

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KACANG KENARI (*Canarium indica*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL TIKUS (*Rattus norvegicus L*) HIPERGLIKEMIK**

**Disusun dan diajukan oleh**

**RESKI PEBRIANI**

**K012181035**



**PROGRAM PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KACANG KENARI  
(*Canarium indica*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL  
TOTAL TIKUS (*Rattus norvegicus L*) HIPERGLIKEMIK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

**Program Studi**

Kesehatan Masyarakat

Disusun dan diajukan oleh

**RESKI PEBRIANI**

**Kepada**

**PROGRAM PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KACANG KENARI  
(Canarium indica) TERHADAP KADAR TOTAL TIKUS  
(Rattus norvegicus L) HIPERGLIKEMIK**

Disusun dan diajukan oleh

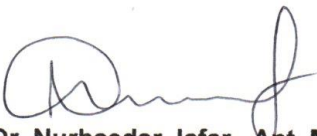
**RESKI PEBRIANI**  
K012181035

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin pada tanggal 11 Januari 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



**Dr. Nurhaedar Jafar., Apt.,M.Kes**  
NIP. 19641234 199002 2 001



**Dr. Wahiduddin, SKM.,M.KM**  
NIP. 19760407 200501 1 004



Dekan Fakultas,

**Dr. Aminuddin Syam, SKM.,M.Kes.,M.Med.Ed**  
NIP. 19670617 199903 1 001

Ketua Program Studi,



**Prof. Dr. Masni, Apt.,MSPH.**  
NIP. 19590605 198601 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Reski Pebriani  
NIM : K012181035  
Program studi : Kesehatan Masyarakat  
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahawa karya tulissan saya berjudul :

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Kacang Kenari (*Canarium indica*)  
Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus  
(*Rattus norvegicus*) Hiperglikemik**

adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

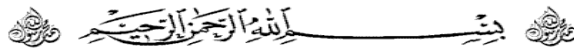
Makassar, Januari 2021

Yang menyatakan



Reski Pebriani

## PRAKATA



Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan **Tesis dengan judul** adalah “**Pengaruh Pemberian Ekstrak Kacang Kenari (*Canarium indica*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus (*Rattus norvegicus L*) Hiperglikemik**” yang disusun guna memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan syarat dalam memperoleh gelar magister kesehatan masyarakat (M.K.M) pada Fakultas Kesehatan Masyarakat Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Dalam penulisan tesis ini terdapat berbagai macam hambatan dan tantangan, namun semuanya dapat teratasi dengan penuh kesabaran dan keikhlasan serta bantuan, bimbingan, kritikan dan saran dari berbagai pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini jauh dari kata sempurna, sehingga penulis sangat mengharapkan kritikan dan saran yang membangun demi kesempurnaan tulisan ini.

Selanjutnya penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagi pihak yang turut membantu dan penyelesaian penelitian ini. Terimakasih kepada kedua orangtua penulis **Hj. Sitti Sarlina, S.Pd** dan **H. Ambo Masse, S.Pd** serta suami dan anak penulis **Syahrul, S.Gz** dan **Muhammad Al-Fatih Abrisam S** atas cinta, kasih sayang, dukungan, motivasi dan doa'anya yang menghantarkan penulis hingga sampai ke tahap ini.

Ucapan terima kasih dari lubuk hati yang dalam penulis haturkan kepada Ibu **Dr. Nurhaedar Jafar, Apt., M.Kes** sebagai Ketua Komisi Penasihat dan Bapak **Dr. Wahiduddin, SKM., M.Kes** sebagai Anggota Komisi Penasihat yang senantiasa memberikan arahan, dorongan dan bimbingan selama proses penyusunan tesis ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dewan penguji yang terhormat atas masukan, saran dan koreksinya dalam pembuatan tesis ini yakni, Ibu **Dr. Healthy Hidayanty, SKM., M.Kes**, Bapak **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS** dan Ibu **Prof. Dr. A. Ummu Salmah, SKM., M.Sc** Semoga apa yang diberikan akan dibalas oleh yang maha kuasa dengan limpahan rahmat dan karuniaNya.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya penulis sampaikan pula pada:

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin.
2. Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin Dr. Aminuddin Syam, SKM, M.Kes., M.Med.Ed selaku Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
3. Dr. Masni, Apt., MSPH selaku Ketua Program Studi S2 Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
4. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Kesehatan Masyarakat, terkhusus kepada seluruh dosen Departemen Jurusan Gizi, yang telah memberikan ilmu pengetahuan yang sangat berharga selama penulis mengikuti pendidikan di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.

5. Kak Sri dan seluruh staf pegawai FKM Unhas atas segala arahan dan bantuan yang diberikan selama penulis mengikuti pendidikan terkhusus kepada staf jurusan Gizi atas segala bantuannya dalam pengurusan administrasi penulis.
6. Kak Dani (partner penelitian penulis) Kak Cia, adek Jauhari, dan Anwar laboran dan asisten laboran dari biofarmasi) yang telah bekerja sama membantu dalam proses intervensi dan pengumpulan data selama saya melakukan penelitian.
7. Teman-teman kelas D dan Teman-teman jurusan Gizi angkatan 2018 Pascasarjana FKM Unhas atas segala saran, kritik, doa dan dukungannya selama ini.

Semoga pihak yang membantu dalam penulisan Tugas Akhir mendapatkan pahala oleh Allah SWT. Semoga Tugas Akhir ini bermanfaat bagi semua pihak yang berkenan membacanya dan mempelajarinya.

Makassar, Desember 2020

Penulis

## ABSTRAK

**RESKI PEBRIANI.** *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kacang Kenari Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Tikus Hiperglikemik.* (Dibimbing oleh **Nurhaedar Jafar** dan **Wahiduddin**)

Kelainan metabolisme lipid disebabkan hiperglikemia ditandai kenaikan kadar kolesterol total disebut hiperlipidemia. Makanan yang mengandung antioksidan dapat dijadikan sebagai pangan alternatif untuk menurunkan kadar kolesterol total misalnya kacang kenari. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak kacang kenari (*Canarium indica*) terhadap kadar kolesterol total tikus galur wistar (*Rattus norvegicus L*) hiperglikemik.

Eksperimen dengan rancangan *Pre- Post-test kontrol design*. Sampel penelitian ini 28 ekor tikus diinduksi aloksan sehingga hiperglikemik. Hewan uji dibagi empat kelompok terdiri atas tujuh: kontrol negatif (Na CMC 1%), kontrol positif (metformin 150 mg/Kg BB), kelompok ekstrak kacang kenari 300mg/Kg BB (0,06g/200gr BB), dan ekstrak 600mg/Kg BB (0,12/200g BB). Intervensi ekstrak kacang kenari diberikan selama 21 hari. Analisis menggunakan spss dengan uji paired t-test dan anova.

Penurunan signifikan semua kelompok sesudah pemberian dengan nilai ( $p < 0,05$ ). Ada perbedaan signifikan terhadap penurunan kadar kolesterol total antar kelompok dengan nilai  $p = 0,037$ . Uji post-hoc terdapat perbedaan penurunan kadar kolesterol total antara (kelompok ekstrak 300, Na CMC 1%, dan metformin), (kelompok ekstrak 600 dengan Na CMC 1%) nilai  $p < 0,05$ , dan tidak terdapat perbedaan antara kelompok ekstrak 600 dengan kelompok metformin nilai  $p > 0,05$ . Kadar kolesterol total pada tikus hiperglikemik diinduksi aloksan dapat mengalami penurunan selama 21 hari dengan intervensi ekstrak kacang kenari 300 dan 600 mg/kg BB, sedangkan ekstrak kacang kenari dosis 600 mg/kg BB mempunyai efektifitas sama dengan metformin. Direkomendasikan menganalisis uji antioksidan secara kuantitatif, makronutrien dan mikronutrien pada ekstrak kacang kenari.

**Kata kunci:** Ekstrak Kacang Kenari (*Canarium indica*), Hiperglikemik, Kadar kolesterol, Rat, Aloksan

18/12/2020





## ABSTRACT

**RESKI PEBRIANI.** *The Effect of Extract Canarian Nuts on Reduction of Total Cholesterol Levels of Hyperglycemic Rat.* (Supervised by **Nurhaedar Jafar** and **Wahiduddin**)

Lipid metabolism disorders caused by hyperglycemia characterized by increased levels of total cholesterol which is called hyperlipidemia. Foods that contain antioxidants can be used as an alternative food to lower total cholesterol levels, for example walnuts (*Canarium indica*). This study aims to determine the effect of walnut extract (*Canarium indica*) on the total cholesterol levels of hyperglycemic Wistar rats (*Rattus norvegicus* L).

Experimental research with pre-post-test control design. The samples in this study were 28 rats induced by alloxan to become hyperglycemic. The test animals were divided into four groups, each consisting of seven: negative control (Na CMC 1%), positive control (metformin 150 mg / KgBW), walnut extract group 300 mg / Kg BW (0.06g / 200gr BW), and extract 600 mg / Kg BW (0.12 / 200g BW). The intervention was given walnut extract for 21 days. This study used SPSS with paired t-test and ANOVA test.

A significant reduction in cholesterol levels in all groups after treatment ( $p < 0.05$ ). There was a significant difference in the reduction of total cholesterol levels between groups with a value of  $p = 0.037$ . The posthoc test showed a difference in the reduction in total cholesterol levels between the 300 extract group, 1% Na CMC, and metformin and the 600 extract group with 1% Na CMC  $p$ -value  $< 0.05$ , there was no difference between the 600 extract group and the metformin group.  $p > 0.05$ . Total cholesterol levels in hyperglycemic rats experienced a significant decrease after 21 days of intervention with walnut extract 300 and 600 mg/kg BW, but only walnut extract at a dose of 600 mg/kg BW had the same effectiveness as metformin. It is recommended to analyze quantitative antioxidant, macronutrient and micronutrient assays in walnut extract.

**Keywords:** *Canarium Indica* Extract, Hyperglycemic, Total Cholesterol Levels, Rat, Alloxan



## DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
PRAKATA.....	vi
ABSTRAK.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR ISTILAH.....	iv
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR LAMPIRAN .....	1
BAB I .....	2
PENDAHULUAN .....	2
A. Latar Belakang.....	2
B. Rumusan Masalah .....	9
C. Tujuan Penelitian .....	9
D. Manfaat Penelitian .....	10
BAB II .....	12
TINJAUAN PUSTAKA .....	12
A. Tinjauan Pustaka Tentang Hiperglikemik .....	12
B. Tinjauan Pustaka Tentang Profil Lipid .....	14
C. Tinjauan Tentang Kenari ( <i>Canarium indicum</i> ) .....	22
D. Hewan Uji .....	29
E. Kontrol Kualitas .....	33
F. Alokasi .....	36
G. Kerangka Pikir.....	37
H. Hipotesis Penelitian .....	42
I. Definisi Operasional .....	42
BAB III .....	44
METODE PENELITIAN .....	44
A. Jenis dan Desain Penelitian .....	44
B. Lokasi Penelitian.....	45

C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	45
D. Bahan dan Alat .....	48
E. Prosedur penelitian .....	49
F. Pengambilan Data .....	57
H. Analisis Penelitian.....	57
I. Kontrol Kualitas .....	57
J . Etika Penelitian pada Hewan Uji Coba.....	58
BAB IV.....	59
HASIL DAN PEMBAHASAN .....	59
BAB V.....	79
KESIMPULAN DAN SARAN.....	79
DAFTAR PUSTAKA.....	81
LAMPIRAN .....	88

## DAFTAR ISTILAH

Singkatan	Arti dan Keterangan
ADA	Amerika Diabetes Asosiation
ALT	Alanin Transsaminase
ATP	Adenosina trifosfat
AGEs	Advanced glycosilation ends product
BB	Berat Badan
FFA	Free Fatty Acid
GDP	Glukosa Darah Puasa
GPx	Glutathione peroxidase
GLUT	Glukosa Transporter
IRS	Insulin Receptor Substrate
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
IL-6	Interleukin-6
MCP-1	Monocyte Cheomoattractant Protein-1
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
JNK	Janus Kinase
NF- $\kappa\beta$	Faktor Transkrip Nucear Factor $\kappa\beta$
PRR	Pattern Recognition Reexptor
RAGE	Receptor For Advanced Glycation and Products
ROS	Reactive Oxygen Species
RNS	Reactive Nitrogen Species
PKC	Protein Kinase C
NADPH	Nicotinamide Adenin Dinucleotida Phosphate
Mg/dl	Miligram per desiliter
Mmol/L	Millimol per liter

LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
TLRs	Toll-Like Receptor
I-IFG	Isolated Impaired Fasting Glucose
I-IGT	Isolated impaired glucose tolerance
IDF	International Diabetes Federation
MDA	Malondialdehyde

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Komposisi Proximat Kacang Kenari .....	23
Tabel 2.2. Komposisi Asam Lemak Kacang Kenari.....	24
Tabel 2.3. Komposisi Asam Amino Kacang Kenari .....	26
Tabel 3.1. Dosis Konveksi Kacang Kenari .....	54
Tabel 4 1. Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Total (mg/dl).....	62
Tabel 4.2. Analisis Perubahan Kadar Kolesterol Total Tikus Hiperglikemik Pre dan Post Ekstrak Kacang Kenari Dosis 300 dan 600mg/Kg BB Tikus .....	63
Tabel 4.3. Rata-rata Kadar Kolesterol Total Pre dan Post Sebelum dan Setelah Intervensi antar kelompok .....	64

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori .....	39
Gambar 2.1. Kerangka Konsep.....	41
Gambar 3.1. Rancangan Penelitian.	44
Gambar 3.2. Pembuatan Serbuk Kacang Kenari	50
Gambar 4.1. Grafik Perubahan Kolesterol .	65
Gambar 4.2. Grafik Rerata Perubahan kolesterol pada kelompok kontrol dan perlakuan selama 3 minggu perlakuan.....	67

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis.....	88
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian .....	89
Lampiran 3. Hasil Olah Data.....	93
Lampiran 4. Master Tabel.....	101
Lampiran 5. Tabel Sintesa .....	102
Lampiran 6. Surat-Surat.....	123



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Diabetes melitus adalah suatu kondisi kronis yang terjadi ketika ada peningkatan kadar glukosa dalam darah karena tubuh tidak dapat menghasilkan hormon insulin apa pun atau cukup atau menggunakan insulin secara efektif (Blair, 2019). Insulin adalah hormon esensial yang diproduksi di kelenjar pankreas tubuh, dan mengangkut glukosa dari aliran darah ke sel-sel tubuh di mana glukosa diubah menjadi energi. Kurangnya insulin atau ketidakmampuan sel untuk merespon insulin menyebabkan tingginya kadar glukosa darah, atau hiperglikemia, yang merupakan ciri khas diabetes (International Diabetes Federation, 2017).

Hiperglikemia menyebabkan metabolisme karbohidrat dan lemak terganggu. Kelainan metabolisme lipid yang disebabkan hiperglikemia ditandai dengan perubahan pada profil lipid berupa kenaikan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida, kolesterol total dan penurunan kadar *Low Density Lipoprotein* (HDL) yang biasa disebut dengan Hiperlipidemia (Ladeska, Dwita and Febrina, 2017). Hiperlipidemia atau hiperkolesterolemia termasuk salah satu abnormalitas fraksi lipid dalam darah atau lebih dikenal dengan dislipidemia, keadaan ini terjadi akibat gangguan metabolisme lipoprotein yang sering disebut *lipid triad* yang terdiri dari peningkatan konsentrasi *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) atau trigliserida,

penurunan konsentrasi *High Density Lipoprotein* (HDL), dan terbentuknya *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang bersifat aterogenik (Widhiantara, 2017). Resistensi insulin yang memengaruhi metabolisme dalam tubuh dapat terjadi perubahan proses produksi dan pembuangan lipoprotein dalam plasma. Lipoprotein merupakan molekul yang terdiri dari protein dan lipid. Lipogenesis berkurang dan lipolisis meningkat diakibatkan terjadi penurunan efek insulin pada jaringan lemak (P. Liao *et al.*, 2015) Peningkatan fraksi lipid dalam plasma merupakan tanda dari kelainan metabolisme lipid akibat diabetes melitus yang disebut dengan *dyslipidemia* (Cífková and Kračovicchová, 2015).

Sekitar 422 juta orang dewasa di dunia menderita diabetes melitus (DM) dan diperkirakan akan terus meningkat (*World Health Organization*, 2016). Prevalensi diabetes melitus yang semakin meningkat merupakan ancaman bagi kesehatan masyarakat pada umumnya. Terdapat dua tipe diabetes melitus, yaitu diabetes tipe 1 yang umumnya diderita sejak kecil dan diabetes tipe 2 yang didapat setelah dewasa (RI, 2013).

Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF, 2019) sekitar 463,0 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun di seluruh dunia (9,3% dari semua orang dewasa dalam kelompok usia ini) menderita diabetes dan 79,4% tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Berdasarkan perkiraan 2019, pada tahun 2030 yang diproyeksikan 578,4 juta, dan pada tahun 2045, 700,2 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun, akan hidup dengan diabetes (*International Diabetes Federation*, 2019).

Semua tipe diabetes jumlahnya meningkat, khusus pada diabetes tipe 2 jumlahnya diperkirakan akan meningkat sebesar 55% pada tahun 2035 (Chan *et al.*, 2013). Diabetes melitus di Indonesia menempati urutan ke-7 sebagai negara dengan jumlah penderita DM terbanyak di dunia, yaitu dengan 10,7 juta penderita dan diperkirakan akan meningkat menjadi 13,7 juta pada tahun 2030 dan terus meningkat menjadi 16,6 juta penderita pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2019). Dislipidemia juga merupakan salah satu penyakit yang menduduki urutan nomor 1 dan 2 sebagai penyakit penyebab kematian di dunia. *The Centers for Disease Control and Prevention* Tahun 2014 melaporkan 70-97% individu dengan diabetes mengalami dislipidemia (Ebrahimi *et al.*, 2016) (Ha, Kwon and Kim, 2015).

Empat provinsi yang prevalensi diabetes tertinggi dan terdiagnosis oleh dokter adalah di DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%), dan Kalimantan Timur (2,3%). Pada tahun 2018 proporsi penduduk yang tinggal diperkotaan lebih banyak menderita diabetes melitus yaitu 1,9% jika dibandingkan dengan penduduk yang tinggal di pedesaan yang hanya 1,0%. Prevalensi diabetes melitus menurut konsensus perkeni 2015 diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia diatas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa. Dengan mengacu pada pola pertambahan penduduk, maka diperkirakan pada tahun 2030 nanti akan ada 194 juta penduduk yang berusia diatas 20 tahun mengalami diabetes melitus. (RI,

2013) Kementerian Kesehatan, 2018) (Mutmainna, 2019) (PERKENI, 2015).

Penyakit diabetes melitus adalah penyakit yang ditandai dengan hiperglikemik. Hiperglikemik adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Terjadinya hiperglikemia akut menginduksi terjadinya perubahan yang ditandai perubahan peningkatan OS(Oxidative Stres) dan penurunan GPX (antioksidan glutathione-peroxidase) (Savic-Radojevic *et al.*, 2015).

Terapi DM dapat dilakukan dengan pengobatan antidiabetes yaitu insulin dan obat hipoglikemik oral (OHO) yang terdiri dari golongan sulfonilurea, biguanida, meglitinida, tiazolidindion, dan inhibitor  $\alpha$  glukosidase. Sedangkan, terapi untuk penderita hiperlipidemia kebanyakan menggunakan obat-obat sintetik seperti golongan klofibrat dan statin. Pengobatan ini akan memerlukan biaya yang cukup tinggi karena obat-obat yang beredar di pasaran memiliki harga yang relatif mahal, dimana obat-obat tersebut akan di gunakan dalam jangka waktu yang relatif lama akibatnya biaya pengobatan akan menjadi semakin mahal dan tidak terjangkau terutama untuk penderita di negara-negara berkembang seperti Indonesia (Wijaya, 2019).

Meningkatnya penderita diabetes melitus dari tahun ke tahun yang disertai hiperglikemia dan hiperlipidemia memerlukan suatu langkah untuk mengatasinya. Pencegahan utama hiperlipidemia antara lain dengan upaya pengontrolan kadar kolesterol serum agar kadar kolesterol serum selalu

berada dalam batas normal, pengendalian berat badan, diet rendah kolesterol, olahraga teratur, dan terapi farmakologi dengan menggunakan obat-obatan hipolipidemia. Upaya yang dapat dilakukan untuk mengontrol kadar kolesterol serum agar selalu berada dalam batas normal adalah dengan mengonsumsi bahan makanan yang berpotensi menurunkan kadar kolesterol serum. Bahan makanan yang berpotensi dalam menurunkan kadar kolesterol serum adalah bahan makanan yang berasal dari kacang-kacangan. Hal ini dikarenakan adanya kandungan isoflavon dan polifenol yang merupakan jenis antioksidan di dalam kacang-kacangan yang berperan dalam menurunkan kadar kolesterol serum (Salim, Iswahyudi and Ilmiawan, 2013).

Efek polifenol dalam meningkatkan kesehatan tergantung pada jumlah yang dikonsumsi dalam makanan/ Selain itu, polifenol adalah zat yang aktif pada beberapa makanan, yang mengatur aktivitas spektrum luas reseptor sel, enzim dan ekspresi gen (McDougall, 2017). Hewan percobaan studi menunjukkan bahwa polifenol dalam kacang biasa memiliki sifat antioksidan dan memiliki berbagai aktivitas biologis termasuk anti-diabetes, anti-obesitas, anti-peradangan, antimikroba, antikanker, hepatoprotektif, kardioprotektif, nefroprotektif, neuroprotektif, dan osteoprotektif (Ganesan and Xu, 2017).

Kacang kenari (*Canarium indicum L.*) adalah salah satu tanaman asli Indonesia yang banyak dimanfaatkan sebagai bahan pangan. Kenari merupakan jenis kacang-kacangan yang bijinya memiliki kandungan

antioksidan dengan salah satu komponennya yaitu senyawa polifenol (Risnawati, Rais and Lahming, 2018). Kacang kenari memiliki senyawa antioksidan (polipenol, flavonoid, fenolik) dan sumber lemak terutama asam lemak omega yang berperan menurunkan stres oksidatif pada hyperglikemia (Djarkasih G.S.S., Nuraly E.J.N. and M.F., 2011; Aryaeian, Sedehi and Arablou, 2017). Asam lemak omega 3 merupakan asam lemak tidak jenuh yang dapat menurunkan kadar kolesterol darah dengan menghambat sintesa dan VLDL, sehingga produksi LDL pun akan berkurang. Penelitian mengenai daya antioksidan ekstrak etanol biji kenari (*Canarium indicum* L.) dengan metode DPPH (1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl) yang telah dihaluskan diekstraksi secara modifikasi maserasi menggunakan pelarut etanol 96% memiliki daya antioksidan dengan harga EC50 dari ekstrak etanol biji kenari yang diperoleh yaitu 10106,75 bpj (Limbono, 2013).

Spesis kacang kenari diketahui memiliki komposisi kimia dan bioaktif terutama kelompok asam lemak (asam oleat, asam linoleat, asam palmitoleat, asam palmitat, asam stearat, dan asam arachidat), dan kelompok senyawa antioksidan yaitu polipenol. Etnofarmakologis genus *canarium*, sp terdiri dari 8 genus yaitu *canarium odoniophyllum* & *patentinervium* (ditemukan di daerah serawak dan Malaysia), *canarium album* & *canarium pimela* (dibudidayakan di China), *canarium ovatum* (dibudidayakan di Philipphina), *canarium zeylanicum* (tanaman endemis Sri Lanka), *canarium schweinfurthi* (tanaman asli Afrika), dan *canarium indica*

(di Indonesia daerah Maluku, Sulawesi Utara dan Selatan) (Rahman *et al.*, 2019).

Mengonsumsi makanan yang mengandung senyawa antioksidan dan asam lemak tak jenuh mampu menjadi inhibitor amilase dan *glucosidase*, serta sebagai inhibitor penyerapan glukosa di usus oleh transporter glukosa yang tergantung oleh sodium (SGLT-1), mampu merangsang sekresi insulin dan mengurangi terjadinya output glukosa hepatic serta mampu menurunkan FFA yang mampu merangsang proses glukogenesis dan mengakibatkan resistensi insulin yang berada di liver serta otot, namun studi secara epidemiologi intervensi yang dilakukan terhadap manusia masih menunjukkan hasil yang tidak konsisten (Rudianto, 2011) (Kim, Keogh and Clifton, 2016).

Penelitian yang dilakukan pada tikus oleh Giovanny Azalia Gunawan di Surabaya dengan pemberian ekstrak dengan dosis 125 mg, 250mg dan 500mg/kg BB tikus selama 28 hari menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan 3 yaitu ekstrak kacang kenari dosis 500 mg/kgBB selama 28 hari yang berarti bahwa ada perbedaan yang bermakna rerata penurunan kolesterol total pada dosis tertentu (Giovany Asalia Gunawan, Sumarni Zakaria, 2017). Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan pada 24 tikus wistar oleh Mailoa (2019) dengan pemberian kacang kenari segar dan panggang dosis 0,9g, 1,8g dan 2,7g selama 4 minggu menunjukkan bahwa terapi kacang kenari segar dan pengobatan kacang

kenari panggang menunjukkan potensi dalam menyembuhkan hiperkolesterolemia dan meminimalkan disfungsi endotel (Mailoa *et al.*, 2019).

Berdasarkan fakta diatas dan melihat potensi kacang-kacangan, khususnya kacang kenari (*Canarium indicum L*) di Sulawesi Selatan khususnya di Kabupaten Selayar yang mengandung asam lemak tak jenuh dan senyawa antioksidan maka diperlukan pengkajian mengenai potensi kacang kenari terhadap kadar kolesterol total pada tikus dengan dosis 300 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB selama 3 minggu.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kacang kenari terhadap kadar kolesterol total pada tikus hiperglikemia.

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Adapun tujuan umum dari penelitian ini adalah ingin menilai pengaruh pemberian ekstrak kacang kenari terhadap kadar kolesterol total dan pada tikus hiperglikemia

### **2. Tujuan khusus**

- a. Untuk menilai kadar kolesterol total tikus hiperglikemik sebelum dan sesudah intervensi pemberian ekstrak kacang kenari (dosis 300 dan dosis 600 mg/Kg berat badan)



- b. Untuk menilai perbedaan kadar kolesterol total tikus hiperglikemik sebelum dan sesudah intervensi pemberian ekstrak kacang kenari (dosis 300 dan 600 mg/Kg berat badan) dibandingkan kontrol.

#### **D. Manfaat Penelitian**

##### **1. Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat teoritis sebagai berikut:

- a. Manfaat teoritis dari penelitian ini adalah dapat menjelaskan mekanisme penelitian terkait penurunan kadar kolesterol total pada tikus hiperglikemik yang diberi intervensi kacang kenari (*walnuts*).
- b. Secara teoritis hasil penelitian yang didapatkan pada tesis ini bisa menjadi landasan untuk penelitian tesis selanjutnya yang akan menyempurnakan penelitian sebelumnya. Manfaat akademik yang diperoleh berdasarkan hasil olah data yang sudah dipaparkan pada bab akhir yang membuktikan bahwa kacang kenari dapat menurunkan kadar kolesterol total.
- c. Penelitian yang dilakukan dalam ruang lingkup kesehatan seperti ini, tentunya bisa dimanfaatkan oleh mahasiswa kesehatan dari bidang ilmu lainnya. Terutama hasil akhir penelitian yang membantu mahasiswa dalam menemukan sumber informasi yang kredibel untuk karya tulisnya.

## 2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat praktis sebagai berikut:

- a. Penelitian ini dapat menambah literatur dan memperbanyak kajian ilmiah terhadap insitusi khususnya Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
- b. Penelitian ini dapat memberikan kontribusi kepada masyarakat untuk perbaikan pengelolaan kolesterol total, khususnya terapi diet pemberian kacang kenari.
- c. Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat bahwa pemakaian obat-obatan kimia dan komsumsi ekstrak kacang kenari memiliki fungsi yang hamper sama dalam hal menurunkan kadar kolesterol total.
- d. Penelitian ini dapat memberikan pengetahuan kepada masyarakat tentang manfaat kacang kenari.
- e. Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat bahwa kacang kenari yang pada umumnya digunakan menjadi salah satu bahan kue dapat di kembangkan menjadi makanan yang berperan dalam penurunan kadar kolesterol total.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Pustaka Tentang Hiperglikemik

Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit diabetes melitus (DM), meskipun juga mungkin didapatkan pada beberapa keadaan yang lain. Saat ini penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe-2 di berbagai penjuru dunia. Badan Kesehatan Dunia (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global (PERKENI, 2015).

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang disebabkan oleh sekresi insulin, kerja insulin, atau gabungan dari keduanya. Terjadinya hiperglikemia dalam waktu kronik akan memiliki dampak jangka panjang berupa disfungsi dan kegagalan berbagai organ tubuh apalagi ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (International Diabetes Federation, 2017).

Paramater terjadinya Diabetes melitus adalah *Isolated Impaired Fasting Glucose (I-IFG)*, *Isolated Impaired Glucose Tolerance (I-IGT)* , dan gabungan IFG-dan IGT (Dany *et al.*, 2017). Diabetes dapat didiagnosis berdasarkan kriteria glukosa plasma, baik nilai glukosa plasma puasa (FPG) atau nilai glukosa plasma 2 jam (GP 2 jam) selama tes toleransi

glukosa oral (OGTT) 75-g atau kriteria A1C. Secara umum, FPG, PG 2-jam selama 75-g OGTT, dan A1C sama-sama sesuai untuk pengujian diagnostik. Perlu dicatat bahwa tes tidak selalu mendeteksi diabetes pada orang yang sama (American Diabetes Association, 2019).

Dabetes melitus dapat terjadi karena gangguan metabolisme glukosa yang menimbulkan kurangnya produksi insulin. Kelenjar pankreas yang merupakan tempat produksi insulin memiliki kumpulan sel-sel alfa yang memproduksi hormon glukagon dan sel beta yang mengeluarkan hormon insulin. Hormon-hormon ini bekerja untuk menekan kadar glukosa darah (Schteingart, 2006). Hasil produksi insulin dari sel  $\beta$  yang ada di pankreas dimanfaatkan sebagai pembuka masuknya glukosa ke sel dengan perantara GLUT 4 yang ada di sel membran. Setelah itu glukosa yang ada pada sel tersebut dimetabolisme menjadi ATP. Jika produksi insulin kurang atau bahkan tidak ada maka glukosa tidak dapat masuk menuju ke dalam sel dan akan menempati aliran darah sehingga hiperglikemia terjadi (Soegondo and Purnamasari, 2010). Terjadinya defisiensi insulin dapat melalui 3 jalur yakni

- a. Pengaruh dari luar karena virus, zat kimia tertentu dapat mengakibatkan rusaknya sel-sel  $\beta$  pankreas
- b. Reseptor glukosa menurun di kelenjar pankreas
- c. Pada jaringan perifer terdapat kerusakan reseptor insulin (Manaf., 2009)

Upaya yang dilakukan untuk masalah diabetes melitus yang disarankan oleh ADA (*American Diabetes Association*) adalah secara farmakologi dan non farmakologi. Secara Farmakologi dengan pemberian metformin dan non farmakologi aktifitas fisik dan nutrisi. Untuk yang berisiko tinggi menderita diabetes melitus tipe 2 hal yang penting adalah mengurangi asupan kalori, namun ditemukan bukti baru ternyata kualitas lemak yang di konsumsi sangat penting terutama lemak tak jenuh, selain makanan yang memiliki lemak tak jenuh makanan yang kaya antioksidan seperti teh, kopi, dan kacang-kacangan juga mampu mengurangi risiko diabetes (Of and Care diabetes, 2010; Bajaj and Khan, 2014). Kacang-kacangan (kacang pohon dan kacang tanah) merupakan makanan yang padat nutrisi dimana kaya akan lemak tak jenuh dan senyawa bioaktif seperti protein nabati berkualitas tinggi, serta, mineral, tokoferol, pitosterol, dan senyawa antioksidan (Ros, 2010).

## **B. Tinjauan Pustaka Tentang Profil Lipid**

### **1. Definisi Lipid**

Lipid adalah kumpulan senyawa heterogen yang berkaitan karena sifat fisiknya dan kimianya. Kelompok ini memiliki sifat umum yang relatif tidak larut air dengan bentuk non polar (Mayes, pMayes, 2003). Lipid adalah asam lemak serta turunannya, lemak netral (trigliserida), fosfolipid serta senyawa terkait sterol. Fungsi lipid sebagai pemisah bagian seluler sel yang berasal dari lingkungan luar agar sel mampu menjalankan fungsinya sebagai unit kehidupan dan molekul

peyimpanan energi (Schaum, 2006).

## **2. Jenis Lipid**

Pada makanan terdapat senyawa dan tubuh mengklasifikasikannya sebagai lipid. Lipid terdiri dari trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol (Hall, 2007).

### **a. Trigliserida**

Trigliserida adalah asam organik hidrokarbon rantai panjang. Fungsinya sama dengan karbohidrat yang dipergunakan oleh tubuh yaitu sebagai penyedia energi pada berbagai proses metabolisme, dan sebagian kecil dipergunakan sebagai pembentuk membran sel dan fungsi sel (Hall, 2007). Emulsifikasi trigliserida dilakukan di usus halus oleh garam empedu, kemudian dicerna oleh lipase dan disekresikan oleh pankreas. Metabolisme trigliserida dengan cara menghidrolisisnya menjadi asam lemak dan 2- monoasilgliserol pada lumen usus. Asam lemak dari 2-monoasilgliserol didapatkan dari pencernaan, kemudian diserap oleh epitel usus dan diubah kembali menjadi trigliserida. Sel pada epitel usus membungkus trigliserida yang berasal dari lemak makanan diubah menjadi kilomikron dan disekresi melalui limfa dalam darah (Kenneth R Feingold, MD and Carl Grunfeld, MD, 2018).

### **b. Fosfolipid**

Asam lemak organik hidrokarbon rantai panjang. Fosfolipid digunakan untuk membran sel dan fungsi lain. Adapun fungsi

khususnya yaitu unsur penting dari lipoprotein pada darah, jika fosfolipid tidak ada maka dapat terjadi gangguan transportasi kolesterol serta lipid yang serius (Kenneth R Feingold, MD and Carl Grunfeld, MD, 2018).

c. Kolesterol

Kolesterol sebenarnya tidak mengandung asam lemak, namun inti sterolnya telah disintesis dari gugus molekul asam lemak, jadi sifat fisik dan kimia hampir sama dengan zat lipid lain. Sifat kolesterol adalah larut lemak namun tidak dapat larut dalam air. Secara spesifik kolesterol juga sebagai pembentuk ester dengan asam lemak/ Sekitar 70 persen kolesterol terdapat pada lipoprotein plasma dengan bentuk ester kolesterol (Hall, 2007). Peran kolesterol mampu menstabilkan lapis ganda fosfolipid pada membran.

Peran lainnya sebagai prekursor garam-garam empedu, senyawanya bersifat detergen dan berfungsi pada proses pencernaan serta penyerapan lemak, selain itu dapat juga menjadi prekursor hormon steroid yang mengatur metabolisme pertumbuhan dan reproduksi (Kenneth R Feingold, MD and Carl Grunfeld, MD, 2018). Pelarut lemak misalnya protein atau yang sering disebut apolipoprotein atau apoprotein yang digunakan untuk memalutkan lipid tersebut (Sudoyo.A.W, 2006).

Apoprotein atau biasa yang disebut dengan lipoprotein. Susunan lipoprotein terdiri dari kolesterol (bebas dan ester), trigliserida,

fosfolipid, dan apoprotein. Bentuk dari lipoprotein memiliki inti trigliserida dan kolesterol ester serta di kelilingi oleh fosfolipid dan kolesterol bebas dalam jumlah sedikit (Sudoyono.A.W, 2006). Terdapat beberapa enzim yang berpengaruh dalam pembentukan lipoprotein yaitu lipoprotein lipase, lecithin, cholesterol acyl transferase (LACT) serta hepatic triglyceride lipase (HTGL) (Murbawani, 2005).

Pada plasma darah terdapat lipoprotein terlarut dan sangat penting secara fisiologis dan untuk diagnosa klinis (Kenneth R Feingold, MD and Carl Grunfeld, MD, 2018)

a. Kilomikron

Lipoprotein dengan densitas rendah yang dihasilkan oleh sel epitel usus dan berisi trigliserida yang berasal dari makanan (lemak eksogen) disebut kilomikron. Kandungan kilomikron terdiri dari 9 % fosfolipid, 3% kolesterol, 1% apoprotein. Fungsi kilomikron adalah mengangkut trigliserida dalam darah. Ketika kilomikron telah kehilangan sebagian dari trigliserida maka akan membentuk kilomikron remnant (produk akhir degradasi kilomikron dalam sirkulasi). Kandungan kilomikron yang sudah kehilangan trigliseridanya maka yang tersisa adalah kolesterol ester, dan inilah yang akan dibawa ke hati.

b. VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*)

VLDL merupakan komponen plasma darah yang



mengandung trigliserida yang tinggi dengan konsentrasi kolestrol yang sedang (Hall, 2007). Golongan lipoprotein densitas terendah kedua adalah VLDL yang di produksi oleh hepar dan dibuat dari karbohidrat makanan serta berfungsi sebagai pengangkut trigliserida dalam darah.

Trigliserida dan VLDL pada kilomikron diabsorpsi oleh lipoprotein lipase, asam-asam lemak bebas lalu diserap di otot serta jaringan untuk dioksidasi menjadi CO<sub>2</sub> dan air untuk menghasilkan energi. Lipoprotein lipase mampu mengubah kilomikron menjadi sisa-sisa kilomikron serta merubah VLDL menjadi IDL (Intermediate density Lipoprotein) (Marks Dawn, 2000) (Kenneth R Feingold, MD and Carl Grunfeld, MD, 2018).

c. IDL (*Intermediate density Lipoprotein*)

IDL sebenarnya berasal VLDL dimana trigliseridanya telah dikeluarkan, dan menjadikan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid meningkat (Hall, 2007). IDL mengandung trigliserida relatif rendah dan akan diserap oleh hati dengan memproses endositosis yang diuraikan oleh lisosom. IDL juga mampu dirubah menjadi LDL dengan pencernaan trigliserida lebih lanjut. Edositosis LDL terjadi di perifer dan hati (Kenneth R Feingold, MD and Carl Grunfeld, MD, 2018).

d. LDL (*Low Density Lipoprotein*)

LDL terbentuk dari IDL yang mengeluarkan hampir semua

trigliserida sehingga menyebabkan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid menjadi sangat tinggi (Hall, 2007). Alat transport utama yang mengangkut 70-80% kolesterol dari hepar ke seluruh jaringan perifer adalah LDL. Di hepar terdapat reseptor LDL yang bekerja secara aktif, memperlancar molekul LDL agar memasuki aliran darah, menyimpan kolesterol, dan mengantar kolesterol ke seluruh tubuh melalui reseptornya LDL yang berada hampir di seluruh permukaan sel. Apabila LDL bertemu dengan reseptor LDL maka kolesterol dilepaskan dan selanjutnya dipergunakan untuk metabolisme LDL kaya akan kolesterol dan apoprotein B-100 karena LDL menahan dua lipi tersebut (Marks Dawn, 2000).

Jika terjadi kolesterol LDL yang berlebih maka akan terjadi penempelan pada dinding pembuluh darah, dan akan membentuk plaque atau gumpalan yang menyebabkan terjadi penyumbatan. Kejadian ini biasa disebut aterosklerosis (Tandra, 2007).

e. HDL (*High Density Lipoprotein*)

HDL merupakan plasma darah yang memiliki konsentrasi tinggi sekitar 50% jika dibandingkan dengan kolesterol dan fosfolipid yang lebih kecil (Hall, 2007). HDL dapat ditemukan di hati dan usus. HDL berfungsi tertahap perpindahan protein ke lipoprotein lain, mengambil lemak dari lipoprotein lain, mengambil kolesterol dari membran sel, merubah kolesterol menjadi ester

kolesterol melalui reaksi LCAT serta membawa kolesterol dari jaringan perifer menuju ke hati untuk metabolisme (katabolisme) (Zhou *et al.*, 2015) (Kenneth R Feingold, MD and Carl Grunfeld, MD, 2018)

### **3. Metabolisme Lipid**

Metabolisme dari lipoprotein dibagi menjadi tiga jalur, yaitu terdiri dari metabolisme endogen, jalur metabolisme eksogen, serta reverse cholesterol transport (Kenneth R Feingold, MD and Carl Grunfeld, MD, 2018).

#### **a. Jalur Eksogen**

Lemak yang terdapat di usus halus berasal dari makanan maupun kolesterol dari hati yang dieksresikan dengan empedu merupakan lemak eksogen. Penyerapan trigliserida dan kolesterol pada usus halus diserap masuk ke dalam eritrosit usus halus.

Proses penyerapan trigliserida diserap dalam bentuk asam lemak bebas dan untuk kolesterol diserap sebagai kolesterol. Untuk asam lemak dirubah menjadi trigliserida kembali, dan kolesterol mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester, lalu keduanya secara bersamaan dengan fosfolipid dan apoprotein akan membentuk lipoprotein yang disebut kilomikron. Trigliserida dan kilomikron pada sirkulasi akan mengalami hidrolisis dari enzim lipoprotein lipase dari endotel sehingga menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid*), maka penyimpanan dapat disimpan kembali sebagai trigliserida pada

jaringan lemak dan hati

b. Metabolisme Endogen

Sintesis trigliserida dan kolesterol dari hati yang biasanya dikenal sebagai sirkulasi lipoprotein VLDL. Sirkulasi dari trifliserida di VLDL akan mengalami proses hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase dan berubah menjadi IDL . Sebagian VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol kembali menuju ke hati. Kemudian sebagian LDL akan menalami proses oksidasi, serta ditangkap oleh sel makrofag dan berakhir pada terjadinya mata menjadi bsa (foam cell).

c. Jalur *Reverse Cholesterol Trasnport*

Pelepasan HDL yang merupakan partikel kecil yang mengandung kolesterol sedikit yang biasa disebut HDL nascent. HDL nascent berbentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1 dari usus halus dan hati.HDL nascent akan mendekati makrofag dengan tujuan untyk mengambil kolesterol yang tersimpan dan menjadi HDL matang dengan betuk bulat. Setelah kolesterol bebas diambil dari makrofag , maka kolseterol tersebut akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim LCAT. Kolesterol ester akan dibawa oleh HDL dengan menggunakan dua jalur.Jalur pertama dihati dan ditangkap oleh scavenger reseptor calss B type 1 (SR-B1), jalur kedua kolesterol ester pada HDL digunakan untuk ditukarkan dengan trigliserida VLDL, dan IDL dibantu oleh kolesterol ester transfer protein (CETP).

#### **4. Metabolisme Lipid pada Diabetes Melitus**

Terdapat beberapa enzim yang memiliki peran kunci terhadap metabolisme lipoprotein terutama lipoprotein lipase. Lipoprotein lipase (LPL) disintesis di otot, jantung, dan jaringan adiposa, lalu dieksresikan pada endotelium yang berdekatan dengan pembuluh darah kapiler. Enzim LPL ini menghidrolisis trigliserida yang telah dibawa oleh kilomikron dan VLDL sehingga menjadi asam lemak yang dapat diambil oleh sel.

Katabolisme trigliserida ini menghasilkan kilomikron menjadi sisa kilomikron dan VLDL menjadi IDL. Apo C-II dan Apo-A-V dibutuhkan sebagai kofaktor pada enzim ini, berbeda dengan Apo C-III dan Apo-A-II, mampu menghambat aktifitas LPL. Rangsangan insulin mampu meningkatkan ekspresi LPL. Pada pasien diabetes melitus terjadi penurunan aktifitas LPL yang dapat mengganggu metabolisme lipoprotein yang kaya akan trigliserida sehingga dapat menyebabkan hipertrigliseridemia (Kenneth R Feingold, MD and Carl Grunfeld, MD, 2018)

#### **C. Tinjauan Tentang Kenari (*Canarium indicum*)**

##### **1. Klasifikasi Tanaman Kenari (*Canarium Indicum*)**

Tanaman kenari adalah tumbuhan asli di Indonesia, dimana sentra penyebaran berada di Pulau Kangean, Pulau Bawean, Nusa Tenggara, Sulawesi, dan Maluku. Tanaman ini mampu tumbuh baik pada tanah yang gembur atau liat dengan drainase yang baik. Di dataran

rendah kenari dapat tumbuh dengan ketinggian 1.500m di atas permukaan laut, dengan insentitas curah hujan cukup (Hadipoetyanti, 2012).

Klasifikasi tanaman kenari adalah sebagai berikut:

Kingdom : Palntae  
Divisio : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoloiosida  
Ordo : Sapindeles  
Family : Burseracerae  
Genus : Canarium  
Spesies : Canarium Indicum

## 2. Kandungan Proximat Kacang Kenari

Tabel 2.1. Komposisi Proximat Kacang Kenari

No	Komponen	%
1	Kadar air	5,16-6,08
2	Protein	13,38-14,20
3	Lemak	65,93 -66,59
4	Karbohidrat	10,98-11,09
5	Abu	3,32-3,41

(Hadipoetyanti, 2012)

Komponen terbanyak dari kacang kenari adalah Lipid, kemudian protein, dan karbohidrat, asam lemak, asam amino, vitamin E, fenolik, dan antioksidan(Djarkasi *et al.*, 2017). Komponen kacang kenari tersebut diuraikan sebagai berikut :

### a. Lipid

Komponen utama pada kacang kenari ialah lipid, kemudian protein, dan karbohidrat. Kandungan lemak dari kacang kenari

berkisar antara 65,93% - 66,59%. Komponen ini hampir mirip dengan kacang almond yang ada di brazil. Kacang kenari sangat cocok dijadikan sebagai sumber lemak yang tinggi karena mengandung lipid tinggi

b. Protein dan Karbohidrat

Komponen penyusun yang kedua adalah protein. Pada Kacang kenari terdapat kandungan protein sekitar 13,38%- 14,20%. Kemudian untuk karbohidratnya sekitar 10,08-11,09%. Berdasarkan kandungan lemak, protein, dan karbohidratnya kacang kenari sangat cocok dijadikan sebagai bahan makan sumber lemak nabati .

c. Asam Lemak

Tabel 2.2. Komposisi Asam Lemak Kacang Kenari

No	Komponen	%
1	Lauric	0,06-0,10
2	Mysristic	0,11-0,17
3	Palmitic	25,27-26,34
4	Stearic	13,76-15,70
5	Oleic	44,42-44,96
6	Linoleic	13,75-13,82
7	Linolenic	0,54-0,65

(Hadipoetyanti, 2012)

Asam lemak yang banyak terdapat pada kacang kenari adalah asam oleat, kemudian palmitat, strat, dan linoleat. Komposisi asam lemak dair triagliesrol berasal dari esktraksi kacang kenari terdiri dari 0,06-0,1 % lauric, mistis sekitar 0,11-0,17%, palmitik 25,27-26,34%, strearic 13,76- 15,70%, oleic 44,42-44,96%, linoleic 13,78-13,82%, linolenat 0,54-0,65%. Dari data ini menunjukkan bahwa triagliserol

pada kenari di dominasi oleh asam lemak tak jenuh. Asam lemak ini mudah teroksidasi menjadi peroksida, kemudian produk akhirnya adalah rantai karbon yang lebih pendek dan mengurai bau tengik.

d. Asam amino

Pada kacang kenari (*canarium indicum*) memiliki 15 asam amino yang terdiri dari tujuh asam amino esensial (metionin 0,85-1,42%, lisin 1,01-2,73%, leusin 13,64%-16,06%, isoleusin 2,65-3,14%, treonin 1,30-2,08%, fenilalanin 5,22-5,95%, dan valin 2,23-3,63%), dan delapan asam aminon non esensial ( aspartat 6,18-8,66 %, glutamat 25,30 – 30,11%, serin 3,07 – 3,57%, glysin 2,16-4,08%, histidin 2,67-3,31%, arginin 8,54-8,7%, alanin 4,14-5,88%, dan tirosin sekitar 2,51-2,72%). Konsentrasi asam amino yang tertinggi adalah glutamat, asam amino ini yang memberi rasa umami. Kandungan asam amino pada kacang kenari dapat dilihat pada tabel 3 berikut:



Tabel 2.3. Komposisi Asam Amino Kacang Kenari

No	Komponen	%
1	Aspartate	6,18-8,66
2	Glutamate	25,30-30,11
3	Serin	3,07-4,57
4	Glycine	2,16-4,08
5	Histidine	2,67-3,23
6	Arginin	8,54-8,73
7	Threonine	1,30-2,08
8	Alanine	4,14-5,88
9	Tyrosine	2,51-2,77
10	Valine	2,14-3,63
11	Methionine	0,85-1,15
12	Isoleusine	2,64-3,14
13	Leusine	14,04-16,06
14	Phenylalanine	5,22-5,95
15	Lysine	1,01-1,91

(Hadipoetyanti, 2012)

e. Senyawa Antioksidan

Senyawa antioksidan pada kacang kenari terdiri dari fenolik, flavonoid, dan tokoferol. Senyawa fenolik dan flavonoid dari ekstrak kacang kenari sekitar 7,4 – 8,8 mg GAE/g, dan untuk aktifitas antioksidan dari vitamin E (Tokoferol) sekitar 0,72-0,58. Aktifitas antioksidan dari ketiga senyawa tersebut telah diuji dengan koefisien kolerasi (R<sup>2</sup>) menunjukkan bahwa semakin tinggi fenolik, flavonoid, dan tokoferolnya maka semakin tinggi aktifitas antioksidannya.

3. Manfaat kacang kenari pada berbagai penyakit

Kacang kenari memiliki kandungan nutri yang sangat baik. Kacang ini mengandung lemak tak jenuh dan senyawa bioaktif seperti protein nabati, mineral, serta, fitostreol, tokoferol, dan senyawa fenol, karena kandungan tersebut sehingga kacang kenari memiliki efek

terhadap kesehatan sebagai berikut (Masyitah *et al.*, 2007)

a. Kacang kenari sebagai alternatif diet.

Kacang kenari banyak mengandung asam lemak , fenolik, vitamin, tanin, dan flavonoid. Senyawa ini sangat bermanfaat bagi kesehatan jantung, mencegah kanker dan menekan terjadinya diabetes, dan membuat tidur menjadi pulas

b. Efek kenari terhadap penyakit kardiovaskuler

Efek menguntungkan dari kenari ada pada transportasi kolesterol baik. Dimana dengan mengkonsumsi 42,5 – 85 g.hari mampu menurunkan konsentrasi kolesterol total dan LDL-kolesterol, menurunkan tekanan darah, serta menurunkan stres oksidatif.

c. Efek kenari sebagai pencegahan diabetes

Mengkonsumsi kacang kenari dengan frekuensi sering maka dapat menurunkan risiko bahkan mencegah penyakit diabetes tipe 2 pada wanita. Dari sini dapat dibuktikan jika kenari dapat dijadikan pangan untuk mencegah diabetes.

4. Peran senyawa antioksidan terhadap reaksi oksidatif

a. Flavonoid

Derivat radikal oksigen (ROS) adalah radikal bebas dalam sistem biologis dan merupakan produksi sampingan berbahaya yang dihasilkan selama fungsi seluler normal. Peningkatan konsumsi flavonoid sebagai antioksidan alami dapat membantu untuk menjaga toleransi status antioksidan sehingga dapat mencegah terjadinya stres

oksidatif yang merupakan penyebab patogenesis diabetes melitus (Sarian *et al.*, 2017).

b. Asam Fenolik

Seluruh asam fenolik dan turunannya telah menunjukkan hasil yang signifikan secara *in vitro* bahwa secara signifikan mampu dijadikan sebagai antidiabetik. Pengobatan sindrom metabolik serta pencegahan diabetes, saat ini melibatkan gaya hidup dengan meningkatkan aktifitas fisik, kontrol berat badan, dan mengurangi asupan kalori. Diet yang dianjurkan untuk individu yang berisiko diabetes menekankan mengkonsumsi asupan produk nabati seperti biji-bijian, buah-buahan, dan sayuran yang mengandung serat dan senyawa fenolik yang sangat baik. Mengkonsumsi makanan yang mengandung fenol mampu memengaruhi metabolisme glukosa seperti menghambat pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa di usus, merangsang sekresi insulin dari pankreas sel  $\beta$  (Vinayagam, Jayachandran and Xu, 2016).

c. Tokoferol

Diabetes terjadi karena induksi stres oksidatif, untuk mengurangi kerusakan akibat stres oksidatif dapat dilakukan dengan pengobatan menggunakan antioksidan. Masing-masing antioksidan memberikan efek dari mekanismenya masing-masing. Vitamin E (Tokoferol) mampu melindungi makromolekul dari kerusakan akibat peroksidasi lipid dan peroksidasi protein pada diabetes, selain itu vitamin E juga

melindungi pankreas, ginjal, mata, dan sistem ssaraf terhadap perkembangan komplikasi dan diabetes melitus (Pazdro and Burgess, 2010).

#### **D. Hewan Uji**

Penelitian adalah kegiatan yang dilakukan berdasarkan kaidah dan metode ilmiah secara sistematis untuk memperoleh informasi, data, dan keterangan dari subjek terkait, dengan pemahaman teori dan pembuktian asumsi dan/atau hipotesis. Hasil yang didapat merupakan kesimpulan yang dapat diaplikasikan atau menjadi tambahan pengetahuan bagi kemajuan ilmu pengetahuan. Walaupun demikian, kegiatan penelitian harus tetap menghormati hak dan martabat subjek penelitian (KNEPK, 2011).

Penelitian kesehatan meliputi penelitian biomedik, epidemiologi, sosial, serta perilaku. Sebagian penelitian kesehatan dapat dilakukan secara *in vitro*, memakai model matematik, atau simulasi komputer. Jika hasil penelitian akan dimanfaatkan untuk manusia, diperlukan penelitian lanjutan dengan menggunakan bahan hidup (*in vivo*) seperti galur sel dan biakan jaringan. Walaupun demikian, untuk mengamati, mempelajari, dan menyimpulkan seluruh kejadian pada makhluk hidup secara utuh diperlukan hewan percobaan karena hewan percobaan mempunyai nilai pada setiap bagian tubuh dan terdapat interaksi antara bagian tubuh tersebut. Hewan percobaan dalam penelitian disebut sebagai semi final *test tube* (Sardjono, 2019).

Hewan percobaan adalah setiap hewan yang dipergunakan pada sebuah penelitian biologis dan biomedis yang dipilih berdasarkan syarat atau standar dasar yang diperlukan dalam penelitian tertentu. Dalam menggunakan hewan percobaan untuk penelitian diperlukan pengetahuan yang cukup mengenai berbagai aspek tentang sarana biologis, dalam hal penggunaan hewan percobaan laboratorium. Pengelolaan hewan percobaan diawali dengan pengadaan hewan, meliputi pemilihan dan seleksi jenis hewan yang cocok terhadap materi penelitian. Pengelolaan dilanjutkan dengan perawatan dan pemeliharaan hewan selama penelitian berlangsung, pengumpulan data, sampai akhirnya dilakukan terminasi hewan percobaan dalam penelitian (Ridwan, 2013).

Rustiawan A, menguraikan beberapa alasan mengapa hewan percobaan tetap diperlukan dalam penelitian khususnya di bidang kesehatan, pangan dan gizi antara lain: (1) keragaman dari subjek penelitian dapat diminimalisasi, (2) variabel penelitian lebih mudah dikontrol, (3) daur hidup relatif pendek sehingga dapat dilakukan penelitian yang bersifat multigenerasi, (4) pemilihan jenis hewan dapat disesuaikan dengan kepekaan hewan terhadap materi penelitian yang dilakukan, (5) biaya relatif murah, (6) dapat dilakukan pada penelitian yang berisiko tinggi, (7) mendapatkan informasi lebih mendalam dari penelitian yang dilakukan karena kita dapat membuat sediaan biologi dari organ hewan yang digunakan, (8) memperoleh data maksimum untuk keperluan penelitian

simulasi, dan (9) dapat digunakan untuk uji keamanan, diagnostik dan toksisitas (Rustiawan and Vanda, 1990).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau biasa dikenal dengan nama Norway Rat adalah tikus yang berasal dari Tiongkok dan menyebar luas dari daerah eropa bagian barat (Sirois, 2005). Kemudian menyebar ke daerah Asia Tenggara terutama Indonesia, Filipina, Malaysia, Laos, dan Singapura. Tikus (*rattus Norvegicus*) termasuk jenis hewan omnivora, skuat, jinak, dan kecil. Tikus galur yang digunakan pada penelitian adalah galur Wistar dan Sprague dawley. Ciri galur Wistar dimana bentuk kepalanya lebih kecil jika dibandingkan dengan badan, telinganya agak tebal dan pendek, dan memiliki bulu yang halus, warna mata kemerahan dan ekornya lebih panjang dibandingkan dengan ukuran tubuhnya, . Tikus jantan yang berusia 12 minggu memiliki bobot sebesar 240 gram pada usia 12 minggu, dan biasanya bobot betinanya sekitar 200 gram untuk usia yang sama.

Klasifikasi hewan coba tikus itoh (*Rattud Norvegicus* ) galur Wistar (Myers, P, 2004)

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Sciurognathi
Famili	: Muridae

Sub-Famili : Murinae  
Genus : Rattus  
Spesies : Rattus Norvegicus  
Galur/Strain : Wistar



(Tikus Galur Wistar Rattus Norvegicus)

Tikus sebagai hewan uji coba memiliki keunggulan yang tidak dimiliki oleh hewan uji coba lain ialah tikus tidak mampu memuntahkan makanan yang diberikan. Hal ini dikarenakan struktur anatomi pada tikus dimana esofagusnya bermuara dalam lambung dan tidak memiliki kantong empedu (Smith, John B, Soesanto Mangkoewidjojo, 1988). Tikus putih dimanfaatkan sebagai hewan percobaan dikarenakan karakter fungsional pada tubuhnya. Beberapa sifat yang tikus putih digunakan sebagai hewan eksperimen disebabkan tikus putih lebih cepat berkembang biak, lebih mudah diperlihara dalam jumlah yang banyak, dan berukuran besar dari pada mencit, memiliki tempramen yang baik, dan cukup tahan terhadap

perlakuan

Secara hematologi kondisi kadar gula darah normal pada tikus berkisar 50-135mg/dl. Tikus prediabetes berkisar 139-149mg/dl, dan tikus diabetes memiliki kadar gula darh  $\geq 150$ mg/dl (Wolfensohn, S., dan Lloyd, 2013).

### **E. Kontrol Kualitas**

Penelitian yang memanfaatkan hewan coba, harus menggunakan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas sesuai dengan materi penelitian. Hewan tersebut dikembangbiakkan dan dipelihara secara khusus dalam lingkungan yang diawasi dan dikontrol dengan ketat. Tujuannya adalah untuk mendapatkan *defined laboratory animals* sehingga sifat genotipe, fenotipe (efek maternal), dan sifat dramatipe (efek lingkungan terhadap fenotipe) menjadi konstan. Hal itu diperlukan agar penelitian bersifat *reproducible*, yaitu memberikan hasil yang sama apabila diulangi pada waktu lain, bahkan oleh peneliti lain (Yoshida, Hagihara and Ebashi, 1981). Penggunaan hewan yang berkualitas dapat mencegah pemborosan waktu, kesempatan, dan biaya (Festing, 2003).

Penanganan dan pengendalian hewan dalam penggunaan hewan untuk penelitian kesehatan merupakan faktor yang sangat penting baik dari aspek kepentingan ilmiah maupun aspek kesejahteraan hewan. Hewan yang ditangani dengan cara yang benar oleh orang yang terlatih akan mengurangi stress dan ketidaknyamanan dari hewan tersebut sehingga bisa diperoleh data hasil penelitian yang lebih valid. Hal ini juga merupakan



penerapan konsep Refinement dari 3R (*Reduction, Replacement & Refinement*) maupun azas 5F terutama *Freedom from pain, Freedom from distress & discomfort* dari aspek kesejahteraan hewan (Winoto, 2014).

*Replacement* adalah keperluan memanfaatkan hewan percobaan sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terdahulu maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan. Replacement terbagi menjadi dua bagian, yaitu: relatif (mengganti hewan percobaan dengan memakai organ/jaringan hewan dari rumah potong, hewan dari ordo lebih rendah) dan absolut (mengganti hewan percobaan dengan kultur sel, jaringan, atau program computer (Ridwan, 2013).

*Reduction* diartikan sebagai pemanfaatan hewan dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal. Jumlah minimum biasa dihitung menggunakan rumus Frederer yaitu  $(n-1)(t-1) > 15$ , dengan n adalah jumlah hewan yang diperlukan dan t adalah jumlah kelompok perlakuan. Kelemahan dari rumus itu adalah semakin sedikit kelompok penelitian, semakin banyak jumlah hewan yang diperlukan, serta sebaliknya. Untuk mengatasinya, diperlukan penggunaan desain statistik yang tepat agar didapatkan hasil penelitian yang sah (Shaw *et al.*, 2002).

Refinement adalah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi (*humane*), memelihara hewan dengan baik, tidak menyakiti hewan, serta meminimalisasi perlakuan yang menyakitkan sehingga menjamin kesejahteraan hewan coba sampai akhir penelitian. Pada

dasarnya prinsip refinement berarti membebaskan hewan coba dari beberapa kondisi. Yang pertama adalah bebas dari rasa lapar dan haus, dengan memberikan akses makanan dan air minum yang sesuai dengan jumlah yang memadai baik jumlah dan komposisi nutrisi untuk kesehatannya. Makanan dan air minum memadai dari kualitas, dibuktikan melalui analisa proximate makanan, analisis mutu air minum, dan uji kontaminasi secara berkala. Analisis pakan hewan untuk mendapatkan komposisi pakan, menggunakan metode standar (Horwits, 2000).

Kedua, hewan percobaan bebas dari ketidak-nyamanan, disediakan lingkungan bersih dan paling sesuai dengan biologi hewan percobaan yang dipilih, dengan perhatian terhadap: siklus cahaya, suhu, kelembaban lingkungan, dan fasilitas fisik seperti ukuran kandang untuk kebebasan bergerak, kebiasaan hewan untuk mengelompok atau menyendiri. Berikutnya, hewan coba harus bebas dari nyeri dan penyakit dengan menjalankan program kesehatan, pencegahan, dan pemantauan, serta pengobatan terhadap hewan percobaan jika diperlukan. Penyakit dapat diobati dengan catatan tidak mengganggu penelitian yang sedang dijalankan. Bebas dari nyeri diusahakan dengan memilih prosedur yang meminimalisasi nyeri saat melakukan tindakan invasif, yaitu dengan menggunakan analgesia dan anesthesia ketika diperlukan. Euthanasia dilakukan dengan metode yang manusiawi oleh orang yang terlatih untuk meminimalisasi atau bahkan meniadakan penderitaan hewan coba (Joffe *et al.*, 2016).

Hewan juga harus bebas dari ketakutan dan stress jangka panjang, dengan menciptakan lingkungan yang dapat mencegah stress, misalnya memberikan masa adaptasi/aklimatisasi, memberikan latihan prosedur penelitian untuk hewan. Semua prosedur dilakukan oleh tenaga yang kompeten, terlatih, dan berpengalaman dalam merawat/memperlakukan hewan percobaan untuk meminimalisasi stres. Hewan diperbolehkan mengekspresikan tingkah laku alami dengan memberikan ruang dan fasilitas yang sesuai dengan kehidupan biologi dan tingkah laku spesies hewan percobaan (KNEPK, 2011). Hal tersebut dilakukan dengan memberikan sarana untuk kontak social (bagi spesies yang bersifat sosial), termasuk kontak social dengan peneliti; menempatkan hewan dalam kandang secara individual, berpasangan atau berkelompok; memberikan kesempatan dan kebebasan untuk berlari dan bermain.

Di dalam protokol penelitian harus dijelaskan secara rinci berbagai hal berikut: pemilihan, strain, asal hewan, aklimatisasi, pemeliharaan, tindakan yang direncanakan, (termasuk tindakan untuk meringankan/mengurangi rasa nyeri dan meniadakan penderitaan hewan), pihak yang bertanggung jawab terhadap perawatan hewan, dan cara menewaskan, serta cara membuang kadaver. Uraian perlakuan pada hewan percobaan dapat dianalogikan sebagai *informed consent* bagi hewan dan menjadi penilaian dalam etika penelitian yang menggunakan hewan coba (Ridwan, 2013).

## **F. Aloksan**

Aloksan merupakan substrat struktural dari derivat pirimid. Aloksan

diketahui sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Aloksan sebagai bahan kimia yang dipergunakan untuk menginduksi hiperglikemik pada hewan percobaan, selain itu aloksan memiliki harga yang murah ekonomis dan mudah di dapatkan. Sifat aloksan adalah menjadi toksit selektif dari sel beta pankreas yang merupakan tempat memproduksi insulin. Aloksan diberikan secara intervena, intraperitoneal, atau subkutan.

Dosis pemberian aloksan 125-130mg/kg BB. Sebelum proses penyutikan kondisi hewan harus dalam keadaan puasa selama 16 jam. Waktu pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dua atau tiga hari setelah penyuntikan. Pengukuran kadar glukosa darah mesti dalam keadaan puasa selama 16 jam (Yusrika, 2009). Sedangkan untuk pengukuran koleterol total dilakukan setelah hewan uji dikatakan hiperglikemik.

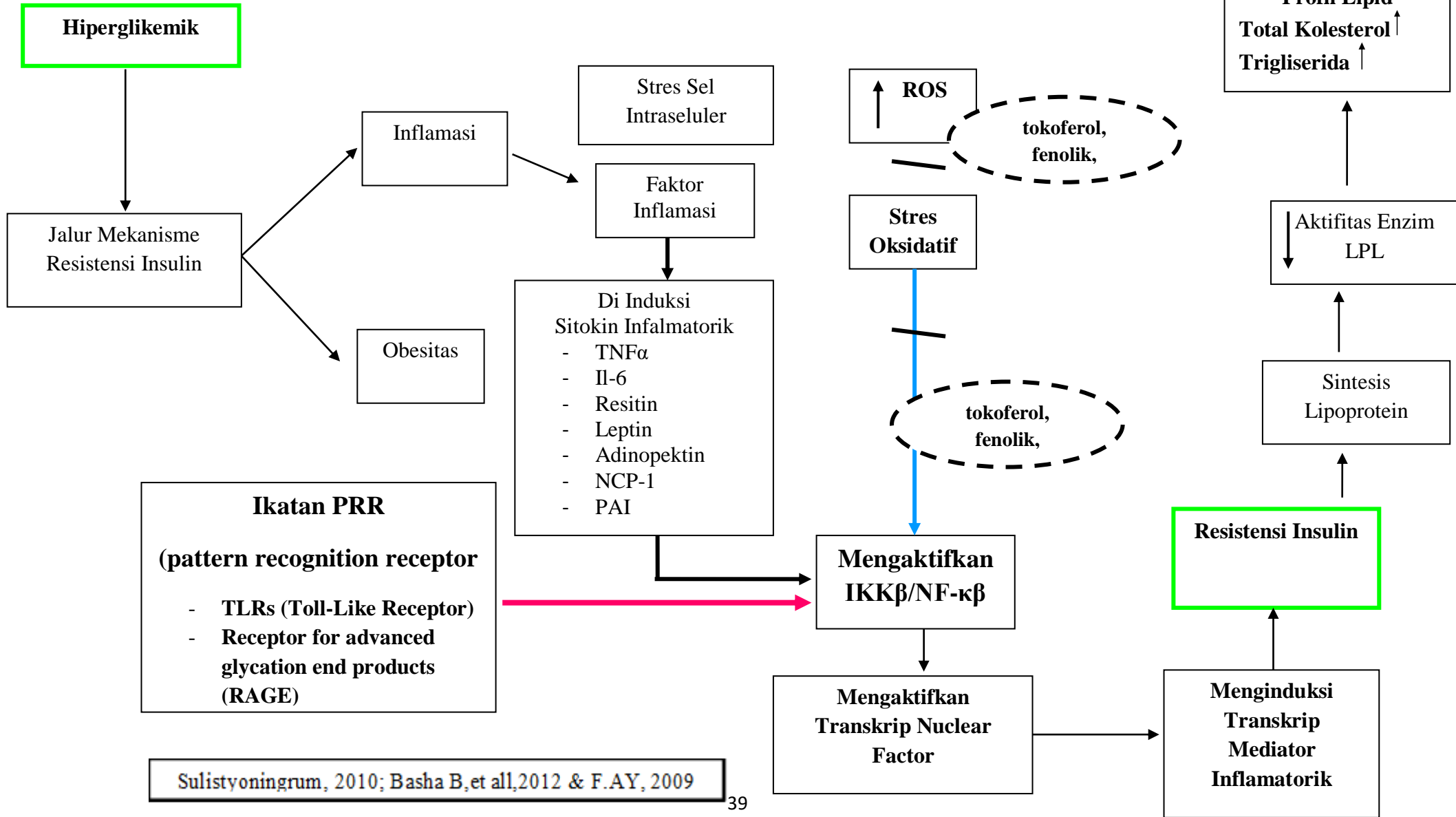
### **G. Kerangka Pikir**

Hiperglikemik dapat terjadi akibat resistensi insulin. Resistensi insulin secara metabolik dapat terjadi melalui 3 jalur yaitu inflamasi, obesitas, dan hipertensi. Jalur inflamasi Implikasi dari hyperglikemik akan berdampak pada kerusakan sel atau terjadinya reaksi stres oksidatif (ROS) pada intraseluler.

Peningkatan reaksi stres oksidatif memicu peningkatan stres) yang dapat mengaktifkan jalur JNK dan IKK $\beta$ /NF- $\kappa$  $\beta$ , dan apabila keadaan ini terjadi terus menerus akan menimbulkan terjadinya resistensi insulin. Jika terjadi resistensi insulin maka akan berdampak pada metabolisme glukosa dimana rangsangan sel  $\beta$  menghasilkan

insulin dalam jumlah banyak, namun jika sel  $\beta$  tidak mampu mengibangi keadaan ini maka akan terjadi gangguan toleransi glukosa yang memicu peningkatan glukosa dalam darah. Selain peningkatan glukosa darah resistensi insulin mampu menurunkan aktifitas LPL (Lipoprotein lipase) yang mengganggu metabolisme lipoprotein sehingga menyebabkan peningkatan kolesterol total, LDL, trigliserida, dan menurunkan HDL. Alternatif penanggulangan resistensi insulin dapat dilakukan dengan mengkonsumsi makanan yang mengandung antioksidan seperti flavonoid, sama fenolik, serta tokoferol mampu mencegah terjadinya stres oksidatif.

# 1. Kerangka Teori

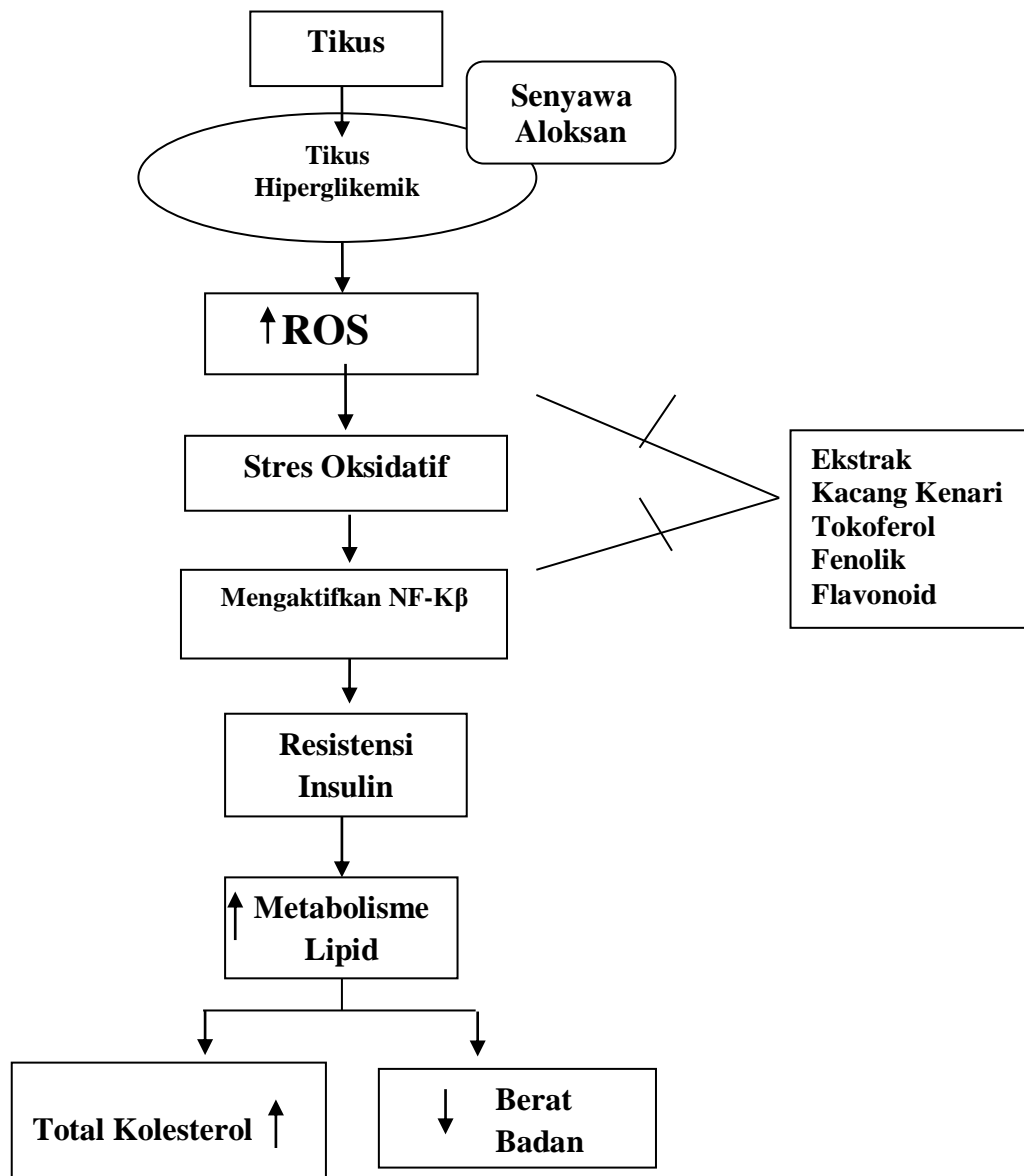


Sulistyoningrum, 2010; Basha B, et al, 2012 & F.AY, 2009

Peningkatan reaksi stres oksidatif memicu peningkatan stres yang dapat mengaktifkan jalur JNK dan IKK $\beta$ /NF- $\kappa$  $\beta$ , dan apabila keadaan ini terjadi terus menerus akan menimbulkan terjadinya resistensi insulin. Jika terjadi resistensi insulin maka akan berdampak pada metabolisme glukosa dimana rangsangan sel  $\beta$  menghasilkan insulin dalam jumlah banyak, namun jika sel  $\beta$  tidak mampu mengimbangi keadaan ini maka akan terjadi gangguan toleransi glukosa yang memicu peningkatan glukosa dalam darah.

Selain peningkatan glukosa darah resistensi insulin mampu menurunkan aktifitas LPL (Lipoprotein lipase) yang mengganggu metabolisme lipoprotein sehingga menyebabkan peningkatan kolesterol total, LDL, trigliserida, dan menurunkan HDL. Alternatif penanggulangan resistensi insulin dapat dilakukan dengan mengonsumsi makanan yang mengandung antioksidan seperti flavonoid, sama fenolik, serta tokoferol mampu mencegah terjadinya stres oksidatif. Sindrom metabolik merupakan sindrom dari kumpulan gejala yaitu peningkatan ukuran lingkaran pinggang, peningkatan kadar trigliserida darah, penurunan kadar high density lipoprotein (HDL), kolesterol darah, tekanan darah tinggi, dan intoleransi glukosa

### 3. Kerangka Konsep





## H. Hipotesis Penelitian

1. Ekstrak kacang kenari dosis 300 mg/kg BB dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus hiperglikemik.
2. Ekstrak kacang kenari dosis 600 mg/Kg BB dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus hiperglikemik.
3. Ada perbedaan penurunan kadar kolesterol total tikus antara kelompok intervensi
4. Ada perubahan penurunan kadar kolesterol total tikus antara kelompok kacang kenari dosis 300 mg/Kg BB dengan kelompok kontrol
5. Ada perubahan penurunan kadar kolesterol total tikus antara kelompok kacang kenari dosis 600 mg/Kg BB dengan kelompok kontrol.

## I. Definisi Operasional

1. Hiperglikemik adalah peningkatan kadar glukosa darah puasa (GDP) dalam darah yang diambil ketika tikus telah melakukan puasa selama 8-14 jam yang diambil melalui ekor dengan menggunakan glucometer  
Skala : Rasio  
Kriteria Objektif
  - a. Terjadi peningkatan kadar gula darah  $\geq 135$  mg/dl setelah induksi aloksan dua hari dibanding sebelum induksi aloksan.
  - b. Terjadi peningkatan kadar kolesterol total  $\geq 130$  mg/dl setelah induksi aloksan dua hari dibanding sebelum induksi aloksan.
2. Terjadi penurunan kadar kolesterol total  $< 130$  mg/dl.setelah intervensi 21 hari.

3. Ekstrak kacang kenari dalam penelitian adalah ekstrak yang penyaringan, kemudian di evaporator dengan suhu 55<sup>o</sup>, lalu di waterbath dengan suhu 50<sup>o</sup>c sehingga mendapat ekstrak dalam bentuk kental yang ditentukan dengan dua dosis.

Skala : Rasio

- a. Ekstrak kacang kenari dalam bentuk kental sebanyak 300mg/kg BB tikus.
- b. Ekstrak kacang kenari dalam bentuk kental sebanyak 600 mg/ kg BB tikus.