

**PENGARUH PEMBERIAN MADU TERHADAP KADAR KOLESTEROL
TOTAL DAN TRIGLISERIDA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* L.)
JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI TUAK**

SKRIPSI



Oleh:

DEA YULIA LUBIS

1408260059

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2018**

**PENGARUH PEMBERIAN MADU TERHADAP KADAR KOLESTEROL
TOTAL DAN TRIGLISERIDA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* L.)
JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI TUAK**

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



Oleh :

DEA YULIA LUBIS

1408260059

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2018**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : DEA YULIA LUBIS

NPM : 1408260059

Judul : PENGARUH PEMBERIAN MADU TERHADAP KADAR
KOLESTEROL TOTAL DAN TRIGLISERIDA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus* L.) JANTAN GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI TUAK

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

Medan, 24 Januari 2018



(Dea Yulia Lubis)

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Dea Yulia Lubis

NPM : 1408260059

Judul : Pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi tuak

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Robitan Asfur, M. Biomed)

Penguji 1



(dr. Meizly Andina, M.Biomed)

Penguji 2



(dr. Humairah Medina Liza Lubis, Sp.PA)

Mengetahui,

Dekan FK-UMSU



(Prof. Dr. H. Gusbans Rusip, M.Sc.,PKK.,AIFM)
NIP : 1957081719900311002

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
FK UMSU



(dr. Hendra Sutysna M.Biomed)
NIDN : 0109048203

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 02 Februari 2018

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala karena berkat rahmatNya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran 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) Ibu yang sangat saya sayangi Dra. Jamaliah dan Ayah yang sangat saya banggakan Yulizar Mara Lubis karena telah mendukung pendidikan penulis dan selalu mendoakan penulis.
- 2) Adik yang kusayangi Ashira Lubis yang selalu mendoakan penulis agar dapat menyelesaikan pendidikannya untuk menjadi Dokter yang sebaik-baiknya.
- 3) Prof. dr. H. Gusbakti Rusip, M.Sc., PKK, AIFM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- 4) dr. Ade Taufiq Sp.OG, dr. Makmur Hussaini DTM&H Sp.Par, dan dr. Delyuzar M.Ked(PA), Sp.PA(K) selaku pimpinan Dekanat kami yang pernah memimpin sebelumnya.
- 5) Pihak Biro Administrasi yang selalu membantu dalam memberikan dan menyampaikan informasi.
- 6) Ibu dr. Robitah Asfur, M.Biomed, beliau selaku dosen pembimbing terbaik, yang telah mengarahkan dan memberikan bimbingan terbaiknya yang sangat bermanfaat bagi penulis, terutama selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
- 7) dr. Meizly Andina, M.Biomed yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan memberi banyak masukan yang sangat bermanfaat sebagai penambah wawasan bagi penulis dalam penyelesaian skripsi ini.

- 8) dr. Humairah Medina Liza Lubis, Sp.PA yang telah bersedia menjadi dosen penguji dua dan memberi banyak masukan yang sangat bermanfaat sebagai penambah wawasan bagi penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
- 9) dr. Nurfadly MKT yang membantu membimbing saya menyelesaikan tugas akhir ini.
- 10) dr. Des Suryani, M.Biomed yang telah bersedia menjadi guru yang selalu siap untuk ditanyai.
- 11) M. Solih Nasution yang banyak memberikan dukungan moril, pengertian dan menjadi tempat diskusi penulis.
- 12) Teman-teman seperjuangan saya, Anwarul Mizan, M. Egga A.R, Gunawan Sadewo.
- 13) Anisa Irfaningsih Siregar, yang bersedia membantu penulis selama masa pengerjaan skripsi.
- 14) Putri Aryanti Hasibuan, Ainul Basyirah, Edriani Fitri, Huddy Artica Sinulingga, Abdul Rozak Bastanta, M. Akhyar Al-Fauzi, yang telah menyemangati penulis untuk menyelesaikan skripsi.
- 15) Jefri Aditya Saragih, S.Ked dan Melfi Purnama, S.Ked selaku senior yang telah banyak memberikan masukan kepada penulis.
- 16) Teman-teman angkatan 2014 FK UMSU.
- 17) Genk Tabik Pun, yang selalu menghibur penulis.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 24 Januari 2018

Dea Yulia Lubis

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Dea Yulia Lubis
NPM : 1408260059
Fakultas : Kedokteran

Demi pengembanagn ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: **Pengaruh Pemberian Madu Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Tuak** beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/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 : 24 Januari 2018

Yang menyatakan

Dea Yulia Lubis

ABSTRAK

Latar belakang : Sindroma metabolik merupakan kumpulan gejala yang menyebabkan penyakit kardiovaskuler. Penyakit kardiovaskuler memiliki angka kejadian yang cukup tinggi dan paling banyak menyebabkan kematian di dunia. Pada penelitian di Finlandia, risiko penyakit kardiovaskuler meningkat 3,5 kali lipat dengan adanya sindroma metabolik. Pada kondisi sindroma metabolik terjadi peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida karena terjadi peningkatan diet aterogenik, kurangnya aktivitas fisik dan konsumsi alkohol. Setelah melalui proses fermentasi, air nira akan memproduksi tuak yang mengandung air 88%, karbohidrat 11,8%, protein 0,23%, lemak 0,02%, mineral 0,03% dan alkohol 4%-5%. Madu merupakan cairan manis yang dihasilkan oleh lebah berasal dari berbagai sumber nektar yang mengandung antioksidan. **Tujuan :** Penelitian ini meneliti pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang telah diinduksi tuak. **Metode:** Penelitian ini adalah *true experiment* dengan rancangan *pretest-posttest with control group*. **Hasil penelitian :** Berdasarkan hasil uji hipotesa dengan uji Wilcoxon dan uji Mann-Whitney, terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total tikus serta secara rata-rata terdapat penurunan kadar kolesterol total dan trigliserida dengan $p < 0,05$. **Kesimpulan :** Terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang telah diinduksi tuak.

Kata Kunci : Madu, Tuak, Kolesterol Total, Trigliserida.

ABSTRACT

Introduction : *Metabolic syndrome is accumulation of symptoms that induce cardiovascular disease. Cardiovascular disease is the first cause of death and has a high prevalence in the world. According to the study in Finlandia, people with metabolic syndrome will have 3,5 higher risk of cardiovascular disease. In metabolic syndrome the level of triglyceride will increase because of atherogenic diet, less of physical activity, and alcohol consumption. Honey is a sweet liquid that is produced by the bee from nectar and contains antioxidant.* **Objective :** *This experiment study the effect of honey for total cholesterol and triglyceride in Wistar male white rat (*Rattus norvegicus L*) induced by tuak.* **Method :** *this was true experimental study with pretest-posttest with control group design.* **Result :** *Based on data in hypothesis test from Wilcoxon test and Mann-Whitney test, there were an effect of honey in mean of total cholesterol level and triglyceride that was showed by reduction of total cholesterol level and triglyceride with $p < 0,05$.* **Conclusion :** *there were an effect of honey in total cholesterol level and triglyceride from Wistar male white rat (*Rattus norvegicus L*) induced with tuak.*

Keywords : *Honey, Tuak, Total Cholesterol, Triglyceride.*

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI.....	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Hipotesis	5
1.5 Manfaat Peneleitian	6
1.5.1 Bagi Penelitian	6
1.5.2 Bagi Akademik.....	6
1.5.3 Bagi Masyarakat.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Dislipidemia	7
2.2 Faktor faktor yang mempengaruhi kadar kolesterol total	8

2.2.1 Genetik	8
2.2.2 Diet (asupan karbohidrat, lemak, kolesterol, serat)	8
2.2.3 Aktifitas Fisik	9
2.2.4 Obesitas	9
2.2.5 Konsumsi alkohol berlebihan	9
2.2.6 Paparan asap rokok, stres dan obat-obatan	10
2.2.7 Usia dan jenis kelamin	10
2.2.8 Penyakit penyerta	10
2.3. Madu	11
2.3.1 Definisi Madu.....	11
2.3.2 Morfologi Madu	11
2.3.3 Kandungan dan manfaat madu.....	11
2.4 Tuak	14
2.4.1 Definisi Tuak	14
2.4.2 Morfologi tuak	15
2.4.3 Kandungan dan kadar alkohol tuak.....	14
2.4.4 Dampak konsumsi tuak	15
2.5 Hubungan Tuak dengan Alkohol	16
2.6 Manfaat Madu Terhadap Hepar	16
2.7 Kerangka teori.....	18
2.8 Kerangka konsep.....	19
BAB 3 METODE PENELITIAN	20
3.1 Definisi Operasional	20
3.1.1 Variabel Penelitian	21
3.2 Jenis Penelitian.....	21
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	21
3.3.1 Waktu penelitian	21
3.3.2 Tempat penelitian.....	22
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	22
3.4.1 Populasi penelitian	22

3.4.2 Sampel penelitian.....	22
3.4.3 Besar sampel	23
3.5 Pembagian Kelompok Penelitian	23
3.6 Prosedur Penelitian.....	24
3.6.1 Alat dan bahan.....	24
3.6.2 Persiapan hewan coba	25
3.6.3 Pemberian perlakuan.....	25
3.6.4 Setelah perlakuan	26
3.6.5 Prosedur pemeriksaan kadar kolesterol total	27
3.6.6 Prosedur pemeriksaan kadar trigliserida	28
3.7 Cara Pemberian Tuak	29
3.8 Cara Pemberian Madu	29
3.9 Alur Penelitian	30
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Hasil Penelitian	33
4.2 Analisa Data	35
4.3 Pembahasan.....	39
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	41
5.1 Kesimpulan	41
5.2 Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori.....	18
Gambar 2.2 Kerangka Konsep	19
Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian.....	30
Gambar 4.1 Rata-rata kadar kolesterol total	38
Gambar 4.2 Rata-rata kadar trigliserida	40

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional	20
Tabel 3.2 Waktu Penelitian	21
Tabel 3.3 Prosedur Pencampuran Reagen Kolesterol Total.....	28
Tabel 3.4 Prosedur Pencampuran Reagen Trigliserida	29
Tabel 4.1 Hasil uji <i>Wilcoxon</i> dan <i>Mann-Whitney</i> kolesterol total kelompok kontrol dan perlakuan.....	35
Tabel 4.2 Hasil uji <i>Wilcoxon</i> dan <i>Mann-Whitney</i> trigliserida kelompok kontrol dan perlakuan.....	37

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sindroma metabolik merupakan kumpulan gejala yang menyebabkan penyakit kardiovaskuler.¹ Penyakit kardiovaskuler memiliki angka kejadian yang cukup tinggi dan paling banyak menyebabkan kematian di dunia.² Pada penelitian di Finlandia, risiko penyakit kardiovaskuler meningkat 3,5 kali lipat dengan adanya sindroma metabolik.¹ Kematian akibat penyakit kardiovaskuler tiga kali lebih banyak dibanding kanker.³ Pada kondisi sindroma metabolik terjadi peningkatan kadar trigliserida karena terjadi peningkatan diet aterogenik, kurangnya aktivitas fisik dan konsumsi alkohol.⁴

Salah satu gejala pada sindroma metabolik adalah dislipidemia. Dislipidemia merupakan kondisi abnormalitas profil lipid dalam darah seperti peningkatan kolesterol total, trigliserida, LDL (Low Density Lipoprotein) dan penurunan kolesterol HDL (High Density Lipoprotein). Terdapat 51,9% pria dan 40,8% wanita di Beijing memiliki konsentrasi lipid serum yang abnormal.⁵ Kadar lipid non HDL yang meningkat menyebabkan penyempitan pembuluh darah atau aterosklerosis.⁶ Pengendalian kadar kolesterol total dan trigliserida darah dalam tubuh sangat diperlukan untuk mencegah terjadinya penyakit kardiovaskuler yang disebabkan oleh sindroma metabolik.

Peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida dapat dipicu oleh konsumsi alkohol yang berlebihan.⁷ Alkohol sangat berpengaruh terhadap makhluk hidup, terutama karena peranannya sebagai pelarut lipida.

Kemampuannya melarutkan lipida yang terdapat dalam membran sel memungkinkannya dengan cepat masuk ke dalam sel-sel dan menghancurkan struktur sel tersebut.⁸ Pemberian alkohol akut maupun kronis pada tikus atau mencit dapat meningkatkan kadar AST (*aspartate transaminase*) dan ALT (*alanin aminotransferase*) serta dapat menimbulkan degenerasi sel-sel hati.⁹ Oleh karena itu, alkohol dianggap toksik atau racun, sama halnya dengan alkohol yang terkandung dalam tuak.⁸

Secara umum tuak dikenal oleh masyarakat di Indonesia adalah jenis minuman yang disebut arak. Tuak merupakan minuman beralkohol yang bahan dasarnya nira aren (*Arenga pinnata*) mengandung alkohol dengan kadar 4%. Adapun alkohol yang terkandung dalam minuman keras adalah etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OH}$) yang diperoleh dari proses fermentasi.¹⁰

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Nomor.151/A/SK/V/81 bahwa minuman atau obat tradisional yang tergolong dalam minuman keras jika mengandung alkohol >1%. Keadaan yang merugikan pada pengkonsumsi alkohol diakibatkan oleh alkohol itu sendiri ataupun hasil metabolismenya.¹¹ Metabolisme etanol di dalam sel hati dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dengan berbagai mekanisme sehingga terjadi stress oksidatif yang akan merusak jaringan hati. Reaksi antara etanol dengan H_2O_2 dan radikal reaktif spesies yang lain akan menghasilkan radikal hidroksietil yang merupakan oksidan kuat. Radikal hidroksietil dapat mengoksidasi lipid dan protein sel hepar sehingga terjadi kerusakan jaringan hepar dan berpengaruh pada pembentukan lipoprotein.¹²

Penelitian yang dilakukan pada tahun 2016 menemukan bahwa terdapat peningkatan kadar AST dan ALT dalam darah tikus jantan yang diinduksi tuak. Namun, setelah dilakukan pemberian madu terhadap tikus yang sebelumnya telah diinduksi tuak, terjadi penurunan kadar AST dan ALT pada darah tikus tersebut.¹³

Mengonsumsi minuman beralkohol secara berkepanjangan dapat menimbulkan berbagai masalah yang terkait dengan masalah kesehatan, salah satunya adalah gangguan fungsi hati seperti penyakit hati alkoholik (*alcoholic liver disease*). Penyakit hati alkoholik (PHA) adalah gangguan fungsi hati yang diakibatkan oleh konsumsi alkohol dalam waktu yang lama dengan jumlah tertentu. Penyakit hati alkoholik terbagi atas perlemakan hati (*fatty liver*), hepatitis alkoholik (*alcoholic hepatitis*) dan sirosis (*cirrhosis*). Perlemakan hati biasa ditemukan pada >90% peminum alkohol rekuren dan berat. Dari sebagian peminum alkohol berat tersebut, sekitar 10-30% akan berkembang menjadi penderita hepatitis alkoholik, dan akan terus berkembang menjadi sirosis bila tidak ada intervensi. Prognosis dari PHA berat buruk, dimana angka mortalitas penderita sirosis dalam 4 tahun hampir mencapai 60%.^{14,15}

Dalam Islam disebutkan bahwa madu dapat digunakan sebagai penyembuh berbagai macam penyakit. Al Quran dan Hadits dengan jelas mengungkapkan tentang hal tersebut. Seperti yang telah disebutkan dalam surat An-Nahl: 68-69 dan Al-Hadits, yang merekomendasikan madu sebagai penyembuh berbagai macam penyakit.¹⁶

Madu merupakan cairan manis yang dihasilkan oleh lebah berasal dari berbagai sumber nektar. Nektar adalah semacam cairan yang dihasilkan oleh

kelenjar nectar tumbuhan, kaya akan berbagai bentuk karbohidrat (3-87%), seperti sukrosa, fruktosa dan glukosa, mengandung sedikit senyawa-senyawa pengandung nitrogen, seperti asam-asam amino, amida-amida, asam-asam organik, vitamin- vitamin, senyawa aromatik dan juga mineral-mineral.¹⁷ Madu juga merupakan produk lebah yang memiliki nilai ekonomi tinggi dan paling banyak ditemukan di pasaran. Manfaat madu diantaranya untuk pengobatan, pemeliharaan kesehatan, bahan pengawet alami, serta bahan pemanis makanan dan minuman. Madu telah terbukti dapat digunakan sebagai obat luka bakar dan antioksidan. Secara spesifik madu dapat digunakan untuk mencegah kerusakan hepar akibat obstruksi duktus biliaris komunis maupun akibat kista sistiserkus dalam hati. Madu diketahui memiliki kandungan asam organik, mineral, vitamin, serta kaya akan zat-zat aktif yang berperan sebagai antioksidan yang dapat melindungi hepar dari kerusakan. Berbagai penelitian juga menegaskan bahwa antioksidasi *phenolic* yang ada dalam madu sangat efektif sehingga dapat menambah ketahanan tubuh untuk melawan stres oksidatif.^{18,19} Madu yang digunakan peneliti yaitu madu sumbawa yang berwarna coklat pekat dan lembut.

Penulis memilih tuak untuk diinduksi pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar karena tuak banyak dikonsumsi masyarakat dan banyak diperjualkan dengan bebas. Berdasarkan hal tersebut maka penulis ingin membuktikan pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus yang diinduksi tuak.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi tuak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang telah diinduksi tuak.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus Norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi tuak.
2. Mengetahui kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus Norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi madu.

1.4. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang telah diinduksi tuak.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Bagi peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan ilmu pengetahuan khususnya mengenai pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang telah diinduksi tuak, serta diharapkan menambah pengalaman dalam menyusun karya tulis ilmiah sebagai dasar penelitian lebih lanjut.

1.5.2. Bagi akademik

- a. Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai ada tidaknya pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan jalur wistar yang diinduksi tuak bagi para pembaca dan khususnya mahasiswa/mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- b. Penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan referensi atau sumber informasi untuk penelitian berikutnya dan sebagai referensi bagi kepustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

1.5.3. Bagi masyarakat

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat mengenai manfaat madu yang dapat memperbaiki kadar kolesterol total dan trigliserida pada tubuh.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dislipidemia

Angka kejadian sindroma metabolik meningkat akibat adanya peningkatan kasus obesitas. Berdasarkan *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) prevalensi sindroma metabolik pada remaja meningkat dari periode 1988-1992 ke periode 1999-2000, yaitu dari 4,2% menjadi 6,4%. Penelitian yang dilakukan pada remaja Cina Indonesia di Jakarta, prevalensi SM sebesar 19,14% untuk pria dan 10,63% untuk wanita.²⁰ Proporsi kematian akibat penyakit kardiovaskuler meningkat dari 9,1% pada tahun 1986 menjadi 26,3% pada tahun 2001.²¹ Pada kondisi SM terjadi peningkatan kadar trigliserida karena terjadi peningkatan diet aterogenik, kurangnya aktivitas fisik dan konsumsi alkohol. Diet tinggi kalori merangsang VLDL di hepar untuk menghasilkan peningkatan trigliserida, LDL dan penurunan HDL. Diet lemak jenuh dan kolesterol akan mengaktifkan reseptor LDL yang dapat meningkatkan LDL dan trigliserida. Abnormalitas profil lipid dalam darah ini disebut dislipidemia.²²

Dislipidemia merupakan salah satu gejala SM yang ditandai dengan abnormalitas profil lipid, seperti meningkatnya kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida dan menurunnya kadar kolesterol HDL. Dislipidemia dibagi menjadi dua jenis yaitu hipolipidemia dan hiperlipidemia. Hiperlipidemia dapat bersifat primer ataupun sekunder dari keadaan lain yang mendasari seperti hipotiroidisme dan diabetes mellitus yang tidak terkontrol dengan baik. Secara klinis hiperlipidemia diklasifikasikan menjadi hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia dan campuran keduanya.²² Menurut Survei Kesehatan Rumah

Tangga (SKRT) tahun 2004, prevalensi dislipidemia di Indonesia pada usia 25 hingga 34 tahun sebesar 9,3 % sementara pada usia 55-64 tahun sekitar 15,5 %.²⁴

Dislipidemia diklasifikasikan menjadi dislipidemia ringan (kenaikan kolesterol LDL 130 – 159 mg/dl), dislipidemia sedang (kenaikan kolesterol LDL 160 – 219 mg/dl dan/atau kolesterol total 240–300 mg/dl) dan dislipidemia berat (kenaikan kolesterol LDL > 220 mg/dl).²⁵

2.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida dalam Darah

2.2.1 Genetik

Adanya kelainan gen pengatur metabolisme yang diwariskan dari orangtuanya disebut hiperlipidemia familial. Hiperlipidemia familial antara lain terdiri atas dislipidemia familial dan hipertrigliseridemia familial. Keduanya dapat pula terjadi secara kombinasi.²³ Pada tikus galur wistar memiliki metabolisme lipid dalam darah yang sama dengan manusia.²⁶

2.2.2 Diet (asupan karbohidrat, lemak, kolesterol, serat)

Pembatasan diet kolesterol hingga kurang dari 200 mg/hari pada individu normal dapat berakibat penurunan kolesterol serum hingga 10-15 %. Asupan karbohidrat dapat meningkatkan kadar trigliserida serum secara maksimum dalam 1-5 minggu.²³ Hati mensekresi VLDL yang sangat terpengaruh oleh asupan energi yang melampaui kebutuhan untuk aktivitas fisik dan metabolisme basal. Pembatasan asupan lemak jenuh hingga 8% dari total kalori diet khas orang Amerika Utara menunjukkan penurunan sebesar 10-15% dari kadar kolesterol serum. Konsumsi serat terutama serat larut air bermanfaat dalam menurunkan

kadar kolesterol darah.²⁶

2.2.3 Aktivitas fisik

Gerakan tubuh yang dilakukan otot-otot rangka untuk menghasilkan energi dapat mengurangi faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler. Aktivitas fisik juga dapat meningkatkan kolesterol HDL, mengurangi kolesterol LDL dan trigliserida, menurunkan tekanan darah dan meningkatkan sensitivitas insulin.²⁶ Aktivitas fisik pada hewan coba dikendalikan dengan menggunakan kandang individu dan sistem pengandangan sama sehingga tikus memiliki ruang gerak yang sama.

2.2.4 Obesitas

Obesitas abdominal menggambarkan adanya kadar lemak yang tinggi dalam darah. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa individu dengan presentasi fisik tinggi akan lemak tubuh, cenderung memiliki kolesterol total, LDL, dan trigliserida yang tinggi dibandingkan dengan mereka yang berat badannya normal.²⁶

2.2.5 Konsumsi alkohol berlebihan

Konsumsi alkohol yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan trigliserida. Hal ini dikarenakan akibat peningkatan sintesis apo A-1 dan perubahan pada aktivitas protein pemindah ester kolesterol.²⁶

Penyalahgunaan alkohol dan alkoholisme dapat menyebabkan masalah kesehatan dan sosioekonomi serius di seluruh dunia. Konsumsi alkohol berlebihan kronis (lebih dari 40-80 g / hari untuk pria dan lebih dari 20-40 g / hari untuk wanita) dapat menyebabkan beberapa penyakit, seperti kerusakan saluran cerna, pankreatitis, penyakit hati alkoholik, gangguan neurologis, diabetes melitus, dan kanker.^{27,28}

2.2.6 Paparan asap rokok, stres dan obat-obatan

Paparan asap rokok yang diterima setiap harinya berhubungan dengan rendahnya kadar kolesterol HDL.²⁹ Beberapa penelitian menyebutkan individu dengan tingkat stres yang tinggi memiliki kadar kolesterol darah lebih tinggi dibandingkan individu dengan tingkat stres terkendali. Konsumsi jangka panjang obat penurun tekanan darah tinggi dan pil juga dapat mempengaruhi metabolisme lemak.²⁶

2.2.7 Usia dan jenis kelamin

Usia dapat mempengaruhi metabolisme kolesterol karena penurunan fungsi-fungsi fisiologis organ tubuh. Bertambahnya usia menyebabkan semakin meningkatnya kadar kolesterol. Jenis kelamin wanita lebih kebal terhadap aterosklerosis sampai setelah menopause namun dapat menjadi sama rentannya dengan pria setelah wanita melewati masa menopause. Hal ini dikarenakan adanya hormon estrogen yang berperan sebagai imunitas wanita pada usia sebelum menopause.³⁰

2.2.8 Penyakit penyerta

Diabetes mellitus, hipotiroid, penyakit ginjal dan aterosklerosis merupakan penyakit penyerta yang dapat menyebabkan abnormalitas sekunder pola lipoprotein. Hal ini memiliki kesamaan dengan keadaan dislipidemia yang diturunkan secara primer.²⁶

2.3 Madu

2.3.1 Definisi Madu

Madu merupakan cairan kental seperti sirup berwarna coklat kuning muda sampai coklat merah yang dikumpulkan dalam indung madu oleh lebah *Apis mellifera*. Konstituen dari madu adalah campuran dekstrosa dan fruktosa dengan jumlah yang sama dan dikenal sebagai gula invert 50-90% dari gula yang tidak terinversi dan air. Madu biasa dipalsukan dengan gula invert buatan, sukrosa, dan glukosa cair perdagangan.⁹

2.3.2. Morfologi madu

Madu berasal dari nektar bunga yang dikumpulkan oleh lebah madu. Madu merupakan gula invert campuran glukosa dan fruktosa yang terlarut dalam 14-20% air dengan sejumlah kecil asam-asam organik, mineral, dan vitamin.⁹ Madu adalah bahan pangan yang mempunyai sifat awet karena kadar airnya rendah dan mempunyai rasa manis karena kandungan utamanya adalah glukosa dan fruktosa.³¹

2.3.3. Kandungan dan manfaat madu

Madu memiliki kandungan gizi yang cukup lengkap. Madu mengandung berbagai jenis gula, yaitu monosakarida, disakarida dan trisakarida. Monosakarida terdiri atas glukosa dan fruktosa sekitar 70%, disakarida yaitu maltosa sekitar 7% dan sukrosa antara 1-3%, sedangkan trisakarida antara 1-5%. Dalam madu juga terdapat banyak kandungan asam amino, vitamin, mineral, asam, enzim serta serat. Asam amino yang terdapat dalam madu berjumlah 18 jenis. Vitamin dalam

madu berupa thiamin, riboflavin, niasin, asam pantotenat, folat, vitamin B6, B12, C, A, D, dan vitamin K.³²

Madu alami juga banyak mengandung enzim, yaitu molekul protein yang sangat kompleks yang dihasilkan oleh sel hidup dan berfungsi sebagai katalisator, yakni : zat pengubah kecepatan reaksi dalam proses kimia yang terjadi di dalam tubuh setiap makhluk hidup. Selain itu, madu juga mengandung enzim invertase, amilase atau diastase, glukosa oksidase, katalase, dan asam fosfatase. Madu mengandung sekitar 15 jenis asam sehingga pH madu sekitar 3,9.¹ Kandungan mineral dalam madu yang telah diketahui antara lain sulfur (S), kalsium (Ca), tembaga (Cu), mangan (Mn), besi (Fe), fosfor (P), kalium (K), klor (Cl), magnesium (Mg), iodium (I), seng (Zn), silikon (Si), natrium (Na), molibdenum (Mo) dan alumunium (Al). Masing-masing mineral ini memiliki manfaat, diantaranya adalah mangan yang berfungsi sebagai antioksidan dan berpengaruh dalam pengontrolan gula darah serta mengatur hormon steroid. Magnesium berperan penting dalam mengaktifkan fungsi replikasi sel, protein dan energi. Iodium berguna bagi pertumbuhan. Besi (Fe) dapat membantu proses pembentukan sel darah merah. Magnesium, fospor dan belerang berkaitan dengan metabolisme tubuh. Sedangkan molibdenum berguna dalam pencegahan anemia dan sebagai penawar racun.³³

Berdasarkan hasil penelitian terdapat empat faktor aktivitas antibakteri pada madu. Pertama, kadar gula yang tinggi akan menghambat bakteri sehingga bakteri tersebut tidak dapat hidup dan berkembang. Kedua, tingkat keasaman madu yang tinggi (pH 3,65) akan mengurangi pertumbuhan dan daya hidup bakteri, sehingga bakteri tersebut akan mati. Ketiga, adanya senyawa radikal

hidrogen peroksida (H₂O₂) yang bersifat dapat membunuh mikroorganisme patogen. Keempat, adanya senyawa organik yang bersifat antibakteri yang telah teridentifikasi antara lain polifenol, flavonoid, dan glikosida. *National Honey Board* mengungkapkan salah satu kelebihan madu yaitu sebagai sumber antioksidan. Penelitian menunjukkan bahwa madu kaya akan antioksidan. Jumlah dan kandungan antioksidan sangat tergantung pada sumber nektarnya. Madu yang berwarna gelap terbukti memiliki kadar antioksidan yang lebih tinggi daripada madu yang berwarna terang. Ahli dari Universitas Illinois yang meneliti 19 sampel madu yang berasal dari 14 sumber tumbuhan yang berbeda bahwa tiap madu memiliki efek antioksidan yang berbeda. Sebuah penelitian yang dilakukan di *University of Zagreb Croatia* menemukan bahwa konsumsi madu bisa menghentikan perkembangan tumor dan penyebarannya.³¹ Berikut adalah komposisi kimia madu per 100 gram.

Tabel 2.1 Komposisi Kimia Madu Per 100 Gram

Komposisi	Jumlah
Kalori	328 kal
Kadar air	17,2 g
Protein	0,5 g
Karbohidrat	82,4 g
Abu	0,2 g
Tembaga	4,4 - 9,2 mg
Fosfor	1,9 - 6,3 mg
Besi	0,06 - 1,5 mg
Mangan	0,02 - 0,4 mg
Magnesium	1,2 - 3,5 mg
Thiamin	0,1 mg
Riboflavin	0,02 mg
Niasin	0,20 g
Lemak	0,1 g
Ph	3,9
Asam	43,1 mg

Department of Biological Science, University of Waikoto Hamilton, New Zealand, membuktikan bahwa madu mengandung antibiotik yang aktif melawanserangan berbagai patogen penyebab penyakit. Beberapa penyakit infeksi yang dapat disembuhkan dan dihambat dengan mengonsumsi madu secara teratur antara lain, batuk, demam, penyakit jantung, gangguan hati, paru-paru, penyakit yang dapat mengganggu fungsi mata, saraf, telinga dan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA). Sifat ini membantu mencegah pertumbuhan bakteri tertentu dengan memproduksi enzim-hidrogen peroksida sehingga madu dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan alami untuk mempercepat penyembuhan luka dan lecet.³⁴

2.4 Tuak

2.4.1 Definisi Tuak

Tuak adalah minuman beralkohol khas batak, yang terbuat dari batang kelapa atau batang aren yang di ambil airnya kemudian dicampurkan dengan raru. Tuak yang tidak dicampur dengan raru atau yang disebut dengan tuak tangkasan, tuak ini dahulu dipakai untuk upacara adat di daerah Sumatera Utara.³⁵

2.4.2 Morfologi tuak

Tuak merupakan sadapan yang diambil dari mayang enau atau aren (*Arenga pinnata*). Kerusakan nira disebabkan akibat aktivitas bakteri (*Acetobacter* sp) dan khamir (*Saccharomyces* sp) yang dapat memfermentasi sukrosa menjadi alkohol.³⁶

2.4.3 Kandungan dan kadar alkohol tuak

Setelah melalui proses fermentasi, air nira akan memproduksi tuak yang mengandung air 88%, karbohidrat 11,8%, protein 0,23%, lemak 0,02%, mineral

0,03% dan alkohol 4%-5%.³⁷

Kadar alkohol dalam tuak yang dibiarkan lama sebanyak 10%, sedangkan menurut Sunanto kadar alkohol (etanol) dalam tuak yang diperdagangkan dan dikonsumsi di Sumatera Utara rata-rata 4%. Melalui fermentasi hanya dapat diperoleh minuman beralkohol yang kadarnya tidak lebih dari 14%-15%, karena sel ragi akan mati bila kadar alkoholnya sangat tinggi.³⁵

Komposisi zat gizi setiap satu gelas tuak adalah energi (110,0 kkal), protein (1,3 gr), alkohol (10,3 gr), lemak (0,52 gr), kalsium (10,4 mg) dan fosfor (83,2 mg). Sedangkan untuk alkohol dapat menghasilkan 7,1 kkal/gr alkohol dalam setiap oksidasinya.³⁸

2.4.4 Dampak konsumsi tuak

WHO dalam Putusan Mahkamah Agung menyebutkan bahwa terdapat dampak negatif bagi konsumen minuman keras, dampak tersebut dikelompokkan berdasarkan jangka waktu. Dampak konsumsi minuman keras berdasarkan jangka waktu konsumsi terbagi menjadi 2 (dua), yaitu:

1. Jangka Pendek

Dampak yang dirasakan jika konsumsi minuman keras dalam jangka waktu pendek antara lain mulut akan terasa kering, pupil mata membesar, detak jantung lebih kencang, rasa mual dan kesulitan bernafas. Dampak psikis yang terjadi adalah perasaan merasa hebat, tidak ada rasa malu dan merasa santai (*relax*).

2. Jangka Panjang

Dampak yang dirasakan jika konsumsi minuman keras dalam jangka waktu panjang adalah konsumen akan terancam masalah kesehatan yang serius seperti kerusakan hati, ginjal, paru-paru, jantung, radang usus, penyakit liver, kerusakan otak bahkan hingga gangguan jiwa.³⁹

2.5 Hubungan Tuak Dengan Alkohol

Alkohol adalah cairan transparan yang dapat diperoleh dari fermentasi karbohidrat dan ragi, mudah menguap, dapat bercampur dengan air, eter atau kloroform.⁴⁰

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan RI No.86/Menkes/Per/IV/77 tentang minuman keras, minuman beralkohol dikategorikan sebagai minuman keras dan dibagi menjadi 3 golongan berdasarkan persentase kandungan etanol pervolume pada suhu 20°C. Minuman dengan kadar etanol 1-5% dikategorikan sebagai minuman keras golongan A, minuman dengan kadar etanol lebih dari 5% sampai dengan 20% tergolong minuman keras golongan B, sedangkan minuman dengan kadar etanol golongan C mengandung etanol lebih dari 20% sampai 55%.⁴¹

2.6 Manfaat Madu Terhadap Hepar

Efek antimikrobal dari madu berkaitan dengan osmolaritas madu, keasaman, kandungan flavonoid maupun hidrogen peroksida. Madu menunjukkan efek proteksi terhadap mekanisme toksisitas pada sirkulasi dan hati yang disebabkan oleh ikterus obstruktivus. Manifestasinya adalah terjadi peningkatan *nitrit oxide* (NO) di jaringan hati, *nitrit oxide* ini berfungsi dalam

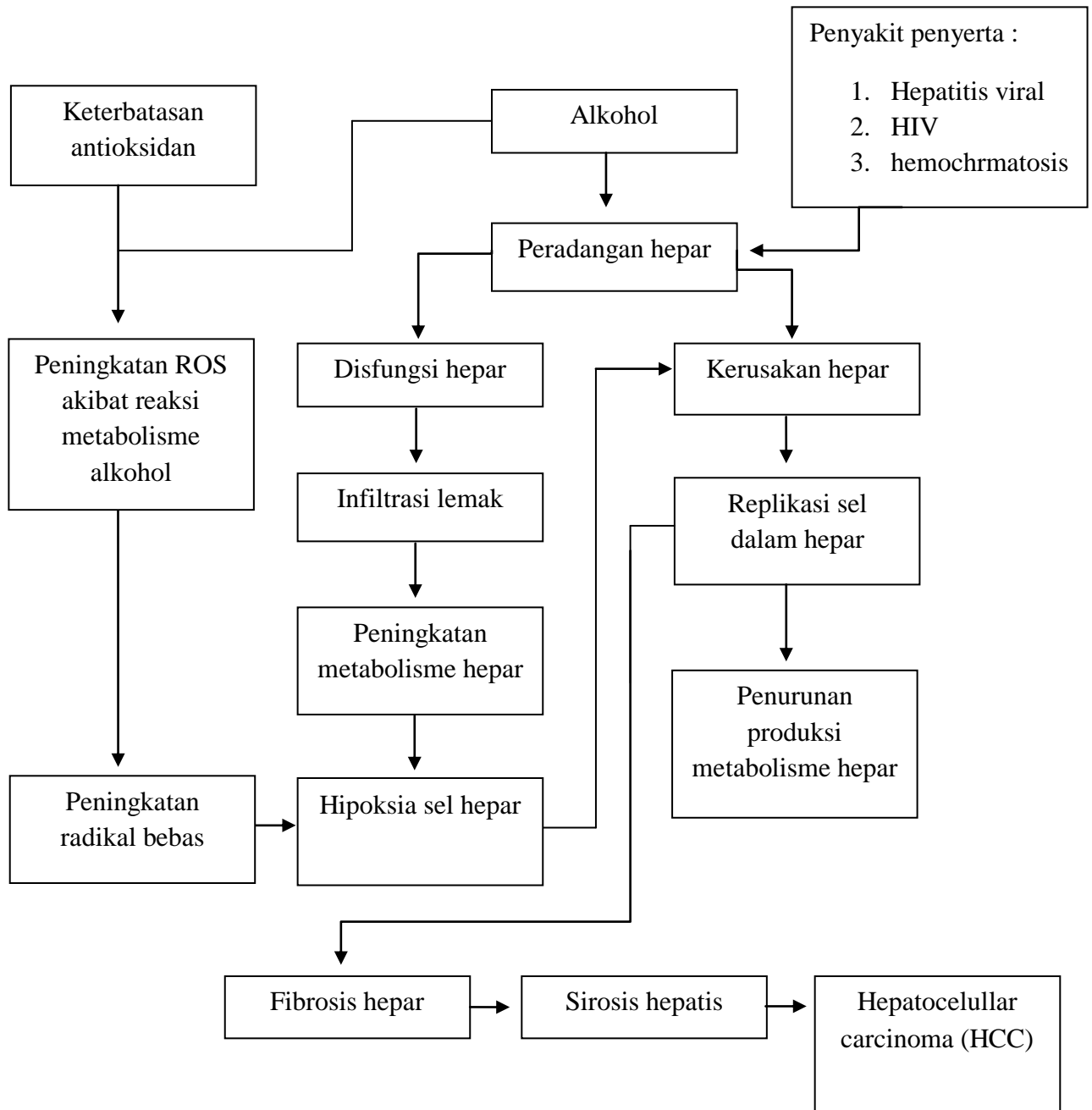
mengeliminasiradikal bebas sehingga kerusakan hepar dapat dicegah.¹⁸

Penyakit hati akibat konsumsi alkohol, hati beralkohol telah menarik perhatian lebih karena morbiditas dan mortalitasnya yang tinggi. Penyakit hati alkoholik adalah jenis utama penyakit hati kronis di seluruh dunia dan dapat berlanjut ke sirosis hati dan kanker hati. Konsumsi alkohol kronis dapat menghasilkan spesies oksigen reaktif berlimpah (ROS), termasuk radikal anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH), dan hidrogen peroksida (H_2O_2). ROS dapat bereaksi dengan kebanyakan selularmakromolekul dan kemudian menyebabkan kerusakan sel.⁴² Oleh karena itu, ROS yang berlebihan yang disebabkan oleh alkohol dianggap sebagai faktor penting dalam pengembangan luka hati akibat alkohol. Berbagai antioksidan enzimatik dan nonenzimatik terkait dengan melindungi sel terhadap ROS. Enzim antioksidan meliputi katalase (CAT), superoksida dismutase (SOD), dan *glutathione peroxidase* (GPx), dan antioksidan *nonenzymatic* termasuk glutathione (GSH), vitamin E, askorbat, vitamin A, dan ubiquinon.⁴³ Antioksidan *nonenzymatic* dapat ditingkatkan dengan asupan antioksidan. Dalam beberapa tahun terakhir, banyak produk alami yang memiliki antioksidan berlimpah dilaporkan memiliki efek mengulur radikal bebas dan melindungi hati dari kerusakan oksidatif.^{43,44}

Pada beberapa percobaan, madu dapat membangkitkan dan menguatkan kerja hepar. Efek yang bagus dari madu tersebut disebabkan oleh, yaitu :

- e. Membaiknya kondisi ditandai dengan menurunnya kadar gula dalam darah.
- f. Penuhnya cadangan glikogen pada hepar.
- g. Mengatasi penumpukan lemak pada hepar.⁴⁵

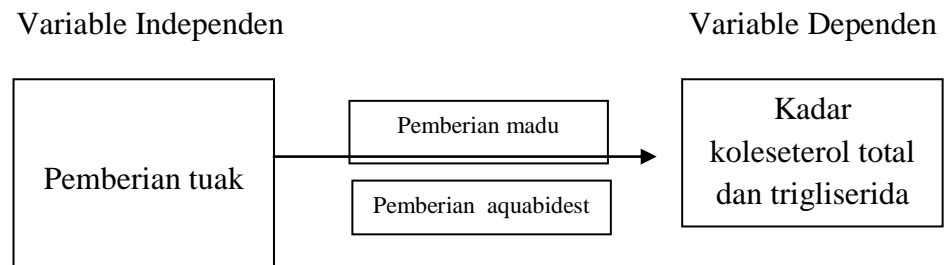
2.7 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep

Berdasarkan tujuan penelitian di atas maka kerangka konsep dalam penelitian ini adalah :



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep

BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi operasional

Variabel	Defenisi oprasional	Alat ukur	Skala ukur	Hasil
Tuak	Tuak merupakan hasil fermentasi nira selama 2 dua hari (untuk 1,5 liter) yang dihasilkan dari mayang pohon aren (<i>Arenga pinnata</i>) yang tumbuh di lembah pegunungan daerah Sumatera Utara yang memiliki kandungan alkohol \pm 4% dan di perjual belikan di daerah Kota Medan.	<i>Syring</i>	Nominal	Kerusakan fungsi hepar
Madu	Madu subawa yang berwarna pekat dan bertekstur lembut yang di perjual belikan di kota Medan.	<i>Syring</i>	Nominal	Perbaikan fungsi hepar
Kadar kolesterol total	Kadar kolesterol total dalam darah tikus yang diukur setelah 15 hari pemberian madu yang diperoleh dari vena ekor dan <i>intracardial</i> .	Spektrofoto meter	Interval	Peningkatan dan penurunan nilai kolesterol total dalam darah tikus jantan dari nilai normal 10-54 mg/dl. ⁵⁰
Kadar Trigliserida	Kadar trigliserida dalam darah tikus yang diukur setelah 15 hari pemberian madu yang diperoleh dari vena ekor dan <i>intracardial</i> .	Spektrofoto meter	Interval	Peningkatan dan penurunan nilai trigliserida

				dalam darah tikus jantan dari nilai normal 26-145 mg/dl. ⁵⁰
--	--	--	--	--

3.1.1. Variabel penelitian

Variabel Independen : Tuak dan Madu

Variabel Dependen : Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida

3.2. Jenis Penelitian

Penelitian menggunakan metode *True Experiment* dengan rancangan “*pretest-posttest with control group design*” untuk mengetahui pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus* L.) yang diinduksi tuak.

3.3. Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni 2017 hingga bulan Desember 2017.

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

No	Kegiatan	Bulan						
		Juni	Juli	Agustus	September	Oktober	November	Desember
1	Studi Literatur							
2	Persiapan Alat dan Bahan							
3	Waktu Penelitian							

4	Analisis Data							
5	Penulisan							
6	Laporan							

3.3.2 Tempat penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Jalan Gedung Arca, No.53, Medan.

3.4. Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi penelitian

Adapun populasi penelitian ini adalah hewan percobaan Tikus putih (*Rattus Norvegicus L.*) jantan galur wistar dimana diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4.2 Sampel penelitian

Sampel penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan (*Rattus norvegicus L.*) yang memenuhi kriteria sebagai berikut :

1. Kriteria Inklusi
 - a. Tikus dalam kondisi sehat
 - b. Tikus tidak memiliki kelainan anatomis
 - c. Berat badan tikus normal berkisar 150-200 gram dan berumur sekitar 12-16 minggu

2. Kriteria Eksklusi

- a. Tikus dalam kondisi sakit
- b. Tikus mati saat penelitian berlangsung

3.4.3 Besar sampel

Penentuan besar sampel dihitung menggunakan rumus Federer yaitu :

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

Keterangan :

k = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah hewan coba tiap kelompok

$$(2-1) (n-1) \geq 15$$

$$n-1 \geq 15$$

$$n \geq 15+1$$

$$n \geq 16$$

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut, jumlah hewan coba tiap kelompok penelitian yang dibutuhkan minimal 16 ekor tikus jantan (*Rattus norvegicus L.*). Jadi total tikus jantan (*Rattus norvegicus L.*) yang dijadikan sampel adalah 32 ekor. Kemudian, disiapkan tikus jantan (*Rattus norvegicus L.*) sebanyak 4 ekor sebagai cadangan apabila terjadi kematian selama masa percobaan. Jadi, 32 ekor tikus jantan (*Rattus norvegicus L.*) dimasukkan ke dalam kelompok penelitian, sementara 4 ekor tikus jantan (*Rattus norvegicus L.*) sebagai cadangan.

3.5 Pembagian Kelompok Penelitian

Seluruh sampel tikus yang tersedia dibagi menjadi 2 kelompok penelitian dengan teknik *Simple Random Sampling*. Dalam penelitian ini ada 1 kelompok kontrol (K) dan 1 kelompok perlakuan (P)

a. Kelompok kontrol (K)

Kelompok tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diberikan aquades.

b. Kelompok perlakuan (P)

Kelompok tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diberi madu.

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Alat dan Bahan

a. Alat

- 1) Timbangan
- 2) Alat tulis
- 3) Bak bedah
- 4) Minor set
- 5) Kandang tikus
- 6) Spuit 3 cc
- 7) Spuit 5 cc
- 8) Sonde lambung
- 9) Sarung tangan steril
- 10) Masker
- 11) Kapas alkohol 70%

- 12) Spidol
- 13) Tabung penampung
- 14) Spektrofotometer
- 15) Pipet tetes mikro
- 16) Gelas ukur
- 17) Inkubator
- 18) Gunting
- 19) Kertas label

b. Bahan

- 1) Tikus putih (*Rattus Norvegicus L.*) jantan galur wistar
- 2) Tuak
- 3) Madu
- 4) Pakan standar tikus
- 5) Sekam
- 6) Reagen kolesterol total dan trigliserida
- 7) Aquabides

3.6.2 Persiapan hewan coba

1. 36 ekor tikus jantan (*Rattus norvegicus L.*) dimasukkan ke dalam dua kandang yang masing-masing berisi 18 ekor tikus.
2. Kandang diberi lampu dan ditempatkan pada ruangan berventilasi baik, cukup cahaya, tenang, dan suhu kamar 25⁰ C
3. Tikus diberi makan dan minum secara *ad libitum* setiap hari dengan pakan kering berbentuk pelet dan diberi minum aquades.

3.6.3 Pemberian perlakuan

1. Timbang berat badan tikus sebelum dilakukan perlakuan.
2. Kelompokkan tikus berdasarkan perlakuan.
3. Pemberian tuak dengan dosis 2,5 ml/hari tikus secara oral selama 15 hari dengan pemberian satu kali sehari.

Perhitungan dosis tuak pada tikus terlampir (Lampiran 2).

4. Melakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida tikus sebelum perlakuan dengan cara mengambil darah tikus sebanyak 1-2 cc dengan memotong ekor tikus sepanjang 1-2 cm.
5. Pemberian Madu dengan dosis 1,35 ml/hari tikus secara oral selama 15 hari dengan pemberian satu kali sehari.

Perhitungan dosis madu pada tikus terlampir (Lampiran 3).

6. Melakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida tikus setelah perlakuan.

3.6.4 Setelah perlakuan

Untuk pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida sebelum perlakuan, darah diambil dengan cara mengambil darah tikus sebanyak 1-2 cc dengan memotong ekor tikus sepanjang 1-2 cm. Darah diambil dari vena lateralis ekor tikus dengan cara :

1. Terlebih dahulu tikus dipanaskan atau dijemur dibawah sinar matahari atau lampu selama 10 menit agar vena lateralis dilatasi.
2. Tikus dimasukkan dalam selongsong yang sesuai dengan ukuran tikus.

3. Pengambilan darah dilakukan dengan memotong ekor tikus sepanjang 1-2 cm.
4. Dengan pelan-pelan dilakukan pemijatan ke arah ujung ekor tikus untuk mengeluarkan darah sebanyak 1-2 cc.
5. Pada saat penuangan darah dari *syring*, tabung penampung harus dimiringkan terlebih dahulu sehingga darah turun secara mengalir melalui dinding tabung.
6. Setelah selesai, ekor dibersihkan dengan menggunakan kapas alkohol. Apabila darah tidak berhenti maka lakukan penekanan pada ekor tikus dengan menggunakan kapas alkohol hingga darah berhenti.
7. Sampel darah yang diperoleh disimpan pada suhu ruangan sebelum pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida.

Untuk pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida setelah perlakuan, dilakukan euthanasia dengan metode *cervical dislocation*. Setelah tikus dipastikan mati, dilakukan pengambilan darah sebanyak 2 cc melalui jantung. Pemeriksaan kadar trigliserida dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida pada sampel darah yang telah tersedia.

3.6.5 Prosedur pemeriksaan kadar kolesterol total

Pengukuran kadar kolesterol total ini menggunakan alat ukur spektrofotometer, dengan panjang gelombang 500 (546) nm. Pada proses pengukuran ini darah yang diperoleh didiamkan selama 10-15 menit kemudian di sentrifus selama 10 menit dengan kecepatan 4000 rpm. Kemudian serum yang dihasilkan dari proses sentrifus diambil menggunakan mikropipet dan diletakan di tabung.

Prosedur analisis yaitu sampel atau standar diambil sebanyak 10 µl dan dicampurkan dengan 1000 µl pereaksi kit (mengandung kolesterol esterase, kolesterol oksidase, fenol, 4-aminoantipyrine, peroksidase dan bufer) kemudian dimasukkan ke dalam tabung lalu dicampurkan sampai homogen. Campuran diinkubasi pada suhu 37°C selama 10 menit, dan kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 500 (546) nm.

Tabel 3.3 Prosedur pencampuran reagen kolesterol total

	Blanko	Standar/ control	Sampel
Reagen 1	1000µl	1000µl	1000µl
Sampel	-----	-----	10µl
Standard (calibr.)	-----	10µl	-----
Aquabidest	10µl	-----	-----

Perhitungan:

$$\text{Kolesterol (mg/dl)} = \frac{\Delta A_{sam}}{\Delta A_{st}} \times C_{st}$$

3.6.6 Prosedur pemeriksaan kadar trigliserida

Pengukuran kadar kolesterol total ini menggunakan alat ukur spektrofotometer, dengan panjang gelombang 500 (546) nm. Darah sebanyak 2 ml kemudian didiamkan 10 menit kemudian *disentrifuge* menggunakan *sentrifuge* dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serumnya. Sampel atau standar diambil sebanyak 10 µl dan dicampurkan dengan 1000 µl pereaksi kit, kemudian dimasukkan ke dalam tabung lalu dicampurkan sampai homogen. Campuran diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit, dan kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 500 (546) nm.

Tabel 3.4 Prosedur pencampuran reagen trigliserida

	Blanko	Standar/ control	Sampel
Reagen 1	1000µl	1000µl	1000µl
Sample	-----	-----	10 µl
Standard (cal)	-----	10 µl	-----
Aquabidest	10 µl	-----	-----

Perhitungan :

$$\text{Trigliserida (mg/dl)} = \frac{\Delta A_{sam}}{\Delta A_{st}} \times C_{st}$$

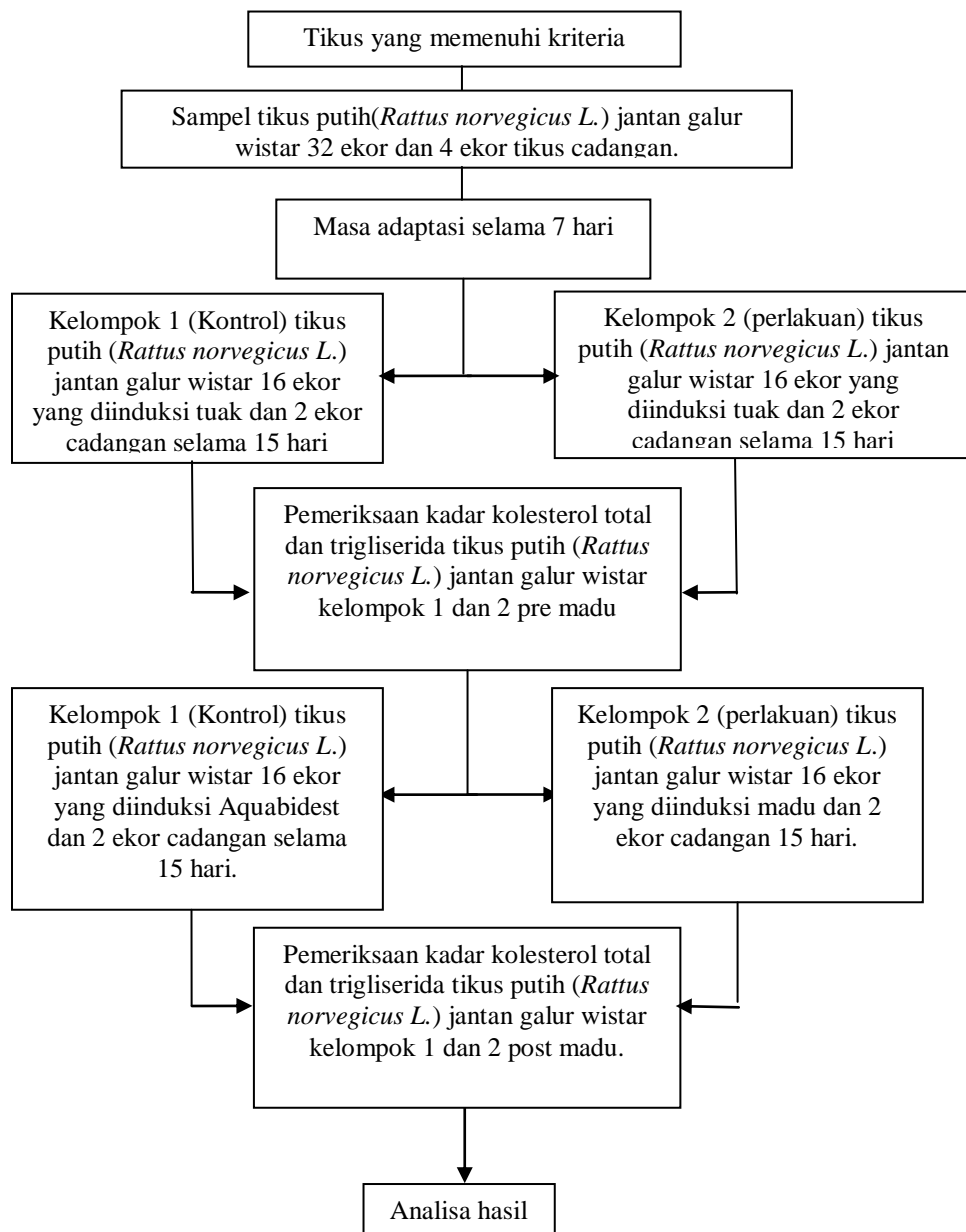
3.7 Cara Pemberian Tuak

Tuak diberikan menggunakan sonde lambung dengan spuit 5 cc dan dilakukan pencekokan dengan dosis 2,5 cc/tikus/hari.

3.8 Cara pemberian Madu

Tuak diberikan menggunakan sonde lambung dengan spuit 5 cc dan dilakukan pencekokan dengan dosis 1,35 cc/tikus/hari.

3.9 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian

3.10 Pengelolaan Data

Tahap-tahap pengelolaan data:

1. *Editing* data dilakukan untuk memeriksa ketepatan dan kelengkapan data apabila data belum lengkap maupun ada kesalahan data.
2. *Coding* data dilakukan apabila data sudah terkumpul kemudian dikoreksi ketepatannya dan kelengkapannya kemudian diberikan kode oleh peneliti secara manual sebelum diolah dikedalam komputer.
3. *Cleaning* data yaitu pemeriksian semua data yang telah dimasukkan kedalam komputer guna menghindari terjadinya kesalahan dalam pemasukan data.
4. Pentabulasian data dengan cara disajikan kedalam tabel-tabel yang telah disediakan.

3.11 Analisa data

Data dianalisis menggunakan perangkat komputer dengan program statistik yang berguna untuk mengolah dan menganalisis penelitian. Data akan dianalisis dengan menggunakan program komputer SPSS (*Statistic package for science*).

Data disajikan dalam tabel distribusi, data yang didapat dari setiap parameter (variabel) pengalaman dicatat dan disusun ke dalam bentuk tabel. Dari data yang didapat dilakukan uji Test Normalitas dengan Uji *Saphiro-Wilk* setelah mendapatkan hasil yang normal maka dilanjutkan dengan menggunakan Uji nonparametric yaitu uji *Wilcoxon* dan uji *Mann-Whitney* dengan $P < 0,05$.

Jika hasil nilai uji $P < 0,05$ maka terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus jantan (*Rattus norvegicus* L.) galur wistar yang telah diinduksi tuak.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara No.39/KEPK/FKUMSU/2017 (Lampiran 4) untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode “*pretest-posttest with control group design*”. Pengukuran dilakukan dengan membandingkan tingkat perbaikan antara kelompok kontrol dengan kelompok eksperimen.

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 32 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar dan dibagi menjadi 2 kelompok, yang masing-masing terdiri dari 16 ekor tikus yaitu kelompok kontrol dan perlakuan. Pada penelitian ini tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar diadaptasi selama satu minggu, berikutnya tikus diinduksi tuak selama 15 hari, setelah itu pada hari ke 16 dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida, dilanjutkan pemberian madu selama 15 hari. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida pada hari ke 32.

Pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida dilakukan sebanyak dua kali yaitu setelah pemberian tuak dan setelah pemberian madu. Kemudian hasil dari penelitian tersebut didapati hasil pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida. Tabel terlampir (Lampiran 5 dan 6).

Berdasarkan data hasil pemeriksaan kolesterol total dan trigliserida tikus tersebut, dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk*. Data hasil analisis terlampir (lampiran 7).

Data hasil uji normalitas tersebut menunjukkan beberapa perbedaan, diantaranya, pada uji normalitas kolesterol total kelompok kontrol, didapati hasil pre $p > 0,05$ yang artinya data berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p < 0,05$ yang artinya data tidak berdistribusi normal. Pada uji normalitas kolesterol total kelompok perlakuan, didapati hasil pre, $p < 0,05$ yang artinya data tidak berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p > 0,05$ maka data berdistribusi normal. Uji normalitas pada variabel trigliserida kelompok kontrol menunjukkan hasil pre, $p < 0,05$, artinya data tidak berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p > 0,05$ yang artinya data berdistribusi normal. Selanjutnya, pada uji normalitas trigliserida kelompok perlakuan menunjukkan hasil pre, $p < 0,05$, yang artinya data tidak berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p > 0,05$ yang artinya data berdistribusi normal.

Data yang tidak berdistribusi normal tersebut tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji *T-test dependent* dan *T-test independent*, maka analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *nonparametric* yaitu uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney*.

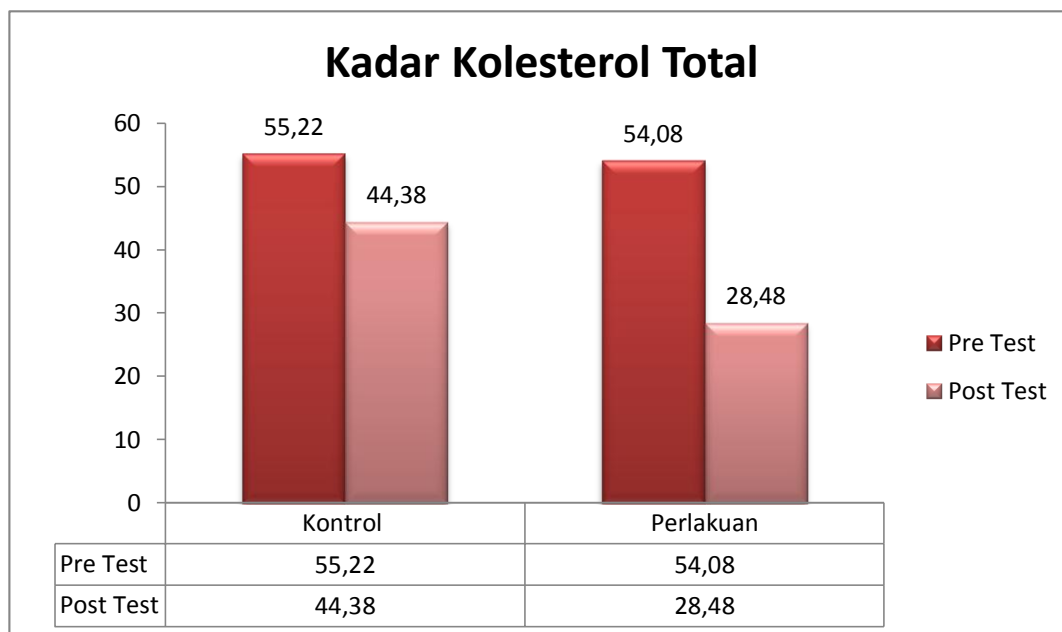
4.2 Analisa Data

Setelah dilakukan uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney*, didapat:

Tabel 4.1 Hasil uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney* kolesterol total kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Sig.	<i>P value</i>	Kemaknaan
Kolesterol Total kelompok kontrol Pre dan Post	0,034	<0,05	Signifikan
Kolesterol Total kelompok perlakuan Pre dan Post	0,001	<0,05	Signifikan
Selisih Kolesterol total Perlakuan VS Kontrol	0,033	<0,05	Signifikan

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kolesterol total kelompok kontrol sebelum pemberiann madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan sebelum pemberian madu dengan kelompok perlakuan sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total tikus. Perbedaan yang signifikan ini juga terlihat antara kelompok perlakuan sesudah pemberian madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan terdapat pengaruh pemberian madu pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa pemberian madu. (Lampiran 9).



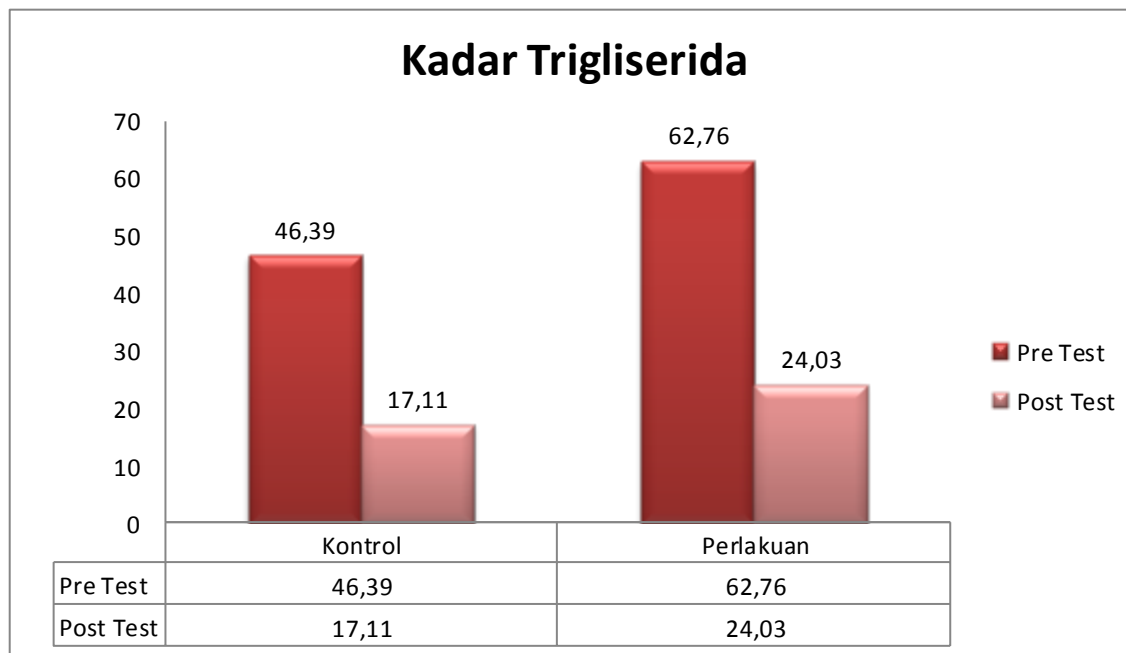
Gambar 4.1 Rata-rata kadar kolesterol total

Pada grafik diatas, didapati rata-rata kadar kolesterol total kelompok kontrol pada tahap pretest adalah 55,22 mg/dl, sementara rata-rata kadar kolesterol total pada tahap posttest adalah 44,38 mg/dl. Diketahui secara rata-rata terdapat penurunan kadar kolesterol total. Pada kelompok perlakuan didapati rata-rata kadar kolesterol total pada tahap pretest adalah 54,08 mg/dl, sementara rata-rata kadar kolesterol total pada tahap posttest adalah 28,45 mg/dl. Hasil nilai rata-rata grafik diatas menunjukkan terdapat penurunan kadar kolesterol total yang lebih besar pada kelompok perlakuan daripada kelompok kontrol setelah proses induksi madu.

Tabel 4.2 Hasil uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney* trigliserida kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Sig.	<i>P value</i>	Kemaknaan
Trigliserida kelompok kontrol Pre dan Post	0,034	<0,05	Signifikan
Trigliserida kelompok perlakuan Pre dan Post	0,010	<0,05	Signifikan
Selisih Trigliserida Perlakuan VS Kontrol	0,228	>0,05	Tidak signifikan

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara trigliserida kelompok kontrol sebelum pemberiann madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan sebelum pemberian madu dengan kelompok perlakuan sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian madu terhadap kadar trigliserida tikus. Namun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara trigliserida kelompok perlakuan sesudah pemberian madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan tidak terdapat pengaruh pemberian madu pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa pemberian madu (Lampiran10).



Gambar 4.2 Rata-rata kadar trigliserida

Pada grafik diatas, didapati rata-rata kadar trigliserida pada tahap pretest adalah 46,39 mg/dl, sementara rata-rata kadar trigliserida pada tahap posttest adalah 17,11 mg/dl. Diketahui secara rata-rata terdapat penurunan kadar trigliserida. Pada kelompok perlakuan didapati rata-rata kadar trigliserida pada tahap pretest adalah 62,76 mg/dl, sementara rata-rata kadar trigliserida pada tahap posttest adalah 24,03 g/dl. Hasil nilai rata-rata grafik diatas menunjukkan terdapat penurunan kadar trigliserida yang lebih besar pada kelompok perlakuan daripada kelompok kontrol setelah proses induksi madu.

4.3 Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, pemberian tuak dapat memicu kerusakan fungsi hepar, sehingga mempengaruhi metabolisme lipid. Hal ini dikarenakan metabolisme etanol di dalam sel hati dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dengan berbagai mekanisme sehingga terjadi stress oksidatif yang akan merusak jaringan hati. Reaksi antara etanol dengan H₂O₂ dan radikal reaktif spesies yang lain akan menghasilkan radikal hidroksietil yang merupakan oksidan kuat. Radikal hidroksietil dapat mengoksidasi lipid dan protein sel hepar sehingga terjadi kerusakan jaringan hepar.⁴⁶ Sumber radikal bebas adalah *xanthin oxidase* dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) sebab penghambatan enzim tersebut dapat menurunkan produksi radikal bebas pada tikus yang diberikan etanol.⁴⁷ Peningkatan radikal bebas akibat pemberian alkohol juga terjadi melalui mekanisme induksi enzim, dimana alkohol akan menginduksi sitokrom P-450 sehingga enzim tersebut meningkat. Enzim sitokrom P-450 dapat meningkatkan radikal bebas secara langsung dengan membentuk radikal superoksid maupun secara tidak langsung melalui NADPH.⁴⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Cavalini dkk juga menyebutkan bahwa konsumsi alkohol yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan trigliserida. Hal ini dikarenakan akibat peningkatan sintesis apo A-1 dan perubahan pada aktivitas protein pemindah ester kolesterol.²⁶ Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh penulis yang menunjukkan adanya peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada kelompok kontrol dan

perlakuan tahap pretest (induksi tuak) dari nilai normal kolesterol total dan trigliserida pada tikus.

Pada kelompok kontrol tahap posttest terjadi penurunan rerata kadar kolesterol total dari 55,22 mg/dl menjadi 44,38 mg/dl. Begitu juga dengan kadar trigliserida yang mengalami penurunan rerata dari 46,39 mg/dl menjadi 17,11 mg/dl. Hal ini dapat terjadi karena penghentian induksi tuak, sehingga sel heaptosit mengalami regenerasi dengan sendirinya. Sedangkan pada kelompok perlakuan tahap posttest juga terjadi penurunan kadar kolesterol total yang lebih besar dari kelompok kontrol dengan rerata 54,08 mg/dl menjadi 28,45 mg/dl. Juga pada kelompok perlakuan tahap posttest, kadar trigliserida mengalami penurunan yang lebih besar daripada kelompok kontrol dengan rerata 62,76 mg/dl menjadi 24,03 mg/dl. Hal ini sesuai dengan penelitian bahwa madu mengandung senyawa antioksidan yang dapat menghambat proses oksidasi lipid. terhambatnya proses oksidasi lipid menyebabkan terhambatnya proses pembentukan *asetil Co-A* yang berperan dalam biosintesis trigliserida, sehingga kadar trigliserida dalam serum menurun.⁴⁹

Selain itu, juga terdapat perbedaan yang bermakna antara selisih kolesterol total kelompok perlakuan tahap posttest dengan kelompok kontrol tahap posttest, hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total tikus. Namun, tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara selisih trigliserida kelompok perlakuan tahap posttest dengan kelompok kontrol tahap posttest. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar trigliserida tikus.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Rata-rata kadar kolesterol total tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi tuak adalah 55,22 mg/dl pada kelompok kontrol dan 54,08 mg/dl pada kelompok perlakuan, sedangkan rata-rata kadar trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi tuak adalah 46,39 mg/dl pada kelompok kontrol dan 62,76 mg/dl pada kelompok perlakuan.
2. Pemberian madu 1,35 mL/tikus/hari selama 15 hari berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol total yang meningkat akibat pemberian tuak 2,5 mL/tikus/hari selama 15 hari.
3. Kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi madu setelah diinduksi tuak adalah dijumpainya penurunan rata-rata kadar kolesterol total sebanyak 26,6 mg/dl, namun tidak dijumpai penurunan pada rata-rata trigliserida.

5.2 Saran

1. Untuk penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan waktu penelitian lebih dari 15 hari, untuk masing masing induksi tuak dan madu.
2. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan awal untuk kadar kolesterol total dan trigliserida.
3. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai dosis madu yang lebih ditingkatkan agar mendapatkan penyembuhan yang lebih cepat.
4. Penelitian lebih lanjut juga dapat dilakukan dengan menggunakan hewan uji coba jenis lain yang bervariasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002 [cited 2011 Nov 4]; 288:2709-2716.
2. Krummel DA. Medical nutrition therapy in cardiovascular disease. Dalam: Mahan LK, Escott-Stump S, editor. *Krause's food, nutrition and diet therapy 11th ed.* Philadelphia: Elsevier; 2004.
3. WHO. The ten leading causes of death by broad income group [Internet]. c2011 [cited 2011 Sept 10]. Available online at: <http://www.who.int/>
4. Sargowo D, Andarini S. Pengaruh Komposisi Asupan Makan terhadap Komponen Sindrom Metabolik pada Remaja. *J Kardiol Indones.* [Internet]. 2011 [cited 2012 Feb 2]; 32:14-23.
5. Li ZY, Zu GB, Xia TA. Prevalence rate of metabolic syndrome and dyslipidemia in a large professional population in Beijing. *Atherosclerosis* [Internet]. 2006 [cited 2011 Nov 20]; 184(1):188-192.
6. Colpo A. LDL cholesterol: bad, cholesterol, or bad science. *Journal of American Physicians and Surgeons* [Internet]. 2005[cited 2011 Oct 12];10(3).
7. Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI). 2009. Kolesterol. Pangan dan Kesehatan. UPT-Balai Informasi Teknologi
8. Almatier S. Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2004.
9. Jawi IM, Yasa WPS, Saputra H. Gambaran histologi hepar serta kadar SGOT dan SGPT darah mencit yang diberi alkohol secara akut dan kronik: *Dexamedica*; 2007. Vol 20.p.23-26.
10. Sunanto, Aren. *Budidaya dan multigunanya.* Yogyakarta: Kanisius; 1993.
11. Miller NS, Mark, SG. *Alcohol.* New York: Plenum Medical Book Co; 1991.
12. Chamulitrat W, Carnal J, Reed N.M, Spitzer J.J. In vivo endotoxin enhance biliary ethanol-dependent free radical generation. *AJP Gastrointest Liver Physiol*; 1988 274 (4):G653-G661.
13. Maulida Herizah. Pengaruh pemberian madu terhadap fungsi hepar tikus jantan (*Rattus Norvegicus, L.*) yang diinduksi tuak. Medan: Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara; 2016.

14. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's principle of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Chapter 307, Alcoholic Liver Disease
15. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics; 2006.
16. Kamarulzaidi A, Zulkifli MY, Adli HSD. Saran penggunaan madu oleh Al-Quaran dan sokongan saintifik mengenail khasiatnya untuk memori. Kuala Lumpur, Malaysia: Universiti Malaya; 2012.
17. Standar Nasional Indonesia 01-3545-2004; 2004.
18. Erguder BI, Kilicoglu SS, NamusluM, Devrim E, Kismet K, Durak I, et al. Honey prevent hepatic damage induced by obstruction of the common bile duct. World J Gastroenterol; 2008.
19. Moruk AKO, Wigunaningsih W, Salam, A, Uleander B, Hernawardi. Madu obat dan suplemen. Bali: Pak Oles Centre; 2006.
20. Sibarani RP, Rudijanto A, Dekker J, Hiene RJ. The Petai China Study: Metabolic Syndrome Among Obese Indonesian Chinese Adolescents. The Indonesian Journal of Internal Medicine [Internet]. 2006 [cited 2012 Jan 27]; 38: 142-144.
21. Atmarita. Nutrition Problem in Indonesia [Internet]. c2005 [cited 2011 Nov 2]. Available from: <http://www.gizi.net/download/nutrition%20%problem%20in%20Indonesia.pdf>
22. Nakamura Y, Kaihara A, Yoshii K, Tsumura Y, Ishimitsu S, Tonogai Y. Content and composition of isoflavonoids in mature or immature beans and bean sprouts consumed in japan. Journal of Health Science [Internet]. . 2001 [cited 2011 Sept 10]; 47(4):394–406.
23. Winarsi H. Isoflavon, berbagai sumber, sifat, dan manfaatnya pada penyakit degeneratif. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2005.
24. Atmarita. Nutrition Problem in Indonesia [Internet]. c2005 [cited 2011 Nov 2]. Available from: <http://www.gizi.net/download/nutrition%20%problem%20in%20Indonesia.pdf>
25. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. Am J Clin Nutr [Internet]. 2007 [cited 2011 Dec 12]; 85:1148 –56.

26. Cavalini DCU, Abdalla DSP, Vendramini RC, Bedani RB, Borndespacho LQ, Pauly-Silveira ND, et al. Effects of isoflavone-supplemented soy yogurt on lipid parameters and atherosclerosis development in hypercholesterolemic rabbits: a randomized double-blind study. *Lipids in Health and Disease* [Internet]. 2009 [cited 2012 Feb 3]; 8:40.
27. Y.Zhou,J.Zheng,S.Li,T.Zhou,P.Zhang,andH.-B.Li,“Alcoholic beverage consumption and chronic diseases,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*,vol. 13, no. 6, article 522, 2016.
28. G. Arteel, L. Marsano, C. Mendez, F. Bentley, and C. J. McClain,“Advances in alcoholic liver disease,”*Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*,vol.17,no.4,pp.625–647,2003.
29. Yuniastuti A dan Purwaningsih E. Pengaruh pemberian susu fermentasi lactobacillus casei galur shirota terhadap kadar fraksi lipid serum dan jumlah coliform serta lactobacilli pada feses tikus hiperkolesterolemi. *M Med Indones* [Internet]. 2004 [cited 2011 Nov 17]; 39(4).
30. Wu Z, Song L, Huang D. Polyphenolic antioxidants and phytoalexins changes in germinating legume seeds with food grade fungal *Rhizopus oligosporus* Stress. 2011.
31. Suranto A. Khasiat dan manfaat madu herbal. Tangerang: PT. Agromedia Pustaka; 2004.
32. Tirtawinata TC. Makanan dalam perspektif Al-Quran dan ilmu gizi. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2006.
33. Saptorini E. Madu, cairan emas kaya antioksidan. Bogor: AKA; 2003.
34. Sakri, FM. Madu dan khasiatnya. Yogyakarta: Dinadra Pustaka Indonesia; 2015.
35. Hotman N. Perbandingan fungsi sosial minuman beralkohol pada masyarakat batak dan masyarakat jepang. Medan: FK USU; 2008.
36. Halim A, Eka A. Pembuatan bioethanol dari nira siwalan secara fermentasi fase cair menggunakan fermipan. Semarang: UNDIP; 2009.
37. Noviyanti R., Pengaruh konsumsi minuman tuak terhadap erosi gigi di kecamatan maiwa kabupaten enrekang. Makassar: UNHAS; 2014.
38. Aritonang. Gambaran kebiasaan konsumsi tuak dan status gizi pada pria dewasa di desa suka maju kecamatan pahae jae kabupaten tapanuli utara tahun 2012. Medan: USU; 2013.

39. Mahkamah Agung. Putusan 42P/HUM/2012; 2012.
40. Iskandar Y. Penentuan konsentrasi alkohol dalam tapai ketan hitam secara piknometri berdasarkan lama waktu fermentasi. Jatinagor: UNPAD; 2012.
41. Departemen Kesehatan R.I Laporan badan penelitian dan pengembangan kesehatan, Jakarta: Depkes RI; 2008.
42. Y.-W. Cao, Y. Jiang, D.-Y. Zhang et al., "Protective effects of *Penthorum Chinense* Pursh against chronic ethanol-induced liver injury in mice," *Journal of Ethnopharmacology*, vol.161, pp.92–98, 2015.
43. S. Li, H.-Y. Tan, N. Wang et al., "The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases," *International Journal of Molecular Sciences*, vol.16, no.11, pp.26087–26124, 2015.
44. F.Wang, Y.Li, Y.J.Zhang, Y.Zhou, S.Li, and H.B.Li, "Natural products for the prevention and treatment of hangover and alcohol use disorder," *Molecules*, vol.21, no.1, article64, 2016.
45. Hammad S. 99 resep sehat dengan madu. Solo: Aqwamedika; 2009.
46. Chamulitrat, W. Carnal, J. Reed, N.M. Spitzer, J.J, In vivo endotoxin enhance biliary ethanol-dependent free radical generation. *AJP Gastrointest Liver Physiol*, 274 (4): G653-G661, 1988.
47. Kono, H. Rusyn, I. Uesugi, Diphenyleneiodonium sulfate, an NADPH oxidase inhibitor, prevents early alcohol-induced liver injury in the rat. *AJP-Gastrointestinal and Liver Physiology* ; 280:G1005-G1012. 2001
48. Bacman, K.B. & Ames, B.N. *The Free Radical Theory of Aging Matures*. 1998.
49. Botham KM, Mayes PA. Metabolisme asilgliserol dan sfingolipid. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. *Biokimia Harper*. 27th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kodokteran EGC, 2006; 217-237, 239-249.
50. Harini M, Astirin OP. Kadar kolesterol darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemik setelah perlakuan VCO. *Bioteknologi Biotechnological Studies*. 2009 Jun 18;6(2):53-8.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis Manusia Hewan

Konversi perhitungan untuk berbagai jenis hewan dan manusia menurut Lawrence dan Bacharach dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

	Mencit 20 gr	Tikus 200 gr	Marmot 400 gr	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 gr	1.0	7.0	12.25	27.8	29.7	64.1	124.2	387.9
Tikus 200 gr	0.14	1.0	1.74	3.9	4.2	9.2	17.8	56.0
Marmot 400 gr	0.08	0.57	1.0	2.25	2.4	5.2	10.2	31.5
Kelinci 1,5 kg	0.04	0.25	0.44	1.0	1.08	2.4	4.5	14.2
Kucing 2 kg	0.03	0.23	0.41	0.92	1.0	2.2	4.1	13.0
Kera 4 kg	0.016	0.11	0.19	0.42	0.45	1.0	1.9	6.1
Anjing 12 kg	0.008	0.06	0.1	0.22	0.24	0.52	1.0	3.1
Manusi a 70 kg	0.0026	0.018	0.031	0.07	0.076	0.16	0.32	1.0

Lampiran 2. Perhitungan Dosis Tuak pada Tikus

Faktor konversi manusia ke tikus didapatkan sebagai berikut :

Dosis konversi konsumsi tuak untuk manusia/orang dewasa :

$$1000 \text{ mL} / 60.000 \text{ g BB orang dewasa} = 0,016 \text{ ml/g/BB}^2_3$$

Dosis konversi tuak untuk tikus dengan BB 150-200 gr:

$$0,016 \times 150-200 = 2,4-3,2 \text{ mL/tikus/hari (dosis yang dipilih 2,5 mL)}$$

Jadi dosis tuak yang dipakai setelah konversi yaitu 2,5 mL.

Lampiran 3. Perhitungan Dosis Madu pada Tikus

Faktor konversi dari manusia (70 kg) ke tikus (200 gr) dalam rumus Federer adalah 0,018, dosis madu yang akan diberikan 1,35 mL yang didapatkan dari perhitungan :

$$\begin{aligned} \text{Dosis untuk tikus} &= 75\text{mL} \times 0,018 \\ &= 1,35 \text{ mL/Tikus/Hari} \end{aligned}$$

Jadi dosis Madu yang dipakai setelah dikonversi yaitu 1,35 mL.

Lampiran 4. Surat etichal clearance



**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

Jalan Gedung Arca no. 53 Medan, 20217
Telp. 061-7350163, 7333162 Fax. 061-7363488
Website : <http://www.umsu.ac.id> Email: kepkfkumsu@gmail.com

No: 39./KEPK/FKUMSU/ 2017

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

Komisi Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran telah mengkaji dengan teliti protokol yang berjudul:

Pengaruh Pemberian Madu Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Tikus Putih (*Rattus novergicus* L.) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Tuak.

Peneliti utama : Dea Yulia Lubis

Nama institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dan telah menyetujui protokol penelitian diatas.

Medan, 19 Oktober 2017

Ketua



Dr. Nurfadly, M.KT

Lampiran 5. Hasil pemeriksaan kolesterol total sebelum dan sesudah pemberian madu

Sampel	Pre Madu (mg/dl)	Post Madu (mg/dl)
K1	44,74	51,46
K2	52,88	57,62
K3	68,72	34,45
K4	54,30	44,99
K5	33,22	13,20
K6	58,29	34,60
K7	57,63	31,26
K8	58,13	32,83
K9	71,95	48,59
K10	59,77	47,44
K11	56,11	25,78
K12	48,46	46,97
K13	59,44	41,34
K14	36,49	52,56
K15	66,98	40,76
K16	56,43	106,2
P1	32,94	47,96
P2	60,48	45,41
P3	68,32	34,13
P4	72,24	44,94
P5	55,39	16,23

P6	56,05	25,94
P7	46,27	38,67
P8	40,54	42,17
P9	73,04	49,01
P10	70,86	43,53
P11	70,09	43,11
P12	35,95	32,67
P13	31,41	10,44
P14	71,18	27,04
P15	42,72	32,41
P16	37,75	11,90

Lampiran 6. Hasil pemeriksaan trigliserida sebelum dan sesudah pemberian madu

Sampel	Pre Madu (mg/dl)	Post Madu (mg/dl)
K1	235,10	60,97
K2	96,46	71,02
K3	134,10	33,30
K4	146,20	74,47
K5	48,83	56,54
K6	149,20	34,72
K7	44,93	5,55
K8	60,52	39,22
K9	51,93	53,99
K10	74,04	35,32
K11	112,30	32,32
K12	211,00	41,77
K13	52,46	45,29
K14	69,98	42,89
K15	199,60	36,07
K16	70,22	29,40
P1	92,96	12,75
P2	92,17	65,99
P3	45,17	25,57
P4	64,73	71,69
P5	58,53	55,19

P6	82,86	54,22
P7	45,73	85,64
P8	177,70	134,90
P9	103,80	160,10
P10	67,36	100,40
P11	87,24	77,32
P12	83,90	78,89
P13	48,11	38,20
P14	54,87	51,07
P15	16,30	45,59
P16	137,50	48,22

Lampiran 7. Hasil uji normalitas kolesterol total dan trigliserida sebelum dan sesudah madu

Sampel			N	<i>P value</i>
Kolesterol Total	Kontrol	Pre	16	0,326
		Post		0,06
	Perlakuan	Pre	16	0,036
		Post		0,075
Trigliserida	Kontrol	Pre	16	0,029
		Post		0,567
	Perlakuan	Pre	16	0,002
		Post		0,530

Lampiran 8. Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
chol_K_pre	,162	16	,200*	,938	16	,326
chol_K_post	,216	16	,044	,824	16	,006

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

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
chol_P_pre	,193	16	,114	,878	16	,036
chol_P_post	,107	16	,200*	,954	16	,562

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

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
tg_K_pre	,310	16	,000	,809	16	,004
tg_K_post	,146	16	,200*	,947	16	,450

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

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
tg_P_pre	,216	16	,045	,874	16	,032
tg_P_post	,132	16	,200*	,959	16	,640

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

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 9. Uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney* kolesterol

Test Statistics^a

	chol_K_post - chol_K_pre	chol_P_post - chol_P_pre
Z	-2,120 ^b	-3,361 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,034	,001

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Test Statistics^a

	selisih_chol
Mann-Whitney U	61,000
Wilcoxon W	181,000
Z	-2,136
Asymp. Sig. (2-tailed)	,033
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,033 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

Lampiran 10. Uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney* trigliserida

Test Statistics^a

	tg_K_post - tg_K_pre	tg_P_post - tg_P_pre
Z	-2,120 ^b	-2,585 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,034	,010

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Test Statistics^a

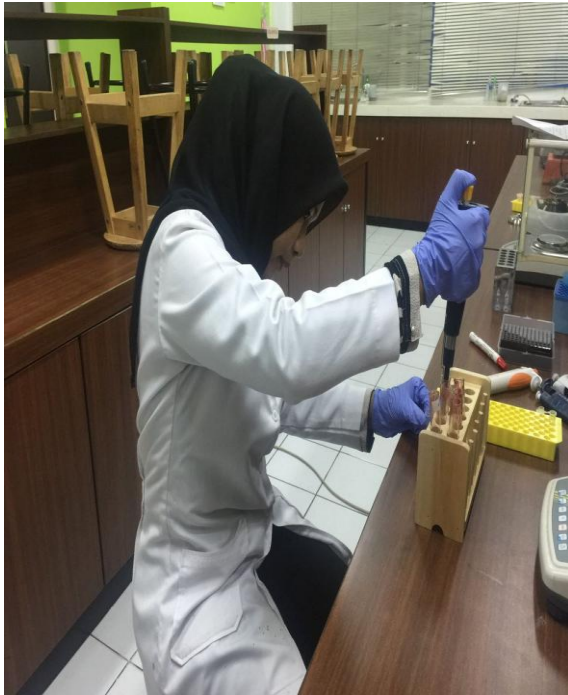
	selisih_TG
Mann-Whitney U	94,000
Wilcoxon W	214,000
Z	-,767
Asymp. Sig. (2-tailed)	,443
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,461 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

Lampiran 11. Dokumentasi







Lampiran 13. Daftar Riwayat Hidup**DAFTAR RIWAYAT HIDUP****I. Data Pribadi**

1. Nama Lengkap : Dea Yulia Lubis
2. Tempat Tanggal Lahir : Binjai, 11 Desember 1996
3. Jenis Kelamin : Perempuan
4. Alamat : Jl. Durian VII no 54, Limau Sundai,
Binjai Barat, kota Binjai
5. Agama : Islam
6. Status : Mahasiswa
7. Email : dealubis51@gmail.com
8. No. Telp/Hp : 081264408672

II. Riwayat Pendidikan

1. Taman Kanak-kanak Tunas Harapan : Tahun 2001-2002
2. SD Swasta Ahmad Yani Binjai : Tahun 2002-2008
3. SMP Swasta Ahmad Yani Binjai : Tahun 2008-2011
4. SMA Negeri 5 Binjai : Tahun 2011-2014
5. Fakultas Kedokteran UMSU : Tahun 2014-Sekarang

**PENGARUH PEMBERIAN MADU TERHADAP KADAR KOLESTEROL
TOTAL DAN TRIGLISERIDA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* L.) JANTAN
GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI TUAK**

**Dea Yulia Lubis¹, dr. Robitah Asfur, M. Biomed², dr. Meizly Andina,
M.Biomed³, dr. Humairah Medina Liza Lubis, Sp.PA⁴.**

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Fisiologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

³Departemen Biokimia Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

⁴Departemen Patologi Anatomi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: dealubis51@gmail.com

ABSTRACT

Introduction : Metabolic syndrome is accumulation of symptoms that induce cardiovascular disease. Cardiovascular disease is the first cause of death and has a high prevalence in the world. According to the study in Finlandia, people with metabolic syndrome will have 3,5 higher risk of cardiovascular disease. In metabolic syndrome the level of triglyceride will increase because of atherogenic diet, less of physical activity, and alcohol consumption. Honey is a sweet liquid that is produced by the bee from nectar and contains antioxidant. **Objective** : This experiment study the effect of honey for total cholesterol and triglyceride in Wistar male white rat (*Rattus norvegicus* L) induced by tuak. **Method** : this was true experimental study with pretest-posttest with control group design. **Result** : Based on data in hypothesis test from Wilcoxon test and Mann-Whitney test, there were an effect of honey in mean of total cholesterol level and triglyceride that was showed by reduction of total cholesterol level and triglyceride with $p < 0,05$. **Conclusion** : there were an effect of honey in total cholesterol level and triglyceride from Wistar male white rat (*Rattus norvegicus* L) induced with tuak.

Keywords : Honey, Tuak, Total Cholesterol, Triglyceride.

PENDAHULUAN

Sindroma metabolik merupakan kumpulan gejala yang menyebabkan penyakit kardiovaskuler.¹ Penyakit kardiovaskuler memiliki angka kejadian yang cukup tinggi dan paling banyak menyebabkan kematian di dunia.² Pada penelitian di Finlandia, risiko penyakit kardiovaskuler meningkat 3,5 kali lipat dengan adanya sindroma metabolik.¹ Kematian akibat penyakit kardiovaskuler tiga

kali lebih banyak dibanding kanker.³ Pada kondisi sindroma metabolik terjadi peningkatan kadar trigliserida karena terjadi peningkatan diet atherogenik, kurangnya aktivitas fisik dan konsumsi alkohol.⁴

Salah satu gejala pada sindroma metabolik adalah dislipidemia. Dislipidemia merupakan kondisi abnormalitas profil lipid dalam darah seperti peningkatan kolesterol total,

trigliserida, LDL (Low Density Lipoprotein) dan penurunan kolesterol HDL (High Density Lipoprotein). Terdapat 51,9% pria dan 40,8% wanita di Beijing memiliki konsentrasi lipid serum yang abnormal.⁵ Kadar lipid non HDL yang meningkat menyebabkan penyempitan pembuluh darah atau aterosklerosis.⁶ Pengendalian kadar kolesterol total dan trigliserida darah dalam tubuh sangat diperlukan untuk mencegah terjadinya penyakit kardiovaskuler yang disebabkan oleh sindroma metabolik.

Peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida dapat dipicu oleh konsumsi alkohol yang berlebihan.⁷ Alkohol sangat berpengaruh terhadap makhluk hidup, terutama karena perannya sebagai pelarut lipida. Kemampuannya melarutkan lipida yang terdapat dalam membran sel memungkinkannya dengan cepat masuk ke dalam sel-sel dan menghancurkan struktur sel tersebut.⁸ Pemberian alkohol akut maupun kronis pada tikus atau mencit dapat meningkatkan kadar AST (aspartate transaminase) dan ALT (alanin aminotransferase) serta dapat menimbulkan degenerasi sel-sel hati.⁹ Oleh karena itu, alkohol dianggap toksik atau racun, sama halnya dengan alkohol yang terkandung dalam tuak.⁸

Secara umum tuak dikenal oleh masyarakat di Indonesia adalah jenis minuman yang disebut arak. Tuak merupakan minuman beralkohol yang bahan dasarnya nira aren (*Arenga pinnata*) mengandung alkohol dengan kadar 4%. Adapun alkohol yang terkandung dalam minuman keras adalah etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OH}$) yang diperoleh dari proses fermentasi.¹⁰

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Nomor.151/A/SK/V/81 bahwa minuman atau obat tradisional yang tergolong dalam minuman keras jika mengandung alkohol >1%. Keadaan yang merugikan pada pengonsumsi alkohol diakibatkan oleh alkohol itu

sendiri ataupun hasil metabolismenya.¹¹ Metabolisme etanol di dalam sel hati dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dengan berbagai mekanisme sehingga terjadi stress oksidatif yang akan merusak jaringan hati. Reaksi antara etanol dengan H_2O_2 dan radikal reaktif spesies yang lain akan menghasilkan radikal hidroksietil yang merupakan oksidan kuat. Radikal hidroksietil dapat mengoksidasi lipid dan protein sel hepar sehingga terjadi kerusakan jaringan hepar dan berpengaruh pada pembentukan lipoprotein.¹²

Penelitian yang dilakukan pada tahun 2016 menemukan bahwa terdapat peningkatan kadar AST dan ALT dalam darah tikus jantan yang diinduksi tuak. Namun, setelah dilakukan pemberian madu terhadap tikus yang sebelumnya telah diinduksi tuak, terjadi penurunan kadar AST dan ALT pada darah tikus tersebut.¹³

Mengonsumsi minuman beralkohol secara berkepanjangan dapat menimbulkan berbagai masalah yang terkait dengan masalah kesehatan, salah satunya adalah gangguan fungsi hati seperti penyakit hati alkoholik (*alcoholic liver disease*). Penyakit hati alkoholik (PHA) adalah gangguan fungsi hati yang diakibatkan oleh konsumsi alkohol dalam waktu yang lama dengan jumlah tertentu. Penyakit hati alkoholik terbagi atas perlemakan hati (*fatty liver*), hepatitis alkoholik (*alcoholic hepatitis*) dan sirosis (*cirrhosis*). Perlemakan hati biasa ditemukan pada >90% peminum alkohol rekuren dan berat. Dari sebagian peminum alkohol berat tersebut, sekitar 10-30% akan berkembang menjadi penderita hepatitis alkoholik, dan akan terus berkembang menjadi sirosis bila tidak ada intervensi. Prognosis dari PHA berat buruk, dimana angka mortalitas penderita sirosis dalam 4 tahun hampir mencapai 60%.^{14,15}

Dalam Islam disebutkan bahwa

madu dapat digunakan sebagai penyembuh berbagai macam penyakit. Al Quran dan Hadits dengan jelas mengungkapkan tentang hal tersebut. Seperti yang telah disebutkan dalam surat An-Nahl: 68-69 dan Al-Hadits, yang merekomendasikan madu sebagai penyembuh berbagai macam penyakit.¹⁶

Madu merupakan cairan manis yang dihasilkan oleh lebah berasal dari berbagai sumber nektar. Nektar adalah semacam cairan yang dihasilkan oleh kelenjar nektar tumbuhan, kaya akan berbagai bentuk karbohidrat (3-87%), seperti sukrosa, fruktosa dan glukosa, mengandung sedikit senyawa-senyawa pengandung nitrogen, seperti asam-asam amino, amida-amida, asam-asam organik, vitamin- vitamin, senyawa aromatik dan juga mineral-mineral.¹⁷ Madu juga merupakan produk lebah yang memiliki nilai ekonomi tinggi dan paling banyak ditemukan di pasaran. Manfaat madu diantaranya untuk pengobatan, pemeliharaan kesehatan, bahan pengawet alami, serta bahan pemanis makanan dan minuman. Madu telah terbukti dapat digunakan sebagai obat luka bakar dan antioksidan. Secara spesifik madu dapat digunakan untuk mencegah kerusakan hepar akibat obstruksi duktus biliaris komunis maupun akibat kista sistiserkus dalam hati. Madu diketahui memiliki kandungan asam organik, mineral, vitamin, serta kaya akan zat-zat aktif yang berperan sebagai antioksidan yang dapat melindungi hepar dari kerusakan. Berbagai penelitian juga menegaskan bahwa antioksidasi *phenolic* yang ada dalam madu sangat efektif sehingga dapat menambah ketahanan tubuh untuk melawan stres oksidatif.^{18,19} Madu yang digunakan peneliti yaitu madu sumbawa yang berwarna coklat pekat dan lembut.

Penulis memilih tuak untuk diinduksi pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*L.) jantan galur wistar karena tuak banyak dikonsumsi masyarakat dan banyak diperjualkan dengan bebas.

Berdasarkan hal tersebut maka penulis ingin membuktikan pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus yang diinduksi tuak.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Penelitian menggunakan metode *True Experiment* dengan rancangan "*pretest-posttest with control group design*" untuk mengetahui pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus* L.) yang diinduksi tuak.

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan perangkat komputer dengan program statistik yang berguna untuk mengolah dan menganalisis penelitian. Data akan dianalisis dengan menggunakan program komputer SPSS (*Statistic package for science*).

Data disajikan dalam tabel distribusi, data yang didapat dari setiap parameter (variabel) pengalaman dicatat dan disusun ke dalam bentuk tabel. Dari data yang didapat dilakukan uji Test Normalitas dengan Uji *Saphiro-Wilk* setelah mendapatkan hasil yang normal maka dilanjutkan dengan menggunakan Uji nonparametric yaitu uji *Wilcoxon* dan uji *Mann-Whitney* dengan $P < 0,05$. Jika hasil nilai uji $P < 0,05$ maka terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus jantan (*Rattus norvegicus* L.) galur wistar yang telah diinduksi tuak.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara No.39/KEPK/FKUMSU/2017 (Lampiran 4) untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode "*pretest-*

posttest with control group design". Pengukuran dilakukan dengan membandingkan tingkat perbaikan antara kelompok kontrol dengan kelompok eksperimen.

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 32 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar dan dibagi menjadi 2 kelompok, yang masing-masing terdiri dari 16 ekor tikus yaitu kelompok kontrol dan perlakuan. Pada penelitian ini tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar diadaptasi selama satu minggu, berikutnya tikus diinduksi tuak selama 14 hari, setelah itu pada hari ke 15 dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida, dilanjutkan pemberian madu selama 14 hari. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida pada hari ke 30.

Pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida dilakukan sebanyak dua kali yaitu setelah pemberian tuak dan setelah pemberian madu. Kemudian hasil dari penelitian tersebut didapati hasil pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida

Tabel 4.1 Hasil pemeriksaan kadar kolesterol total sebelum dan sesudah pemberian madu

Sampel	Pre Madu (mg/dl)	Post Madu (mg/dl)
K1	44,74	51,46
K2	52,88	57,62
K3	68,72	34,45
K4	54,30	44,99
K5	33,22	13,20
K6	58,29	34,60
K7	57,63	31,26
K8	58,13	32,83
K9	71,95	48,59
K10	59,77	47,44
K11	56,11	25,78
K12	48,46	46,97
K13	59,44	41,34
K14	36,49	52,56
K15	66,98	40,76
K16	56,43	106,2

P1	32,94	47,96
P2	60,48	45,41
P3	68,32	34,13
P4	72,24	44,94
P5	55,39	16,23
P6	56,05	25,94
P7	46,27	38,67
P8	40,54	42,17
P9	73,04	49,01
P10	70,86	43,53
P11	70,09	43,11
P12	35,95	32,67
P13	31,41	10,44
P14	71,18	27,04
P15	42,72	32,41
P16	37,75	11,90

Tabel 4.2 Hasil pemeriksaan kadar trigliserida sebelum dan sesudah pemberian madu

Sampel	Pre Madu (mg/dl)	Post Madu (mg/dl)
K1	235,10	60,97
K2	96,46	71,02
K3	134,10	33,30
K4	146,20	74,47
K5	48,83	56,54
K6	149,20	34,72
K7	44,93	5,55
K8	60,52	39,22
K9	51,93	53,99
K10	74,04	35,32
K11	112,30	32,32
K12	211,00	41,77
K13	52,46	45,29
K14	69,98	42,89
K15	199,60	36,07
K16	70,22	29,40
P1	92,96	12,75
P2	92,17	65,99
P3	45,17	25,57
P4	64,73	71,69
P5	58,53	55,19
P6	82,86	54,22
P7	45,73	85,64
P8	177,70	134,90
P9	103,80	160,10
P10	67,36	100,40
P11	87,24	77,32

P12	83,90	78,89
P13	48,11	38,20
P14	54,87	51,07
P15	16,30	45,59
P16	137,50	48,22

Berdasarkan data hasil pemeriksaan kolesterol total dan trigliserida tikus tersebut, dilakukan uji normalitas Shapiro-Wilk, didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 4.3 Hasil uji normalitas kolesterol total dan trigliserida sebelum dan sesudah madu

Sampel		N	Normalitas	
Kolesterol Total	Kontrol	Pre	16	0,326
		Post		0,06
	Perlakuan	Pre	16	0,036
		Post		0,075
Trigliserida	Kontrol	Pre	16	0,029
		Post		0,567
	Perlakuan	Pre	16	0,002
		Post		0,530

Data hasil uji normalitas tersebut menunjukkan beberapa perbedaan, diantaranya, pada uji normalitas kolesterol total kelompok kontrol, didapati hasil pre $p > 0,05$ yang artinya data berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p < 0,05$ yang artinya data tidak berdistribusi normal. Pada uji normalitas kolesterol total kelompok perlakuan, didapati hasil pre, $p < 0,05$ yang artinya data tidak berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p > 0,05$ maka data berdistribusi normal. Uji normalitas pada variabel trigliserida kelompok kontrol menunjukkan hasil pre, $p < 0,05$, artinya data tidak berdistribusi normal. Sedangkan pada

post, $p > 0,05$ yang artinya data berdistribusi normal. Selanjutnya, pada uji normalitas trigliserida kelompok perlakuan menunjukkan hasil pre, $p < 0,05$, yang artinya data tidak berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p > 0,05$ yang artinya data berdistribusi normal. Data hasil analisis terlampir (Lampiran 5).

Data yang tidak berdistribusi normal tersebut tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji *T-test dependent* dan *T-test independent*, maka analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *nonparametric* yaitu uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney*.

4.2 Analisa Data

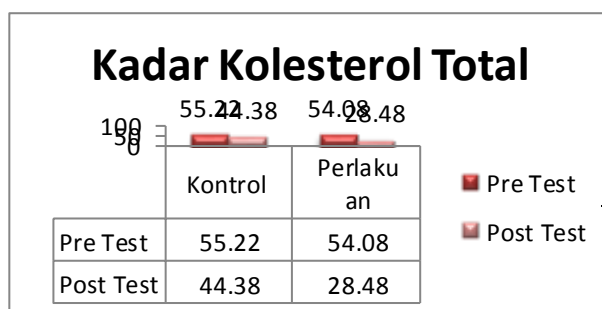
Setelah dilakukan uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney*, didapat:

Tabel 4.2 Hasil uji Wilcoxon dan Mann-Whitney kolesterol total kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
Kolesterol Total kelompok kontrol			
Pre dan Post	0,034	<0,05	Signifikan
Kolesterol Total kelompok perlakuan			
Pre dan Post	0,001	<0,05	Signifikan
Selisih Kolesterol total Perlakuan VS Kontrol	0,033	<0,05	Signifikan

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kolesterol total kelompok kontrol sebelum pemberiannya madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Selain itu, terdapat

perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan sebelum pemberian madu dengan kelompok perlakuan sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total tikus. Perbedaan yang signifikan ini juga terlihat antara kelompok perlakuan sesudah pemberian madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan terdapat pengaruh pemberian madu pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa pemberian madu. (Lampiran 6)



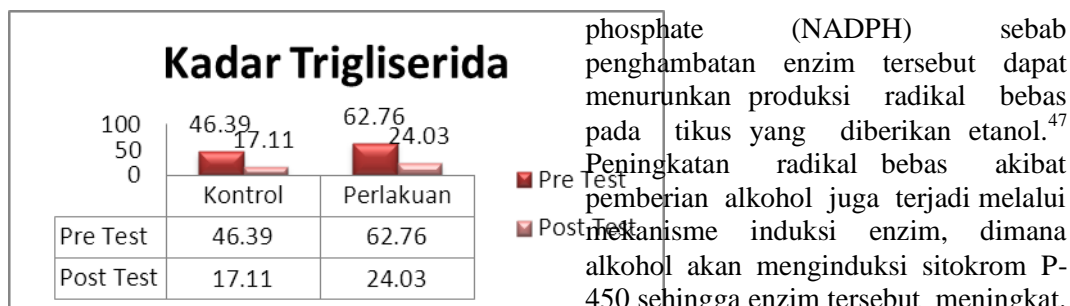
Gambar 4.3 Rata-rata kadar kolesterol total

Pada grafik diatas, didapati rata-rata kadar kolesterol total kelompok kontrol pada tahap pretest adalah 55,22 mg/dl, sementara rata-rata kadar kolesterol total pada tahap posttest adalah 44,38 mg/dl. Diketahui secara rata-rata terdapat penurunan kadar kolesterol total. Pada kelompok perlakuan didapati rata-rata kadar kolesterol total pada tahap pretest adalah 54,08 mg/dl, sementara rata-rata kadar kolesterol total pada tahap posttest adalah 28,45 mg/dl. Hasil nilai rata-rata grafik diatas menunjukkan terdapat penurunan kadar kolesterol total yang lebih besar pada kelompok perlakuan daripada kelompok kontrol setelah proses induksi madu.

Tabel 4.3 Hasil uji Wilcoxon dan Mann-Whitney trigliserida kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
Trigliserid a kelompok kontrol Pre dan Post	0,034	<0,05	Signifikan
Trigliserid a kelompok perlakuan Pre dan Post	0,010	<0,05	Signifikan
Selisih Trigliserid a Perlakuan VS Kontrol	0,228	>0,05	Tidak signifikan

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara trigliserida kelompok kontrol sebelum pemberiann madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan sebelum pemberian madu dengan kelompok perlakuan sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian madu terhadap kadar trigliserida tikus. Namun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara trigliserida kelompok perlakuan sesudah pemberian madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan tidak terdapat pengaruh pemberian madu pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa pemberian madu. (Lampiran 7)



Gambar 4.4 Rata-rata kadar trigliserida

Pada grafik diatas, didapati rata-rata kadar trigliserida pada tahap pretest adalah 46,39 mg/dl, sementara rata-rata kadar trigliserida pada tahap posttest adalah 17,11 mg/dl. Diketahui secara rata-rata terdapat penurunan kadar trigliserida. Pada kelompok perlakuan didapati rata-rata kadar trigliserida pada tahap pretest adalah 62,76 mg/dl, sementara rata-rata kadar trigliserida pada tahap posttest adalah 24,03 g/dl. Hasil nilai rata-rata grafik diatas menunjukkan terdapat penurunan kadar trigliserida yang lebih besar pada kelompok perlakuan daripada kelompok kontrol setelah proses induksi madu.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, pemberian tuak dapat memicu kerusakan fungsi hepar, sehingga mempengaruhi metabolisme lipid. Hal ini dikarenakan tuak Metabolisme etanol di dalam sel hati dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dengan berbagai mekanisme sehingga terjadi stress oksidatif yang akan merusak jaringan hati. Reaksiantara etanol dengan H₂O₂ dan radikal reaktif spesies yang lain akan menghasilkan radikal hidroksietil yang merupakan oksidan kuat. Radikal hidroksietil dapat mengoksidasi lipid dan protein sel hepar sehingga terjadi kerusakan jaringan hepar.⁴⁶ Sumber radikal bebas adalah xianthin oxidase dan nicotinamide adenine dinucleotide

phosphate (NADPH) sebab penghambatan enzim tersebut dapat menurunkan produksi radikal bebas pada tikus yang diberikan etanol.⁴⁷ Peningkatan radikal bebas akibat pemberian alkohol juga terjadi melalui mekanisme induksi enzim, dimana alkohol akan menginduksi sitokrom P-450 sehingga enzim tersebut meningkat. Enzim sitokrom P-450 dapat meningkatkan radikal bebas secara langsung dengan membentuk radikal superoksid maupun secara tidak langsung melalui NADPH.⁴⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Cavalini dkk juga menyebutkan bahwa konsumsi alkohol yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan trigliserida. Hal ini dikarenakan akibat peningkatan sintesis apo A-1 dan perubahan pada aktivitas protein pemindah ester kolesterol.²⁶ Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh penulis yang menunjukkan adanya peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada kelompok kontrol dan perlakuan tahap pretest (induksi tuak) dari nilai normal kolesterol total dan trigliserida pada tikus.

Pada kelompok kontrol tahap posttest terjadi penurunan rerata kadar kolesterol total dari 55,22 menjadi 44,38. Begitu juga dengan kadar trigliserida yang mengalami penurunan rerata dari 46,39 menjadi 17,11. Hal ini dapat terjadi karena penghentian induksi tuak, sehingga sel heaptosit mengalami regenerasi dengan sendirinya. Sedangkan pada kelompok perlakuan tahap posttest juga terjadi penurunan kadar kolesterol total yang lebih besar dari kelompok kontrol dengan rerata 54,08 menjadi 28,45. Juga pada kelompok perlakuan tahap posttest, kadar trigliserida mengalami penurunan yang lebih besar daripada kelompok kontrol dengan rerata 62,76 menjadi 24,03. Hal ini sesuai dengan penelitian bahwa madu mengandung senyawa antioksidan yang

dapat menghambat proses oksidasi lipid. terhambatnya proses oksidasi lipid menyebabkan terhambatnya proses pembentukan asetil co-A yang berperan dalam biosintesis trigliserida, sehingga kadar trigliserida dalam serum menurun.⁴⁹

Selain itu, juga terdapat perbedaan yang bermakna antara selisih kolesterol total kelompok perlakuan tahap posttest dengan kelompok kontrol tahap posttest, hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total tikus. Namun, tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara selisih trigliserida kelompok perlakuan tahap posttest dengan kelompok kontrol tahap posttest. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar trigliserida tikus.

KESIMPULAN

Berdasarkan peneliian yang telah dilakukan pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi tuak, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

4. Rata-rata kadar kolesterol total tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi tuak adalah 55,22 mg/dl pada kelompok kontrol dan 54,08 mg/dl pada kelompok perlakuan, sedangkan rata-rata kadar trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi tuak adalah 46,39 mg/dl pada kelompok kontrol dan 62,76 mg/dl pada kelompok perlakuan.
5. Pemberian madu 1,35 mL/tikus/hari selama 15 hari berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol total yang meningkat akibat pemberian tuak 2,5 mL/tikus/hari selama 15 hari.
6. Kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi madu setelah

diinduksi tuak adalah dijumpainya penurunan rata-rata kadar kolesterol total sebanyak 26,6 mg/dl, namun tidak dijumpai penurunan pada rata-rata trigliserida.

SARAN

5. Untuk penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan waktu penelitian lebih dari 15 hari, untuk masing masing induksi tuak dan madu.
6. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan awal untuk kadar kolesterol total dan trigliserida.
7. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai dosis madu yang lebih ditingkatkan agar mendapatkan penyembuhan yang lebih cepat.
8. Penelitian lebih lanjut juga dapat dilakukan dengan menggunakan hewan uji coba jenis lain yang bervariasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002 [cited 2011 Nov 4]; 288:2709-2716.
2. Krummel DA. Medical nutrition therapy in cardiovascular disease. Dalam: Mahan LK, Escott-Stump S, editor. *Krause's food, nutrition and diet therapy* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.
3. WHO. The ten leading causes of death by broad income group [Internet]. c2011 [cited 2011 Sept 10]. Available online at: <http://www.who.int/>
4. Sargowo D, Andarini S. Pengaruh Komposisi Asupan Makan terhadap Komponen Sindrom Metabolik pada Remaja. *J Kardiol Indones*. [Internet]. 2011 [cited 2012 Feb 2]; 32:14-23.
5. Li ZY, Zu GB, Xia TA. Prevalence rate of metabolic syndrome and

- dyslipidemia in a large professional population in Beijing. *Atherosclerosis* [Internet]. 2006 [cited 2011 Nov 20]; 184(1):188-192.
6. Colpo A. LDL cholesterol: bad, cholesterol, or bad science. *Journal of American Physicians and Surgeons* [Internet]. 2005[cited 2011 Oct 12];10(3).
 7. Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI). 2009. *Kolesterol. Pangan dan Kesehatan*. UPT-Balai Informasi Teknologi
 8. Almatier S. *Prinsip dasar ilmu gizi*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2004.
 9. Jawi IM, Yasa WPS, Saputra H. Gambaran histologi hepar serta kadar SGOT dan SGPT darah mencit yang diberi alkohol secara akut dan kronik: *Dexamedica*; 2007. Vol 20.p.23-26.
 10. Sunanto, Aren. *Budidaya dan multigunanya*. Yogyakarta: Kanisius; 1993.
 11. Miller NS, Mark, SG. *Alcohol*. New York: Plenum Medical Book Co; 1991.
 12. Chamulitrat W, Carnal J, Reed N.M, Spitzer J.J. In vivo endotoxin enhance biliary etanol-dependent free radical generation. *AJP Gastrointest Liver Physiol*; 1988 274 (4):G653-G661.
 13. Maulida Herizah. Pengaruh pemberian madu terhadap fungsi hepar tikus jantan (*Rattus Norvegicus, L.*) yang diinduksi tuak. Medan: Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara; 2016.
 14. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's principle of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Chapter 307, Alcoholic Liver Disease
 15. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*; 2006.
 16. Kamarulzaidi A, Zulkifli MY, Adli HSD. *Saran penggunaan madu oleh Al-Quaran dan sokongan saintifik mengenai khasiatnya untuk memori*. Kuala Lumpur, Malaysia: Universiti Malaya; 2012.
 17. Standar Nasional Indonesia 01-3545-2004; 2004.
 18. Erguder BI, Kilicoglu SS, NamusluM, Devrim E, Kismet K, Durak I, et al. Honey prevent hepatic damage induced by obstruction of the common bile duct. *World J Gastroenterol*; 2008.
 19. Moruk AKO, Wigunaningsih W, Salam, A, Uleander B, Hernawardi. *Madu obat dan suplemen*. Bali: Pak Oles Centre; 2006.
 20. Sibarani RP, Rudijanto A, Dekker J, Hiene RJ. The Petai China Study: Metabolic Syndrome Among Obese Indonesian Chinese Adolescents. *The Indonesian Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2006 [cited 2012 Jan 27]; 38: 142-144.
 21. Atmarita. *Nutrition Problem in Indonesia* [Internet]. c2005 [cited 2011 Nov 2]. Available from: <http://www.gizi.net/download/nutrition%20problem%20in%20Indonesia.pdf>
 22. Nakamura Y, Kaihara A, Yoshii K, Tsumura Y, Ishimitsu S, Tonogai Y. Content and composition of isoflavonoids in mature or immature beans and bean sprouts consumed in japan. *Journal of Health Science* [Internet]. . 2001 [cited 2011 Sept 10]; 47(4):394-406.
 23. Winarsi H. *Isoflavon, berbagai sumber, sifat, dan manfaatnya pada penyakit degeneratif*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2005.
 24. Atmarita. *Nutrition Problem in Indonesia* [Internet]. c2005 [cited 2011 Nov 2]. Available from: <http://www.gizi.net/download/nutrition%20problem%20in%20Indonesia>

- [ia.pdf](#)
25. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 [cited 2011 Dec 12]; 85:1148–56.
 26. Cavalini DCU, Abdalla DSP, Vendramini RC, Bedani RB, Borndespacho LQ, Pauly-Silveira ND, et al. Effects of isoflavone-supplemented soy yogurt on lipid parameters and atherosclerosis development in hypercholesterolemic rabbits: a randomized double-blind study. *Lipids in Health and Disease* [Internet]. 2009 [cited 2012 Feb 3]; 8:40.
 27. Y.Zhou,J.Zheng,S.Li,T.Zhou,P.Zhang,andH.-B.Li,“Alcoholic beverage consumption and chronic diseases,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*,vol. 13, no. 6, article 522, 2016.
 28. G. Arteel, L. Marsano, C. Mendez, F. Bentley, and C. J. McClain,“Advances in alcoholic liver disease,”*Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*,vol.17,no.4,pp.625–647,2003.
 29. Yuniastuti A dan Purwaningsih E. Pengaruh pemberian susu fermentasi *Lactobacillus casei* galur shirota terhadap kadar fraksi lipid serum dan jumlah coliform serta *Lactobacilli* pada feses tikus hiperkolesterolemi. *M Med Indones* [Internet]. 2004 [cited 2011 Nov 17]; 39(4).
 30. Wu Z, Song L, Huang D. Polyphenolic antioxidants and phytoalexins changes in germinating legume seeds with food grade fungal *Rhizopus oligosporus* Stress. 2011.
 31. Suranto A. Khasiat dan manfaat madu herbal. Tangerang: PT. Agromedia Pustaka; 2004.
 32. Tirtawinata TC. Makanan dalam perspektif Al-Quran dan ilmu gizi. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2006.
 - Saptorini E. Madu, cairan emas kaya antioksidan. Bogor: AKA; 2003.
 33. Sakri, FM. Madu dan khasiatnya. Yogyakarta: Dinadra Pustaka Indonesia; 2015.
 34. Hotman N. Perbandingan fungsi sosial minuman beralkohol pada masyarakat batak dan masyarakat jepang. Medan: FK USU; 2008.
 35. Halim A, Eka A. Pembuatan bioethanol dari nira siwalan secara fermentasi fase cair menggunakan fermipan. Semarang: UNDIP; 2009.
 36. Noviyanti R., Pengaruh konsumsi minuman tuak terhadap erosi gigi di kecamatan maiwa kabupaten enrekang. Makassar: UNHAS; 2014.
 37. Aritonang. Gambaran kebiasaan konsumsi tuak dan status gizi pada pria dewasa di desa suka maju kecamatan pahae jae kabupaten tapanuli utara tahun 2012. Medan: USU; 2013.
 38. Mahkamah Agung. Putusan 42P/HUM/2012; 2012.
 39. Iskandar Y. Penentuan konsentrasi alkohol dalam tapai ketan hitam secara piknometri berdasarkan lama waktu fermentasi. Jatinaragor: UNPAD; 2012.
 40. Departemen Kesehatan R.I Laporan badan penelitian dan pengembangan kesehatan, Jakarta: Depkes RI; 2008.
 41. Y.-W. Cao, Y. Jiang, D.-Y. Zhang et al., “Protective effects of *Penthorum chinense* Pursh against chronic ethanol-induced liver injury in mice,”*Journal of Ethnopharmacology*,vol.161,pp.92–98, 2015.
 42. S. Li, H.-Y. Tan, N. Wang et al., “The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases,”*International Journal of*

- Molecular Sciences, vol.16,no.11,pp.26087–26124,2015.
43. F.Wang, Y.Li, Y.J.Zhang, Y.Zhou, S.Li, and H.B.Li, "Natural products for the prevention and treatment of hangover and alcohol use disorder," *Molecules*, vol.21, no.1, article64, 2016.
 44. Hammad S. 99 resep sehat dengan madu. Solo: Aqwamedika; 2009.
 45. Chamulitrat, W. Carnal, J. Reed, N.M. Spitzer, J.J, In vivo endotoxin enhance biliary ethanol-dependent free radical generation. *AJP Gastrointest Liver Physiol*, 274 (4): G653-G661, 1988
 46. Kono, H. Rusyn, I. Uesugi, Diphenyleneiodonium sulfate, an NADPH oxidase inhibitor, prevents early alcohol-induced liver injury in the rat. *AJP-Gastrointestinal and Liver Physiology* ; 280:G1005-G1012. 2001
 47. Bacman, K.B. & Ames, B.N. The Free Radical Theory of Aging Matures. 1998
 48. Botham KM, Mayes PA. Metabolisme asilgliserol dan sfingolipid. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. *Biokimia Harper*. 27th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kodokteran EGC, 2006; 217-237, 239-249.
 49. Harini M, Astirin OP. Kadar kolesterol darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemik setelah perlakuan VCO. *Bioteknologi Biotechnological Studies*. 2009 Jun 18;6(2):53-8.