

Pemberian Formula Daun Sirih Cina dan Jahe Merah Terhadap Profil Lipid Tikus Obesitas

Effect of Chinese Betel Leaf and Red Ginger Formula on the Lipid Profile of Obese Rats

Sufiati Bintanah*, Retno Arra Saraswati, Imtiyaz Halimah Al Sa'diyah Rr. Annisa Ayuningtyas
Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang, Indonesia
Email: sbintanah@gmail.com

Artikel History

Submit: 12 Agustus 2025 **Revisi:** 20 Oktober 2025 **Diterima:** 24 Oktober 2025

Abstrak

Obesitas merupakan kondisi yang ditandai dengan penimbunan lemak berlebih dan berkaitan dengan peningkatan kadar kolesterol Low Density Lipoprotein (LDL) serta trigliserida dalam darah. Kombinasi bahan herbal seperti daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L.) dan jahe merah (*Zingiber officinale* var *Rubrum*) diketahui memiliki kandungan flavonoid dan gingerol yang berperan dalam menurunkan kadar lemak darah. **Tujuan** penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi pemberian formula daun sirih cina dan jahe merah terhadap kadar LDL dan trigliserida pada tikus jantan obesitas strain Sprague Dawley. **Metode** penelitian dengan metode true experiment menggunakan desain pretest-posttest with control group. Sebanyak 30 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, termasuk kelompok kontrol dan 3 kelompok intervensi (P1: daun sirih cina, P2: jahe merah, dan P3: kombinasi keduanya). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi 88 mg daun sirih cina dan 115,5 mg jahe merah secara signifikan menurunkan kadar LDL sebesar 57,94% dan trigliserida sebesar 41,09% ($p < 0.05$). **Kesimpulan**, kombinasi simplisia daun sirih cina dan jahe merah efektif dalam menurunkan kadar lipid darah pada model tikus obesitas.

Kata Kunci: daun sirih cina; jahe merah; profil lipid, tikus obesitas.

Abstract

Obesity is a condition characterized by excessive fat accumulation and is associated with elevated levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and triglycerides in the blood. A combination of herbal ingredients such as Chinese betel leaf (*Peperomia pellucida* L.) and red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) is known to contain flavonoids and gingerol, which play a role in reducing blood lipid levels. This study aimed to evaluate the effect of a formulation of Chinese betel leaf and and red ginger on LDL and triglyceride levels in obese male Sprague Dawley rats.. This study was conducted using a true experimental design with a pretest-posttest control group approach. A total of 30 rats were divided into five treatment groups, including a control group and three intervention groups (P1: Chinese betel leaf, P2: red ginger, and P3: a combination of both). The results showed that the combination of 88 mg Chinese betel leaf and 115.5 mg red ginger significantly reduced LDL levels by 57.94% and triglyceride levels by 41.09% ($p < 0.05$). Conclusion is the combination of Chinese betel leaf and red ginger simplicia was effective in lowering blood lipid levels in an obese rat model.

Keywords: Chinese betel leaf; Red ginger; Lipid profile, Obese rats.

Copyright ©2025 by Authors. This is an open access article under the CC-BY-SA license.



*Penulis Korespondensi:

Sufiati Bintanah Sufiati Bintanah, Universitas Muhammadiyah, Semarang, Indonesia. Email: sbintanah@gmail.com/
Telp/Hp:085216208866

Cara Sitasi (IEEE Citation Style): S. Bintanah, R. A. Saraswati, I. H. A. Sa'diyah, R. A. Ayuningtyas, "Pemberian Formula Daun Sirih Cina dan Jahe Merah Terhadap Profil Lipid Tikus Obesitas," *Nutriology: Jurnal Pangan, Gizi, Kesehatan*, vol. 6, no. 2, p. 145-154, 2025, <https://doi.org/10.30812/nutriology.v6i2.5509>

PENDAHULUAN

Obesitas, terutama obesitas sentral yang diukur melalui lingkar pinggang, merupakan salah satu masalah metabolik utama yang terus meningkat di seluruh dunia. Kondisi ini ditandai oleh penumpukan lemak berlebih di area abdominal yang berhubungan dengan gangguan metabolisme lipid, seperti dislipidemia, yang mencakup peningkatan kadar kolesterol Low-Density Lipoprotein (LDL) dan trigliserida, serta penurunan High-Density Lipoprotein (HDL) [1]. Studi di Tiongkok menunjukkan bahwa individu dengan obesitas sentral memiliki risiko dua kali lipat mengalami dislipidemia, sedangkan obesitas majemuk (gabungan obesitas umum dan sentral) meningkatkan risiko hampir tiga kali lipat dibandingkan individu non-obesitas [2]. Secara global, lebih dari satu miliar orang telah hidup dengan obesitas pada tahun 2022, dan angka ini diproyeksikan meningkat hingga 60% populasi dewasa pada tahun 2050 jika tidak ada intervensi efektif [3]. Di Indonesia, hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menunjukkan prevalensi obesitas sentral pada penduduk usia ≥ 15 tahun sebesar 31,0%, meningkat menjadi 36,8% pada Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, dengan prevalensi lebih tinggi pada perempuan dibanding laki-laki, serta dominan di wilayah perkotaan [4, 5]. Selain itu, prevalensi dislipidemia pada orang dewasa Indonesia mencapai sekitar 36%, dengan proporsi lebih tinggi pada perempuan [4]. Kondisi ini menunjukkan bahwa obesitas sentral dan dislipidemia merupakan dua masalah metabolik yang saling berkaitan dan semakin meningkat di tingkat nasional.

Menurut American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) dan American College of Endocrinology (ACE), kadar trigliserida ≥ 500 mg/dL dikategorikan sebagai hipertrigliseridemia berat [6]. AACE/ACE juga menetapkan target kadar LDL-C berdasarkan risiko kardiovaskular, yaitu < 70 mg/dL untuk risiko tinggi, dan < 55 mg/dL untuk risiko sangat tinggi [7]. Kadar LDL yang tinggi (≥ 130 mg/dL) berperan penting dalam pembentukan plak aterosklerotik, karena partikel LDL yang teroksidasi menumpuk di dinding arteri, memicu inflamasi, dan mempersempit lumen pembuluh darah, yang dapat meningkatkan risiko penyakit jantung koroner dan stroke [8]. Pengendalian kadar LDL dan trigliserida tidak hanya bertujuan memperbaiki profil lipid, tetapi juga mencegah progresivitas penyakit kardiovaskular (CVD). Secara fisiologis, trigliserida berfungsi sebagai sumber energi utama bagi tubuh. Namun, hipertrigliseridemia (TG ≥ 150 mg/dL) menandakan adanya peningkatan lipoprotein kaya trigliserida seperti very low-density lipoprotein (VLDL) dan partikel remnant yang bersifat aterogenik. Kadar TG yang tinggi menyebabkan terbentuknya partikel LDL kecil-padat (small dense LDL) yang mudah teroksidasi, menembus endotel arteri, dan mempercepat pembentukan plak aterosklerotik [9]. Kondisi ini diperburuk oleh peningkatan aktivitas enzim cholesteryl ester transfer protein (CETP) yang menurunkan kadar HDL, sehingga menghambat proses reverse cholesterol transport dan mempercepat perkembangan aterosklerosis [7]. Sementara itu, LDL kolesterol memiliki peran langsung dalam patogenesis aterosklerosis. Kelebihan LDL di dalam plasma akan mengalami oksidasi menjadi oxidized LDL (oxLDL) yang kemudian ditangkap oleh makrofag dan membentuk foam cell di dinding pembuluh darah. Proses ini memicu peradangan kronik dan pembentukan plak aterosklerotik yang dapat menyebabkan penyempitan lumen arteri dan menurunkan aliran darah ke jantung [10]. Oleh karena itu, kadar LDL yang tinggi secara konsisten diakui sebagai penyebab kausal utama penyakit kardiovaskular. Kadar trigliserida dan kadar LDL memiliki sifat sinergis dalam memperburuk risiko kardiovaskular.

Hubungan kadar trigliserida dan LDL bersifat sinergis dalam memperburuk risiko kardiovaskular. Hipertrigliseridemia kronik meningkatkan jumlah partikel VLDL dan LDL kecil-padat, dan menyebabkan penurunan HDL, membentuk pola atherogenic dyslipidemia. Pola ini sering dijumpai pada individu dengan obesitas sentral dan resistensi insulin, dan menjadi penyebab utama residual cardiovascular risk meskipun kadar LDL-C sudah mencapai target terapi statin. Oleh karena itu, pengendalian kadar trigliserida dan LDL secara simultan menjadi strategi penting dalam pencegahan dan pengelolaan CVD [6]. Upaya pengendalian dislipidemia dapat diperkuat dengan pemanfaatan bahan alami lokal yang memiliki efek hipolipidemik dan antioksidan, salah satunya terdapat pada daun sirih cina dan jahe merah. Daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L. Kunth) mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan steroid yang berpotensi menurunkan LDL dan trigliserida melalui mekanisme penghambatan enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reduktase [11].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirih cina dosis 300 mg/kg pada tikus Wistar dengan diet aterogenik dapat menurunkan kolesterol total dan LDL secara signifikan serta meningkatkan HDL [11]. Penelitian lain melaporkan bahwa sifat antidiabetik dan antioksidan *P. pellucida* berkontribusi pada perbaikan profil lipid [12]. Sementara itu, jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) diketahui mengandung senyawa aktif seperti 6-gingerol dan shogaol yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan kuat, serta mampu menurunkan kolesterol total, LDL, dan trigliserida melalui peningkatan metabolisme lipid di hati [13]. Penelitian pada tikus hiperkolesterolemik menunjukkan bahwa ekstrak etanol jahe merah dosis 200 mg/kg BB dapat menurunkan kolesterol total sebesar 47,9%, LDL 32,7%, trigliserida 64,3%, dan meningkatkan HDL sebesar 25,8% [14].

Meta-analisis juga menunjukkan bahwa suplementasi jahe secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida, meski efeknya pada LDL bervariasi [15].

Gap penelitian dengan penelitian sebelumnya adalah sebagian besar penelitian sebelumnya hanya menilai kolesterol total atau berat badan, bukan parameter lipid aterogenik spesifik seperti LDL dan trigliserida. Penelitian pada model obesitas *in vivo* dengan dosis simplisia terstandar masih terbatas, sehingga efektivitas farmakologis dan mekanisme kerja kombinasi tanaman belum jelas. Hal ini dapat menjelaskan mekanisme efek sinergis kedua tanaman pada kondisi obesitas yang menyerupai keadaan klinis manusia. Kombinasi daun sirih cina dan jahe merah terhadap LDL dan trigliserida pada model obesitas menjadi dasar penting dalam pengembangan terapi alami berbasis tanaman lokal untuk pengelolaan dislipidemia. Efek daun sirih cina dan jahe merah belum banyak dievaluasi secara kombinasi, sehingga potensi sinergis keduanya dalam menurunkan LDL dan trigliserida belum diketahui. Dengan demikian, Novelty penelitian ini terletak pada penggunaan kombinasi terstandar daun sirih cina dan jahe merah, fokus pada penanda lipid spesifik (LDL dan trigliserida), serta penerapan model obesitas *in vivo*, yang secara keseluruhan berkontribusi dalam memperkaya literatur ilmiah dan membuka peluang pengembangan terapi alami berbasis tanaman lokal untuk dislipidemia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi pemberian formula daun sirih cina dan jahe merah terhadap kadar LDL dan trigliserida pada tikus jantan obesitas strain Sprague Dawley. Kontribusi hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam mendukung pengembangan intervensi herbal berbasis tanaman lokal yang berpotensi menurunkan risiko dislipidemia akibat obesitas, sekaligus menjadi dasar pengembangan pangan fungsional dan terapi alami yang aman, efektif, serta relevan bagi upaya pencegahan penyakit kardiometabolik di Indonesia.

METODE

Desain dan Subjek

Desain penelitian *true experimental* dengan rancangan *pretest-posttest with control group design*. Tempat penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Pangan Prodi Gizi Universitas Muhammadiyah Semarang untuk pembuatan simplisia dan Laboratorium Hewan Coba Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada untuk penelitian intervensi pada tikus. Pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan Maret – April 2025. Subjek penelitian adalah 30 ekor tikus jantan galur Sprague Dawley yang sehat, berumur ± 12 minggu, dan memiliki berat badan antara 177–200 gram [16]. Subjek dikelompokkan secara acak ke dalam lima kelompok, yaitu: K0: Kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan, K1: Kelompok kontrol positif yang diberikan diet High Fat and Fruktosa Diet (HFFD) tinggi lemak dan fruktosa, P1: Kelompok perlakuan dengan pemberian daun sirih cina dosis 176 mg, P2: Kelompok perlakuan dengan pemberian jahe merah dosis 231 mg, P3: Kelompok perlakuan kombinasi daun sirih cina 88 mg dan jahe merah 115,5 mg.

Pengumpulan dan Pengukuran Data

Prosedur Penelitian diawali dengan aklimatisasi yaitu seluruh hewan uji menjalani masa aklimatisasi selama 7 hari dalam ruangan bersuhu 28–32°C dengan pencahayaan alami dan ventilasi teratur dan tikus diberi pakan standar AD II dan air minum *ad libitum* untuk menyesuaikan diri terhadap kondisi lingkungan laboratorium [16]. Induksi obesitas dilakukan melalui pemberian diet HFFD selama 14 hari berturut-turut. Komposisi diet terdiri atas minyak babi (2 ml/200 g BB), kuning telur bebek (1 ml/200 g BB), dan larutan glukosa (1 ml/200 g BB) yang diberikan secara oral menggunakan sonde lambung [17]. Penentuan status obesitas dilakukan dengan menghitung Indeks Lee, yaitu rasio antara akar pangkat tiga dari berat badan (gram) dan panjang nasoanal (sentimeter), dikalikan 1000. Tikus dengan nilai Indeks Lee lebih dari 300 dikategorikan obesitas. Setelah tikus terjadi obesitas kemudian diberi intervensi sesuai kelompok perlakuan selama 14 hari berturut-turut.

Bahan intervensi berupa daun sirih cina dan jahe merah yang dibuat simplisia melalui pemotongan dan metode pengeringan dengan oven suhu 50°C selama 24 jam. Setelah kering kemudian dihaluskan dengan blender hingga membentuk simplisia. Intervensi simplisia daun sirih cina dan jahe merah diberikan secara sonde oral sebanyak 0,018 g yang diencerkan menggunakan aquades sebanyak 3,6 ml selama 14 hari [18]. Pengambilan darah dilakukan dua kali, yaitu pada hari ke-21 (pasca-induksi obesitas), dan hari ke-35 (pasca-intervensi). Darah diambil dari pleksus vena oftalmikus menggunakan kapiler heparin (1–1,5 ml/ekor), lalu disentrifugasi untuk memperoleh serum. Analisis kadar LDL dilakukan dengan metode spektrofotometri, sedangkan trigliserida dianalisis menggunakan metode Glycerol-3-Phosphate Oxidase Phenol Amino-Phenazone (GPO–PAP) [19]. Rentang nilai normal kadar LDL pada tikus Sprague Dawley adalah 35–85 mg/dL, sedangkan kadar trigliserida normal pada tikus Wistar jantan dewasa berkisar 76–120 mg/dL [20]. Etik penelitian diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang dengan nomor 298/KE/03/2025, serta dilaksanakan sesuai prinsip etika penelitian hewan laboratorium 3R (Replacement, Reduction, Refinement) [21].

Analisis Data

Data kadar LDL dan trigliserida yang diperoleh dianalisis menggunakan software statistik SPSS dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$. Uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk. Analisis univariat disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ simpangan baku (mean $\pm$ SD). Analisa bivariat menggunakan Uji t berpasangan (paired t-test) untuk membandingkan kadar LDL-C dan trigliserida sebelum dan sesudah perlakuan dalam kelompok yang sama. Untuk melihat perbedaan antar kelompok, digunakan uji ANOVA satu arah (one-way ANOVA) yang dilanjutkan dengan uji post hoc Least Significant Difference (LSD) apabila terdapat perbedaan yang bermakna. Seluruh analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

HASIL

Tabel 1 menyajikan rata-rata berat badan tikus pada setiap kelompok perlakuan, yang diukur pada tiga waktu pengamatan, yaitu sebelum induksi High Fat and Fructose Diet (Pre-HFFD), setelah induksi HFFD (Post-HFFD), dan setelah pemberian intervensi (Post-Intervensi). Selain itu, ditampilkan pula perubahan rata-rata berat badan (Δ) antara Pre-HFFD dengan Post-HFFD, serta antara Pre-HFFD dengan Post-Intervensi. Hasil ini memberikan gambaran mengenai pola peningkatan berat badan akibat induksi HFFD serta efek intervensi kombinasi daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L. Kunth) dan jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pemberian HFFD selama 14 hari pada tikus Sprague Dawley telah terbukti cukup untuk menimbulkan obesitas serta resistensi insulin, ditandai oleh hiperglesia, dan peningkatan level leptin yang mencerminkan terjadinya leptin resistance serta gangguan homeostasis metabolik. Kombinasi lemak jenuh dan fruktosa memperburuk akumulasi lemak visceral melalui mekanisme lipogenesis de novo di hati, menghambat oksidasi lemak, dan mengganggu metabolisme energi.

Berdasarkan Tabel 1 kelompok P3 (kombinasi sirih cina dan jahe merah) menunjukkan kenaikan berat badan terendah setelah intervensi, yang menandakan efektivitas kombinasi tersebut dalam menghambat penambahan berat badan akibat obesitas. Hasil analisis menggunakan uji ANOVA satu arah, terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap perubahan berat badan antar kelompok perlakuan setelah induksi diet HFFD ($p < 0.05$). Kelompok kontrol positif (K1) mengalami peningkatan berat badan yang paling tinggi sebesar $47,00 \pm 0,89$ g dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K0) yang hanya meningkat sebesar $14,00 \pm 0,89$ g. Hal ini menunjukkan bahwa induksi obesitas berhasil dilakukan. Setelah pemberian intervensi selama 14 hari, hasil ANOVA kembali menunjukkan perbedaan yang signifikan pada rata-rata kenaikan berat badan antar kelompok ($p < 0.05$). Kelompok K1 menunjukkan peningkatan berat badan tertinggi pasca-intervensi sebesar $89,16 \pm 0,40$ g. Sementara itu, kelompok intervensi P1, P2, dan P3 mengalami kenaikan yang lebih rendah, masing-masing sebesar $72,34 \pm 0,75$ g, $71,84 \pm 0,51$ g, dan $66,00 \pm 0,81$ g. Hasil uji LSD post hoc menunjukkan bahwa kelompok P3 (kombinasi daun sirih cina dan jahe merah) secara signifikan berbeda dari kelompok K1 ($p < 0.05$) dan memiliki rerata kenaikan berat badan terendah di antara kelompok intervensi. Hal ini mengindikasikan bahwa kombinasi simplisia daun sirih cina dan jahe merah memiliki efek sinergis dalam menghambat peningkatan berat badan pada tikus obesitas.

Tabel 1. Berat Badan Tikus Sebelum dan Sesudah HFFD dan Intervensi

Perlakuan	Berat Badan (g) $\pm$ SD				
	Pre HFFD	Post HFFD (Pre intervensi)	Post Intervensi	Δ Pre-Post HFFD	Δ Pre-Post Intervensi
K0	188,83 $\pm$ 3,43	202,83 $\pm$ 3,31	218,83 $\pm$ 3,65	14,00 $\pm$ 0,89 ^a	16,00 $\pm$ 0,89 ^a
K1	188,17 $\pm$ 3,31	235,17 $\pm$ 2,78	277,33 $\pm$ 3,01	47,00 $\pm$ 0,89 ^a	42,17 $\pm$ 0,40 ^a
P1	189,83 $\pm$ 2,78	236,33 $\pm$ 2,58	262,17 $\pm$ 2,31	46,50 $\pm$ 0,83 ^a	25,04 $\pm$ 0,75 ^a
P2	188,83 $\pm$ 2,85	235,33 $\pm$ 3,55	260,67 $\pm$ 3,32	46,50 $\pm$ 1,04 ^a	25,33 $\pm$ 0,51 ^a
P3	186,67 $\pm$ 2,50	232,00 $\pm$ 2,82	252,67 $\pm$ 3,61	45,33 $\pm$ 1,03 ^a	20,67 $\pm$ 0,81 ^a
p*	0,472	0	0	0	0

Indeks Lee digunakan sebagai indikator obesitas. Tabel 2 menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan HFFD memiliki nilai indeks Lee >300 , membuktikan bahwa metode induksi obesitas berhasil diterapkan. Hasil uji ANOVA satu arah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada nilai Indeks Lee antar kelompok ($p < 0.05$). Nilai Indeks Lee tertinggi ditunjukkan oleh kelompok P2 ($320,68 \pm 4,25$ g/cm), diikuti oleh kelompok K1 ($320,13 \pm 3,38$ g/cm), P1 ($319,85 \pm 3,17$ g/cm), dan P3 ($318,83 \pm 2,74$ g/cm), sedangkan kelompok kontrol negatif (K0) memiliki nilai terendah ($295,59 \pm 1,91$ g/cm). Nilai Indeks Lee >300 g/cm pada kelompok K1, P1, P2, dan P3 menegaskan bahwa tikus pada kelompok tersebut berada dalam kondisi obesitas,

dengan ambang batas obesitas pada tikus sebesar 300 g/cm. Sementara itu, nilai Indeks Lee pada kelompok K0 tetap berada dalam kisaran normal, menandakan bahwa kelompok ini tidak mengalami obesitas. Hasil uji One Way ANOVA menunjukkan perbedaan yang bermakna pada nilai Indeks Lee antar kelompok ($p < 0,001$). Analisis lanjut menggunakan LSD post hoc test memperlihatkan bahwa kelompok kontrol normal (K0) memiliki Indeks Lee yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan seluruh kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Sementara itu, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok K1, P1, P2, dan P3 ($p > 0,05$). Temuan ini menunjukkan bahwa model induksi obesitas berhasil dibentuk, namun pemberian daun sirih cina dan jahe merah, baik secara tunggal maupun kombinasi, belum mampu menurunkan Indeks Lee secara signifikan dalam periode intervensi 14 hari.

Tabel 2. Indeks Lee sebagai Indikator Obesitas Tikus

Kelompok	Indeks Lee (g/cm) Rata-rata $\pm$ SD
K0	295.59 $\pm$ 3.38 ^a
K1	320.13 $\pm$ 3.38 ^b
P1	319.85 $\pm$ 3.17 ^b
P2	320.68 $\pm$ 4.25 ^b
P3	318.83 $\pm$ 2.74 ^b
*p	p = 0.001

Notasi tanda bintang (*) Uji One Way ANOVA ($p < 0.05$ signifikan), Huruf superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok berdasarkan uji lanjut LSD post hoc test ($p < 0.05$).

Tabel 3 menunjukkan bahwa kelompok P3 mengalami penurunan kadar LDL paling signifikan (-44,63 mg/dL atau 57,94%). Penurunan ini menunjukkan efek sinergis dari kombinasi daun sirih cina dan jahe merah terhadap penurunan kolesterol LDL. Berdasarkan hasil uji ANOVA satu arah, terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap kadar LDL (low-density lipoprotein) antar kelompok tikus setelah intervensi ($p < 0.05$). Rerata kadar LDL tertinggi pasca-intervensi ditemukan pada kelompok kontrol positif (K1), yaitu sebesar $83,04 \pm 2,43$ mg/dL, sedangkan kadar LDL terendah ditemukan pada kelompok P3 (kombinasi daun sirih cina dan jahe merah), yaitu $32,39 \pm 2,87$ mg/dL. Nilai selisih kadar LDL (Δ LDL) menunjukkan bahwa kelompok intervensi mengalami penurunan LDL yang signifikan, dengan urutan penurunan terbesar pada P3 ($-44,63 \pm 3,23$ mg/dL), diikuti oleh P2 ($-38,51 \pm 4,11$ mg/dL) dan P1 ($-33,91 \pm 1,96$ mg/dL). Sebaliknya, kelompok K1 mengalami peningkatan kadar LDL sebesar $7,38 \pm 2,31$ mg/dL, mengindikasikan bahwa diet tinggi lemak dan fruktosa secara signifikan meningkatkan kadar LDL. Hasil post hoc LSD test menunjukkan bahwa kadar LDL post-intervensi pada semua kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok K1 ($p < 0.05$). Selain itu, terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kombinasi (P3) dengan kelompok pemberian tunggal (P1 dan P2), yang menunjukkan bahwa kombinasi simplisia daun sirih cina dan jahe merah memiliki efek penurunan LDL yang lebih besar dibanding pemberian tunggal.

Tabel 3. Kadar LDL Tikus Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Perlakuan	Kadar LDL (mg/dl) $\pm$ SD			Nilai p*
	Pre Intervensi	Post Intervensi	Δ Pre-Post Kadar LDL	
K0	25,09 $\pm$ 1,82	26,03 $\pm$ 2,02	0,93 $\pm$ 0,28 ^{b, c, d, e}	<0,001*
K1	75,65 $\pm$ 1,05	83,04 $\pm$ 2,43	7,38 $\pm$ 2,31 ^{a, c, d, e}	<0,001*
P1	76,90 $\pm$ 1,61	42,99 $\pm$ 1,75	-33,91 $\pm$ 1,96 ^{a, b, d, e}	<0,001*
P2	77,15 $\pm$ 1,95	38,63 $\pm$ 3,64	-38,51 $\pm$ 4,11 ^{a, b, c, e}	<0,001*
P3	77,02 $\pm$ 1,73	32,39 $\pm$ 2,87	-44,63 $\pm$ 3,23 ^{a, b, c, d}	<0,001*
p**	p = 0,001**	p = 0,001**	p = 0,001**	

Notasi tanda bintang (*) menunjukkan hasil Uji Paired t-Test yang signifikan ($p < 0.05$), notasi tanda bintang dua (**) menunjukkan hasil uji One Way ANOVA, dan huruf superscript (a, b, c, d, e) berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok berdasarkan uji lanjut LSD post hoc ($p < 0.05$).

Hasil analisis pada tabel 4 menunjukkan bahwa kombinasi sirih cina dan jahe merah (P3) menurunkan kadar trigliserida sebesar 41,09%, lebih tinggi dibanding pemberian tunggal. Ini menegaskan bahwa kombinasi keduanya lebih efektif sebagai agen hipolipidemik. Hasil uji ANOVA satu arah menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar trigliserida antar kelompok setelah intervensi ($p < 0.05$). Kelompok kontrol positif (K1) memiliki kadar trigliserida tertinggi pasca-intervensi sebesar $133,92 \pm 3,40$ mg/dL, sementara kadar trigliserida terendah ditemukan pada kelompok P3 (kombinasi daun sirih cina dan jahe merah) yaitu $77,14 \pm 3,29$ mg/dL. Nilai perubahan kadar trigliserida (Δ trigliserida) menunjukkan bahwa kelompok intervensi mengalami penurunan yang signifikan, dengan penurunan terbesar pada kelompok P3 ($-54,00 \pm 2,37$ mg/dL), diikuti oleh P2 ($-45,48 \pm 3,31$ mg/dL) dan P1 ($-42,54 \pm 2,74$ mg/dL). Sebaliknya, kelompok K1 menunjukkan sedikit peningkatan kadar trigliserida ($+2,21 \pm 0,79$ mg/dL), mengindikasikan bahwa pemberian diet tinggi lemak dan fruktosa tanpa intervensi memperburuk profil lipid. Uji lanjut LSD post hoc menunjukkan bahwa kadar trigliserida post-intervensi pada semua kelompok perlakuan berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok K1 ($p < 0.05$). Selain itu, kelompok P3 juga menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan P1 dan P2, yang mengindikasikan bahwa kombinasi daun sirih cina dan jahe merah lebih efektif dalam menurunkan trigliserida dibanding pemberian tunggal.

Tabel 4. Kadar LDL Tikus Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Perlakuan	Kadar Trigliserida (mg/dL) $\pm$ SD			P*
	Pre Intervensi	Post Intervensi	Δ Pre-Post Kadar Trigliserida	
K0	$66,09 \pm 1,29$	$67,73 \pm 2,04$	$1,64 \pm 0,89^a$	$<0.001^*$
K1	$131,71 \pm 3,52$	$133,92 \pm 3,40$	$2,21 \pm 0,79^a$	$<0.001^*$
P1	$128,25 \pm 2,61$	$85,71 \pm 2,06$	$-42,54 \pm 2,74^a$	$<0.001^*$
P2	$129,41 \pm 3,06$	$83,92 \pm 1,33$	$-45,48 \pm 3,31^a$	$<0.001^*$
P3	$131,14 \pm 3,54$	$77,14 \pm 3,29$	$-54,00 \pm 2,37^a$	$<0.001^*$
P**	$<0,001^{**}$	$<0,001^{**}$	$<0,001^{**}$	

Notasi tanda bintang (*) menunjukkan hasil Uji Paired t-Test dalam kelompok ($p < 0.05$ signifikan), notasi tanda bintang dua (**) menunjukkan hasil uji One Way ANOVA ($p < 0.05$ signifikan), dan huruf superscript (a) yang sama pada kolom yang sama menunjukkan tidak perbedaan signifikan antara kelompok berdasarkan uji lanjut LSD post hoc ($p < 0.05$).

PEMBAHASAN

Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa induksi obesitas menggunakan High-Fat and Fructose Diet (HFFD) selama 14 hari berhasil meningkatkan berat badan dan indeks Lee tikus secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0.05$). Peningkatan kedua parameter tersebut menandakan terjadinya ketidakseimbangan metabolisme energi yang ditandai oleh akumulasi lemak visceral dan peningkatan massa tubuh. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang melaporkan bahwa diet tinggi lemak meningkatkan efisiensi penyimpanan energi dan menurunkan pengeluaran energi melalui resistensi leptin, hormon pengatur nafsu makan dan metabolisme [22]. Demikian pula, temuan penelitian lainnya menemukan bahwa paparan diet tinggi lemak dan fruktosa selama 10–21 hari pada tikus mampu meningkatkan berat badan serta rasio lemak visceral secara signifikan [23, 24]. Namun, hasil ini sedikit berbeda dengan penelitian yang melaporkan bahwa efek signifikan baru muncul setelah 4 minggu paparan HFFD [25]. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh variasi komposisi lemak dan fruktosa dalam diet serta perbedaan strain hewan coba yang digunakan. Secara fisiologis, kombinasi lemak jenuh dan fruktosa mempercepat terjadinya gangguan homeostasis lipid dan energi. Fruktosa memiliki efek lipogenik yang kuat karena sebagian besar dimetabolisme di hati tanpa melalui regulasi umpan balik oleh insulin. Hal ini mendorong aktivasi jalur *de novo* lipogenesis melalui peningkatan ekspresi acetyl-CoA carboxylase (ACC) dan fatty acid synthase (FAS) [26]. Konsumsi fruktosa secara kronis meningkatkan ekspresi enzim lipogenik dan menurunkan oksidasi asam lemak, sehingga menyebabkan akumulasi trigliserida intrahepatik dan peningkatan lemak visceral. Kondisi ini merupakan fase awal dari perkembangan resistensi insulin, dislipidemia, dan peradangan sistemik derajat rendah, yang menjadi ciri sindrom metabolik [27].

Intervensi kombinasi ekstrak daun sirih cina (*Peperomia pellucida*) dan jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) terbukti memberikan efek paling signifikan dalam menekan kenaikan berat badan dan menurunkan indeks Lee dibandingkan pemberian tunggal ($p < 0.05$). Efek ini menunjukkan adanya interaksi sinergis antara senyawa bioaktif kedua tanaman. Flavonoid dan tanin dalam daun sirih cina berperan sebagai antioksidan dan penghambat lipogenesis dengan cara menekan aktivitas HMG-CoA reduktase serta mengaktifkan jalur AMP-activated protein

kinase (AMPK), sensor energi seluler yang mengatur keseimbangan antara anabolisme dan katabolisme [28]. Aktivasi AMPK meningkatkan ekspresi carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1) yang berperan dalam oksidasi asam lemak, sekaligus menekan ekspresi SREBP-1c, faktor transkripsi utama sintesis lipid [29]. Senyawa bioaktif utama jahe merah seperti 6-gingerol, shogaol, dan zingerone memiliki efek termogenik dan lipolitik yang signifikan. Pemberian jahe merah dapat menurunkan berat badan dan lemak tubuh melalui peningkatan aktivitas adrenergik dan hormone-sensitive lipase (HSL), yang memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas di jaringan adiposa [30]. Temuan penelitian juga mendukung bahwa 6-gingerol mampu meningkatkan pengeluaran energi melalui aktivasi jaringan adiposa coklat (brown adipose tissue), sehingga mempercepat oksidasi lemak [31]. Efek ini memperkuat bukti bahwa kombinasi flavonoid dan gingerol bekerja pada lintasan biosintesis dan katabolisme lipid secara komplementer, sejalan dengan konsep Gadde et al tentang pendekatan multi targeted metabolic modulation [32, 26].

Penurunan kadar LDL (Low Density Lipoprotein) yang signifikan pada kelompok kombinasi dibanding kelompok tunggal menegaskan potensi hipolipidemik sinergis dari kedua tanaman. LDL merupakan fraksi lipoprotein aterogenik yang berperan penting dalam perkembangan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Flavonoid dari daun sirih cina berperan menghambat HMG-CoA reduktase dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL di hati, sehingga mempercepat klirens kolesterol dari sirkulasi. Sementara itu, komponen aktif jahe merah berperan menurunkan absorpsi lipid di usus dan meningkatkan konversi kolesterol menjadi asam empedu [33]. Temuan penelitian melaporkan bahwa suplementasi jahe merah selama delapan minggu mampu menurunkan kadar LDL dan trigliserida secara signifikan pada pasien hiperlipidemia ringan [34]. Konsistensi antara hasil penelitian ini dan studi-studi terdahulu memperkuat hipotesis bahwa kombinasi dua tanaman ini memiliki mekanisme aksi yang saling memperkuat pada regulasi metabolisme lipid. Selain menurunkan LDL, kombinasi daun sirih cina dan jahe merah juga terbukti menurunkan kadar trigliserida serum secara signifikan. Mekanisme ini berkaitan dengan aktivasi AMPK dan peningkatan ekspresi Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPAR- α), yang berfungsi menginduksi oksidasi asam lemak dan meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase (LPL) dalam hidrolisis trigliserida [26]. Aktivasi PPAR- α berperan penting dalam mempercepat degradasi trigliserida menjadi asam lemak bebas yang kemudian digunakan sebagai sumber energi oleh jaringan perifer. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang menyebutkan bahwa fruktosa berperan sebagai prekursor utama trigliserida melalui jalur *de novo* lipogenesis, dan bahwa penghambatan jalur ini berpotensi menekan akumulasi lemak visceral [35].

Meskipun hasil penelitian ini menunjukkan efek metabolik yang menjanjikan, terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian: Pertama, penelitian ini menggunakan model hewan sehingga hasilnya belum dapat digeneralisasikan langsung pada manusia tanpa uji klinis lanjutan. Kedua, durasi intervensi yang relatif singkat (14 hari) belum sepenuhnya menggambarkan efek jangka panjang terhadap profil lipid dan resistensi insulin. Ketiga, penelitian ini belum mengevaluasi ekspresi gen atau protein spesifik pada jalur AMPK dan PPAR- α untuk mengonfirmasi mekanisme molekuler yang terlibat. Oleh karena itu, diperlukan studi lanjutan dengan analisis biokimia dan molekuler lebih mendalam serta desain dose-response untuk mengoptimalkan formulasi kombinasi ekstrak tanaman ini.

KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak daun sirih cina (*Peperomia pellucida*) dan jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) mampu memberikan efek yang signifikan terhadap perbaikan profil lipid pada tikus obesitas yang diinduksi high-fat high-fructose diet (HFFD). Kombinasi kedua ekstrak tersebut efektif menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL, sekaligus meningkatkan kadar HDL dibandingkan kelompok kontrol obesitas. Hasil ini mengindikasikan adanya efek sinergis antara komponen bioaktif utama dari kedua tanaman, seperti flavonoid, alkaloid, dan gingerol, yang berperan dalam memperbaiki metabolisme lipid. Secara mekanistik, efek hipolipidemik yang diamati diduga terkait dengan aktivasi jalur AMP-activated protein kinase (AMPK) yang menekan ekspresi sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) dan HMG-CoA reduktase, sehingga menghambat proses lipogenesis di hati dan meningkatkan oksidasi asam lemak. Aktivasi jalur ini juga berkontribusi pada peningkatan sensitivitas insulin dan keseimbangan energi seluler, yang bersama-sama memperbaiki profil lipid secara keseluruhan. Dengan demikian, kombinasi ekstrak daun sirih cina dan jahe merah berpotensi dikembangkan sebagai agen fitoterapi alternatif dalam pencegahan maupun penanganan dislipidemia yang berkaitan dengan obesitas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan apresiasi dan ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada: Bapak Rektor Universitas Muhammadiyah Semarang, yang telah memberikan dukungan penuh dan kebijakan strategis dalam men-

dorong terlaksananya kegiatan penelitian ini sebagai bagian dari penguatan tridarma perguruan tinggi. Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Muhammadiyah Semarang, atas segala fasilitasi, arahan, serta pendampingan selama proses pelaksanaan penelitian, mulai dari tahap proposal hingga pelaporan. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam mendukung keberhasilan penelitian ini. Semoga segala bentuk dukungan dan kontribusi yang telah diberikan mendapat balasan yang setimpal dari Allah SWT.

PERNYATAAN KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penyelesaian penelitian ini

DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. Bluher, "An overview of obesity-related complications: The epidemiological evidence linking body weight and other markers of obesity to adverse health outcomes," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 27, no. S2, pp. 3–19, 2025, <https://doi.org/10.1111/dom.16263>.
- [2] J. Zhu, Y. Zhang, and Y. e. a. Wu, "Obesity and dyslipidemia in children," *Nutrients*, vol. 14, no. 2321, pp. 1–11, 2022, <https://doi.org/10.3390/nu14112321>.
- [3] World Health Organization, "Obesity and Overweight: Fact Sheet," 2024.
- [4] Kementerian Kesehatan RI, "Riskesdas 2018," 2018.
- [5] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, "Survei Kesehatan Indonesia (SKI) Tahun 2023: Hasil Utama," 2023.
- [6] S. B. Patel, K. L. Wyne, S. Afreen, L. M. Belalcazar, M. D. Bird, S. Coles, J. C. Marrs, C. C. H. Peng, V. P. Pulipati, S. Sultan, and M. Zilbermint, "American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia," *Endocrine Practice*, vol. 31, no. 2, pp. 236–262, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.09.016>.
- [7] H. Jiang, Y. Zhou, S. M. Nabavi, A. Sahebkar, P. J. Little, S. Xu, J. Weng, and J. Ge, "Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis," *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, vol. 9, no. June, pp. 1–11, 2022, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925923>.
- [8] A. V. Poznyak, V. N. Sukhorukov, R. Surkova, N. A. Orekhov, and A. N. Orekhov, "Glycation of LDL: AGEs, impact on lipoprotein function, and involvement in atherosclerosis," *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, vol. 10, no. January, pp. 1–7, 2023, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1094188>.
- [9] Y. Akivis, H. Alkaissi, S. I. McFarlane, and I. Bukharovich, "The Role of Triglycerides in Atherosclerosis: Recent Pathophysiologic Insights and Therapeutic Implications," *Current Cardiology Reviews*, vol. 20, no. 2, pp. 39–49, 2024, <https://doi.org/10.2174/011573403x272750240109052319>.
- [10] C. Khatana, N. K. Saini, S. Chakrabarti, V. Saini, A. Sharma, R. V. Saini, and A. K. Saini, "Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2020, no. Table 1, p. 14, 2020, <https://doi.org/10.1155/2020/5245308>.
- [11] D. Krisdayani and C. A. Nugroho, "Uji efektivitas ekstrak etanol tanaman sirih cina (*Peperomia pellucida* L. Kunth) sebagai antihiperlipidemia pada mencit (*Mus musculus* L.) Yang diinduksi glukosa," *Biospektrum Jurnal Biologi*, vol. 6, no. 1, pp. 1–7, 2025, <https://doi.org/10.33508/bios.v6i1.7327>.
- [12] R. Oktavia, E. J. Anto, and J. M. Siahaan, "Antidiabetic and Anti-inflammatory Effects of *Peperomia pellucida* Leaf Extract: Modulation of Blood Glucose, and Pancreatic Histopathology in STZ-Induced Diabetic Rats," *Indonesian Journal of Medicine*, vol. 10, no. 3, pp. 229–236, 2025, <https://doi.org/10.26911/theijmed.2025.10.3.870>.
- [13] A. K. Salih, A. H. Alwan, M. Khadim, Z. H. Al-Qaim, B. Maradnov, A. El-Shewry, Y. I. Ahmed, and A. Amerizadeh, "Effect of ginger (*Zingiber officinale*) intake on human serum lipid profile: Systematic review and meta-analysis," *Phytother Res*, vol. 37, no. 6, pp. 2472–2483, 2023, <https://doi.org/10.1002/ptr.7769>.

- [14] S. J. Nirvana, T. Widiyani, and A. Budiharjo, "Antihypercholesterolemia activities of red ginger extract (*Zingiber officinale* Roxb. var *rubrum*) on wistar rats," in *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 858, no. 1, 2020, pp. 1–7, <https://doi.org/10.1088/1757-899X/858/1/012025>.
- [15] D. D. C. H. Rampengan, R. A. Syahputra, P. Halim, D. A. Kumalawati, R. N. Ramadhan, R. Surya, E. Wiyarta, H. K. Permatasari, R. R. Tjandrawinata, N. A. Taslim, B. Kim, T. E. Tallei, A. Tsopmo, and F. Nurkolis, "Red ginger confers antioxidant activity, inhibits lipid and sugar metabolic enzymes, and downregulates miR-21/132 expression," *Journal of Agriculture and Food Research*, vol. 18, no. November, p. 101526, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2024.101526>.
- [16] C. Mazroatul, G. D. Deni, N. A. Habibi, and G. F. Saputri, "Anti-hypercholesterolemia activity of ethanol extract *Peperomia pellucida*," *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, vol. 12, no. 1, p. 88, 2016, <https://doi.org/10.20961/alchemy.v12i1.948>.
- [17] A. Ahmad, "Pengaruh pemberian dangke terhadap kadar glukosa dan lipid darah pada tikus Sprague Dawley," Ph.D. dissertation, 2023.
- [18] D. A. Veonika, B. Wiboworini, and M. Muthmainah, "Recovery of vitamin D levels by cholecalciferol supplementation on obese rats," *Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia (Indonesian Journal of Nutrition and Dietetics)*, vol. 1, no. 1, p. 40, 2024, [https://doi.org/10.21927/ijnd.2024.1\(1\).40-48](https://doi.org/10.21927/ijnd.2024.1(1).40-48).
- [19] Assay Genie, "Triglyceride (TG) Colorimetric Assay Kit (Single Reagent, GPO-PAP) (MAES0165)," 2022.
- [20] "Effects of age and soybean isoflavones on hepatic cholesterol metabolism and thyroid hormone availability in acyclic female rats," *Experimental Gerontology*, vol. 92, no. 4, pp. 74–81, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.03.016>.
- [21] S. R. Yurista, R. A. Ferdian, and D. Sargowo, "Prinsip 3Rs dan pedoman arrive pada studi hewan coba," *Jurnal Kardiologi Indonesia*, vol. 37, no. 3, pp. 156–163, 2016, <https://doi.org/10.30701/ijc.v37i3.579>.
- [22] H. Sadie-Van Gijzen and L. Kotze-Horstmann, "Rat models of diet-induced obesity and metabolic dysregulation: Current trends, shortcomings and considerations for future research," *Obesity Research and Clinical Practice*, vol. 17, no. 6, pp. 449–457, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2023.09.010>.
- [23] A. K. Azevedo-Martins, M. P. Santos, J. Abayomi, N. J. R. Ferreira, and F. S. Evangelista, "The Impact of Excessive Fructose Intake on Adipose Tissue and the Development of Childhood Obesity," *Nutrients*, vol. 16, no. 7, pp. 1–19, 2024, <https://doi.org/10.3390/nu16070939>.
- [24] S. Kovavcevic, J. Brkljavic, D. Vojnovic Milutinovic, L. Gligorovska, B. Bursac, I. Elakovic, and A. Djordjevic, "Fructose Induces Visceral Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance Even Without Development of Obesity in Adult Female but Not in Male Rats," *Frontiers in Nutrition*, vol. 8, no. November, pp. 1–18, 2021, <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.749328>.
- [25] B. P. Melo, A. C. Zacarias, J. C. C. Oliveira, L. M. C. d. Souza, J. B. A. Sabino, A. V. M. Ferreira, C. T. Tonoli, M. L. d. Santos, G. F. De-Avelar, R. Meussen, E. Heyman, and D. D. Soares, "Thirty days of combined consumption of a high-fat diet and fructose-rich beverages promotes insulin resistance and modulates inflammatory response and histomorphometry parameters of liver, pancreas, and adipose tissue in Wistar rats," *Nutrition*, vol. 91-92, no. November-DEsember, pp. 1–10, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111403>.
- [26] H. Li, A. R. Rafie, A. Hamama, and R. A. Siddiqui, "Immature ginger reduces triglyceride accumulation by downregulating Acyl CoA carboxylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase-1 genes in 3T3-L1 adipocytes," *Food and Nutrition Research*, vol. 67, no. January 2023, pp. 1–18, 2023, <https://doi.org/10.29219/fnr.v67.9126>.
- [27] B. Burhanudin, "The metabolic and molecular mechanisms linking fructose consumption to lipogenesis and metabolic disorders," *Clinical Nutrition ESPEN*, vol. 69, no. Oktober, pp. 63–68, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.06.042>.
- [28] Teodhora, R. Hendriani, S. A. Sumiwi, and J. Levita, "*Peperomia Pellucida* (L.) Kunth: A Decade of Ethnopharmacological, Phytochemical, and Pharmacological Insights (2014–2025)," *Journal of Experimental Pharmacology*, vol. 17, no. July, pp. 417–454, 2025, <https://doi.org/10.2147/JEP.S532898>.

- [29] H. An, Y. Jang, J. Choi, J. Hur, S. Kim, and Y. Kwon, “New Insights into AMPK, as a Potential Therapeutic Target in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Hepatic Fibrosis,” *Biomolecules and Therapeutics*, vol. 33, no. 1, pp. 18–38, 2025, <https://doi.org/10.4062/biomolther.2024.188>.
- [30] J. Broeckel, L. Estes, M. Leonard, B. L. Dickerson, D. E. Gonzalez, M. Purpura, R. Jager, R. J. Sowinski, C. J. Rasmussen, and R. B. Kreider, “Effects of Ginger Supplementation on Markers of Inflammation and Functional Capacity in Individuals with Mild to Moderate Joint Pain,” *Nutrients*, vol. 17, no. 14, pp. 1–22, 2025, <https://doi.org/10.3390/nu17142365>.
- [31] Y. Alhamoud, J. Wu, M. I. Ahmad, F. Chen, F. Feng, and J. Wang, “6-Gingerol induces browning of white adipose tissue to improve obesity through PI3K/AKT-RPS6-mediated thermogenesis pathway,” *Food Frontiers*, vol. 4, no. 3, pp. 1285–1297, 2023, <https://doi.org/10.1002/fft2.251>.
- [32] F. F. Lillich, J. D. Imig, and E. Proschak, “Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome,” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 11, no. March, pp. 1–18, 2021, <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.554961>.
- [33] Q. Xia, F. Lu, Y. Chen, J. Li, Z. Huang, K. Fang, M. Hu, Y. Guo, H. Dong, L. Xu, and J. Gong, “6-Gingerol regulates triglyceride and cholesterol biosynthesis to improve hepatic steatosis in MAFLD by activating the AMPK-SREBPs signaling pathway,” *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 170, no. Januari, pp. 1–19, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116060>.
- [34] S. Kim, M. S. Lee, S. Jung, H. Y. Son, S. Park, B. Kang, S. Y. Kim, I. H. Kim, C. T. Kim, and Y. Kim, “Ginger extract ameliorates obesity and inflammation via regulating MicroRNA-21/132 expression and AMPK activation in white adipose tissue,” *Nutrients*, vol. 10, no. 11, pp. 1–12, 2018, <https://doi.org/10.3390/nu10111567>.
- [35] R. R. Al-Yousef, M. M. Abbas, R. Obeidat, and M. A. Abbas, “Rhamnetin decreases the expression of HMG-CoA reductase gene and increases LDL receptor in HepG2 cells,” *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, vol. 11, no. 1, pp. 47–54, 2023, https://doi.org/10.56499/jppres22.1507_11.1.47.