

ARTIKEL

POTENSI EKSTRAK KULIT ANGGUR BALI (*Vitis vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) TERHADAP BERAT BADAN: SKRINING FITOKIMIA DAN STUDI IN VIVO

[*Potential of Bali Grape Skin Extract (Vitis vinifera L. Var. Alphonso Lavallee) on Body Weight: Phytochemical Screening and In Vivo Study*]

Ida Ayu Manik Damayanti^{1*}, Ni Wayan Sukma Antari¹, Sri Dewi Megayanti²

¹Program Studi Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Kesehatan, Institut Teknologi dan Kesehatan Bali, Jl. Tukad Balian No. 180, Denpasar, Bali, 80226

²Program Studi Keperawatan dan Pendidikan Profesi Ners, Fakultas Kesehatan, Institut Teknologi dan Kesehatan Bali, Jl. Tukad Balian No. 180, Denpasar, Bali, 80226

ABSTRAK

Sebanyak 51,7% penduduk Indonesia mengonsumsi makanan berlemak/berkolesterol/gorengan sebanyak 1-6 kali per minggu. Pada umumnya masyarakat mengonsumsi beberapa obat sintetik untuk mengatasi masalah berat badan dengan efek samping yang sangat mungkin terjadi. Dalam upaya mengatasi hal tersebut, penelitian mengenai potensi bahan alami sebagai agen penurun berat badan menjadi sangat relevan. Salah satu bahan alami yang menarik perhatian adalah kulit anggur Bali (*Vitis vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*). Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi ekstrak kulit anggur Bali dalam menurunkan berat badan melalui skrining fitokimia dan studi *in vivo* dengan memanfaatkan sumber daya lokal dalam pengembangan strategi penanganan penurunan berat badan yang efektif. Design penelitian yang digunakan adalah *true experimental study dengan posttest only control group design*. Kelompok yang digunakan yaitu kontrol negative, kontrol positif, P1 (100 mg/kgBB), P2 (250 mg/kgBB), dan P3 (500 mg/kgBB). Skrining fitokimia ekstrak kulit anggur Bali menunjukkan bahwa kulit anggur Bali mengandung senyawa flavonoid, fenol, alkaloid, tanin dan terpenoid. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit anggur Bali (*Vitis vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) memiliki potensi signifikan dalam menurunkan berat badan mencit yang diberikan pakan tinggi lemak. Kelompok P3 menunjukkan total penurunan paling tinggi sebesar 2,4% dari hari ke-0 hingga hari ke-21 dibandingkan P1 dan P2.

Kata Kunci: Berat Badan, Ekstrak Kulit Anggur Bali, Skrining Fitokimia, Studi In Vivo, *Vitis vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*

ABSTRACT

As many as 51.7% of the Indonesian population consume fatty/cholesterol-rich/fried foods 1-6 times per week. In general, people use several synthetic drugs to address weight-related issues, which often come with potential side effects. To overcome this issue, research on the potential of natural ingredients as weight-loss agents has become highly relevant. One natural ingredient that has attracted attention is the Bali grape peel (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee). This study aims to explore the potential of Bali grape peel extract in reducing body weight through phytochemical screening and in vivo studies, utilizing local resources to develop effective weight-loss strategies. The research design used is a true experimental study with a posttest-only control group design. The groups included were the negative control, positive control, P1 (100 mg/kg BW), P2 (250 mg/kg BW), and P3 (500 mg/kg BW). Phytochemical screening of Bali grape peel extract revealed the presence of flavonoids, phenols, alkaloids, tannins and terpenoids. This study demonstrates that Bali grape peel extract (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee) has significant potential in reducing body weight in mice fed a high-fat diet. The P3 group exhibited the highest total weight loss of 2.4% from day 0 to day 21 compared to P1 and P2.

Keywords: Balinese Grape Skin Extract, Body Weight, In Vivo Study, Phytochemical Screening, *Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee

PENDAHULUAN

Peningkatan prevalensi obesitas menimbulkan kekhawatiran akan dampaknya terhadap kesehatan masyarakat. *World Health Organization* (WHO) mencatat peningkatan signifikan dalam prevalensi obesitas secara global. Data WHO menunjukkan bahwa pada tahun 2023, 13% populasi dunia mengalami obesitas, dengan angka yang lebih tinggi di negara-negara berkembang. Gaya hidup dan pola makan yang menyebabkan kelebihan berat badan telah menjadi masalah kesehatan yang signifikan di Indonesia. Data Survei Kesehatan Indonesia (2023), prevalensi obesitas nasional pada penduduk berusia di atas 18 tahun meningkat 1,6% dari 21,8% pada tahun 2018 dan menjadi 23,4% pada tahun 2023. Kondisi ini menempatkan Indonesia pada peringkat teratas di Asia Tenggara dalam hal tingkat obesitas, dengan lebih dari 30 persen populasi orang dewasa tergolong kelebihan berat badan atau obesitas (Tribunnews, 2023). Di Indonesia, peningkatan prevalensi obesitas ini sejalan dengan perubahan pola makan dan gaya hidup masyarakat yang semakin mengadopsi makanan tinggi kalori dan rendah nutrisi. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) Tahun 2023 menunjukkan 51,7% penduduk Indonesia mengonsumsi makanan berlemak/berkolesterol/gorengan sebanyak 1-6 kali per minggu. Konsumsi kolesterol yang tinggi diketahui dapat meningkatkan berat badan melalui peningkatan lipogenesis di hati, peningkatan kadar LDL (*low density lipoprotein*), serta penurunan sensitivitas insulin. Gangguan ini dapat memicu resistensi insulin dan memfasilitasi akumulasi lemak di jaringan tubuh (Huang *et al.*, 2023).

Berbagai faktor berkontribusi terhadap peningkatan prevalensi obesitas di Indonesia, termasuk kurangnya aktivitas fisik, konsumsi makanan tinggi lemak dan gula, serta kurangnya edukasi mengenai pola hidup sehat. Penduduk Indonesia memiliki kebiasaan makan yang kurang sehat, dengan konsumsi sayur dan buah yang rendah serta tingginya konsumsi minuman berpemanis (Kementerian Kesehatan RI, 2023). Kondisi ini diperparah oleh kurangnya aktivitas fisik, yang semakin meningkatkan risiko obesitas dan penyakit tidak menular lainnya. Hal ini menuntut upaya pencegahan dan penanganan yang efektif untuk mengurangi risiko penyakit terkait obesitas. Pada umumnya masyarakat mengonsumsi beberapa obat sintetik untuk mengatasi masalah berat badan. Penggunaan obat sintetik dalam jangka waktu yang lama memiliki efek samping yang sangat mungkin terjadi. Dalam upaya mengatasi masalah obesitas, penelitian mengenai potensi bahan alami sebagai agen penurunan berat badan menjadi sangat relevan. Salah satu bahan alami yang menarik perhatian adalah kulit anggur Bali (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee). Anggur Bali (*V. vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee) adalah potensi lokal Bali yang digunakan sebagai bahan dasar pembuatan *wine*. Hal tersebut menimbulkan adanya residu industri berupa limbah kulit anggur. Anggur Bali (*V. vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee) memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dengan IC₅₀ 80,77 ppm (Damayanti *et al.*, 2024).

Suplementasi dengan polifenol anggur yang kaya akan proantosianidin tipe B dapat mengurangi gejala penyakit kardimetabolik dan memodifikasi mikrobiota usus serta metabolitnya,

yang berkontribusi pada penurunan obesitas dan perbaikan metabolisme hati (Mezhibovsky *et al.*, 2021). Flavonoid sebagai agen terapi alami dalam pengendalian obesitas melalui berbagai mekanisme molekuler. Obesitas dikaitkan dengan stres oksidatif dan inflamasi kronis yang menyebabkan berbagai penyakit metabolik. Flavonoid senyawa polifenol yang banyak ditemukan dalam tanaman seperti teh, anggur, jeruk, dan sayuran dapat menghambat enzim pencernaan (lipase, α -amilase, α -glukosidase), menurunkan penyerapan lemak dan gula, serta meningkatkan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein dengan mengaktifkan jalur seperti AMPK, GLUT4, dan PI3K/Akt. Selain itu, flavonoid menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, meningkatkan aktivitas antioksidan, dan berperan sebagai prebiotik yang memodulasi mikrobiota usus, sehingga memperbaiki metabolisme tubuh secara keseluruhan (Mahboob *et al.*, 2023). Senyawa polifenol memiliki pengaruh sebagai antioksidan dan antiinflamasi, yang dapat berkontribusi dalam pengendalian berat badan dan pencegahan obesitas. Namun, studi lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas dan mekanisme kerja ekstrak kulit anggur dalam konteks penurunan berat badan. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi ekstrak kulit anggur Bali dalam menurunkan berat badan melalui skrining fitokimia dan studi *in vivo* dengan memanfaatkan sumber daya lokal dalam pengembangan strategi penanganan penurunan berat badan yang efektif.

BAHAN DAN METODE

Pembuatan Ekstrak kulit anggur Bali (*Vitis vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*)

Kulit anggur Bali (*V. vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) dipisahkan dari buahnya sebanyak 1.295 g selanjutnya dikeringkan dan diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% hingga menghasilkan maserat yang selanjutnya dipekatkan dengan *vacuum rotary evaporator*. Rendemen yang dihasilkan adalah 35,76%.

Sediaan Larutan Ekstrak kulit anggur Bali (*V. vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*)

Ekstrak kental sediaan ditimbang sesuai dosis yang digunakan. Sediaan dihomogenkan dengan larutan *Carboxymethyl cellulose* (CMC) dan dimasukkan ke botol sampel ekstrak dengan label P1 (100 mg/kgBB), P2 (250 mg/kgBB), dan P3 (500 mg/kgBB). Dosis mengacu pada pendekatan uji toksisitas dan efektivitas dosis bertingkat (*dose ranging study*) yang lazim digunakan dalam studi pra-klinik menggunakan hewan coba.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan dengan mengidentifikasi senyawa flavonoid, alkaloid, terpenoid, tanin dan fenol adalah sebagai berikut:

Identifikasi Flavonoid

Ekstrak sampel sebanyak 1 g dimasukkan kedalam tabung reaksi kemudian ditambahkan HCl pekat lalu dipanaskan dengan waktu 15 menit di atas penangas air. Positif flavonoid ditunjukkan dengan terbentuk warna merah atau kuning (Dewi *et al.*, 2021).

Identifikasi Alkaloid

Ekstrak sampel sebanyak 2 g dimasukkan kedalam tabung reaksi ditetesi dengan 5 ml HCl 2 N dipanaskan kemudian didinginkan lalu dibagi dalam 3 tabung reaksi, masing-masing 1 ml. Tiap tabung ditambahkan dengan masing-masing pereaksi. Penambahan pereaksi *Mayer*, positif mengandung alkaloid jika membentuk endapan kekuningan. Pada penambahan pereaksi *Wagner*, terbentuk endapan coklat yang menunjukkan positif mengandung alkaloid. Pada penambahan pereaksi *Dragendorf*, terbentuk endapan jingga yang menunjukkan mengandung alkaloid (Sulistyarini *et al.*, 2020).

Identifikasi Terpenoid

Ekstrak sampel sebanyak 2 g dimasukkan dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan dengan 2 mL etil asetat dan dikocok. Lapisan etil asetat diambil lalu ditetesi pada plat tetes dibiarkan sampai kering. Setelah kering, ditambahkan 2 tetes asam asetat anhidrat dan 1 tetes asam sulfat pekat. Apabila terbentuk warna merah atau kuning berarti positif terpenoid (Dewi *et al.*, 2021).

Identifikasi Fenol

Ekstrak sampel sebanyak 1 g dimasukkan kedalam tabung reaksi dilarutkan dalam 10 ml air kemudian filtratnya ditambahkan FeCl₃ 3-4 tetes, jika terjadi perubahan berwarna biru menunjukkan positif adanya fenol.

Identifikasi Tanin

Ekstrak sampel sebanyak 1 g dimasukkan kedalam tabung reaksi ditambahkan 10 ml air panas kemudian dididihkan selama 5 menit kemudian filtratnya ditambahkan FeCl₃ 3-4 tetes, jika berwarna hijau kehitaman berarti positif adanya tanin.

Sediaan Pakan Diet Tinggi Lemak

Sediaan pakan yang digunakan /hari/mencit yaitu telur ayam 2,5 g, lemak babi 2,5 ml, kuning telur puyuh 5 g dan pakan standar (pelet komersial) 5 g. Pakan yang diberikan sebanyak 15 gram/hari/mencit. Kuning telur digunakan sebagai bahan induksi untuk meningkatkan kadar kolesterol secara eksogen. Proses induksi dilakukan dengan memisahkan kuning telur dari putihnya, kemudian mengemulsinya dengan cara mengocok secara perlahan (Hutagalung dan Hamdani, 2020).

Pemberian Perlakuan Hewan Coba

Desain penelitian adalah *true experimental study dengan posttest only control group design* yang menggunakan mencit jantan galur Swiss Webster berumur 8–10 minggu dengan berat badan awal 25 g. Mencit dibagi secara acak ke dalam lima kelompok (n = 6/kelompok) yaitu kontrol negatif (pakan normal), kontrol positif (pakan tinggi lemak), serta tiga kelompok perlakuan yang masing-masing diberi pakan tinggi lemak dan ekstrak kulit anggur Bali (*Vitis vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) dosis 100 mg/kgBB (P1), 250 mg/kgBB (P2), dan 500 mg/kgBB (P3). Pakan tinggi lemak diberikan selama 50 hari untuk menginduksi kondisi overweight, dilanjutkan dengan pemberian ekstrak secara oral menggunakan sonde selama 21 hari. Ekstrak diperoleh melalui maserasi kulit anggur dengan etanol 70%, dipekatkan menggunakan rotary evaporator, lalu dilarutkan dalam larutan CMC 0,5% untuk membentuk suspensi. Mencit dipelihara dalam kandang plastik berukuran 30 × 20 × 15 cm, bersuhu 22–25°C dengan siklus terang-gelap 12:12 jam, serta diberikan pakan dan air minum secara *ad libitum*. Metode ini telah mendapat persetujuan etik dengan Nomor 04.0240/KEPITEKES-BALI/VI/2024.

Analisa Data

Data dianalisis secara statistik menggunakan Uji *One Way Anova* dan *Repeated Measures Anova* untuk menganalisis perubahan berat badan hewan coba secara berkala dengan menggunakan *software SPSS 20.0*

HASIL

Kulit anggur Bali (*Vitis vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) yang digunakan diperoleh dari Desa Dencarik, Kecamatan Banjar, Kabupaten Buleleng, Bali. Kulit anggur dipisah dari buah anggur Bali selanjutnya diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% hingga menghasilkan maserat yang selanjutnya dipekatkan dengan *vacum rotary evaporator*. Rendemen yang diperoleh sebesar 35,76%.

Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol 96% kulit anggur Bali menunjukkan bahwa kulit anggur Bali mengandung senyawa flavonoid, fenol, tanin, alkaloid dan terpenoid. Hasil fitokimia dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Skrining fitokimia kulit Anggur Bali (*V. vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) (*Screening phytochemistry culti Anggur Bali (V. vinifera L. Var. Alphonso Lavallee)*).

No.	Identifikasi Golongan Senyawa (Identification of Compound Groups)	Reagen (Reagent)	Hasil Uji (Test Result)	Keterangan (Description)
1.	Flavonoid	Asam klorida pekat	+	Terbentuk warna merah padam (Formed a red color)
2.	Fenol (Phenolic)	FeCl ₃	+	Terbentuk warna biru (Formed a blue color)
3.	Alkaloid	Mayer	+	Terbentuk endapan kekuningan (Formed a yellowish deposits)
		Dragendorf	+	Terbentuk endapan jingga (Formed an orange deposits)
		Wagner	+	Terbentuk endapan merah kecoklatan (Formed a brownish-red deposits)
4.	Terpenoid	Asam Sulfat pekat	+	Terbentuk warna kemerahan (Formed a reddish color)
5.	Tanin (Tannin)	FeCl ₃	+	Terbentuk warna hijau kehitaman (Formed a blackish-green color)

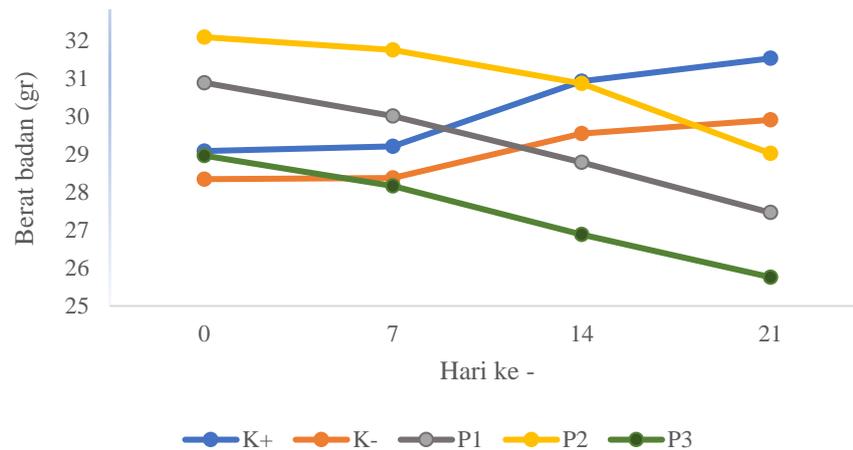
Hewan coba terlebih dahulu diaklimatisasi selama 7 hari, selanjutnya diinduksi pakan diet tinggi lemak pada kelompok K+, P1, P2 dan P3 hingga berat badan melebihi berat badan normalnya selama 50 hari. Kontrol negatif (pakan normal), kontrol positif (pakan tinggi lemak), serta tiga kelompok perlakuan yang masing-masing diberi pakan tinggi lemak dan ekstrak kulit anggur Bali (*V. vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) dosis 100 mg/kgBB (P1), 250 mg/kgBB (P2), dan 500 mg/kgBB (P3). Perlakuan dengan pemberian ekstrak kulit anggur Bali terhadap penurunan berat badan dilakukan secara oral selama 21 hari dapat dilihat pada Tabel 2. Kelompok perlakuan dibagi menjadi 5 kelompok secara acak.

Tabel 2. Berat badan per kelompok dari hari ke 0-21 (*Body weight per group from day 0-21*).

Perlakuan (Treatment)	Berat badan (Body Weight) (g)			
	Day 0	Day 7	Day 14	Day 21
K+	29,08 ± 2,66 ^a	29,20 ± 2,62 ^a	30,92 ± 2,51 ^{ab}	31,52 ± 2,44 ^{ab}
K-	28,34 ± 2,64 ^a	28,37 ± 2,55 ^a	29,54 ± 2,47 ^a	29,90 ± 2,39 ^a
P1	30,88 ± 2,76 ^{ab}	30,00 ± 2,73 ^{ab}	28,78 ± 2,62 ^{bc}	27,46 ± 2,67 ^{bc}
P2	32,08 ± 2,86 ^b	31,74 ± 2,74 ^b	30,86 ± 2,75 ^c	29,02 ± 2,71 ^c
P3	28,96 ± 2,67 ^a	28,16 ± 2,61 ^a	26,88 ± 2,52 ^{ab}	25,76 ± 2,49 ^{ab}

Keterangan: Kontrol negatif (pakan normal), kontrol positif (pakan tinggi lemak), serta tiga kelompok perlakuan yang masing-masing diberi pakan tinggi lemak dan ekstrak kulit anggur Bali (*V. vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) dosis 100 mg/kgBB (P1), 250 mg/kgBB (P2), dan 500 mg/kgBB (P3). Huruf *superscript* pada baris yang berbeda menunjukkan hasil yang berbeda nyata ($P < 0,05$). (*Description: Negative control (normal feed), positive control (high-fat feed), and three treatment groups each were given high-fat feed and Bali grape peel extract (V. vinifera L. Var. Alphonso Lavallee) doses of 100 mg/kgBB (P1), 250 mg/kgBB (P2), and 500 mg/kgBB (P3). Superscript letters on different lines show noticeably different results (P < 0.05).*)

Berikut adalah grafik penurunan berat badan yang terjadi pada setiap kelompok yang tercantum pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik pola berat badan setiap kelompok (*Graph of each group's weight pattern*).

Berikut persentase kenaikan berat badan pada kelompok kontrol dan penurunan berat badan pada kelompok perlakuan selama periode pengamatan.

Tabel 3. Persentase kenaikan berat badan pada kelompok kontrol dan penurunan berat badan pada kelompok perlakuan selama 21 hari per kelompok (*Percentage weight gain in the control group and weight loss in the treatment group over 21 days per group*).

Perlakuan (Treatment)	Persentase kenaikan berat badan (Percentage of weight gain) (%)		
	Hari 0→7 (Day 0→7)	Hari 7→14 (Day 7→14)	Hari 14→21 (Day 14→21)
	K+	29,2	31,0
K-	27,4	28,6	28,9
P1	29,0	27,7	26,4
P2	30,7	29,8	28,0
P3	27,1	25,8	24,7

Untuk mengidentifikasi adanya perubahan signifikan dalam variabel yang diamati berdasarkan waktu atau perlakuan yang diberikan. Tabel berikut menyajikan hasil analisis *Repeated Measures ANOVA* hasil perbandingan rerata berat badan hewan coba antara waktu pengamatan hari ke-0, 7, 14, dan 21. Nilai *Mean Difference* menunjukkan selisih rerata berat badan antar hari, sedangkan nilai *Sig.* menunjukkan signifikansi statistik pada taraf 95% ($p < 0,05$).

Tabel 4. Analisa *Repeated Measures ANOVA* pada berat badan badan (*Analysis of ANOVA Repeated Measures on Weight Loss*).

Variabel (Hari) (Variable) (day)	Mean. Difference	Sig.
0 → 7	0,94	0,001
0 → 14	2,22	0,001
0 → 21	3,48	0,001
7 → 14	1,27	0,001
7 → 21	2,54	0,001
14 → 21	1,26	0,001

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini rendemen yang dihasilkan sebesar 35,76% yang mana semakin tinggi konsentrasi etanol menghasilkan nilai rata-rata rendemen yang semakin tinggi. Hal ini kemungkinan dikarenakan senyawa dalam kulit anggur Bali memiliki kepolaran yang paling mirip dengan kepolaran etanol 96%. Skrining fitokimia adalah langkah awal dalam menentukan potensi bioaktivitas suatu tanaman dengan mengidentifikasi senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. Dalam penelitian ini, ekstrak etanol 96% kulit anggur Bali (*V. vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) dilakukan skrining fitokimia dan mengandung senyawa flavonoid, fenol, tanin, alkaloid, dan terpenoid. Senyawa-senyawa tersebut memiliki peran penting dalam berbagai aktivitas biologis dan farmakologis. Flavonoid dan fenol dikenal sebagai antioksidan kuat yang dapat melindungi sel dari kerusakan oksidatif (Abdelkader *et al.*, 2020). Flavonoid dan fenol merupakan senyawa polifenol yang berkontribusi pada aktivitas antiinflamasi dan antidiabetes (Zabrina, *et al.*, 2024). Kandungan flavonoid pada kulit anggur Bali berpotensi menurunkan risiko obesitas melalui modulasi enzim metabolik seperti lipase pankreas dan peningkatan sensitivitas insulin (Ghavami *et al.*, 2021).

Alkaloid yang terdeteksi pada ekstrak kulit anggur Bali berpotensi memberikan efek pengendalian berat badan melalui mekanisme neuroregulasi nafsu makan. Beberapa alkaloid telah diketahui bekerja sebagai agonis reseptor tertentu yang mengurangi rasa lapar, sehingga dapat membantu mencegah obesitas (Ezeonu *et al.*, 2018). Senyawa ini juga memiliki sifat antimikroba, sehingga berpotensi memperbaiki mikroflora usus yang berkaitan erat dengan metabolisme tubuh. Terpenoid, salah satu senyawa yang ditemukan pada kulit anggur Bali, dikenal karena kemampuannya dalam modulasi peradangan dan regulasi metabolisme lipid. Aktivitas terpenoid dalam meningkatkan oksidasi lemak dan menghambat lipogenesis menjadikannya kandidat kuat dalam pengembangan agen terapeutik untuk manajemen berat badan (Liu *et al.*, 2022). Tanin yang terdapat pada ekstrak dapat berikatan dengan protein dan membentuk lapisan pelindung pada dinding usus, sehingga mengurangi penyerapan lemak dan kolesterol. Kombinasi senyawa bioaktif ini memberikan dasar ilmiah bagi potensi kulit anggur Bali sebagai bahan alami untuk penurunan berat badan.

Flavonoid dan terpenoid memiliki kemampuan dalam memodulasi mikroflora usus, baik secara langsung melalui sifat antimikroba terhadap bakteri patogen, maupun secara tidak langsung dengan mendukung pertumbuhan mikroba menguntungkan seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* (Zhang., 2022). Flavonoid dapat dimetabolisme oleh bakteri usus menjadi senyawa aktif yang memengaruhi metabolisme lipid dan homeostasis energi. SCFA seperti asetat, propionat, dan butirat yang dihasilkan melalui fermentasi flavonoid oleh mikroba usus berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin, mengaktifkan jalur AMPK, serta menghambat akumulasi lemak dalam jaringan adiposa (Zhou *et al.*, 2023). Terpenoid juga dilaporkan mampu memperbaiki keseimbangan mikrobiota usus dan menurunkan rasio Firmicutes/Bacteroidetes yang sering dikaitkan dengan obesitas serta menghambat endotoksin usus yang memicu inflamasi sistemik (Jia *et al.*, 2021). Tanin memiliki aktivitas astringen dan antimikroba, yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen di saluran cerna dan menstimulasi pertumbuhan mikroba probiotik seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Interaksi tanin dengan protein dan enzim pencernaan,

seperti lipase dan amilase, juga dapat mengurangi efisiensi pencernaan lemak dan karbohidrat, sehingga mengurangi total energi yang diserap tubuh. Di samping itu, tanin juga mendorong produksi asam lemak rantai pendek (SCFA) melalui fermentasi mikroba di usus besar, yang berperan dalam meningkatkan metabolisme lipid dan glukosa serta memperbaiki sensitivitas insulin (Ozdam *et al.*, 2016).

Obesitas pada hewan coba sering digunakan sebagai model untuk memahami mekanisme peningkatan berat badan akibat berbagai faktor, termasuk pola makan. Kenaikan berat badan yang signifikan dapat menjadi indikator adanya perubahan metabolisme yang berdampak pada kondisi fisiologis hewan. Penggunaan mencit jantan dalam penelitian ini dipilih untuk mengurangi variabilitas biologis yang dapat terjadi pada mencit betina akibat fluktuasi hormonal selama siklus estrus. Jenis kelamin hewan uji diketahui memengaruhi regulasi hormonal dalam metabolisme, termasuk respons terhadap senyawa bioaktif yang berpengaruh pada berat badan. Pada mencit jantan, hormon testosteron berperan dalam meningkatkan metabolisme basal, mendorong sintesis protein otot, dan mengurangi akumulasi lemak melalui peningkatan oksidasi asam lemak (Wen *et al.*, 2021). Selain itu, mencit jantan cenderung memiliki resistensi leptin yang lebih tinggi dibandingkan betina, yang berdampak pada regulasi nafsu makan dan pengeluaran energi (Yasmeen *et al.*, 2022). Dalam konteks ini, flavonoid yang digunakan dalam penelitian dapat memodulasi sensitivitas insulin dan leptin, serta menurunkan kadar sitokin proinflamasi yang mengganggu sinyal hormonal pengatur berat badan (Zhao *et al.*, 2020).

Dalam penelitian ini, dilakukan analisis terhadap kenaikan berat badan rata-rata pada kelompok hewan coba untuk menilai dampak induksi yang diberikan. Kenaikan berat badan rata-rata hewan coba sebelum induksi hingga setelah induksi diet tinggi lemak secara berturut-turut pada kelompok K+, K-, P1, P2 dan P3 yaitu 16,32%, 13,36%, 23,52%, 28,32% dan 15,84%. Saleh *et al* (2020) menyatakan kenaikan berat badan hewan coba lebih dari 10% dibandingkan dengan berat maksimum hewan coba yang diberi pakan normal dianggap obesitas. Hasil penelitian ini menunjukkan kelompok K+ (16,32%), K- (13,36%), P1 (23,52%), P2 (28,32%), dan P3 (15,84%), mengalami kenaikan berat badan di atas 10%. Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan dalam penelitian berkontribusi terhadap peningkatan berat badan pada hewan coba. Penelitian serupa juga menyebutkan bahwa pakan tinggi lemak dapat memicu obesitas dan resistensi insulin, yang selanjutnya memengaruhi berat badan (Mao *et al.*, 2022).

Hasil pemberian ekstrak kulit anggur Bali (*V. vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) memiliki efek terhadap penurunan berat badan pada model mencit yang diberi pakan tinggi lemak. Berdasarkan data pada Gambar 1 dan Tabel 2, terlihat bahwa kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya diberikan pakan standar mengalami peningkatan berat badan dari $28,34 \pm 2,64$ g menjadi $29,90 \pm 2,39$ g selama 21 hari, menunjukkan pertumbuhan normal tanpa paparan lemak tinggi. Sementara itu, kelompok kontrol positif (K+), yang diberi pakan tinggi lemak tanpa intervensi ekstrak, juga mengalami peningkatan berat badan yang lebih signifikan dari $29,08 \pm 2,66$ g menjadi $31,52 \pm 2,44$ g, mengonfirmasi efektivitas pakan tinggi lemak dalam menginduksi peningkatan berat badan sebagai model mencit overweight. Sebaliknya, tiga kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) yang mendapatkan pakan tinggi lemak dan intervensi ekstrak kulit anggur Bali (*V. vinifera L. Var. Alphonso Lavallee*) dengan dosis bertingkat menunjukkan tren penurunan berat badan secara konsisten. Kelompok P1 (100 mg/kgBB) menurun dari $30,88 \pm 2,76$ g menjadi $27,46 \pm 2,67$ g, kelompok P2 (250 mg/kgBB) dari $32,08 \pm 2,86$ g menjadi $29,02 \pm 2,71$ g, dan kelompok P3 (500 mg/kgBB) dari $28,96 \pm 2,67$ g menjadi $25,76 \pm 2,49$ g. Pemberian ekstrak kulit anggur Bali menunjukkan tren penurunan berat badan yang konsisten pada ketiga kelompok perlakuan, dengan penurunan paling besar terjadi pada kelompok P3 (500 mg/kgBB), dari $28,96 \pm 2,67$ g menjadi $25,76 \pm 2,49$ g. Efek penurunan juga terlihat pada P1 dan P2, yang masing-masing turun dari $30,88 \pm 2,76$ g ke $27,46 \pm 2,67$ g dan dari $32,08 \pm 2,86$ g ke $29,02 \pm 2,71$ g. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak memberikan efek penurunan berat badan yang nyata, dengan respon yang semakin kuat seiring peningkatan dosis dan durasi pemberian. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif (K-) justru mengalami peningkatan berat badan meskipun tanpa pakan tinggi lemak, memperkuat dugaan bahwa penurunan berat badan pada kelompok perlakuan bukan disebabkan oleh faktor alami melainkan efek farmakologis ekstrak.

Hasil analisis *Repeated Measures ANOVA* pada Tabel 4 mendukung temuan bahwa terdapat perubahan berat badan yang signifikan sepanjang periode pengamatan (hari ke-0 hingga hari ke-21). Nilai selisih rata-rata (*mean difference*) antar hari pengamatan menunjukkan tren penurunan berat badan yang bermakna secara statistik ($p = 0,001$) di semua interval waktu, baik antara hari ke-0 dan ke-7, ke-14, maupun ke-21, serta antar minggu. Hal ini selaras dengan data pada Gambar 1 dan Tabel 2 yang menunjukkan bahwa kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) mengalami penurunan berat badan yang progresif selama 21 hari pemberian ekstrak kulit anggur Bali (*V. vinifera* L. Var. *Alphonso Lavallee*). Penurunan yang paling besar terjadi pada kelompok P3 (500 mg/kgBB), diikuti oleh P2 dan P1, menunjukkan pola yang konsisten dengan dosis yang lebih tinggi menghasilkan efek penurunan yang lebih kuat. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif (K-) dan kontrol positif (K+) mengalami peningkatan berat badan, masing-masing mencerminkan pertumbuhan normal dan efek obesogenik dari pakan tinggi lemak. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit anggur Bali memiliki potensi dalam menurunkan berat badan pada mencit model obesitas yang diinduksi pakan tinggi lemak, dengan efek yang tampak semakin kuat seiring peningkatan dosis ekstrak. Penurunan ini menunjukkan pengaruh dari metabolisme alami mencit tanpa intervensi tambahan. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti metabolisme basal yang tinggi, adaptasi terhadap pola makan standar tanpa asupan lemak tambahan, serta aktivitas fisik mencit.

Berdasarkan Tabel 3 persentase berat badan, kelompok P3 menunjukkan penurunan berat badan yang paling signifikan dibandingkan P1 dan P2. P3 mengalami penurunan berat badan yang konsisten dari hari ke-0 hingga hari ke-21, dengan total penurunan sebesar 2,4 %, menjadikannya kelompok dengan berat badan akhir terendah. Sementara itu, P1 dan P2 juga mengalami penurunan berat badan, masing-masing sebesar 2,6 % dan 2,7 %, tetapi tetap memiliki berat badan lebih tinggi dibandingkan P3 di akhir pengamatan. Tren ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit anggur Bali pada kelompok P3 memiliki efek paling kuat dalam menurunkan berat badan. Grafik menunjukkan perubahan berat badan (gr) selama 21 hari pada lima kelompok: K+ (kontrol positif), K- (kontrol negatif), serta P1, P2, dan P3 yang menerima perlakuan ekstrak kulit anggur Bali dengan dosis berbeda. Kelompok K+ mengalami peningkatan berat badan, sementara K- relatif stabil dengan sedikit penurunan setelah hari ke-14. P1 mengalami penurunan bertahap, sedangkan P2 awalnya memiliki berat badan tertinggi tetapi mulai menurun setelah hari ke-14. P3 menunjukkan penurunan paling signifikan dibanding kelompok lain. Tren ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit anggur Bali berpengaruh terhadap berat badan, dengan efek yang cenderung menurunkan berat badan seiring waktu.

Penurunan berat badan dapat dikaitkan dengan kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak kulit anggur Bali. Senyawa seperti flavonoid dan polifenol diketahui memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi yang dapat meningkatkan metabolisme lipid dan menurunkan akumulasi lemak tubuh (Ghosh *et al.*, 2021). Flavonoid khususnya telah dilaporkan mampu menghambat enzim lipase pankreas dan mengurangi penyerapan lemak di usus, yang berkontribusi pada pengurangan berat badan. Ekstrak kulit anggur Bali (*V. vinifera* L. Var. *Alphonso Lavallee*) mengandung senyawa bioaktif seperti polifenol dan flavonoid yang berperan penting dalam mekanisme penurunan berat badan. Mekanisme utama yang mendukung efek ini melibatkan regulasi metabolisme lipid, pengurangan peradangan, serta penghambatan enzim pencernaan lemak seperti lipase. Lipase berfungsi untuk menguraikan lemak (trigliserida) menjadi asam lemak dan gliserol agar dapat diserap oleh tubuh (Mahboob *et al.*, 2023). Polifenol dalam ekstrak anggur dapat mengurangi akumulasi lipid di jaringan adiposa melalui penghambatan enzim lipase pankreas. Enzim ini bertanggung jawab memecah lemak dalam saluran pencernaan menjadi asam lemak bebas yang diserap tubuh. Dengan penghambatan lipase, penyerapan lemak berkurang, sehingga mengurangi penumpukan energi dan lemak tubuh (Huang *et al.*, 2023). Pada buah anggur, khususnya pada kulit anggur varietas *V. vinifera*, telah diidentifikasi beberapa senyawa flavonoid dan fenolik utama yang berperan penting dalam aktivitas farmakologisnya. Senyawa tersebut antara lain resveratrol, quercetin, kaempferol, catechin, epicatechin, serta asam galat (*gallic acid*) dan asam ferulat (*ferulic acid*). Resveratrol dikenal sebagai antioksidan kuat yang dapat mengaktifkan jalur metabolisme seperti AMPK dan SIRT1, sehingga meningkatkan oksidasi lemak dan menurunkan penumpukan lemak tubuh.

Quercetin dan catechin juga telah terbukti menghambat enzim lipase pankreas, yang berperan dalam pemecahan lemak, sehingga mengurangi penyerapan lipid di saluran cerna dan mendukung penurunan berat badan (Yilmaz *et al.*, 2004).

Selain itu, senyawa flavonoid dalam ekstrak kulit anggur Bali dapat meningkatkan oksidasi lemak melalui aktivasi jalur *AMP-activated protein kinase* (AMPK). Aktivasi AMPK memiliki peran penting dalam mengatur metabolisme energi dengan meningkatkan pembakaran lemak dan mengurangi sintesis lipid. Studi menunjukkan bahwa flavonoid mampu menghambat diferensiasi preadiposit menjadi adiposit matang, sehingga menekan pertumbuhan jaringan adiposa (Ghosh *et al.*, 2021). Mekanisme lain adalah efek antiinflamasi oleh polifenol yang dapat meningkatkan metabolisme dan sensitivitas insulin, membantu tubuh mengatur gula darah dengan lebih baik dan mengurangi akumulasi lemak. Kondisi obesitas sering kali disertai dengan peradangan kronis tingkat rendah yang memengaruhi fungsi jaringan adiposa. Polifenol dalam kulit anggur mampu mengurangi ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, serta meningkatkan ekspresi adiponektin, yaitu hormon yang berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan metabolisme lipid. Penurunan inflamasi ini membantu mengoptimalkan metabolisme energi, yang selanjutnya mendukung penurunan berat badan (Mao *et al.*, 2022).

Penurunan berat badan yang signifikan pada semua kelompok perlakuan mengindikasikan bahwa perlakuan dengan ekstrak kulit anggur Bali efektif dalam menurunkan berat badan. Data *mean difference* antara hari ke-0 dan hari ke-21 sebesar 3,48 juga menunjukkan bahwa efek ekstrak terhadap penurunan berat badan lebih nyata dibandingkan efek diet tinggi lemak saja yang diterima kelompok kontrol positif. Tren penurunan ini sejalan dengan hipotesis awal bahwa ekstrak kulit anggur Bali memiliki potensi untuk mengurangi akumulasi lemak tubuh melalui berbagai mekanisme metabolik. Penurunan yang lebih besar antara hari ke-0 hingga hari ke-14 (2,22) dibandingkan dengan antara hari ke-14 hingga hari ke-21 (1,26) dapat dijelaskan melalui fenomena adaptasi metabolik. Pada awal perlakuan, tubuh mengalami respons awal terhadap bioaktif dari ekstrak, yang menyebabkan peningkatan metabolisme lipid secara signifikan. Namun, pada minggu ketiga, tubuh mungkin mengalami adaptasi terhadap perlakuan, sehingga laju penurunan berat badan sedikit melambat. Hal ini didukung oleh literatur yang menunjukkan bahwa efek farmakologis bioaktif cenderung menurun seiring waktu akibat adaptasi fisiologis (Yang *et al.*, 2020).

Uji *Repeated Measure* menunjukkan bahwa penurunan berat badan bersifat konsisten antar waktu dengan nilai signifikansi seiring waktu, dengan semua perbandingan antar hari memiliki nilai signifikansi $p = 0,001$ ($p < 0,05$), yang berarti perubahan ini tidak terjadi secara kebetulan. Hal ini memberikan bukti statistik yang kuat bahwa pengaruh perlakuan tidak hanya terjadi pada satu waktu tertentu, melainkan berkelanjutan sepanjang penelitian. Konsistensi ini menegaskan bahwa mekanisme penurunan berat badan melalui modulasi metabolisme lipid dan penurunan inflamasi dipicu oleh senyawa metabolit pada ekstrak kulit anggur Bali bekerja secara efektif sepanjang periode pengamatan. Perbedaan rata-rata berat badan dari hari ke-0 ke hari ke-7 sebesar 0,94, kemudian meningkat menjadi 2,22 pada hari ke-14 dan 3,48 pada hari ke-21, menunjukkan bahwa perubahan semakin besar seiring bertambahnya waktu. Dibandingkan dengan hari ke-7, berat badan pada hari ke-14 mengalami perubahan sebesar 1,27, sedangkan pada hari ke-21 perubahan lebih besar, yaitu 2,54, menunjukkan adanya efek kumulatif. Selanjutnya, perbedaan antara hari ke-14 dan 21 sebesar 1,26 mengindikasikan bahwa perubahan berat badan tetap berlanjut setelah hari ke-14. Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa faktor yang diuji dalam penelitian ini memiliki dampak nyata terhadap berat badan, dengan efek yang semakin terlihat dalam jangka waktu yang lebih panjang. Pengaruh signifikan antar kelompok ini juga mencerminkan peran dosis ekstrak dalam memengaruhi berat badan.

Pemberian ekstrak kulit anggur Bali (*V. vinifera L.* Var. Alphonso Lavallee) terbukti memiliki efek signifikan terhadap penurunan berat badan pada mencit yang diberi pakan tinggi lemak. Kelompok yang menerima perlakuan ekstrak (P1, P2, P3) mengalami penurunan berat badan dengan tingkat yang berbeda, di mana kelompok P3 menunjukkan total penurunan paling tinggi sebesar 2,4% dari hari ke-0 hingga hari ke-21 dibandingkan P1 dan P2. Penurunan berat badan ini dapat dikaitkan dengan kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid dan polifenol dalam ekstrak kulit anggur Bali,

yang diketahui memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, serta berperan dalam regulasi metabolisme lipid. Mekanisme yang mendukung penurunan berat badan melibatkan penghambatan enzim lipase pankreas yang mengurangi penyerapan lemak, aktivasi jalur AMP-activated protein kinase (AMPK) yang meningkatkan pembakaran lemak, serta modulasi inflamasi yang meningkatkan sensitivitas insulin dan metabolisme energi. Analisis statistik menunjukkan bahwa penurunan berat badan pada kelompok perlakuan terjadi secara konsisten dan signifikan sepanjang periode penelitian ($p < 0,05$), dengan efek yang semakin terlihat seiring waktu. Tren ini menunjukkan bahwa semakin lama perlakuan diberikan, semakin besar dampaknya terhadap penurunan berat badan. Dengan demikian, ekstrak kulit anggur Bali memiliki potensi sebagai agen alami dalam pengelolaan berat badan, terutama dalam kondisi konsumsi pakan tinggi lemak.

KESIMPULAN

Skrining fitokimia menunjukkan ekstrak etanol 96% kulit anggur Bali (*Vitis vinifera L.* Var. Alphonso Lavallee) ditemukan mengandung senyawa flavonoid, fenol, alkaloid, dan terpenoid. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit anggur Bali (*V. vinifera L.* Var. Alphonso Lavallee) memiliki potensi signifikan dalam menurunkan berat badan mencit yang diberikan pakan tinggi lemak. Kelompok P3 menunjukkan total penurunan paling tinggi sebesar 2,4% dari hari ke-0 hingga hari ke-21 dibandingkan P1 dan P2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Institut Teknologi dan Kesehatan Bali atas pendanaan hibah internal dan fasilitasnya terhadap penelitian ini.

KONTRIBUSI PENULIS

IAMD: Membuat konsep penelitian, mengumpulkan data penelitian, membuat draf artikel, merevisi naskah akhir; NWSA: Mengumpulkan data penelitian; SDM: Mengumpulkan data penelitian.

REFERENSI

- Abdelkader, H., Mansour, M., Sakr, F. 2020. The role of phenolic compounds in plant defense and human health. *Phytochemistry*, p.112344.
- Damayanti, I.A.M., Wicaksana, I.G.A.T., Sutrisna, I.P.G. 2024. Hepatoprotective Effects of Balinese Grape Extract (*Vitis vinifera L.*) on Hepar Histology and Reducing Blood Sugar Levels. *Jurnal Pijar Mipa*, 19(1), pp.92-98.
- Dewi, I.S., Saptawati, T., Rachma, F.A. 2021. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit dan Biji Terong Belanda (*Solanum betaceum Cav.*). *Prosiding Seminar Nasional Unimus 4*, pp.1210–1218.
- Ezeonu, C.S., Onwurah, I.N., Uwakwe, E. 2018. Neuroregulatory effects of alkaloids in appetite modulation: A potential for obesity management. *Food and Chemical Toxicology*, 112, pp.80–90.
- Ghavami, A., Akbarzadeh, F., Rad, S.H. 2021. Flavonoids in obesity treatment: Mechanisms and clinical applications. *Journal of Functional Foods*, p.104282.
- Ghosh, D., Scheepens, A., Vissers, A. 2021. Flavonoids as modulators of lipid metabolism and inflammation. *Phytochemistry*, 184, p.112537.
- Huang, J., Li, Y., Zhang, X., et al. 2023. Role of plant polyphenols in lipid metabolism: A focus on dose response. *Journal of Ethnopharmacology*, 320, p.116173.
- Hutagalung, L.D.P., Hamdani, I. 2020. Pengaruh pemberian ekstrak ubi ungu (*Ipomeae batatas L.*) terhadap penurunan kadar kolesterol total pada serum tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi induksi kuning telur puyuh. *Jurnal Implementa Husada*, 1(1).
- Indriputri, C., Maulana, R. 2022. Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lipid dan Gula Darah Puasa Serum Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar. *HIGIENE: Jurnal Kesehatan Lingkungan*, 8(3), pp.144-148.

- Jia, X., Xu, W., Zhang, L., Li, X., Wang, R., Wu, S. 2021. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, p.634780.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2023. Laporan Survei Kesehatan Indonesia. Diakses pada 10 Mei 2024, dari <https://www.kemkes.go.id>
- Liu, Z., Wang, Y., Yang, J. 2022. Terpenoids in lipid metabolism and their therapeutic potential for obesity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, p.113156.
- Mahboob, A., Samuel, S.M., Mohamed, A., Wani, M.Y., Ghorbel, S., Miled, N., Büsselberg, D., Chaari, A. 2023. Role of flavonoids in controlling obesity: molecular targets and mechanisms. *Frontiers in nutrition*, 10, p.1177897.
- Mao, X., Guo, R., Shang, Y., Zhao, L. 2022. The role of high-fat diet-induced obesity in metabolic disorders: Mechanisms and therapeutic strategies. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 474(1), p.1-10.
- Mezhibovsky, E., Knowles, K.A., He, Q., Sui, K., Tveter, K.M., Duran, R.M., Roopchand, D.E. 2021. Grape Polyphenols Attenuate Diet-Induced Obesity and Hepatic Steatosis in Mice in Association With Reduced Butyrate and Increased Markers of Intestinal Carbohydrate Oxidation. *Frontiers in nutrition*, 8, p.675267.
- Ozdamar T, Sela DA, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E. 2016. The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility. *Nutrients*, 8(2), p.78.
- Saleh, M.S.M., Siddiqui, M.J., Mediani, A., Ahmed, Q.U., Mat So'ad, S.Z., Saidi-Besbes, S., Elnaem, M.H., Othman, H.A., Ismail, N.H. 2020. Modulation of metabolic alterations of obese diabetic rats upon treatment with *Salacca zalacca* fruits extract using ¹H NMR-based metabolomics. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 137, p.109547.
- Sulistiyarini, I., Sari, D.A., Wicaksono, T.A. 2020. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Batang Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*). *Cendekia Eksakta*, 5(1), pp.56-62.
- Tribunnews. (2023). Indonesia peringkat teratas obesitas di Asia Tenggara, lebih dari 30 persen penduduk dewasa kelebihan berat badan. Diakses pada 10 Mei 2024, dari <https://www.tribunnews.com>
- World Health Organization. (2023). Obesity and overweight. Diakses pada 10 Mei 2024, dari <https://www.who.int>
- Yang, Z., Hu, T., Han, Y., et al. 2020. Impact of polyphenol supplementation on energy metabolism and body weight. *Journal of Functional Foods*, 73, p.103893.
- Zabrina, P. T., Puspitasari, L., Damayanti, I.A.M. 2024. Efektivitas Ekstrak Buah Anggur Bali (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavalley) Terhadap Histologi Sel Beta Pankreas *Mus musculus* L. Dengan Hiperglikemia. *Berita Biologi*, 23(3), pp.335-343.
- Wen, J., Bai, X., Wang, Y., Zhang, C., Zhao, Y. 2021. Testosterone improves mitochondrial function and reduces oxidative stress in high-fat-diet-induced obese mice. *Frontiers in Endocrinology*, 12, p.678404.
- Yasmeen, R., Oh, D.Y., Bandyopadhyay, G. 2022. Sex differences in leptin signaling and energy homeostasis: The role of estrogen. *Journal of Endocrinology*, 252(3), pp.R71–R84.
- Yilmaz, Y., Toledo, R.T. 2004. Major Flavonoids in Grape Seeds and Skins: Antioxidant Capacity of Catechin, Epicatechin, and Gallic Acid. *Journal of agricultural and food chemistry*. *J. Agric. Food Chem*, 52(2), pp.255–260.
- Zhang, P. 2022. Influence of Foods and Nutrition on the Gut Microbiome and Implications for Intestinal Health. *International journal of molecular sciences*, 23(17), p.9588.
- Zhao, C.N., Meng, X., Li, Y., Li, S., Liu, Q., Tang, G.Y., Li, H.B. 2020. Effects of flavonoid supplementation on obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Molecular Nutrition & Food Research*, 64(13), p.2000147.

- Zhou, J.F., Wang, W.J., Yin, Z.P., Zheng, G.D., Chen, J.G., Li, J.E., Chen, L.L., Zhang, Q.F. 2021. Quercetin is a promising pancreatic lipase inhibitor in reducing fat absorption in vivo. *Food Bioscience*, 43, p.101248.
- Zhou, M., Ma, J., Kang, M., Tang, W., Xia, S., Yin, J., Yin, Y. 2023. Flavonoids, gut microbiota, and host lipid metabolism. *Engineering in life sciences*, 24(5), p.2300065.