipidemia menyebabkan 2,6 juta kematian setiap tahun. WHO juga mengatakan bahwa wilayah Eropa mempunyai prevalensi paling tinggi (54%), diikuti dengan wilayah Amerika, Afrika dan Asia Tenggara. Di negara maju seperti Kanada, 45% dari penduduk antara usia 18 sampai 79 mengalami hiperlipidemia. Sedangkan di negara berkembang seperti Indonesia, berdasarkan laporan

dari Riskeudas 2014, prevalensi hiperlipidemia di Indonesia sekitar 39,8%. Penanganan untuk penyakit tersebut merupakan pemberian *antihyperlipidemic drugs* dengan tujuan menurunkan kadar LDL dalam tubuh.⁵⁻⁸

Saat ini terdapat lima golongan *antihyperlipidemic drugs*. Salah satu golongan yang sering digunakan berasal dari *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors* atau *statin*. Golongan tersebut dapat menghambat *HMG-CoA reductase* dalam biosintesis kolesterol di dalam hepar sehingga dapat menurunkan kadar LDL.¹

Dalam beberapa *clinical trials* dengan pasien hiperlipidemia, obat statin yang dapat menurunkan kadar kolesterol yang paling efektif adalah *atorvastatin*. Obat tersebut dapat menurunkan kadar LDL sebanyak 40%.⁹

Namun golongan obat *statin* memiliki beberapa efek samping yang berdampak negatif ke beberapa organ di dalam tubuh manusia. Efeknya berupa *myopathy*, *rhabdomyolysis*, *cardiomyopathy*, dan peningkatan serum transaminase yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Oleh karena itu, pengobatan alternatif termasuk pengobatan herbal diperlukan untuk mengobati keadaan hiperlipidemia tanpa menyebabkan efek samping pada tubuh.¹

Menurut *Harvard Health Publications*, teh hijau dan hitam, buah apel, jeruk, dan stroberi dapat menurunkan kadar LDL karena memiliki antioksidan *flavonoid*. Tanaman herbal lain yang dapat menurunkan kadar LDL adalah buah semangka karena memiliki antioksidan yang sama.^{10,11}

Selain *flavonoid*, semangka mengandung beberapa zat-zat antihiperlipidemia yaitu, *lycopene* dan *citrulline*. Berdasarkan Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitofarmaka, penelitian yang menguji efek antihiperlipidemia disarankan menggunakan tikus jantan galur wistar. Salah satu penelitian di *Purdue University* dan *University of Kentucky* menguji efek pemberian jus semangka. Pada penelitian tersebut, hewan coba diberi *saturated fat-enriched diet* lalu mengkonsumsi jus semangka. Hasil



penelitian ini menyebutkan bahwa kadar kolesterol LDL mengalami penurunan sebesar 50%. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Massa dan Georgina, hewan coba diberikan 3 dosis ekstrak semangka yang berbeda dan tigatiganya menunjukkan penurunan kadar kolesterol. Maka, peneliti ingin mengetahui apakah semangka memiliki kemampuan yang sama dalam menurunkan kadar LDL darah dibandingkan dengan obat standar yaitu obat *statin*.¹¹⁻¹⁴

Di Indonesia, semangka sudah sering dikonsumsi oleh masyarakat dan mudah didapatkan dengan harga terjangkau. Semangka mempunyai zat-zat yang bermanfaat bagi tubuh manusia yang salah satunya dapat menurunkan kadar LDL. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak etanol daging buah semangka merah terhadap kadar LDL pada tikus hiperlipidemia.

2. METODE

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan metode *pre* dan *post test*. Tujuan dalam penelitian adalah untuk mengetahui dosis ekstrak etanol daging buah semangka merah yang paling efektif untuk menurunkan kadar LDL darah pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*).

Subjek pada penelitian ini menggunakan tikus putih galur wistar dengan jumlah 24 ekor yang diperoleh dari satu sumber yaitu Pusat Antar Universitas Institut Teknologi Bandung dengan berat badan dan usia yang sama sehingga mempunyai *homogeneity*. Untuk dapat dilakukan penelitian, tikus harus memenuhi kriteria inklusi berupa:

1. Tikus putih jantan galur wistar dengan berat badan 200-250 gram
2. Berusia 2-3 bulan
3. Dalam keadaan sehat (rambut tidak kusam, tidak memiliki luka, bergerak aktif, nafsu makan baik).

Tikus yang memiliki kriteria eksklusi tidak dapat diteliti. Kriteria eksklusi berupa:

1. Tikus mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% setelah adaptasi

2. Tikus dalam keadaan lemah, luka atau menunjukkan kelainan fisik lainnya.

Pada saat percobaan terdapat kriteria *drop out*, yaitu tikus mati pada saat perlakuan.

Variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas dua kelompok variabel, yaitu variabel independen dan variabel dependen. Yang termasuk variabel independen adalah ekstrak etanol daging buah semangka merah (*Citrullus lanatus*) dan obat *atorvastatin*, sedangkan yang termasuk variabel dependen atau variabel terikat yaitu kadar LDL.

Pada penelitian ini, alat yang digunakan untuk membuat ekstrak etanol daging buah semangka merah berupa maserator dan *rotary evaporator*. Kemudian alat-alat lain dibagi menjadi dua, yaitu alat untuk tikus dan pemeriksaan kadar kolesterol. Alat yang digunakan untuk tikus berupa kandang tikus serta tempat makan dan minum tikus. Alat yang digunakan untuk memeriksa kadar LDL berupa *micro-hematocrit capillary tubes*, tabung sentrifus, reagen kolesterol, timbangan gram, tisu, sarung tangan, dan *trash bag*. Sedangkan *Semi-automatic Chemistry Analyzer* digunakan untuk mengukur kadar kolesterol.

Bahan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini dibagi menjadi dua, yaitu bahan untuk perlakuan dan bahan untuk pemeriksaan kadar LDL serum. Bahan penelitian yang digunakan untuk perlakuan yaitu pelet standar untuk makanan tikus, pakan diet tinggi lemak, air untuk minum tikus, ekstrak etanol daging buah semangka merah, obat *atorvastatin*, dan propiltiourasil.

Setiap kelompok perlakuan masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus, sehingga jumlah hewan coba pada penelitian ini sebanyak 24 ekor. Setiap kelompok diadaptasi selama 7 hari dan diberikan makanan sebanyak 20-25 gr/ekor/hari dan air minum sebanyak 10 ml/100 grBB/hari dengan cara *ad libitum*. Selanjutnya dilakukan penimbangan berat badan untuk memastikan tikus sudah masuk dalam kriteria inklusi. Setelah penimbangan berat badan, kelompok satu diberikan makan dan minum standar dan kelompok dua sampai enam diberi diet tinggi lemak

sebanyak 20 gr/ekor/hari dan obat PTU dengan dosis 27 mg/kgBB selama 14 hari kemudian dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar LDL sebelum perlakuan. Perlakuan selama 14 hari selanjutnya pada masing-masing kelompok adalah sebagai berikut:

1. Kelompok 1 (kontrol negatif): diberi makanan standar 20-25 gr/ekor/hari dan air minum 10 ml/100 grBB/hari
2. Kelompok 2 (kontrol positif): diberi diet tinggi lemak 20-25 gr/ekor/hari dan PTU 0,01%
3. Kelompok 3 (dosis 1): diberi diet tinggi lemak 20-25 gr/ekor/hari, PTU 0,01% dan ekstrak etanol daging buah semangka merah dengan dosis 500 mg/kgBB
4. Kelompok 4 (dosis 2): diberi diet tinggi lemak 20-25 gr/ekor/hari, PTU 0,01% dan ekstrak etanol daging buah semangka merah dengan dosis 750 mg/kgBB
5. Kelompok 5 (dosis 3): diberi diet tinggi lemak 20-25 gr/ekor/hari, PTU 0,01% dan ekstrak etanol daging buah semangka merah dengan dosis 1000 mg/kgBB
6. Kelompok 6 (obat standar): diberi diet tinggi lemak 20-25 gr/ekor/hari, PTU 0,01% dan obat *atorvastatin* dengan dosis 3,6 mg/kgBB

Pemeriksaan kolesterol LDL darah menggunakan metoda enzimatik yaitu *Cholesterol Oxidase-Perioxidase Aminoantipyrine (CHOD-PAP)* dengan alat *Semi-automatic Chemistry Analyzer*. Langkah awal dalam pemeriksaan adalah memprogramkan alat tersebut dengan mengatur panjang gelombang menjadi 500-546 nm dan suhu menjadi 37°C.

Analisis data dilakukan dengan *Statistical Product and Service Solution (SPSS)*. Analisis pertama yang dilakukan adalah uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel dibawah 50. Jika distribusi data tidak normal maka data harus diuji menggunakan *Kruskal-Wallis*. Kemudian dilanjutkan dengan uji T-berpasangan untuk menentukan apakah terdapat perbedaan rata-rata yang bermakna antara kelompok sebelum dan sesudah

pemberian ekstrak etanol daging buah semangka merah. Data tersebut dilanjutkan dengan uji *one-way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan kadar LDL darah antara kelompok percobaan. Apabila pada uji *One-way Anova* atau uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai $p < 0,05$, maka dilanjutkan dengan melakukan analisis *Post Hoc Test Tukey* untuk mengetahui kemaknaan dari setiap kelompok percobaan.¹⁵

3. HASIL PENELITIAN

3.1 Ekstrak Etanol Daging Buah Semangka Merah dalam Menurunkan Kadar Kolesterol LDL pada Tikus

Ekstrak dari semangka merah merupakan salah satu sumber antioksidan yang dapat menurunkan kadar kolesterol LDL. Pemberian ekstrak tersebut dilakukan setelah tikus diberi diet tinggi lemak selama 14 hari dan menunjukkan kondisi hiperlipdemia. Kelompok III diberi ekstrak etanol daging buah semangka merah dengan dosis 500 mg/kgBB/hari, kelompok IV diberi 750 mg/kgBB/hari, dan kelompok V diberi 1000 mg/kgBB/hari. Pada Tabel 1 dan Gambar 1 dapat dilihat rata-rata kadar kolesterol LDL sebelum dan sesudah pemberian ekstrak etanol daging buah semangka merah.

Tabel 1. Rata-rata Kadar Kolesterol LDL Sebelum dan Sesudah Pemberian Ekstrak Etanol Daging Buah Semangka Merah

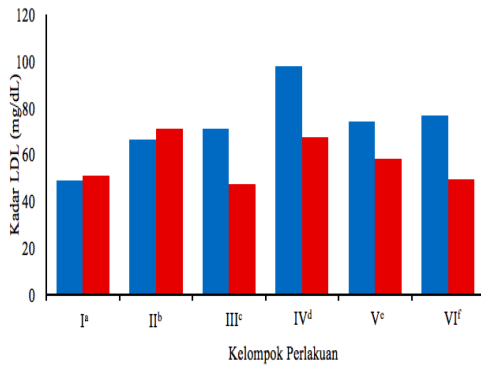
Kelompok	Δ LDL (mg/dL)
I	1,82 ± 0,90
II	4,76 ± 0,86
III ^a	23,52 ± 7,35
IV ^b	30,58 ± 6,30
V ^c	16,26 ± 6,07
VI ^d	27,20 ± 5,72

^aDiberi ekstrak etanol daging buah semangka merah dosis 500 mg/kgBB

^bDiberi ekstrak etanol daging buah semangka merah dosis 750 mg/kgBB

^cDiberi ekstrak etanol daging buah semangka merah dosis 1000 mg/kgBB

^dDiberi *Atorvastatin* dosis 3,6 mg/kgBB



^aKelompok Negatif, ^bKelompok Positif, ^cEkstrak Semangka 500 mg, ^dEkstrak Semangka 750 mg, ^eEkstrak Semangka 1000 mg, ^fAtorvastatin
Biru: Keadaan sebelum diberi ekstrak
Merah: Keadaan setelah diberi ekstrak

Gambar 1. Rata-rata Kadar Kolesterol LDL Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Tabel 1 dan Gambar 1 menunjukkan bahwa ekstrak etanol daging buah semangka merah dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada kelompok III, IV, dan V. Kelompok yang mengalami penurunan rata-rata kadar kolesterol LDL yang paling besar adalah kelompok IV ($30,583 \pm 6,30$ mg/dL) diikuti dengan kelompok III ($23,518 \pm 7,35$ mg/dL), dan kelompok V ($16,258 \pm 6,07$ mg/dL).

Berdasarkan uji normalitas tersebut didapatkan semua data berdistribusi normal karena nilai p lebih dari 0,05. Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian ekstrak etanol daging buah semangka merah maka dilanjutkan dengan uji T-berpasangan (*paired T-test*). Hasil uji T-berpasangan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Penurunan Kadar LDL Setelah Perlakuan

Kelompok	Penurunan LDL (mg/dL)	p^*
I	-	0,135
II	-	0,012
III	$23,52 \pm 7,35$	0,049
IV	$30,58 \pm 6,30$	0,017
V	$16,26 \pm 6,07$	0,068
VI	$27,20 \pm 5,72$	0,002

* $p < 0,05$ (Uji *Paired T-test*)

Dari uji T-berpasangan didapatkan bahwa kelompok III, IV, dan VI memiliki nilai p dibawah 0,05 yang menunjukkan

terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna antara sebelum dan sesudah pemberian ekstrak etanol daging buah semangka merah.

Setelah uji T-berpasangan dilanjutkan dengan uji *one-way anova* untuk melihat perbedaan rata-rata kadar LDL darah antara kelompok percobaan. Hasil dari pengujian *one-way anova* menunjukkan nilai p adalah 0,000 yang artinya terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan pada semua kelompok perlakuan. Selanjutnya penurunan kadar LDL dianalisis menggunakan *Post Hoc Tukey Test* untuk mengetahui dosis atau perlakuan yang paling efektif. Hasil dapat dilihat pada Tabel 3.

Kelompok	N	Subset Alpha		
		1	2	3
Atorvastatin	4	-35,5032		
Ekstrak 500 mg	4	-32,2947		
Ekstrak 750 mg	4	-31,5546		
Ekstrak 1000 mg	4	-22,2577	-22,2577	
Kontrol Negatif	4		3,7196	3,7196
Kontrol Positif	4			7,2024
Sig.*		0,693	0,092	0,999

* $p > 0,05$ (Uji *Post Hoc Tukey*)

Gambar 2. Perbandingan Antara Kelompok Perlakuan

Berdasarkan *Post Hoc Tukey Test* didapatkan bahwa kadar kolesterol LDL kelompok V memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif ($p=0,092$).

Dari hasil analisis statistik dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daging buah semangka merah yang diberikan dalam 3 dosis berbeda dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada tikus hiperlipidemik. Dari ketiga dosis yang diuji, dosis yang paling efektif adalah kelompok V (1000 mg/kgBB).

4. PEMBAHASAN

4.2 Efek Ekstrak Etanol Daging Buah Semangka Merah

Low-density lipoprotein merupakan salah satu lipoprotein yang terdapat di dalam tubuh. Fungsi LDL adalah untuk mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan. LDL dalam jumlah yang

normal tidak menimbulkan efek negatif pada tubuh, tetapi apabila kadar LDL tidak normal maka menimbulkan risiko penyakit kardiovaskuler seperti stroke dan *atherosclerosis*.⁴

Tahap awal dari sintesis kolesterol dimulai dari prekursor, yaitu *acetyl-CoA* yang didapatkan dari makanan, kemudian dipecah menjadi glukosa, asam lemak, dan asam amino. Dua molekul *acetyl-CoA* membentuk *acetoacetyl-CoA*, yang bersatu dengan molekul *acetyl-CoA* untuk membentuk *HMG-CoA synthase*. Reaksi ini dikatalisis oleh *HMG-CoA reductase* dan kemudian membentuk *squalene synthase* yang akan membentuk kolesterol. Apabila konsumsi diet melebihi melebihi *recommended diet*, maka jumlah kolesterol yang terbentuk dapat meningkat sehingga meningkatkan risiko kardiovaskuler.¹⁶

Salah satu mekanisme yang dapat menurunkan jumlah kolesterol yang diproduksi adalah dengan menggunakan mekanisme penghambat enzim *HMG-CoA reductase*. Semangka merah memiliki kandungan antioksidan yang menggunakan mekanisme tersebut. Berdasarkan beberapa penelitian, antioksidan yang terdapat pada semangka merah adalah *carotenoid (lycopene)* dan *flavonoid*. Semangka merah juga memiliki zat yang bersifat antihiperkolesterolemik atau antihiperlipidemik, yaitu asam amino (*citrulline*). Zat-zat tersebut memiliki mekanisme yang dapat menghambat enzim *HMG-CoA reductase* yang telah dibuktikan dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada penelitian yang dilakukan oleh Poduri *et al.* (2013), dan Georgina *et al.* (2011).^{12,14,17,18,19}

Lycopene adalah *carotenoid* yang terdapat dalam semangka merah. Zat aktif ini memiliki mekanisme penghambat sintesis kolesterol. Mekanisme spesifik adalah penghambatan *HMG-CoA reductase*, yang memicu *deacylation* dari *HMG-CoA* menjadi mevalonat. Dalam salah satu penelitian, aktivitas *HMG-CoA reductase* pada sel hewan terbukti sensitif terhadap regulasi negatif oleh produk sterol dan nonsterol dari jalur mevalonat. Bukti tersebut menunjukkan bahwa *lycopene* dapat menghambat sintesis kolesterol pada sel manusia

dengan menghambat aktivitas dan ekspresi *HMG-CoA reductase*.¹⁸

Flavonoid merupakan zat aktif lain yang terdapat dalam semangka merah. Mekanisme *flavonoid* mirip dengan *lycopene* karena dapat menghambat kerja enzim *HMG-CoA reductase*. Pada beberapa penelitian, didapatkan penurunan aktivitas *HMG-CoA reductase* pada hewan coba yang diberikan ekstrak daging semangka.¹⁹

Pada Tabel 4.3 dapat dilihat penurunan kadar kolesterol LDL pada kelompok yang diberi ekstrak etanol daging buah semangka merah. Kelompok III mengalami penurunan rata-rata kadar kolesterol LDL sebesar $23,518 \pm 7,35$ mg/dL, kemudian kelompok IV $30,583 \pm 6,30$ mg/dL, dan kelompok V $16,258 \pm 6,07$ mg/dL. Dengan menggunakan uji T-berpasangan dapat dilihat bahwa terdapat penurunan kadar kolesterol LDL yang signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian ekstrak etanol daging buah semangka merah pada kelompok III, IV, dan V (Tabel 4.3 dan Gambar 4.1). Hasil ini menunjukkan bahwa mekanisme antioksidan (*lycopene* dan *flavonoid*) dan asam amino (*citrulline*) dapat bekerja dalam jalur sintesis kolesterol sehingga menurunkan kadar kolesterol LDL.

5. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daging buah semangka merah (*Citrullus lanatus*) dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada tikus jantan galur wistar yang diberi pakan diet tinggi lemak dan propiltiourasil secara signifikan. Dosis yang paling besar merupakan dosis efektif dalam menurunkan kadar kolesterol LDL.

6. SARAN

Dari hasil penelitian dapat diberikan beberapa saran untuk penelitian selanjutnya. Saran pertama adalah perlu dilakukan penelitian mengenai metode pemberian diet tinggi lemak dalam satu kadang supaya setiap hewan coba mendapatkan diet dalam jumlah yang sama. Selanjutnya perlu dilakukan penelitian mengenai cara



memberi ekstrak pada hewan coba supaya hewan tersebut tidak muntah setelah diberi ekstrak serta perlu dilakukan penelitian lanjut mengenai efektivitas semangka merah yang berasal dari negara selain Indonesia dalam menurunkan kadar LDL.

UCAPAN TERIMAKASIH

Dalam penyusunan naskah ini, penyusun mendapatkan bantuan dalam bentuk bimbingan, arahan, dukungan dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penyusun ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dekan, Wakil Dekan I, Wakil Dekan II, Wakil Dekan III, dan kepala program studi, beserta staf Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani Dekan beserta staf Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani.
2. Hj. Indarti Trimurtini dr., M.Kes., MMRS sebagai dosen pembimbing utama dan Khomaini Hasan, Ph.D sebagai dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan masukan, bimbingan, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibunda, Ayahanda, dan seluruh keluarga yang selalu memberikan dukungan terbesar berupa doa yang tak ternilai selama proses penyelesaian skripsi ini.
4. Tim penguji yang telah memberikan masukan, arahan, dan saran dalam penyusunan naskah ini.
5. Semua pihak yang telah membantu, memotivasi dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shattat G. A Review Article on Hyperlipidemia: Types, Treatments and New Drug Targets. *Biomedical & Pharmacology Journal* 2014; 7: 399-405.
2. Wong S, Al-Sarraf A, Ignaszewski A. Dr D.S. Fredrickson: Founding Father of the Field of Lipidology. *BCM J* 2012; 54: 336-340.

3. Heart UK. Cholesterol: The Silent Killer. HUK. Berkshire. 2017.
4. Centers for Disease Control and Prevention. LDL and HDL: "Bad" and "Good" Cholesterol. CDC. Atlanta. 2015.
5. National Heart, Lung, and Blood Institute. What Causes High Blood Cholesterol. NHLBI. Bethesda. 2016.
6. World Health Organization. Global Health Observatory Data: Raised Cholesterol. WHO. Geneva. 2017.
7. Canadian Health Measures Survey. Heart health and cholesterol levels of Canadians, 2007 to 2009. <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2010001/article/11136-eng.htm>. 2015. [accessed August 3rd 2017]
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Kesehatan Jantung. Kemenkes RI. Jakarta. 2014.
9. Jones P. Comparing HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Clinical Cardiology* 2003; 26: 16.
10. Harvard Health Publications. 11 foods that lower cholesterol. <https://www.health.harvard.edu/heart-health/11-foods-that-lower-cholesterol>. 2009. [accessed September 10th 2017]
11. The University of Texas Southwestern Medical Center. Beat the heat with heart healthy cantaloupe, honeydew, and watermelon. <http://www.utswwmedicine.org/stories/articles/year-2016/health-benefits-cantaloupe-watermelon.html>. 2016. [accessed August 3rd 2017]
12. Poduri A, Rateri D, Saha SK, Saha S, Daugherty. Citrullus lanatus 'Sentinel' (Watermelon) Extract Reduces Atherosclerosis in LDL Receptor Deficient Mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2013; 24: 882-6.
13. Massa N, Silva A, Oliveira C, Costa M, Persuhn D, Barbosa C, *et al.* Supplementation with Watermelon Extract Reduces Total Cholesterol and LDL Cholesterol in Adults with Dyslipidemia under the Influence



- of the MTHFR C677T Polymorphism. *Journal of the American College of Nutrition* 2016; 35: 3-4.
14. Georgina E, Kingsley O, Esosa U, Helen N, Frank A, Anthony O. Comparative Evaluation of Antioxidant Effects of Watermelon and Orange, and Their Effects on Some Serum Lipid Profile of Wistar Albino Rats. *International Journal of Nutrition and Metabolism* 2011; 3: 99-100.
 15. Harsa I. Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lemak Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma. 2014.
 16. Lieberman M, Marks A. *Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*. 4th ed. Baltimore Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.p. 626-7.
 17. Tarek A, El-Adawy, Taha K. Characteristics and Composition of Watermelon, Pumpkin, and Paprika Seed Oils and Flours. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001; 49: 1253–1259.
 18. Palozza P, Catalano A, Simone R, Mele M, Cittadini A. Effect of Lycopene and Tomato Products on Cholesterol Metabolism. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2012; 61: 128-9.
 19. Lairin F, Lyrawati D, Soeharto S. Watermelon (*Citrus vulgaris*) White Pulp Extract Decreases Total Cholesterol and Hydroxy-Methylglutaryl-CoA Reductase Activity in Hypercholesterolemic Rats. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 2016; 29: 108.