

**PENGARUH PEMBERIAN “SIKEPEL” MINUMAN SINBIOTIK SARI BUAH
KEPEL TERHADAP TEKANAN DARAH TIKUS *RATTUS NORVEGICUS* YANG
DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA**

Karya Tulis Ilmiah

untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



Oleh:

Alfian Novanda Yosanto

16711038

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2020**

**THE EFFECT OF GIVING “SIKEPEL” SINBIOTIK DRINK OF KEPEL FRUIT
ON BLOOD PREASURE OF RAT *RATTUS NORVEGICUS* INDUCED-
HYPERLIPIDEMIA**

Scientific Writing

As a Part of Requirements to Obtain
Medical Scholar Degree

Undergraduate Program in Medicine



By:

Alfian Novanda Yosanto

16711038

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2020**

LEMBAR PENGESAHAN
KARYA TULIS ILMIAH

PENGARUH PEMBERIAN “SIKEPEL” MINUMAN SINBIOTIK SARI BUAH
KEPELTERHADAP TEKANAN DARAH TIKUS *RATTUS NORVEGICUS* YANG
DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA

Disusun dan diajukan oleh:

Alfian Novanda Yosanto

16711038

Telah diseminarkan tanggal: 30 April 2020

Dan telah disetujui oleh:


Penguji

Pembimbing


dr. Rokhima Lusiantari, M.Sc
NIK 097110479


dr. Nur Aisyah Jamil, M.Sc
NIK 097110102

Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana


dr. Umatul Khoiriyah, M.Med.Ed. PhD
NIK 047110101

Disahkan oleh:

Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK
NIK 017110102

Halaman Judul.....	i
Lembar Persetujuan	iii
Daftar Isi	iv
Daftar Gambar	vi
Daftar Tabel.....	vii
Daftar Lampiran	viii
Halaman Pernyataan	ix
Kata Pengantar	x
Intisari	xi
Abstrak	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Keaslian Penelitian	3
1.5. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Telaah Pustaka	5
2.1.1. Hiperlipidemia	5
2.1.2. Hubungan Hiperlipidemia dengan Tekanan Darah	6
2.1.3. Sinbiotik	7
2.1.4. Tanaman Kepel (<i>Stelechocarpus burahol</i>)	8
2.2. Kerangka Teori.....	10
2.3. Kerangka Konsep Penelitian	10
BAB III METODE PENELITIAN	11
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	11
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	11
3.3. Populasi dan Subjek Penelitian	11
3.4. Variabel Penelitian	12
3.5. Definisi Operasional	13
3.6. Instrumen Penelitian.....	13
3.7. Alur Penelitian	14
3.8. Rencana Analisis Data	15
3.9. Etika Penelitian	15
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	16

4.1. Hasil	16
4.2. Pembahasan	20
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	26
5.1. Simpulan	26
5.2. Saran	26
DAFTAR PUSTAKA.....	27



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Morfologi Tanaman Kepel.....	9
Gambar 2. Kerangka Teori	10
Gambar 3. Kerangka Konsep.....	10
Gambar 4. Perubahan Tekanan Darah Sistol Tikus Sebelum dan Setelah Intervensi Minumas Sinbiotik.....	19
Gambar 5. Perubahan Tekanan Darah Diastol Tikus Sebelum dan Setelah Intervensi Minumas Sinbiotik.....	19
Gambar 6. Regulasi Tekanan Darah oleh Sistem RAA dan Kallikrein-kinin Pathway	24



DAFTAR TABEL

Tabel. 1 Keaslian Penulisan	3
Tabel. 2 Tipe-Tipe Hiperlipidemia Primer.....	5
Tabel. 3 Hasil Pengukuran Profil Lipid setelah Induksi Diet Tinggi Lemak	18
Tabel. 4 Hasil Pengukuran Tekanan Darah Tikus sebelum Intervensi Minuman Sinbiotik	18
Tabel. 5 Hasil Pengukuran Tekanan Darah Tikus Setelah 2 Minggu Intervensi Minuman Sinbiotik.....	18
Tabel. 6 Hasil Pengukuran Tekanan Darah Tikus Setelah 4 Minggu Intervensi Minuman Sinbiotik.....	19



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis SPSS 21



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 18 April 2020



Alfian Novanda Yosanto

Kata Pengantar

Dengan mengucapkan Alhamdulillahirrokhmanirrokhim, segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT, karena berkat petunjuk, rahmat dan karunia-Nya penyusunan skripsi yang berjudul “PENGARUH PEMBERIAN “SIKEPEL” MINUMAN SINBIOTIK SARI BUAH KEPEL TERHADAP TEKanan DARAH TIKUS *RATTUS NORVEGICUS* YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA” ini dapat diselesaikan guna memenuhi sebagian salah satu persyaratan dalam memperoleh derajat sarjana kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.

Perjalanan panjang telah penulis lalui dalam rangka perampungan penulisan skripsi ini. Banyak hambatan yang dihadapi dalam penyusunannya, namun berkat kehendak-Nyalah serta dukungan dari berbagai pihak, sehingga penulis berhasil menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, dengan penuh kerendahan hati, pada kesempatan ini patutlah kiranya penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Kedua orang tua tercinta, Ayahanda Djoko Santoso, S.H dan Ibunda Sri Handayani Carutwati yang telah berjuang dengan sangat keras dan mendukung Anandamu ini yang sarat akan kelemahan dan kekurangan untuk menggapai mimpi-mimpinya.
2. Ibu dr. Nur Aisyah Jamil, M.Sc selaku dosen pembimbing. Terimakasih yang luar biasa untuk jasa Ibu yang sangat luar biasa. Dengan kesibukan yang sangat banyak, Ibu tak pernah lelah mendengar keluh kesah dan selalu memberikan solusi dan bimbingan yang luar biasa hingga rampungnya penyusunan skripsi ini. Penulis juga memohon maaf atas segala kekuarangan dan kesalahan yang penulis lakukan.
3. Ibu dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan seluruh Dosen dan tenaga pendidik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah membantu penulis selama menempuh pendidikan prelinik ini.
4. Akbar Ridho Yosanto, Kakakku satu-satunya yang penulis yakini doamu menjadi salah satu unsur yang terlibat hingga penulis sampai pada titik ini. Terimakasih pula telah menjadi tempat meminta bantuan perduniawian semasa kuliah penulis.

5. TIM SIKEPEL. Terimakasih atas dukungan kalian yang begitu luar biasa, yang telah menemani penelitian ini selama dua bulan. Terkhusus untuk Odel yang telah menemani lebaran 2019 bersama tikus-tikus dan masih banyak lagi serta Naufal Arif atas segala pengorbananmu sebagai salah satu tangan kanan penulis dalam penelitian ini.
6. Para laboran Laboratorium FK UII (Mbak Dita, Mbak Lina, Pak Afif, Mas Angkit) yang telah membantu penelitian ini hingga selesai. Juga teruntuk Bapak-Bapak *Security* laboratorium yang telah menemani dan membuka kunci lab ketika TIM SIKEPEL piket.
7. Para Sahabat yang telah memberikan kebersamaan dan dukungan apapun itu bentuknya.
8. Para teman sejawat FK UII 2016 yang telah sama-sama berjuang dan memberikan motivasi dalam menyelesaikan studi preklinik.



Intisari

Latar belakang: Terdapat hubungan yang erat antara hiperlipidemia dengan kejadian hipertensi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa agen hipolipidemik juga memberikan dampak baik pada tekanan darah. Pemberian sinbiotik terbukti aman dan efektif untuk dijadikan terapi non-farmakologi kasus hiperlipidemia. "SIKEPEL" merupakan inovasi minuman sinbiotik sari buah kepel dengan isolat *Lactobacillus plantarum* dan *Lactobacillus casei* yang berpotensi untuk dijadikan agen hipolipidemik berbasis non-farmakologi. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian "SIKEPEL" terhadap tekanan darah tikus yang diinduksi hiperlipidemia. **Metode:** studi ini merupakan penelitian ekperimental dengan desain *pretest and posttest randomized group control*. Setelah masa aklimatisasi selama satu minggu, tikus-tikus dibagi kedalam lima kelompok yaitu: normal, kontrol negatif (K-), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), perlakuan 3(P3). Kemudian semua tikus kecuali kelompok normal diinduksi hiperlipidemia dengan menggunakan diet tinggi lemak selama empat minggu. Tikus yang telah mengalami hiperlipidemia kemudian diberikan intervensi "SIKEPEL" dengan variasi volum intervensi (1,2; 1,8; 2,4) mL/hari selama empat minggu. Pengukuran tekanan darah dilakukan pada sebelum intervensi, dua minggu dan empat minggu setelah intervensi. **Hasil:** Pretest sistol/diastol (mmHg) masing-masing kelompok: Normal ($128,40 \pm 28,74 / 84,80 \pm 15,43$), K- ($121,60 \pm 26,97 / 102,40 \pm 31,95$), P1 ($111,60 \pm 10,94 / 82,20 \pm 21,16$), P2 ($127,80 \pm 28,14 / 89,60 \pm 41,24$), P3 ($112,80 \pm 6,68 / 74,00 \pm 7,48$). Hasil posttest 1 menunjukkan: Normal ($124,80 \pm 5,02 / 89,40 \pm 12,86$), K- ($135,40 \pm 33,60 / 80,20 \pm 11,84$), P1 ($115,40 \pm 22,30 / 87,20 \pm 30,91$), P2 ($116,60 \pm 20,98 / 86,80 \pm 16,87$), P3 ($96,20 \pm 10,43 / 69,00 \pm 14,89$). Hasil posttes 2 menunjukkan: Normal ($105,40 \pm 14,39 / 84,60 \pm 17,84$), K- ($107,40 \pm 21,43 / 71,00 \pm 13,67$), P1 ($97,40 \pm 11,71 / 75,60 \pm 14,79$), P2 ($90,00 \pm 9,77 / 67,80 \pm 13,81$), P3 ($90,80 \pm 17,25 / 89,60 \pm 8,38$). Terdapat beda signifikan intra-kelompok setelah 2 minggu intervensi pada kelompok P3 dan setelah empat minggu intervensi pada kelompok P2 dan P3 dengan tanpa perbedaan yang signifikan antar kelompok disetiap pengukuran. **Kesimpulan:** "SIKEPEL" dapat memberikan efek penurunan tekanan darah sistol dan diastol tikus yang diinduksi hiperlipidemia.

Kata kunci: *Hiperlipidemia, Kepel, Lactobacillus, Sinbiotik, tekanan darah*

Abstract:

Background: There is a close relationship between hyperlipidemia and hypertension. Several studies have shown that hypolipidemic agents also have a good effect on blood pressure. The administration of synbiotics has proven to be safe and effective as a non-pharmacological therapy for hyperlipidemia cases. "SIKEPEL" is a synbiotic innovation of Kepel juice extract with isolates of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus casei* which has the potential to be used as a non-pharmacological hypolipidemic agent. **Objective:** To determine the effect of giving "SIKEPEL" to the blood pressure of rats induced-hyperlipidemia. **Method:** this study utilized experimental method with a pretest and posttest randomized control group design. After a one-week acclimatization period, the rats were divided into five groups: normal, negative control (K-), treatment 1 (P1), treatment 2 (P2), treatment 3 (P3). Then all mice except the normal group were induced hyperlipidemia using a high-fat diet for four weeks. Then, the hyperlipidemic-rat were given the "SIKEPEL" intervention with variations in the volume of intervention (1.2; 1.8; 2.4) mL / day for four weeks. Blood pressure measurements were made before the intervention, two weeks and four weeks after the intervention. **Results:** Pretest systole/diastole (mmHg) of each group: Normal ($128.40 \pm 28.74 / 84.80 \pm 15.43$), K- ($121.60 \pm 26.97 / 102.40 \pm 31, 95$), P1 ($111.60 \pm 10.94 / 82.20 \pm 21.16$), P2 ($127.80 \pm 28.14 / 89.60 \pm 41.24$), P3 ($112.80 \pm 6.68 / 74.00 \pm 7.48$). The posttest 1 results showed: Normal ($124.80 \pm 5.02 / 89.40 \pm 12.86$), K- ($135.40 \pm 33.60 / 80.20 \pm 11.84$), P1 ($115.40 \pm 22.30 / 87.20 \pm 30.91$), P2 ($116.60 \pm 20.98 / 86.80 \pm 16.87$), P3 ($96.20 \pm 10.43 / 69.00 \pm 14.89$). Posttest 2 results showed: Normal ($105.40 \pm 14.39 / 84.60 \pm 17.84$), K- ($107.40 \pm 21.43 / 71.00 \pm 13.67$), P1 ($97.40 \pm 11.71 / 75.60 \pm 14.79$), P2 ($90.00 \pm 9.77 / 67.80 \pm 13.81$), P3 ($90.80 \pm 17.25 / 89.60 \pm 8.38$). There were significant intra-group differences after 2 weeks of intervention in the P3 group and after four weeks of intervention in the P2 and P3 groups with no significant differences between groups in each measurement. **Conclusion:** "SIKEPEL" can provide a systolic and diastolic blood pressure reduction effect in rats induced-hyperlipidemia.

Keywords: Blood pressure Hyperlipidemia, Kepel, *Lactobacillus*, Synbiotics

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit tidak menular menjadi masalah kesehatan utama dunia saat ini. Setidaknya pada tahun 2016 penyakit tidak menular menyebabkan angka kematian hingga mencapai 41 juta kasus dari total 57 juta kasus kematian di dunia. Penyakit kardiovaskular menyumbang angka kematian terbesar dengan presentase 31% (Skolnik, 2018). Dislipidemia menjadi penyebab utama dari penyakit kardiovaskuler seperti hipertensi, strok, dan penyakit jantung koroner (Otsuka *et al.*, 2015). Dari data *World Health Organization* (WHO) satu dari empat pria dan satu dari lima wanita dengan usia ≥ 18 tahun mengalami hipertensi. Tanpa adanya penanganan serius mulai dari sekarang, angka kejadian ini diproyeksikan akan terus meningkat setiap tahunnya (Skolnik, 2018).

Terdapat hubungan yang erat antara hiperlipidemia dengan kejadian hipertensi. Dari penelitian yang dilakukan oleh Otsuka *et al* menunjukkan bahwa seseorang yang memiliki kadar kolesterol total (TC) ≥ 222 mg/dL memiliki resiko mengalami hipertensi yang signifikan (Otsuka *et al.*, 2015). Selanjutnya, penelitian yang dilakukan oleh Krishna *et al* menyebutkan bahwa terdapat perbedaan signifikan mengenai kadar TC, rasio TC/HDL, dan rasio LDL/HDL antara sampel obesitas yang mengalami hipertensi dengan sampel obesitas yang tidak mengalami hipertensi (Murali Krishna, Kumar Vasa dan Deepika Ponnuru, 2016). Penelitian yang dilakukan Choudhury *et al* juga menunjukkan hubungan yang kuat antara dislipidemia dengan hipertensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada pasien hipertensi memiliki kadar TC, trigliserida (TG), dan LDL yang signifikan lebih tinggi dibanding dengan pasien normotensi (Choudhury *et al.*, 2014).

Melihat pentingnya untuk dilakukan penanganan terhadap kasus penyakit tidak menular secara global, *United Nation* (UN) memasukkan pencegahan, pengobatan, dan promosi kesehatan terkait penyakit tidak menular ke dalam salah satu tujuan *Sustainable Development Goals* (SDGs). Dalam tujuan tersebut, ditargetkan terjadi penurunan mortalitas hingga 1/3 dari angka kejadian pada tahun 2015 atau sejak pertama kali SDGs digaungkan (Bennett *et al.*, 2018).

Tatalaksana hiperlipidemia dapat berupa intervensi farmakologis dan non-farmakologis. Statin menjadi pilihan obat antidislipidemia yang pertama

dan utama dalam intervensi farmakologis. Intervensi non farmakologis dalam tatalaksana hiperlipidemia yang dapat diberikan berupa mengurangi asupan lemak jenuh, mengurangi asupan karbohidrat dan alkohol, menghentikan merokok, serta meningkatkan asupan serat dan aktivitas fisik (Erwinanto, 2017). Beberapa efek samping yang ditimbulkan dari statin sebagai pilihan pertama dan utama dalam intervensi farmakologi seperti timbulnya rhabdomyolisis, gangguan fungsi ginjal dan hepar, hingga meningkatkan risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 membuat perlu untuk dipertimbangkan selalu pemberian intervensi non-farmakologis (Ward, Watts dan Eckel, 2019).

Penelitian-penelitian terkini telah banyak yang menyebutkan bahwa pemberian sinbiotik yang terdiri dari probiotik dan prebiotik terbukti mampu memperbaiki profil lipid darah. Berdasarkan *systematic review* dan *meta-analysis* dari Hadi *et al* menyebutkan bahwa dari 8 *randomized controlled trial* (RCT) yang pernah dilakukan dapat disimpulkan bahwa administrasi sinbiotik dapat memperbaiki profil lipid pada pasien *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Hadi *et al.*, 2018). Selanjutnya pemberian probiotik *Lactobacillus sp* dapat menurunkan kadar TC dan LDL secara signifikan (Wu *et al.*, 2017).

Kandungan antioksidan, vitamin, dan serat pada tanaman berpotensi sebagai agen hipolipidemik berbasis herbal (M. Bahmani *et al.*, 2015). Penurunan kadar lipid sebagai akibat terapi agen hipolipidemik juga berkorelasi dengan peningkatan fungsi endotel yang menyebabkan terjadinya perbaikan tekanan darah (Cifkova, 2014). Buah Kepel merupakan buah yang kaya akan antioksidan berupa flavonoid dan saponin yang berpotensi sebagai agen antidislipidemia (Diniatik, 2015). Akan tetapi, tanaman yang dinobatkan sebagai tanaman penciri Daerah Istimewa Yogyakarta ini belum banyak dimanfaatkan dan memiliki nilai ekonomis yang sangat rendah (Hatmi and Widayanti, 2014).

1.2 Perumusan Masalah

1.2.1 Apakah pengaruh “SIKEPEL” terhadap tekanan darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperlipidemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Mengetahui apakah “SIKEPEL” terhadap tekanan darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperlipidemia.

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Judul Penelitian	Kesamaan	Perbedaan
Pengaruh Ekstrak Daun Kepek (<i>Stelechocarpus burahol</i> (Blume) Hook.f & Thomson) terhadap Kadar SGPT Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) yang Diinduksi Parasetamol (Gunawan, C. A, 2016)	Menggunakan Kepek sebagai bahan intervensi	Tujuan penelitian yg akan dilakukan guna mengetahui efek minuman SIKEPEL terhadap tekanan darah tikus yang diinduksi hiperlipidemia
Probiotik Blunt the Anti-Hypertensive Effect of Blueberry Feeding in Hypertensive Rats without Altering Hippuric Acid Production (Cynthia, 2015)	Meenggunakan Probiotik sebagai agen anti-Antihipertensi	Penelitian ini menggunakan Sinbiotik
Antihypertensive effects of probiotics Lactobacillus strains in spontaneously hypertensive rat (Gomez-Guzman 2015)	Menguji disfungsi endotel pada tikus yang mengalami peningkatan kadar asam urat	Keadaan hewan coba pada penelitian yang akan dilakukan yaitu tikus yang diinduksi hyperlipidemia.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat teoritis

- Menambah khazanah keilmuan mengenai efek pangan fungsional berbasis buah kepek terhadap tekanan darah.
- Menjadi rujukan penelitian-penelitian berikutnya mengenai agen hipolipidemik-antihipertensif berbasis herbal lokal

1.5.2. Manfaat Praktis

- a. Memberikan inovasi baru mengenai tatalaksana non-farmakologis kasus hiperlipidemia-hipertensi berbasis herbal lokal.
- b. Membantu meningkatkan pemanfaatan buah kepel (*Stelechocarpus burahol*) mengingat pemanfaatan dan nilai ekonominya di masyarakat masih rendah.
- c. Membantu menurunkan insidensi dan prevalensi hiperlipidemia dan hipertensi.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1 Hiperlipidemia

Hiperlipidemia merupakan suatu kondisi dalam tubuh yang ditandai terjadinya peningkatan lipid dalam darah (Nelson, 2013). Komponen lipid yang meningkat pada kondisi hiperlipidemia meliputi kolesterol dan atau trigliserida (Verma, 2017). Suatu istilah yang juga dapat mendefinisikan kondisi tersebut yaitu dislipidemia, yang didefinisikan sebagai suatu kondisi yang ditandai dengan meningkatnya low density lipoprotein (LDL), trigliserida (TG), dan total kolesterol (TC) serta disertai dengan rendahnya kadar high density lipoprotein (HDL) (Okorocho dan Ogah, 2015).

Hiperlipidemia dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok tergantung pada jenis pengklasifikasiannya. Berdasarkan abnormalitas komponen lipid yang terjadi dapat berupa hiperkolesterolemia dan atau hipertrigliseridemia. Berdasarkan penyebab fundamentalnya, hiperlipidemia dapat dibagi menjadi hiperlipidemia familial dan hiperlipidemia dapatan (Verma, 2017). Hiperlipidemia familial atau bisa juga disebut sebagai hiperlipidemia primer disebabkan karena masalah genetik, dapat berupa defek monogenik ataupun poligenik yang menyebabkan perubahan pada pola makan serta aktivitas fisik (Okorocho and -Ogah, 2015). Berikut ini merupakan beberapa tipe hiperlipidemia primer (tabel 1):

Tabel 2. Tipe-Tipe Hiperlipidemia Primer (Okorocho dan Ogah, 2015)

Tipe	Kelainan	Penyebab	Komponen Lipid yang Meningkat
I	<i>Familial lipoprotein lipase deficiency</i>	Genetik	Kilomikron
Ila	<i>Familial hypercholesterolemia</i>	Genetik	LDL
Ilb	<i>Polygenic hypercholesterolemia</i>	Multifaktor	LDL
III	<i>Familial disbetalipoproteinemia</i>	Genetik	IDL, Kilomikron remnan
IV	<i>Hipertriglyseridemia</i>	Multifaktor Genetik	VLDL
V	<i>Familial combined hiperlipidemia</i>	Genetik	VLDL, LDL

Untuk hiperlipidemia dapatan dapat berupa hiperlipidemia sekunder yang disebabkan oleh penyakit lain seperti, sindrom nefritis, diabetes melitus, konsumsi alkohol dalam jangka waktu lama, penggunaan kortokosteroid, dan alat kontrasepsi oral (Okorochoa and -Ogah, 2015). Selain itu, gaya hidup yang tidak sehat seperti asupan kalori berlebih dan juga kurangnya aktivitas fisik dapat memicu terjadinya hiperlipidemia dapatan (Verma, 2017).

2.1.2 Hubungan Hiperlipidemia dengan Tekanan Darah

Hiperlipidemia merupakan faktor penyebab utama penyakit kardiovaskular. Telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan kuat antara hiperlipidemia dan kenaikan tekanan darah. Dalam dunia klinisi, koeksistensi hipertensi dan hiperlipidemia juga sering dijumpai pada praktik sehari-hari (Otsuka *et al.*, 2015). Dari berbagai studi epidemiologi yang pernah dilakukan menyebutkan bahwa angka kejadian koeksistensi hiperlipidemia dengan hipertensi mencapai presentase 15%-30% (Gulati *et al.*, 2012).

Kejadian koeksistensi hiperlipidemia dan hipertensi didasari oleh multimekanisme yang terjadi pada tingkat sel endotelial pembuluh darah. Keadaan hiperlipidemia dapat memicu terjadinya peningkatan stres oksidatif yang dapat menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel ini ditandai dengan peningkatan sintesis kolagen dan fibronektin, penurunan produksi nitrit oksida (NO), serta peningkatan permeabilitas pembuluh darah terhadap lipoprotein (Gulati *et al.*, 2012). Selain itu, peningkatan kadar lipid dalam darah juga dapat memengaruhi aktivitas sistem renin-angiotensin, dominansi sistem saraf simpatis, dan menyebabkan terganggunya homeostasis sodium dan cairan (Ademolu, 2017). Selanjutnya, hiperlipidemia juga dapat menyebabkan menurunnya sensitivitas baroreseptor dalam pembuluh darah terhadap tekanan yang ada pada lumen pembuluh darah. Semua perubahan biologis tersebut dapat menyebabkan peningkatan *heart rate*, penurunan diameter dan elastisitas vaskular, peningkatan resistensi perifer yang berujung pada peningkatan tekanan darah (Otsuka *et al.*, 2015).

2.1.3 Sinbiotik

Sinbiotik merupakan suatu bentuk pangan fungsional yang terdiri dari dua komponen, yaitu probiotik dan prebiotik. Probiotik didefinisikan sebagai

bakteri yang apabila dikonsumsi maka dapat memberikan dampak baik bagi kesehatan manusia. Berbagai macam probiotik yang diantaranya adalah *Lactobacillus sp*, *Bifidobacterium sp*, dan *Eubacterium sp* (Markowiak dan Slizewska, 2017). Dari penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa pemberian kombinasi dari berbagai jenis probiotik terbukti memberikan dampak yang jauh lebih baik dibandingkan dengan hanya pemberian satu jenis bakteri (Jeong *et al.*, 2015). Selanjutnya, prebiotik didefinisikan sebagai segala bentuk pangan yang tidak dapat dicerna secara alami oleh tubuh manusia namun dapat dijadikan sebagai sumber makanan oleh bakteri baik dalam usus manusia termasuk probiotik. Umumnya probiotik merupakan serat pangan alami berupa oligosakarida seperti rafinosa, inulin, galaktooligosakarida, dan frukto oligosakarida (FOS). Keberadaan senyawa-senyawa tersebut terbukti memiliki kemampuan untuk membantu meningkatkan kuantitas dan kualitas bakteri-bakteri komensal di dalam usus manusia. Kombinasi dari probiotik dan prebiotik yang selanjutnya disebut sebagai sinbiotik dengan demikian dinilai memiliki nilai fungsi yang jauh lebih baik dibandingkan dengan pemberian probiotik atau prebiotik secara terpisah (Markowiak dan Slizewska, 2017).

Keberadaan probiotik yang merupakan komponen dari sinbiotik sangat penting di dalam usus manusia sebagai agen proteksi lini pertama dalam sistem imun intestinal. Selain memiliki efek proteksi di dalam usus dari berbagai agen eksogen, probiotik juga dapat memberikan efek-efek yang baik bagi kesehatan seperti meningkatkan integritas sel usus, menghambat infeksi virus dan bakteri patogen, memperbaiki fungsi neurologis sistem saraf pusat, menurunkan kadar gula darah dan menurunkan kadar lipid dalam darah (Wang *et al.*, 2017).

Banyak sekali manfaat sinbiotik bagi kesehatan manusia terutama dalam menurunkan kadar lipid dalam tubuh. Peran penting tersebut dapat terjadi karena sinbiotik dapat memodulasi sistem enterohepatik. Sinbiotik dapat menghambat absorpsi lipid di dalam usus dan meningkatkan sekresi garam empedu ke usus halus (Jia, Xie dan Jia, 2018). Mekanisme dari proses tersebut yaitu dikarenakan sinbiotik melalui komponen probiotiknya dapat meningkatkan aktivitas enzim bile salt hydrolase (BSH). Enzim BSH ini berfungsi untuk menghidrolisis asam glikodeoksikolik terkonjugasi dan asam taurodeoksikolik menjadi bentuk tak terkonjugasi (Anandharaj, Sivasankari

and Rani, 2014). Selanjutnya, untuk fungsi meningkat kan sekresi garam empedu ke intestinal dikarenakan adanya komponen prebiotik yang sejatinya merupakan serat pangan (Abbasalizad, Parvin dan Nazli, 2019).

Turunnya kadar lipid dalam tubuh ini kemudian juga berkorelasi dengan perbaikan tekanan darah. Selain itu, mekanisme lain yang mendasari sinbiotik sebagai agen penurun tekanan darah yaitu sinbiotik dapat memperbaiki fungsi sel endotel dengan meningkatkan aktivitas *nitric oxide*, produksi *short chain fatty acid* (Cifkova, 2014).

2.1.4 Tanaman Kepel (*Stelechocarpus burahol*)

Kepel atau burahol atau kecindul (Jawa) atau turalak (Sunda) memiliki nama latin *Stelechocarpus burahol*. Secara taksonomi, tanaman ini diklasifikasi sebagai berikut:

Kindom : Plantae
 Subkingdom : Viridaeplantae
 Infrakingdom : Streptophyta
 Division : Tracheophyta
 Subdivision : Spermatophytina
 Infradivision : Angiospermae
 Class : Magnoliopsida
 Superordo : Magnolianaes
 Ordo : Magnoliales
 Famili : Annonaceae
 Genus : *Stelechocarpus* Hook. f. & Thomson
 Species : *S. burahol* (Blume) Hook. f. & Thomson–burahol

Tinggi pohon kepel bisa mencapai hingga 25 meter. Batang pohon kepel berwarna coklat-kelabu tua hingga hitam dengan diameter bisa mencapai 40 sentimeter. Daun pohon kepel berwarna hijau gelap, berbentuk lanset, tidak berbulu, dan panjang tangkainya mencapai 1,5 sentimeter. Buah kepel berwarna kecoklatan seperti buah sawo, berbentuk bulat seperti kepalan tangan. Bentuknya yang menyerupai kepalan tangan inilah yang kemudian dijadikan dasar penaman buah kepel, khususnya daerah Jawa (Hatmi dan Widyayanti, 2014).



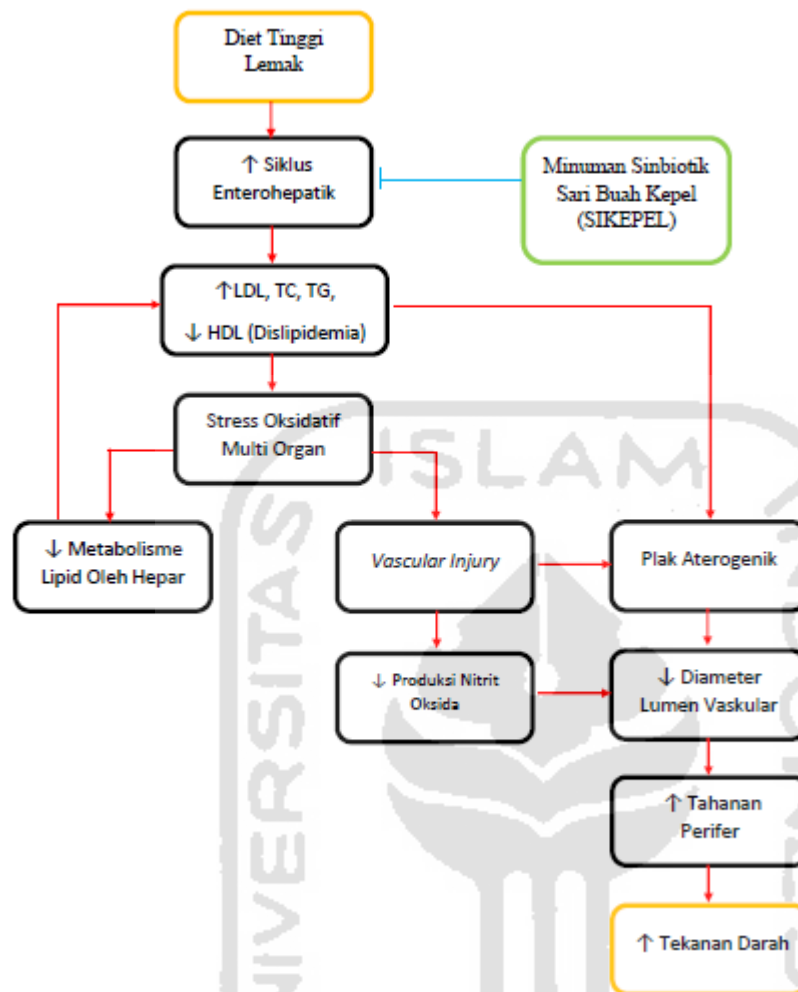
Gambar 1. Morfologi Tanaman Kepel (Hatmi, 2014)

Sebenarnya, distribusi tanaman kepel melingkupi kawasan Asia Tenggara dan Australia. Akan tetapi dikarenakan jaman dahulu tanaman ini amat lekat dengan budaya kehidupan keraton Yogyakarta, maka kepel dinobatkan sebagai tanaman penciri Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY). Tanaman kepel termasuk tanaman yang langka dan statusnya masuk ke dalam kategori CD (*Conservation Dependent*) yang berarti keberadaan tanaman kepel saat ini bergantung pada tindakan konservasi yang dilakukan. Apabila dilakukan konservasi maka populasi tanaman kepel dapat meningkat dan apabila tidak dilakukan konservasi maka kategori tanaman kepel dapat meningkat menjadi rawan (Haryjanto, 2012).

Jaman dahulu, tanaman kepel dimanfaatkan oleh kaum bangsawan putri keraton Yogyakarta sebagai penghilang bau badan dan pencegah kehamilan. Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa buah kepel mengandung berbagai zat aktif fitokimia berupa antioksidan, cyclooxygenase-2 inhibitor, anti-hiperurisemik, dan anti-hiperlipidemia (Hatmi dan Widayanti, 2014; (Diniatik, 2015).

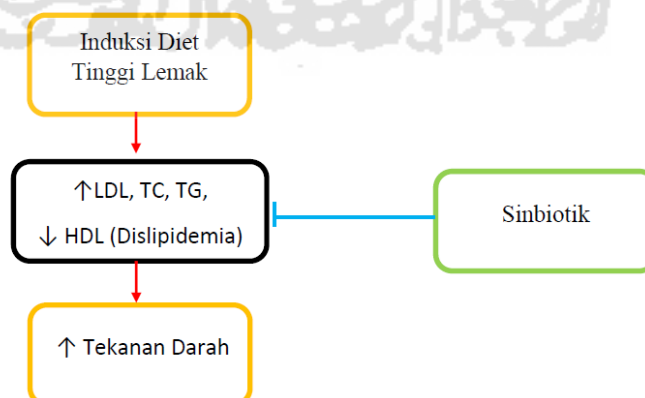
Selain memiliki kandungan flavonoid yang melimpah, buah kepel juga mengandung banyak serat pangan. Serat merupakan suatu unsur pangan yang tidak dapat dicerna di dalam sistem pencernaan (Purba, 2011). Akan tetapi, adanya serat di dalam usus dapat difermentasi oleh bakteri komnesal di dalam usus dan dijadikan sebagai sumber pangan dalam melakukan metabolisme bakteri komensal. Dengan demikian, besar potensi buah kepel untuk dijadikan sebagai agen prebiotik (Holscher, 2017).

2.2. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.3 Kerangka Konsep

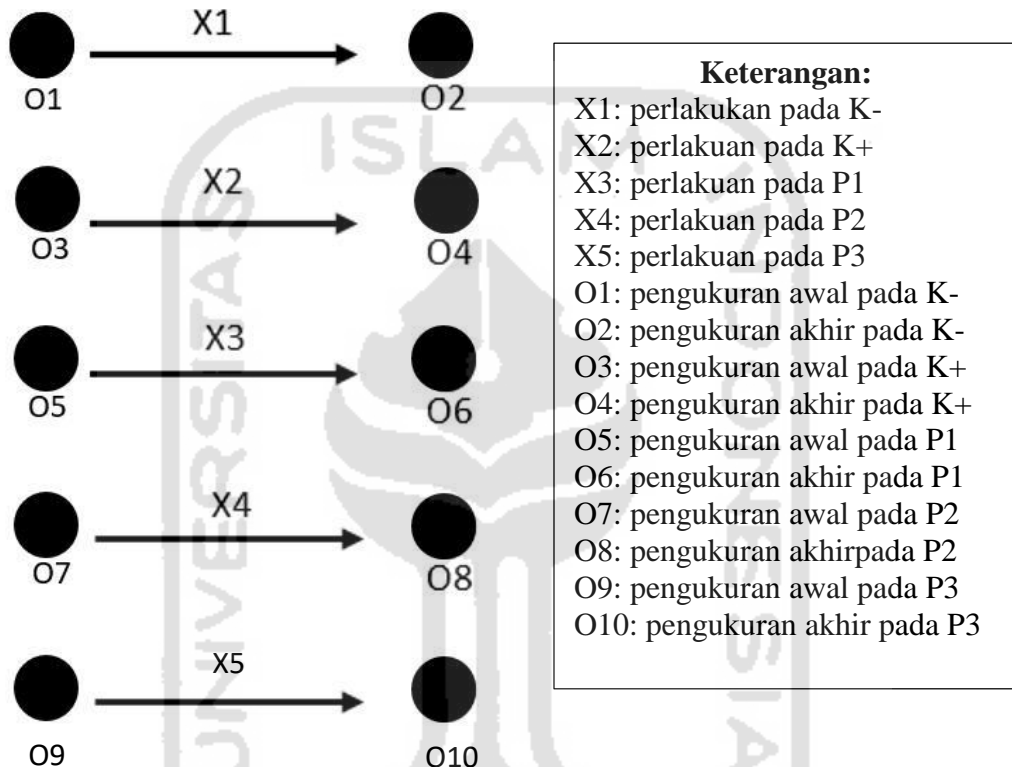


Gambar 3. Kerangka Konsep

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Desain yang digunakan dalam penelitian eksperimental ini, yaitu *pretest and posttest randomized group control*. Dalam desain tersebut, rancangan perlakuan kepada subyek penelitian adalah sebagai berikut:



3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan Pusat Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada pada bulan April-Juli 2019.

3.3. Populasi dan Subyek Penelitian

3.3.1. Batasan Populasi

Subyek penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus novergicus*)

dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

a. Kriteria inklusi:

1. Jenis kelamin jantan
2. Berat 180-220 gram
3. Sehat
4. Usia 8-10 minggu (dewasa)

b. Kriteria eksklusi:

1. Tikus mengalami perubahan fisik yang dinilai tikus mengalami suatu penyakit.
2. Tikus tidak mengalami hiperlidemia setelah induksi diet tinggi lemak.

Estimasi jumlah sampel minimal yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada rumus besar sampel Federer (1967). Adapun rumus jumlah sampel minimal menurut Federer (1967) adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} (t-1)(n-1) &\geq 15 && \text{Keterangan:} \\ (t-1)(n-1) &\geq 15 && t = \text{banyaknya kelompok pada penelitian} \\ 4n-4 &\geq 15 && n = \text{banyaknya sampel tiap kelompok} \\ 4n &\geq 19 \\ n &\geq \\ 4,75 \end{aligned}$$

Dengan mempertimbangkan resiko drop out, maka setiap ditambahkan hewan coba sebanyak 10% atau sama dengan 1 ekor hewan coba di setiap kelompok. Berdasarkan perhitungan tersebut, jumlah tikus yang digunakan untuk tiap kelompok yaitu sebanyak 6 ekor dan terdapat 5 kelompok perlakuan sehingga total sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 30 ekor tikus.

3.4. Variabel Penelitian

3.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas (*independent variable*) pada penelitian ini yaitu berupa variasi dosis minuman sinbiotik buah kepel yang diberikan. Pada masing-masing kelompok tersebut akan diberikan "SIKEPEL" dengan volume dosis yang berbeda yaitu 1,2 ml/200 gr BB, 1,8 ml/200 gr BB, dan 2,4 ml/200 gr BB.

3.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat (*dependent variable*) pada penelitian ini yaitu tekanan darah tikus.

3.4.3. Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini yaitu berupa jumlah makanan tikus yang diberikan sama per ekor per hari yaitu sebanyak 20 gram.

3.5. Definisi Operasional

3.5.1. Minuman Sinbiotik

Minuman sinbiotik sari buah kepel yang dimaksud dalam penelitian ini yaitu, minuman sinbiotik yang ekstrak buah kepel didapatkan dengan metode ekstraksi maserasi.

3.5.2. Profil lipid

Profil lipid dalam penelitian ini merupakan profil lipid serum yang diukur dengan metode kolorimetrik enzimatis menggunakan alat *cholesterol kit* merek DiaSys dalam satuan mg/dL. Profil lipid tikus dikatakan normal dengan kadar HDL = $50 \pm 1,2$, LDL = $73,93 \pm 6,25$, trigliserida = $104,15 \pm 8,82$, dan kolesterol total = $144,76 \pm 4,35$.

3.5.4. Hiperlipidemia

Tikus dikatakan hiperlipidemia ketika memiliki profil lipid melebihi dari kadar normal masing-masing lipid serum.

3.5.5. Tekanan darah

Tekanan darah tikus yang dimaksud dalam penelitian ini yaitu tekanan darah tikus yang diukur dengan menggunakan alat pengukur tekanan darah hewan coba dengan merek Panlab.

3.6. Instrumen Penelitian

Alat ukur yang digunakan dalam penelitian ini digunakan untuk mengukur tekanan darah tikus dengan merek Panlab.

3.7. Alur Penelitian

3.7.1. Persiapan Alat dan Bahan

Alat:

1. Kandang ukuran 30 cm x 40 cm
2. Sonde
3. Sduit
4. Timbangan digital untuk pakan
6. Alat pengukur tekanan darah tikus merek Panlab Havard Apparatus

Bahan:

1. Buah Kepel (*Stelechocarpus burahol*)
2. Tikus putih (*Rattus novergicus*)
3. Kuning telur puyuh
4. Kuning telur bebek
5. Makanan standart tikus

3.7.2. Proses Pembuatan Minuman Sinbiotik Sari Buah Kepel

Pembuatan sari buah kepel dimulai dengan membuat starter awal. Starter awal dibuat dengan cara mengambil 2 ml starter induk masing-masing bakteri lalu tambahkan 8 ml MRS Broth dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Tahap selanjutnya yaitu membuat starter akhir. Ambil 1 mL hasil inkubasi starter awal lalu tambahkan ke 9 mL sari buah kepel yang telah ditambahkan 1% (b/v) susu skim, 3% glukosa. Sari kepel dibuat dengan cara mencampurkan akuades dan ekstrak kepel dengan perbandingan 1:50. Selanjutnya, inkubasi starter akhir selama 24 jam pada suhu 37°C. Langkah berikutnya yaitu mencampurkan starter akhir masing-masing 4 mL ke dalam 90 mL sari kepel yang telah ditambahkan 10 % susu skim dan 3% glukosa. Inkubasi selama 48 jam pada suhu 37°C (Rizal *et al.*, 2016).

3.7.3. Induksi Hiperlipidemia

Induksi hiperlipidemia yang dilakukan pada penelitian ini mengacu pada metode induksi diet tinggi lemak (Rini, 2012) yang dimodifikasi. Induksi hiperlipidemia dilakukan pada semua kelompok kecuali kontrol negatif dengan pemberian pakan tinggi lemak. Diet tinggi lemak terdiri dari campuran kuning telur puyuh, kuning telur bebek, dan pakan standar dengan perbandingan 4 :

4 : 2. Perlakuan ini dilakukan selama empat minggu dengan pemberian pakan tinggi lemak sebanyak 20g/ekor/hari secara ad libitum (Rini, 2012).

3.7.4. Pemberian “SIKEPEL”

Setelah diinduksi untuk menjadi hiperlipidemia, tikus-tikus tersebut akan diberikan perlakuan berupa pemberian “SIKEPEL”. Kelompok tikus yang diberikan perlakuan ini yaitu kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok P3. Dosis minuman sinbiotik buah kepel akan dibedakan menjadi tiga variasi dosis. Dosis I (D1) yaitu sebesar 40 mg /200 gr BB, dosis II (D2) sebesar 60 mg/200 gr BB, dosis III (D3) sebesar 80 mg/200 gr BB (Gunawan, 2016). Dengan konsentrasi ekstrak buah kepel sejumlah 50mg/ml dan berdasarkan rumus perhitungan volume interfensi yang dibutuhkan dari CCRC UGM maka didapatkan volume intervensi sebanyak 0,62 ml untuk D1; 0,92 ml untuk D2; dan 1,2 ml untuk D3. Perlakuan ini dilakukan selama empat minggu dengan diberikan secara per oral menggunakan sonde.

3.7.5. Pengukuran Profil Lipid

Pada penelitian ini akan dilakukan pengukuran profil lipid yang kemudian hasilnya digunakan sebagai parameter dasar keberhasilan ekstrak buah kepel sebagai penurun kadar lipid serum tikus. Serum yang digunakan diambil dari darah melalui vena konjungtiva menggunakan mikrotube. Pengukuran profil lipid akan dilakukan sebanyak tiga kali. Pertama, akan dilakukan pengukuran profil lipid tikus setelah masa aklimatisasi dan sebelum tikus mendapatkan perlakuan apapun. Profil lipid ini digunakan sebagai data baseline. Selanjutnya, pengukuran profil lipid dilakukan setelah induksi hiperlipidemia pada kelompok kontrol positif, P1, P2, dan P3. Profil lipid ini digunakan sebagai midline yang menjadi acuan apakah kriteria inklusi tikus, yaitu hiperlipidemia telah dipenuhi. Tikus yang tidak mencapai keadaan hiperlipidemia pada pengukuran profil lipid kedua ini akan diekslusi dari penelitian. Pengukuran profil lipid yang ketiga dilakukan diakhir penelitian setelah pemberian ekstrak buah kepel selesai dilakukan.

3.7.6. Pengukuran tekanan darah

Pengukuran tekanan darah dilakukan dengan menggunakan metode *tail-cuff*. Pengukuran tekanan darah dilakukan tiga kali. Pengukuran pertama

dilakukan setelah tikus mendapatkan induksi hiperlipidemia selama empat minggu. Pengukuran kedua dilakukan setelah 2 minggu pemberian intervensi minuman sinbiotik selama empat minggu. Terakhir pengukuran tekanan darah ketiga dilakukan setelah 4 minggu intervensi minuman sinbiotik.

3.8. Metode Analisis Data

Signifikansi perbedaan hasil pengukuran tekanan darah pada masing-masing kelompok diketahui dengan menggunakan uji *one-way* ANOVA dengan aplikasi statistik SPSS 25. Sebelum melakukan uji hipotesis, terlebih dahulu dilakukan penilaian distribusi data secara analitik menggunakan Saphiro-Wilk test (jumlah sampel < 50) untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal. Hasil dikatakan data terdistribusi normal apabila $p > 0,05$. Jika data terdistribusi normal, maka uji hipotesis komparatif numerik dinilai menggunakan uji *one-way* ANOVA sedangkan jika uji normalitas data diketahui persebaran data tidak normal, maka dilakukan uji alternatif menggunakan uji Kruskal-Wallis. Selain itu, untuk mengetahui perbedaan sebelum dan setelah intervensi SIKEPEL pada tekanan darah tikus, dilakukan uji *paired T-test*. Hasil dikatakan signifikan apabila nilai $p < 0,05$.

3.9. Etika Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan setelah mendapat *ethical clearance* dari Komissis Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Selain itu, pada penelitian ini tetap menjunjung tinggi etika penelitian yang meliputi: menjaga kebersihan kandang, memastikan hewan coba tidak kekurangan makan dan minum, serta menjagaa kenyamanan hewan coba dalam kandang.

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

Penelitian yang dilakukan telah sesuai dengan etik penelitian sebagaimana mestinya. Hal ini berdasarkan surat keterangan lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor etik 31/ka.Kom.Et/70/KE/V/2019.

4.1.1 Deskripsi Subjek Penelitian

Subjek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan kriteria inklusi; berjenis kelamin jantan, usia 8-10 minggu (dewasa), berat tubuh 180-220 gram, dalam keadaan sehat yang dibuktikan dengan tidak terdapat cacat fisik pada tubuh tikus. Adapun kriteria inklusi penelitian ini meliputi: tikus mengalami perubahan fisik yang dinilai tikus mengalami suatu penyakit serta tikus tidak mengalami hiperlipidemia setelah induksi diet tinggi lemak. Berdasarkan besar rumus sampel Federer dan mempertimbangkan risiko drop out, tikus yang digunakan dalam penelitian ini yaitu sebanyak 30 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok (normal, kontrol negatif, P1, P2, P3). Setelah masa aklimatisasi selama 1 minggu, kelompok normal diberikan pakan standar sebanyak 20 gram/hari, sedangkan pada kelompok P1, P2, dan P3 mendapatkan perlakuan berupa pemberian diet tinggi lemak untuk induksi dislipidemia yang dilakukan selama 4 minggu. Setelah 4 minggu induksi diet tinggi lemak, kemudian dilakukan pengukuran profil lipid tikus untuk memastikan bahwa kelompok K-, P1, P2, P3 telah mengalami dislipidemia (Tabel 3). Selanjutnya, kelompok P1, P2, P3, diberikan intervensi minuman sinbiotik dengan variasi volume intervensi 1,2 ml/hari untuk P1; 1,8 ml/hari untuk P2; dan 2,4 ml/hari untuk P3 selama 4 minggu. Pengukuran tekanan darah dilakukan sebanyak 3 kali, yaitu pada sebelum intervensi minuman sinbiotik, 2 minggu setelah intervensi minuman sinbiotik, dan 4 minggu setelah intervensi.

Tabel 3. Hasil Pengukuran Profil Lipid setelah Induksi Diet Tinggi Lemak

Profil Lipid	Kelompok				
	Normal	K-	P1	P2	P3
TC	94,08 ± 3,74	203,86 ± 7,43	203,71 ± 5,79	204,43 ± 6,78	196,14 ± 6,18
TG	79,36 ± 3,07	159,20 ± 5,08	155,70 ± 2,91	157,29 ± 2,80	154,74 ± 2,21
LDL	25,42 ± 1,56	76,97 ± 2,63	76,53 ± 3,92	78,70 ± 2,22	78,41 ± 3,45
HDL	81,92 ± 1,42	24,11 ± 1,63	25,34 ± 1,61	25,89 ± 1,32	25,20 ± 1,96

Keterangan: TC = Total Kolesterol, TG = Trigliserida, LDL = Low Density Lipoprotein, HDL = High Density Lipoprotein; P value (K-,P1,P2,P3) > 0,05

4.1.2 Hasil Pengukuran Tekanan Darah Tikus Sebelum dan Setelah Intervensi Minuman Sinbiotik

Berikut ini ditampilkan rerata±SD hasil pengukuran tekanan darah tikus sebelum diberikan intervensi minuman sinbiotik (tabel 4), 2 minggu setelah intervensi minuman sinbiotik (tabel 5), dan 4 minggu setelah intervensi minuman sinbiotik (tabel 6). Pengukuran tekanan darah dilakukan dengan metode *tail-cuff* menggunakan alat pengukur tekanan darah hewan coba merek Panlab Havard Apparatus.

Tabel 4. Hasil Pengukuran Tekanan Darah Tikus sebelum Intervensi Minuman Sinbiotik

Tekanan Darah	Kelompok					P-value
	Normal	K-	P1	P2	P3	
Sistol	128,40± 28,74	121,60± 26,97	111,60± 10,94	127,80± 28,14	112,80± 6,68	0,642
Diastol	84,80± 15,43	102,40± 31,95	82,20± 21,16	89,60± 41,24	74,00± 7,48	0,543

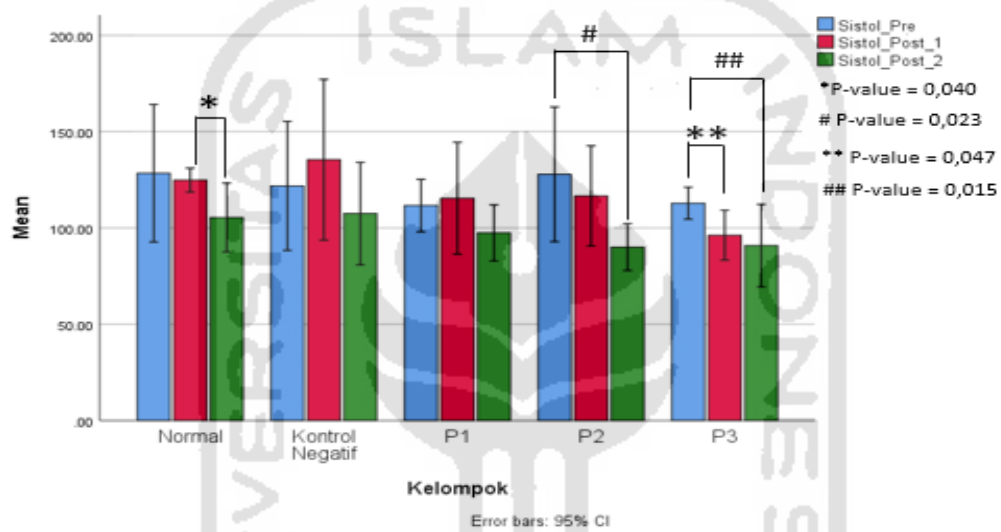
Tabel 5. Hasil Pengukuran Tekanan Darah Tikus Setelah 2 Minggu Intervensi Minuman Sinbiotik

Tekanan Darah	Kelompok					P-value
	Normal	K-	P1	P2	P3	
Sistol	124,80± 5,02	135,40± 33,60	115,40± 22,30	116,60± 20,98	96,20± 10,43	0,093
Diastol	89,40± 12,86	80,20± 11,84	87,20± 30,91	86,80± 16,87	69,00± 14,89	0,443

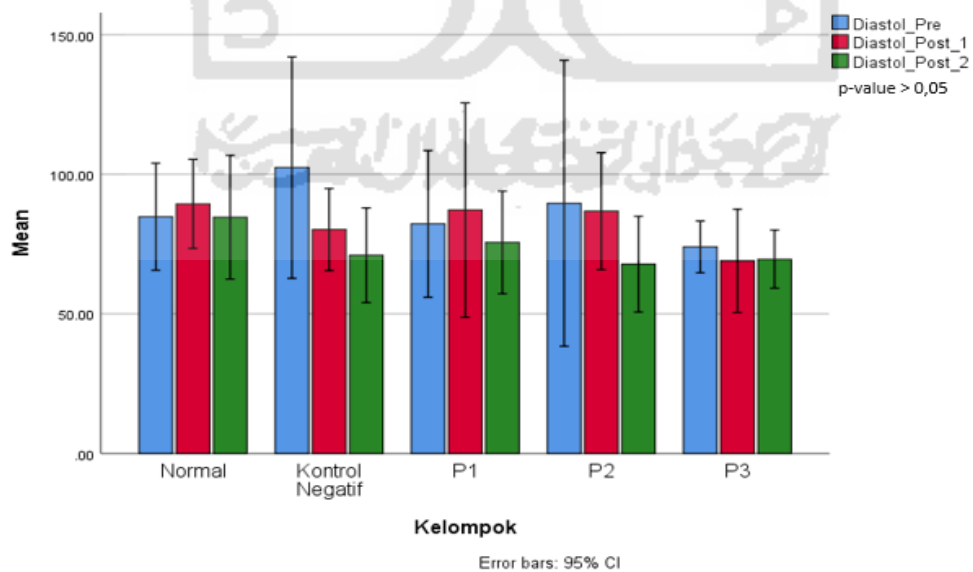
Tabel 6. Hasil Pengukuran Tekanan Darah Tikus Setelah 4 Minggu Intervensi Minuman Sinbiotik

Tekanan Darah	Kelompok					P-value
	Normal	K-	P1	P2	P3	
Sistol	105,40± 14,39	107,40± 21,43	97,40± 11,71	90,00± 9,77	90,80± 17,25	0,285
Diastol	84,60± 17,84	71,00± 13,67	75,60± 14,79	67,80± 13,81	89,60± 8,38	0,362

Untuk mengetahui tren perubahan tekanan darah maka disajikan gambar 4 dan gambar 5 sebagai berikut:



Gambar 4. Perubahan Tekanan Darah Sistol Tikus Sebelum dan Setelah Intervensi Minumas Sinbiotik



Gambar 5. Perubahan Tekanan Darah Diastol Tikus Sebelum dan Setelah Intervensi Minumas Sinbiotik

4.1.3 Analisis Hasil Pengukuran Tekanan Darah

Hasil pengukuran tekanan darah yang telah didapat kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan aplikasi SPSS Statistik 25. Hasil uji normalitas data tekanan darah pada tabel shapiro-wilk menunjukkan bahwa semua data tekanan darah tikus terdistribusi normal ($p > 0,05$). Selanjutnya, karena penelitian ini terdiri dari 5 kelompok tikus dan semua data tekanan darah terdistribusi normal, maka selanjutnya dilakukan uji komparasi antar kelompok menggunakan *one way ANOVA*. Selain itu, *paired sample t-test* juga dilakukan dalam analisis statistik untuk mengetahui perbedaan tekanan darah sebelum dan setelah intervensi minuman sinbiotik.

Dari uji *one way ANOVA* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok pada pengukuran tekanan darah sistol maupun diastol pada pengukuran sebelum intervensi minuman sinbiotik, 2 minggu setelah intervensi minuman sinbiotik, dan 4 minggu setelah intervensi minuman sinbiotik. Hal ini ditunjukkan dengan nilai $p > 0,05$. Dikarenakan uji *one way ANOVA* tidak menunjukkan hasil yang signifikan, maka tidak bisa dilakukan tes *post hoc*.

Kemudian dilakukan uji *paired sample t-test* untuk mengetahui perubahan tekanan darah sistol maupun diastol tikus sebelum diintervensi minuman sinbiotik, 2 minggu setelah intervensi, dan 4 minggu setelah intervensi minuman sinbiotik di setiap kelompoknya. Dari hasil uji *paired sample t-test* didapatkan hasil yang signifikan ditunjukkan dengan *P-value* < 0,05 pada:

- Perbedaan tekanan darah sistol kelompok normal pada pengukuran 2 dengan pengukuran 3 (*p-value* = 0,040)
- Perbedaan tekanan darah sistol kelompok P2 pada pengukuran 1 dengan pengukuran 3 (*p-value* = 0,023)
- Perbedaan tekanan darah sistol kelompok P3 pada pengukuran 1 dengan pengukuran 2 (*p-value* = 0,047) dan pengukuran 1 dan pengukuran 3 (*p-value* = 0,015).

Sementara itu, pada kelompok kontrol negatif maupun perlakuan, tidak ditemukan penurunan tekanan darah sistol maupun diastol yang signifikan secara statistik pada pengukuran tekanan darah sebelum dan sesudah intervensi SIKEPEL.

4.2 Pembahasan

Meskipun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok serta tidak semua hasil T-test pada kelompok intervensi menunjukkan hasil signifikan, namun secara mayoritas, pada semua kelompok intervensi terjadi penurunan tekanan darah sistol kecuali kelompok P1 pada pengukuran 1 dengan pengukuran 2. Hal ini dimungkinkan terjadi stres akibat tikus belum terbiasa dengan perlakuan intervensi dengan metode sonde. Penggunaan sonde untuk intervensi kepada hewan coba dapat menyebabkan injuri pada esofagus dan menimbulkan perubahan psikologis hewan coba yang berkorelasi dengan keadaan stres psikologis (Atcha *et al.*, 2010; Turner *et al.*, 2012).

Namun demikian, dari hasil analisis statistik di atas didapatkan bahwa pemberian minuman sinbiotik ini menghasilkan perbedaan hasil pengukuran tekanan darah sistolik yang signifikan secara statistik hanya ditemukan dari uji T-test di kelompok P2 pada pengukuran 1 dengan pengukuran 3 dan kelompok P3 pada pengukuran 1 dengan pengukuran 2 serta pengukuran 1 dengan pengukuran 3. Dengan demikian, minuman sinbiotik ini dapat memberikan efek terapeutik yang signifikan terhadap penurunan tekanan darah sistolik apabila dengan volume intervensi minimal sebesar 1,8 mL/hari dengan lama intervensi selama empat minggu, atau dengan volume intervensi sebesar 2,4mL/hari dengan lama intervensi dua minggu.

Berdasarkan *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial* yang dilakukan oleh Bahmani *et al.* (2015), konsumsi roti sinbiotik terbukti mampu menurunkan tekanan darah sistolik maupun diastolik pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Penelitian yang melibatkan 81 pasien DMT2 yang dibagi menjadi tiga kelompok (kelompok sinbiotik, probiotik, dan kontrol) ini menggunakan *Lactobacillus sporogenes* sebagai agen probiotik dan inulin sebagai agen prebiotik. Setelah delapan minggu intervensi, terdapat penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok probiotik, sinbiotik maupun kelompok kontrol (F. Bahmani *et al.*, 2015).

Xu *et al.* (2013) mengemukakan bahwa pemberian suplemen sinbiotik *blueberry* dengan isolat probiotik *Lactobacillus plantarum HEAL19* sebanyak 15g/hari juga dapat menurunkan tekanan darah sistolik tikus setelah dua minggu intervensi dibandingkan dengan kelompok tikus hipertensi tanpa

intervensi suplemen sinbiotik. Akan tetapi, setelah empat minggu intervensi, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok (Xu *et al.*, 2013). Sejalan dengan hal tersebut, berdasarkan *randomized double-blind, placebo-controlled trial* pada subyek dengan obesitas, intervensi sinbiotik yang mengandung *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium*, dan inulin selama delapan minggu tidak memberikan efek yang signifikan pada penurunan tekanan darah sistol maupun diastol ($p > 0,05$) (Hadi *et al.*, 2019).

Selanjutnya, berdasarkan *double-blind randomized cross-over controlled clinical trial* yang dilakukan oleh Asemi *et al.* (2017) juga membuktikan potensi sinbiotik dalam menurunkan tekanan darah. Penelitian ini melibatkan 62 pasien DMT2 yang secara *cross over* dimasukkan ke dalam kelompok intervensi (sinbiotik *Lactobacillus sporogenes* dan inulin) dan kelompok kontrol. Setelah enam minggu intervensi terdapat perbedaan yang signifikan tekanan darah sistolik maupun diastol sebelum dan setelah intervensi, namun tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antar kelompok (Asemi *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian Miremadi, Sherkat, dan Stojanovska (2017), yogurt sinbiotik dengan isolat *Lactobacillus rhamnensis* dan *Lactobacillus acidophilus* serta tambahan fruktooligosakarida, dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 3,70 mmHg dan diastolik 2,33 mmHg setelah delapan minggu intervensi (Miremadi, Sherkat and Stojanovska, 2017)

Talebi *et al.* (2019) pernah melakukan *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial* tentang efek pemberian suplemen sinbiotik pada pasien dengan diagnosis hipotiroid. Sebanyak 60 pasien yang terdiagnosis hipotiroid kemudian dibagi menjadi dua kelompok (kelompok sinbiotik dan kelompok plasebo). Pada kelompok sinbiotik diberikan intervensi berupa suplemen sinbiotik sebanyak 500 mg/hari. Setelah delapan minggu intervensi, ditemukan penurunan tekanan darah sistol pada kelompok sinbiotik meskipun tidak signifikan secara statistik (Talebi *et al.*, 2019).

Berdasarkan Casan *et al.*, (2020), administrasi minuman sinbiotik selama empat minggu yang mengandung fruktooligosakarida dan campuran bakteri *Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* dan *Lactobacillus bulgaricus* mampu menurunkan tekanan darah sistolik tikus yang diinduksi sindrom metabolik. Penurunan tekanan darah tersebut terlihat berbeda

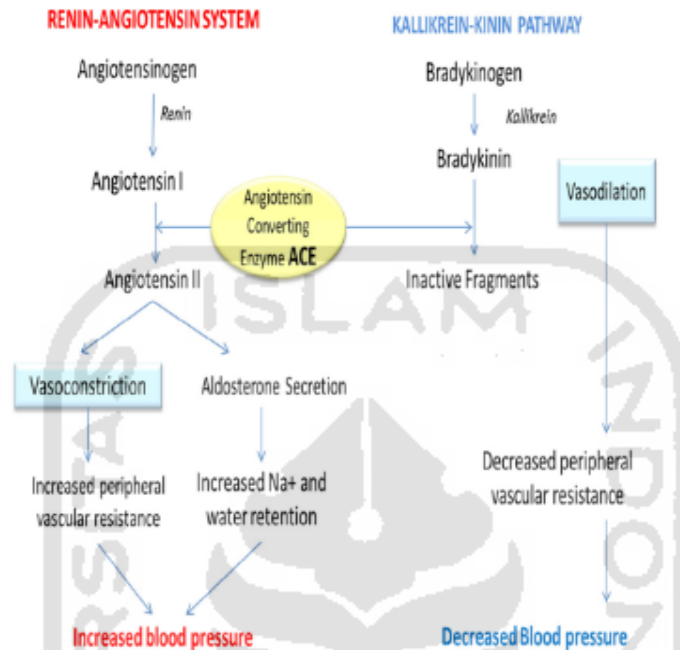
signifikan antar kelompok dibuktikan dengan nilai $p < 0,05$ (Casan, Balfag and Blanco-rivero, 2020). Sejalan dengan tersebut, berdasarkan *randomized clinical trial* pada wanita hamil dengan diabetes gestasional oleh Nabhani *et al.*, (2018), suplementasi kapsul sinbiotik selama enam minggu yang mengandung fruktooligosakarida dan *L.acidophilus*, *L.plantarum*, *L.fermentum*, dan *L.Gasseri*, dapat menurunkan tekanan darah sistol maupun diastol dengan perbedaan yang signifikan antar kelompok (Nabhani *et al.*, 2018).

Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial oleh Mizaeian *et al.*, (2019) mengungkapkan bahwa, suplementasi 2 kapsul/hari sinbiotik pada pasien yang menjalani hemodialisis selama dua bulan tidak menunjukkan efek yang signifikan pada tekanan darah (Mirzaeian *et al.*, 2019). Sejalan dengan hal itu, berdasarkan *single-blind, parallel, randomized, placebo-controlled trial* yang dilakukan pada subyek dengan obesitas menunjukkan bahwa, intervensi diet sinbiotik (gandum dan bifiobakteria) selama dua belas minggu juga tidak menunjukkan perbedaan tekanan darah sistolik maupun diastolik yang signifikan, antar maupun intra kelompok (Angelino *et al.*, 2019).

Dari berbagai bukti penelitian di atas bisa didapatkan bahwa memang belum ada hasil yang konsisten mengenai efek penurunan tekanan darah dari sinbiotik. Hal ini dimungkinkan karena perbedaan metode penelitian terkait dengan prosedur kerja, waktu intervensi, jenis prebiotik, serta strain dari probiotik yang digunakan (Casan, Balfag and Blanco-rivero, 2020). Meskipun belum ada hasil yang konsisten mengenai efek penurunan tekanan darah dari sinbiotik, namun beberapa mekanisme yang mendasari efek penurunan tekanan darah dari sinbiotik tetap dapat dijelaskan secara ilmiah.

Potensi yang pertama hadir dari probiotik sebagai salah satu komponen dari sinbiotik. Probiotik dapat melepaskan *short chain fatty acid* (SCFA) seperti propionat dan butirat yang dapat berperan sebagai agen antihipertensi. Selain itu, perbaikan kuantitas dan kualitas produksi nitrit oksida (NO) juga berperan dalam hal ini. Konsumsi diet yang bersifat hipolipidemik termasuk seperti sinbiotik dapat mengembalikan pelepasan neuronal NO yang terganggu akibat keadaan hiperlipidemi (Casan, Balfag and Blanco-rivero, 2020). Probiotik juga mampu meregulasi sistem renin-angiotensin dengan cara menurunkan aktivitas *angiotensis-converting enzyme* (ACE) dan menurunkan kadar gula plasma yang berefek pada penurunan tekanan darah (Nabhani *et*

al., 2018). Penghambatan ACE ini, selain dapat menghambat produksi angiotensin II sebagai agen vasoaktif, juga mampu menghambat degradasi bradikinin yang merupakan zat vasodilator (Miremadi, Sherkat and Stojanovska, 2016).



Gambar 6. Regulasi Tekanan Darah oleh Sistem RAA dan Kallikrein-kinin Pathway (Miremadi, Sherkat and Stojanovska, 2016).

Potensi agen penurun tekanan darah kedua dari sinbiotik hadir dari komponen prebiotik. Efek antihipertensif dari prebiotik secara mayoritas berasal dari perannya sebagai penurun kadar lipid dalam darah. Hasil samping metabolisme prebiotik berupa SCFA oleh bakteri komensal di usus dapat memperlambat sintesis lipid tubuh. Meningkatnya produksi SCFA di dalam usus berkorelasi dengan penurunan tekanan darah. Hal ini dikarenakan SCFA turut berperan sentral terhadap penganturan tekanan darah melalui mekanisme interaksi dengan reseptor sensori seperti *metabolite-sensing G protein-coupled receptors (GPCRs)* dan *Olfactory receptor 78 (Olfr78)* in (Hsu *et al.*, 2018) (Gha and Roshanravan, 2020). Reseptor yang berikatan dengan SCFA ini kemudian akan mengirimkan sinyal ke otak sehingga terjadi-lah pengaturan tekanan darah secara sentral oleh otak (Prevent *et al.*, 2018). Selain itu adanya prebiotik juga mampu menghambat absorpsi lipid dan garam empedu di usus. Penurunan absorpsi kolesterol dapat meregulasi reseptor kolesterol LDL sedemikian rupa sehingga berkorelasi dengan penurunan kekakuan dinding vaskuler

(Miremadi, Sherkat and Stojanovska, 2016). Penurunan kadar kolesterol sebagai akibat terapi agen hipolipidemik juga berkorelasi dengan peningkatan fungsi endotel dengan mekanisme peningkatan produksi *nitrit oxide*, mendorong terjadinya reendotelialisasi, menurunkan tingkat stress oksidatif, dan menghambat respon inflamasi (Cifkova, 2014).

Mekanisme lain dari prebiotik sebagai agen penurun tekanan darah yaitu dengan cara mencegah terjadinya disbiosis dalam usus. Hal ini karena, prebiotik sebagai bentuk pangan fungsional berupa serat yang tidak dapat dicerna tetapi dapat dijadikan sebagai sumber metabolisme bakteri komensal di dalam usus, seperti strain *Lactobacillus spp.* dan *Bifidobacterium* (Gagnon and Rudkowska, 2017) (Agarkova *et al.*, 2019). Dengan demikian, adanya prebiotik akan meningkatkan kuantitas dan juga kualitas dari bakteri komensal di dalam usus yang berujung pada semakin meningkat pula efek baik dari bakteri komensal dalam usus bagi tubuh (Gha and Roshanravan, 2020).

Mekanisme lain dari prebiotik sebagai agen penurun tekanan darah yaitu berasal dari adanya kandungan polifenol yang terdapat di tumbuhan. Polifenol dapat dijadikan sebagai agen antihipertensif karena zat ini dapat berperan sebagai antioksidan yang kemudian akan menghambat terjadinya inflamasi dan stres oksidatif sistemik. Selain itu, polifenol juga terbukti mampu meningkatkan aktivitas *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) (Xu *et al.*, 2013). Selain itu, mekanisme lain dari prebiotik yaitu dengan menghambat *angiotensin 1-converting enzyme*, memodulasi metabolisme dan penggunaan energi tubuh seperti melalui penurunan berat badan dan juga resistensi insulin (Abbasalizad, Parvin and Nazli, 2019).

Beberapa kelemahan dari penelitian ini yaitu tidak dilakukannya uji viabilitas bakteri asam laktat setelah proses pembuatan minuman sinbiotik. Kemudian, pada penelitian ini terdapat perbedaan perlakuan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan selama masa intervensi. Pada kelompok perlakuan diberikan intervensi minuman sinbiotik dengan metode sonde, sedangkan pada kelompok kontrol negatif tidak dilakukan intervensi sonde.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Dengan demikian, dapat diambil sebuah kesimpulan bahwa pemberian “SIKEPEL” dapat memberikan efek berupa tren penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia.

5.2 Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan, dosis serta lama waktu intervensi yang berbeda, sehingga nantinya dapat ditemukan dosis dan lama waktu intervensi terbaik dari SIKEPEL. Dengan demikian, diharapkan nantinya SIKEPEL benar-benar bisa memberikan efek terhadap penurunan tekanan darah secara lebih efektif. Selain itu, berdasarkan kelemahan penelitian ini, diharapkan pada penelitian-penelitian berikutnya, dilakukan uji viabilitas bakteri asam laktat dan juga lebih memperhatikan bentuk-bentuk perlakuan pada setiap kelompok untuk mengurangi bias yang terjadi pada penelitian.

Daftar Pustaka

- Abbasalizad, M., Parvin, F. and Nazli, D. (2019) 'Prebiotic supplementation modulates advanced glycation end - products (AGEs), soluble receptor for AGEs (sRAGE), and cardiometabolic risk factors through improving metabolic endotoxemia : a randomized - controlled clinical trial', *European Journal of Nutrition*. Springer Berlin Heidelberg, (0123456789). doi: 10.1007/s00394-019-02140-z.
- Ademolu, A. (2017) 'Correlation between Hyperlipidemia and Hypertension, Mean Arterial Pressure, Pulse Pressure among Africans', *Endocrinology&Metabolism International Journal*, 5(6), pp. 1–6. doi: 10.15406/emij.2017.05.00140.
- Agarkova, E. Y. *et al.* (2019) 'Whey Protein Hydrolysate and Pumpkin Pectin as Nutraceutical and Prebiotic Components in a Functional Mousse with Antihypertensive and', *Nutrients*, 11(2930), pp. 1–13.
- Anandharaj, M., Sivasankari, B. and Rani, R. P. (2014) 'Effects of Probiotics , Prebiotics , and Synbiotics on Hypercholesterolemia : A Review', *Chinese Journal of Biology*, 2014.
- Angelino, D. *et al.* (2019) 'Glucose- and Lipid-Related Biomarkers Are Affected in Healthy Obese or Hyperglycemic Adults Consuming a Whole-Grain Pasta Enriched in Prebiotics and Probiotics : A 12-Week Randomized Controlled Trial', *The Journal of Nutrition*. Oxford University Press, 1(2), pp. 1–10.
- Asemi, Z. *et al.* (2017) 'Effects of Synbiotic Food Consumption on Serum Minerals , Liver Enzymes , and Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes : A Double - blind Randomized Cross - over Controlled Clinical Trial', *International Journal of Preventive Medicine*, 8(43), pp. 1–6. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM.
- Atcha, Z. *et al.* (2010) 'Alternative Method of Oral Dosing for Rats', *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 49(3), pp. 335–343.
- Bahmani, F. *et al.* (2015) 'The Consumption of Synbiotic Bread Containing Lactobacillus sporogenes and Inulin Affects Nitric Oxide and Malondialdehyde in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial', *Journal of the American College of Nutrition*, 5724(October). doi: 10.1080/07315724.2015.1032443.
- Bahmani, M. *et al.* (2015) 'A Review on Promising Natural Agents Effective on Hyperlipidemia', *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 20(3), pp. 228–238. doi: 10.1177/2156587214568457.
- Bennett, J. E. *et al.* (2018) 'NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4', *The Lancet*, 392(10152), pp. 1072–1088. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31992-5.
- Casan, L., Balfag, G. and Blanco-rivero, J. (2020) 'nutrients Beneficial E ff ect of a

Multistrain Synbiotic Prodefen® Plus on the Systemic and Vascular Alterations Associated with Metabolic Syndrome in Rats : The Role of the Neuronal Nitric Oxide Synthase and Protein Kinase A', *Nutrients*, 12(117), pp. 1–18.

Choudhury, K. N. *et al.* (2014) 'Serum lipid profile and its association with hypertension in Bangladesh', *Vascular Health and Risk Management*, 10, p. 327. doi: 10.2147/VHRM.S61019.

Cifkova, R. (2014) 'Drugs in Hypertension Antiplatelet and Lipid-lowering Drugs in Hypertension', pp. 16–20.

Diniatik (2015) 'Stelechocarpus burahol', *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(1), pp. 1–5.

Erwinanto (2017) *Panduan Tata Laksana Dislipidemia 2017, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia*.

Gagnon, C. and Rudkowska, I. (2017) 'Prebiotics in the management of components of the metabolic syndrome', *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.07.005.

Gha, S. and Roshanravan, N. (2020) 'The role of nutraceuticals in prevention and treatment of hypertension : An updated review of the literature', *Food Research International*, 128(May 2019). doi: 10.1016/j.foodres.2019.108749.

Gulati, A. *et al.* (2012) 'Lipitension: Interplay between dyslipidemia and hypertension', *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(2), p. 240. doi: 10.4103/2230-8210.93742.

Gunawan, C. A. (2016) 'PENGARUH EKSTRAK DAUN KEPEL (Stelechocarpus burahol (Blume) Hook.f & Thomson) TERHADAP KADAR SGPT TIKUS PUTIH (Rattus norvegicus) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL'.

Hadi, A. *et al.* (2018) 'Efficacy of Synbiotic Supplementation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor & Francis, 8398, pp. 1–35. doi: 10.1080/10408398.2018.1458021.

Hadi, A. *et al.* (2019) 'Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial', *Complementary Therapies in Medicine*. Elsevier Ltd, 23(2), p. 102216. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102216.

Haryjanto, L. (2012) 'Konservasi Keipel (Stelechocarpus burahol (Blume) Hook.f & Thomson): Jenis yang Telah Langka', *Mitra Hutan Tanaman*, 7(1), pp. 11–17.

Hatmi, R. U. and Widyayanti, S. (2014) 'Potensi keipel (', in, pp. 248–257.

Holscher, H. D. (2017) 'Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota', *GUT MICROBES*, 8(2), pp. 172–184. doi: 10.1080/19490976.2017.1290756.

- Hsu, C. *et al.* (2018) 'Maternal Administration of Probiotic or Prebiotic Prevents Male Adult Rat Offspring against Developmental Programming of Hypertension Induced by High Fructose Consumption in Pregnancy and Lactation', *Nutrients*, 10(1229). doi: 10.3390/nu10091229.
- Jeong, J. *et al.* (2015) 'Probiotic Mixture KF Attenuates Age-Dependent Memory Deficit and Lipidemia in Fischer 344 Rats', 25, pp. 1532–1536.
- Jia, Wei, Xie, G. and Jia, Weiping (2018) 'Bile acid–microbiota cross-talk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis', *NHS Public Access*, 15(2), pp. 111–128. doi: 10.1038/nrgastro.2017.119.Bile.
- Markowiak, P. and Slizewska, K. (2017) 'Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health ', *Nutrients*, 9(1989). doi: 10.3390/nu9091021.
- Miremadi, F., Sherkat, F. and Stojanovska, L. (2016) 'Hypocholesterolaemic effect and anti-hypertensive properties of probiotics and prebiotics : A review', *Journal of Functional Foods*. Elsevier Ltd, 25, pp. 497–510. doi: 10.1016/j.jff.2016.06.016.
- Miremadi, F., Sherkat, F. and Stojanovska, L. (2017) 'Health promoting effect of synbiotic yogurt containing pomegranate polyphenols: Scientific evidence', *J Nutr Food Sci*, 7(4). doi: 10.4172/2155-9600-C1-044.
- Mirzaeian, S. *et al.* (2019) 'Effect of synbiotic supplementation on microbiota derived protein-bound uremic toxins, systemic inflammation, and biochemical parameters in hemodialysis patients: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial', *Nutrition*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.nut.2019.110713.
- Murali Krishna, T., Kumar Vasa, V. and Deepika Ponnuru, V. A. (2016) 'The study of correlation between dyslipidemia and hypertension and its complications in 30-70 years age group', *International Archives of Integrated Medicine*, 3(4), pp. 84–90. Available at: <http://iaimjournal.com/>.
- Nabhani, Z. *et al.* (2018) 'The effects of synbiotic supplementation on insulin resistance/sensitivity, lipid profile and total antioxidant capacity in women with gestational diabetes mellitus: a randomized double blind placebo controlled clinical trial', *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.008.
- Nelson, R. H. (2013) 'Western College of Veterinary Medicine Health and Disease in Wild Freshwater Fish', *Prim Care*, 40(1), pp. 195–211. doi: 10.1016/j.pop.2012.11.003.Hyperlipidemia.
- Okorochoa, A. and -Ogah, A. C. (2015) 'Hyperlipidemia: Etiology and Possible Control Effects of occupational dust on the lung functions, cardiovascular dynamics and possible relation to cerebral cancer development in humans View project Anion Gap Toxicity in Alloxan Induced Type 2 Diabetic Rat', *Article in IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 14(10), pp. 93–100. doi: 10.9790/0853-1410693100.

- Otsuka, T. *et al.* (2015) 'Dyslipidemia and the risk of developing hypertension in a working-age male population', *Journal of the American Heart Association*, 5(3), pp. 1–9. doi: 10.1161/JAHA.115.003053.
- Prevent, A. S. *et al.* (2018) 'Hypertension in a Model of Obstructive Sleep Apnea', *Journal of the American Heart Association*, pp. 1141–1150. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11695.
- Purba, N. A. A. (2011) 'EFEKTIVITAS SERBUK BUAH KEPEL (*Stelechocarpus urahol*) DALAM MENURUNKAN KADAR AMONIA, TRIMETILAMIN DAN FENOL PADA FESES MENCIT (*Mus musculus*)'.
- Rini, S. (2012) 'Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Lemak terhadap Kadar Trigliserida pada Tikus'.
- Rizal, S. *et al.* (2016) 'Karakteristik Probiotik Minuman Fermentasi Laktat Sari Buah Nanas dengan Variasi Jenis Bakteri Asam Laktat Probiotic Characteristic of Lactic Fermentation Beverage of Pineapple Juice with Variation of Lactic Acid Bacteria (LAB) Types mengonsumsi minuman', *J.Kim.Terap.Indones*, 18(June), pp. 63–71.
- Skolnik, R. (2018) *Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018*, *Global Health 101 World Health Organization*. doi: 16/j.jad.2010.09.007.
- Talebi, S. *et al.* (2019) 'The Effects of Synbiotic Supplementation on Thyroid Function and Inflammation in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial', *Complementary Therapies in Medicine*. Elsevier Ltd, 23(2), p. 102234. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102234.
- Turner, P. V *et al.* (2012) 'Oral Gavage in Rats: Animal Welfare Evaluation', *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 51(1), pp. 25–30.
- Verma, N. (2017) 'Introduction to hyperlipidemia and its treatment: A review', *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9(1), pp. 6–14. doi: 10.22159/ijcpr.2017v9i1.16616.
- Wang, B. *et al.* (2017) 'The Human Microbiota in Health and Disease', *Engineering*. Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company, 3(1), pp. 71–82. doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.
- Ward, N. C., Watts, G. F. and Eckel, R. H. (2019) 'Statin Toxicity', *Circulation Research*, 124(2), pp. 328–350. doi: 10.1161/circresaha.118.312782.
- Wu, Y. *et al.* (2017) 'Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials', *PLoS ONE*, 12(6), pp. 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0178868.
- Xu, J. *et al.* (2013) 'Intake of Blueberry Fermented by *Lactobacillus plantarum* Affects the Gut Microbiota of L-NAME Treated Rats', *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

LAMPIRAN

Hasil Perhitungan SPSS

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Kelompok	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Sistol_Pre	Normal	.213	5	.200*	.914	5	.494
	Kontrol Negatif	.201	5	.200*	.908	5	.454
	P1	.322	5	.099	.855	5	.210
	P2	.213	5	.200*	.933	5	.620
	P3	.182	5	.200*	.952	5	.753
Diastol_Pre	Normal	.254	5	.200*	.924	5	.553
	Kontrol Negatif	.245	5	.200*	.883	5	.322
	P1	.205	5	.200*	.942	5	.682
	P2	.308	5	.136	.787	5	.063
	P3	.256	5	.200*	.847	5	.184
Sistol_Post_1	Normal	.269	5	.200*	.915	5	.501
	Kontrol Negatif	.308	5	.136	.832	5	.144
	P1	.197	5	.200*	.924	5	.558
	P2	.238	5	.200*	.908	5	.457
	P3	.226	5	.200*	.897	5	.396
Diastol_Post_1	Normal	.236	5	.200*	.892	5	.367
	Kontrol Negatif	.226	5	.200*	.906	5	.441
	P1	.217	5	.200*	.885	5	.333
	P2	.265	5	.200*	.897	5	.392
	P3	.226	5	.200*	.869	5	.264
Sistol_Post_2	Normal	.199	5	.200*	.960	5	.807
	Kontrol Negatif	.330	5	.080	.871	5	.270
	P1	.252	5	.200*	.935	5	.629
	P2	.259	5	.200*	.924	5	.557
	P3	.253	5	.200*	.927	5	.576
Diastol_Post_2	Normal	.197	5	.200*	.961	5	.814
	Kontrol Negatif	.213	5	.200*	.971	5	.880
	P1	.296	5	.174	.859	5	.226
	P2	.223	5	.200*	.884	5	.330
	P3	.222	5	.200*	.898	5	.397

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Sistol_Pre	Between Groups	1279.440	4	319.860	.637	.642
	Within Groups	10040.800	20	502.040		
	Total	11320.240	24			
Diastol_Pre	Between Groups	2200.000	4	550.000	.794	.543
	Within Groups	13854.000	20	692.700		
	Total	16054.000	24			
Sistol_Post_1	Between Groups	4162.240	4	1040.560	2.313	.093
	Within Groups	8999.200	20	449.960		
	Total	13161.440	24			
Diastol_Post_1	Between Groups	1378.640	4	344.660	.975	.443
	Within Groups	7071.600	20	353.580		
	Total	8450.240	24			
Sistol_Post_2	Between Groups	1295.600	4	323.900	1.353	.285
	Within Groups	4788.400	20	239.420		
	Total	6084.000	24			
Diastol_Post_2	Between Groups	906.640	4	226.660	1.150	.362
	Within Groups	3940.400	20	197.020		
	Total	4847.040	24			
Selisih_Sistol_1.2	Between Groups	2870.800	4	717.700	.776	.554
	Within Groups	18509.200	20	925.460		
	Total	21380.000	24			
Selisih_Sistol_2.3	Between Groups	1618.640	4	404.660	.676	.616
	Within Groups	11965.600	20	598.280		
	Total	13584.240	24			
Selisih_Sistol_1.3	Between Groups	1844.240	4	461.060	1.062	.401
	Within Groups	8680.800	20	434.040		
	Total	10525.040	24			
Selisih_Diastol_1.2	Between Groups	2443.040	4	610.760	.704	.599
	Within Groups	17362.800	20	868.140		
	Total	19805.840	24			
Selisih_Diastol_2.3	Between Groups	1082.000	4	270.500	.596	.670
	Within Groups	9078.000	20	453.900		
	Total	10160.000	24			
Selisih_Diastol_1.3	Between Groups	3473.440	4	868.360	1.408	.267
	Within Groups	12333.200	20	616.660		
	Total	15806.640	24			

Paired Samples T-Test Systol

Normal

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Sistol_Pre - Sistol_Post_1	3.60000	24.95596	11.16065	-27.38692	34.58692	.323	4	.763
Pair 2	Sistol_Pre - Sistol_Post_2	23.00000	29.89983	13.37161	-14.12555	60.12555	1.720	4	.161
Pair 3	Sistol_Post_1 - Sistol_Post_2	19.40000	14.44991	6.46220	1.45806	37.34194	3.002	4	.040

K-

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Sistol_Pre - Sistol_Post_1	-13.60000	42.63567	19.06725	-66.53917	39.33917	-.713	4	.515
Pair 2	Sistol_Pre - Sistol_Post_2	14.40000	16.89083	7.55381	-6.57273	35.37273	1.906	4	.129
Pair 3	Sistol_Post_1 - Sistol_Post_2	28.00000	28.89637	12.92285	-7.87958	63.87958	2.167	4	.096

P1

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Sistol_Pre - Sistol_Post_1	-3.80000	16.45296	7.35799	-24.22905	16.62905	-.516	4	.633
Pair 2	Sistol_Pre - Sistol_Post_2	14.20000	17.18139	7.68375	-7.13351	35.53351	1.848	4	.138
Pair 3	Sistol_Post_1 - Sistol_Post_2	18.00000	24.03123	10.74709	-11.83871	47.83871	1.675	4	.169

P2

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Sistol_Pre - Sistol_Post_1	11.20000	41.78157	18.68529	-40.67868	63.07868	.599	4	.581
Pair 2	Sistol_Pre - Sistol_Post_2	37.80000	23.49894	10.50904	8.62222	66.97778	3.597	4	.023
Pair 3	Sistol_Post_1 - Sistol_Post_2	26.60000	28.79757	12.87866	-9.15691	62.35691	2.065	4	.108

P3

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Sistol_Pre - Sistol_Post_1	16.60000	13.04990	5.83609	.39640	32.80360	2.844	4	.047
Pair 2	Sistol_Pre - Sistol_Post_2	22.00000	11.97915	5.35724	7.12592	36.87408	4.107	4	.015
Pair 3	Sistol_Post_1 - Sistol_Post_2	5.40000	23.25511	10.40000	-23.47503	34.27503	.519	4	.631

Paired Samples T-Tes Diastol

		Paired Samples Test								
		Paired Differences						t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
			Lower	Upper						
Pair 1	Diastol_Pre - Diastol_Post_1	-4.60000	20.85186	9.32523	-30.49100	21.29100	-.493	4	.648	
Pair 2	Diastol_Pre - Diastol_Post_2	.20000	24.44790	10.93343	-30.15608	30.55608	.018	4	.986	
Pair 3	Diastol_Post_1 - Diastol_Post_2	4.80000	23.70021	10.59906	-24.62770	34.22770	.453	4	.674	

		Paired Samples Test								
		Paired Differences						t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
			Lower	Upper						
Pair 1	Diastol_Pre - Diastol_Post_1	22.20000	31.19615	13.95134	-16.53514	60.93514	1.591	4	.187	
Pair 2	Diastol_Pre - Diastol_Post_2	31.40000	29.54319	13.21212	-5.28271	68.08271	2.377	4	.076	
Pair 3	Diastol_Post_1 - Diastol_Post_2	9.20000	22.39866	10.01699	-18.61161	37.01161	.918	4	.410	

		Paired Samples Test								
		Paired Differences						t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
			Lower	Upper						
Pair 1	Sistol_Pre - Systol_Post_1	-3.80000	16.45296	7.35799	-24.22905	16.62905	-.516	4	.633	
Pair 2	Sistol_Pre - Systol_Post_2	14.20000	17.18139	7.68375	-7.13351	35.53351	1.848	4	.138	
Pair 3	Sistol_Post_1 - Systol_Post_2	18.00000	24.03123	10.74709	-11.83871	47.83871	1.675	4	.169	

		Paired Samples Test								
		Paired Differences						t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
			Lower	Upper						
Pair 1	Diastol_Pre - Diastol_Post_1	2.80000	43.48218	19.44582	-51.19026	56.79026	.144	4	.892	
Pair 2	Diastol_Pre - Diastol_Post_2	21.80000	33.56635	15.01133	-19.87813	63.47813	1.452	4	.220	
Pair 3	Diastol_Post_1 - Diastol_Post_2	19.00000	25.49510	11.40175	-12.65634	50.65634	1.666	4	.171	

		Paired Samples Test								
		Paired Differences						t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
			Lower	Upper						
Pair 1	Diastol_Pre - Diastol_Post_1	5.00000	21.80596	9.75192	-22.07568	32.07568	.513	4	.635	
Pair 2	Diastol_Pre - Diastol_Post_2	4.40000	14.31084	6.40000	-13.36925	22.16925	.688	4	.530	
Pair 3	Diastol_Post_1 - Diastol_Post_2	-.60000	11.90798	5.32541	-15.38571	14.18571	-.113	4	.916	

Activa



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
 FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
 Sekretariat : Jl. Kaliurang Km. 14,5 YOGYAKARTA 55584
 Telp. (0274) 898444 ext. 2060 Fax. (0274) 898444 ext. 2007; E-mail : ke.fkui@yahoo.co.id

Nomor : 31/Ka.Kom.Et/70/KE/V/2019

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

“Sikepel” Minuman Sinbiotik Sari Buah Kepel sebagai Terapi Berbasis Herbal Penyakit Hiperlipidemia”

Peneliti Utama : Alfian Novanda Yosanto
Principal Investigator

Nama Institusi : Program Studi Pendidikan Dokter FK UII
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
and approved the above-mentioned protocol.



17 Mei 2019

Chairman

Rahma Puantari, M.Sc, Sp.PK

**Ethical Approval* berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

**Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tangan jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*