

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK
(*Annona muricata* Linn) TERHADAP PENURUNAN KADAR
LDL PADA MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*)
SETELAH DI INDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

SKRIPSI



Oleh:

Natasya Sarahdiva Siregar

2208260146

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2026**

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK
(*Annona muricata* Linn) TERHADAP PENURUNAN KADAR
LDL PADA MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*)
SETELAH DI INDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

NATASYA SARAHDIVA SIREGAR
2208260146

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN 2026

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Natasya Sarahdiva Siregar

NPM : 2208260146

Judul Skripsi : Uji Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn)
Terhadap Penurunan Kadar Ldl Pada Mencit Putih Jantan (*Mus
Musculus*) Setelah Di Induksi Diet Tinggi Lemak

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 30 Januari 2026



(Natasya Sarahdiva Siregar)



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061)
7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN.

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Natasya Sarahdiva Siregar

NPM : 2208260146

Judul : Uji Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata Lin*) Terhadap Penurunan Kadar LDL Pada Mencit Putih Jatan (*Mus Musculus*) Setelah Diinduksi Diet Tinggi Lemak

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Hham Hariaji, M.Biomed)

Penguji 1

(dr. Des Suryani, M.Biomed)

Penguji 2

(dr. Yenita, M.Biomed., Sp.KKLP)

Mengetahui



Dekan FKIK UMSU

dr. Siti Mashiana Siregar, Sp. TNT-KL, Subsp. Rino(K)

NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter

FKIK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN: 0112098605

Ditetapkan di: Medan

Tanggal: 30 Januari 2026

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala karena berkat rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
3. dr. Royyan Ashri, MKM selaku dosen pembimbing akademik saya yang selalu memberikan arahan dan bimbingan selama masa preklinik.
4. dr. Ilham Hariaji, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini.
5. dr. Des Suryani, M.Biomed selaku Penguji 1 atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.
6. dr. Yenita, M.Biomed.,Sp.KKLP selaku Penguji 2 atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.
7. Ayah tercinta Dahlan Siregar, S.T., M.A.P. dan Ibu tercinta Rina Andriani, S.T., yang selalu menjadi rumah paling hangat bagi penulis. Terima kasih atas doa yang tidak pernah putus, dukungan tanpa syarat, nasihat, dan kasih sayang yang menjadi sumber kekuatan penulis dalam setiap proses kehidupan.
8. Adik-adik tersayang, Radithya Javas Nararya Siregar, Raisya Maritza Siregar, dan Danantya Zhafir Siregar, yang dengan kehadiran, canda, dan doa sederhana selalu mampu menguatkan dan menghibur penulis.

9. Keluarga besar, Ama, Akhu, Papi, Mami, Bude, Pakde, Ibu, Om, Abang, serta adik-adik sepupu, terima kasih atas perhatian, doa, dan dukungan tulus yang selalu mengiringi langkah penulis hingga sampai pada titik ini.
10. Teman sejutiku, Silvia Putri, S.M., Keiko Arumi Pinasti, dan Rizky Hanifah Herman, terima kasih telah menjadi tempat berbagi cerita, tawa, dan lelah, serta selalu hadir memberikan semangat di setiap perjalanan penulis.
11. Sahabat - sahabat tercinta, Ade Rahmah Juliana Sinaga, Edysti, Raudhatul Jannah Purba, Tahany Vina Azzahra Batubara, dan Maulidatul Husna, terima kasih atas kebersamaan yang hangat, dukungan yang tulus, dan rasa kekeluargaan yang membuat proses ini terasa lebih ringan dan bermakna.
12. Teman seperjuangan skripsi, Naura Ajika Kayla Harahap dan Geng Ayam Penyet, atas kebersamaan, saling menguatkan, dan perjuangan bersama hingga skripsi ini dapat diselesaikan.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan. Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 30 Januari 2026

Penulis



Natasya Sarahdiva Siregar

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

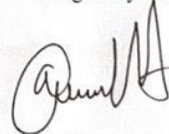
Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Natasya Sarahdiva Siregar
NPM : 2208260146
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul "Uji Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) Terhadap Penurunan Kadar Ldl Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) Setelah Di Induksi Diet Tinggi Lemak" beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : 30 Januari 2026

Yang menyatakan



Natasya Sarahdiva Siregar

ABSTRAK

Pendahuluan: Dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang ditandai dengan peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL). Terapi farmakologis seperti simvastatin efektif menurunkan LDL, namun pengembangan agen hipolipidemik berbasis bahan alam terus dilakukan. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung *flavonoid* dan saponin yang berpotensi menurunkan kadar lipid darah. Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas ekstrak daun sirsak dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB dengan simvastatin terhadap kadar LDL dan berat badan mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi diet tinggi lemak. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan desain *pretest–posttest control group* menggunakan 30 ekor mencit (25 subjek dan 5 cadangan) yang dibagi menjadi kelompok kontrol negatif, kontrol positif (simvastatin 10 mg/kgBB), serta 3 kelompok perlakuan ekstrak daun sirsak dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB. Pengukuran kadar LDL dan berat badan dilakukan pada fase homeostasis, fase patologis, dan fase evaluasi farmakologis menggunakan alat *Nesco Lipid Profile*. Analisis data meliputi uji *Shapiro–Wilk*, *uji Levene*, *Repeated Measure ANOVA*, dan *One-Way ANOVA* dengan uji lanjut Tukey HSD. **Hasil:** Seluruh data berdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$). Induksi diet tinggi lemak meningkatkan kadar LDL dari 37,00 mg/dL menjadi 126,20 mg/dL serta berat badan hingga 32,80 g. Simvastatin menurunkan kadar LDL paling signifikan hingga 45,20 mg/dL. Ekstrak daun sirsak dosis 300 mg/kgBB menurunkan kadar LDL menjadi 82,40 mg/dL dan lebih efektif dibandingkan dosis 200 mg/kgBB sebesar 100,40 mg/dL ($p < 0,001$), serta menghasilkan berat badan terendah sebesar 28,60 g. **Kesimpulan:** Ekstrak daun sirsak menunjukkan efek hipolipidemik dengan menurunkan kadar LDL, meskipun efektivitasnya belum setara dengan simvastatin.

Kata kunci: *Annona muricata* L., dislipidemia, LDL, simvastatin, berat badan.

ABSTRACT

Background: Dyslipidemia is a major risk factor for cardiovascular disease, characterized by elevated Low Density Lipoprotein (LDL) levels. Pharmacological therapies such as simvastatin are effective in lowering LDL, but the development of natural-based hypolipidemic agents is ongoing. Soursop leaves (*Annona muricata* L.) contain flavonoids and saponins that have the potential to lower blood lipid levels. This study aimed to compare the effectiveness of soursop leaf extract at doses of 200 mg/kgBW and 300 mg/kgBW with simvastatin on LDL levels and body weight in male white mice (*Mus musculus*) induced by a high-fat diet. **Methods:** This study is an experimental study with a pretest–posttest control group design using 30 mice (25 subjects and 5 reserves) divided into a negative control group, a positive control group (simvastatin 10 mg/kgBW), and 3 treatment groups of soursop leaf extract at doses of 200 mg/kgBW and 300 mg/kgBW. Measurements of LDL levels and body weight were carried out in the homeostasis phase, the pathological phase, and the pharmacological evaluation phase using the Nesco Lipid Profile tool. Data analysis included the Shapiro–Wilk test, Levene's test, Repeated Measure ANOVA, and One-Way ANOVA with further Tukey HSD tests. **Results:** All data were normally distributed and homogeneous ($p > 0.05$). High-fat diet induction increased LDL levels from 37.00 mg/dL to 126.20 mg/dL and body weight up to 32.80 g. Simvastatin reduced LDL levels most significantly to 45.20 mg/dL. Soursop leaf extract at a dose of 300 mg/kgBW reduced LDL levels to 82.40 mg/dL and was more effective than the 200 mg/kgBW dose of 100.40 mg/dL ($p < 0.001$), and resulted in the lowest body weight of 28.60 g. **Conclusion:** Soursop leaf extract shows a hypolipidemic effect by lowering LDL levels, although its effectiveness is not yet equal to simvastatin.

Keywords: *Annona muricata* L., dyslipidemia, LDL, simvastatin, body weight.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Bagi Tenaga Kesehatan.....	5
1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan	5
1.4.3 Bagi Peneliti Lain	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6

2.1	Lipid	6
2.2	<i>Lipoprotein</i>	6
2.3	<i>Low Density Lipoprotein (LDL)</i>	6
2.3.1	Definisi <i>Low Density Lipoprotein (LDL)</i>	6
2.3.2	Nilai Rujukan Profil Lipid pada Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	7
2.3.3	Faktor yang Memengaruhi Kadar <i>Low Density Lipoprotein (LDL)</i> ...	7
2.4	Induksi Diet Tinggi Lemak	8
2.5	Tumbuhan Sirsak (<i>Annona muricata Linn</i>)	9
2.5.1	Sejarah Singkat Tumbuhan Sirsak	9
2.5.2	Taksonomi Tanaman Sirsak.....	10
2.6	Daun Sirsak (<i>Annona muricata Linn</i>)	11
2.6.1	Manfaat Daun Sirsak.....	11
2.6.2	Kandungan Daun Sirsak	11
2.6.3	Khasiat Daun Sirsak Dalam Menurunkan Kolesterol	11
2.6.4	Farmakokinetik Daun Sirsak.....	12
2.6.5	Farmakodinamik Daun Sirsak.....	12
2.6.6	Farmakokinetik simvastatin	13
2.6.7	Farmakodinamik simvastatin	14
2.6.8	Pemilihan Dosis	14
2.7	Mencit Putih (<i>Mus musculus</i>)	15
2.7.1	Taksonomi Mencit Putih.....	15
2.7.2	Karakteristik Mencit Putih.....	15
2.7.3	Pakan Mencit Putih	16

2.7.4	Mencit Putih Jantan <i>Swiss-Webster</i> Hiperkolesterol (Kadar LDL) ..	16
2.8	kerangka Teori	18
2.9	Kerangka Konsep	19
2.10	Hipotesis	19
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		20
3.1	Definisi Operasional	20
3.2	Jenis Penelitian.....	21
3.3	Waktu dan Tempat	21
3.3.1	Waktu Penelitian.....	21
3.3.2	Tempat Penelitian	22
3.4	Populasi dan Sampel	22
3.4.1	Populasi.....	22
3.4.2	Sampel.....	22
3.4.3	Cara Pengambilan Sampel	23
3.4.4	Besar Sampel	23
3.5	Teknik Pengumpulan Data.....	24
3.5.1	Alat dan Bahan.....	24
3.5.2	Perhitungan Pakan Mencit	25
3.5.3	Pembuatan Kuning Telur	25
3.5.4	Pengambilan Daun Sirsak	26
3.5.5	Identifikasi Simplisia Daun Sirsak.....	26
3.5.6	Metode Maserasi Ekstrak Daun Sirsak	26
3.5.7	Pengukuran Kadar LDL	27

3.6	Pengolahan dan Analisis Data	27
3.6.1	Pengolahan Data	27
3.6.2	Analisis Data	28
3.7	Kerangka Kerja	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		30
4.1	Hasil Penelitian	30
4.1.1	Hasil Pengukuran Kadar LDL.....	30
4.1.2	Hasil Pengukuran Berat Badan Mencit	31
4.1.3	Hasil Analisis Data	32
4.1.3.1	Uji Normalitas.....	32
4.1.3.2	Uji Homogenitas	33
4.1.3.3	Uji Repeated Measures ANOVA.....	33
4.1.3.4	Uji One Way ANOVA	44
4.2	Pembahasan.....	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		54
5.1	Kesimpulan	54
5.2	Saran	54
DAFTAR PUSTAKA.....		56
LAMPIRAN.....		63

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Definisi Operasional	20
Tabel 3. 2 Waktu Penelitian.....	21
Tabel 4. 1 Rerata Kadar LDL Mencit	31
Tabel 4. 2 Rerata Berat Badan Mencit	31
Tabel 4. 3 Uji Normalitas	33
Tabel 4. 4 Uji Homogenitas	33
Tabel 4. 5 Rerata Kadar LDL.....	34
Tabel 4. 6 Hasil Uji <i>Repeated ANOVA</i>	35
Tabel 4. 7 Hasil Uji <i>Paired Wisel Comparison</i>	35
Tabel 4. 8 Hasil Uji <i>Repeated ANOVA</i>	36
Tabel 4. 9 Uji <i>Paired Wisel Comparison</i>	37
Tabel 4. 10 Uji <i>Repeated ANOVA</i>	38
Tabel 4. 11 Uji <i>Paired Wisel Comparison</i>	39
Tabel 4. 12 Uji <i>Repeated ANOVA</i>	40
Tabel 4. 13 Uji <i>paired wise comparison</i>	41
Tabel 4. 14 Uji <i>Repeated ANOVA</i>	42
Tabel 4. 15 Uji <i>paired wise comparison</i>	43
Tabel 4. 16 Tabel rerata kadar trigliserida perlakuan antar kelompok	44
Tabel 4. 17 Hasil Uji <i>One-Way ANOVA</i>	46
Tabel 4. 18 Hasil Uji Lanjut <i>Post Hoc Tukey HSD</i>	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tanaman Sirsak (<i>Annona muricata</i> Linn).....	9
Gambar 2. 2 Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> Linn.)	10
Gambar 2. 3 Mencit Putih (<i>Mus musculus</i>)	15
Gambar 2. 4 Kerangka Teori.....	18
Gambar 2. 5 Konsep Penelitian	19
Gambar 4. 1 Perubahan Rerata Berat Badan Mencit Pada Tiga Pengukuran....	32
Gambar 4. 2 Diagram garis kadar LDL 3 waktu.....	34
Gambar 4. 3 Grafik rerata LDL	36
Gambar 4. 4 Grafik rerata LDL	38
Gambar 4. 5 Grafik rerata LDL pada kelompok P1.....	40
Gambar 4. 6 Grafik rerata LDL pada kelompok P2.....	42
Gambar 4. 7 Grafik rerata LDL pada kelompok P3.....	44
Gambar 4. 8 Grafik Perbandingan Rerata Kadar LDL Antar Kelompok	45

DAFTAR LAMPIRAN

lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	63
Lampiran 2. Surat Selesai Penelitian	64
Lampiran 3. Surat Identifikasi Tanaman.....	65
Lampiran 4. Tabel Profil Lipid Mencit Dan Berat Badan (Aklim-Akhir).....	66
Lampiran 5. Tabel Kadar Ldl Mencit (Aklim-Akhir).....	66
Lampiran 6. Data Statistik Spss	67
Lampiran 7. Dokumentasi Kegiatan	89
Lampiran 8. Artikel Ilmiah	98

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka kematian kasus kolesterol di dunia juga relatif tinggi. Secara global terdapat kasus kolesterol darah (hiperkolesterolemia) tinggi yaitu 45%.¹ Hiperkolesterolemia merupakan suatu kondisi di mana terdapat jumlah kolesterol yang berlebihan di dalam darah.² Kolesterol yang tinggi dalam darah dapat menyebabkan penumpukan plak di arteri, yang dikenal sebagai aterosklerosis.³

Kolesterol yang tinggi dalam tubuh dapat menjadi penyebab timbulnya berbagai macam penyakit seperti penyakit hipertensi, obesitas, stroke, dan jantung koroner.⁴ Ada dua jenis utama kolesterol: *high-density lipoprotein* (HDL) dan *low-density lipoprotein* (LDL).⁵ LDL disebut sebagai kolesterol jahat karena dapat menyebabkan peradangan pada dinding arteri dan menyebabkan berbagai penyakit dengan kadar normal < 100 mg/dl, sedangkan HDL dengan kadar normal > 60 mg/dl disebut sebagai kolesterol baik karena dapat membantu tubuh mentransfer kolesterol dari bagian tubuh lain kembali ke jantung.⁶

Menurut *World Health Organization* (WHO), prevalensi peningkatan kolesterol total di seluruh dunia pada populasi usia kerja pada tahun 2018 adalah 37% laki laki dan 40% untuk wanita.⁷ Prevalensi kolesterol total yang tinggi mencapai 44,9%, sedangkan kadar LDL yang tinggi mencapai 73,1%, dan kadar HDL yang rendah mencapai 35%.⁷ Di dunia prevalensi kasus hiperkolesterolemia mencapai 45%, di Asia Tenggara mencapai 30% dan di Indonesia mencapai 35%.⁷ Selain itu, studi regional Asia-Pasifik (LipidWorld, 2021) memperkirakan bahwa di Indonesia sekitar 41,9% orang dewasa memiliki kadar LDL yang melebihi batas normal (≥ 130 -135 mg/dL), dan sekitar 22,9% mengalami kadar HDL rendah. Berdasarkan data di Indonesia hasil dari rekapitulasi faktor dan risiko PTM pada sistem informasi pengawasan PTM pada Tahun 2020 kolesterol tinggi dengan jumlah 8894 orang dengan total diperiksa sebanyak 15.207 orang

dengan persentase 52,5% dan tahun 2021 kolesterol tinggi dengan jumlah 12.982 orang dengan total diperiksa sebanyak 24.821 orang dengan persentase 56,3%.⁸

Pengobatan hiperkolesterolemia secara farmakologi dapat ditangani dengan obat-obatan penurun kolesterol seperti simvastatin, fenofibrate, ezetimibe.⁹ Namun, penggunaan jangka panjang simvastatin bisa menimbulkan sejumlah efek samping seperti kerusakan hati, kelelahan, masalah otot, dan lain-lain.⁹ Banyaknya risiko efek samping yang terjadi membuat masyarakat lebih memilih terapi non farmakologi untuk penatalaksanaan hiperkolesterolemia, salah satunya yaitu daun sirsak.⁹

Daun sirsak merupakan tanaman tropis yang buahnya memiliki aroma dan rasa khas.¹⁰ Daging buahnya berwarna putih susu, rasanya manis asam dan berbiji kecil.¹⁰ Namun, seiring dengan penelitian terhadap tanaman tersebut, kini populer sebagai tanaman obat.¹⁰ Berbagai penelitian menunjukkan bahwa daun sirsak mengandung banyak khasiat terutama kandungan seperti flavonoid, tanin, dan saponin dalam buah dan daun sirsak yang berperan penting dalam menurunkan kadar kolesterol.¹⁰ Di mana flavonoid dalam daun sirsak memiliki sifat antioksidan yang kuat.¹⁰ Senyawa ini dapat mencegah oksidasi LDL, proses yang berperan dalam pembentukan plak aterosklerosis pada dinding pembuluh darah.¹⁰ Dengan menghambat oksidasi LDL, flavonoid membantu mengurangi risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular.¹⁰ Sedangkan saponin berperan dalam meningkatkan ekskresi lemak melalui urin dan menghambat penyerapan lemak di usus.¹⁰ Mekanisme ini membantu menurunkan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah dan juga dibantu oleh fitosterol, seperti sitosterol, memiliki struktur kimia mirip dengan kolesterol dan dapat menghambat penyerapan kolesterol di usus.¹⁰ Dengan demikian, fitosterol membantu menurunkan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah.¹⁰

Dalam penelitian eksperimental, mencit putih jantan (*Mus musculus*) sering digunakan sebagai hewan coba untuk mempelajari gangguan metabolisme lipid karena memiliki respons fisiologis yang relatif stabil serta mekanisme pengaturan lipid yang menyerupai manusia.¹¹ Pada kondisi fisiologis normal, mencit laboratorium yang tidak diinduksi diet tinggi lemak memiliki kadar LDL dalam

kisaran $\pm$ 7–27,2 mg/dL.¹² Kisaran nilai ini digunakan sebagai acuan untuk menilai terjadinya perubahan kadar LDL akibat induksi maupun pemberian intervensi penurun lipid. Peningkatan kadar LDL pada mencit umumnya diperoleh melalui induksi diet tinggi lemak, yang merupakan metode standar dalam penelitian untuk menghasilkan kondisi hiperlipidemia eksperimental.¹³ Diet tinggi lemak dapat meningkatkan absorpsi lipid dan sintesis lipoprotein aterogenik, sehingga menyebabkan peningkatan kadar LDL dalam sirkulasi darah.^{14,15} Kondisi ini digunakan untuk mensimulasikan keadaan hiperkolesterolemia, sehingga memungkinkan evaluasi efektivitas suatu intervensi dalam menurunkan kadar LDL. Dan juga LDL dipilih sebagai parameter utama dalam penelitian ini karena fraksi lipoprotein tersebut berperan penting dalam proses aterogenesis dan menjadi target utama dalam terapi penurunan kolesterol. Oleh karena itu, pengukuran kadar LDL sebelum induksi, setelah induksi diet tinggi lemak, serta setelah pemberian perlakuan menjadi penting untuk menilai perubahan metabolik yang terjadi secara objektif.

Beberapa penelitian sebelumnya telah menilai efektivitas ekstrak daun *Annona muricata* terhadap profil lipid pada hewan coba yang diinduksi diet tinggi lemak. Hasilnya menunjukkan bahwa dosis 200 mg/kg BB efektif dalam menurunkan kadar LDL secara signifikan, sedangkan pada dosis 400 mg/kg BB mulai ditemukan adanya tanda-tanda toksisitas berupa perubahan biokimia dan histopatologi hati maupun ginjal.^{16 1718} Sementara itu, penggunaan dosis 300 mg/kg BB dilaporkan memberikan efek optimal terhadap penurunan lipid, meskipun sebagian besar data masih berasal dari penelitian pada tikus (*Rattus norvegicus*).¹⁷ Oleh karena tikus dan mencit sama-sama termasuk rodent dengan mekanisme metabolisme lipid yang relatif serupa, maka hasil tersebut dapat dijadikan dasar untuk pengujian lebih lanjut pada mencit (*Mus musculus*).¹⁸ Dengan demikian, penelitian ini akan mengeksplorasi efektivitas ekstrak daun sirsak dosis 200 mg/kg dan 300 mg/kg terhadap kadar LDL mencit yang diinduksi diet tinggi lemak, sekaligus menilai potensi efek toksik pada dosis yang lebih tinggi.¹⁶ Sebagai pembanding farmakologis, digunakan simvastatin 10 mg/kg BB, yang dalam berbagai penelitian hewan terbukti efektif menurunkan kadar LDL

dan kolesterol total secara signifikan.¹⁹ Pengamatan terhadap perubahan berat badan mencit dilakukan untuk menilai dampak metabolik dari diet tinggi lemak dan pemberian ekstrak terhadap kondisi fisiologis hewan coba.

Meskipun telah ada beberapa penelitian yang menunjukkan potensi ekstrak daun sirsak dalam menurunkan kadar kolesterol, sebagian besar penelitian tersebut lebih fokus pada penggunaan sirsak untuk penyakit lain seperti kanker dan diabetes. Penelitian yang menguji secara khusus efek ekstrak daun sirsak terhadap profil lipid, khususnya kolesterol total dan LDL, pada model hewan yang diinduksi dengan diet tinggi lemak masih terbatas.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) efektif menurunkan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang telah diinduksi dengan diet tinggi lemak, serta bagaimana efektivitasnya jika dibandingkan dengan simvastatin dosis 10 mg/kg BB sebagai kontrol pembanding.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai efektivitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) pada dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB dalam menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) serta memengaruhi berat badan mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi diet tinggi lemak, dibandingkan dengan simvastatin sebagai terapi standar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perubahan kadar LDL mencit putih jantan sebelum induksi, setelah induksi diet tinggi lemak, dan setelah pemberian ekstrak daun sirsak serta simvastatin.
2. Membandingkan efektivitas penurunan kadar LDL antara ekstrak daun sirsak dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB.
3. Mengevaluasi perbedaan penurunan kadar LDL antara kelompok ekstrak daun sirsak dan kelompok simvastatin dosis 10 mg/kgBB.

4. Menilai perubahan berat badan mencit putih jantan setelah pemberian ekstrak daun sirsak dan simvastatin pada kondisi hiperlipidemia akibat diet tinggi lemak.
5. Menentukan dosis ekstrak daun sirsak yang memberikan efek penurunan LDL paling optimal berdasarkan hasil pengukuran akhir penelitian

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Tenaga Kesehatan

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai potensi ekstrak daun sirsak sebagai agen alami penurun kadar LDL, sehingga dapat menjadi alternatif atau pelengkap terapi hiperlipidemia secara alami dan aman.

1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan

Penelitian ini dapat menambah bahan literatur ilmiah di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Dalam bidang farmakologi, fitoterapi, dan ilmu gizi, khususnya yang berkaitan dengan pengembangan obat berbahan dasar tanaman herbal.

1.4.3 Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan, baik untuk memperdalam mekanisme kerja ekstrak daun sirsak dalam menurunkan kadar LDL maupun untuk menguji efeknya pada hewan uji lain atau skala klinis pada manusia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lipid

Lipid merupakan sekelompok senyawa organik yang bersifat heterogen, namun memiliki karakteristik umum yaitu relatif tidak larut dalam air (*hidrofobik*) dan larut dalam pelarut non-polar seperti eter, kloroform, atau benzena.²⁰ Lipid memainkan berbagai peran penting dalam tubuh, antara lain sebagai sumber energi, prekursor (bahan dasar) pembentukan hormon, serta berfungsi dalam proses transduksi sinyal.²⁰ Selain itu, lipid dalam tubuh dikemas dalam bentuk lipoprotein, yaitu kompleks antara lipid dan protein yang memungkinkan lipid dapat diangkut melalui aliran darah.²⁰

2.2 Lipoprotein

Lipoprotein merupakan struktur makromolekul kompleks yang berperan dalam transportasi trigliserida dan kolesterol di dalam aliran darah.²⁰ Komponen utama *lipoprotein* meliputi kolesterol, trigliserida, *fosfolipid*, dan *apoprotein*.²⁰ Pengelompokan *lipoprotein* didasarkan pada perbedaan kepadatan, ukuran, kandungan lemak, serta proporsi proteinnya.²⁰ *High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan lipoprotein terkecil yang mengandung lemak paling sedikit dan kadar protein paling tinggi.²⁰ Sedangkan LDL disebut sebagai lipoprotein berdensitas rendah karena komposisinya mengandung lebih sedikit protein dan lebih banyak lipid.²⁰

2.3 Low Density Lipoprotein (LDL)

2.3.1 Definisi Low Density Lipoprotein (LDL)

LDL (*Low-Density Lipoprotein*) adalah salah satu fraksi utama *lipoprotein* dalam plasma darah yang berfungsi mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan-jaringan tubuh.²⁰ LDL disebut sebagai *lipoprotein* berdensitas rendah karena komposisinya mengandung lebih sedikit protein dan lebih banyak lipid, terutama kolesterol ester.²⁰ LDL memiliki satu jenis utama *apolipoprotein*, yaitu

Apolipoprotein B-100 (apoB-100), yang penting untuk pengikatan ke reseptor LDL di permukaan sel.²⁰ Karena kemampuannya membawa kolesterol ke dalam sel dan jaringan (termasuk dinding pembuluh darah), LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat.²⁰

Kelainan fraksi lipid ditandai dengan penurunan kolesterol HDL (< 0.9 mmol / l atau 35 mg/dL), serta peningkatan kolesterol total (> 5.20 mmol / l atau 200 mg/dL), kolesterol LDL (> 3.34 mmol / l atau 130 mg/dL), dan kadar trigliserida (> 2.8 mmol / l atau 250 mg/dL).²¹ Kondisi ini menyebabkan penumpukan plak di arteri, yang dikenal sebagai Aterosklerosis.² Yang merupakan penyebab timbulnya berbagai macam penyakit seperti penyakit hipertensi, obesitas, stroke, dan jantung koroner.⁴

2.3.2 Nilai Rujukan Profil Lipid pada Mencit (*Mus musculus*)

Dalam penelitian eksperimental, mencit (*Mus musculus*) digunakan sebagai model untuk mengevaluasi metabolisme lipid. Perlu diperhatikan bahwa nilai profil lipid pada mencit berbeda dengan manusia, sehingga interpretasi hasil penelitian harus merujuk pada kisaran nilai yang sesuai dengan spesies hewan coba yang digunakan.¹²

Berdasarkan literatur eksperimental, mencit laboratorium yang berada dalam kondisi fisiologis normal dan tidak diinduksi diet tinggi lemak memiliki kisaran profil lipid sebagai berikut:¹²

1. Kolesterol total: 80 –120 mg/dL
2. LDL-kolesterol: 7 – 27,2 mg/dL
3. HDL-kolesterol: > 35 mg/dL

Nilai-nilai tersebut merupakan kisaran fisiologis normal pada mencit dan sering digunakan sebagai nilai rujukan dalam penelitian metabolisme lipid, baik sebagai pembandingan terhadap kondisi dislipidemia yang diinduksi maupun dalam evaluasi efek intervensi tertentu terhadap profil lipid pada hewan coba.¹²

2.3.3 Faktor yang Memengaruhi Kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL)

1. Genetik

Peningkatan kadar LDL dapat disebabkan oleh *Familial Hypercholesterolemia* (FH) dimana mutasi gen yang disebabkan oleh FH memengaruhi reseptor LDL sebesar 90% pada permukaan hepatosit dan 10% mengalami mutasi pada gen yang mengode apolipoprotein B dan akhirnya mengakibatkan peningkatan kadar LDL.²²

2. Pola Makanan

Makanan yang terbukti meningkatkan kadar kolesterol LDL meliputi makanan tinggi lemak jenuh seperti daging berlemak, produk susu penuh lemak, mentega, dan minyak kelapa, serta lemak trans yang umum ditemukan dalam makanan olahan dan gorengan komersial.²³

3. Usia

Usia lanjut dapat menjadi faktor yang memengaruhi peningkatan kadar LDL. Hal ini disebabkan oleh makin berkurangnya kemampuan dan aktivitas reseptor LDL.²⁴

4. Aktivitas Fisik

Makanan yang dikonsumsi dimetabolisme dan membentuk *Adenosine Triphosphate* (ATP) yaitu energi yang digunakan untuk melakukan aktivitas fisik. Akan tetapi ada yang disimpan dalam bentuk kolesterol sehingga makin tinggi aktivitas fisik seseorang, maka makin banyak ATP yang dibutuhkan dan pembentukan LDL makin berkurang.²⁵

2.4 Induksi Diet Tinggi Lemak

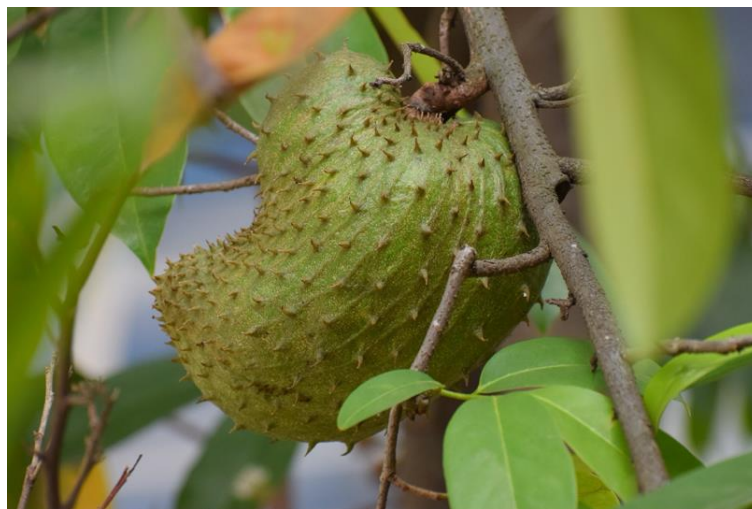
Telur puyuh mengandung nutrisi yang lengkap terutama protein sebanyak 13,1% dengan lemak diketahui sebesar 11,1% dan juga dalam telur puyuh terdapat kandungan vitamin A sebesar 543 µg (per 100 g).²⁶ Bahwa kandungan lemaknya 11,1%, kadar kolesterol kuning telur puyuh sebesar 2138,17 mg/100 g, sedangkan kandungan kolesterol kuning telur ayam ras hanya 1274,5 mg/100 g.²⁷ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa kadar kolesterol dari telur puyuh lebih tinggi dibandingkan dengan kadar kolesterol yang berasal dari sampel makanan lain, seperti otak sapi

2.300 mg, cumi-cumi 1.170 mg, jeroan sapi 380 mg, daging sapi 105 mg, dan daging kambing 70 mg.²⁸

2.5 Tumbuhan Sirsak (*Annona muricata* Linn)

2.5.1 Sejarah Singkat Tumbuhan Sirsak

Tumbuhan sirsak berasal dari *Famili Annonaceae* yang telah diketahui mempunyai 130 genus dengan 2.300 spesies.²⁹ Sirsak telah banyak dimanfaatkan sebagai tanaman obat di berbagai daerah di dunia.²⁹ Tumbuhan ini mempunyai berbagai penyebutan, seperti *guanabana* (Spanyol), *graviola* (Portugis), *huanaba* (Guatemala), *guanaba* (El Savador), *catuche* atau *catoche* (Venezuela), *sinini* (Bolivia), *zopote de Viejas* dan *cabeza de negaro* (Meksiko), *zunrzak* atau *sorsaka* (Suriname), *anona de broquel* atau *anona de puntitas* (Argentina) serta *jaca do para*, *araticum do grande*, *brazilian paw paw* atau *graviola* (Brazil).²⁹



Gambar 2. 1 Tanaman Sirsak (*Annona muricata* Linn)

Sumber : https://id.m.wikipedia.org/wiki/Berkas:Siap_dipetik.jpg

Tumbuhan sirsak (*Annona muricata* Linn) adalah pohon kecil dengan ketinggian 5-6 m, dengan daun hijau yang mengkilap gelap dan besar.³⁰ Pohon sirsak menghasilkan buah yang berukuran 15-20 cm dan berwarna hijau, dengan daging putih di dalam.³⁰ Sirsak merupakan tumbuhan asli daerah tropis yang hangat di daerah utara dan selatan Amerika, termasuk juga Amazon.³⁰

Bagian yang digunakan dari tumbuhan sirsak adalah daun, buah, biji kulit kayu dan akar.³⁰ Tumbuhan ini ditanam secara komersial untuk diambil daging buahnya.³⁰ Tumbuhan ini dapat tumbuh di sembarang tempat, paling baik ditanam di daerah yang cukup berair.³⁰ Batang cokelat berkayu, bulat, bercabang.³⁰ Mempunyai daun berbentuk telur atau lanset, ujung runcing, tepi rata, pangkal meruncing, pertulangan menyirip, panjang tangkai 5 mm. hijau kekuningan.³⁰

Daun sirsak memiliki bau tajam menyengat dengan tangkai daun pendek sekitar 3-10 mm.³⁰ Daun yang berkualitas adalah daun sirsak dengan kandungan antioksidan yang tinggi terdapat pada daun yang tumbuh pada urutan ke-3 sampai urutan ke-5 dari pangkal batang daun dan dipetik pukul 5-6 pagi.³⁰



Gambar 2. 2 Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.)

Sumber : <https://www.alodokter.com/waspadai-efek-samping-daun-sirsak-sebelum-konsumsi-ekstraknya>

2.5.2 Taksonomi Tanaman Sirsak

Klasifikasi Tumbuhan Sirsak (*Annona muricata* Linn.) adalah sebagai berikut.³⁰

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Class : *Magnoliopsida*

Ordo : *Magnoliales*
 Famili : *Annonaceae*
 Genus : *Annona*
 Spesies : *Annona muricata L.*

2.6 Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn)

2.6.1 Manfaat Daun Sirsak

Daun sirsak secara tradisional oleh masyarakat dimanfaatkan sebagai obat penurun kadar kolesterol, gangguan hati dan empedu, malaria, arthritis, infeksi, asthenia, cacingan, demam, bronkitis, batuk, reumatik, kolik, tumor, diuretik, kurap, borok, disentri, kejang, dan penenang.²⁹ Ciri khas dari keluarga *Annonaceae* adalah adanya senyawa *Annonaceous acetogenins*.²⁹ Senyawa *Annonaceous acetogenins* diketahui memiliki aktivitas sebagai antitumor, antiparasit, insektisida dan antimikroba.²⁹

2.6.2 Kandungan Daun Sirsak

Kandungan kimia dari tumbuhan sirsak umumnya terdiri dari alkaloid, flavonoid, senyawa fenol, siklopeptida dan minyak esensial.²⁹ Pada bagian daun khususnya mengandung senyawa aktif asetogenin antara lain *annomuricin A*, *annomuricin B*, *annomuricin C*, *annomuricin E*, *annomutacin*, *(2,4-cis)-10R-annonacin-A-one*, *(2,4-trans)-10R-annonacin-A-one*, *annohexocin* yang aktif untuk kanker.²⁹

2.6.3 Khasiat Daun Sirsak Dalam Menurunkan Kolesterol

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa daun sirsak mengandung banyak khasiat terutama kandungan seperti flavonoid, tanin, dan saponin dalam buah dan daun sirsak yang berperan penting dalam menurunkan kadar kolesterol.¹⁰ Di mana flavonoid dalam daun sirsak memiliki sifat antioksidan yang kuat.¹⁰ Senyawa ini dapat mencegah oksidasi LDL, proses yang berperan dalam pembentukan plak aterosklerosis pada dinding pembuluh darah.¹⁰ Dengan menghambat oksidasi LDL, flavonoid membantu mengurangi risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular.¹⁰ Sedangkan saponin berperan dalam meningkatkan ekskresi

lemak melalui urin dan menghambat penyerapan lemak di usus.¹⁰ Mekanisme ini membantu menurunkan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah.¹⁰ Dan juga dibantu oleh fitosterol, seperti sitosterol, memiliki struktur kimia mirip dengan kolesterol dan dapat menghambat penyerapan kolesterol di usus.¹⁰ Dengan demikian, fitosterol membantu menurunkan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah.¹⁰

2.6.4 Farmakokinetik Daun Sirsak

Ekstrak daun *Annona muricata* diketahui mengandung berbagai senyawa aktif, terutama kelompok acetogenin (seperti *annonacin*), flavonoid, saponin, dan tanin, yang masing-masing memiliki peran dalam aktivitas biologisnya.³¹ Setelah pemberian secara oral, senyawa aktif ini akan diserap melalui usus halus, dengan tingkat penyerapan yang cukup baik karena sifat lipofilik beberapa komponennya.³¹ Meski demikian, sebagian besar senyawa mengalami metabolisme lintas pertama di hati sehingga bioavailabilitas sistemiknya relatif rendah.³² Setelah masuk ke sirkulasi, komponen aktif daun sirsak berikatan dengan protein plasma dan terdistribusi terutama ke hati, organ utama yang berperan dalam metabolisme kolesterol, serta sebagian kecil dapat melewati sawar darah otak, yang pada dosis tinggi dikaitkan dengan potensi efek neurotoksik.³²

Metabolisme daun sirsak berlangsung terutama di hati dengan melibatkan enzim sitokrom P450, khususnya CYP3A4, CYP2C9, dan CYP2C19, yang menghasilkan metabolit melalui proses oksidasi dan konjugasi.³³ Ekskresi senyawa aktif dan metabolitnya terjadi terutama melalui empedu yang kemudian dikeluarkan bersama feses, dengan sebagian kecil melalui urin.³³

2.6.5 Farmakodinamik Daun Sirsak

Ekstrak daun *Annona muricata* mengandung berbagai senyawa bioaktif yang bekerja secara sinergis untuk menurunkan kadar LDL.³⁴ *Acetogenin*, seperti *annonacin*, merupakan senyawa lipofilik yang berperan dalam modulasi metabolisme energi hepatic sehingga dapat menekan sintesis kolesterol endogen.³⁴ Flavonoid (misalnya quercetin, kaempferol, rutin) berfungsi sebagai antioksidan kuat yang mengurangi stres oksidatif dan mencegah terbentuknya

LDL teroksidasi, bentuk yang sangat aterogenik.³⁴ Saponin diketahui mampu mengikat asam empedu dan kolesterol di lumen usus sehingga menurunkan absorpsi lipid, sedangkan tanin juga mendukung pengikatan lipid dan berkontribusi dalam ekskresi kolesterol melalui feses.³⁵ Selain itu, alkaloid dan terpenoid memberikan efek antiinflamasi dan vasoprotektif, yang memperbaiki fungsi endotel vaskular.³⁵

Studi hewan terbaru melaporkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 200 mg/kg BB efektif memperbaiki profil lipid dan menurunkan LDL pada hewan dengan diet tinggi lemak, sementara dosis ≥ 400 mg/kg BB mulai menunjukkan indikasi toksisitas pada hati dan ginjal.¹⁷ Oleh karena itu, penggunaan dosis 300 mg/kg BB dipandang rasional sebagai dosis eksploratif, karena berada di atas dosis efektif minimum namun masih di bawah ambang toksisitas.¹⁶ Dengan demikian, farmakodinamik ekstrak daun sirsak dapat dipahami sebagai hasil kerja kombinasi multi-senyawa yang menurunkan LDL melalui mekanisme antioksidan, penghambatan absorpsi kolesterol, modulasi metabolisme hepatik, serta perbaikan status inflamasi.³⁴

2.6.6 Farmakokinetik simvastatin

Simvastatin merupakan obat golongan statin yang berfungsi sebagai prodrug dalam bentuk lakton.³⁶ Setelah pemberian secara oral, obat ini diabsorpsi di usus halus dengan Tmax sekitar 1–2 jam, kemudian dikonversi menjadi bentuk aktif, yaitu simvastatin hydroxy acid.³⁶ Bioavailabilitas oralnya rendah (<5%) karena mengalami metabolisme lintas pertama secara ekstensif di hati maupun sebagian di usus.³⁷ Distribusi simvastatin terkonsentrasi di hati melalui bantuan transporter organik anion OATP1B1, yang sesuai dengan target utamanya, yaitu enzim HMG-CoA reductase sebagai pengatur sintesis kolesterol endogen.³⁸ Metabolisme simvastatin berlangsung terutama di hati oleh enzim CYP3A4, menghasilkan metabolit aktif dan tidak aktif, sementara ekskresi terjadi terutama melalui empedu dan feses (60%) serta sebagian kecil melalui urin (13%).³⁸ Waktu paruh metabolit aktif simvastatin berkisar antara 4–6 jam.³⁷

2.6.7 Farmakodinamik simvastatin

Simvastatin termasuk ke dalam golongan statin yang bekerja dengan mekanisme utama menghambat enzim *3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A* (HMG-CoA) reductase, enzim kunci dalam jalur biosintesis kolesterol di hati.³⁹ Penghambatan enzim ini menurunkan produksi kolesterol endogen, sehingga terjadi penurunan kadar kolesterol total dan *low-density lipoprotein* (LDL) plasma.⁴⁰ Selain itu, simvastatin meningkatkan ekspresi reseptor LDL di permukaan hepatosit, yang mempercepat pengambilan LDL dari sirkulasi darah.³⁹ Efek farmakodinamik ini tidak hanya menurunkan kadar LDL, tetapi juga meningkatkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) dan menurunkan trigliserida, sehingga memperbaiki profil lipid secara keseluruhan.³⁹ Simvastatin juga memiliki efek pleiotropik, seperti mengurangi stres oksidatif, menurunkan inflamasi vaskular, serta memperbaiki fungsi endotel, yang secara bersama-sama mendukung pencegahan aterosklerosis dan komplikasi kardiovaskular.⁴⁰

2.6.8 Pemilihan Dosis

Dalam penelitian ini, ekstrak daun *Annona muricata* dan simvastatin sama-sama diberikan secara oral dengan frekuensi satu kali sehari selama tiga minggu.³⁴ ^{18 33} Pemilihan interval ini didasarkan pada data farmakokinetik bahwa senyawa bioaktif daun sirsak, terutama kelompok acetogenin, memiliki waktu paruh sekitar 4–6 jam, sehingga memungkinkan eliminasi dalam 24 jam tanpa risiko akumulasi berlebih, sementara efek farmakodinamiknya terhadap metabolisme lipid bertahan lebih lama melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, serta modulasi metabolisme hepatic.^{37 38 39} Hal serupa berlaku pada simvastatin, yang setelah diabsorpsi di usus halus dikonversi menjadi bentuk aktif dengan waktu paruh metabolit sekitar 4–6 jam, namun efek farmakodinamiknya lebih panjang karena menghambat HMG-CoA reductase dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL di hati. Oleh karena itu, pemberian sekali sehari selama tiga minggu dipandang tepat untuk kedua perlakuan ini, karena sejalan dengan profil farmakokinetik dan farmakodinamiknya serta terbukti efektif dalam menurunkan kadar LDL pada model hewan dengan diet tinggi lemak.^{16 19}

2.7 Mencit Putih (*Mus musculus*)



Gambar 2. 3 Mencit Putih (*Mus musculus*)

Sumber : <https://repository.poltekkes-tjk.ac.id/id/eprint/6452/6/BAB%20II.pdf>

2.7.1 Taksonomi Mencit Putih

Klasifikasi Mencit (*Mus musculus*) adalah sebagai berikut.⁴¹

Kingdom : *Animalia*
 Filum : *Chordata*
 Class : *Mamalia*
 Ordo : *Rodentia*
 Famili : *Muridae*
 Genus : *Mus*
 Spesies : *Mus musculus*

2.7.2 Karakteristik Mencit Putih

Mus musculus atau yang biasa disebut mencit adalah hewan kecil dari kelas mamalia yang umum digunakan pada saat melakukan penelitian dimana penggunaan mencit di laboratorium berkisar 40%-80% sebagai model hewan coba.⁴² Mencit laboratorium mempunyai berat badan yang hampir sama dengan mencit liar, yaitu 18-20 g pada umur 4 minggu dan 30-40 g pada umur 6 minggu atau lebih.⁴¹ Mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan mamalia yang mempunyai ciri fisiologi dan biokomia yang hampir menyerupai manusia.¹¹ Terutama dalam sistem reproduksi, sistem peredaran darah, dan sistem pernapasan.⁴³

Mencit jantan lebih banyak digunakan dalam penelitian karena aktif dalam beraktivitas.⁴⁴ Selain itu, mencit jantan juga tidak dipengaruhi oleh hormonal

sebagaimana mencit betina.⁴⁵ Pemilihan jenis kelamin jantan lebih didasarkan pada pertimbangan bahwa mencit jantan tidak mempunyai hormon estrogen, jika ada hanya dalam jumlah yang relatif sedikit serta kondisi hormonal pada jantan lebih stabil jika dibandingkan dengan mencit betina.⁴¹

2.7.3 Pakan Mencit Putih

Pakan mencit diketahui memiliki kandungan protein 10%, lemak 3%, serat 8% dan kadar air 12%.⁴¹ Sedangkan pakan ideal mencit harus memenuhi kebutuhan zat makanan antara lain protein 12%, lemak 5%, dan serat kasar kira-kira 5%, harus cukup mengandung vitamin A, vitamin D, asam linoleat, tiamin, riboflavin, pantotenat, vitamin B12, biotin, piridoksin dan cholin.⁴⁶

Pakan dalam bentuk pelet lebih efisien dipakai karena dapat mengurangi perubahan komposisi dan sangat sesuai untuk membuat aus gigi mencit sebagai hewan pengerat.⁴² Suhu 15-16°C merupakan suhu yang cocok untuk penyimpanan pakan dan pakan yang disediakan dapat bertahan selama 4-6 minggu setelah kemasan dibuka.⁴¹

Sumber air minum hewan yang baik adalah air suling atau aquades, beberapa peneliti sudah menerapkan ini, namun masih ada yang menggunakan air ledeng atau air keran sebagai sumber air minum hewan.⁴⁶ Standar kebutuhan makan mencit dewasa yaitu 3-5 g dan minum 15-30 mL per hari.⁴²

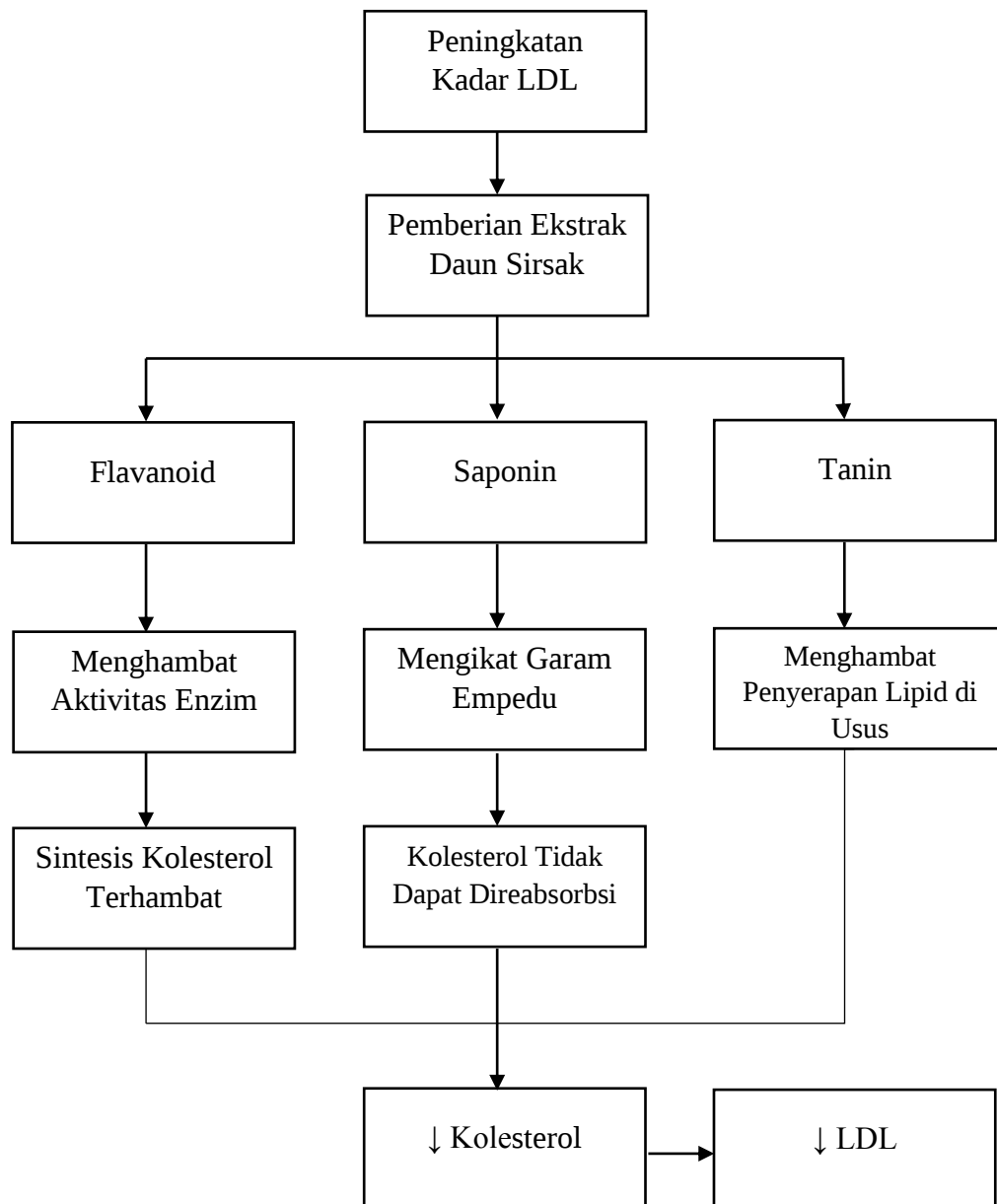
2.7.4 Mencit Putih Jantan *Swiss-Webster* Hiperkolesterol (Kadar LDL)

Mencit putih jantan galur *Swiss-Webster* merupakan model hewan coba non hiperkolesterol non genetik yang sebenarnya mencit normal dan tidak mengalami hiperkolesterol.¹³ Namun dilakukannya perlakuan tertentu dengan induksi diet tinggi lemak sehingga membuat mencit mengalami hiperkolesterol.¹³

Pada penelitian ini perlakuan induksi diet tinggi lemaknya digunakan kuning telur puyuh.²⁷ Di mana terdapat kadar kolesterol sebesar 2138,17 mg/100 g.²⁷ Kuning telur puyuh ini akan diberikan dengan dosis 0,5 mL perharinya dengan dosis tersebut dapat membuat mencit mendapatkan kadar kolesterol sebesar 11 mg /0,5 mL dan ini diberikan selama 3 minggu.⁴⁷

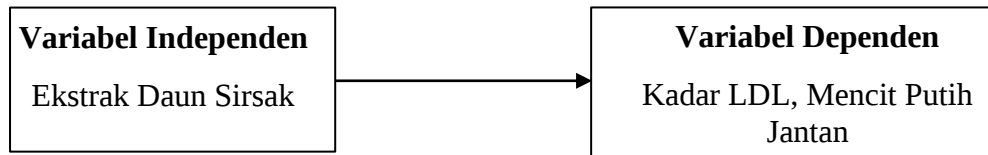
Penegakan diagnosis hiperkolesterol (LDL meningkat) pada mencit yaitu dengan mengecek kadar LDL darah.⁴⁸ Dimana kadar LDL darah normal adalah < 100 mg/dL sehingga jika kadar LDL mencit > 100 mg/dL maka mencit mengalami kenaikan kadar LDL.⁴⁸

2.8 kerangka Teori



Gambar 2. 4 Kerangka Teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2. 5 Konsep Penelitian

2.10 Hipotesis

Adapun hipotesa dalam penelitian ini sebagai berikut:

- H0 : Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) dosis 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB, serta pemberian simvastatin dosis 10 mg/kg BB tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kadar LDL pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.
- H1 : Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) dosis 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB, serta pemberian simvastatin dosis 10 mg/kg BB berpengaruh secara signifikan dalam menurunkan kadar LDL pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Ekstrak Daun Sirsak	Ekstrak daun sirsak didapat melalui proses maserasi dengan menggunakan etanol 70% dan dinyatakan dalam persen	Timbangan Analitik	Rasio	Dosis 200 mg/kgBB dan dosis 300 mg/kgBB
Kadar LDL Mencit	Nilai yang diperiksa dengan mengambil darah di lateral ekor mencit dan diukur dengan menggunakan alat Lipid Pro Meter.	Lipid Meter	Pro Rasio	mg/dL

Simvastatin	Simvastatin adalah Timbangan Rasio Dosis 10
n	obat golongan statin Analitik mg/kgBB
	yang diberikan
	sebagai kontrol
	pembandingan standar
	(kontrol
	farmakologis),
	dengan dosis 10
	mg/kg BB

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah metode penelitian eksperimen dengan menggunakan hewan coba dengan rancangan *pretest and posttest with control group design*.

3.3 Waktu dan Tempat

3.3.1 Waktu Penelitian

Waktu penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei sampai bulan Desember tahun 2025.

Tabel 3. 2 Waktu Penelitian

No	Kegiatan	Bulan					
		Mei	Jun	Jul	Okt	Nov	Des
1.	Studi Literatur, Bimbingan dan Penyusunan Proposal						
2.	Seminar Proposal						
3.	Pengurusan Izin Etik Penelitian						

4.	Penelitian						
5.	Pengolahan dan Analisis Data						
6.	Seminar Hasil						

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di UPHL (Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium) bagian Laboratorium Terpadu dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4 Populasi dan Sampel

3.4.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah mencit putih jantan (*Mus musculus*) galur *Swiss-Webster* dewasa berusia 2-3 bulan, yang diperoleh dari UPHL (Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium) bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah sebagian mencit putih jantan galur *Swiss-Webster* dari populasi yang dapat diinduksi diet tinggi lemak dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini :

a. Kriteria Inklusi

- 1) Mencit putih galur *Swiss-Webster*
- 2) Jenis kelamin jantan
- 3) Umur 2 - 3 bulan
- 4) Memiliki berat 20 - 25 gram
- 5) Sehat dan aktif

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Mencit putih jantan yang tidak aktif saat dilakukan adaptasi
- 2) Mencit putih jantan yang tidak mau makan saat adaptasi
- 3) Mencit putih jantan yang mengalami penurunan keadaan fisik saat adaptasi

4) Mencit putih jantan yang mati

3.4.3 Cara Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *simple random sampling*. Pemilihan bersifat acak, bisa menggunakan undian, tabel angka random, atau *software* statistik. Di mana setiap anggota populasi memiliki kesempatan yang sama untuk dipilih menjadi sampel. Teknik ini dilakukan tanpa memperhatikan strata atau kelompok dalam populasi.

3.4.4 Besar Sampel

Untuk menentukan jumlah sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus *Federer* dengan penjabaran sebagai berikut:

$$\text{Rumus} = (n-1)(t-1) \geq 15$$

n = jumlah sampel

t = kelompok sampel

Maka dalam penelitian ini didapati:

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

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

$$(n-1)(4) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n = 4,75. (5)$$

Pada penelitian ini jumlah sampel sebanyak 5 untuk tiap kelompok perlakuan sehingga dibutuhkan 30 ekor mencit pada penelitian ini, dengan rincian 25 ekor untuk diberi perlakuan dan 1 ekor mencit untuk tiap kelompok sebagai cadangan.

Sampel penelitian ini dibagi atas 5 kelompok dengan rincian sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol negatif: mencit yang diberi makanan standar selama penelitian.
2. Kelompok kontrol positif: mencit yang diberi kuning telur 0,5 mL

selama 3 minggu. setelah di cek kadar LDL pemberian diet tinggi lemaknya di berhentikan.

3. Kelompok perlakuan 1: mencit yang diberi kuning telur 0,5 mL selama 3 minggu dan dilakukan cek kadar LDL lalu diberhentikan pemberian diet tinggi lemak. Kemudian diberikan ekstrak daun sirsak 200 mg/kgBB setiap satu kali dalam sehari selama 3 minggu.
4. Kelompok perlakuan 2: mencit yang diberi kuning telur 0,5 mL selama 3 minggu dan dilakukan cek kadar LDL lalu diberhentikan pemberian diet tinggi lemak. Kemudian diberikan ekstrak daun sirsak 300 mg/kgBB setiap satu kali dalam sehari selama 3 minggu.
5. Kelompok perlakuan 3: mencit yang diberi kuning telur 0,5 mL selama 3 minggu dan dilakukan cek kadar LDL lalu diberhentikan pemberian diet tinggi lemak. Kemudian diberikan obat simvastatin 1 mg/kgBB setiap satu kali dalam sehari selama 3 minggu.¹⁹

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer, yang mana data ini diperoleh dari hasil penelitian yang dilakukan secara langsung oleh peneliti.

3.5.1 Alat dan Bahan

a. Alat

1. Kandang mencit beserta perlengkapannya
2. Timbangan hewan
3. Sonde lambung
4. Spuid
5. Masker
6. Sarung tangan
7. Tabung reaksi
8. Pipet otomatis
9. Rak tabung
10. Lipid pro
11. Stik lipid pro

12. Vorteks
13. Spidol
14. Gelas ukur

b. Bahan

1. Daun sirsak
2. Kuning telur puyuh
3. Pereaksi LDL
4. Aquades steril
5. Darah mencit
6. Pangan mencit
7. Etanol 70%
8. Simvastatin

3.5.2 Perhitungan Pakan Mencit

Dalam penelitian ini digunakan mencit putih jantan (*Mus musculus*) dengan kisaran berat badan 20–30 g dan usia sekitar 2–3 bulan. Berdasarkan kajian metabolisme energi pada mencit modern, kebutuhan energi harian dihitung secara proporsional terhadap berat badan: untuk mencit 20 g (0,02 kg) kebutuhan energi basal diperkirakan sekitar 2,4 kkal/hari, untuk 25 g (0,025 kg) sekitar 3,0 kkal/hari, dan untuk 30 g (0,03 kg) sekitar 3,6 kkal/hari; bila dikonversikan ke pakan standar dengan kandungan energi 3,0–3,3 kkal/gram, nilai-nilai tersebut setara kira-kira 0,8–1,2 g pakan per hari.^{49 50} Namun, data pemeliharaan modern menunjukkan bahwa konsumsi pakan *ad libitum* pada mencit umumnya lebih tinggi sekitar 3–5 g per ekor per hari (rata-rata 3,4 g/hari yang sering dipakai sebagai dasar dalam studi pemeliharaan dan diet pada tikus/mencit), sehingga dalam praktik penelitian pakan diberikan secara *ad libitum* agar kebutuhan energi untuk aktivitas, termoregulasi, dan metabolisme tercukupi.⁴⁹

3.5.3 Pembuatan Kuning Telur

Untuk membuat induksi diet tinggi lemak, penelitian ini menggunakan diet tinggi lemak berupa kuning telur puyuh mentah yang dipisahkan putih dan kuningnya lalu diemulsi dengan cara mengocok secara perlahan lalu diberikan *per-oral* melalui metode sonde lambung dengan volume 0,5 cc per ekor setiap hari

selama 21 hari. Pemilihan kuning telur puyuh didasarkan pada kandungan kolesterolnya yang sangat tinggi (2138,17 mg/100 g), yang terbukti secara signifikan lebih efektif dalam meningkatkan kadar LDL dibandingkan jenis telur unggas lainnya. Penggunaan dosis 0,5 cc ini merujuk pada penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa volume tersebut aman bagi kapasitas lambung mencit dan efektif dalam memicu kenaikan profil lipid. pembuatan diet tinggi lemak ini dilakukan setiap hari selama penelitian. setiap harinya^{51,52}

3.5.4 Pengambilan Daun Sirsak

Pengambilan sampel daun sirsak diperoleh secara langsung diambil dari pohon yang tumbuh di lingkungan sekitar tempat tinggal peneliti yang berlokasi di Jl. Pulo Brayan Bengkel, Sumatra Utara sebanyak 80 – 100 lembar daun sirsak segar berukuran sedang.

3.5.5 Identifikasi *Simplisia* Daun Sirsak

Proses awal untuk memastikan bahwa bahan uji, seperti daun sirsak (*Annona muricata* Linn), benar-benar sesuai dengan spesiesnya dengan melakukan kegiatan melalui pemeriksaan makroskopik (bentuk, warna, permukaan, bau) dan mikroskopik yang berguna mengenali ciri khas tanaman. Hasil identifikasi dicatat dalam lembar identifikasi dan biasanya disertai surat keterangan atau berita acara dari laboratorium botani atau farmakognosi sebagai bukti keaslian bahan.

3.5.6 Metode Maserasi Ekstrak Daun Sirsak

Cara pembuatan ekstrak daun sirsak yaitu:⁵³

1. Ambil daun sirsak segar, pilih yang bersih dan tidak rusak. Cuci bersih daun dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran dan debu. Lalu keringkan daun di tempat teduh dan berventilasi baik selama 3–5 hari (hindari sinar matahari langsung agar senyawa aktif tidak rusak).
2. Setelah kering, giling atau blender daun hingga menjadi serbuk yang kasar lalu timbang serbuk daun sirsak (60 g). Selanjutnya masukan ke dalam wadah maserasi (misalnya botol kaca bertutup). Lalu tambahkan

etanol 70% dengan perbandingan 1:10 (60 g serbuk + 252 mL etanol 70%).

3. Tutup rapat, lalu diamkan selama 3×24 jam (3 hari) pada suhu ruang, lalu Kocok pelan larutan 1–2 kali sehari untuk membantu proses ekstraksi.
4. Setelah 3 hari, saring campuran menggunakan kertas saring.
5. Filtrat (cairan hasil penyaringan) ditampung dalam wadah bersih. Lalu filtrat dievaporasi menggunakan rotavapor (vacuum evaporator) pada suhu 40–50°C hingga etanol menguap dan tersisa ekstrak kental.
6. Jika tidak ada rotavapor, dapat digunakan penangas air dengan suhu rendah dan pengadukan perlahan (pastikan tidak terjadi pemanasan berlebihan agar senyawa aktif tidak rusak). Lalu ekstrak yang sudah kental dimasukkan ke dalam botol kaca gelap untuk menghindari kerusakan oleh cahaya dan disimpan dalam lemari pendingin (4°C) hingga siap digunakan.

3.5.7 Pengukuran Kadar LDL

Pengukuran kadar kolesterol mencit dilakukan dengan menggunakan alat Lipid Pro sudah dikalibrasi terlebih dahulu dengan nomor kode yang disesuaikan dengan test strip yang digunakan.⁵⁴ Test strip diselipkan pada tempat khusus pada alat tersebut, kemudian pada layar akan muncul gambar “tetesan darah” yang menandakan alat siap untuk digunakan.⁵⁵ Setelah ekor mencit didesinfektan dengan etanol 70%, ujung ekor digunting, tetesan darah pertama dibuang, tetesan berikutnya diteteskan pada test strip yang terselip pada alat.⁵⁶ Darah tersebut akan terserap sesuai dengan kapasitas serap test strip sampai terdengar bunyi bip, setelah itu pendarahan mencit dihentikan lalu hasil akan terlihat pada layar setelah 150 detik untuk uji LDL.⁵⁶

3.6 Pengolahan dan Analisis Data

3.6.1 Pengolahan Data

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

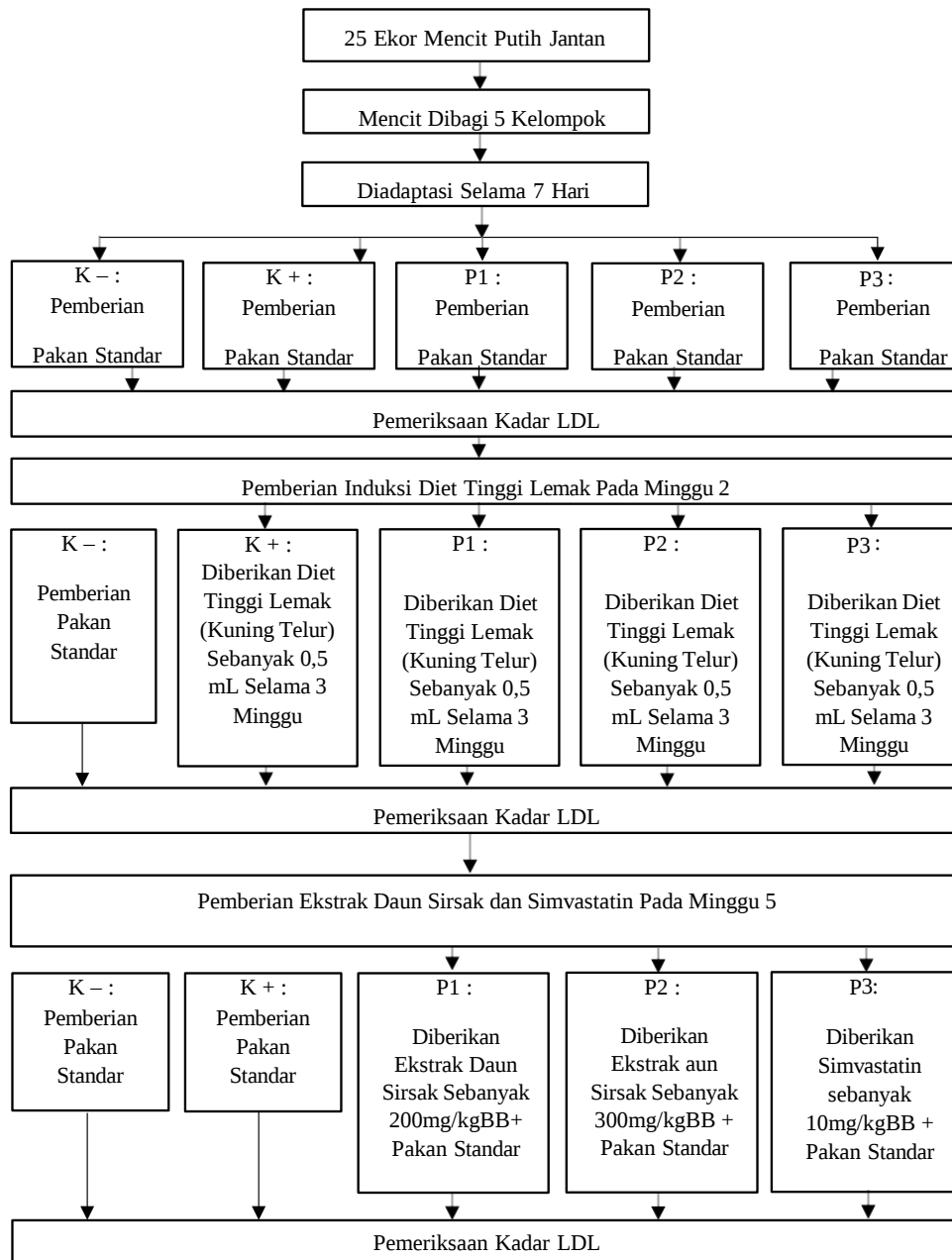
- a. *Editing* (Pemeriksaan data), yaitu proses yang dilakukan untuk memeriksa ketepatan dan kelengkapan data yang telah dikumpulkan.
- b. *Coding* (Pemberian kode), yaitu kegiatan untuk mengklasifikasikan data berdasarkan kategorinya masing-masing, data diberikan kode oleh peneliti secara manual sebelum diolah ke dalam komputer.
- c. *Entry* (Memasukkan data), yaitu kegiatan memasukkan data ke dalam *software* komputer untuk di analisis dengan program statistik.
- d. *Cleaning* (Membersihkan data), yaitu kegiatan pengecekan kembali data yang sudah di entry apakah ada kesalahan atau tidak.
- e. *Saving* (Menyimpan data), yaitu penyimpanan data untuk dianalisis.

3.6.2 Analisis Data

Data hasil pengukuran kadar LDL mencit putih dari masing-masing kelompok perlakuan akan dianalisis secara kuantitatif dan disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ standar deviasi (mean $\pm$ SD). Sebelum dilakukan analisis inferensial, terlebih dahulu akan dilakukan uji normalitas (misalnya *Shapiro-Wilk test*) untuk mengetahui apakah data berdistribusi normal, serta uji homogenitas (*Levene test*) untuk melihat kesamaan varians antar kelompok.

Jika data terdistribusi normal dan homogen, maka dilanjutkan dengan uji ANOVA berulang (*Repeated measure*) untuk melihat perubahan kadar trigliserida dalam setiap kelompok, serta dilakukan uji ANOVA satu arah (*One-Way Analysis of Variance*) untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan terhadap kadar LDL. Jika hasil ANOVA menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$), maka dilanjutkan dengan uji post hoc seperti LSD (*Least Significant Difference*) atau Tukey HSD untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan.

3.7 Kerangka Kerja



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap LDL mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diberi pakan tinggi lemak. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Nomor 1691/KEPK/FKUMSU/2025.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit, termasuk kelompok kontrol dan perlakuan. Dalam penelitian ini, melalui masa aklimatisasi selama 1 minggu, dilanjutkan pemberian induksi pakan mencit putih jantan (*Mus musculus*) tinggi lemak selama 21 hari. Pada hari ke-22 dilakukan pemeriksaan kadar LDL, didapatkan hasil pemeriksaan kadar LDL untuk data pretest penelitian. Kemudian mencit putih jantan (*Mus musculus*) dilanjutkan intervensi berupa pemberian ekstrak daun sirsak selama 21 hari. Pada hari berikutnya, dilakukan lagi pemeriksaan kadar LDL mencit putih jantan (*Mus musculus*).

Bahan uji penelitian ini berupa daun sirsak (*Annona muricata* Linn) yang diperoleh langsung dari pohon sirsak yang tumbuh di lingkungan sekitar tempat tinggal peneliti dan telah dilakukan identifikasi di *Herbarium Medanense* (MEDA) Universitas Sumatera Utara.

4.1.1 Hasil Pengukuran Kadar LDL

Rata-rata kadar LDL terdapat pada tabel 4.1, kadar LDL sebelum perlakuan (*pretest*) menunjukkan kondisi awal mencit yang relatif sebanding, meskipun terlihat adanya peningkatan kadar setelah induksi pakan tinggi lemak. Setelah perlakuan (*posttest*), didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa seluruh kelompok mengalami penurunan kadar LDL, termasuk kelompok kontrol positif,

meskipun penurunannya relatif kecil. Penurunan kadar LDL pada kelompok perlakuan tampak lebih nyata, terutama pada pemberian ekstrak dosis tinggi, dengan penurunan tertinggi ditemukan pada kelompok simvastatin.

Tabel 4. 1 Rerata Kadar LDL Mencit

Kelompok	Rerata Setelah Aklim (Mean $\pm$ SD)	Rerata Setelah Induksi (Mean $\pm$ SD)	Rerata Setelah Perlakuan (Mean $\pm$ SD)
K (-)	41,20 $\pm$ 10,83	24,16 $\pm$ 8,05	35 $\pm$ 5,54
K (+)	37,40 $\pm$ 3,89	125,40 $\pm$ 6,65	120,20 $\pm$ 9,09
P1	36,20 $\pm$ 7,24	126,00 $\pm$ 8,66	103,40 $\pm$ 8,98
P2	36 $\pm$ 6,53	128,20 $\pm$ 6,37	100,40 $\pm$ 3,04
P3	34,20 $\pm$ 5,24	126,20 $\pm$ 4,54	82,40 $\pm$ 6,38

4.1.2 Hasil Pengukuran Berat Badan Mencit

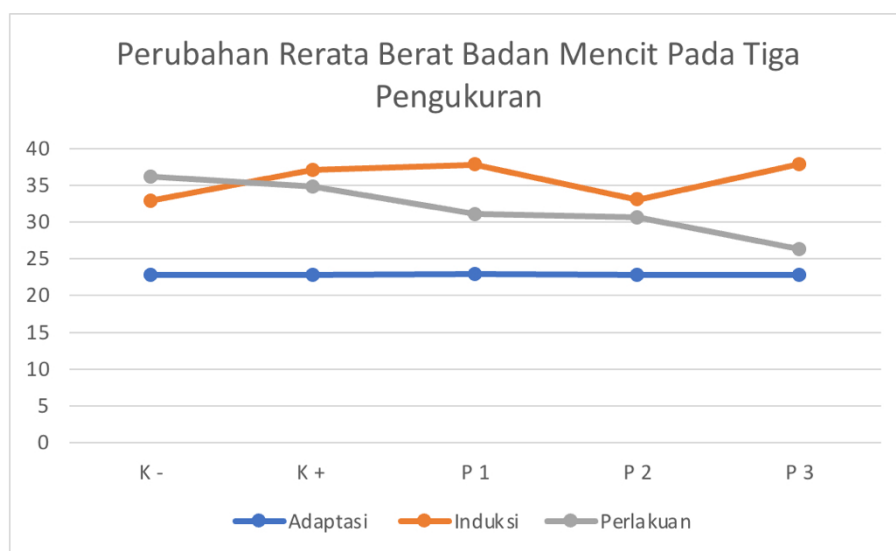
Hasil pengukuran rata-rata berat badan mencit dapat dilihat pada tabel 4.2 berikut.

Tabel 4. 2 Rerata Berat Badan Mencit

Kelompok	Rerata sebelum induksi (gr)	Rerata setelah induksi (gr)	Rerata setelah perlakuan (gr)
K (-)	22,8	32,9	36,2
K (+)	22,8	37,1	34,8
P1	22,9	37,8	31,1
P2	22,8	33,06	30,6
P3	22,8	37,9	26,3

Berdasarkan tabel 4.2 terlihat bahwa rerata berat badan mencit pada seluruh kelompok relatif homogen sebelum induksi dan meningkat setelah induksi. Setelah pemberian perlakuan, kelompok kontrol negatif tetap menunjukkan peningkatan berat badan, sedangkan kelompok kontrol positif dan

seluruh kelompok perlakuan mengalami penurunan rerata berat badan. Penurunan berat badan paling besar ditemukan pada kelompok P3, diikuti oleh P2 dan P1, yang menunjukkan adanya perbedaan perubahan berat badan antar kelompok setelah perlakuan.



Gambar 4. 1 Perubahan Rerata Berat Badan Mencit Pada Tiga Pengukuran

Diagram menunjukkan peningkatan berat badan mencit pada seluruh kelompok pada saat pengukuran kedua. Setelah pemberian perlakuan, berat badan mencit pada kelompok perlakuan cenderung lebih menurun dibandingkan kelompok kontrol positif.

4.1.3 Hasil Analisis Data

4.1.3.1 Uji Normalitas

Data hasil penelitian berupa kadar LDL terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas varians menggunakan uji *Levene*. Hasil uji menunjukkan nilai $p > 0,05$, yang menandakan bahwa data berdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya dilakukan uji ANOVA berulang (*Repeated Measures ANOVA*) untuk mengetahui perubahan kadar LDL pada setiap kelompok berdasarkan waktu pengukuran. Selain itu, dilakukan uji ANOVA satu arah (*One-Way Analysis of Variance*) untuk mengetahui perbedaan kadar LDL antar kelompok perlakuan pada akhir penelitian.

Tabel 4. 3 Uji Normalitas

Kelompok	Sig. Aklim	Sig. HFD	Sig. Akhir	Keterangan
K-	0,273	0,859	0,899	Distribusi Normal
K+	0,758	0,971	0,581	Distribusi Normal
P1	0,577	0,715	0,553	Distribusi Normal
P2	0,971	0,555	0,549	Distribusi Normal
P3	0,368	0,846	0,995	Distribusi Normal

Uji normalitas data kadar LDL dilakukan menggunakan uji *Shapiro–Wilk*. Hasil uji *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa nilai signifikansi (p) kadar LDL pada seluruh kelompok perlakuan memiliki nilai $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data pada masing-masing kelompok berdistribusi normal.

4.1.3.2 Uji Homogenitas

Uji homogenitas varians dilakukan untuk mengetahui kesamaan varians data kadar LDL antar kelompok penelitian sebelum dilakukan analisis statistik parametrik. Uji homogenitas pada penelitian ini menggunakan *Levene's Test*.

Tabel 4. 4 Uji Homogenitas

Hasil Uji <i>Levene</i>	<i>Levene Static</i>	Sig.	Keterangan
LDL_Aklim	0,419	0,793	Homogen
LDL_HFD	0,541	0,707	Homogen
LDL_Akhir	0,971	0,445	Homogen

Uji homogenitas pada penelitian ini dilakukan menggunakan *Levene's Test*. Berdasarkan hasil uji *Levene* yang didasarkan pada nilai median, diperoleh nilai signifikansi kadar LDL pada saat aklimatisasi sebesar 0,793, setelah induksi pakan tinggi lemak (HFD) sebesar 0,707, dan pada akhir perlakuan sebesar 0,445 ($p > 0,05$). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa varians data kadar LDL antar kelompok pada seluruh waktu pengukuran adalah homogen.

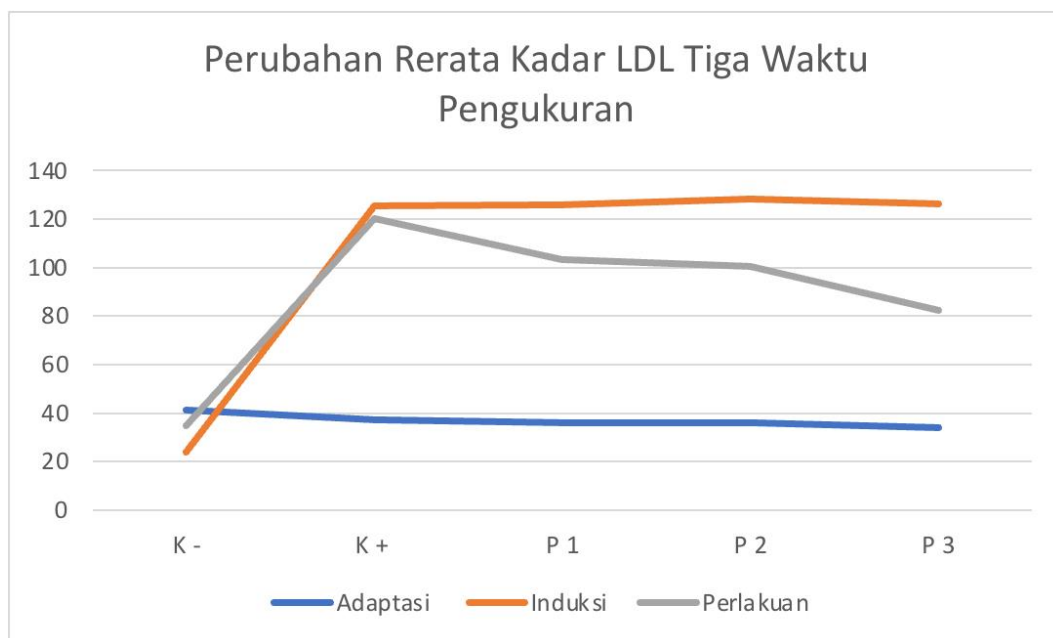
4.1.3.3 Uji *Repeated Measures ANOVA*

Repeated Measures ANOVA dilakukan untuk menilai pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak dosis rendah, dosis tinggi dan simvastatin terhadap perubahan

kadar LDL yang diukur secara berulang pada subjek penelitian pada tiga waktu pengukuran, yaitu setelah adaptasi, setelah induksi lemak, dan setelah pemberian perlakuan. Analisis ini juga digunakan untuk mengevaluasi perbedaan pola perubahan kadar LDL antar kelompok perlakuan, sehingga efektivitas masing-masing intervensi dapat dibandingkan secara komprehensif.

Tabel 4. 5 Rerata Kadar LDL

Kelompok	Rerata setelah adaptasi (mg/dL)	Rerata setelah induksi lemak (mg/dL)	Rerata setelah perlakuan (mg/dL)
K-	41,2	24,1	35
K+	37,4	125,4	120,2
P1	36,2	126	103,4
P2	36	128,2	100,4
P3	34,2	126,2	82,4



Gambar 4. 2 Diagram garis kadar LDL 3 waktu

Diagram menunjukkan peningkatan rerata kadar LDL pada seluruh kelompok setelah induksi lemak dibandingkan setelah adaptasi. Setelah pemberian perlakuan, terjadi penurunan kadar LDL pada kelompok perlakuan,

terutama pada kelompok perlakuan yang diberikan simvastatin dan diikuti dengan perlakuan yang menggunakan ekstrak dosis tinggi, sedangkan pada kelompok kontrol positif kadar LDL tetap tinggi.

Tabel 4. 6 Hasil Uji *Repeated ANOVA*

Kelompok (K-)

Waktu Pengukuran	Rerata $\pm$ s.b.	P
Aklimatisasi	41,00 $\pm$ 10,84	<0,181
Induksi	24,00 $\pm$ 8,09	
Perlakuan	34,80 $\pm$ 5,54	

Uji *Repeated ANOVA

Tabel 4. 7 Hasil Uji *Paired Wise Comparison*

Kelompok (K-)

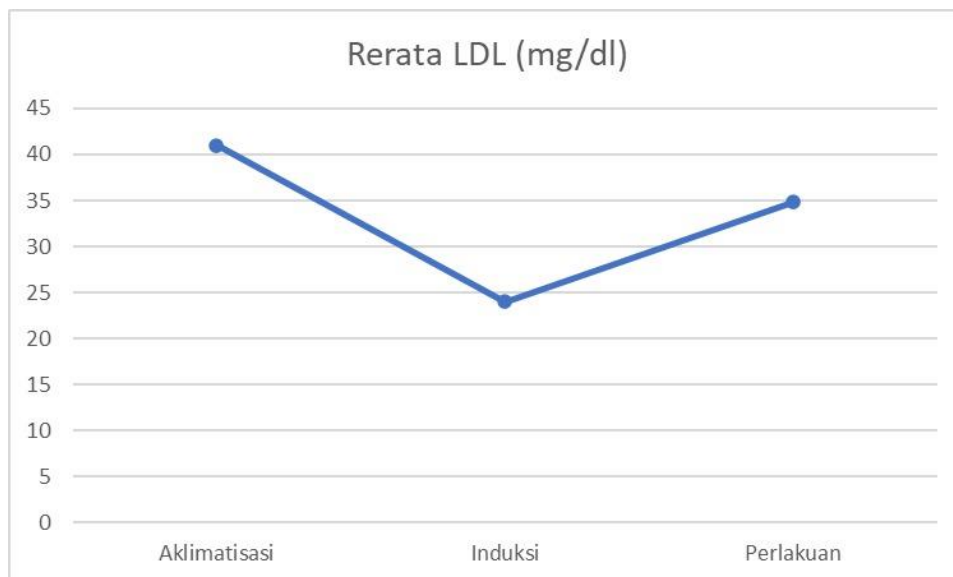
Perbandingan Waktu	Perbedaan Rerata (IK 95%)	P
Aklimatisasi vs Induksi	17,00 (-6,77 - 40,77)	0,142
Aklimatisasi vs Perlakuan	6,20 (-16,15 - 28,55)	1,000
Induksi vs Perlakuan	-10,80 (-31,85 - 10,25)	0,336

Uji *paired wise comparison* dengan koreksi *Bonferroni

Berdasarkan hasil uji *repeated ANOVA* pada kelompok (K-), tidak ditemukan perbedaan rerata parameter yang bermakna antar waktu pengukuran (aklimatisasi, induksi, dan perlakuan), dengan nilai $p = 0,181$. Nilai rerata pada setiap waktu pengukuran (41,00 $\pm$ 10,84; 24,00 $\pm$ 8,09; dan 34,80 $\pm$ 5,54) menunjukkan tidak adanya variasi data yang signifikan secara statistik dalam kelompok tersebut.

Hasil uji lanjut *paired wise comparison* juga menunjukkan bahwa seluruh perbandingan antar waktu memiliki interval kepercayaan 95% yang melewati angka nol, serta nilai $p > 0,05$ (masing-masing 0,142; 1,000; dan 0,336). Hal ini menegaskan bahwa tidak terdapat perubahan parameter yang signifikan pada

kelompok kontrol negatif selama periode pengamatan. Temuan ini menunjukkan bahwa tanpa adanya perlakuan intervensi yang efektif, parameter yang diamati pada kelompok kontrol negatif tetap stabil secara statistik dari waktu ke waktu.



Gambar 4. 3 Grafik rerata LDL

Berdasarkan grafik rerata LDL pada kelompok kontrol negatif (K-), terlihat bahwa nilai LDL relatif stabil dan berada pada rentang rendah pada seluruh waktu pengukuran, yaitu fase aklimatisasi, induksi, dan perlakuan. Nilai rerata LDL yang tidak mengalami kenaikan ekstrem pada setiap fase ($41,00 \pm 10,84$; $24,00 \pm 8,09$; dan $34,80 \pm 5,54$) menunjukkan tidak adanya perubahan kadar LDL yang bermakna selama periode pengamatan.

Temuan ini mengindikasikan bahwa pada kelompok kontrol negatif, tanpa adanya induksi maupun perlakuan, kadar LDL cenderung tetap konstan, sehingga dapat menggambarkan kondisi fisiologis normal tanpa pengaruh intervensi.

Tabel 4. 8 Hasil Uji *Repeated ANOVA*

Kelompok (K+)

Waktu Pengukuran	Rerata $\pm$ s.b.	P
Aklimatisasi	$37,20 \pm 3,90$	<0,001
Induksi	$125,40 \pm 6,66$	
Perlakuan	$120,20 \pm 9,09$	

*Uji *Repeated ANOVA*

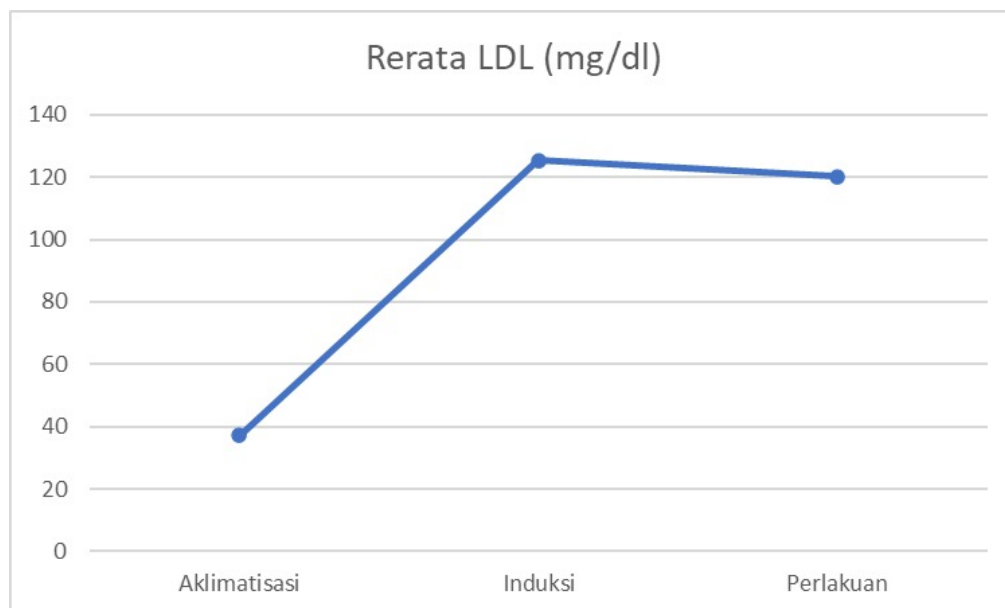
Tabel 4. 9 Uji *paired wise comparison*

Kelompok (K+)		
Perbandingan Waktu	Perbedaan Rerata (IK 95%)	P
Aklimatisasi vs Induksi	-88,20 (-105,12 - -71,28)	<0,001
Aklimatisasi vs Perlakuan	-83,00 (-103,24 - -62,77)	<0,001
Induksi vs Perlakuan	5,20 (0,13 - 10,27)	0,046

Uji *paired wise comparison* dengan koreksi *Bonferroni

Berdasarkan hasil uji *repeated ANOVA* pada kelompok K+, ditemukan perbedaan rerata parameter yang bermakna antar waktu pengukuran (aklimatisasi, induksi, dan perlakuan) dengan nilai $p < 0,001$. Nilai rerata yang berubah pada setiap waktu pengukuran ($37,20 \pm 3,90$; $125,40 \pm 6,66$; dan $120,20 \pm 9,09$) menunjukkan adanya variasi data dalam kelompok tersebut.

Hasil uji lanjut *paired wise comparison* juga menunjukkan bahwa perbandingan aklimatisasi vs induksi dan aklimatisasi vs perlakuan memiliki nilai $p < 0,001$, sedangkan induksi vs perlakuan memiliki nilai $p = 0,046$. Hal ini menegaskan bahwa terdapat perubahan parameter yang signifikan pada kelompok K+ selama periode pengamatan. Temuan ini menunjukkan bahwa parameter yang diamati pada kelompok K+ mengalami kenaikan tajam setelah induksi dan tetap berada pada level yang tinggi hingga akhir pengamatan.



Gambar 4. 4 Grafik rerata LDL

Berdasarkan grafik rerata LDL pada kelompok kontrol positif (K+), terlihat bahwa nilai LDL naik drastis pada fase induksi dan cenderung tetap tinggi pada fase perlakuan. Nilai rerata LDL yang berubah pada setiap fase ($37,20 \pm 3,90$; $125,40 \pm 6,66$; dan $120,20 \pm 9,09$) menunjukkan adanya perubahan kadar LDL yang berarti selama periode pengamatan.

Temuan ini mengindikasikan bahwa pada kelompok kontrol positif, adanya induksi menyebabkan peningkatan LDL yang menetap hingga fase perlakuan, sehingga dapat menggambarkan kondisi pembanding di mana kadar parameter tetap tinggi tanpa intervensi penurunan yang maksimal.

Tabel 4. 10 Uji *Repeated ANOVA*

Kelompok (P1)

Waktu Pengukuran	Rerata ± s.b.	P
Aklimatisasi	$36,00 \pm 7,25$	<0,001
Induksi	$126,00 \pm 8,66$	
Perlakuan	$103,40 \pm 8,99$	

*Uji *Repeated ANOVA*

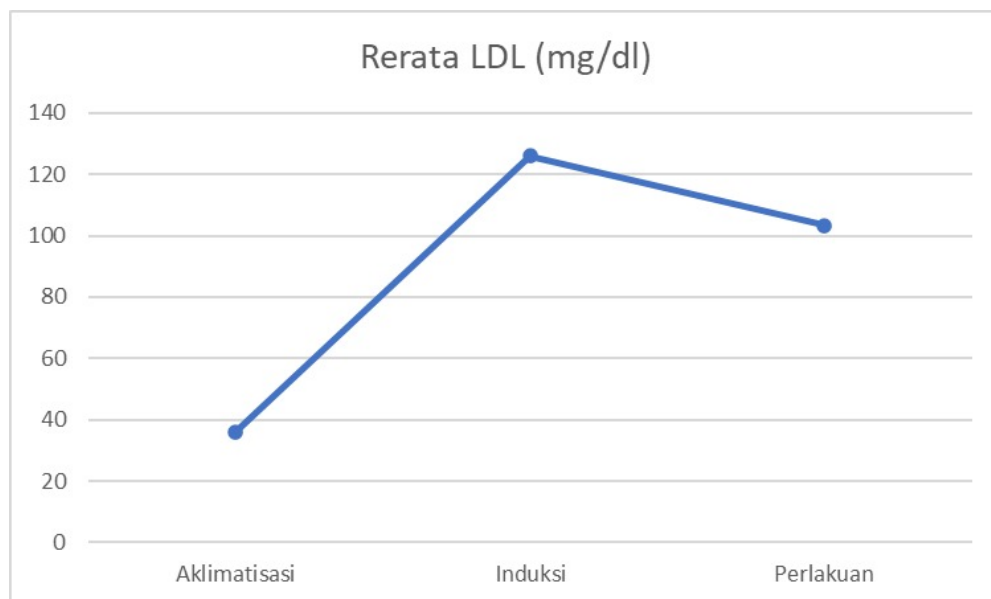
Tabel 4. 11 Uji *paired wise comparison*

Kelompok (P1)		
Perbandingan Waktu	Perbedaan Rerata (IK 95%)	P
Aklimatisasi vs Induksi	-90,00 (-106,28 - -73,72)	<0,001
Aklimatisasi vs Perlakuan	-67,40 (- 83,90 - -50,90)	<0,001
Induksi vs Perlakuan	22,60 (20,58 - 24,62)	<0,001

Uji *paired wise comparison* dengan koreksi *Bonferroni

Berdasarkan hasil uji *repeated ANOVA* pada kelompok P1, ditemukan perbedaan rerata parameter yang bermakna antar waktu pengukuran (aklimatisasi, induksi, dan perlakuan) dengan nilai $p < 0,001$. Nilai rerata pada setiap waktu pengukuran ($36,00 \pm 7,25$; $126,00 \pm 8,66$; dan $103,40 \pm 8,99$) menunjukkan adanya variasi data dalam kelompok tersebut.

Hasil uji lanjut *paired wise comparison* juga menunjukkan bahwa seluruh perbandingan antar waktu memiliki nilai $p < 0,001$. Hal ini menegaskan bahwa terdapat perubahan parameter yang signifikan pada kelompok P1 selama periode pengamatan. Temuan ini menunjukkan bahwa parameter pada kelompok P1 mengalami respon yang nyata terhadap induksi dan menunjukkan perubahan yang signifikan setelah pemberian perlakuan.



Gambar 4. 5 Grafik rerata LDL pada kelompok P1

Berdasarkan grafik rerata LDL pada kelompok P1, terlihat bahwa nilai LDL mengalami peningkatan tajam pada fase induksi dan menunjukkan penurunan pada fase perlakuan. Nilai rerata LDL yang berubah pada setiap fase ($36,00 \pm 7,25$; $126,00 \pm 8,66$; dan $103,40 \pm 8,99$) menunjukkan adanya perubahan kadar LDL yang berarti selama periode pengamatan.

Temuan ini mengindikasikan bahwa pada kelompok P1, adanya induksi meningkatkan kadar LDL secara signifikan, dan pemberian perlakuan mulai menunjukkan pengaruh terhadap penurunan kadar tersebut, sehingga dapat menggambarkan kondisi respon terhadap intervensi dibanding kondisi fisiologis awal.

Tabel 4. 12 Uji *Repeated ANOVA*

Kelompok (P2)		
Waktu Pengukuran	Rerata $\pm$ s.b.	P
Aklimatisasi	$35,80 \pm 6,54$	<0,001
Induksi	$128,20 \pm 6,38$	
Perlakuan	$100,40 \pm 3,05$	

*Uji *Repeated ANOVA*

Tabel 4. 13 Uji *paired wise comparison*

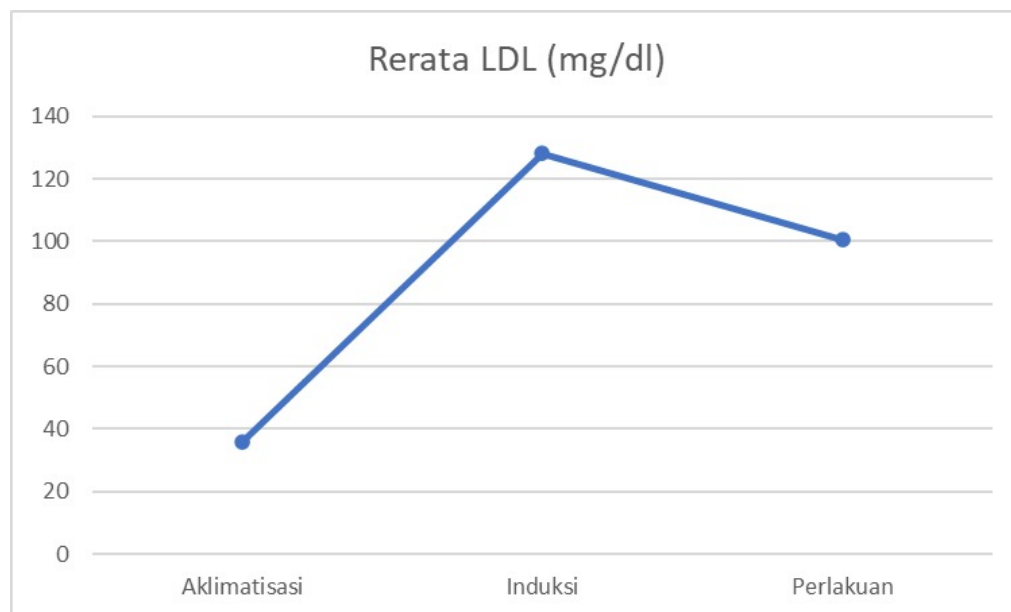
Kelompok (P2)

Perbandingan Waktu	Perbedaan Rerata (IK 95%)	P
Aklimatisasi vs Induksi	-92,20 (-111,34 - -73,46)	<0,001
Aklimatisasi vs Perlakuan	-64,60 (-79,45 - -49,75)	<0,001
Induksi vs Perlakuan	27,80 (20,45 - 35,15)	<0,001

***Uji *paired wise comparison* dengan koreksi Bonferroni**

Berdasarkan hasil uji *repeated ANOVA* pada kelompok P2, ditemukan perbedaan rerata parameter yang bermakna antar waktu pengukuran (aklimatisasi, induksi, dan perlakuan) dengan nilai $p < 0,001$. Nilai rerata pada setiap waktu pengukuran ($35,80 \pm 6,54$; $128,20 \pm 6,38$; dan $100,40 \pm 3,05$) menunjukkan adanya variasi data dalam kelompok tersebut.

Hasil uji lanjut *paired wise comparison* juga menunjukkan bahwa seluruh perbandingan antar waktu memiliki nilai $p < 0,001$. Hal ini menegaskan bahwa terdapat perubahan parameter yang signifikan pada kelompok P2 selama periode pengamatan. Temuan ini menunjukkan bahwa intervensi pada kelompok P2 memberikan pengaruh yang nyata terhadap perubahan parameter dari tahap induksi ke tahap perlakuan.



Gambar 4. 6 Grafik rerata LDL pada kelompok P2

Berdasarkan grafik rerata LDL pada kelompok P2, terlihat bahwa nilai LDL melonjak signifikan pada fase induksi dan mengalami penurunan pada fase perlakuan. Nilai rerata LDL yang berubah pada setiap fase ($35,80 \pm 6,54$; $128,20 \pm 6,38$; dan $100,40 \pm 3,05$) menunjukkan adanya perubahan kadar LDL yang berarti selama periode pengamatan.

Temuan ini mengindikasikan bahwa pada kelompok P2, adanya induksi memberikan dampak peningkatan kadar LDL yang besar, dan intervensi perlakuan berhasil menurunkan kadar tersebut secara nyata, sehingga dapat menggambarkan kondisi efektivitas intervensi terhadap parameter yang diamati.

Tabel 4. 14 Uji *Repeated ANOVA*

Kelompok (P3)		
Waktu Pengukuran	Rerata $\pm$ s.b.	P
Aklimatisasi	$34,00 \pm 5,24$	<0,001
Induksi	$126,20 \pm 4,55$	
Perlakuan	$82,40 \pm 6,39$	

*Uji *Repeated ANOVA*

Tabel 4. 15 Uji *paired wise comparison*

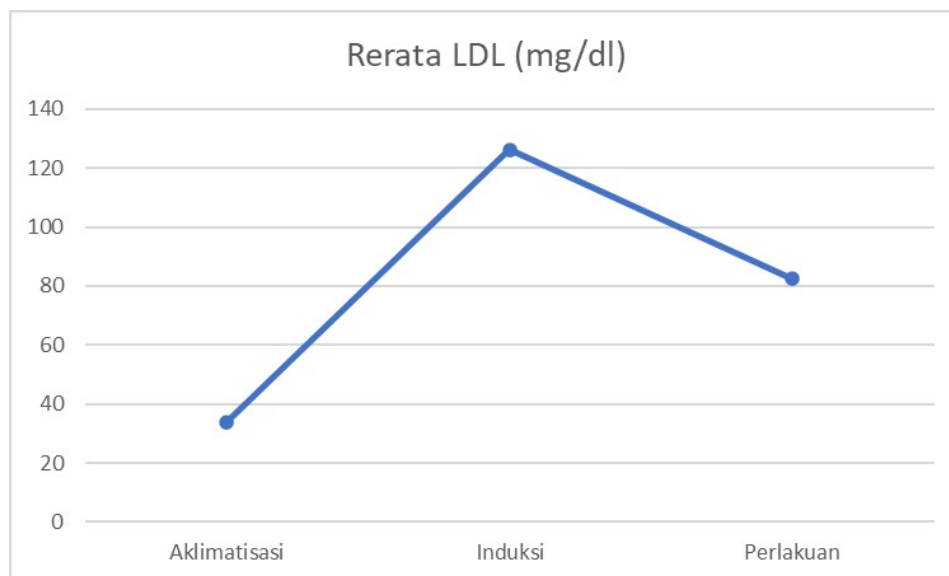
Kelompok (P3)

Perbandingan Waktu	Perbedaan Rerata (IK 95%)	P
Aklimatisasi vs Induksi	-92,20 (-107,45 - -76,94)	<0,001
Aklimatisasi vs Perlakuan	-48,40 (-67,13 - -29,67)	0,002
Induksi vs Perlakuan	43,80 (39,22 - 48,39)	<0,001

Uji *paired wise comparison* dengan koreksi *Bonferroni

Berdasarkan hasil uji *repeated ANOVA* pada kelompok P3, ditemukan perbedaan rerata parameter yang bermakna antar waktu pengukuran (aklimatisasi, induksi, dan perlakuan) dengan nilai $p < 0,001$. Nilai rerata yang berubah pada setiap waktu pengukuran ($34,00 \pm 5,24$; $126,20 \pm 4,55$; dan $82,40 \pm 6,39$) menunjukkan adanya variasi data yang signifikan dalam kelompok tersebut.

Hasil uji lanjut *paired wise comparison* juga menunjukkan bahwa seluruh perbandingan antar waktu memiliki perbedaan rerata yang bermakna, dengan nilai $p < 0,001$ pada perbandingan aklimatisasi vs induksi dan induksi vs perlakuan, serta $p = 0,002$ pada aklimatisasi vs perlakuan. Hal ini menegaskan bahwa terdapat perubahan parameter yang signifikan pada kelompok P3 selama periode pengamatan. Temuan ini menunjukkan bahwa dengan adanya induksi dan perlakuan, parameter yang diamati pada kelompok P3 mengalami perubahan yang nyata dari waktu ke waktu.



Gambar 4. 7 Grafik rerata LDL pada kelompok P3

Berdasarkan grafik rerata LDL pada kelompok P3, terlihat bahwa nilai LDL meningkat sangat tajam pada fase induksi dan mengalami penurunan yang signifikan pada fase perlakuan. Nilai rerata LDL yang berubah pada setiap fase ($34,00 \pm 5,24$; $126,20 \pm 4,55$; dan $82,40 \pm 6,39$) menunjukkan adanya perubahan kadar LDL yang berarti selama periode pengamatan.

Temuan ini mengindikasikan bahwa pada kelompok P3, respon terhadap induksi dan perlakuan sangat nyata, di mana kadar LDL yang awalnya rendah melonjak saat induksi dan menurun kembali secara signifikan saat perlakuan, sehingga dapat menggambarkan pengaruh intervensi yang kuat terhadap kondisi subjek.

4.1.3.4 Uji *One Way ANOVA*

Setelah diketahui adanya perubahan kadar LDL berdasarkan waktu pengukuran, analisis dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan kadar LDL antar kelompok perlakuan pada akhir penelitian.

Tabel 4. 16 Tabel rerata kadar trigliserida perlakuan antar kelompok

Kelompok	Rerata Kadar LDL Setelah Perlakuan (mg/dL)
----------	---

Kelompok	Rerata Kadar LDL Setelah Perlakuan (mg/dL)
K-	35
K+	120,2
P1	103,4
P2	100,4
P3	82,4

Gambar 4. 8 Grafik Perbandingan Rerata Kadar LDL Antar Kelompok

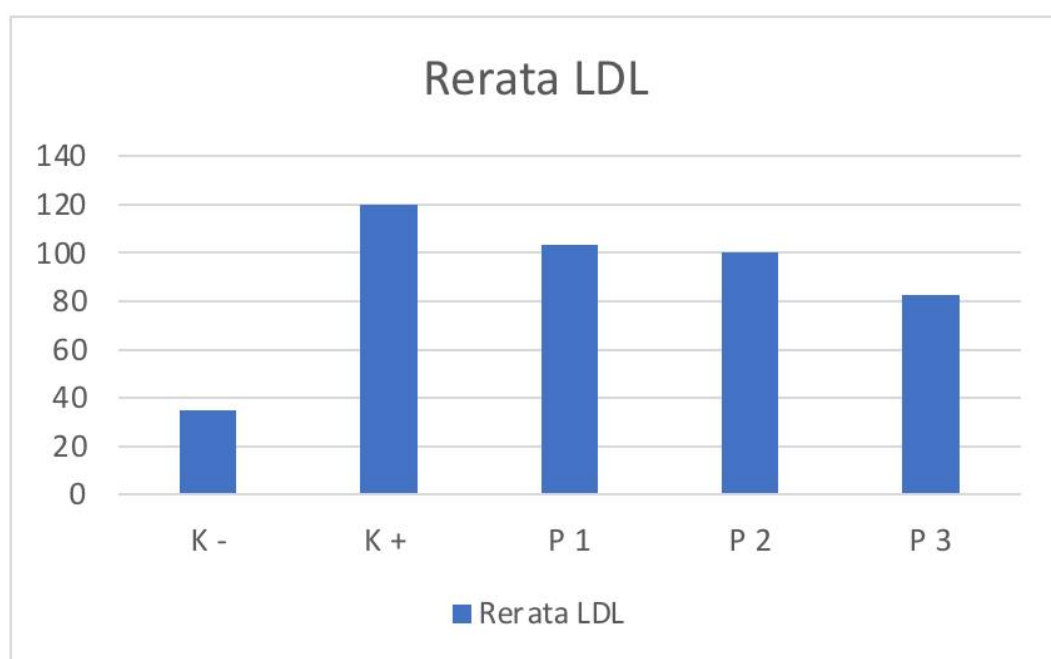


Diagram menunjukkan bahwa pemberian ekstrak mampu menurunkan kadar LDL dibandingkan kontrol positif, dengan efek yang meningkat seiring peningkatan dosis. Ekstrak dosis tinggi (P2) menghasilkan penurunan LDL yang lebih besar dibandingkan dosis rendah (P1), namun masih lebih rendah efektivitasnya dibandingkan simvastatin (P3), yang menunjukkan penurunan kadar LDL paling signifikan.

Tabel 4. 17 Hasil Uji *One-Way ANOVA*

	Df	f	Sig.
Antar Kelompok	4	109,183	<0,001

Berdasarkan hasil uji *One-Way ANOVA* terhadap kadar LDL posttest pada lima kelompok penelitian, diperoleh nilai $F = 109,183$ dengan nilai signifikansi $p < 0,001$. Nilai tersebut lebih kecil dari 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar LDL posttest yang bermakna secara statistik antar kelompok perlakuan.

Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan respon kadar LDL antara kelompok kontrol dan kelompok yang diberikan perlakuan berupa ekstrak daun sirsak dosis rendah, ekstrak daun sirsak dosis tinggi, serta simvastatin. Oleh karena itu, analisis dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey HSD* untuk mengetahui pasangan kelompok yang memiliki perbedaan bermakna.

Tabel 4. 18 Hasil Uji Lanjut *Post Hoc Tukey HSD*

Perbandingan Kelompok	Selisih Rerata (mg/dL)	Sig.
K- VS K+	85,20	<0,001
K+ VS P1 (Ekstrak Daun Sirsak Dosis Rendah)	16,80	0,009
K+ VS P2 (Daun Sirsak Dosis Tinggi)	19,80	0,002
K+ VS P3 (Simvastatin)	37,80	<0,001
P1 VS P2	3,00	0,959
P2 VS P3	18,00	0,005
P3 VS P1	21,00	0,001

Berdasarkan hasil uji lanjut *Post Hoc Tukey HSD*, diperoleh beberapa perbandingan kadar LDL antar kelompok yang menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik. Perbandingan antara kelompok kontrol negatif (K⁻) dan kelompok kontrol positif (K⁺) menunjukkan selisih rerata kadar LDL sebesar 85,20 mg/dL dengan nilai $p < 0,001$, yang menandakan bahwa induksi diet tinggi lemak secara signifikan meningkatkan kadar LDL.

Pemberian ekstrak daun sirsak dosis rendah (P1) dan dosis tinggi (P2) pada mencit yang diinduksi diet tinggi lemak menunjukkan penurunan kadar LDL yang bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif. Hal ini ditunjukkan oleh perbandingan K⁺ vs P1 dengan selisih rerata 16,80 mg/dL ($p = 0,009$) dan K⁺ vs P2 dengan selisih rerata 19,80 mg/dL ($p = 0,002$). Selain itu, perbandingan K⁺ vs kelompok simvastatin (P3) menunjukkan selisih rerata sebesar 37,80 mg/dL dengan nilai $p < 0,001$, yang menegaskan bahwa simvastatin memiliki efek penurunan kadar LDL yang paling besar.

Namun demikian, tidak terdapat perbedaan kadar LDL yang bermakna antara kelompok ekstrak daun sirsak dosis rendah (P1) dan dosis tinggi (P2) dengan nilai $p = 0,959$, menunjukkan bahwa peningkatan dosis ekstrak daun sirsak tidak memberikan perbedaan efek yang signifikan terhadap penurunan kadar LDL. Sebaliknya, perbandingan antara kelompok simvastatin (P3) dengan P1 dan P2 menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$), yang mengindikasikan bahwa efektivitas simvastatin dalam menurunkan kadar LDL masih lebih tinggi dibandingkan ekstrak daun sirsak.

4.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi kapasitas farmakodinamik ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) dalam memodulasi profil *lipoprotein* densitas rendah (*Low Density Lipoprotein*) serta dampaknya terhadap parameter antropometri pada model hewan coba. Tahapan eksperimental diawali dengan fase aklimatisasi selama tujuh hari guna menstabilkan homeostasis fisiologis subjek terhadap variabel lingkungan laboratorium. Secara fundamental, fase ini berperan dalam memitigasi interferensi stres oksidatif yang berpotensi mendistorsi profil lipid basal. Hasil observasi biokimia pada fase LDL aklimatisasi didapatkan nilai

rata-rata sebesar 37,00 mg/dL. Validitas data awal ini didukung secara inferensial melalui Uji *Normalitas Shapiro–Wilk* ($p > 0,05$) serta Uji *Homogenitas Levene's Test* (Sig. 0,547). Keseragaman kondisi basal ini merupakan determinan krusial untuk memastikan bahwa fluktuasi data pada fase berikutnya murni merupakan manifestasi dari intervensi eksperimental, sesuai dengan paradigma fisiologis pada model mencit yang menunjukkan bahwa diet tinggi lemak secara konsisten menyebabkan perubahan metabolik signifikan, termasuk peningkatan LDL-C, trigliserida, dan akumulasi lipid tubuh setelah paparan HFD misalnya, dalam penelitian sebelumnya, yang menunjukkan bahwa HFD meningkatkan LDL-C dan menurunkannya melalui intervensi bioaktif pada mencit.⁵⁷

Konstruksi model patologis hiperlipidemia dicapai melalui induksi kuning telur puyuh mentah secara per-oral dengan volume 0,5 cc/ekor selama 21 hari. Analisis pasca-induksi pada fase LDL HFD menunjukkan eskalasi kadar LDL yang sangat signifikan, mencapai rata-rata 126,20 mg/dL. Keberhasilan induksi ini selaras dengan laporan sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian diet tinggi kolesterol, termasuk kuning telur, secara efektif memicu peningkatan LDL yang stabil pada mencit jantan.⁵⁸ Secara molekuler, asupan kolesterol eksogen yang masif selama tiga minggu ini melewati kapasitas klirens hepatosit, memicu *down-regulation* ekspresi reseptor LDL di membran hepatoseluler. Fenomena ini selaras dengan temuan literatur bahwa saturasi jalur *klirens lipoprotein* akibat asupan lipid jenuh jangka panjang menyebabkan akumulasi LDL dalam sirkulasi, membentuk profil hiperlipidemia yang stabil pada mencit.^{14,15}

Selain gangguan profil biokimia darah, induksi diet tinggi lemak ini juga memicu perubahan morfologi yang linear pada massa tubuh hewan coba. Tercatat eskalasi berat badan rata-rata dari 25,40 gram menjadi 32,80 gram, yang merefleksikan terjadinya akumulasi trigliserida secara sistemik. Peningkatan massa tubuh sebesar kurang lebih 29% ini mengindikasikan adanya hipertrofi adiposit melalui jalur lipogenesis yang berlebihan. Temuan ini sejalan dengan model obesitas yang diinduksi *high-fat* diet pada mencit, di mana pemberian diet tinggi lemak menghasilkan penambahan berat badan dan akumulasi jaringan adiposa yang jelas dibanding control.⁵⁹ Selain itu, studi lain juga menunjukkan

bahwa mencit yang diberi *high-fat* diet mengalami peningkatan berat badan yang signifikan setelah beberapa minggu perlakuan, meskipun asupan makanan serupa dengan kelompok kontrol, menunjukkan bahwa efek diet tinggi lemak terhadap *body weight gain* sangat kuat.⁶⁰ Peningkatan massa tubuh ini memperkuat bukti empiris bahwa obesitas dan dislipidemia saling terkait, karena akumulasi lemak visceral dan peningkatan berat badan merupakan bagian dari spektrum gangguan metabolik akibat diet tinggi lemak.

Pengukuran profil lipid pada penelitian ini dilakukan menggunakan teknologi *biosensor Nesco Lipid Profile*, yang memungkinkan deteksi simultan panel lipoprotein secara cepat dan presisi dengan volume darah minimal. Pada fase awal dan pasca-induksi, sampel darah diambil melalui vena lateralis ekor (*tail vein*), sehingga hewan dapat dipantau secara longitudinal tanpa menimbulkan stres fisiologis berlebihan. Pendekatan ini memungkinkan pengukuran langsung kadar LDL, HDL, trigliserida, dan total kolesterol secara real-time, sehingga perubahan profil lipid dapat dimonitor berulang selama eksperimen. Pada fase akhir, pengambilan darah intrakardial tetap dilakukan jika diperlukan untuk memperoleh serum murni yang meminimalkan interferensi cairan interstitial, sehingga pembacaan LDL pada instrumen Nesco tetap valid dan presisi. Prosedur ini sejalan dengan standar pengukuran lipid pada model hewan yang divalidasi, di mana pengambilan sampel *tail vein* secara sistematis memungkinkan pemantauan longitudinal yang akurat.⁶¹

Analisis data menggunakan *Repeated Measures ANOVA* menunjukkan pengaruh waktu dan perlakuan yang sangat signifikan ($p < 0,001$), memberikan justifikasi bahwa pemberian ekstrak daun sirsak memiliki efek nyata terhadap penurunan kadar LDL. Pada fase LDL akhir, intervensi dosis 300 mg/kgBB (P3) menunjukkan penurunan LDL paling optimal hingga 82,40 mg/dL, melampaui efektivitas dosis 200 mg/kgBB (P2) yang berada pada 100,40 mg/dL serta dosis 100 mg/kgBB (P1) sebesar 103,40 mg/dL. Sedangkan nilai LDL pasca induksi sebelum intervensi tercatat 126,20 – 128,20 mg/dL. Tren ini konsisten dengan prinsip *dose-dependent effect*, sebagaimana dilaporkan dalam literatur terkait.⁶²

Efek hipolipidemik ekstrak daun sirsak dalam penelitian ini dapat dijelaskan melalui kandungan fitokimia daun *Annona muricata* yang telah dilaporkan pada penelitian sebelumnya, antara lain flavonoid, saponin, dan tanin. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menghambat oksidasi LDL serta meningkatkan ekspresi reseptor LDL hepatic sehingga mempercepat klirens LDL dari sirkulasi. Saponin berperan dalam menghambat absorpsi kolesterol di saluran cerna melalui pembentukan kompleks dengan kolesterol, sedangkan tanin berkontribusi dalam modulasi metabolisme lipid dan penghambatan enzim pencernaan lemak. Kombinasi senyawa bioaktif tersebut memberikan dasar farmakodinamik terhadap penurunan kadar LDL yang diamati pada kelompok perlakuan ekstrak daun sirsak.^{63,64} Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun *Annona muricata* secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi hiperlipidemia. Penurunan kolesterol ini mengindikasikan adanya aktivitas antihiperlipidemik dari senyawa bioaktif daun sirsak.⁶⁵ Selain itu, penelitian sebelumnya juga melaporkan perbaikan profil lipid berupa penurunan LDL dan peningkatan HDL pada model hewan uji, meskipun mekanisme molekuler spesifik seperti penghambatan langsung enzim HMG-CoA reduktase masih memerlukan pembuktian eksperimental lebih lanjut.⁶⁶ Menurut penelitian sebelumnya Studi in silico menunjukkan bahwa senyawa fitokimia daun sirsak memiliki potensi afinitas terhadap target metabolisme lipid seperti HMG-CoA reduktase dan reseptor LDL, sehingga mendukung hipotesis mekanistik penurunan kadar lipid plasma.⁶⁷

Sebagai kontrol pembanding klinis, penggunaan simvastatin dosis 10 mg/kgBB memberikan penurunan kadar LDL paling tajam hingga mencapai 45,20 mg/dL. Berdasarkan hasil uji lanjut *Post-Hoc Tukey HSD*, diperoleh nilai $p < 0,001$ yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif (K+). Meskipun demikian, efektivitas ekstrak daun sirsak dalam menurunkan kadar LDL belum mampu menyamai simvastatin, yang kemungkinan berkaitan dengan durasi intervensi yang relatif singkat dalam penelitian ini. Mengingat ekstrak daun sirsak mengandung berbagai senyawa bioaktif yang

bekerja secara multimodal dan bertahap, perpanjangan waktu pemberian ekstrak pada penelitian selanjutnya menjadi relevan untuk mengevaluasi apakah efek hipolipidemiknya dapat meningkat secara progresif dan berpotensi mendekati efektivitas simvastatin dalam jangka waktu yang lebih panjang. Menariknya, pemberian ekstrak daun sirsak dosis 300 mg/kgBB menunjukkan keunggulan tersendiri pada aspek regulasi massa tubuh pascaperlakuan, di mana berat badan hewan uji pada kelompok P3 mampu terkontrol kembali mendekati kondisi normal dengan rerata 28,60 gram. Temuan ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun sirsak tidak hanya berperan dalam perbaikan profil lipid, tetapi juga berpotensi memengaruhi metabolisme dan keseimbangan energi tubuh. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa pemberian ekstrak daun *Annona muricata* mampu menurunkan kolesterol total serta memperbaiki profil lipid pada hewan uji hiperlipidemia.⁶⁸ Selain itu, penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak pada mencit dapat menurunkan kadar kolesterol total tanpa menyebabkan peningkatan berat badan yang signifikan.⁶⁵ Temuan-temuan tersebut memperkuat dugaan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki efek metabolik yang lebih luas dibandingkan obat golongan statin, meskipun mekanisme spesifiknya masih memerlukan kajian lanjutan.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya kecenderungan efek dose-dependent, di mana dosis 300 mg/kgBB memberikan penurunan kadar LDL yang lebih besar dibandingkan dosis 100 dan 200 mg/kgBB, meskipun selisih antar dosis relatif kecil. Temuan ini mengindikasikan bahwa peningkatan dosis masih memberikan keuntungan terapeutik, namun kemungkinan telah mendekati plateau effect dalam durasi intervensi 21 hari. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan penggunaan dosis hingga 400 mg/kgBB ekstrak daun sirsak, namun tidak disertai laporan mortalitas mencit yang jelas maupun evaluasi toksisitas yang komprehensif.^{17,18,32} Dalam penelitian ini, penggunaan dosis 300 mg/kgBB tidak menimbulkan kematian maupun tanda klinis toksisitas pada hewan coba, sehingga dapat dianggap relatif aman dalam kerangka uji subakut. Analisis lebih lanjut terhadap stabilitas data menunjukkan bahwa varians pada tahap akhir

penelitian tetap bersifat homogen, sebagaimana dibuktikan oleh Uji *Levene* (Sig. 0,235). Konsistensi statistik ini menjamin bahwa respons hewan coba terhadap dosis 300 mg/kgBB bersifat seragam dan dapat direplikasi secara ilmiah. Perbandingan dengan studi Indrawati menunjukkan bahwa dengan metode ekstraksi yang efisien (misalnya menggunakan etanol 70%), dosis 300 mg/kgBB dalam penelitian ini sudah mampu menghasilkan efek hipolipidemik yang setara dengan dosis tinggi pada penelitian-penelitian sebelumnya. Hal ini memberikan perspektif baru mengenai efisiensi pemanfaatan bahan herbal dalam manajemen dislipidemia kronis. Selain itu, menurut penelitian sebelumnya pada studi toksikologi akut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *Annona muricate* tidak menimbulkan tanda-tanda toksisitas yang signifikan pada organ hati dan ginjal setelah pemberian dosis tunggal 200 mg/kgBB pada tikus, mengindikasikan profil keamanan awal yang menjanjikan.⁶⁹ Meskipun demikian, untuk memastikan batas keamanan dan potensi toksik secara menyeluruh, penelitian lanjutan dengan uji toksisitas subkronik dan kronik tetap diperlukan, termasuk evaluasi histopatologi hati dan ginjal serta pemeriksaan parameter biokimia organ vital.

Penurunan kadar LDL sebesar 35% pada kelompok P3 memiliki makna klinis penting karena berperan langsung dalam pencegahan aterosklerosis. Menurut penelitian sebelumnya, peningkatan LDL sirkulasi merupakan faktor utama dalam pembentukan plak aterosklerotik melalui akumulasi LDL pada tunika intima pembuluh darah yang selanjutnya membentuk sel busa (*foam cells*).⁷⁰ Oleh karena itu, keberhasilan penelitian ini dalam menurunkan kadar LDL sekaligus mengendalikan massa tubuh menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak berpotensi memberikan efek protektif terhadap sistem kardiovaskular melalui perbaikan profil lipoprotein darah.^{70,71}

Secara keseluruhan, temuan dalam penelitian ini memberikan kontribusi dalam memperkaya literatur farmakognosi Indonesia. Efektivitas ekstrak daun sirsak dosis 300 mg/kgBB dalam menurunkan kadar LDL serta menstabilkan berat badan menunjukkan potensi aktivitas metabolik dari senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, dan saponin yang terkandung di dalamnya. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa ekstrak daun

Annona muricata mampu memperbaiki profil lipid pada hewan uji hiperlipidemia.⁶⁸ Selain itu, penelitian lain juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak pada mencit dapat menurunkan parameter lipid tanpa menyebabkan peningkatan berat badan yang bermakna.⁶⁵ Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya mengonfirmasi temuan sebelumnya, tetapi juga menawarkan parameter dosis 300 mg/kgBB dan durasi perlakuan 21 hari sebagai pendekatan yang lebih efisien dalam pengembangan kandidat fitofarmaka untuk penanganan dislipidemia.

Penelitian ini memiliki keterbatasan pada durasi intervensi yang relatif singkat, yaitu 21 hari, sehingga efek hipolipidemik ekstrak daun sirsak sebagai bahan herbal yang bekerja secara bertahap kemungkinan belum mencapai efek maksimal. Hal ini dapat memengaruhi hasil perbandingan efektivitas dengan simvastatin yang memiliki mekanisme kerja cepat dan spesifik.

Parameter yang diamati dalam penelitian ini terbatas pada kadar LDL dan berat badan mencit, sehingga perubahan profil lipid secara menyeluruh, seperti kolesterol total, HDL, dan trigliserida, belum dapat dievaluasi. Keterbatasan ini membatasi interpretasi efek metabolik ekstrak daun sirsak secara komprehensif.

Penelitian ini tidak disertai dengan pemeriksaan toksisitas lanjutan, seperti analisis histopatologi hati dan ginjal maupun pemeriksaan biokimia darah, sehingga profil keamanan ekstrak daun sirsak dalam penggunaan berulang hanya dinilai berdasarkan pengamatan klinis dan tidak adanya kematian hewan coba.

Selain itu, standarisasi kandungan senyawa aktif dalam ekstrak daun sirsak belum dilakukan secara kuantitatif, sehingga dosis perlakuan didasarkan pada berat ekstrak secara keseluruhan dan bukan pada konsentrasi senyawa bioaktif tertentu yang berperan dalam efek hipolipidemik.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian induksi diet tinggi lemak selama tiga minggu berhasil meningkatkan kadar LDL darah pada seluruh mencit, menandakan bahwa induksi diet tinggi lemak berjalan efektif.
2. Intervensi berupa ekstrak daun sirsak dosis rendah, ekstrak daun sirsak dosis tinggi, maupun simvastatin menunjukkan penurunan kadar LDL yang nyata dibandingkan kelompok positif.
3. Terdapat perbedaan kadar LDL *posttest* antar kelompok penelitian secara statistik, yang menunjukkan bahwa intervensi yang diberikan berpengaruh terhadap metabolisme lipid pada mencit putih jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak.
4. Perbandingan antar kelompok perlakuan menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak dosis tinggi mampu menurunkan kadar LDL secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol positif. Namun, efek penurunan LDL tersebut masih lebih rendah dan berbeda bermakna secara statistik dibandingkan simvastatin sebagai obat standar.

5.2 Saran

1. Penelitian berikutnya sebaiknya dilakukan dengan durasi intervensi yang lebih panjang untuk mengevaluasi apakah efek penurunan LDL oleh ekstrak daun sirsak dapat mendekati atau setara dengan efek simvastatin.
2. Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan variasi dosis ekstrak daun sirsak yang lebih tinggi guna menentukan dosis yang paling efektif dan aman dalam menurunkan LDL.

3. Penambahan parameter metabolik lain, seperti berat badan, kolesterol total, TG, dan HDL, dapat dipertimbangkan untuk memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai pengaruh intervensi terhadap metabolisme lipid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Eliyanti U, Hanif I. Hypertension and Cholesterol among Late Adults in Indonesia: A Cross-Sectional Population-Based Survey. *Journal of Health Economic and Policy Research (JHEPR)*. 2023;1(1):31-34.
2. Santosa WN, Baharuddin. Penyakit Jantung Koroner dan Antioksidan. *Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. 2020;1(2):95-100.
3. Marbun ET, Erwansyah K, Hutagalung J. Sistem Pakar Mendiagnosa Penyakit Kolesterol Pada Remaja Menggunakan Metode Certainty Factor. *Jurnal Sistem Informasi Triguna Dharma (JURSI TGD)*. 2022;1(4):549-556.
4. Prehanawan RP, Rasyidah T, Mulyani AS, et al. Waspada Kolesterol Tinggi: Sebuah Artikel Pengabdian Kepada Masyarakat. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Medika*. 2022;2(1):12-17.
5. Sopiah P, Haryeti P, Sukaesih NS, Nuryani R, Lindasari SW, Sumedang KN. Total Cholesterol Levels And Degrees Of Hypertension In The Elderly Hypertension. *JNC*. 2021;4(1):295-301.
6. Widiyanto S, Handayani DY. Pengaruh Konsumsi Suplemen Omega 3 Terhadap Kadar Kolesterol Total Pada Pengunjung Dewasa Pertengahan Di Posbindu DESA CIJATI KECAMATAN CIMANGGU KABUPATEN CILACAP. *Journal of TSCS1Kep*. 2024;9(2):21-32.
7. Perkeni. *Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia*. 2021.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Buku Informasi: Cegah dan Kendalikan Penyakit Tidak Menular (PTM). Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tidak Menular DJP dan PP (P2P). *Buku Informasi Cegah Dan Kendalikan Penyakit Tidak Menular (PTM)*. 2020.
9. Hasanuddin ADI, Minhajat R, Muis M. Efek Simvastatin terhadap Urin dan Jaringan Buli-Buli pada Tikus Model Sistitis Interstisial Akut yang Diinduksi Protamin Sulfat. *Alami Journal (Alauddin Islamic Medical) Journal*. 2023;7(2):48-57. doi:10.24252/alami.v7i2.39062
10. Aisah S, Danismaya I, Suryadi B. Pengaruh Terapi Rebusan Daun Sirsak Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol pada Penderita Hiperkolesterolemia di Wilayah KP Tipar Tahun 2022. *Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan dan Kedokteran*. 2024;2(1):22-32.

11. Adelia KAC, Mahdana. Kerusakan Pada Organ Hewan Coba Mencit (*Mus musculus*) dan Tikus (*Rattus Novergicus*) Akibat dari Efek Paparan Radiasi: A Review. *Research Journal Of Physics and It's Application*. 2024;4(2):333-340.
12. Panjaitan RGP, Wulandari NDK, Tenriawaru AB, Gui Z. Anticholesterolemia Efficacy of Sawi Dayak (*Elephantopus mollis* Kunth.) against the Hypercholesterolemia in Male White Mice. *Toxicol Int*. Published online May 7, 2025;219-228. doi:10.18311/ti/2025/v32i2/45919
13. Logan IE, Bobe G, Miranda CL, et al. Germ-Free Swiss Webster Mice on a High-Fat Diet Develop Obesity, Hyperglycemia, and Dyslipidemia. *Microorganisms*. 2020;8(4):1-24. doi:10.3390/microorganisms8040520
14. Nisa Hanna D, Qomariyah N. Effect of High Fat Diet Variations on Cholesterol Levels and Hepatic Histopathology in Mouse Models of Type 2. *Diabetes Mellitus LenteraBio*. 2025;14(3):303-310. doi:10.26740/lenterabio.v14n3.p303-310
15. Rahmadi M, Nurhan AD, Pratiwi ED, et al. The effect of various high-fat diet on liver histology in the development of NAFLD models in mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;32(4):547-553. doi:10.1515/jbcp-2020-0426
16. S.Salim N, M.Mekawi E, El-Aleem MA, Y.A.Attia N. Effect of Ethanolic leaves Extracts of *Annona Muricata*. Linn on Hyperlipidemic Rats. *Biochemistry and Microbiology*. Published online 2021:339-348.
17. Handayani SI, Sari MIP, Sardjana MS, et al. Ameliorative Effects of *Annona muricata* Leaf Ethanol Extract on Renal Morphology of Alloxan-Induced Mice. *Applied Sciences (Switzerland)*. 2022;12(18). doi:10.3390/app12189141
18. Nsor OO, Alabi BA, Badejo JA, Afolabi F, Nku-Ekpang OA, Iwalewa EO. Soursop leaf extract and fractions protects against L-NAME-induced hypertension and hyperlipidemia. *Front Nutr*. 2024;11. doi:10.3389/fnut.2024.1437101
19. Gao X, Zhou J, Bian Y, Huang S, Zhang D. Simvastatin intervention mitigates hypercholesterolemia-induced alveolar bone resorption in rats. *Exp Ther Med*. 2021;21(6). doi:10.3892/etm.2021.10060
20. Aravena MA, Cohen DE. Lipoprotein Metabolism And Cholesterol Balance. Published online 2020:255-267. doi:doi:10.1002/9781119436812.ch22

21. Gaman MA, Cozma MA, Dobrica EC, Bacalbasa N, Bratu OG, Diaconu CC. Dyslipidemia : A Trigger for Coronary Heart Disease in Romanian Patients with Diabetes. *Journal Metabolites*. 2020;10(195):1-11. doi:10.3390/metabo10050195
22. Carlesso G, Azevedo G, Ton B, Vieira T, Oliveira M, Pinasco G. Dyslipidemia in childhood: A literature review. *Residência Pediátrica*. 2023;13(1):1-11. doi:10.25060/residpediatr-2023.v13n1-819
23. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: A systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021;31(5):1325-1338. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.032
24. Pratiwi NKW, Wiardani NK, Sugiani PPS. Kajian Pustaka Hubungan Pola Konsumsi Lemak dan Status Obesitas Sentral dengan Profil Lipid Pasien Penyakit Jantung Koroner. *Journal of Nutrition Science*. 2022;11(2):116-122.
25. Yanti ND, Suryana, Fitri Y. Analisis Asupan Karbohidrat Dan Lemak Serta Aktivitas Fisik Terhadap Profil Lipid Darah Pada Penderita Penyakit Jantung Koroner. *AcTion: Aceh Nutrition Journal*,. 2020;5(2):179-186.
26. Hijriani BI, Atfal B, Kodariah L, Hadiatun N, Ismatullah NK. Efektivitas Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Dalam Mencegah Kenaikan Kadar Kolesterol LDL Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diinduksi Kuning Telur Puyuh. *Jurnal Kesehatan Rajawali*. 2023;13(2):1-4. doi:10.54350/jkr.v13i1.156
27. Syamsuryadi B, Fattah AH, Arifin. Performans Reproduksi Puyuh Petelur Setelah Penambahan Tepung Kunyit (*Curcuma longa* L.) dalam Pakan. *Tarjih Tropical Livestock Journal*. 2021;01(2):66-73.
28. Mustofa S, Adli FK, Wardani DWSR, Busman H. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Rhizophora apiculata* terhadap Kolesterol Total dan Trigliserida *Rattus norvegicus* Galur Sprague dawley yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kesehatan*. 2022;13(3):472-478. doi:10.26630/jk.v13i3.3178
29. Fatmawati S, Putri DA, Annuur RM, Hidayat F. *Bioaktivitas Dan Konstituen Kimia Tanaman Obat Indonesia*. 2019.
30. Mugiyanto E, Ratu AP, Slamet, Herdiana I, Yulyana A. *Sirsak: Kandungan Kimia Khasiat Dan Toksisitas (Studi Isolasi Dan Uji Aktivitas)*. 2023.

31. Mutakin M, Fauziati R, Fadhilah FN, Zuhrotun A, Amalia R, Hadisaputri YE. Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules*. 2022;27(4):1201. doi:10.3390/molecules27041201
32. Salim E, Dewi PNK, Ginting H. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Ginjal Mencit. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2023;6(2):34-46. doi:10.32734/idjpcr.v6i2.13724
33. Fallon Adido HE, Silva Chagas CK, Ferreira GG, Carmo Bastos ML, Dolabela MF. In silico studies on cytotoxicity and antitumoral activity of acetogenins from *Annona muricata* L. *Front Chem*. 2023;11. doi:10.3389/fchem.2023.1316779
34. Mutakin M, Fauziati R, Fadhilah FN, Zuhrotun A, Amalia R, Hadisaputri YE. Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules*. MDPI. 2022;27(4). doi:10.3390/molecules27041201
35. Zubaidi SN, Mohd Nani H, Ahmad Kamal MS, et al. *Annona muricata*: Comprehensive Review on the Ethnomedicinal, Phytochemistry, and Pharmacological Aspects Focusing on Antidiabetic Properties. *MDPI*. 2023;13(2). doi:10.3390/life13020353
36. Filppula AM, Hirvensalo P, Parviainen H, et al. Comparative hepatic and intestinal metabolism and pharmacodynamics of statins. *Drug Metabolism and Disposition*. 2021;49(8):658-667. doi:10.1124/dmd.121.000406
37. Ahmad A, Dhanalekshmi UM, Koumaravelu K, et al. A Study on Pharmacokinetic Functionalities and Safety Margins of an Optimized Simvastatin Nanoformulation. *Pharmaceuticals*. 2023;16(3). doi:10.3390/ph16030380
38. Petrinović M, Majetić D, Bakula M, et al. Molecular Mechanisms Affecting Statin Pharmacokinetics after Bariatric Surgery. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2024;25(19). doi:10.3390/ijms251910375
39. Alharbi ASS, Al-Howidi NAF, Alwabel SAM, Althuwaini MAH, Alsomali AYO, Aldawsari I, Abdullah Mesfer Aldawsari. CLINICAL PHARMACOKINETICS AND PRACTICAL APPLICATIONS OF SIMVASTATIN. *Journal of Population and Therapeutics and Clinical Pharmacology*. Published online 2024. doi:10.53555/jptcp.v30i2.4869
40. Tipnoppanon S, Udomnilobol U, Siwamogsatham S, et al. Impacts of Pharmacokinetic Gene Polymorphisms on Steady-State Plasma

- Concentrations of Simvastatin in Thai Population. *Clin Transl Sci*. 2025;18(5). doi:10.1111/cts.70225
41. Yusuf MM, RAG, Rorrong YYA, Badaring DR, et al. *Teknik Manajemen Dan Pengelolaan Hewan Percobaan*. 2022.
 42. Khairani D, Ilyas S, Yurnadi. *Prinsip Dan Praktik Hewan Percobaan Mencit (Mus musculus)*. 2024.
 43. Handayani S. *Anatomi Dan Fisiologi Tubuh Manusia*. Vol 11. 2021.
 44. Berliani N, Ramadhanti N, Rahmi N, Atifah Y. Pengaruh fotoperiode Terhadap Perkembangan Morfologi dan Anatomi Reproduksi Mencit (*Mus musculus*) Jantan. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*. 2021;1(02):602-610.
 45. Baco J, Ustratin Y, Ifaya M, Marsidin. Uji Aktivitas Diuretik Ekstrak Etanol Daun Prasman (*Eupatorium triplinerve* Vahl.) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus* Linn.). *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*. 2021;1(1):13-20. doi:10.54883/jpmw.v1i1.8
 46. Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. Kajian Pustaka: Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba di Laboratorium yang Mengacu pada Prinsip Kesejahteraan Hewan. *Indonesia Medicus Veterinus*. 2021;10(1):134-145. doi:10.19087/imv.2020.10.1.134
 47. Purba SL, Saraswati TR, Isdadiyanto S. The effect of organic quail egg supplementation on the blood lipid profile of white mice (*Rattus Norvegicus* L.) during the lactation period. *J Phys Conf Ser*. 2021;1025(1):1-9. doi:10.1088/1742-6596/1025/1/012077
 48. Sumarni S, Anonim T, Supriyo S. Gambaran Profil Lipid (Hdl, Ldl, Kolesterol Dan Triglisericid) Pada Orang Dengan Status Gizi Berlebih. *Jurnal Lintas Keperawatan*. 2023;4(2):312-317. doi:10.31983/jlk.v4i2.10669
 49. Chiba LI. *Animal Nutrition Handbook*. Animal Sciences Auburn University; 2014.
 50. Corrigan JK, Ramachandran D, He Y, et al. A big-data approach to understanding metabolic rate and response to obesity in laboratory mice. *Elife*. 2020;9:1-34. doi:10.7554/eLife.53560
 51. Putra RK, Suharti, Sobana I, Azzahra SP. Uji Perbandingan Potensi Penurunan Kadar Kolesterol Darah Infusa Herba Segar Dan Siplisia Kering Sirih Cina (*Peperomia pellucida* L. Kunth) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Journal of Holistic and Health Sciences*. 2014;8.

52. Santoso SB, Hapsari WS, Setyowati R. MODELING OF MICE AS TEST ANIMALS FOR A PRECLINICAL STUDY OF HYPOLIPIDEMIC AGENTS. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. Published online August 3, 2023;185-192. doi:10.31603/pharmacy.v9i2.8463
53. Silverman M, Lee PR, Lydecker M. *Farmakope Herbal Indonesia*. II. 2017. doi:10.2307/jj.2430657.12
54. Susanti, Ruyani A, Adah EN. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah E. Hemispahaerica. Hutan (Etlingera hemisphaerica Blume) Terhadap Pemulihan Hiperkolesterolemia Dan Hipertrigliseridemia Pada M. Musculus (*Mus musculus*). *Jurnal Biosilampari: Jurnal Biologi*. 2024;6(2):77-87.
55. Sari AN, Hidayat M, Faizah S, Diningrat DS. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daging Buah Asam Keranji (*Dialium Indum L*) Terhadap Kadar Kolesterol Mencit Jantan (*Mus musculus*) Hiperlipidemia. *Biofaal Journal*. 2021;2(1):1-10. doi:10.30598/biofaal.v2i1pp1-10
56. Utari PD, Rosa Y. Uji Efektifitas Penurunan Kolesterol Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia Swingle*) Pada Mencit Putih (*Mus musculus*). *The New Oxford Shakespeare: Critical Reference Edition, Vol 2*. 2023;13(1):24-31. doi:10.1093/oseo/instance.00208803
57. Yu RX, Luo XL, Wang JQ, et al. Flavonoids of *Rosa sterilis* S. D. Shi improve high-fat diet-induced obesity in mice by inhibiting lipid accumulation and regulating the gut microbiota. *Food Funct*. 2025;16(14):5822-5835. doi:10.1039/D5FO01469G
58. Liang H, Jiang F, Cheng R, et al. A high-fat diet and high-fat and high-cholesterol diet may affect glucose and lipid metabolism differentially through gut microbiota in mice. *Exp Anim*. 2021;70(1):73-83. doi:10.1538/expanim.20-0094
59. Li J, Wu H, Liu Y, Yang L. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. *Exp Anim*. 2020;69(3):326-335. doi:10.1538/expanim.19-0148
60. Han J, Nepal P, Odelade A, et al. High-Fat Diet-Induced Weight Gain, Behavioral Deficits, and Dopamine Changes in Young C57BL/6J Mice. *Front Nutr*. 2021;7. doi:10.3389/fnut.2020.591161
61. Olga L, Bobeldijk-Pastorova I, Bas RC, et al. Lipid profiling analyses from mouse models and human infants. *STAR Protoc*. 2022;3(4):101679. doi:10.1016/j.xpro.2022.101679

62. Sasso S, Sampaio e Souza PC, Santana LF, et al. Use of an Extract of *Annona muricata* Linn to Prevent High-Fat Diet Induced Metabolic Disorders in C57BL/6 Mice. *Nutrients*. 2019;11(7):1509. doi:10.3390/nu11071509
63. Sahrianti N, Asnawiah Mastura A. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) di Kabupaten Majene, Mamuju dan Mamuju Tengah. *Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*. 2023;2023(2):2023.
64. Asfahani F, Ulil Amna dan. Analisis Fitokimia Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dari Kota Langsa. *Jurnal Kimia Sains dan Terapan*. 2022;4(2). <https://ejurnalunsam.id/index.php/JQ>
65. Humaira V, Gusnelti Y, Nurjanah E, Artikel S, Kunci K. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona Muricata L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Pada Mencit (Mus musculus)*.
66. Hidayati PH, Gina Isni Djanuaresty Iskandar, Mufia Muin, Nurul Faiqah, Agung Sukriadi, Rahmawati Mamille. EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* Linn) TERHADAP PERUBAHAN KADAR FRAKSI LIPID PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG MENGALAMI DISLIPIDEMIA. *Alami Journal (Alauddin Islamic Medical) Journal*. 2023;7(1):24-32. doi:10.24252/alami.v7i1.35608
67. Ado M, Abas F, Mohammed A, Ghazali H. Anti- and Pro-Lipase Activity of Selected Medicinal, Herbal and Aquatic Plants, and Structure Elucidation of an Anti-Lipase Compound. *Molecules*. 2013;18(12):14651-14669. doi:10.3390/molecules181214651
68. Wurdianing I, Nugraheni SA, Rahfiludin Z. *Efek Ekstrak Daun Sirsak (Annona muricata Linn) Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Jantan (Rattus Norvegicus)*. Vol 3. 2014.
69. Zubaidi SN, Qadi WSM, Maarof S, et al. Assessing the Acute Toxicological Effects of *Annona muricata* Leaf Ethanol Extract on Rats: Biochemical, Histopathological, and Metabolomics Analyses. *Toxics*. 2023;11(8):688. doi:10.3390/toxics11080688
70. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology (14th Ed.)*. Elsevier; 2020.
71. Patonah, Agus Sulaeman, Dimas R. Pambudi. ATHEROROTEKTIF EFEK PEGAGAN (*CENTELLA ASIATICA* L.) DAN KUNYIT (*CURCUMA LONGA* L.) DALAM SEDIAAN JUS PADA MODEL

HEWAN HIPERLIPIDEMIA. *Jurnal Ilmiah Manuntung: Sains Farmasi Dan Kesehatan*. 2022;8(1):63-70. doi:10.51352/jim.v8i1.488

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1. *ETHICAL CLEARANCE*



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
 No : 1691/KEPK/FKUMSU/2025

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : **Natasya Sarahdiva Siregar**
Principal in investigator

Nama Institusi : **Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara**
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* Linn) TERHADAP PENURUNAN KADAR LDL PADA MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*) SETELAH DI INDUKSI DIET TINGGI LEMAK"

"EFFECTIVENESS TEST OF SOURSOP LEAF EXTRACT (*Annona muricata* Linn) ON REDUCING LDL LEVELS IN MALE WHITE MICE (*Mus musculus*) AFTER HIGH FAT DIET INDUCTION"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 07 Oktober 2025 sampai dengan tanggal 07 Oktober 2026
The declaration of ethics applies during the periode Oktober 07, 2025 until Oktober 07, 2026


 Medan, 07 Oktober 2025
 Kelua

 Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfady, MKT

LAMPIRAN 2. SURAT SELESAI PENELITIAN



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN & ILMU KESEHATAN
ANIMAL RESEARCH

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488

Nomor : 18 /ANIMALRESEARCH/FK UMSU/2025
Lampiran : -
Perihal : Surat Selesai Penelitian

Medan, 21 Jumadil Akhir 1447 H
11 Desember 2025 M

Kepada : Yth. Sdra
Natasya Sarahdiva Siregar

di
Tempat

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

Ba'da salam semoga Saudara selalu dalam keadaan sehat wal'afiat dan selalu dalam lindungan Allah SWT dalam menjalankan aktifitas sehari-hari. Amin.

Bersama surat ini kami sampaikan bahwa :

Nama : Natasya Sarahdiva Siregar
NPM : 2208260146
Judul Skripsi : Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) Terhadap Penurunan Kadar LDL Pada Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus*) Setelah Di Induksi Diet Tinggi Lemak.

Telah selesai melakukan penelitian di Animal Research Laboratorium Terpadu FK UMSU.

Demikian kami sampaikan, agar kiranya surat ini dapat digunakan sebagaimana mestinya. Atas perhatiannya kami ucapkan terimakasih.

والسلام عليكم ورحمة الله وبركاته

Medan, 11 Desember 2025

Kepala Animal Research
FK UMSU

Dr. Yulia Fauziyah, MSc

LAMPIRAN 3. SURAT IDENTIFIKASI TANAMAN



**LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN
HERBARIUM MEDANENSE
(MEDA)**

UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

JL. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155
Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail. nursaharapasaribu@yahoo.com

Medan, 21 Oktober 2025

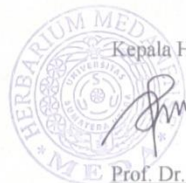
No. : 1236/MEDA/2025
Lamp. : -
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada Yth.
Sdr/i : Natasya Sarahdiva Siregar
NIM : 2208260146
Instansi : Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan hormat,
Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Kelas : Dicotyledoneae
Ordo : Magnoliales
Famili : Annonaceae
Genus : Annona
Spesies : *Annona muricata* L.
Nama Lokal: Sirsak

Demikian, semoga berguna bagi saudara.



Kepala Herbarium Medanense.

Prof. Dr. Etti Sartina Siregar, S.Si., M.Si.
NIP. 197211211998022001

LAMPIRAN 4. TABEL PROFIL LIPID MENCIT DAN BERAT BADAN (AKLIM-AKHIR)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	ID MENCIT	KELOMPOK	BB_AKLIM	TC_AKLIM	HDL_AKLIM	TG_AKLIM	LDL_AKLIM	BB_HFD	TC_HFD	HDL_HFD	TG_HFD	LDL_HFD	BB_AKHIR	TC_AKHIR	HDL_AKHIR	TG_AKHIR	LDL_AKHIR
2	M1	K-	22,5	99	53	44	37,2	30,8	99	53	117	22,6	35,8	99	47	44	43,2
3	M2	K-	23	99	31	44	59	32	99	56	44	19,6	32,9	99	55	44	35,2
4	M3	K-	22,8	99	52	44	38,2	33,3	99	60	44	30,2	38,6	99	62	44	28,2
5	M4	K-	23,1	99	60	44	30,2	33,8	99	75	49	14,2	37,4	99	54	44	36,2
6	M5	K-	22,7	99	49	44	41,2	34,9	99	56	44	34,2	36,5	99	58	44	32,2
7	M1	K+	22,6	99	57	44	33,2	30,6	200	57	62	129	34	203	57	85	124
8	M2	K+	23,1	99	55	44	35,2	37,9	199	60	85	121	34,8	164	42	47	112
9	M3	K+	22,9	99	54	44	36,2	38	195	25	174	134	35,2	208	58	80	133
10	M4	K+	23	99	47	44	43,2	39,3	199	58	119	117	34,9	171	46	68	111
11	M5	K+	22,8	99	51	44	39,2	40	195	52	88	126	35,5	189	62	90	121
12	M1	P1	22,7	99	59	44	31,2	33,8	216	56	166	127	32,5	196	63	134	106
13	M2	P1	23,2	99	56	44	34,2	37,1	226	63	146	133	31,8	191	59	102	110
14	M3	P1	22,9	99	45	44	45,2	38,6	205	57	134	121	29,6	159	47	57	99
15	M4	P1	23,1	99	62	44	28,2	39,5	194	59	97	114	31,2	181	55	179	90
16	M5	P1	22,8	99	48	44	42,2	40,4	188	42	48	135	30,4	168	44	59	112
17	M1	P2	22,5	99	50	44	40,2	32,2	174	33	51	130	31	188	30	271	103
18	M2	P2	22,9	99	63	44	27,2	33,6	208	56	82	135	33,2	148	34	48	104
19	M3	P2	23	99	57	44	33,2	33,1	223	59	162	131	29,8	198	65	159	100
20	M4	P2	22,8	99	46	44	44,2	33,4	193	50	79	127	28,7	166	51	80	98
21	M5	P2	23,1	99	55	44	35,2	33	195	32	221	118	30,5	163	48	82	97
22	M1	P3	22,6	99	58	44	32,2	32,7	204	56	118	125	26	165	33	263	79
23	M2	P3	23	99	52	44	38,2	36,3	200	57	71	128	26,5	165	57	108	85
24	M3	P3	22,7	99	61	44	29,2	37,4	213	53	128	133	26,2	158	52	72	91
25	M4	P3	23,1	99	49	44	41,2	39,4	196	65	46	121	26,7	165	66	120	74
26	M5	P3	22,9	99	60	44	30,2	43,7	200	58	82	124	26,4	155	59	92	83

LAMPIRAN 5. TABEL KADAR LDL MENCIT (AKLIM-AKHIR)

	A	B	C	D	E
1	ID MENCIT	KELOMPOK	LDL_AKLIM	LDL_HFD	LDL_AKHIR
2	M1	K-	37,2	22,6	43,2
3	M2	K-	59	19,6	35,2
4	M3	K-	38,2	30,2	28,2
5	M4	K-	30,2	14,2	36,2
6	M5	K-	41,2	34,2	32,2
7	M1	K+	33,2	129	124
8	M2	K+	35,2	121	112
9	M3	K+	36,2	134	133
10	M4	K+	43,2	117	111
11	M5	K+	39,2	126	121
12	M1	P1	31,2	127	106
13	M2	P1	34,2	133	110
14	M3	P1	45,2	121	99
15	M4	P1	28,2	114	90
16	M5	P1	42,2	135	112
17	M1	P2	40,2	130	103
18	M2	P2	27,2	135	104
19	M3	P2	33,2	131	100
20	M4	P2	44,2	127	98
21	M5	P2	35,2	118	97
22	M1	P3	32,2	125	79
23	M2	P3	38,2	128	85
24	M3	P3	29,2	133	91
25	M4	P3	41,2	121	74
26	M5	P3	30,2	124	83

LAMPIRAN 6. DATA STATISTIK SPSS

1. RATA RATA KADAR LDL (AKLIM-AKHIR)

LDL_AKLIM

		Statistics				
		KNEGATIF	KPOSITIF	P1	P2	P3
N	Valid	5	5	5	5	5
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		41.200	37.400	36.200	36.000	34.200
Median		38.200	36.200	34.200	35.200	32.200
Std. Deviation		10.8397	3.8987	7.2457	6.5345	5.2440
Minimum		30.2	33.2	28.2	27.2	29.2
Maximum		59.2	43.2	45.2	44.2	41.2

LDL_HFD

		Statistics				
		KNEGATIF	KPOSITIF	P1	P2	P3
N	Valid	5	5	5	5	5
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		24.160	125.400	126.000	128.200	126.200
Median		22.600	126.000	127.000	130.000	125.000
Std. Deviation		8.0578	6.6558	8.6603	6.3797	4.5497
Minimum		14.2	117.0	114.0	118.0	121.0
Maximum		34.2	134.0	135.0	135.0	133.0

LDL_AKHIR

		Statistics				
		KNEGATIF	KPOSITIF	P1	P2	P3
N	Valid	5	5	5	5	5
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		35.000	120.200	103.400	100.400	82.400
Median		35.200	121.000	106.000	100.000	83.000
Std. Deviation		5.5408	9.0940	8.9889	3.0496	6.3875
Minimum		28.2	111.0	90.0	97.0	74.0
Maximum		43.2	133.0	112.0	104.0	91.0

2. RATA-RATA BERAT BADAN MENCIT (AKLIM-AKHIR)

BB_AKLIM

		Statistics				
		K-	K+	P1	P2	P3
N	Valid	5	5	5	5	5
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		22.82	22.880	22.940	22.860	22.860
Median		22.80	22.900	22.900	22.900	22.900
Std. Deviation		.239	.1924	.2074	.2302	.2074
Minimum		23	22.6	22.7	22.5	22.6
Maximum		23	23.1	23.2	23.1	23.1

BB_HFD

		Statistics				
		K-	K+	P1	P2	P3
N	Valid	5	5	5	5	5
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		32.96	37.160	37.880	33.060	37.900
Median		33.30	38.000	38.600	33.100	37.400
Std. Deviation		1.595	3.7727	2.5859	.5367	4.0540
Minimum		31	30.6	33.8	32.2	32.7
Maximum		35	40.0	40.4	33.6	43.7

BB_AKHIR

		Statistics				
		K-	K+	P1	P2	P3
N	Valid	5	5	5	5	5
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		36.24	34.880	31.100	30.640	26.360
Median		36.50	34.900	31.200	30.500	26.400
Std. Deviation		2.141	.5630	1.1402	1.6712	.2702
Minimum		33	34.0	29.6	28.7	26.0
Maximum		39	35.5	32.5	33.2	26.7

3. DATA UJI NORMALITAS

Tests of Normality							
	KELOMPOK	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL_AKLIM	K-	.300	5	.161	.872	5	.273
	K+	.221	5	.200 [*]	.953	5	.758
	P1	.209	5	.200 [*]	.927	5	.577
	P2	.149	5	.200 [*]	.988	5	.971
	P3	.249	5	.200 [*]	.892	5	.368
LDL_HFD	K-	.177	5	.200 [*]	.967	5	.859
	K+	.146	5	.200 [*]	.988	5	.971
	P1	.191	5	.200 [*]	.947	5	.715
	P2	.225	5	.200 [*]	.924	5	.555
	P3	.204	5	.200 [*]	.966	5	.846
LDL_AKHIR	K-	.214	5	.200 [*]	.974	5	.899
	K+	.216	5	.200 [*]	.928	5	.581
	P1	.214	5	.200 [*]	.924	5	.553
	P2	.203	5	.200 [*]	.923	5	.549
	P3	.142	5	.200 [*]	.996	5	.995

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

a. Lilliefors Significance Correction

4. UJI HOMOGENITAS LVENTESS

Tests of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
LDL_AKLIM	Based on Mean	.788	4	20	.547
	Based on Median	.419	4	20	.793
	Based on Median and with adjusted df	.419	4	10.274	.792
	Based on trimmed mean	.750	4	20	.570
LDL_HFD	Based on Mean	.756	4	20	.566
	Based on Median	.541	4	20	.707
	Based on Median and with adjusted df	.541	4	18.421	.708
	Based on trimmed mean	.743	4	20	.574
LDL_AKHIR	Based on Mean	1.516	4	20	.235
	Based on Median	.971	4	20	.445
	Based on Median and with adjusted df	.971	4	14.450	.453
	Based on trimmed mean	1.502	4	20	.239

5. REPITED MEASURE ANOVA

K(-)

Case Processing Summary

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
K(-) Adaptasi	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
K(-) Induksi	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
K(-) Perlakuan	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
K(-) Adaptasi	Mean		41.00	4.848
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	27.54	
		Upper Bound	54.46	
	5% Trimmed Mean		40.61	
	Median		38.00	
	Variance		117.500	
	Std. Deviation		10.840	
	Minimum		30	
	Maximum		59	
	Range		29	
	Interquartile Range		17	
	Skewness		1.443	.913
	Kurtosis		2.860	2.000
K(-) Induksi	Mean		24.00	3.619
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	13.95	
		Upper Bound	34.05	
	5% Trimmed Mean		24.00	

	Median		23.00	
	Variance		65.500	
	Std. Deviation		8.093	
	Minimum		14	
	Maximum		34	
	Range		20	
	Interquartile Range		16	
	Skewness		.071	.913
	Kurtosis		-1.613	2.000
K(-) Perlakuan	Mean		34.80	2.478
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	27.92	
		Upper Bound	41.68	
	5% Trimmed Mean		34.72	
	Median		35.00	
	Variance		30.700	
	Std. Deviation		5.541	
	Minimum		28	
	Maximum		43	
	Range		15	
	Interquartile Range		10	
	Skewness		.531	.913
	Kurtosis		.916	2.000

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
K(-) Adaptasi	.300	5	.161	.872	5	.273
K(-) Induksi	.171	5	.200*	.971	5	.880
K(-) Perlakuan	.214	5	.200*	.974	5	.899

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

a. Lilliefors Significance Correction

Within-Subjects Factors

Measure:

MEASURE_1

Waktu	Dependent Variable
1	Kelompok_Adaptasi
2	Kelompok_Induksi
3	Kelompok_Perlakuan

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Waktu	Pillai's Trace	.680	3.188 ^b	2.000	3.000	.181
	Wilks' Lambda	.320	3.188 ^b	2.000	3.000	.181
	Hotelling's Trace	2.125	3.188 ^b	2.000	3.000	.181
	Roy's Largest Root	2.125	3.188 ^b	2.000	3.000	.181

a. Design: Intercept

Within Subjects Design: Waktu

b. Exact statistic

Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^a	
Waktu	Waktu				Lower Bound	Upper Bound
1	2	17.000	6.000	.142	-6.765	40.765

	3	6.200	5.643	1.000	-16.150	28.550
2	1	-17.000	6.000	.142	-40.765	6.765
	3	-10.800	5.314	.336	-31.848	10.248
3	1	-6.200	5.643	1.000	-28.550	16.150
	2	10.800	5.314	.336	-10.248	31.848

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

K (+)

Case Processing Summary

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
K(+) Adaptasi	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
K(+) Induksi	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
K(+) Perlakuan	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
K(+) Adaptasi	Mean		37.20	1.744
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	32.36	
		Upper Bound	42.04	
	5% Trimmed Mean		37.11	
	Median		36.00	
	Variance		15.200	
	Std. Deviation		3.899	
	Minimum		33	
	Maximum		43	

	Range		10	
	Interquartile Range		7	
	Skewness		.805	.913
	Kurtosis		.001	2.000
K(+) Induksi	Mean		125.40	2.977
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	117.14	
		Upper Bound	133.66	
	5% Trimmed Mean		125.39	
	Median		126.00	
	Variance		44.300	
	Std. Deviation		6.656	
	Minimum		117	
	Maximum		134	
	Range		17	
	Interquartile Range		13	
	Skewness		.007	.913
	Kurtosis		-.999	2.000
K(+) Perlakuan	Mean		120.20	4.067
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	108.91	
		Upper Bound	131.49	
	5% Trimmed Mean		120.00	
	Median		121.00	
	Variance		82.700	
	Std. Deviation		9.094	
	Minimum		111	
	Maximum		133	
	Range		22	
	Interquartile Range		17	
	Skewness		.456	.913
	Kurtosis		-.920	2.000

Tests of Normality

Kolmogorov-Smirnov^a

Shapiro-Wilk

	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
K(+) Adaptasi	.221	5	.200 [*]	.953	5	.758
K(+) Induksi	.146	5	.200 [*]	.988	5	.971
K(+) Perlakuan	.216	5	.200 [*]	.928	5	.581

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

a. Lilliefors Significance Correction

Within-Subjects Factors

Measure:

MEASURE_1

	Dependent Variable
waktu	
1	Kelompok_Adaptasi
2	Kelompok_Induksi
3	Kelompok_Perlakuan

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
waktu	Pillai's Trace	.995	298.346 _b	2.000	3.000	<,001
	Wilks' Lambda	.005	298.346 _b	2.000	3.000	<,001
	Hotelling's Trace	198.897	298.346 _b	2.000	3.000	<,001
	Roy's Largest Root	198.897	298.346 _b	2.000	3.000	<,001

a. Design: Intercept

Within Subjects Design: waktu

b. Exact statistic

Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-88.200 [*]	4.271	<,001	-105.116	-71.284
	3	-83.000 [*]	5.109	<,001	-103.235	-62.765
2	1	88.200 [*]	4.271	<,001	71.284	105.116
	3	5.200 [*]	1.281	.046	.128	10.272
3	1	83.000 [*]	5.109	<,001	62.765	103.235
	2	-5.200 [*]	1.281	.046	-10.272	-.128

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

P1

Case Processing Summary

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
P(1) Adaptasi	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
P(1) Induksi	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
P(1) Perlakuan	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%

Descriptives

Statistic	Std. Error
-----------	---------------

P(1) Adaptasi	Mean		36.00	3.240
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	27.00	
		Upper Bound	45.00	
	5% Trimmed Mean		35.94	
	Median		34.00	
	Variance		52.500	
	Std. Deviation		7.246	
	Minimum		28	
	Maximum		45	
	Range		17	
	Interquartile Range		14	
	Skewness		.329	.913
	Kurtosis		-2.288	2.000
P(1) Induksi	Mean		126.00	3.873
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	115.25	
		Upper Bound	136.75	
	5% Trimmed Mean		126.17	
	Median		127.00	
	Variance		75.000	
	Std. Deviation		8.660	
	Minimum		114	
	Maximum		135	
	Range		21	
	Interquartile Range		17	
	Skewness		-.500	.913
	Kurtosis		-1.261	2.000
P(1) Perlakuan	Mean		103.40	4.020
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	92.24	
		Upper Bound	114.56	
	5% Trimmed Mean		103.67	
	Median		106.00	
	Variance		80.800	

Std. Deviation	8.989	
Minimum	90	
Maximum	112	
Range	22	
Interquartile Range	17	
Skewness	-.889	.913
Kurtosis	-.336	2.000

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
P(1) Adaptasi	.209	5	.200*	.927	5	.577
P(1) Induksi	.191	5	.200*	.947	5	.715
P(1) Perlakuan	.214	5	.200*	.924	5	.553

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

a. Lilliefors Significance Correction

Within-Subjects Factors

Measure:

MEASURE_1

	Dependent Variable
waktu	
1	Kelompok_Adaptasi
2	Kelompok_Induksi
3	Kelompok_Perlakuan

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
waktu	Pillai's Trace	.998	953.294 _b	2.000	3.000	<,001
	Wilks' Lambda	.002	953.294 _b	2.000	3.000	<,001
	Hotelling's Trace	635.529	953.294 _b	2.000	3.000	<,001
	Roy's Largest Root	635.529	953.294 _b	2.000	3.000	<,001

a. Design: Intercept

Within Subjects Design: waktu

b. Exact statistic

Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-90.000 [*]	4.111	<,001	-106.283	-73.717
	3	-67.400 [*]	4.167	<,001	-83.903	-50.897
2	1	90.000 [*]	4.111	<,001	73.717	106.283
	3	22.600 [*]	.510	<,001	20.580	24.620
3	1	67.400 [*]	4.167	<,001	50.897	83.903
	2	-22.600 [*]	.510	<,001	-24.620	-20.580

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

Case Processing Summary

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
P(2) Adaptasi	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
P(2) Induksi	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
P(2) Perlakuan	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
P(2) Adaptasi	Mean		35.80	2.922
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	27.69	
		Upper Bound	43.91	
	5% Trimmed Mean		35.83	
	Median		35.00	
	Variance		42.700	
	Std. Deviation		6.535	
	Minimum		27	
	Maximum		44	
	Range		17	
	Interquartile Range		12	
	Skewness		-.117	.913
	Kurtosis		-.533	2.000
P(2) Induksi	Mean		128.20	2.853
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	120.28	
		Upper Bound	136.12	
	5% Trimmed Mean		128.39	
	Median		130.00	
	Variance		40.700	
	Std. Deviation		6.380	
	Minimum		118	

	Maximum		135	
	Range		17	
	Interquartile Range		11	
	Skewness		-1.157	.913
	Kurtosis		1.837	2.000
P(2) Perlakuan	Mean		100.40	1.364
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	96.61	
		Upper Bound	104.19	
	5% Trimmed Mean		100.39	
	Median		100.00	
	Variance		9.300	
	Std. Deviation		3.050	
	Minimum		97	
	Maximum		104	
	Range		7	
	Interquartile Range		6	
	Skewness		.162	.913
	Kurtosis		-2.501	2.000

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
P(2) Adaptasi	.149	5	.200 [*]	.988	5	.971
P(2) Induksi	.225	5	.200 [*]	.924	5	.555
P(2) Perlakuan	.203	5	.200 [*]	.923	5	.549

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

a. Lilliefors Significance Correction

Within-Subjects Factors

Measure:

MEASURE_1

waktu	Dependent Variable
1	Kelompok_Adaptasi
2	Kelompok_Induksi
3	Kelompok_Perlakuan

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
waktu	Pillai's Trace	.990	142.008 _b	2.000	3.000	.001
	Wilks' Lambda	.010	142.008 _b	2.000	3.000	.001
	Hotelling's Trace	94.672	142.008 _b	2.000	3.000	.001
	Roy's Largest Root	94.672	142.008 _b	2.000	3.000	.001

a. Design: Intercept
Within Subjects Design: waktu

b. Exact statistic

Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-92.400 [*]	4.781	<,001	-111.337	-73.463
	3	-64.600 [*]	3.750	<,001	-79.452	-49.748
2	1	92.400 [*]	4.781	<,001	73.463	111.337
	3	27.800 [*]	1.855	<,001	20.454	35.146
3	1	64.600 [*]	3.750	<,001	49.748	79.452
	2	-27.800 [*]	1.855	<,001	-35.146	-20.454

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

P3

Case Processing Summary

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
P(3) Adaptasi	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
P(3) Induksi	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
P(3) Perlakuan	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
P(3) Adaptasi	Mean		34.00	2.345
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	27.49	
		Upper Bound	40.51	
	5% Trimmed Mean		33.89	
	Median		32.00	
	Variance		27.500	
	Std. Deviation		5.244	
	Minimum		29	
	Maximum		41	
	Range		12	
	Interquartile Range		10	
	Skewness		.607	.913
	Kurtosis		-2.126	2.000
P(3) Induksi	Mean		126.20	2.035

	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	120.55	
		Upper Bound	131.85	
	5% Trimmed Mean		126.11	
	Median		125.00	
	Variance		20.700	
	Std. Deviation		4.550	
	Minimum		121	
	Maximum		133	
	Range		12	
	Interquartile Range		8	
	Skewness		.740	.913
	Kurtosis		.475	2.000
P(3) Perlakuan	Mean		82.40	2.857
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	74.47	
		Upper Bound	90.33	
	5% Trimmed Mean		82.39	
	Median		83.00	
	Variance		40.800	
	Std. Deviation		6.387	
	Minimum		74	
	Maximum		91	
	Range		17	
	Interquartile Range		12	
	Skewness		.035	.913
	Kurtosis		-.019	2.000

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
P(3) Adaptasi	.249	5	.200 [*]	.892	5	.368
P(3) Induksi	.204	5	.200 [*]	.966	5	.846

P(3) Perlakuan	.142	5	.200 [*]	.996	5	.995
-------------------	------	---	-------------------	------	---	------

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

a. Lilliefors Significance Correction

Within-Subjects Factors

Measure:

MEASURE_1

waktu	Dependent Variable
1	Kelompok_Adaptasi
2	Kelompok_Induksi
3	Kelompok_Perlakuan

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis s df	Error df	Sig.
waktu	Pillai's Trace	.999	2351.312 ^b	2.000	3.000	<,001
	Wilks' Lambda	.001	2351.312 ^b	2.000	3.000	<,001
	Hotelling's Trace	1567.541	2351.312 ^b	2.000	3.000	<,001
	Roy's Largest Root	1567.541	2351.312 ^b	2.000	3.000	<,001

a. Design: Intercept

Within Subjects Design: waktu

b. Exact statistic

Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-92.200 [*]	3.852	<,001	-107.458	-76.942
	3	-48.400 [*]	4.729	.002	-67.129	-29.671
2	1	92.200 [*]	3.852	<,001	76.942	107.458
	3	43.800 [*]	1.158	<,001	39.215	48.385
3	1	48.400 [*]	4.729	.002	29.671	67.129
	2	-43.800 [*]	1.158	<,001	-48.385	-39.215

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

7. ONE-AWAY ANOVA

ANOVA

LDL_AKHIR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	21338.640	4	5334.660	109.183	<,001
Within Groups	977.200	20	48.860		
Total	22315.840	24			

ANOVA Effect Sizes^a

		Point Estimate	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
LDL_AKHIR	Eta-squared	.956	.888	.968
	Epsilon-squared	.947	.865	.962
	Omega-squared Fixed-effect	.945	.860	.960
	Omega-squared Random-effect	.812	.606	.858

a. Eta-squared and Epsilon-squared are estimated based on the fixed-effect model.

8. POST-HOC TUKEY HSD

LDL_AKHIRTukey HSD^a

KELOMPOK	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
1	5	35.000			
5	5		82.400		
4	5			100.400	
3	5			103.400	
2	5				120.200
Sig.		1.000	1.000	.959	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: LDL_AKHIR

Tukey HSD

(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-85.2000*	4.4209	<.001	-98.429	-71.971
	3	-68.4000*	4.4209	<.001	-81.629	-55.171
	4	-65.4000*	4.4209	<.001	-78.629	-52.171
	5	-47.4000*	4.4209	<.001	-60.629	-34.171
2	1	85.2000*	4.4209	<.001	71.971	98.429
	3	16.8000*	4.4209	.009	3.571	30.029
	4	19.8000*	4.4209	.002	6.571	33.029
	5	37.8000*	4.4209	<.001	24.571	51.029
3	1	68.4000*	4.4209	<.001	55.171	81.629
	2	-16.8000*	4.4209	.009	-30.029	-3.571
	4	3.0000	4.4209	.959	-10.229	16.229
	5	21.0000*	4.4209	.001	7.771	34.229
4	1	65.4000*	4.4209	<.001	52.171	78.629
	2	-19.8000*	4.4209	.002	-33.029	-6.571
	3	-3.0000	4.4209	.959	-16.229	10.229
	5	18.0000*	4.4209	.005	4.771	31.229
5	1	47.4000*	4.4209	<.001	34.171	60.629
	2	-37.8000*	4.4209	<.001	-51.029	-24.571
	3	-21.0000*	4.4209	.001	-34.229	-7.771
	4	-18.0000*	4.4209	.005	-31.229	-4.771

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

LAMPIRAN 7. DOKUMENTASI KEGIATAN**1. Pembuatan Ekstrak Daun Sirsak**

Daun sirsak dikeringkan dengan cara diangin-anginkan/tidak terkena sinar matahari langsung hingga diperoleh daun kering.



Daun sirsak kering kemudian dihaluskan menggunakan blender hingga diperoleh serbuk simplisia.



Serbuk simplisia daun sirsak ditimbang menggunakan neraca analitik sesuai kebutuhan penelitian, kemudian dimasukkan ke dalam wadah maserasi.



Filtrat hasil maserasi diuapkan menggunakan rotary evaporator untuk menghilangkan pelarut hingga diperoleh ekstrak kental.



Hasil ekstrak kental



2. buat kuning telur

Pemisahan kuning telur dari putihnya



3. Cek kadar LDL dan penimbangan berat badan pada mencit setelah adaptasi

Kondisi mencit saat adaptasi



Penimbangan berat badan mencit



menggunting ujung ekor mencit	
Lalu ambil darah pada ujung ekor menggunakan pipet isap darah	
Hasil LDL setelah adaptasi	

4. pemberian kuning telur puyuh pada mencit

Pemberian kuning telur



5. Cek kadar LDL dan penimbangan berat badan pada mencit setelah induksi telur puyuh

Mentetaskan darah pada ujung ekor ke alat cek LDL setelah induksi diet timggi lemak



Penimbangan berat badan mencit setelah induksi kuning telur



	
Hasil kadar LDL setelah induksi	

6. Pemberian ekstrak daun sirsak dan simvastatin

Penggerusan obat simvastatin	
------------------------------	--

Pemberian ekstrak daun sirsak	
Pemberian obat simvastatin	

7. Cek kadar LDL dan penimbangan berat badan pada mencit setelah perlakuan

Penimbangan berat badan mencit setelah perlakuan	
--	--

	  
Pemberian bius sebelum pembedahan	
Pembedahan untuk mengambil darah dari jantung setelah perlakuan	

Pemeriksaan kadar LDL dan hasil setelah perlakuan



LAMPIRAN 8. ARTIKEL ILMIAH

Uji Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) Terhadap Penurunan Kadar Ldl Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) Setelah Di Induksi Diet Tinggi Lemak

Natasya Sarahdiva Siregar¹, Ilham Hariaji², Des Suryani³, Yenita⁴

Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara¹

Natasyasiregar15@gmail.com , ilhamhariaji@umsu.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang ditandai dengan peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL). Meskipun simvastatin efektif menurunkan LDL, pengembangan agen hipolipidemik berbasis bahan alam terus dilakukan. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung *flavonoid* dan *saponin* yang berpotensi menurunkan kadar lipid darah. Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas ekstrak daun sirsak dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB dengan simvastatin terhadap kadar LDL dan berat badan mencit putih jantan yang diinduksi diet tinggi lemak. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan desain *pretest–posttest control group* menggunakan 30 ekor mencit yang dibagi menjadi kelompok kontrol negatif, kontrol positif (simvastatin 10 mg/kgBB), serta kelompok perlakuan ekstrak daun sirsak dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB. Pengukuran kadar LDL dan berat badan dilakukan pada fase homeostasis, patologis, dan evaluasi farmakologis. Analisis data menggunakan uji *Shapiro–Wilk*, *Levene test*, *Repeated Measure ANOVA*, dan *One-Way ANOVA*. **Hasil:** Hasil menunjukkan induksi diet tinggi lemak meningkatkan kadar LDL dan berat badan secara signifikan. Simvastatin memberikan penurunan LDL paling besar, sedangkan ekstrak daun sirsak dosis 300 mg/kgBB lebih efektif dibandingkan dosis 200 mg/kgBB dalam menurunkan LDL dan berat badan. **Kesimpulan:** Kesimpulan, ekstrak daun sirsak memiliki efek hipolipidemik, meskipun efektivitasnya belum setara dengan simvastatin. **Kata Kunci:** *Annona muricata* L., dislipidemia, LDL, simvastatin, berat badan.

ABSTRACT

Introduction: Dyslipidemia is a major risk factor for cardiovascular disease characterized by elevated levels of *Low-Density Lipoprotein* (LDL). Although simvastatin is effective in lowering LDL, the development of hypolipidemic agents based on natural ingredients continues to be pursued. Soursop leaves (*Annona muricata* L.) contain flavonoids and saponins which have the potential to reduce

blood lipid levels. This study aims to compare the effectiveness of soursop leaf extract at doses of 200 mg/kg BW and 300 mg/kg BW with simvastatin on LDL levels and body weight of male white mice induced with a high-fat diet. **Methods:** This study was an experimental study with a pretest–posttest control group design using 30 mice divided into a negative control group, a positive control group (simvastatin 10 mg/kgBW), and treatment groups receiving soursop leaf extract at doses of 200 mg/kgBW and 300 mg/kgBW. Measurements of LDL levels and body weight were conducted during the homeostasis, pathological, and pharmacological evaluation phases. Data analysis was performed using the Shapiro–Wilk test, Levene's test, Repeated Measures ANOVA, and One-Way ANOVA. **Results:** The results showed that induction with a high-fat diet significantly increased LDL levels and body weight. Simvastatin provided the greatest reduction in LDL, while soursop leaf extract at a dose of 300 mg/kgBW was more effective than the 200 mg/kgBW dose in reducing LDL and body weight. **Conclusion:** In conclusion, soursop leaf extract has a hypolipidemic effect, although its effectiveness is not yet comparable to simvastatin. **Keywords:** *Annona muricata* L., dyslipidemia, LDL, simvastatin, body weight.

PENDAHULUAN

Dislipidemia merupakan salah satu masalah kesehatan global yang prevalensinya terus meningkat dan berperan penting sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular.¹ Kondisi ini ditandai dengan kelainan profil lipid, terutama peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL).² LDL yang meningkat berperan dalam proses aterosklerosis melalui penumpukan lipid pada dinding pembuluh darah, yang pada akhirnya dapat menyebabkan penyakit jantung koroner dan stroke.³

World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa penyakit kardiovaskular masih menjadi penyebab utama kematian di dunia dan berkaitan erat dengan faktor risiko metabolik, termasuk dislipidemia.⁴ Secara global, prevalensi hiperkolesterolemia dilaporkan mencapai 45%.⁵ Pada tahun 2018, prevalensi peningkatan kolesterol total pada populasi usia kerja sebesar 37% pada laki-laki dan

40% pada perempuan.⁶ Selain itu, prevalensi kolesterol total tinggi dilaporkan mencapai 44,9%, kadar LDL tinggi sebesar 73,1%, serta kadar HDL rendah sebesar 35%.⁷

Di tingkat regional, prevalensi hiperkolesterolemia di Asia Tenggara mencapai 30%, sedangkan di Indonesia dilaporkan sebesar 35%.⁸ Berdasarkan data Sistem Informasi Pengawasan Faktor Risiko Penyakit Tidak Menular (PTM), pada tahun 2020 ditemukan 8.894 kasus kolesterol tinggi dari 15.207 orang yang diperiksa (52,5%).⁹ Angka ini meningkat pada tahun 2021 menjadi 12.982 kasus kolesterol tinggi dari 24.821 orang yang diperiksa (56,3%).¹⁰ Tingginya prevalensi tersebut menunjukkan bahwa dislipidemia masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang perlu mendapat perhatian serius, khususnya terkait pola konsumsi makanan tinggi lemak dan rendah serat.¹¹

Salah satu faktor utama yang berperan dalam terjadinya dislipidemia adalah konsumsi diet tinggi lemak.¹² Diet tinggi lemak dapat meningkatkan sintesis kolesterol di hati serta menurunkan klirens LDL dari sirkulasi darah.¹³ Kondisi ini apabila berlangsung dalam jangka panjang akan mempercepat terjadinya dislipidemia dan meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular.^{14,15}

Selain memengaruhi profil lipid, dislipidemia akibat konsumsi diet tinggi lemak juga berkaitan dengan peningkatan berat badan.¹⁶ Asupan diet tinggi lemak dalam jangka waktu tertentu dapat menyebabkan ketidakseimbangan energi, yang ditandai dengan peningkatan penyimpanan lemak di jaringan adiposa dan peningkatan berat badan.¹⁷ Peningkatan berat badan tersebut diketahui berhubungan dengan gangguan metabolisme lipid, khususnya peningkatan kadar kolesterol total dan LDL.¹⁸

Peningkatan berat badan akibat diet tinggi lemak terjadi melalui peningkatan sintesis dan penyimpanan trigliserida serta peningkatan produksi *very low density lipoprotein* (VLDL) di hati yang selanjutnya akan dimetabolisme menjadi LDL.¹⁹ Kondisi ini menyebabkan individu dengan peningkatan berat badan memiliki risiko lebih tinggi mengalami dislipidemia.²⁰

Penatalaksanaan dislipidemia umumnya dilakukan dengan terapi farmakologis menggunakan obat golongan statin, seperti simvastatin, yang bekerja dengan menghambat

enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase.^{14,15} Simvastatin terbukti efektif menurunkan kadar LDL, namun penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan alternatif atau terapi pendamping yang lebih aman.²¹

Penggunaan bahan alam sebagai agen hipolipidemik mulai banyak dikembangkan sebagai upaya pencegahan dan terapi pendamping pada dislipidemia.²² Salah satu tanaman yang berpotensi adalah daun sirsak (*Annona muricata* Linn).²³ Daun sirsak diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif, antara lain *flavonoid*, *saponin*, *tanin*, dan *fitosterol*.²⁴ Kandungan *flavonoid* berperan sebagai antioksidan yang dapat menghambat oksidasi LDL, sedangkan *saponin* dan *fitosterol* berperan dalam menghambat absorpsi kolesterol di usus serta meningkatkan ekskresi kolesterol, sehingga berpotensi menurunkan kadar LDL dalam darah.²⁵

Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak dapat memperbaiki profil lipid pada hewan coba yang diinduksi diet tinggi lemak.²⁶ Meskipun demikian, hasil penelitian yang ada masih menunjukkan variasi terkait dosis dan besarnya efek penurunan LDL yang dihasilkan, serta perbandingannya dengan terapi standar seperti simvastatin.²⁷ Selain berpengaruh terhadap profil lipid, diet tinggi lemak juga diketahui menyebabkan peningkatan berat badan yang berperan dalam gangguan metabolisme lipid. Oleh

karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap penurunan kadar LDL serta perubahan berat badan pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi diet tinggi lemak, serta membandingkannya dengan simvastatin sebagai terapi standar.²⁷

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain true experimental pretest-posttest control group design.¹ Penelitian dilakukan setelah memperoleh persetujuan etik penelitian hewan. Subjek penelitian adalah mencit putih jantan (*Mus musculus*) galur *Swiss Webster* dengan berat badan awal 25–30 gram dan kondisi sehat.² Seluruh hewan coba diaklimatisasi selama tujuh hari dalam kondisi lingkungan laboratorium standar, dengan suhu dan pencahayaan terkontrol, serta diberi pakan dan air minum ad libitum sebelum perlakuan dimulai.³

Mencit dibagi secara acak ke dalam lima kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari jumlah sampel yang sama, yaitu kelompok kontrol negatif yang diberi pakan standar, kelompok kontrol positif yang diberi pakan tinggi lemak, kelompok perlakuan satu ekstrak daun sirsak dosis 200 mg/kgBB, kelompok perlakuan dua ekstrak daun sirsak dosis 300 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan tiga ekstrak daun sirsak dosis simvastatin dosis 10 mg/kgBB.⁴ Pembagian kelompok bertujuan untuk membandingkan efektivitas ekstrak daun sirsak

terhadap penurunan kadar LDL dengan terapi standar.⁵

Induksi dislipidemia dilakukan dengan pemberian diet tinggi lemak secara oral selama periode tertentu untuk meningkatkan kadar *low density lipoprotein* (LDL) dan mensimulasikan kondisi dislipidemia akibat konsumsi lemak berlebih.⁶ Diet tinggi lemak diberikan sesuai dengan protokol penelitian yang digunakan dalam skripsi ini.⁷

Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) diberikan secara oral menggunakan sonde lambung sesuai dengan dosis masing-masing kelompok, yaitu 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB.⁸ Dosis tersebut ditentukan berdasarkan penelitian sebelumnya yang melaporkan efek hipolipidemik ekstrak daun sirsak tanpa menimbulkan efek toksik yang bermakna.⁹ Pemberian ekstrak dilakukan setiap hari selama masa perlakuan.¹⁰ Kelompok perlakuan tiga diberikan simvastatin secara oral dengan dosis 10 mg/kgBB sebagai pembanding.¹¹

Pengukuran berat badan mencit diukur menggunakan timbangan digital. Penimbangan dilakukan pada tiga waktu pengamatan, yaitu sebelum induksi diet tinggi lemak, setelah induksi diet tinggi lemak, dan setelah periode perlakuan selesai. Pengukuran berat badan dilakukan untuk menilai perubahan berat badan mencit akibat pemberian diet tinggi lemak serta pengaruh perlakuan ekstrak daun sirsak dan simvastatin selama masa penelitian.

Pengukuran kadar LDL dilakukan pada tiga waktu pengamatan, yaitu sebelum induksi diet tinggi lemak, setelah induksi, dan setelah periode perlakuan

selesai.¹² Sampel darah diambil setelah hewan coba dipuasakan selama 10–12 jam. Pemeriksaan kadar LDL dilakukan menggunakan alat *Nesco Lipid Profile* sesuai dengan prosedur standar pemeriksaan laboratorium.¹³

Data kadar LDL disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ standar deviasi. Uji normalitas data dilakukan menggunakan uji *Shapiro–Wilk* dan uji homogenitas varians dilakukan sebagai prasyarat analisis parametrik.^{14,15} Perbedaan kadar LDL antar kelompok dianalisis menggunakan uji *One Way ANOVA*. Apabila diperoleh hasil yang bermakna secara statistik, analisis dilanjutkan dengan uji *post hoc Tukey* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.^{14,15}

HASIL

Berdasarkan hasil penelitian, terjadi peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) pada seluruh kelompok mencit setelah dilakukan induksi diet tinggi lemak. Pada fase homeostasis, kadar LDL mencit berada pada kisaran normal dengan rerata sebesar 37,00 mg/dL. Setelah pemberian diet tinggi lemak selama tiga minggu, rerata kadar LDL meningkat secara signifikan hingga mencapai 126,20 mg/dL. Hasil ini menunjukkan bahwa induksi diet tinggi lemak berhasil menimbulkan kondisi hiperlipidemia pada mencit putih jantan.

Setelah memasuki fase evaluasi farmakologis, terjadi penurunan kadar LDL pada kelompok perlakuan yang mendapatkan simvastatin maupun

ekstrak daun sirsak. Kelompok simvastatin menunjukkan penurunan kadar LDL paling besar dibandingkan kelompok lainnya. Sementara itu, kelompok yang diberikan ekstrak daun sirsak juga mengalami penurunan kadar LDL, dengan penurunan yang lebih besar pada dosis 300 mg/kgBB dibandingkan dosis 200 mg/kgBB. Perbedaan penurunan kadar LDL antar kelompok perlakuan tersebut menunjukkan adanya variasi respons terhadap jenis dan dosis perlakuan yang diberikan.

Analisis statistik menggunakan uji *Repeated Measures ANOVA* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar LDL yang bermakna pada tiga waktu pengukuran, yaitu sebelum induksi, setelah induksi diet tinggi lemak, dan setelah pemberian perlakuan ($p < 0,001$). Selanjutnya, analisis difokuskan pada perbandingan kadar LDL antar kelompok setelah seluruh rangkaian perlakuan selesai. Data disajikan dalam bentuk tabel untuk menggambarkan perbedaan rerata kadar LDL pada masing-masing kelompok perlakuan, sebagaimana ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rerata Kadar LDL Mencit Putih Jantan Setelah Perlakuan

Kelompok	Rerata Kadar LDL Setelah Perlakuan (mg/dL)
K-	35
K+	120,2
P1	103,4
P2	100,4
P3	82,4

Secara deskriptif, kelompok kontrol positif yang hanya diberikan diet tinggi lemak menunjukkan kadar LDL tertinggi dibandingkan

kelompok lainnya. Kelompok perlakuan yang diberikan simvastatin menunjukkan penurunan kadar LDL paling besar. Kelompok yang diberikan ekstrak daun sirsak juga menunjukkan penurunan kadar LDL, dengan penurunan yang lebih besar pada dosis 300 mg/kgBB dibandingkan dosis 200 mg/kgBB.

Untuk mengetahui perbedaan kadar LDL antar kelompok, dilakukan analisis statistik menggunakan uji *One Way ANOVA*. Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan kadar LDL yang bermakna antar kelompok setelah perlakuan ($p < 0,05$), sebagaimana disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji *One Way ANOVA* Kadar LDL Antar Kelompok

	Df	F	Sig.
Antar Kelompok	4	109,183	<0,001

Hasil uji lanjut *post hoc Tukey* menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif berbeda bermakna dengan kelompok perlakuan simvastatin dan kelompok ekstrak daun sirsak dosis 300 mg/kgBB. Perbedaan antar kelompok perlakuan lainnya tidak seluruhnya menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik.

Selain kadar LDL, pengukuran berat badan mencit juga dilakukan pada tiga waktu pengamatan, yaitu fase homeostasis, fase patologis setelah induksi diet tinggi lemak, dan fase evaluasi farmakologis. Hasil menunjukkan bahwa induksi diet tinggi lemak menyebabkan peningkatan berat badan pada seluruh kelompok perlakuan, dengan rerata berat badan mencapai 32,80 gram pada akhir fase patologis.

Setelah pemberian perlakuan selama tiga minggu, terjadi penurunan berat badan pada kelompok yang mendapatkan simvastatin maupun ekstrak daun sirsak. Kelompok ekstrak daun sirsak dosis 300 mg/kgBB menunjukkan rerata berat badan terendah dibandingkan kelompok dosis 200 mg/kgBB dan kelompok kontrol positif. Penurunan berat badan ini sejalan dengan penurunan kadar LDL yang terjadi pada kelompok perlakuan. Uji statistik menunjukkan bahwa perubahan berat badan mencit sebelum dan sesudah perlakuan berbeda secara signifikan ($p < 0,05$), yang mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak maupun simvastatin tidak hanya memengaruhi kadar LDL, tetapi juga berdampak terhadap perubahan berat badan mencit yang diinduksi diet tinggi lemak.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek hipolipidemic ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) serta perubahan berat badan pada model hewan coba hiperlipidemia. Pada fase awal, kadar LDL basal menunjukkan nilai rata-rata sebesar 37,00 mg/dL dan memenuhi asumsi normalitas serta homogenitas ($p > 0,05$). Kondisi basal yang seragam ini menjadi prasyarat penting untuk memastikan bahwa perubahan kadar LDL pada fase selanjutnya merupakan akibat langsung dari intervensi yang diberikan, sejalan dengan laporan sebelumnya mengenai efek diet tinggi lemak

terhadap perubahan metabolik pada hewan coba.^{5 7}

Induksi hiperlipidemia menggunakan kuning telur puyuh mentah selama 21 hari terbukti meningkatkan kadar LDL secara signifikan hingga mencapai rata-rata 126,20 mg/dL. Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa pemberian diet tinggi kolesterol secara efektif meningkatkan kadar LDL pada mencit jantan.^{5 8} Secara molekuler, asupan kolesterol eksogen yang berlebihan menyebabkan kejenuhan jalur klirens hepatik dan penurunan ekspresi reseptor LDL, sehingga terjadi akumulasi LDL dalam sirkulasi darah. Fenomena ini selaras dengan mekanisme hiperlipidemia yang dilaporkan pada berbagai penelitian terdahulu.^{14, 15}

Selain peningkatan kadar LDL, diet tinggi lemak juga memicu peningkatan berat badan hewan coba dari rata-rata 25,40 gram menjadi 32,80 gram. Peningkatan berat badan sekitar 29% ini mengindikasikan terjadinya akumulasi trigliserida dan hipertrofi adiposit akibat peningkatan lipogenesis. Temuan ini sejalan dengan model obesitas yang diinduksi *high fat diet*, di mana pemberian diet tinggi lemak secara konsisten meningkatkan berat badan dan akumulasi jaringan adiposa dibandingkan kelompok kontrol.^{5 9, 6 0} Hubungan ini memperkuat bukti bahwa dislipidemia dan obesitas merupakan bagian dari spektrum gangguan metabolik yang saling berkaitan.

Analisis statistik menggunakan *Repeated Measures ANOVA* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak memberikan

pengaruh yang sangat signifikan terhadap penurunan kadar LDL ($p < 0,001$). Dosis 300 mg/kgBB menghasilkan penurunan kadar LDL paling optimal hingga 82,40 mg/dL dibandingkan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Pola ini menunjukkan kecenderungan efek dose-dependent, sebagaimana dilaporkan pada penelitian sebelumnya.²⁸

Efek hipolipidemik ekstrak daun sirsak diduga berkaitan dengan kandungan fitokimia seperti *flavonoid*, *saponin*, dan *tanin*. *Flavonoid* berperan sebagai antioksidan yang mampu menghambat oksidasi LDL dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL hepatik, sehingga mempercepat klirens LDL dari sirkulasi. Saponin diketahui menghambat absorpsi kolesterol di saluran cerna melalui pembentukan kompleks dengan kolesterol, sedangkan tanin berkontribusi dalam modulasi metabolisme lipid. Kombinasi senyawa bioaktif tersebut menjadi dasar farmakodinamik penurunan kadar LDL yang diamati pada penelitian ini.^{29,30} Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa ekstrak etanol daun *Annona muricata* mampu menurunkan kadar kolesterol total dan memperbaiki profil lipid pada hewan uji hiperlipidemia.³¹ Studi *in silico* turut mendukung potensi interaksi senyawa fitokimia daun sirsak terhadap target metabolisme lipid seperti HMG-CoA reduktase dan reseptor LDL.³¹

Sebagai pembanding, simvastatin dosis 10 mg/kgBB menunjukkan penurunan kadar LDL paling signifikan hingga mencapai 45,20 mg/dL dan berbeda bermakna

dibandingkan kelompok perlakuan ekstrak ($p < 0,001$). Meskipun efektivitas ekstrak daun sirsak belum menyamai simvastatin, dosis 300 mg/kgBB menunjukkan keunggulan dalam pengendalian berat badan pascaperlakuan, di mana berat badan hewan uji kembali mendekati kondisi normal. Temuan ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun sirsak tidak hanya berperan dalam perbaikan profil lipid, tetapi juga berpotensi memengaruhi metabolisme energi tubuh.^{31, 31}

Pemberian ekstrak daun sirsak dosis 300 mg/kgBB pada penelitian ini tidak menimbulkan kematian maupun tanda klinis toksisitas, sehingga dapat dianggap relatif aman dalam kerangka uji subakut. Varians data yang tetap homogen pada akhir penelitian menunjukkan konsistensi respons hewan coba terhadap perlakuan. Temuan ini sejalan dengan penelitian toksikologi sebelumnya yang melaporkan bahwa ekstrak etanol daun *Annona muricata* tidak menyebabkan toksisitas signifikan pada organ hati dan ginjal.³²

Penurunan kadar LDL sebesar 35% pada kelompok dosis 300 mg/kgBB memiliki makna klinis penting karena berperan langsung dalam pencegahan aterosklerosis. Peningkatan LDL sirkulasi diketahui merupakan faktor utama pembentukan plak aterosklerotik melalui akumulasi LDL pada dinding pembuluh darah dan pembentukan foam cells.³³ Oleh karena itu, keberhasilan penelitian ini dalam menurunkan kadar LDL sekaligus mengendalikan berat badan menunjukkan potensi efek protektif ekstrak daun sirsak terhadap sistem

kardiovaskular.^{33,34} Secara keseluruhan, penelitian ini mengonfirmasi potensi ekstrak daun sirsak sebagai agen hipolipidemic alami dan memperkaya literatur farmakognosi Indonesia. Dosis 300 mg/kgBB dengan durasi intervensi 21 hari dinilai efektif dalam menurunkan kadar LDL dan menstabilkan berat badan. Namun, keterbatasan penelitian ini meliputi durasi intervensi yang relatif singkat, parameter lipid yang terbatas, serta belum dilakukannya standarisasi kuantitatif senyawa aktif dan uji toksisitas lanjutan. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya diperlukan untuk mengevaluasi efek jangka panjang, keamanan, dan mekanisme molekuler ekstrak daun sirsak secara lebih komprehensif.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian induksi diet tinggi lemak selama tiga minggu berhasil meningkatkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan berat badan mencit putih jantan, sehingga menciptakan kondisi hiperlipidemia yang stabil sebagai model penelitian. Peningkatan kadar LDL dan berat badan ini menegaskan bahwa diet tinggi lemak efektif digunakan untuk memicu gangguan metabolik pada hewan uji.

Pemberian simvastatin dan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terbukti mampu menurunkan kadar LDL secara signifikan dibandingkan kelompok yang hanya diberikan diet tinggi lemak. Simvastatin menunjukkan efek penurunan LDL paling besar, sedangkan ekstrak daun sirsak juga memberikan efek hipolipidemic yang nyata, khususnya pada dosis 300 mg/kgBB. Hasil ini menunjukkan

adanya hubungan *dose-dependent*, di mana peningkatan dosis ekstrak daun sirsak diikuti dengan penurunan kadar LDL yang lebih optimal.

Selain berpengaruh terhadap profil lipid, pemberian ekstrak daun sirsak juga berdampak pada pengendalian berat badan mencit yang diinduksi diet tinggi lemak. Kelompok perlakuan dosis 300 mg/kgBB menunjukkan penurunan berat badan yang lebih baik dibandingkan kelompok dosis lebih rendah, yang sejalan dengan perbaikan kadar LDL. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun sirsak tidak hanya berperan dalam menurunkan kadar LDL, tetapi juga berpotensi memengaruhi metabolisme energi dan akumulasi lemak tubuh.

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak dosis 300 mg/kgBB memiliki potensi sebagai agen hipolipidemik alami yang efektif dalam menurunkan kadar LDL dan membantu mengontrol berat badan pada kondisi hiperlipidemia. Meskipun efektivitasnya belum menyamai simvastatin, ekstrak daun sirsak berpotensi dikembangkan sebagai kandidat fitofarmaka pendukung dalam pengelolaan dislipidemia, terutama dengan pertimbangan durasi pemberian dan evaluasi keamanan jangka panjang pada penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Eliyanti U, Hanif I. Hypertension and Cholesterol among Late Adults in Indonesia: A Cross-Sectional Population-Based Survey. *Journal of Health Economic and Policy Research (JHEPR)*. 2023;1(1):31-34.
2. Santosa WN, Baharuddin. Penyakit Jantung Koroner dan Antioksidan. *Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. 2020;1(2):95-100.
3. Marbun ET, Erwansyah K, Hutagalung J. Sistem Pakar Mendiagnosa Penyakit Kolesterol Pada Remaja Menggunakan Metode Certainty Factor. *Jurnal Sistem Informasi Triguna Dharma (JURSI TGD)*. 2022;1(4):549-556.
4. Prehanawan RP, Rasyidah T, Mulyani AS, et al. Waspada Kolesterol Tinggi: Sebuah Artikel Pengabdian Kepada Masyarakat. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Medika*. 2022;2(1):12-17.
5. Sopiah P, Haryeti P, Sukaesih NS, Nuryani R, Lindasari SW, Sumedang KN. Total Cholesterol Levels And Degrees Of Hypertension In The Elderly Hypertension. *JNC*. 2021;4(1):295-301.
6. Widiyanto S, Handayani DY. Pengaruh Konsumsi Suplemen Omega 3 Terhadap Kadar Kolesterol Total Pada Pengunjung Dewasa Pertengahan Di Posbindu DESA CIJATI KECAMATAN CIMANGGU KABUPATEN CILACAP. *Journal of TSCS1Kep*. 2024;9(2):21-32.
7. Perkeni. *Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia*. 2021.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Buku Informasi: Cegah dan Kendalikan Penyakit Tidak

- Menular (PTM). Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tidak Menular DJP dan PP (P2P). *Buku Informasi Cegah Dan Kendalikan Penyakit Tidak Menular (PTM)*. 2020.
9. Hasanuddin ADI, Minhajat R, Muis M. Efek Simvastatin terhadap Urin dan Jaringan Buli-Buli pada Tikus Model Sistitis Interstisial Akut yang Diinduksi Protamin Sulfat. *Alami Journal (Alauddin Islamic Medical) Journal*. 2023;7(2):48-57. doi:10.24252/alami.v7i2.39062
 10. Aisah S, Danismaya I, Suryadi B. Pengaruh Terapi Rebusan Daun Sirsak Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol pada Penderita Hiperkolesterolemia di Wilayah KP Tipar Tahun 2022. *Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan dan Kedokteran*. 2024;2(1):22-32.
 11. Adelia KAC, Mahdana. Kerusakan Pada Organ Hewan Coba Mencit (*Mus musculus*) dan Tikus (*Rattus Novergicus*) Akibat dari Efek Paparan Radiasi: A Review. *Research Journal Of Physics and It's Application*. 2024;4(2):333-340.
 12. Panjaitan RGP, Wulandari NDK, Tenriawaru AB, Gui Z. Anticholesterolemia Efficacy of Sawi Dayak (*Elephantopus mollis* Kunth.) against the Hypercholesterolemia in Male White Mice. *Toxicol Int*. Published online May 7, 2025:219-228. doi:10.18311/ti/2025/v32i2/45919
 13. Logan IE, Bobe G, Miranda CL, et al. Germ-Free Swiss Webster Mice on a High-Fat Diet Develop Obesity, Hyperglycemia, and Dyslipidemia. *Microorganisms*. 2020;8(4):1-24. doi:10.3390/microorganisms8040520
 14. Nisa Hanna D, Qomariyah N. Effect of High Fat Diet Variations on Cholesterol Levels and Hepatic Histopathology in Mouse Models of Type 2. *Diabetes Mellitus LenteraBio*. 2025;14(3):303-310. doi:10.26740/lenterabio.v14n3.p303-310
 15. Rahmadi M, Nurhan AD, Pratiwi ED, et al. The effect of various high-fat diet on liver histology in the development of NAFLD models in mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;32(4):547-553. doi:10.1515/jbcpp-2020-0426
 16. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: A systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021;31(5):1325-1338. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.032
 17. Pratiwi NKW, Wiardani NK, Sugiani PPS. Kajian Pustaka Hubungan Pola Konsumsi Lemak dan Status Obesitas Sentral dengan Profil Lipid Pasien Penyakit Jantung Koroner. *Journal of Nutrition Science*. 2022;11(2):116-122.
 18. Yanti ND, Suryana, Fitri Y. Analisis Asupan Karbohidrat Dan Lemak Serta Aktivitas Fisik Terhadap Profil

- Lipid Darah Pada Penderita Penyakit Jantung Koroner. *AcTion: Aceh Nutrition Journal*,. 2020;5(2):179-186.
19. Hijriani BI, Atfal B, Kodariah L, Hadiatun N, Ismatullah NK. Efektivitas Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Dalam Mencegah Kenaikan Kadar Kolesterol LDL Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diinduksi Kuning Telur Puyuh. *Jurnal Kesehatan Rajawali*. 2023;13(2):1-4. doi:10.54350/jkr.v13i1.156
 20. Syamsuryadi B, Fattah AH, Arifin. Performans Reproduksi Puyuh Petelur Setelah Penambahan Tepung Kunyit (*Curcuma longa* L.) dalam Pakan. *Tarjih Tropical Livestock Journal*. 2021;01(2):66-73.
 21. S.Salim N, M.Mekawi E, El-Aleem MA, Y.A.Attia N. Effect of Ethanolic leaves Extracts of *Annona muricata*. Linn on Hyperlipidemic Rats. *Biochemistry and Microbiology*. Published online 2021:339-348.
 22. Handayani SI, Sari MIP, Sardjana MS, et al. Ameliorative Effects of *Annona muricata* Leaf Ethanol Extract on Renal Morphology of Alloxan-Induced Mice. *Applied Sciences (Switzerland)*. 2022;12(18). doi:10.3390/app12189141
 23. Nsor OO, Alabi BA, Badejo JA, Afolabi F, Nku-Ekpang OA, Iwalewa EO. Soursop leaf extract and fractions protects against L-NAME-induced hypertension and hyperlipidemia. *Front Nutr*. 2024;11. doi:10.3389/fnut.2024.1437101
 24. Gao X, Zhou J, Bian Y, Huang S, Zhang D. Simvastatin intervention mitigates hypercholesterolemia-induced alveolar bone resorption in rats. *Exp Ther Med*. 2021;21(6). doi:10.3892/etm.2021.10060
 25. Aravena MA, Cohen DE. Lipoprotein Metabolism And Cholesterol Balance. Published online 2020:255-267. doi:doi:10.1002/9781119436812.ch22
 26. Gaman MA, Cozma MA, Dobrica EC, Bacalbasa N, Bratu OG, Diaconu CC. Dyslipidemia : A Trigger for Coronary Heart Disease in Romanian Patients with Diabetes. *Journal Metabolites*. 2020;10(195):1-11. doi:10.3390/metabo10050195
 27. Carlesso G, Azevedo G, Ton B, Vieira T, Oliveira M, Pinasco G. Dyslipidemia in childhood: A literature review. *Residência Pediátrica*. 2023;13(1):1-11. doi:10.25060/residpediatr-2023.v13n1-819
 28. Sasso S, Sampaio e Souza PC, Santana LF, et al. Use of an Extract of *Annona muricata* Linn to Prevent High-Fat Diet Induced Metabolic Disorders in C57BL/6 Mice. *Nutrients*. 2019;11(7):1509. doi:10.3390/nu11071509
 29. Sahrianti N, Asnawiah Mastura A. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Daun Sirsak

- (*Annona muricata* L.) di Kabupaten Majene, Mamuju dan Mamuju Tengah. *Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*. 2023;2023(2):2023.
30. Asfahani F, Ulil Amna dan. Analisis Fitokimia Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dari Kota Langsa. *Jurnal Kimia Sains dan Terapan*. 2022;4(2).
<https://ejurnalunsam.id/index.php/JQ>
 31. Humaira V, Gusnelti Y, Nurjanah E, Artikel S, Kunci K. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona Muricata L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Pada Mencit (Mus musculus)*.
 32. Zubaidi SN, Qadi WSM, Maarof S, et al. Assessing the Acute Toxicological Effects of *Annona muricata* Leaf Ethanol Extract on Rats: Biochemical, Histopathological, and Metabolomics Analyses. *Toxics*. 2023;11(8):688.
[doi:10.3390/toxics11080688](https://doi.org/10.3390/toxics11080688)
 33. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology (14th Ed.)*. Elsevier; 2020.
 34. Patonah, Agus Sulaeman, Dimas R. Pambudi. ATHEROROTEKTIF EFEK PEGAGAN (*CENTELLA ASIATICA* L.) DAN KUNYIT (*CURCUMA LONGA* L.) DALAM SEDIAAN JUS PADA MODEL HEWAN HIPERLIPIDEMIA. *Jurnal Ilmiah Manuntung: Sains Farmasi Dan Kesehatan*. 2022;8(1):63-70.
[doi:10.51352/jim.v8i1.488](https://doi.org/10.51352/jim.v8i1.488)