

**PENGARUH INDUKSI ASAM PROPIONAT TERHADAP
INDEKS LIPID MENCIT BALB/C**

KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Mencapai Gelar Ahli Madya
Farmasi Pada Prodi Diploma III Farmasi
Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Magelang



Disusun Oleh
Annisa Dian Putrisari
NPM 20.0602.0021

**PROGRAM STUDI DIPLOMA III FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAGELANG
TAHUN 2023**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hiperlipidemia memicu berbagai penyakit degeneratif. Jantung koroner, diabetes melitus, kanker, obesitas, stroke, dan infertilitas pada pria berkaitan erat dengan penumpukan lemak darah yang tidak terkendali (Widhiantara dkk., 2018). Penyakit jantung dan pembuluh darah menyebabkan kematian sekitar 17,5 juta di seluruh dunia, yang juga menjadi penyebab utama kematian di negara-negara Asia (Lina & Jannah, 2019; Nuralifah dkk., 2019).

Penemuan obat hiperlipidemia terus berkembang. Lini terapi utama agen hipolipidemik mencakup golongan statin, fibrat, resin, nikotinic, dan ezetimibe (Erwinanto dkk., 2017). Selain itu, hiperlipidemia juga dapat diatasi menggunakan beberapa tanaman obat. Beberapa publikasi sebelumnya melibatkan ekstrak daun karamunting, daun afrika, teh putih, daun ceremai, daun notika, akar rami, dan propolis (Anggraeni dkk., 2021; Ardiani, 2017; Dahlia dkk., 2017; Dewi dkk., 2018; Nuralifah dkk., 2019; Sutejo dkk., 2016; Wardani dkk., 2016).

Asam propionat merupakan salah satu *Short-chain fatty acids* atau SCFA terbanyak dan teridentifikasi sebagai penghambat 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (Bush & Milligan, 1971). SCFA diserap vena porta, kemudian dimetabolisme oleh hati, sehingga SCFA dapat mempengaruhi metabolisme lipid di hati (Demigné dkk., 1995). Induksi 500 mg asam propionat yang diberikan selama 8 minggu dapat menurunkan kolesterol LDL hingga 99,1 mg/dl (Haghikia dkk., 2022). Induksi asam propionat 4% selama 12 minggu, menurunkan kadar kolesterol hingga 60 mg/dl (Bueld dkk., 1996). Induksi sebanyak 60 mg/kg selama 16 hari, asam propionat menurunkan kolesterol hingga 74 mg/dl (Hall dkk., 1984).

Hiperlipidemia beresiko tinggi terhadap kematian. Upaya penemuan obat hiperlipidemia masih terus berlangsung. Asam propionat teridentifikasi sebagai salah satu agen dengan kemampuan hipolipidemik. Berdasarkan latar

belakang tersebut penelitian ini harus dilaksanakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati pengaruh asam propionat pada kadar lipid mencit BALB/c. Sehingga diharapkan temuan yang diperoleh dapat menjadi pengetahuan baru.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh induksi asam propionat terhadap indeks lipid mencit?
2. Bagaimana efektivitas asam propionat terhadap indeks lipid mencit?

C. Tujuan

1. Untuk mengetahui pengaruh induksi asam propionat terhadap indeks lipid mencit.
2. Untuk mengetahui efektivitas asam propionat terhadap indeks lipid mencit.

D. Manfaat

1. Landasan bagi peneliti selanjutnya dalam penggunaan asam propionat pada ruang lingkup farmakologi.
2. Pembuktian efektivitas asam propionat sebagai senyawa antihiperlipidemia.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian-penelitian sebelumnya yang membedakan dengan penelitian yang dilakukan oleh penulis dapat dilihat pada tabel berikut!

No.	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Hasil Penelitian	Perbedaan
1.	(Haghikia dkk., 2022)	Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism	Asam propionat mengurangi total darah dan LDL kadar kolesterol.	Metode penelitian, Parameter penelitian
2.	(Bueld dkk., 1996)	Effects of propionic acid and pravastatin on HMG-CoA reductase activity in relation to forestomach lesions in the rat	Penelitian ini telah mengungkapkan bahwa asam propionat memiliki efek menurunkan kolesterol serum namun tidak signifikan dibandingkan kelompok kontrol dan mungkin tidak mempengaruhi HMG-CoA reduktase	Metode penelitian, hewan uji
3.	(Demigné dkk., 1995)	Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes	propionat dapat mewakili penghambat sintesis lipid yang efektif ketika asetat merupakan sumber utama asetil-KoA	Metode penelitian, hewan uji

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Teori Masalah

1. Standar Lipid Mencit

Penginduksian pakan tinggi lemak pada mencit jantan, selama 21 hari kadar lipid mencit mengalami peningkatan hingga 292,6 mg/dl (Lina & Jannah, 2019). Pemodelan hewan uji hiperlipidemia yang dilakukan selama 5 minggu mengalami peningkatan kadar lipid dengan rentang 275,6 - 357 mg/dl (Dewi dkk., 2018). Pemberian pakan tinggi lemak berupa kuning telur puyuh, lemak kambing, dan minyak jelantah dengan perbandingan 3:2:5, dapat meningkatkan kadar lipid hingga 146,67 mg/dl (Ardiani, 2017).

Model hewan uji hiperlipidemia yang dilakukan selama 21 hari mengalami peningkatan kadar lipid mencapai 226,25 mg/dl (Puspitasari dkk., 2015). Pemodelan hiperlipidemia selama 14 hari yang dilakukan pada hewan uji dengan pakan tinggi lemak berupa campuran kuning telur puyuh, minyak jelantah, dan lemak sapi dapat meningkatkan kadar lipid pada rentang 128 - 141,80 mg/dl (Gunawan dkk., 2018).

Penelitian yang dilakukan selama 21 hari menghasilkan peningkatan kadar lipid mencapai 340 mg/dl pada hewan uji yang diinduksi dengan pakan tinggi lemak dan PTU (Untari & Pramukantoro, 2020). Pemodelan hamster hiperlipidemia yang dilakukan selama 6 minggu terbukti meningkat kolesterol total, trigliserida dan LDL sebesar 3,86-, 3,32- dan 2,94 kali lipat (X.-Y. Li dkk., 2015).

Menurut Erni dkk (2014), kadar kolesterol yang normal pada mencit diantara 40 hingga 130 mg/dL dan jika kadar kolesterol melebihi rentang 40-130 mg/dL, disebut sebagai hiperkolesterolemia. Menurut Rosida dkk (2018), kadar kolesterol normal pada mencit berkisar 26-82,4 mg/dL dan

jika kadar kolesterol melebihi kadar normal maka dapat dikategorikan kadar hiperkolesterolemia.

2. Mencit sebagai Hewan Uji

Mencit merupakan hewan nokturnal yang memiliki penglihatan kurang baik, dan mengandalkan kumisnya sebagai alat navigasi pada lingkungan sekitar (Mutiarahmi dkk., 2021). Keunggulan dibandingkan model hewan yang lebih besar, seperti biaya yang relatif rendah, masa kehamilan yang singkat, dan kemampuan untuk memanipulasi genetik, ukurannya yang kecil memudahkan dalam memfasilitasi tempat tinggal dan pemeliharaan, umumnya memiliki sifat pemarah dan penurut, banyak informasi mengenai anatominya, genetika, biologi, dan fisiologi, adanya kemungkinan untuk membiakkan tikus yang dimanipulasi secara genetik dan tikus yang memiliki mutasi spontan (Hickman dkk., 2017; Lerman dkk., 2019). Dikarenakan tubuhnya yang kecil, dalam prosedur pembedahan secara teknis menjadi lebih sulit, dan terbatasnya jumlah sampel yang tersedia, terutama plasma dan urin (Lerman dkk., 2019). Perbedaan utama model mencit dari manusia adalah tidak adanya cholesteryl ester transport protein (CETP), enzim kunci yang terlibat dalam transpor kolesterol plasma yang mentransfer cholesteryl ester (CE) dari HDL ke lipoprotein yang mengandung apoB seperti LDL dan VLDL (Yin dkk., 2012)

Mencit telah banyak digunakan dalam penelitian sebagai hewan uji dalam pemodelan penyakit manusia dengan tujuan untuk menemukan perawatan atau penyembuhan dari penyakit tersebut. Salah satu contohnya adalah mencit diabetes yang merupakan mencit rekayasa yang umumnya digunakan dalam pengembangan agen antidiabetes (Putra dkk., 2022). Hal ini dikarenakan mencit merupakan mamalia dengan sistem organ yang sangat mirip dengan sistem organ pada manusia dalam hal bentuk, struktur, dan fisiologi (Hickman dkk., 2017).

Tabel 1. Rangkuman Jenis Mencit yang Digunakan dalam Penelitian (Hickman dkk., 2017)

Model	Generasi	Penggunaan	Contoh
Inbred Strain	20 atau lebih berurutan generasi dari saudara perempuan atau keturunan induk perkawinan	Studi yang membutuhkan identik hewan secara genetis	BALB/c, C3H, C57BL/6, CBA, DBA/2, C57BL/10, AKR, A, 129, SJL
Outbred Stocks	Perkawinan yang disengaja dengan hewan yang tidak memiliki hubungan.	Studi yang membutuhkan kekuatan keturunan	Swiss Webster, CD-1, ICR
Mutan Spontan	Strain yang dimiliki telah dibesarkan untuk melestarikan fenotipikal karakteristik yang disebabkan oleh spontan mutasi genetik	Studi tentang proses penyakit yang berhubungan dengan spontan mutasi	Athymic nude, nonobese diabetic (NOD)
Mencit Rekayasa Genetik/Knock-in/Knock-out	Mencit yang gennya telah dihidupkan atau mati	Studi yang berusaha untuk mengidentifikasi efek dari gen tertentu	
Transgenic	Gen mencit dari yang tidak berhubungan spesies telah dimasukkan ke dalam genom	Studi yang membutuhkan model tikus penyakit manusia dan toksikologi	

3. Pemodelan Mencit Dislipidemia

a. Kuning Telur

Makanan hiperlipidemia menggunakan kuning telur ayam mentah dan larutan PTU selama 28 hari dapat meningkatkan kadar kolesterol total hingga 120 mg/dl (Sagay dkk., 2019). Pemodelan hewan uji hiperlipidemia mencit menggunakan 1 ml kuning telur dan pakan standar selama 5 minggu dapat meningkatkan kadar lipid dengan rata-rata 149,16 mg/dl (Ismawati dkk., 2012). Model hewan uji hiperlipidemia mencit yang diberikan pakan diet tinggi lemak kuning telur sebanyak 1 kali sehari selama 14 hari juga mengalami peningkatan kadar kolesterol, dengan rata-rata kadar kolesterol naik dari 87,64 mg/dl menjadi 172,4 mg/dl (Rumtal dkk., 2019).

b. Minyak Jelantah

Minyak habis pakai merupakan asam lemak trans yang mengandung gugus peroksida dan radikal bebas (Puspasari dkk., 2016). Selain

meningkatkan kadar LDL, minyak habis pakai dapat menurunkan kadar HDL secara bersamaan. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya, yang menggunakan minyak jelantah 27 kali pakai dan mengalami peningkatan kadar kolesterol sebanyak 25% dari kelompok kontrol (Sutejo & Dewi, 2012). Minyak jelantah 50% dari berat makanan standar dapat meningkatkan trigliserida dan profil lemak darah (kolesterol total, HDL-Kol, Non HDI-Kol dan rasio Kol.Tot/HDL-Kol) secara bermakna dibandingkan dengan diet tinggi minyak sawit segar (Sastri, 2015). Hasil studi lainnya menggunakan minyak jelantah dengan pemakaian sebanyak 5 kali selama 2 minggu, menghasilkan peningkatan kadar kolesterol pada tikus namun tidak signifikan (Zaki dkk., 2016). Studi eksperimen lain menggunakan minyak habis pakai dengan 6-8 kali penggunaan, penelitian dilakukan selama 8 minggu dan terbukti meningkatkan kadar kolesterol total pada tikus secara signifikan (CS Shastry dkk., 2011). Minyak jelantah dengan frekuensi penggorengan sebanyak 5x dapat meningkatkan kadar lipid mencapai 147 mg/dL selama 2 pekan (Santoso dkk., 2023).

c. Lemak Sapi

Lemak sapi dapat digunakan untuk pemodelan hiperlipidemia pada hewan uji selama 14 hari dapat meningkatkan kadar kolesterol hingga 168,33 mg/dl dengan pemberian 1 kg lemak sapi dicampur dengan 4 kg pakan standar dan 4 butir telur (Oktavia dkk., 2018). Penelitian dari (Majid dkk., 2019) memberikan induksi lemak sapi 100 gr dicampur dengan 100 ml air dan 2 gr tween 80 selama 7 hari dan meningkatkan kadar kolesterol total pada hewan uji hingga 72,96 mg/dl.

d. Lemak Babi

Pakan tinggi lemak yang terdiri dari campuran kuning telur puyuh, minyak babi dan minyak jelantah yang dilakukan selama 14 hari dengan dosis pemberian 2 kali sebanyak 0,5 ml perhari dapat meningkatkan kadar kolesterol dengan rerata kenaikan mencapai 25,08% (Anggraeni dkk., 2021)). 3 gr lemak babi yang diberikan selama 14 hari terbukti

dapat meningkatkan kadar lemak darah hewan uji mencapai 199 mg/dl (Tjodi dkk., 2021).

e. Propiltiourasil

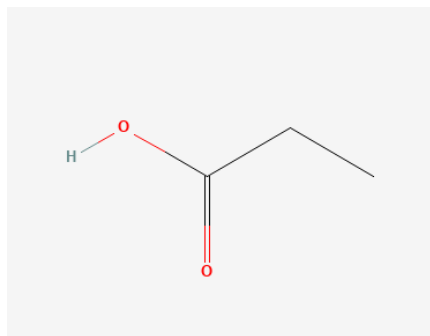
Propiltiourasil (PTU) sebagai sebagai obat hipotiroid meningkatkan kadar kolesterol total dengan menghambat pembentukan hormon tiroid yang ikut ambil peran meningkatkan ambilan kolesterol oleh reseptor LDL di hati serta meningkatkan aktivitas HDL (Marpaung dkk., 2015). Suspensi PTU 0,01% dengan kombinasi pakan tinggi lemak meningkatkan kadar kolesterol < 100 mg/dl pada seluruh hewan uji selama 2 minggu (Marpaung dkk., 2015).

f. Telur Puyuh

Kuning telur puyuh yang mengandung kolesterol sebesar 2138,17 mg/100 g (Nuralifah dkk., 2019). Induksi hiperlipidemia dengan mencampurkan 10 mL kuning telur puyuh dan 1,8 mg/kgBB propiltiourasil dapat meningkatkan kadar kolesterol hewan uji mencapai < 200 mg/dl (Nuralifah dkk., 2019). Penginduksian telur puyuh dan minyak babi dengan perbandingan 1:1 dapat meningkatkan kadar kolesterol hewan uji mencapai 163,8 mg/dl dalam waktu 21 hari (Tindage dkk., 2021).

4. Agen hypolipidemia

a. Asam propionat



Gambar 1. Struktur Kimia Asam Propionat (PubChem, 2022)

Asam propionat merupakan senyawa yang termasuk dalam golongan asam alkanoat dengan tiga rantai karbon. Unsur penyusunnya berupa C, H, O. Senyawa ini berwujud cair, tidak berwarna, memiliki bau sedikit menyengat dan tengik, sedikit asam seperti keju (PubChem, 2022). Penyebutannya beragam; chromium propionate, ethylformic acid, lithium propanoate, Monoprop, potassium propionate, propionic acid, propionic acid, zinc salt, zinc propionate.

Asam propionat merupakan bahan kimia yang banyak digunakan sebagai pengawet pakan ternak dan makanan untuk konsumsi manusia. Asam propionat mudah larut dalam air, larut dalam etanol dan eter, sedikit larut dalam kloroform. Senyawa ini memiliki titik didih 141.1°C dan titik leleh -21°C (PubChem, 2022). Pemberian dengan rute oral pada dosis 500 mg asam propionat dapat menurunkan kadar lipid selama 8 minggu (Haghikia dkk., 2022). Menurut pedoman EU (European Food Safety Authority, E281: natrium propionat) dosis maksimum 3 g/kg diperbolehkan tanpa risiko toksisitas (Brauckmann dkk., 2022).

Dalam penggunaan suatu zat tentunya perlu diketahui status keamanannya, agar terhindar dari efek berbahaya yang dapat ditimbulkan. Untuk mendeteksi efek toksisitas akut maka dapat menggunakan nilai LD50. Lethal Dosis atau LD50 adalah dosis yang secara statistik dapat membunuh 50% dari hewan percobaan (Sulastra dkk., 2020). LD50 dengan dosis 625 mg/kg pada penelitian sebelumnya mengakibatkan kejang-kejang, pingsan, hiperpnea, dan berhenti nafas sekitar 1-2 menit pada mencit (Orö & Wretlind, 1961). Domba betina dewasa yang diberi iv infus propionat, mengalami ekskresi kalium ginjal (Rabinowitz dkk., 1984).

Toksisitas asam propionat adalah menyebabkan asam urat organik yang sering muncul selama periode neonatus bersama dengan kelesuan, makan yang buruk, dan muntah (Afaf dkk., 2013). Asam propionat meningkatkan aktivitas LD serum dan stres oksidatif melalui induksi penipisan glutathione dan peningkatan peroksidasi lipid yang signifikan

(Afaf dkk., 2013). Asam propionat tidak mempengaruhi kadar kalsium atau kalium tetapi menyebabkan penipisan natrium. Kadar urea secara dramatis meningkat dalam serum tikus yang diberi asam propionate (Afaf dkk., 2013). Asam propionat dapat menghambat enzim 3-hidroksi-3-metilglutanil Co-A (Bush & Milligan, 1971). Reduktase dari HMG-CoA akan menjadi asam mevalonat yang merupakan bahan baku dalam sintesis kolesterol (Anggraini dkk., 2019).

Ditemukan bahwa kandungan asam propionat saling berhubungan positif dengan fenotipe gangguan metabolisme lipid (Mokale dkk., 2011). Hal ini didukung dengan hasil penelitian (G. Li dkk., 2014), asam propionat meningkatkan tingkat lipolisis pada adiposit 3T3-L1. Lipolisis adalah proses pembakaran lemak yang tersimpan dalam sel lemak tubuh (Maulana, 2018). Proses ini dilakukan untuk mengurangi kadar kolesterol.

b. Statin

Statin merupakan pilihan pertama dalam pengobatan penurunan kolesterol darah dalam terapi dislipidemia dan pencegahan primer serta sekunder penyakit kardiovaskular aterosklerosis (Desai dkk., 2014). Statin juga disebut sebagai HMG-coA reductase inhibitors, yang bekerja dalam menekan sintesis kolesterol di hati, sehingga secara tidak langsung golongan statin menurunkan sintesa VLDL di hati dan kadar trigliserid dan kadar kolesterol-HDL dapat meningkat (Rampengan, 2015). Sediaan statin yang saat ini tersedia dipasaran adalah: simvastatin 5 -80 mg, atorvastatin 10-80 mg, rosuvastatin 5-40 mg, pravastatin 10-80 mg, fluvastatin 20-40 mg (80 mg extended release), lovastatin 10- 40 mg (10-60 mg extended release) dan pitavastatin 1-4 mg (Saragih, 2020).

Tabel 2. Intensitas berbagai jenis dan dosis statin terhadap penurunan konsentrasi kolesterol LDL (Erwinanto dkk., 2017).

Terapi statin intensitas tinggi	Terapi statin intensitas menengah	Terapi statin intensitas rendah
Dosis harian menurunkan kolesterol LDL rata-rata sebesar kurang lebih $\geq 50\%$	Dosis harian menurunkan kolesterol LDL rata-rata sebesar kurang lebih 30% hingga $< 50\%$	Dosis harian menurunkan kolesterol LDL rata-rata sebesar $< 30\%$
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg 2x sehari Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

Simvastatin merupakan produk utama golongan statin yang memiliki khasiat utama sebagai antihiperlipidemia dan antikolesterol (Aulia & Sopyan, 2016). Selain menurunkan kadar lipid, golongan statin juga mempunyai peranan penting dalam mereduksi kolesterol sebagai antioksidan, antitumor, antiinflamasi, immunomodulator, antifungi dan agen pembentuk tulang (Aulia & Sopyan, 2016). Simvastatin menghambat 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reduktase, yang mengkatalisis proses konversi HMG-CoA menjadi mevalonate, ini merupakan proses pertama pembentukan kolesterol di dalam tubuh (Desager & Horsmans, 1996; Lennernäs & Fager, 1997). Dosis awal pemberian obat adalah sebesar 5-10 mg/hari, dengan dosis maksimal 40 mg/hari (Tandraini dkk., 2020).

c. Asam Fibrat

Fibrat merupakan agonis dari PPAR- α . Dengan adanya reseptor ini, fibrat menurunkan regulasi gen apoC-III serta meningkatkan regulasi gen apoA-I dan A-II. Sehingga fibrat dapat meningkatkan aktivitas LPL yang menyebabkan penurunan trigliserid plasma dan peningkatan kolesterol-HDL (Erwinanto dkk., 2017; Rampengan, 2015). Golongan

ini menghasilkan penurunan pada LDL (sekitar 10%), peningkatan HDL (sekitar 10%) serta menyebabkan penurunan bermakna pada trigliserida plasma sekitar 30% (Sari Asih dkk., 2021). Terdapat empat jenis terapi pada golongan asam fibrat yaitu gemfibrozil, bezafibrat, ciprofibrat, dan fenofibrat (Rampengan, 2015).

d. Resin Penukar Anion

Resin penukar anion bekerja dengan mengikat asam empedu di usus sehingga menghambat sirkulasi enterohepatik dari asam empedu dan meningkatkan perubahan kolesterol menjadi asam empedu di hati. Contoh obat resin penukar anion adalah kolestiramin dan kolestipol. Efek samping dari golongan ini adalah saluran pencernaan yang menonjol, hal ini dikarenakan resin penukar anion tidak diabsorpsia. Selain itu resin penukar anion dapat memperburuk peningkatan kadar trigliseridemia.

e. Asam Nikotinic

Asam nikotinic bekerja melalui 3 jalur yaitu menekan pelepasan asam lemak dari jaringan lemak, menurunkan sintesis trigliserid di hati, dan menekan katabolisme ApoA-I, sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL, trigliserid, kadar kolesterol-LDL kecil padat, dan menaikkan kadar kolesterol-HDL (Rampengan, 2015). Pada tahun 1998, FDA menyetujui penggunaan asam nikotinat lepas lambat, yang disebut Niaspan. Efek samping yang tersering ditemukan yaitu rasa hangat, kemerahan, gatal dan mati rasa/tingling atau juga disebut sebagai *flushing*.

f. Ezetimibe

Ezetimibe merupakan obat penurun kolesterol yang relatif baru dan mulai dipasarkan pada 2003 dengan mekanisme kerja yang berbeda dengan penurun lainnya, yaitu dengan menghambat absorpsi kolesterol di dinding usus tepatnya di brush border usus dan bilier (Simatupang,

2007). Obat golongan ezetimibe dapat menimbulkan efek samping, yaitu sakit kepala, nyeri tenggorokan, dan pilek (Mahardhika dkk., 2022). Dosis ezetimibe yang direkomendasikan adalah 10 mg/hari dan harus digunakan bersama dengan golongan statin, namun jika mengalami keadaan tidak toleran terhadap statin maka ezetimibe dapat digunakan secara tunggal (Erwinanto dkk., 2017). Dalam laporan meta-analisis uji klinis acak, terapi tunggal ezetimibe dapat menurunkan kadar kolesterol LDL sekitar 19% (Pandor dkk., 2009).

5. Metode Pengukuran Lipid

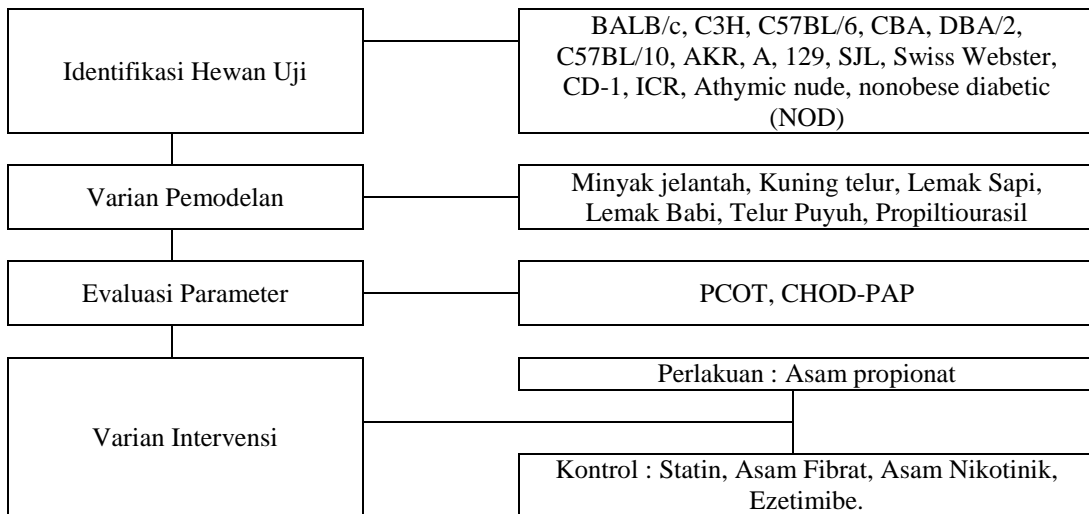
a. Metode CHOD-PAP (Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantipyrine Phenol)

Metode CHOD-PAP merupakan metode yang mempelajari kolesterol total dengan cara menentukan bilangan oksidasinya yang dihidrolisis secara enzimatis. Indikator quinonemine terdiri dari hidrogen peroksida dan 4-14 aminoantipirin dengan adanya fenol dan peroksida. Sampel yang digunakan dapat berupa sampel serum atau plasma, bukan sampel darah kapiler, sehingga diperlukan sampel darah yang banyak dan membutuhkan waktu yang lama untuk prosesnya.

b. Metode POCT (Point of Care Testing)

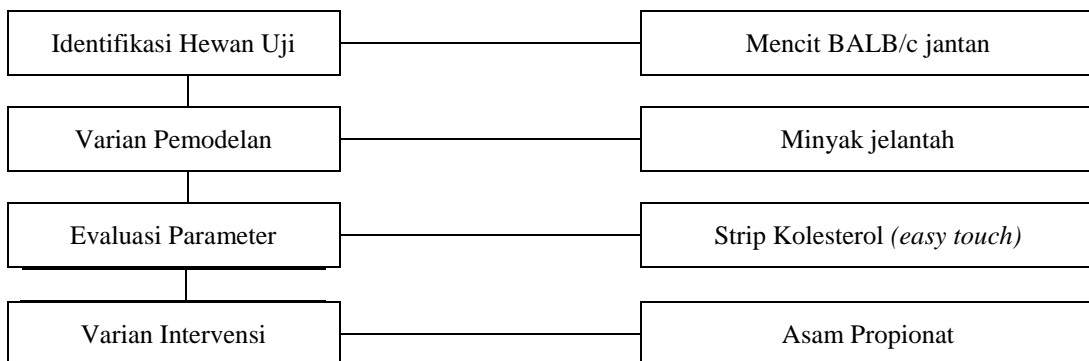
Metode POCT merupakan metode uji laboratorium sederhana dengan bantuan alat meter. Metode ini hanya dirancang untuk sampel darah kapiler, bukan untuk sampel plasma dan serum. Penggunaan metode POCT karena hasilnya relatif singkat dan harganya terjangkau. Alat ini juga hanya membutuhkan sedikit sampel darah, sehingga digunakan sampel darah kapiler. Pengujian kolesterol total dengan metode POCT membutuhkan kolesterol total, strip tes, lanset, dan klik otomatis. Meteran ini menggunakan detektor elektrokimia yang dilapisi dengan enzim oksidase kolesterol pada membran strip.

B. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka teori penelitian

C. Kerangka Konsep



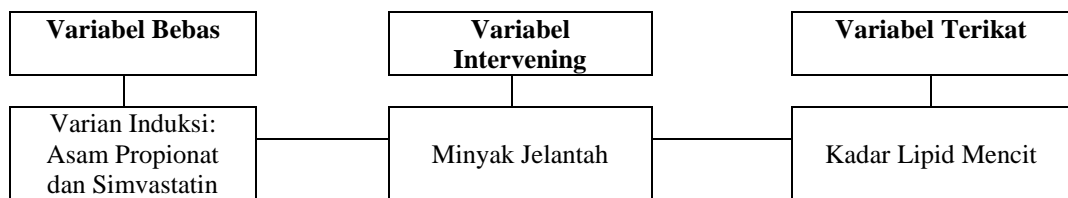
Gambar 3. Kerangka konsep penelitian

BAB III METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental di laboratorium menggunakan asam propionat yang diinduksi pada mencit Balb/c jantan hiperlipidemia. Pengukuran kadar lipid dilakukan sebelum dan sesudah diinduksi asam propionat, hal ini dilakukan untuk membandingkan selisih antara kadar lipid sebelum dan sesudah perlakuan. Desain *Pretest – Posttest* merupakan desain yang digunakan dalam penelitian ini, dilakukan dalam pengukuran kadar lipid sebelum dan sesudah diberikan perlakuan.

B. Variabel Penelitian



Gambar 4. Variabel Penelitian

C. Definisi Operasional

1. Asam propionat merupakan zat yang digunakan sebagai penurun kadar lipid.
2. Mencit merupakan mencit strain balb/c berkelamin jantan dengan berumur 6 - 8 minggu dan dengan berat badan 20 - 40 gram.
3. Indeks lipid mencakup normolipidemia dengan nilai <130 mg/dL dan hiperlipidemia dengan nilai >130 mg/dL.

D. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Magelang. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Juni-Juli 2023.

E. Kriteria Hewan Uji & Minyak Jelantah

1. Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan mencit Balb/c berkelamin jantan, dan berumur 6-8 minggu dengan berat badan lebih kurang 20 – 40 gram, yang

diperoleh dari Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penelitian ini menggunakan 12 ekor mencit Balb/c yang dibagi menjadi 3 kelompok. Sehingga dalam satu kelompok terdiri dari 4 ekor mencit utama.

2. Minyak Jelantah

Pemodelan hewan dilakukan menggunakan minyak jelantah yang digunakan untuk menggoreng *fried chicken* dengan frekuensi penggorengan kurang lebih 117x. Dosis pemberian minyak jelantah pada mencit adalah 0,2 ml/20 grBB.

F. Alat dan Bahan

1. Alat

No	Alat	Spesifikasi	Jumlah	Justifikasi Fungsi
1.	Timbangan Analitik	<i>Ohaus Pioneer</i> ® Ketelitian 0,001 gr. Kapasitas 320 gr	1	Untuk menimbang berat badan hewan uji
2.	Sonde oral		3	Alat induksi
3.	Set kandang mencit		3	Sebagai tempat tinggal hewan uji
4.	Mortir dan stamper		1	Untuk menggerus tablet simvastatin
5.	Spidol		1	Untuk alat penandaan hewan uji
6.	Kolesterol meter	<i>Easy Touch</i> ®	2	Untuk mengukur kadar kolesterol total hewan uji
7.	Kaki tiga		1	Penyangga Erlenmeyer
8.	Pembakar Bunsen		1	Memanaskan air untuk melarutkan Na-CMC
9.	Erlenmeyer	50 ml	2	Melarutkan Na-CMC dan simvastatin

2. Bahan

No	Bahan	Spesifikasi	Jumlah	Justifikasi Fungsi
1.	Simvastatin	Tablet 10 mg	1 strip	Intervensi obat
2.	Pakan standar		Secukupnya	Pakan hewan uji
3.	Handsocon	Sensi	50 pasang	Alat pelindung diri
4.	Syringe	1 ml	92 buah	Alat untuk menginduksi minyak jelantah
5.	Minyak jelantah	Digunakan 10 kali penggorengan	Secukupnya	Induksi hiperkolesterolemia
6.	Na-CMC		40 gr	Pelarut simvastatin
7.	Aquades		400 ml	Pelarut Na-CMC
8.	Strip tes kolesterol	<i>Easy Touch</i> ®	260 Strip	Alat ukur kolesterol
9.	Blood lancet		30 buah	Alat untuk mengambil sampel darah
10.	Asam propionat		5 mg	Sediaan intervensi

G. Cara Kerja

1. Aklimatisasi hewan uji
 - a) Hewan uji diadaptasikan pada lingkungan sekitar selama 7 hari
 - b) Kemudian hewan uji dibagi dalam 3 kandang dan setiap kandang berisi 4 ekor hewan uji
 - c) Selanjutnya dilakukan penandaan pada hewan uji pada bagian pangkal ekor menggunakan spidol
2. Fase pemodelan
 - a) Pada hari ke-0 hewan uji ditimbang dan diukur kadar lipid darah sebelum diberi induksi minyak jelantah.
 - b) Dari hasil penimbangan kemudian dilakukan perhitungan dosis induksi yang akan diberikan
 - c) Induksi dilakukan selama 20 hari dan pengukuran kadar kolesterol darah selama masa induksi dilakukan pada hari ke-0, hari ke-7, hari ke-10, dan hari ke-20.
3. Fase intervensi
 - a) Pada hari ke-21 kelompok 1 mulai diberi asam propionat, kelompok 2 hanya diberi pakan standar, dan kelompok 3 diberi simvastatin selama 4 hari.
 - b) Pengukuran kadar lipid dilakukan setiap hari.

Tabel 3. Skema Induksi Pemodelan Hiperlipidemia dan Intervensi Antihiperlipidemia

Kelompok	Pemodelan Hiperlipidemia (Hari ke-1 hingga ke-20)	Perlakuan Antihiperlipidemia (Hari ke-21 hingga ke 24)
1	Minyak Jelantah 0,2 ml/20 grBB	Asam propionat 500 mg/KgBB
2		Pakan standar
3		Simvastatin 0,026 mg/20 gr BB Hewan Uji

H. Simulasi Perhitungan Dosis

1. Perhitungan dosis asam propionat

Dosis asam propionat yang digunakan adalah 500 mg/KgBB. Dosis tersebut dikonversi dari dosis manusia ke mencit, sehingga dosis yang diberikan pada mencit adalah :

$$0,0026 \times 500 \text{ mg} = 1,3 \text{ mg}/20 \text{ grBB}$$

2. Perhitungan dosis simvastatin

Dosis simvastatin yang diberikan sebesar 10 mg. Kemudian faktor konversi dari dosis manusia (70 kg) ke mencit (20 gr) adalah 0,0026. Sehingga dosis simvastatin yang diberikan pada mencit adalah :

$$0,0026 \times 10 \text{ mg} = 0,026 \text{ mg}/20 \text{ gr BB hewan Uji}$$

3. Perhitungan dosis simvastatin dalam larutan stok

Simvastatin dibuat dalam sediaan larutan stok 30 ml, maka jumlah larutan stok yang harus diambil agar sesuai dosis yaitu :

$$\frac{0,026}{10} \times 30 \text{ ml} = 0,078 \text{ ml}$$

Pembuatan larutan stok simvastatin dengan dosis 0,026/20 grBB mencit dilakukan dengan cara menumbuk tablet simvastatin, kemudian ditimbang sebanyak 0,026 mg dan dilarutkan dalam 30 ml Na CMC. Setiap pemberian perlakuan simvastatin, diambil sebanyak 0,078 ml dari larutan stok.

I. Analisis dan Penyajian Data

1. Analisis Data

Data dimasukkan dan diolah menggunakan *software microsoft excel* untuk mengetahui standar deviasi setiap kelompok perlakuan hewan uji. Untuk mengetahui perbedaan penurunan kadar lipid pada tiap kelompok setelah dilakukan perlakuan secara statistik, maka diuji menggunakan uji *Mann-Whitney*.

2. Penyajian Data

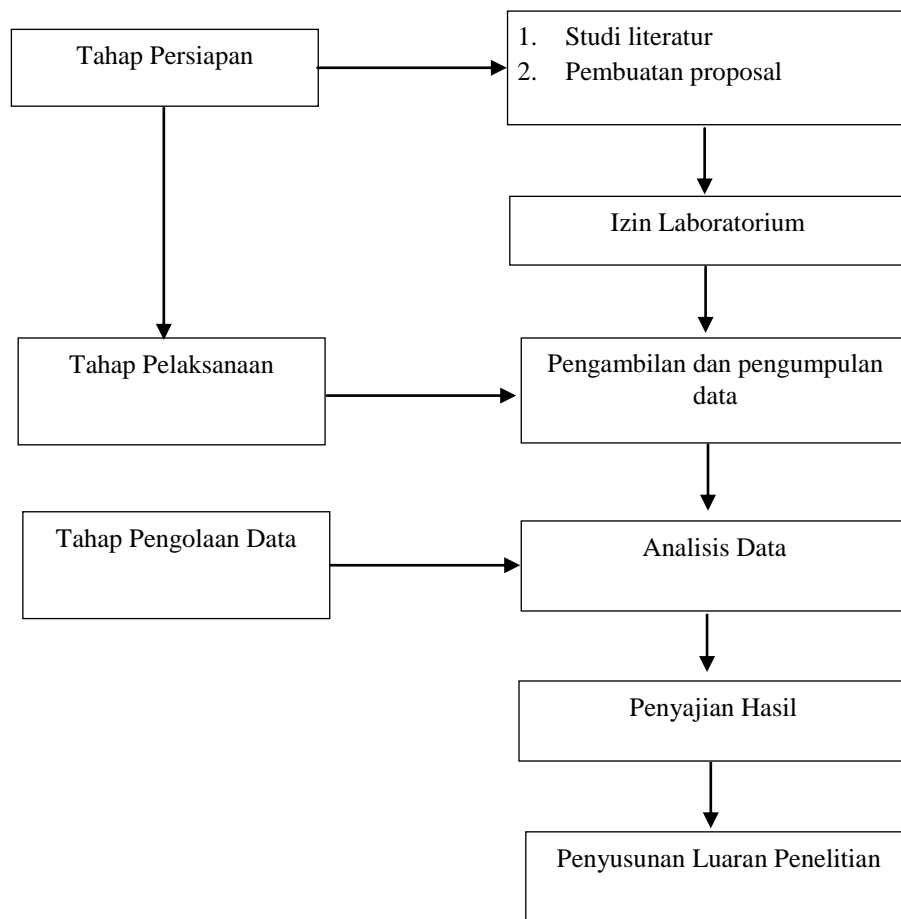
Hasil disajikan dalam bentuk grafik yang menampilkan hasil pengukuran kadar kolesterol darah dan berat badan hewan uji selama masa

induksi pemodelan hiperkolesterolemia dan masa intervensi obat antikolesterol.



Gambar 5. skema penyajian hasil pengukuran kadar kolesterol hewan uji selama masa induksi dan intervensi

J. Jalannya Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa, pemberian asam propionat dengan dosis 500 mg/KgBB berpengaruh dalam penurunan indeks kadar lipid pada hewan uji. Dibuktikan dengan adanya penurunan kadar kolesterol dari 131,3 mg/dL menjadi 100 mg/dL. Selain itu asam propionat menunjukkan adanya efek signifikan menurunkan indeks lipid mencit Balb/c dibandingkan dengan pemberian simvastatin. Hal ini dibuktikan dari hasil analisis statistik uji *Man-Whitney* yang menghasilkan nilai $p < 0,05$ yaitu 0,025.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh asam propionat terhadap kadar lipid menggunakan metode yang berbeda.
2. Perlu dilakukan uji yang menyeluruh, meliputi pemeriksaan HDL kolesterol, LDL Kolesterol dan Trigliserida.

DAFTAR PUSTAKA

- Afaf, E. A., Ghada, A. S., & Abeer, A. D. (2013). Neuroprotective effect of creatine against propionic acid toxicity in neuroblastoma SH-SY5Y cells in culture. *African Journal of Biotechnology*, *12*(31), 4925–4935. <https://doi.org/10.5897/AJB12.2880>
- Al-Lahham, S. H., Peppelenbosch, M. P., Roelofsen, H., Vonk, R. J., & Venema, K. (2010). Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1801*(11), 1175–1183. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.07.007>
- Anggraeni, L. N., Fakhruddin, F., & Irawan, Y. (2021). PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) TERHADAP KADAR KOLESTEROL DAN TRIGLISERIDA PADA MENCIT PUTIH HIPERLIPIDEMIA. *Jurnal Borneo Cendekia*, *5*(1), 96–104. <https://doi.org/10.54411/jbc.v5i1.229>
- Anggraini, D., Abdurahman, M. S. A., & Sandy, N. S. S. (2019). *K for K (Kelor for anti-Kolesterol: Kajian Mengenai Konsumsi Daun Kelor sebagai Penghambat Sintesis Kolesterol dalam Upaya Pencegahan Batu Empedu)*. *1*(1), 7.
- Ardiani, R. (2017). Efek Antikolesterol Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina* Del.) Pada Tikus. *Jurnal Penelitian Pendidikan MIPA*, *2*(1), 153–158.
- Aulia, S. S., & Sopyan, I. (2016). PENETAPAN KADAR SIMVASTATIN MENGGUNAKAN KROMATORAFI CAIR KINERJA TINGGI (KCKT) :REVIEW. *Farmaka*, *14*(4), 70–78.
- Brauckmann, V., Nambiar, S., Potthoff, A., Hoxtermann, S., Wach, J., Kayser, A., Tiemann, C., Schuppe, A. K., Brockmeyer, N. H., & Skaletz-Rorowski, A. (2022). Influence of dietary supplementation of short-chain fatty acid sodium propionate in people living with HIV (PLHIV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *36*, 881–889.
- Bueld, J. E., Bannenberg, G., & Netter, K. J. (1996). Effects of Propionic Acid and Pravastatin on HMG-CoA Reductase Activity in Relation to Forestomach Lesions in the Rat. *Pharmacology & Toxicology*, *78*(4), 229–234. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1996.tb00210.x>
- Bush, R. S., & Milligan, L. P. (1971). STUDY OF THE MECHANISM OF INHIBITION OF KETOGENESIS BY PROPIONATE IN BOVINE LIVER. *Canadian Journal of Animal Science*, *51*(1), 121–127. <https://doi.org/10.4141/cjas71-016>
- CS Shastri, Ambalal, P. N., Himanshu, J., & J., A. B. (2011). EVALUATION OF EFFECT OF REUSED EDIBLE OILS ON VITAL ORGANS OF WISTAR RATS. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, *01*(04), 10–15. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1703532>

- Dahlia, D., Pangkahila, W. I., Aman, I. G. M., Pangkahila, J. A., Suryadhi, N. T., & Iswari, I. S. (2017). Ekstrak Teh Putih (*Camellia sinensis*) Oral Mencegah Dislipidemia pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diberi Diet Tinggi Lemak. *E-JURNAL Indonesia Journal of Anti Aging Medicine*, *1*(1), 17–24.
- Demigné, C., Morand, C., Levrat, M.-A., Besson, C., Moundras, C., & Rémésy, C. (1995). Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes. *British Journal of Nutrition*, *74*(2), 209–219. <https://doi.org/10.1079/BJN19950124>
- Desager, J.-P., & Horsmans, Y. (1996). Clinical Pharmacokinetics of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors: *Clinical Pharmacokinetics*, *31*(5), 348–371. <https://doi.org/10.2165/00003088-199631050-00003>
- Desai, C. S., Martin, S. S., & Blumenthal, R. S. (2014). Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ*, *349*(jul17 11), g3743–g3743. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3743>
- Dewi, N. P., Kristianto, A., & Tandi, J. (2018). *UJI EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN CEREMAI TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL TIKUS PUTIH JANTAN*.
- Erni, Mu'nisa, A., & Arsal, A. F. (2014). Pengaruh Pemberian Minyak Mandar Yang Ditambahkan Bubuk Daun Sukun (*Arthocarpus Altilis*) Terhadap Kadar Kolesterol Pada Mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Bionature*, *15*(2), 90–96.
- Erwinanto, Santoso, A., Putranto, J. N. E., Tedjasukmana, P., Sukmawan, R., Suryawan, R., Rifqi, S., & Kasiman, S. (2017). *Panduan Tata Laksana Dislipidemia*. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Gunawan, H., Sitorus, P., & Rosidah, R. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Herba Poguntano (*Picria FelTerrae* Lour.) Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Jantan Dislipidemia. *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, *1*(1), 230–236. <https://doi.org/10.32734/tm.v1i1.81>
- Haghikia, A., Zimmermann, F., Schumann, P., Jasina, A., Roessler, J., Schmidt, D., Heinze, P., Kaisler, J., Nageswaran, V., Aigner, A., Ceglarek, U., Cineus, R., Hegazy, A. N., van der Vorst, E. P. C., Döring, Y., Strauch, C. M., Nemet, I., Tremaroli, V., Dwibedi, C., ... Landmesser, U. (2022). Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism. *European Heart Journal*, *43*(6), 518–533. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab644>
- Hall, I. H., Chapman, J. M., Voorstad, P. J., & Cocolas, G. H. (1984). Hypolipidemic Activity of 3-N-(1',8'-Naphthalimido)propionic Acid in Rodents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *73*(7), 956–961. <https://doi.org/10.1002/jps.2600730724>
- Hashary, A. R., Ibrahim, I., & Patma, C. (2022). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb) Terhadap Kolesterol Mencit (*mus musculus*). *Jurnal Novem Medika Farmas*, *1*(1), 1–8.

- Hickman, D. L., Johnson, J., Vemulapalli, T. H., Crisler, J. R., & Shepherd, R. (2017). Commonly Used Animal Models. Dalam *Principles of Animal Research* (hlm. 117–175). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802151-4.00007-4>
- Ismawati, I., Asni, E., & Hamidy, M. Y. (2012). Pengaruh Air Perasan Umbi Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L.) terhadap Malondialdehid (MDA) Plasma Mencit yang diinduksi Hiperkolesterolemia. *Jurnal Natur Indonesia*, *14*(1), 150. <https://doi.org/10.31258/jnat.14.1.150-154>
- Kusuma Wardani, N. A., Sarinastiti, D. I., & Indriani, P. T. (2020). PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA MENCIT JANTAN PUTIH OLEH CINCAU KULIT BUAH NAGA MERAH. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, *8*(2), 68–74. <https://doi.org/10.21776/ub.jpa.2020.008.02.2>
- Lennernäs, H., & Fager, G. (1997). Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of the HMG-CoA Reductase Inhibitors: Similarities and Differences. *Clinical Pharmacokinetics*, *32*(5), 403–425. <https://doi.org/10.2165/00003088-199732050-00005>
- Lerman, L. O., Kurtz, T. W., Touyz, R. M., Ellison, D. H., Chade, A. R., Crowley, S. D., Mattson, D. L., Mullins, J. J., Osborn, J., Eirin, A., Reckelhoff, J. F., Iadecola, C., Coffman, T. M., & on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension and Council on Clinical Cardiology. (2019). Animal Models of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, *73*(6), 87–120. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000090>
- Li, G., Yao, W., & Jiang, H. (2014). Short-Chain Fatty Acids Enhance Adipocyte Differentiation in the Stromal Vascular Fraction of Porcine Adipose Tissue. *The Journal of Nutrition*, *144*(12), 1887–1895. <https://doi.org/10.3945/jn.114.198531>
- Li, X.-Y., Zhao, Z.-X., Huang, M., Feng, R., He, C.-Y., Ma, C., Luo, S.-H., Fu, J., Wen, B.-Y., Ren, L., Shou, J.-W., Guo, F., Chen, Y., Gao, X., Wang, Y., & Jiang, J.-D. (2015). Effect of Berberine on promoting the excretion of cholesterol in high-fat diet-induced hyperlipidemic hamsters. *Journal of Translational Medicine*, *13*(1), 278. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0629-3>
- Lina, R. N., & Jannah, S. N. (2019). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Bugenvil (*Bougenvillea Spectabilis*) terhadap Penurunan Kadar Kolestrol Total Mencit Yang di Induksi Pakan Tinggi Lemak. *Biomedika*, *12*(2), 121–131. <https://doi.org/10.31001/biomedika.v12i2.601>
- Mahardhika, G. P., Andriane, Y., & Risanti, R. (2022). Teh Hijau (*Camellia sinensis*) dapat Menurunkan Profil Lipid pada Pasien Dislipidemia: Kajian Pustaka. *Medical Science*, *2*(1).
- Majid, N. C., Simanjuntak, P., & Suwarno, T. (2019). Uji Aktivitas Anti Hiperlipidemia Minyak Ikan Gindara (*Lepidocybium flavobrunneum*) Pada Tikus Putih Jantan Dewasa Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, *18*(3), 77–81. <https://doi.org/10.33221/jikes.v18i3.386>

- Marpaung, M. P. S., Rusli, R., & Fitriani, V. Y. (2015). EFEK PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL EKSTRAK ETANOL BUAH OYONG. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 147–154. <https://doi.org/10.25026/mpc.v1i1.20>
- Maulana, R. (2018). Rancang Bangun Sistem Kendali Pola Hidup Sehat dengan Metode Intermittent Fasting. *jurnal INSYIPRO*, 5.
- Mokale, S. N., Elgire, R. D., Sakle, N., & Shinde, D. B. (2011). Synthesis, hypolipidemic and hypoglycemic activity of some novel 2-(4-(2-substituted aminothiazole-4-yl) phenoxy)-2-methyl propanoic acid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(2), 682–685. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.12.011>
- Mutia, S., Fauziah, & Thomy, Z. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Andong (*Cordyline fruticosa* (L.) A. Chev) Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia. *Jurnal Bioleuser*, 2(2), 29–35.
- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. (2021). USE OF MICE AS EXPERIMENTAL ANIMALS IN LABORATORIES THAT REFER TO THE PRINCIPLES OF ANIMAL WELFARE: A LITERATURE REVIEW. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(1), 134–145. <https://doi.org/10.19087/imv.2020.10.1.134>
- Nuralifah, N., Wahyuni, W., Parawansah, P., & Dwi Shintia, U. (2019). Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Notika (*Arcboldiodendron calosericeum* Kobuski) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v2i1.2704>
- Oktavia, S., Eriadi, A., & Valdis, S. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kejibeling (*Strobilanthes Crispa Blume*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Dan LDL Mencit Putih Kantan Hiperkolesterolemia. 10(2).
- Orö, L., & Wretlind, A. (1961). Pharmacological Effects of Fatty Acids, Triolein and Cottonseed Oil. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 18(2), 141–152. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1961.tb00323.x>
- Pandor, A., Ara, R. M., Tumur, I., Wilkinson, A. J., Paisley, S., Duenas, A., Durrington, P. N., & Chilcott, J. (2009). Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Internal Medicine*, 265(5), 568–580. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x>
- PubChem. (2022). *Propionic Acid* [National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information]. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1032#section=Information-Sources>
- Puspasari, A. F., Agustini, S. M., & Illahika, A. P. (2016). Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabra L.*) Terhadap Profil Lipid Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan yang Diinduksi Minyak Jelantah. *Saintika Medika*, 12(1), 49. <https://doi.org/10.22219/sm.v12i1.5260>

- Puspitasari, H. P., Fitrianiingsih, S. P., & Mulqie, L. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Jamur Kuping Hitam terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Mencit Swiss Webster Jantan. *Prosiding Penelitian Sivitas Akademik Unisba (Kesehatan dan Farmasi) 2015*, 192–198.
- Putra, D. Y. S., Santoso, S. B., & Lutfiyati, H. (2022). The Weight Performance Stability of Mice on Modeling Obesity-Associated Hyperglycemia Induced by Dextrose Monohydrate. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*, 11(2), 169–173. <https://doi.org/10.14421/biomedich.2022.112.169-173>
- Rabinowitz, L., Sarason, R. L., Tanasovich, C., Mendel, V. E., & Brockman, R. P. (1984). Effects of glucagon, insulin, propionate, acetate, and HCO₃ on K excretion in sheep. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 246(2), R197–R204. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1984.246.2.R197>
- Rampengan, S. H. (2015). MENINGKATKAN KOLESTEROL HDL Paradigma baru dalam pencegahan penyakit kardiovaskular. *JURNAL BIOMEDIK (JBM)*, 7(2). <https://doi.org/10.35790/jbm.7.2.2015.9324>
- Rosida, R., Rosetyowati, D. A., & Inawati, Y. (2018). AKTIVITAS EKSTRAK KULIT PISANG (MUSA ACUMINATA) TERHADAP PENURUNAN KOLESTEROL TOTAL DARAH MENCIT HIPERKOLESTEROLEMIA. *Seminar Nasional Biologi dan Pendidikan Biologi UKSW 2018*, 142–145.
- Rumtal, H., Ngitung, R., & A. Mu'nisa, A. M. (2019). Pengaruh Pemberian Tepung Tempe terhadap Kadar Kolesterol Total Darah Mencit (Mus musculus) Hiperkolesterol. *bionature*, 20(2), 116. <https://doi.org/10.35580/bionature.v20i2.11281>
- Sagay, S., Simbala, H. E. I., & De Queljoe, E. (2019). UJI AKTIVITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA EKSTRAK ETANOL BUAH PINANG YAKI (Areca vestiaria) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR (Rattus norvegicus) YANG DIINDUKSI PAKAN HIPERLIPIDEMIA. *PHARMACON*, 8(2), 442. <https://doi.org/10.35799/pha.8.2019.29311>
- Santoso, S. B., Hapsari, W. S., & Setyowati, R. (2023). MODELING OF MICE AS TEST ANIMALS FOR A PRECLINICAL STUDY OF HYPOLIPIDEMIC AGENTS. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, 09(02), 185–192. <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v9i2.8463>
- Saragih, A. D. (2020). Terapi Dislipidemia untuk Mencegah Resiko Penyakit Jantung Koroner. *Indonesian Journal of Nursing and Health Sciences*, 1(1), 15–24. <https://doi.org/10.37287/ijnhs.v1i1.223>
- Sari Asih, R., Alifiar, I., Purwanday, Y., & Program Studi Farmasi STIKes Bakti Tunas Husada. (2021). PENGARUH KRONOFARMAKOLOGI TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN TRIGLISERIDA DALAM DARAH PASIEN PENGGUNA OBAT GOLONGAN STATIN DAN FIBRAT. *JFL: Jurnal Farmasi Lampung*, 9(2), 78–83. <https://doi.org/10.37090/jfl.v9i2.335>
- Sastri, S. (2015). PERBEDAAN PENGARUH DIET TINGGI MINYAK SAWIT SEGAR DENGAN MINYAK JELANTAH TERHADAP LEMAK DAN

- TNF- α DARAH TIKUS. *Majalah Kedokteran Andalas*, 34(1), 70. <https://doi.org/10.22338/mka.v34.i1.p70-78.2010>
- Simatupang, A. (2007). Ezetimibe, Golongan Baru Penurun Kolesterol. *Majalah Kedokteran UKI*, 31–37.
- Sulastra, C. S., Khaerati, K. K. K., & Ihwan. (2020). TOKSISITAS AKUT DAN LETHAL DOSIS (LD50) EKSTRAK ETANOL UWI BANGGAI UNGU (*Dioscorea alata* L.) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(1), 10–14. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v6i1.715>
- Sutejo, I. R., & Dewi, R. (2012). Kerusakan Sel Hati dan Peningkatkan Kolesterol Serum Mencit Akibat Pemberian Minyak Goreng Bekas Pakai. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 8(1).
- Sutejo, I. R., Nurqistan, H. D., Rasyada, I., Yuniasih, N. N., Yuniar, A., & Ramadhani, R. (2016). RAMI (*Boehmeria nivea*) MENURUNKAN KADAR KOLESTEROL TIKUS YANG DIOVARIEKTOMI. *LSP-Jurnal Ilmiah Dosen*.
- Tandrani, C., Wahid, R. A. H., & Marfu'ah, N. (2020). PENGARUH EKSTRAK METANOL BIJI OKRA (*Abelmoschus esculantus* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL DARAH MENCIT HIPERKOLESTEROLEMIA. *Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 4(1), 1–8. <https://doi.org/10.21111/pharmasipha.v4i1.3951>
- Tindage, D. P., Dewi, R., & Manalu, J. L. (2021). TEH HIJAU DAN TEH HITAM MAMPU MENURUNKAN KADAR KOLESTEROL LDL HEWAN COBA MODEL HIPERLIPIDEMIA. *Damianus Journal of Medicine*, 20(1), 40–45. <https://doi.org/10.25170/djm.v20i1.1224>
- Tjodi, A., Killay, A., & Unitly, A. J. A. (2021). Efek Antikolesterol Sirup Sirih Cina Pada Tikus *Rattus norvegicus* Model Hiperkolesterolemia. . . *September*, 2.
- Untari, M. K., & Pramukantoro, G. E. (2020). Aktivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Daun Stevia Rebaudiana Bertoni Pada Tikus Putih Jantan. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 2(1), 11–20. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v2i1.2700>
- Wardani, C. S., Budirahardjo, R., & Yuwono, B. (2016). Sidestream Cigarette Smoke. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4(3), 540–546.
- Widhiantara, I. G., Permatasari, A. A. A. P., Siswanto, F. M., & Dewi, N. P. E. S. (2018). EKSTRAK DAUN SEMBUNG (*Blumea balsamifera*) MEMPERBAIKI HISTOLOGI TESTIS TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI PAKAN TINGGI LEMAK. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, 5(2), 111–118. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v5i2.2868>
- Yin, W., Carballo-Jane, E., McLaren, D. G., Mendoza, V. H., Gagen, K., Geoghagen, N. S., McNamara, L. A., Gorski, J. N., Eiermann, G. J., Petrov, A., Wolff, M., Tong, X., Wilsie, L. C., Akiyama, T. E., Chen, J., Thankappan, A., Xue, J., Ping, X., Andrews, G., ... Strack, A. M. (2012). Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia. *Journal of Lipid Research*, 53(1), 51–65. <https://doi.org/10.1194/jlr.M019927>

Zaki, I., Johan, A., & W, N. S. (2016). Pengaruh Pemberian Jus Mangga terhadap Profil Lipid dan Malondialdehyde pada Tikus yang Diberi Minyak Jelantah. *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*, 3(2), 108–115. <https://doi.org/10.14710/jgi.3.2.108-115>