

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Dislipidemia**

Dislipidemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar kolesterol total ( $\geq 220$  mg/dl), peningkatan kadar trigliserida ( $\geq 150$  mg/dl) atau penurunan kadar kolesterol HDL ( $< 40$  mg/dl)<sup>20</sup> serta peningkatan kadar kolesterol LDL.<sup>1</sup> Dislipidemia disebabkan oleh terganggunya metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dan faktor lingkungan.<sup>5</sup>

Dislipidemia dibedakan menjadi dua yaitu primer dan sekunder, primer yang tidak jelas sebabnya dan sekunder yang mempunyai penyakit dasar seperti pada sindroma nefrotik, diabetes mellitus dan hipotiroidisme. Selain itu, dislipidemia dapat juga dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, rendahnya kadar HDL dan dislipidemia campuran. Bentuk yang terakhir ini yang paling banyak ditemukan. Dilihat dari pemilihan obat penurun lipid mungkin klasifikasi yang terakhir yang lebih tepat.<sup>21</sup>

Penatalaksanaan dislipidemia adalah dengan modifikasi gaya hidup seperti penurunan berat badan, olah raga dan modifikasi makanan. Modifikasi makanan pada dislipidemia yaitu menghindari makanan yang tinggi kolesterol dan menganjurkan makanan yang banyak mengandung sayur dan buah-buahan masih merupakan salah satu pilar tatalaksana dislipidemia yang penting. Tatalaksana farmakologis dengan menggunakan obat-obatan khususnya golongan statin dengan target penurunan kolesterol LDL, pada

berbagai penelitian baik untuk pencegahan primer maupun sekunder, menunjukkan penurunan morbiditas dan mortalitas yang bermakna.<sup>22</sup>

### **2.1.1 Kolesterol**

Kolesterol merupakan substansi lemak, berwarna putih dan menyerupai lilin (*waxy*).<sup>23</sup> Kolesterol adalah prekursor hormon steroid dan asam empedu serta merupakan bahan esensial membran sel. Kolesterol diabsorpsi dari usus dan diangkut oleh kilomikron yang terbentuk di mukosa usus. Setelah kilomikron mengeluarkan trigliseridanya dalam jaringan adiposa, sisa-sisa kilomikron membawa kolesterol menuju hati. Hati dan jaringan lainnya juga mensintesis kolesterol. Sejumlah kolesterol diekskresikan ke dalam empedu dan direabsorpsi oleh usus. Dalam plasma, sekitar sepertiga kolesterol berada dalam bentuk bebas dan dua pertiganya terdapat sebagai ester mengandung asam linoleat dan oleat.<sup>24</sup>

Kolesterol dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu LDL, HDL dan trigliserida. Kolesterol LDL dianggap sebagai kolesterol jahat karena kontribusinya dalam pembentukan plak yang dapat menyumbat arteri dan membuat arteri kurang fleksibel. Kondisi ini dikenal sebagai aterosklerosis. Jika bentuk gumpalan dan blok arteri menyempit, serangan jantung atau stroke dapat terjadi. Kondisi lain yang disebut sebagai penyakit arteri perifer dapat berkembang ketika penumpukan plak dapat menyempitkan arteri yang memasok darah ke kaki.<sup>25</sup>

Kolesterol HDL dianggap sebagai kolesterol baik karena peranannya membantu menghilangkan kolesterol LDL dari arteri. HDL bertindak

sebagai *scavenger*, membawa kolesterol LDL dari arteri dan kembali ke hati dimana LDL dipecah dan lolos dari tubuh. Tingkat kolesterol HDL juga memberi perlindungan terhadap serangan jantung dan stroke, sedangkan rendahnya kolesterol HDL telah terbukti meningkatkan risiko penyakit jantung.<sup>25</sup>

Trigliserida merupakan tipe lain dari lemak dan digunakan untuk menyimpan kelebihan energi dari diet manusia. Tingginya kadar trigliserida dalam darah berhubungan dengan aterosklerosis. Peningkatan trigliserida dapat disebabkan oleh kelebihan berat badan dan obesitas, kurangnya aktivitas fisik, merokok, konsumsi alkohol berlebihan dan diet tinggi karbohidrat (lebih dari 60 persen dari total kalori).<sup>25</sup> Trigliserida dan kolesterol merupakan jenis lipid yang beredar dalam darah. Trigliserida menyimpan kalori yang tidak terpakai dan menyediakan energi bagi tubuh manusia. Kolesterol digunakan untuk membangun sel dan hormon tertentu. Karena trigliserida dan kolesterol tidak dapat larut dalam darah, keduanya beredar ke seluruh tubuh dengan bantuan lipoprotein.<sup>26</sup>

Kapan disebut lipid normal, sebenarnya sulit dipatok pada satu angka, oleh karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk orang lain yang disertai faktor risiko koroner multipel. Walaupun demikian *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* (NCEP-ATP III) telah membuat satu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang.<sup>21</sup> Menurut Altman, kadar kolesterol total tikus normal berkisar antara 120 dan 135 mg/dl.<sup>27</sup> Tikus dianggap dislipidemia

bila kadar trigliserida  $\geq 130$  mg/dl.<sup>28</sup> Kadar lipid serum normal pada manusia menurut NCEP ATP III dapat dilihat pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Kadar Lipid Serum Normal<sup>21</sup>

Klasifikasi Kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserid menurut NCEP ATP III 2001 mg/dl	
Kolesterol total	
<200	Optimal
200-239	Diinginkan
$\geq 240$	Tinggi
Kolesterol LDL	
<100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
$\geq 190$	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
<40	Rendah
$\geq 60$	Tinggi
Trigliserida	
<150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
$\geq 500$	Sangat tinggi

## 2.2 Faktor Risiko yang Meningkatkan Kadar Trigliserida

Beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan kadar kolesterol dan trigliserida sehingga menyebabkan dislipidemia pada manusia, yaitu :

### 2.2.1 Merokok

Merokok dapat menurunkan kadar HDL.<sup>29</sup> Menurut penelitian yang dilakukan oleh Wakabayashi, pada pasien dengan diabetes, indeks kadar lipid lebih tinggi pada perokok dibanding non perokok dan gangguan kardiometabolik, digambarkan dengan indeks lipid yang tinggi, yang dianggap terlibat dalam kecenderungan perokok untuk

mengembangkan penyakit kardiovaskular aterosklerotik.<sup>30</sup>

### 2.2.2 Obesitas

Obesitas merupakan peningkatan total lemak tubuh, yaitu apabila ditemukan total lemak tubuh >25% pada pria dan >33% pada wanita. Obesitas berhubungan erat dengan profil lipid seseorang.<sup>31</sup> Terdapat dua jenis obesitas, yakni obesitas umum dan obesitas abdominal/sentral. Obesitas umum dapat diukur dengan menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT), sedangkan obesitas sentral dapat diukur dengan ukuran lingkar perut (LP). Nilai IMT diperoleh dengan cara membagi berat badan (dalam satuan kg) dengan kuadrat dari tinggi badan (dalam meter) atau  $BB/TB^2$ , sedangkan nilai LP diperoleh dari hasil pengukuran LP (dalam satuan cm).<sup>32</sup> Menurut WHO, batasan lingkar pinggang untuk obesitas sentral untuk negara Asia termasuk Indonesia adalah untuk pria >90 cm dan wanita >80 cm.<sup>33</sup>

Yuqi Luo, dkk dalam hasil penelitiannya menunjukkan bahwa subjek yang *overweight/obese* ( $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) mempunyai kadar serum kolesterol LDL lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan subjek kurus ( $IMT < 25 \text{ kg/m}^2$ ). Sebuah tren peningkatan kadar serum kolesterol LDL ditemukan mengiringi peningkatan VFA (*Visceral Fat Area*). Di dalam kategori IMT yang sama, subjek dengan obesitas abdominal ( $VFA \geq 80 \text{ cm}^2$ ) mempunyai kadar serum kolesterol LDL lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan tanpa obesitas abdominal ( $VFA < 80 \text{ cm}^2$ ).<sup>34</sup> Kang, dkk dalam

penelitiannya menyimpulkan bahwa rasio TG/HDL secara signifikan berhubungan dengan resistensi insulin pada peningkatan ukuran lingkar pinggang di populasi pedalaman Korea.<sup>35</sup> Besarnya ukuran lingkar pinggang dan tingginya indeks IMT dihubungkan dengan tekanan darah tinggi dan memperburuk konsentrasi kolesterol. Lingkar pinggang harus diperhitungkan ketika memeriksa faktor-faktor risiko kardiovaskular pada anak-anak.<sup>36</sup>

### 2.2.3 Asupan makanan dan konsumsi alkohol

Makanan tinggi kolesterol, seperti daging merah dan produk susu tinggi lemak, akan meningkatkan kadar kolesterol total. Makanan lemak jenuh yang ditemukan dalam produk hewani, dan lemak trans, yang ditemukan di beberapa kue *cookies* panggang dan kerupuk, juga dapat meningkatkan kadar kolesterol.<sup>29</sup> Makanan berlemak tinggi yang sering dikenal sebagai diet Barat (*Western Diet*) memperburuk aterosklerosis dan diabetes<sup>37</sup> serta dihubungkan dengan penyakit hati berlemak non alkohol, yang ditandai akumulasi lipid hati bukan karena kelebihan asupan alkohol.<sup>38</sup> Asupan karbohidrat dapat meningkatkan kadar trigliserida serum secara maksimum dalam 1-5 minggu.<sup>39</sup> Iva dkk dalam jurnalnya mengatakan, peningkatan kadar trigliserida yang terjadi pada kelompok diet tinggi karbohidrat akan meningkatkan kadar fruktose 2,6 bifosfat sehingga fosfofruktokinase-1 menjadi lebih aktif dan terjadi rangsangan terhadap reaksi glikolisis. Reaksi glikolisis yang meningkat ini akan menyebabkan glukosa yang diubah menjadi

asam lemak juga meningkat. Asam lemak bebas inilah yang kemudian bersama-sama dengan gliserol membentuk triasilgliserol atau trigliserida. Sehingga sama halnya dengan diet tinggi lemak, semakin tinggi karbohidrat yang dikonsumsi, akan semakin tinggi pula kadar triasilgliserol di dalam darah.<sup>40</sup> Konsumsi alkohol dapat menimbulkan kondisi hiperlipidemia karena efek yang sama dalam metabolisme alkohol menghambat glukoneogenesis dan menghambat metabolisme lemak. Akibatnya, terjadi peningkatan molekul-molekul lemak VLDL. Peningkatan kadar trigliserida darah juga berhubungan dengan konsumsi alkohol.<sup>41</sup>

#### 2.2.4 Kurang Aktivitas/olahraga

Aktivitas/olahraga membantu meningkatkan kadar kolesterol HDL tubuh sambil menurunkan kadar kolesterol LDL. Tidak mendapatkan olahraga/aktivitas yang cukup menempatkan diri manusia pada risiko kolesterol tinggi.<sup>29</sup> Archana dalam jurnalnya juga menyimpulkan bahwa latihan aerobik jelas berperan dalam penurunan berat badan dan kadar lipid.<sup>42</sup>

#### 2.2.5 Usia dan Jenis Kelamin

Menurut penelitian Helmizar, dkk, umur menunjukkan hubungan yang bermakna dengan profil lipid responden. Responden kelompok umur  $\geq 40$  tahun mempunyai rata-rata profil lipid yang tinggi dibandingkan responden kelompok umur  $< 40$  tahun.<sup>8</sup> Sedangkan hubungan jenis kelamin dengan kadar kolesterol menurut Mamat

dalam penelitiannya mengemukakan bahwa pada jenis kelamin wanita 68% memiliki kadar kolesterol tidak normal sedangkan jenis kelamin laki-laki menunjukkan persentase lebih besar yaitu 87,4%.<sup>43</sup>

#### 2.2.6 Penyakit Penyerta

Diabetes mellitus, hipotiroid, penyakit ginjal dan aterosklerosis merupakan penyakit penyerta yang dapat menyebabkan abnormalitas sekunder pola lipoprotein.<sup>39</sup> Pada penyakit diabetes, gula darah tinggi memberikan kontribusi terhadap peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kadar kolesterol HDL. Gula darah tinggi juga merusak lapisan arteri.<sup>29</sup> Pada penelitian hewan, diet tinggi kolesterol memperburuk resistensi insulin dengan meningkatkan akumulasi infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa, mengurangi fosforilasi subunit insulin atau menyebabkan steatohepatitis. Suatu studi meta analisis yang dilakukan Tajima menyimpulkan bahwa peningkatan konsumsi kolesterol secara positif berhubungan dengan risiko diabetes tipe 2 ke depannya.<sup>44</sup> Hipotiroid dan penyakit ginjal merupakan etiologi dari hiperlipidemia sekunder.<sup>45</sup> Peningkatan kadar profil lipid darah sangat erat hubungannya dengan aterosklerosis, terutama pada usia 30-40 tahun, kadar kolesterol dalam darah mencapai 260 mg/dl maka angka kejadian aterosklerosis akan meningkat 3-5 kali lipat.<sup>46</sup>

### 2.3 Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*)

Buah naga atau *red pitaya* adalah kaktus anggur dari genus *Hylocereus* yang berasal dari Amerika tropis (arah selatan Mexico ke utara Amerika

Selatan). Saat ini, buah tersebut juga dibudidayakan di negara-negara Asia seperti Indonesia, Vietnam, Thailand, Filipina, Cina, Malaysia, Israel dan Palestina.<sup>47</sup> Buah ini bisa bertahan pada iklim tropis kering dan dapat menahan suhu setinggi 40°C.<sup>48</sup> Terdapat 3 varietas dari buah naga yaitu daging buah naga berwarna putih dengan kulit buahnya yang kuning (*Selenicereus megalathus*), daging buah naga berwarna putih dengan kulit buah berwarna merah (*Hylocereus undatus*) dan daging buah naga berwarna merah dengan kulit buah berwarna merah (*Hylocereus polyrhizus*).<sup>48</sup> Dalam tulisan ini, penulis akan mengkaji lebih lanjut mengenai buah naga merah dengan daging buah dan kulitnya berwarna merah.

Buah naga merah berbentuk oval, ukurannya besar, beratnya sekitar 300-600 gram, diameternya 32-35 cm dan panjangnya 13-15 cm. Buah ini memiliki daging lembut dan manis dengan warna merah ungu yang intens pada daging dan kulitnya. Buah ini juga memiliki banyak biji hitam berukuran kecil yang kaya asam lemak esensial.<sup>48</sup> Batang buah ini berbentuk segitiga dan tumbuh memanjat. Batang tanaman ini mempunyai duri pendek dan tidak tajam. Bunganya seperti terompet putih bersih, terdiri atas sejumlah benang sari berwarna kuning. Buah dapat dipanen saat buah mencapai umur 50 hari terhitung sejak bunga mekar. Pemanenan pada tanaman buah naga dilakukan pada buah yang memiliki ciri-ciri warna kulit putih merah mengkilap, jumbai atau sisik berubah warna dari hijau menjadi kemerahan. Musim panen buah naga terjadi pada bulan September hingga Maret. Buah naga merah termasuk golongan yang rajin berbuah. Namun

tingkat keberhasilan bunga menjadi buah kecil hanya mencapai 50% sehingga produktivitas buahnya cenderung rendah.<sup>49</sup>

Klasifikasi untuk buah naga merah adalah sebagai berikut:<sup>49</sup>

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisio	: <i>Spermatophyta</i>
Divisio	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Hamamelidae</i>
Ordo	: <i>Caryophyllales</i>
Famili	: <i>Cactaceae</i>
Genus	: <i>Hylocereus</i>
Spesies	: <i>Hylocereus polyrhizus</i>



Gambar 1. Buah naga merah<sup>47</sup>

Setiap 100 g buah naga mengandung kadar air tinggi (85%), energi 50 Kal, serat 0,9-2,1 g, lemak 0,6 g, vitamin C 8-25 mg, kalsium 134 mg, fosfor 36 mg dan magnesium 60,4 mg.<sup>50</sup> Sumber lain juga menyebutkan bahwa kandungan gizi buah naga merah dalam 100 mg adalah seperti pada tabel 3.

Tabel 3. Kandungan zat gizi buah naga merah per 100 gram

Komponen	Kadar
Air (g)	82,5-83
Protein (g)	0,16-0,23
Lemak (g)	0,21-0,61
Serat (g)	0,7-0,9
Betakaroten (mg)	0,005 – 0,012
Kalsium (mg)	6,3-8,8
Fosfor (mg)	30,2-36,1
Besi (mg)	0,55-0,65
Vitamin B1 (mg)	0,28-0,30
Vitamin B2 (mg)	0,043-0,045
Vitamin C (mg)	8-9
Niasin (mg)	1,297-1,300

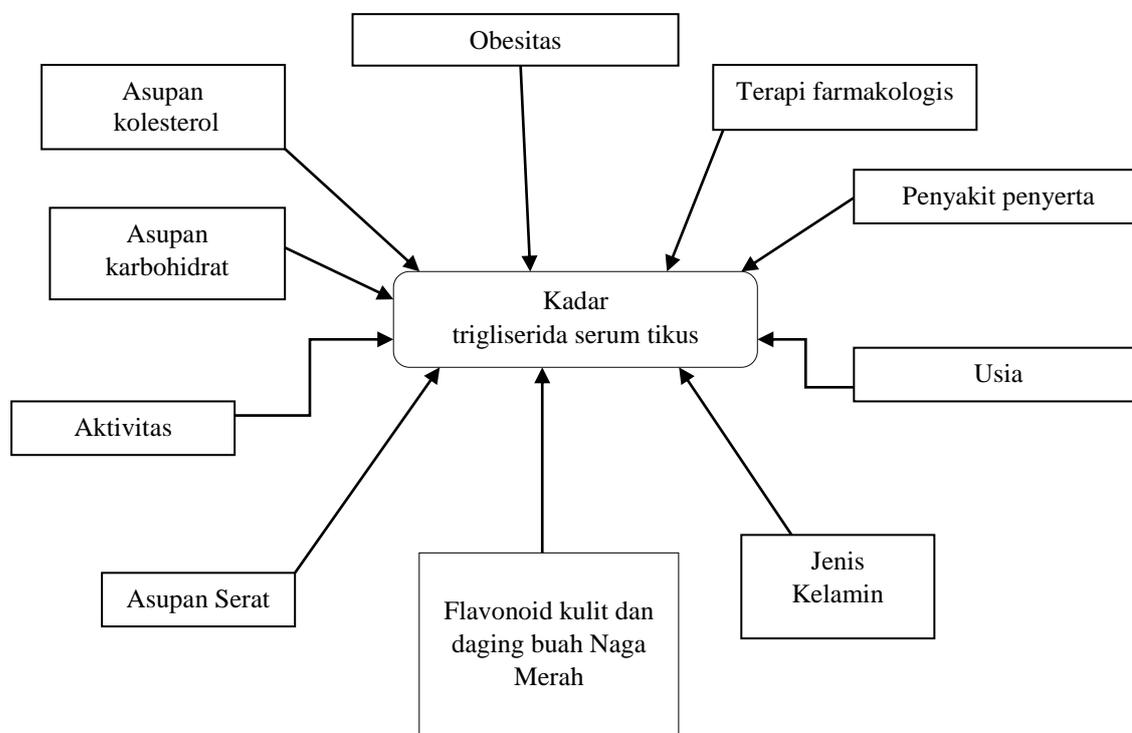
Sumber: *Taiwan Food Industry Development and Research Authorities Report Code 85-2537*<sup>49</sup>

*H. polyrhizus* dan *H. undatus* baru-baru ini menarik banyak perhatian dari petani di seluruh dunia, karena kekuatan kedua buah tersebut dalam aktivitas antioksidan.<sup>51</sup> Buah naga mempunyai kandungan zat bioaktif yang bermanfaat bagi tubuh diantaranya antioksidan (dalam asam askorbat, betakaroten dan antosianin)<sup>52</sup>, zat warna betalain dan serat yang tinggi terdapat pada daging maupun kulit buahnya.<sup>53</sup> Buah naga merah mengandung fitokimia yang baik bagi tubuh, diantaranya flavonoid. Kandungan flavonoid pada daging buah naga merah sebanyak 1310,10 mgGAE/100 g.<sup>54</sup> Flavonoid yang terkandung dalam buah naga meliputi *quercetin*, *kaempferol*, dan *isorhamnetin*.<sup>49</sup> Betanin, *phyllocactin*, *hylocerenin* dan betasianin dengan 5-*O-glycosides* atau 6-*O-glycosides* telah ditemukan pada banyak spesies dari keluarga *Cactaceae*.<sup>51</sup>

Kulit buah naga berjumlah 30-35 % dari berat buahnya dan seringkali hanya dibuang sebagai sampah. Padahal hasil penelitian menunjukkan kulit

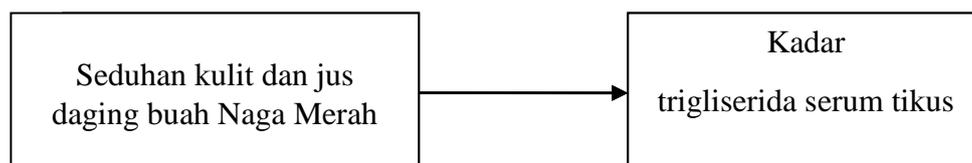
buah naga mengandung antioksidan dan juga dapat menurunkan kadar kolesterol. Kulit buah naga merah (*H. polyrhizus*) mengandung betasianin yang berfungsi sebagai antioksidan dan pewarna alami. Kulit buah naga memiliki potensi antioksidan yang lebih besar dibanding buahnya.<sup>55</sup> Kadar flavonoid yang terkandung dalam kulit buah naga merah sebesar 220,28 mgGAE/100 g.<sup>54</sup> Kulit buah naga utamanya terdiri dari pektin (10,79%), pigmen betasianin (150,46 mg/100 g db) sampai dengan 69,30% dari total serat makanan. Dengan kata lain, komposisi utama kulitnya, selain kelembaban, adalah serat.<sup>18</sup> Serat memiliki banyak manfaat, diantaranya pengurangan absorpsi kolesterol, menghambat penyerapan glukosa *postprandial*, mempercepat dan mengencerkan agen penyebab kanker dari makanan, *water-holding* dan mempertebal feses untuk mengurangi sembelit serta perubahan flora bakteri.<sup>56</sup> Kulit buah naga memiliki kandungan fenol sebesar 28,16 mg/100 g<sup>57</sup> dan aktivitas *radical scavenging* lebih tinggi dari daging buahnya serta menjadi sumber antioksidan yang baik.<sup>18</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



Gambar 2. Bagan Kerangka Teori

## 2.5 Kerangka Konsep



Gambar 3. Bagan Kerangka Konsep

## 2.6 Hipotesis

### 2.6.1 Hipotesis mayor

Terdapat perbedaan efek pemberian seduhan kulit dan jus daging buah naga merah terhadap kadar trigliserida serum tikus *Sprague dawley* dislipidemia.

### 2.6.2 Hipotesis minor

- 1) Terdapat kenaikan kadar trigliserida serum tikus *Sprague dawley* setelah diberi pakan tinggi kolesterol.
- 2) Terdapat penurunan kadar trigliserida serum tikus *Sprague dawley* dislipidemia setelah diberi seduhan kulit buah naga merah.
- 3) Terdapat penurunan kadar trigliserida serum tikus *Sprague dawley* dislipidemia setelah diberi jus daging buah naga merah.
- 4) Terdapat perbedaan kadar trigliserida serum tikus *Sprague dawley* dislipidemia setelah pemberian seduhan kulit dan jus daging buah naga merah.