



Bali Medika Jurnal Vol 9 No 2, 2022: 145-156

Bali Medika Jurnal. *Special Issue*

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. (CC BY 4.0)



Submitted 22 October 2022

Reviewed 26 October 2022

Accepted 28 December 2022

Pengaruh pemberian variasi konsentrasi biotin terhadap c-reaktive protein dan sel penanda inflamasi

The effect of biotin concentration variations on c-reactive protein and inflammation marker cells

Anak Agung Ayu Eka Cahyani^{1*}, Budi Santosa², Ana Hidayati Mukaromah³

Program Studi Magister Sains Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Semarang

ekacahyanii@gmail.com

ABSTRAK

Dislipidemia dapat menyebabkan aterosklerosis sehingga risiko penyakit jantung koroner, penyakit kardiovaskular atau *Cardiovascular Disease* (CVD) dan stroke meningkat. Peningkatan kadar C-Reaktif Protein (CRP) serta munculnya sel penanda inflamasi menjadi penanda dalam tahapan perkembangan lesi awal aterosklerosis. Pemberian suplemen seperti penambahan biotin perlu diberikan untuk menjaga kadar lipid dalam darah. Biotin disebut juga vitamin B7 atau vitamin H yaitu vitamin larut dalam air, bertindak sebagai kelompok prostetik karboksilase dalam beberapa jalur metabolisme. Biotin dinyatakan vitamin yang aman, asupan dengan kadar 300 kali lipat dari normal terbukti tidak beracun. Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian variasi konsentrasi biotin terhadap kadar C-Reaktif Protein (CRP) dan sel penanda inflamasi pada tikus wistar dengan resiko dislipidemia. Tikus wistar jantan usia 8 minggu dengan berat awal 150-200 gram diadaptasi selama 7 hari, diberi pakan standar dan air minum *ad libitum*. Sampel setelah adaptasi, dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok kontrol negatif

* How to Cite

Cahyani, A. E., Santosa, B. ., & Mukaromah, A. H. . Pengaruh pemberian variasi konsentrasi biotin terhadap c-reaktive protein dan sel penanda inflamasi : The effect of biotin concentration variations on c-reactive protein and inflammation marker cells. *Bali Medika Jurnal*, 9(2). <https://doi.org/10.36376/bmj.v9i2.306>

diberikan pakan standar, kelompok kontrol positif diberikan pakan dengan diet tinggi lemak. Kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 diberi pakan diet tinggi lemak dan dosis biotin berturut-turut 1,232 mg/kg; 68,39 mg/kg dan 97,72 mg/kg selama 6 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan sel penanda inflamasi dengan uji *One Way ANOVA* ($p \leq 0,05$), namun kadar CRP secara kualitatif tidak menunjukkan perbedaan. Simpulan ada pengaruh pemberian variasi konsentrasi biotin terhadap sel penanda inflamasi pada tikus wistar dengan resiko dislipidemia.

Kata Kunci: Dislipidemia, CRP, Sel Penanda Inflamasi, Biotin

ABSTRACT

Dyslipidemia can cause atherosclerosis so that the risk of coronary heart disease, cardiovascular disease (CVD) and stroke increases. C-Reactive Protein (CRP) and appearance of inflammatory marker cells involved in the developmental stages of the early atherosclerosis lesions. Supplementation of biotin needs to be given to maintain lipid levels in the blood. Biotin, also called vitamin B7 or vitamin H, is a water soluble vitamin, acting as a prosthetic carboxylase group in several metabolic pathways. Biotin is declared a safe vitamin, intake with levels 300 times than normal level is proven to be non-toxic. This research was conducted to see the effect of varying the concentration of biotin on C-Reactive Protein (CRP) levels and inflammatory marker cells in Wistar rats with a risk of dyslipidemia. Eight-week-old male Wistar rats with an initial weight of 150-200 grams were adapted for 7 days, given standard feed and drinking water ad libitum. Samples after adaptation were divided into 5 groups. The negative control group was given standard feed, the positive control group was given feed with a high-fat diet. Treatment groups 1, 2 and 3 were given a high-fat diet and a dose of biotin 1.232 mg/kg; 68.39 mg/kg and 97.72 mg/kg over a periode of 6 weeks. The results showed that there was a significant difference in the results of inflammatory marker cells with the One Way ANOVA test ($p \leq 0.05$) but there was not on CRP qualitative. In conclusion, there is an effect of giving biotin variant concentration on inflammatory marker cells in rat with a risk of dyslipidemia.

Keywords: Biotin, CRP, Dyslipidemia, Inflammatory Marker Cells.

PENDAHULUAN

Dislipidemia dapat menyebabkan aterosklerosis sehingga risiko penyakit jantung koroner, penyakit kardiovaskular atau *Cardiovascular Disease* (CVD) dan stroke meningkat (Anneke et al., 2018 & Kopin et al., 2013). Pada tahun 2016 diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena CVD, mewakili 31% dari total kematian global (WHO, 2017). Aterosklerosis merupakan bercak noduler arteriosklerosis yang diawali perlekatan platelet dan influks lipoprotein (Ismawati, Asni, and Hamidy 2012). *Low-density lipoproteins* (LDL) termodifikasi masuk berlebihan dan akumulasi ester kolesterol dalam makrofag intima menyebabkan terbentuknya sel busa (Chistiakov et al. 2017; Maramis and Kaseke 2014).

Adanya sel busa atau *foam cell* menjadi penanda penting pada tahapan perkembangan lesi dari awal hingga terjadi plak lanjutan aterosklerosis (Chistiakov et al. 2017). Transisi arteri normal menjadi lesi aterosklerosis bergantung pada jumlah leukosit yang menginisiasi dan kemudian melanjutkan proses inflamasi

secara terus menerus. Meningkatnya sel penanda inflamasi yaitu jumlah leukosit dalam arteri menjadi penanda aterosklerosis awal. Dalam lesi aterosklerotik pada manusia dan hewan percobaan ditemukan *C-reactive protein* (CRP) yang terlokalisasi dengan LDL dan makrofag yang terlibat dalam modulasi patogenesis aterosklerosis (Singh and Agrawal 2019). CRP adalah protein inflamasi akut (Koenig 2013; P.V. and D.M. 2011) yang meningkat hingga 1.000 kali lipat di tempat infeksi atau peradangan (Sproston and Ashworth 2018). Kadar plasma CRP meningkat dari sekitar 1 µg/mL menjadi lebih dari 500 µg/mL dalam 24-72 jam dari kerusakan jaringan parah (Sproston and Ashworth 2018).

Laporan Riset Kesehatan Dasar Kementerian RI (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa 28,8% dari seluruh penduduk di Indonesia memiliki kadar kolesterol total meningkat yang diperoleh dari gabungan penduduk kategori *borderline* (nilai kolesterol total 200-239 mg/dl) dan tinggi (nilai kolesterol total >240 mg/dl). Usaha-usaha yang dapat dilakukan dalam mencegah dislipidemia antara lain mengurangi asupan asam lemak jenuh, meningkatkan asupan serat, mengurangi asupan karbohidrat dan alkohol, meningkatkan aktivitas fisik sehari-hari, mengurangi berat badan berlebih serta menghentikan kebiasaan merokok (PERKI, 2013). Satuan Tugas Pelayanan Preventif Amerika Serikat (*The U.S. Preventive Services Task Force*) menunjukkan modifikasi gaya hidup, seperti diet dan aktivitas fisik, tidak dapat mengurangi kadar lipid secara substansial.

Pemberian suplemen tambahan seperti penambahan biotin perlu diberikan untuk menjaga kadar lipid dalam darah.(Asvini et al., 2016) Biotin disebut juga dengan vitamin B7 atau vitamin H yaitu vitamin larut dalam air (Depkes, 1979) yang bertindak sebagai kelompok prostetik karboksilase dalam beberapa jalur metabolisme (Patel et al.,2017). Menurut Ardabilygazir (2018), biotin adalah kofaktor enzyme karboksilase yang terlibat dalam sintesis asam lemak dan produksi energi. *Food and Nutrition Board* (1998) memberikan referensi asupan vitamin harian untuk orang dewasa yaitu 30 ug dan meningkat pada ibu menyusui yaitu 35 ug Biotin dinyatakan vitamin yang aman dan asupan dengan kadar 300 kali lipat dari normal terbukti tidak beracun. (Asvini et al., 2018 & Said, 2011) Biotin secara alami dapat ditemukan dalam makanan antara lain kacang almond, kacang-kacangan, biji-bijian, nasi beras merah, dan kuning telur (Patel et al., 2017).

Biotin mampu menurunkan kadar TG dan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dalam plasma darah pada pasien pasien diabetes tipe 2 dan nondiabetes dengan hipertrigliseridemia (Revilla-Monsalve et al., 2006). Kombinasi obat Atorvastatin dan biotin bagi pasien dislipidemia menunjukkan hasil penurunan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida (Asvini et al., 2018). Pasien dengan dislipidemia sekunder yang telah mengonsumsi Atorvastatin secara rutin 20mg/hari diberikan tambahan biotin menunjukkan hasil baik pada rasio kolesterol total : kolesterol HDL ≤ 3.5 pada minggu ke-empat dan ke-enam (Asvini et al.,2016). Biotin yang digunakan dalam bentuk tablet dengan dosis 5 mg (Asvini et al., 2018; Revilla-Monsalve et al. 2006 & Asvini et al., 2016).

Pemberian biotin sebagai suplemen pada tikus wistar dipertimbangkan sebagai langkah preventif terhindar dari dislipidemia. Diet tinggi lemak yang mengandung lemak babi diberikan pada tikus wistar dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL hingga terbentuk sel busa. Penelitian

ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian variasi konsentrasi biotin terhadap kadar CRP dan sel penanda inflamasi pada tikus wistar dengan resiko dislipidemia. Variasi konsentrasi biotin mengacu pada penelitian sebelumnya (Larrieta et al., 2010; Boone-Villa et al., 2015; Aguilera-Méndez et al., 2012 & Moreno-Méndez et al., 2019) baru dapat menurunkan kadar TG hingga 35% pada mencit (Larrieta et al., 2010) sehingga penelitian ini konsentrasi biotin dinaikkan dengan harapan hasil lebih baik dengan konversi dosis hewan coba.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Hewan Coba Universitas Muhammadiyah Semarang. Pengukuran kadar serum dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan dan Pengujian Alat Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Pemeriksaan sel penanda inflamasi dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi Akurat Semarang. Usulan penelitian telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Muhammadiyah Semarang No: 382/KEPK-FKM/UNIMUS/2020. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli-September tahun 2020. Penelitian berjenis *experimental* dengan *Post Randomized Controlled Group Design* terdiri dari 1 kelompok kontrol negatif, 1 kelompok kontrol positif, 3 kelompok uji. Penentuan besar sampel menggunakan ketentuan WHO (2001), jumlah minimal sampel per kelompok adalah 5 ekor tikus. Pada setiap kelompok ditambah satu ekor tikus sehingga didapatkan total besar sampel sebanyak 30 ekor tikus. Metode pemilihan sampel menggunakan *simple random sampling*.

Tikus wistar jantan usia 8 minggu dengan berat awal 150-200 gram diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari, diberi pakan standar dan air minum *ad libitum*. Sampel setelah dilakukan adaptasi, dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok kontrol negatif diberikan pakan standar, kelompok kontrol positif diberikan pakan dengan diet tinggi lemak dan air minum. Diet tinggi lemak untuk pakan dibuat dengan mencampurkan 1000 gram pakan ayam AD II dengan 100gram lemak babi. Pakan yang diberikan 40 mg/hari/tikus. Biotin produksi NATROL LLC Chatsworth, USA dalam bentuk tablet 10.000 mcg, digerus, diberikan pada tikus melalui sonde lambung. Kelompok perlakuan 1 diberi pakan diet tinggi lemak dan dosis biotin sebanyak 1,232 mg/kg berat badan tikus. Kelompok perlakuan 2 diberi pakan diet tinggi lemak dan dosis biotin sebanyak 68,39 mg/kg berat badan tikus. Kelompok perlakuan 2 diberi pakan diet tinggi lemak dan dosis biotin sebanyak 97,72 mg/kg berat badan tikus. Dosis suplementasi biotin berdasarkan penelitian sebelumnya dengan konversi dari mencit – tikus, dengan penambahan variasi dosis sebesar 15% (Larrieta et al., 2010; Boone-Villa et al., 2015; Aguilera-Méndez et al., 2012 & Moreno-Méndez et al., 2019).

Pengambilan sampel darah dilakukan pada minggu ke-6 penelitian. Tikus dipuasakan selama 8-10 jam selanjutnya dilakukan terminasi dengan anestesi menggunakan Ketamine-xylazine 75-100 mg/Kg dan 5-10 mg/Kg secara *intra peritoneal* (IP) menggunakan metode cervical dislocation. Darah diambil sekitar 2-3 ml diambil dari mata, diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar. Darah selanjutnya disentrifuge selama 10 menit pada kecepatan 3000 rpm hingga

diperoleh serum. Pemeriksaan kadar CRP menggunakan metode kualitatif. Pemeriksaan sel penanda inflamasi pada aorta tikus dilakukan dengan memilih potongan arcus aorta, dicat dengan Oil Red O dan HE sesuai prosedur dalam Koss. Hasil diperiksa dibawah mikroskop pembesaran 100X untuk mencari aorta yang jelas lapisannya lalu dihitung dalam 20 lapangan pandang pembesaran 1000X untuk identifikasi dan penghitungan sel penanda inflamasi. Pengulangan dilakukan 3 kali pada masa yang berbeda oleh peneliti yang sama.

Data hasil penelitian akan dianalisa secara statistik dengan bantuan program *Windows SPSS*. Analisa deskriptif dilakukan untuk melihat gambaran karakteristik tikus wistar berdasarkan berat badan, hasil pemeriksaan kadar CRP sesudah perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Persentase Penambahan Berat Badan Tikus Wistar

Berat badan tikus wistar ditimbang setiap minggu untuk melihat kondisi tikus dan menentukan dosis biotin yang diberikan setiap tikus sesuai berat badannya. Penambahan berat badan tikus dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1.

Persentase Penambahan Berat Badan Tikus Wistar

Kelompok	BB awal (g)	BB akhir (g)	Persentase Penambahan BB
Kontrol Negatif	162.33	295.00	81,72 %
Kontrol Positif	163.33	277.00	69,59 %
Perlakuan 1	158.50	265.33	67,40 %
Perlakuan 2	160.00	248.33	55,21 %
Perlakuan 3	157.67	254.00	61,10 %

Berat badan tikus wistar yang digunakan dalam penelitian mengalami penambahan jika dilihat dari minggu awal hingga minggu terakhir penelitian. Persentase penambahan berat badan pada kelompok kontrol negatif sebesar 81,72 %. Kelompok kontrol positif yang diberi pakan dengan diet tinggi lemak mengalami penambahan berat badan sebesar 69,59%. Kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 yang diberi pakan dengan diet tinggi lemak dan variasi konsentrasi biotin melalui sonde berturut turut sebesar 67,40%; 55,21% dan 61,10%.

Hasil Pemeriksaan Kadar CRP

Analisis data kadar CRP dilakukan secara deskriptif. Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 2.

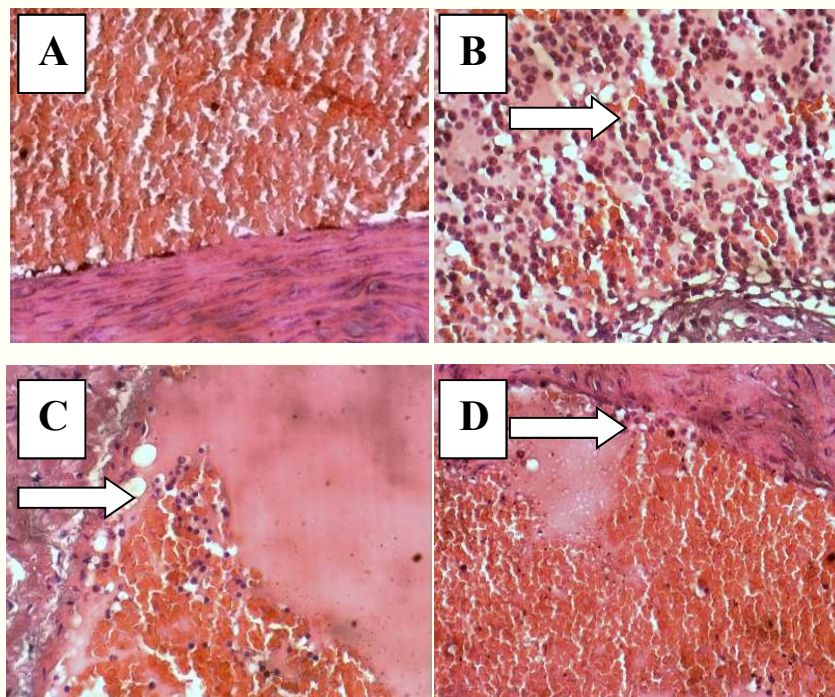
Tabel 2. Kadar CRP Serum Tikus Wistar

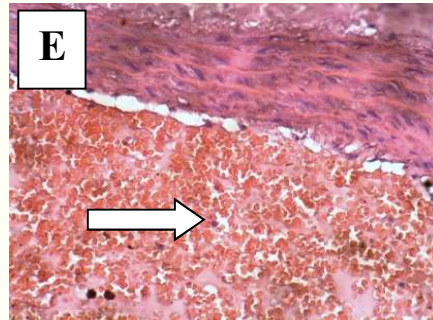
No	Hasil Kadar CRP	Jumlah sampel	Persentase
1	Negatif	29	100%
2	Positif	0	0 %
Total		29	100%

Tabel 2 menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan kadar CRP dengan hasil Negatif sebanyak 29 sampel (100%) dan sampel Positif 0 (0%). Hasil kadar CRP menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh peningkatan konsentrasi biotin terhadap kadar CRP tikus wistar.

Analisis Data Sel Penanda Inflamasi Tikus Wistar

Penampakan sel penanda inflamasi pada aorta tikus wistar dengan perbesaran 400x dapat dilihat pada Gambar 1.

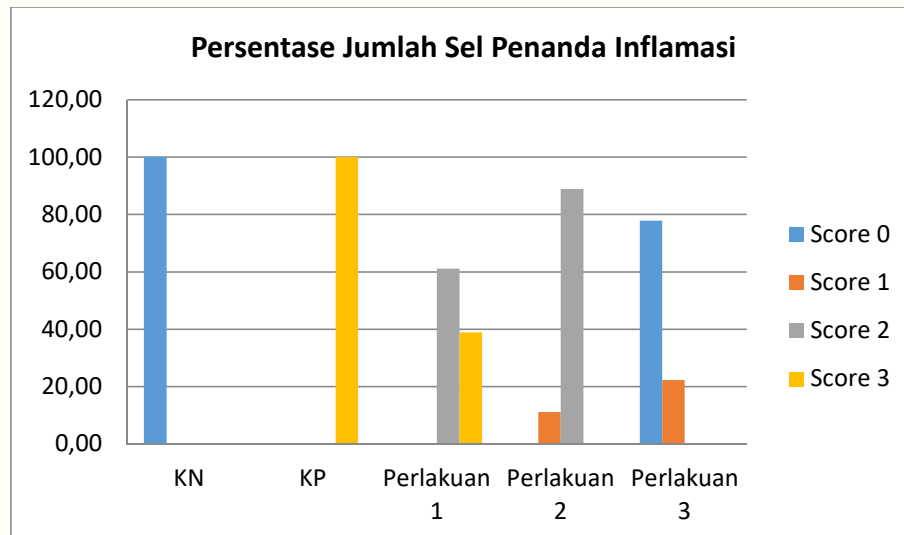




A. Kontrol Negatif; B. Kontrol Positif; C. Perlakuan 1; D. Perlakuan 2;
 E. Perlakuan 3 (Tanda panah menunjukkan adanya sel penanda inflamasi)

Lapisan pembuluh arteri tersusun dari lapisan tunika adventitia yang terletak paling luar, lapisan tunika media, dan lapisan tunika intima. Tidak ditemukan adanya sel penanda inflamasi pada potongan melintang aorta tikus wistar kelompok kontrol negatif (Gambar A). Sel penanda inflamasi ditemukan pada kelompok kontrol positif (Gambar B) yang ditunjukkan oleh tanda panah dan kelompok perlakuan 1 (Gambar C) yang diberi biotin dosis rendah. Kelompok perlakuan 2 yang ditunjukkan oleh Gambar D, sel penanda inflamasi masih terlihat jelas, namun jumlahnya sudah berkurang begitu juga pada kelompok perlakuan 3.

Analisis data sel penanda inflamasi aorta tikus wistar diawali dengan analisis secara deskriptif untuk melihat hasil pembacaan jumlah sel penanda inflamasi pada aorta tikus wistar. Perhitungan jumlah sel penanda inflamasi dilakukan oleh dokter spesialis Patologi Anatomi dengan *scoring*. Hasil persentase jumlah sel penanda inflamasi tiap kelompok dapat dilihat dalam Gambar 2.



Gambar 2. Persentase Jumlah Skor Sel Penanda Inflamasi Aorta Tikus Wistar

- Score 0 : Tidak ditemukan sel penanda inflamasi
- Score 1 : Ditemukan sel penanda inflamasi < 10 % dari luas lapang pandang
- Score 2 : Ditemukan sel penanda inflamasi 10 - 30 % dari luas lapang pandang
- Score 3 : Ditemukan sel penanda inflamasi > 30 % dari luas lapang pandang

Gambar 2 menunjukkan bahwa pada kontrol negatif 100% tidak ditemukan sel penanda inflamasi (skor 0). Sampel kontrol positif 100% ditemukan sel penanda inflamasi dengan skor 3. Sampel perlakuan 1 ditemukan sel penanda inflamasi sebanyak 61,11% dengan skor 2 dan 38,89% skor 3. Sampel perlakuan 2 ditemukan sel penanda inflamasi sebanyak 11,11% skor 1 dan 88,89% skor 2. Sampel perlakuan 3 ditemukan sebanyak 77,78% skor 0 dan 22,22% skor 1.

Analisis data dilanjutkan dengan analisis bivariat meliputi uji normalitas dan uji *Kruskal-Wallis*. Uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk* untuk mengetahui distribusi data karena jumlah sampel kurang dari 50. Hasil uji normalitas jumlah sel penanda inflamasi dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Uji Normalitas Jumlah Sel Penanda Inflamasi

	Perlakuan	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
Hasil Sel Busa	Perlakuan 1	0,566	18	0,000
	Perlakuan 2	0,566	18	0,000
	Perlakuan 3	0,457	18	0,000

Tabel 3 menunjukkan bahwa hasil uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk* diperoleh nilai $p \leq 0,05$ maka dapat diartikan bahwa distribusi data tidak normal. Analisis data dilanjutkan dengan uji non parametrik yaitu *Kruskal-Wallis Test* dan Uji lanjut (*Mann-Whitney*). Hasil uji *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney* dapat dilihat dari Tabel 4.

Tabel 4. Uji *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney* Jumlah Sel Penanda Inflamasi

Jumlah Sel busa	Syarat Nilai p	Nilai p
Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	$\leq 0,05$	0,003
Uji <i>Mann-Whitney</i>		0,213

Uji *Kruskal-Wallis* adalah uji nonparametrik yang digunakan untuk menguji rerata perbedaan data antara dua kelompok atau lebih. Hasil Tabel 4 menunjukkan nilai $p \leq 0,05$ maka ada pengaruh pemberian biotin terhadap jumlah sel penanda inflamasi aorta tikus wistar dengan risiko dislipidemia. Uji lanjut (*Mann-Whitney*) dilakukan untuk melihat perbedaan masing-masing kelompok. Hasil Tabel 10 menunjukkan nilai $p 0,213$ ($p \geq 0,05$) maka tidak ada perbedaan jumlah sel penanda inflamasi yang signifikan antara tiap kelompok perlakuan.

Diskusi Hasil

Kadar CRP meningkat dalam berbagai infeksi, *immuno-inflammatory diseases*, trauma, dan keganasan (P.V. and D.M. 2011). Inflamasi dibagi menjadi 3 jenis berdasarkan waktu merespon penyebab cedera yaitu akut, kronis dan sub-akut (periode transformasi dari akut menjadi kronis berlangsung dari 2 - 6 minggu) (Hannoodie and Nasuruddin 2020). CRP merupakan protein inflamasi akut tetapi studi prospektif skala besar menunjukkan bahwa CRP juga diketahui terkait dengan peradangan kronis seperti penyakit kardiovaskular (Luan and Yao 2018; Sproston and Ashworth 2018). Dalam lesi aterosklerotik pada manusia dan hewan percobaan ditemukan CRP yang terlokalisasi dengan LDL dan makrofag dimana CRP dinyatakan terlibat dalam modulasi patogenesis aterosklerosis (Singh and Agrawal 2019). Peningkatan kadar CRP serum menjadi prediktor kuat untuk penyakit kardiovaskular pada individu tanpa gejala (Sproston and Ashworth 2018).

Hewan coba yang diberi pakan tinggi lemak menunjukkan adanya hubungan kadar plasma dan lesi CRP dengan pembentukan dan perkembangan lesi aterosklerotik (Yu et al. 2012). Kadar CRP dalam plasma berkorelasi kuat dengan ukuran lesi intima lengkung aorta, yang menunjukkan bahwa kadar CRP mencerminkan perkembangan lesi (Yu et al. 2012). Beberapa penelitian dalam Fu (2020) melaporkan bahwa CRP tidak memainkan peran bahkan pada aterosklerosis awal (Fu, Wu, and Liu 2020).

Hasil penelitian diperoleh bahwa pemberian suplemen biotin tidak ada pengaruh terhadap kadar CRP pada tikus wistar. Keterbatasan pemeriksaan CRP kualitatif pada penelitian ini hanya mampu mendeteksi nilai CRP 10 mg/L, sehingga nilai $<10\text{mg/L}$ dinyatakan negatif. Metode pemeriksaan lain yang lebih sensitif adalah *high-sensitivity* CRP (hs-CRP) dapat mengukur nilai CRP pada konsentrasi $\leq 0,3\text{ mg/L}$.

Banyaknya jumlah sel penanda inflamasi menunjukkan meningkatnya jumlah kolesterol LDL teroksidasi yang diakumulasi makrofag melalui reseptor *scavenger* (berbeda dengan LDL reseptor) (Kumar, Abbas, and Aster 2015; Samiasih et al. 2018). Adanya peradangan pada inisiasi dan perkembangan lesi aterosklerotik dipicu oleh penumpukan kolesterol dan asam lemak bebas di makrofag serta sel lainnya (Kumar, Abbas, and Aster 2015). Suplementasi biotin yang dapat menurunkan jumlah sel penanda inflamasi pada tikus wistar dengan risiko dislipidemia mungkin dapat menjadi salah satu langkah preventif, khususnya dari penyakit kardiovaskuler.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh pemberian variasi konsentrasi biotin terhadap jumlah sel penanda inflamasi tikus wistar dengan resiko dislipidemia. Saran dari penelitian ini adalah untuk melakukan penelitian lanjutan pemberian biotin pada parameter lain yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler.

DAFTAR PUSTAKA

- Aguilera-Méndez, Asdrúbal, and Cristina Fernández-Mejía. 2012. "The Hypotriglyceridemic Effect of Biotin Supplementation Involves Increased Levels of CGMP and AMPK Activation." *BioFactors* 38 (5): 387–94. <https://doi.org/10.1002/biof.1034>.
- Anneke, Ruth, and Sulistiyaningsih. 2018. "Review: Terapi Herbal Sebagai Alternatif Pengobatan Dislipidemia." *Farmaka* 16: 213–21.
- Asvini, N, G Hemavathy, and K Vasanthira. 2016. "Combination Of Biotin With Atorvastatin Achieves Favourable Total Cholesterol : Hdl Ratio In Secondary Dyslipidemia : A Single Centre , Prospective , Open Label , Parallel Group , Comparative Study ." 6 (4): 34–40.
- Asvini, N, and Prof G Hemavathy. 2018. "Effect of Biotin on the Lipid Profile – Total Cholesterol , LDL , Triglyceride , VLDL and HDL of Dyslipidemic Patients" 2 (8): 12–20.
- Boone-Villa, Daniel, Asdrubal Aguilera-Méndez, Adriana Miranda-Cervantes, and Cristina Fernandez-Mejia. 2015. "Effects of Biotin Supplementation in the Diet on Adipose Tissue CGMP Concentrations, AMPK Activation, Lipolysis, and Serum-Free Fatty Acid Levels." *Journal of Medicinal Food* 18 (10): 1150–56. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0170>.
- Chistiakov, Dmitry A., Alexandra A. Melnichenko, Veronika A. Myasoedova, Andrey V. Grechko, and Alexander N. Orekhov. 2017. "Mechanisms of Foam Cell Formation in Atherosclerosis." *Journal of Molecular Medicine* 95 (11): 1153–65. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1575-8>.
- Depkes, RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Ketiga. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fu, Yu, Yi Wu, and Enqi Liu. 2020. "C-reactive Protein and Cardiovascular Disease: From Animal Studies to the Clinic (Review)." *Experimental and Therapeutic Medicine* 20 (2): 1211–19. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8840>.
- Hannood, Sally, and Dian N Nasruddin. 2020. *Acute Inflammatory Response*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556083/>.
- Ismawati, Ismawati, Enikarmila Asni, and M Yulis Hamidy. 2012. "Pengaruh Air Perasan Umbi Bawang Merah (*Allium Ascalonicum* L.) Terhadap

- Malondialdehid (MDA) Plasma Mencit Yang Diinduksi Hiperkolesterolemia.” *Jurnal Natur Indonesia* 14 (1): 150. <https://doi.org/10.31258/jnat.14.1.150-154>.
- Koenig, Wolfgang. 2013. “High-Sensitivity C-Reactive Protein and Atherosclerotic Disease: From Improved Risk Prediction to Risk-Guided Therapy.” *International Journal of Cardiology* 168 (6): 5126–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.113>.
- Kopin, Laurie, and Charles J. Lowenstein. 2017. “[Dyslipidemia].” *American College of Physicians* 71 (2): 275–79. <https://doi.org/10.7326/aicp201712050>.
- Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, and Jon C. Aster. 2015. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Elsevier Inc. [papers3://publication/uuid/5EA1AA7A-8B6E-424A-B367-0DC1E86B0C47](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35263-4).
- Larrieta, Elena, Fidel Velasco, Paz Vital, Teresita López-Aceves, María Luisa Lazo-de-la-Vega-Monroy, Alberto Rojas, and Cristina Fernandez-Mejia. 2010. “Pharmacological Concentrations of Biotin Reduce Serum Triglycerides and the Expression of Lipogenic Genes.” *European Journal of Pharmacology* 644 (1–3): 263–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.07.009>.
- Luan, Ying Yi, and Yong Ming Yao. 2018. “The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases.” *Frontiers in Immunology* 9 (JUN): 1–8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01302>.
- Maramis, Reinaldo, and Marie Kaseke. 2014. “Gambaran Histologi Aorta Tikus Wistar Dengan Diet Lemak Babi Sirsak (*Annona muricata* L.).” *Jurnal E-Biomedik* 2: 431–35.
- Moreno-Méndez, Ericka, Alain Hernández-Vázquez, and Cristina Fernández-Mejía. 2019. “Effect of Biotin Supplementation on Fatty Acid Metabolic Pathways in 3T3-L1 Adipocytes.” *BioFactors* 45 (2): 259–70. <https://doi.org/10.1002/biof.1480>.
- P.V., Ingle, and Patel D.M. 2011. “C- Reactive Protein in Various Disease Condition - an Overview.” *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 4 (1): 9–13. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361820446%0Ahttp://www.ajpcr.com/Vol4Issue1/190.pdf>.
- Patel, Deepa P., Shane M. Swink, and Leslie Castelo-Soccio. 2017. “A Review of the Use of Biotin for Hair Loss.” *Skin Appendage Disorders* 3 (3): 166–69. <https://doi.org/10.1159/000462981>.
- PERKI. 2013. “Pedoman Tata Laksana Dislipidemia.” PP PERKI. <https://doi.org/10.1136/bcr.09.2008.0970>.
- Revilla-Monsalve, Cristina, Iván Zendejas-Ruiz, Sergio Islas-Andrade, Armida Báez-Saldaña, Miguel Angel Palomino-Garibay, Pedro Martín Hernández-Quiróz, and Cristina Fernandez-Mejia. 2006. “Biotin Supplementation

- Reduces Plasma Triacylglycerol and VLDL in Type 2 Diabetic Patients and in Nondiabetic Subjects with Hypertriglyceridemia.” *Biomedicine and Pharmacotherapy* 60 (4): 182–85. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.03.005>.
- Said, H. M. 2011. “Chapter 1 Biotin: Biochemical, Physiological and Clinical Aspects.” *Water Soluble Vitamins, Subcellular Biochemistry*, 301–22. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-2199-9>.
- Samiasih, R. Nglt., Hertanto S.W, Edi Dharmana, and Hardhono Susanto. 2018. “Efek High Fructose Fat Diet (HFFD) Pada Histologi Aorta Kelinci New Zealand White Model Hewan Coba Aterosklerosis” 1: 85–91.
- Singh, Sanjay K., and Alok Agrawal. 2019. “Functionality of C-Reactive Protein for Atheroprotection.” *Frontiers in Immunology* 10 (JULY): 1–8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01655>.
- Sproston, Nicola R., and Jason J. Ashworth. 2018. “Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection.” *Frontiers in Immunology* 9 (APR): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>.
- World Health Organization. 2017. “Cardiovascular Diseases (CVDs).” World Health Organization. 2017. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Yu, Qi, Yafeng Li, Yanli Wang, Sihai Zhao, Peigang Yang, Yulong Chen, Jianglin Fan, and Enqi Liu. 2012. “C-Reactive Protein Levels Are Associated with the Progression of Atherosclerotic Lesions in Rabbits.” *Histology and Histopathology* 27 (4): 529–35. <https://doi.org/10.14670/HH-27.529>.