

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. LIPID

Lipid merupakan kelompok heterogen dari senyawa yang lebih berkerabat karena sifat fisiknya dibandingkan sifat kimianya. Kelompok ini mempunyai sifat umum, yaitu (1) Relatif tidak dapat larut di dalam air dan (2) Larut di dalam pelarut nonpolar, seperti eter, kloroform, serta benzen. Dengan demikian, kelompok lipid mencakup lemak, minyak, malam (wax), dan senyawa-senyawa lain yang berhubungan.

Lipid merupakan konstituen diet penting bukan hanya karena nilai energinya yang tinggi melainkan juga karena adanya vitamin larut lemak dan asam lemak esensial di dalam lemak makanan alami.

#### Klasifikasi Lipid

Lipid diklasifikasikan menjadi sederhana atau kompleks yang merupakan hasil modifikasi klasifikasi Bloor :

1. Lipid sederhana adalah ester asam lemak dengan berbagai alkohol.
  - a. Lemak : Ester asam lemak dengan gliserol. Lemak yang berada dalam keadaan cair dikenal sebagai minyak.
  - b. Malam : Ester asam lemak dengan alkohol monohidrat berbobot molekul lebih tinggi.
2. Lipid kompleks : Ester asam lemak yang mengandung gugus-gugus lain di samping alkohol dan asam lemak.

- a. Fosfolipid : Kelompok lipid yang selain mengandung asam lemak dan alkohol juga mengandung residu asam fosfat. Lipid ini sering mempunyai basa yang mengandung nitrogen dan substituen lain, misal pada gliserofosfolipid, alkohol yang dimilikinya adalah gliserol dan alkohol pada sfingofosfolipid adalah sfingosin.
  - b. Glikolipid ( glikosfingolipid) : kelompok lipid yang mengandung asam lemak, sfingosin, dan karbohidrat.
  - c. Lipid kompleks lain : Lipid seperti sulfolipid , amino lipid, dan lipoprotein.
3. Prekursor dan derivate lipid : Kelompok ini mencakup asam lemak, gliserol, steroid, senyawa alkohol selain gliserol serta sterol, aldehyd lemak, badan keton, hidrokarbon, vitamin larut lemak, serta berbagai hormon.

Karena tidak bermuatan, asilgliserol (gliserida), kolesterol, dan ester kolesteril dinamakan lipid netral.

## **Lipid Plasma**

### **Distribusi Lipid dalam Tubuh**

Lipid dalam tubuh terdapat di dalam sel jaringan maupun di dalam plasma darah. Di dalam sel jaringan tertentu terdapat jenis lipid tertentu dan ini sesuai dengan fungsi organ dari jaringan tersebut. Lipid yang terdapat di dalam plasma darah didistribusikan di dalam fraksi-fraksi lipoprotein.

### **Lipid dalam Sel**

Lipid sebagai senyawa struktural yang berperan menyusun membran sel. Komposisi lipid di dalam sel sangat kompleks dan merupakan karakteristik sel tersebut (Cohn and Stumpf, 1976) Kolesterol dan fosfolipid adalah lipid utama penyusun membran sel (Cooper, 1980).

Lipid utama penyusun sel saraf fosfolipid yakni lesitin, kefalina, dan sfingomielin. Selain itu juga terdapat kolesterol, glikolipid yakni serebrosid atau galaktolipid, lipid yang mengandung sulfur, amino lipid, dan lain-lain (Martin, 1989). Di dalam sel jaringan adiposa, lipid terutama trigliserid berguna sebagai cadangan tenaga (Cohn and Stumpf, 1976).

### **Lipid dalam Plasma Darah**

Di antara lipid plasma darah dan sel jaringan, yang paling penting adalah (1) Trigliserid atau triasil gliserol adalah ester antara asam lemak dan gliserol yang disebut juga sebagai lemak netral, (2) Glikolipid merupakan kompleks senyawa antara karbohidrat dan lemak. Contohnya serebrosid adalah hasil persenyawaan antara sfingosin suatu alkohol, asam serebronat suatu asam lemak dan garam galaktose yang merupakan suatu karbohidrat, (3) Lipoprotein merupakan senyawa kompleks yang tersusun oleh protein dan lipid. Di dalam plasma darah terdapat sebagai lipoprotein yang larut. Bagian proteinnya disebut sebagai apoprotein. Lipid-lipid tersebut didistribusikan dalam lima macam lipoprotein di dalam darah atau plasma darah, dalam jumlah berlainan sehingga densitasnya juga berbeda. Kelima macam lipoprotein tersebut adalah :

#### **1. High Density Lipoprotein (HDL)**

Disebut juga sebagai lipoprotein densitas tinggi atau lipoprotein alfa, terutama bertugas mengangkut kolesterol ke hepar untuk dimetabolisir. Fraksi kolesterol yang terdapat di dalam lipoprotein ini disebut pula sebagai kolesterol alfa atau kolesterol HDL (Harper, 2003).

#### **2. Low Density Lipoprotein (LDL)**

Fraksi kolesterol yang terdapat dalam lipoprotein ini disebut sebagai kolesterol beta atau kolesterol LDL. Apoprotein dalam lipoprotein ini terutama adalah apoprotein B yang merupakan 95% dari protein dalam LDL (Harper, 2003).

### 3. Very Low Density Lipoprotein (VLDL)

Bagian terbesar dari VLDL plasma berasal dari hati yang merupakan pengangkut triasil gliserol dari hati ke jaringan ekstrahepatik. Apoproteinnya terutama adalah apoprotein B dan apoprotein C (Harper, 2003).

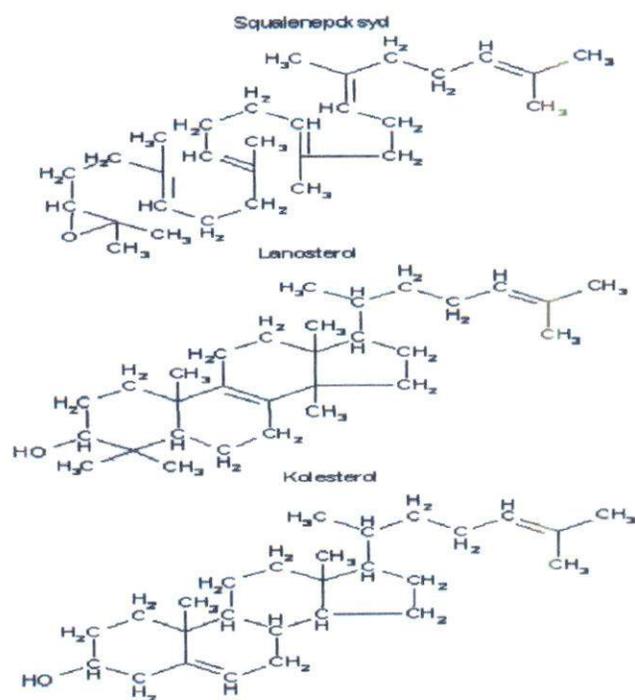
### 4. Kilomikron

Lipoprotein ini terutama bertugas membawa trigliserid yang berasal dari traktus digestivus. Pembentukan kilomikron meningkat dengan beban triasilgliserol yang diserap. Apoproteinnya adalah apoprotein A, B, C, dan E (Gardner, 1978).

### 5. Kompleks albumin-asam lemak bebas

Kompleks senyawa ini bertugas membawa asam lemak bebas hasil hidrolisa trigliserid oleh lipoprotein lipase ke jaringan untuk dimetabolisir lebih lanjut (Morriset, 1975).

## B. KOLESTEROL



Gambar 1. Rumus Kimia Kolesterol

Kolesterol merupakan senyawa sterol yang pertama kali berhasil diisolasi dan diidentifikasi, yaitu oleh De Fourcroy dan Poulletier De La Salle pada abad XVIII. Kata kolesterol sendiri mula-mula diperkenalkan oleh Chevreul (1819) dari bahasa Yunani “chole” yang berarti empedu dan “steros” yang berarti padat atau solid (Stephanus Agung Kristianto, 1999).

Kolesterol terdapat dalam jaringan dan dalam lipoprotein plasma, bisa sebagai kolesterol bebas atau tergabung dengan asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesterol. Kolesterol merupakan prazat semua senyawa steroid di dalam tubuh seperti kortikosterid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D. Kolesterol adalah hasil khas metabolisme hewan, sehingga terdapat dalam segala makanan yang berasal dari hewan seperti kuning telur, daging, hati, otak (Mayes dkk., 1995). Kolesterol di dalam tubuh dapat bersifat endogen ataupun eksogen. Kolesterol endogen adalah kolesterol yang disintesis oleh tubuh sedangkan kolesterol eksogen adalah kolesterol yang berasal dari makanan. Yang bersifat endogen dipengaruhi oleh berbagai faktor di dalam proses sintesisnya yaitu asam lemak jenuh, asam lemak tak jenuh, lipoprotein, dan energi yang digunakan serta konsumsi kolesterol sendiri (Sitepoe, 1994).

Kurang lebih separuh dari kolesterol tubuh berasal dari sintesis (sekitar 1.000 mg/hari), dan sisanya diperoleh dari makanan sehari-hari. Hati menghasilkan 50% dari total sintesis, usus 15% dan kulit sebagian besar sisanya. Pada hakekatnya semua jaringan yang mengandung sel-sel berinti mampu mensintesis kolesterol (Abdi Susanto, 2007).

Kolesterol merupakan lipid amfipatik dan dalam keadaan demikian menjadi komponen struktural penting yang membentuk membran sel dan lapisan luar lipoprotein plasma (Mayes,

Peranan utama kolesterol dalam proses patologis adalah sebagai suatu faktor yang menimbulkan atherosklerosis pada pembuluh-pembuluh arteri penting sehingga mengakibatkan penyakit serebrovaskuler, vaskuler perifer, dan koroner (Mayes, 1995).

### **Sintesis Kolesterol**

Kolesterol dapat disintesis oleh hampir seluruh sel tubuh dan dapat diperoleh dari makanan yang berasal dari hewan. Tanaman sayuran dan buah-buahan berperan penting sebagai diet rendah kolesterol karena tidak dapat mensintesis kolesterol (Marks dkk., 1996).

Setelah lemak dan minyak diabsorpsi sebagian digunakan sebagai sumber energi, sedangkan sisanya diuraikan atau dirombak dan digunakan lagi untuk membentuk lemak tubuh termasuk kolesterol. Sintesis tersebut terutama terjadi di dalam hati. Di dalam hati kolesterol digunakan sebagai prekursor pembentukan asam empedu dan hormon-hormon steroid. Namun demikian jaringan-jaringan lain juga dapat mensintesis kolesterol. Bahkan kolesterol ekstra hepatic ini pada mencit nampaknya lebih kuantitatif (Tan dan Kirana, 1979).

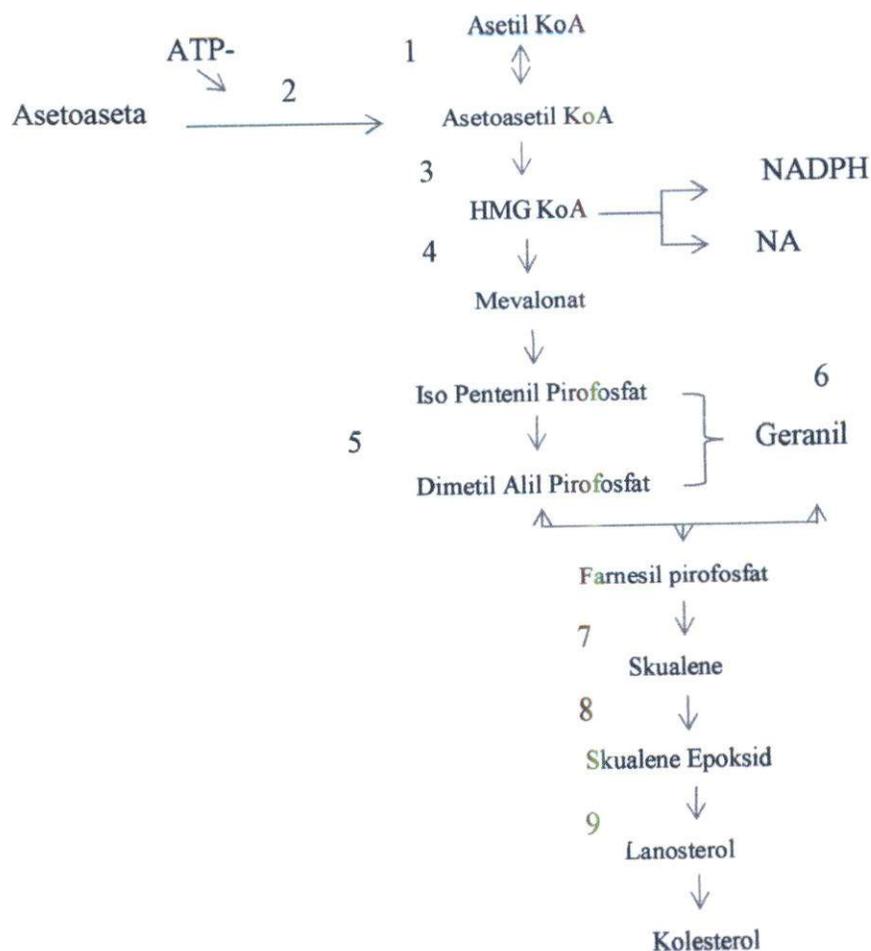
Pembentukan kolesterol disesuaikan dengan kebutuhan, misalnya selama berpuasa atau bila terdapat banyak kolesterol dalam bahan makanan yang dikonsumsi, sintesa dalam hati akan berkurang, sebaliknya kadar empedu turun sintesisnya justru meningkat (Tan dan Kirana, 1979).

Biosintesis kolesterol adalah sebagai berikut :

Awalnya dua molekul asetil KoA berkondensasi membentuk Asetoasetil KoA, reaksi kondensasi ini dikatalisis oleh enzim sitosolik Tiolase. Asetoasetil KoA berkondensasi dengan asetil KoA untuk membentuk HMG-KoA ( $\beta$ -Hidroksi-metilglutaril-KoA), selanjutnya HMG-KoA diubah menjadi mevalonat dalam reduksi dua tahap oleh NADPH (Nikotinamida Adenin Dinukleotida Phosphat). Reaksi ini dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase (Mayes dkk., 1995 ; Marks dkk.,

Mevalonat mengalami fosforilasi oleh ATP (Adenin Triphosphat) untuk membentuk beberapa senyawa terfosforilasi yang aktif. Dengan bantuan reaksi dekarboksilasi, terbentuk isopentenil pirofosfat (isoprenoid) (Mayes dkk., 1995 ; Marks dkk., 1996).

Dua unit isoprenoid berkondensasi membentuk geranil pirofosfat. Satu unit isoprenoid ditambahkan lagi untuk membentuk farnasil pirofosfat. Kondensasi dari dua farnasil pirofosfat akan menjadi skualen, suatu senyawa yang terdiri dari 30 rantai atom C. Rantai C3 akan teroksidasi, kemudian skualen mengalami siklisasi menjadi lanosterol, dan lanosterol diubah menjadi kolesterol (Mayes dkk., 2003).



**Gambar 2 : Skema Sintesis Kolesterol**

Keterangan :

Enzim-enzim yang mengkatalisis reaksi-reaksi pada sintesis kolesterol

1. Tiolase
2. Aseasetil KoA Sintase
3. HMG-KoA Sintase
4. HMG-KoA Reduktase
5. Isopentenil Pirofosfat Isomerase
6. Cis-Prenil Transferase
7. Skualene Sintesa
8. Skualene Epoksidase
9. Oksidoskualene Lanosterol Siklase



### **Pengaturan Sintesis**

Pengaturan sintesis kolesterol dilakukan di dekat awal lintasan, yaitu pada tahap HMG-KoA reduktase. Pemberian hormon insulin atau hormon tiroid akan meningkatkan aktivitas HMG-KoA, sedangkan hormon glukagon atau glukokortikoid menurunkannya (Mayes dkk, 2003).

Selain itu biosintesis kolesterol juga dikontrol oleh konsentrasi protein pembawa sterol (lipoprotein) yang mengikat senyawa antara yang tidak larut dalam air sehingga membuatnya lebih tersedia bagi tahap enzimatik berikutnya (Lehninger, 1990).

Walaupun hati merupakan tempat utama sintesis kolesterol, jaringan lain juga menghasilkan kolesterol, yaitu usus, kulit, jaringan saraf, adrenal, dan gonad. Diperkirakan bahwa orang dewasa dapat mensintesis sekitar 1.000 mg kolesterol setiap hari. Di samping sintesis de novo ini makanan individu juga memberikan jumlah kolesterol yang cukup besar (Armstrong, 1995).

Diet yang mengandung kolesterol tinggi ini sebenarnya kurang berpengaruh dibanding dengan asupan makanan yang mengandung banyak lemak jenuh, selain itu kurang lebih 60%

kolesterol plasma masih berasal dari biosintesis (Stephanus Agung Kristianto, 1999). Kolesterol dalam diet tidak menghambat sintesis kolesterol usus, tetapi mempunyai pengaruh “endogenous feed back system” yang kuat terhadap sintesis kolesterol dalam hati. Kolesterol yang diabsorpsi dari diet menghambat jalur biosintesis dalam hati dengan menurunkan sintesis pada reaksi yang dipengaruhi oleh enzim HMG-KoA reduktase. Kolesterol dalam diet masuk ke dalam hati dalam bentuk sisa kilomikron, produk katabolik kilomikron yang kaya akan ester kolesterol (Montgomery, 1983).

Bila diet kaya kolesterol, kadar plasma dipertahankan 10-25% lebih tinggi daripada yang dapat dicapai bila biosintesis merupakan satu-satunya sumber kolesterol. Jadi biosintesis tidak dapat mengimbangi pengurangan secara nyata pada masukan kolesterol diet. Hal inilah yang merupakan dasar pembatasan kolesterol diet pada penderita hiperkolesterolemia ataupun masyarakat pada umumnya (Montgomery, 1983).

**Tabel 1. Klasifikasi LDL, Kolesterol Total, HDL, dan Trigliserida  
(NCEP ATP III, 2001)**

Fraksi Lipid	Kadar (mg/dl)	Klasifikasi
LDL	< 100	Optimal
	100 - 129	Hampir optimal
	130 - 159	<i>Borderline</i> tinggi
	160 - 189	Tinggi
	>190	Sangat tinggi
Kolesterol Total	< 200	Idaman
	200 - 239	<i>Borderline</i> tinggi
	>240	Tinggi
HDL	<40	Rendah
	>60	Tinggi
Trigliserida	< 150	Normal
	150 - 199	<i>Borderline</i> tinggi
	200 - 449	Tinggi
	>500	Sangat tinggi

## Metabolisme

Metabolisme kolesterol dalam tubuh dimulai dengan masuknya bahan makanan berfraksi lemak yang setelah diserap oleh usus kemudian menjadi satu fraksi dengan fraksi kilomikron dengan dibantu oleh mukosa usus. Kilomikron tersebut melepaskan trigliserid di dalam jaringan lemak dan membawa sebagian besar kolesterol ke dalam hati untuk dimetabolisme. Vitamin C memegang peranan penting pada pengangkutan kolesterol ini. Vitamin C juga diperlukan pada proses biotransformasi kolesterol menjadi asam empedu dan hormon steroid di dalam hati. Di lain pihak, hati juga membentuk kolesterol. Bersama-sama kolesterol yang dibentuk oleh hati, kolesterol tadi disekresikan kembali ke empedu. Proses ini disebut sebagai sirkulasi enterohepatik. Garam-garam empedu dan derivatnya tidak dapat diserap kembali dan akan diekskresikan melalui feses (Harper, 2003).

Sisa kolesterol yang berada di dalam hati akan menjadi satu dengan VLDL (Very Low Density Lipoprotein) yang mengandung kolesterol, yang kemudian akan dimetabolisme menjadi LDL (Low Density Lipoprotein) melalui zat antara IDL (Intermediate Density Lipoprotein) dan masuk ke dalam sel jaringan ekstrahepatik dengan cara endositosis. Di tempat itu molekul-molekul IDL berikatan dengan reseptor-reseptor pada membran sel dan hal ini akan memacu endositosis IDL. Vesikel-vesikel yang mengandung IDL bergabung dengan lisosom dan enzim-enzim lisosom akan menghidrolisis IDL menjadi kolesterol (Harper, 2003).

Kolesterol bebas yang terbentuk masuk ke dalam sitoplasma, kemudian menghambat sintesis kolesterol dan menghambat pembentukan reseptor-reseptor IDL. Sebagian kolesterol diubah menjadi ester kolesterol, kembali ke dalam aparat Golgi dan berdifusi ke dalam membran sel. Dari membran sel kolesterol diambil oleh HDL (High Density Lipoprotein) dan meninggalkan lipoprotein bebas. Dengan demikian lipoprotein bebas dapat membentuk kolesterol

lagi. Setiap kenaikan kolesterol intrasel menghambat sintesis kolesterol di dalam sel dan mengurangi suplai reseptor IDL yang baru, sehingga intake sel dikurangi (Kristianto S.A, 1999).

### **Hiperlipidemia / Hiperlipoproteinemia**

Istilah hiperlipidemia menyatakan peningkatan kolesterol dan atau trigliserid serum di atas batas normal (Price dan Wilson, 1991). Hiperlipidemia, kelebihan lipid dalam plasma ini sinonim dengan hiperlipoproteinemia, istilah yang lebih memberikan gambaran mengenai abnormalitas metabolik yang sesungguhnya karena lipid plasma sebenarnya ada di dalam bentuk kompleks lipoprotein. Hiperlipoprotein ini mungkin primer atau sekunder akibat diet, penyakit atau pemberian obat. Bentuk-bentuk hiperlipoprotein tertentu dihubungkan dengan naiknya kejadian aterosklerosis, proses patologis yang menyebabkan penyakit jantung koroner, dan penyakit-penyakit serius lainnya (Kristianto S.A, 1999).

Terapi awal terdiri dari pengaturan diet. Penurunan kadar kolesterol serum dapat dicapai dengan mengurangi pemasukan kolesterol dan lemak jenuh. Makanan yang mengandung banyak kolesterol dan lemak binatang harus dikurangi. Bila terapi dengan mengatur diet tidak berhasil atau bila peningkatan kadar lipid cukup parah, maka dianjurkan untuk menggunakan obat hipolipomik, meski manfaat terapi seperti ini dalam jangka panjang masih diragukan (Price dan Wilson, 1991).

### **Penurunan Kadar Kolesterol**

Faktor herediter memainkan peranan paling penting dalam menentukan kadar kolesterol darah seseorang, namun faktor-faktor makanan dan lingkungan yang menurunkan kadar kolesterol darah merupakan tindakan yang paling bermanfaat (Mayes, 1995). Bila orang diberi diet tinggi asam lemak jenuh, kadar kolesterol plasma meningkat. Bila lemak jenuh diganti dengan lemak yang kaya asam lemak tidak jenuh ganda terjadi penurunan kadar kolesterol

plasma. Mekanisme bagaimana lemak tidak jenuh ganda dapat menghasilkan pengaruh ini belum diketahui. Pengaruh pengurangan konsumsi kolesterol akan memberi akibat sedikit sekali terhadap penurunan kadar kolesterol di dalam darah, karena tidak adanya pangan yang mengandung kolesterol dalam makanan tubuh masih dapat membentuk kolesterol (Sitepoe, 1992). Meskipun begitu pada golongan orang yang menderita hiperkolesterolemia ringan, pembatasan diet ini paling menolong (Kristianto S.A, 1999).

Faktor-faktor penurunan kadar kolesterol dalam darah antara lain sitosterol, niasin (asam nikotinat), vitamin C, vitamin E, karoten, hormon tiroid, dan hormon estrogen (Sitepoe, 1992).

**Tabel 2. Obat-obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lemak darah**

([www.medicastore.com](http://www.medicastore.com), 2004)

Jenis Obat	Contoh	Cara Kerja
Penyerap Asam Empedu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolestiramin</li> <li>• Kolestipol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mengikat asam empedu di usus</li> <li>• Meningkatkan pembuangan LDL dari aliran darah</li> </ul>
Penghambat sintesa lipoprotein	Niasin	Mengurangi kecepatan pembentukan VLDL (VLDL merupakan prekursor dari LDL)
Penghambat koenzim A reduktase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluvastatin</li> <li>• Lovastatin</li> <li>• Pravastatin</li> <li>• simvastatin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menghambat pembentukan kolesterol</li> <li>• Meningkatkan pembuangan LDL dari aliran darah</li> </ul>
Derivat asam fibrat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klofibrat</li> <li>• Fenofibrat</li> <li>• Gemfibrosil</li> </ul>	Belum diketahui, mungkin meningkatkan pemecahan lemak

### Atherosklerosis

Atherosklerosis adalah suatu kelainan pada pembuluh darah yang ditandai dengan penebalan lapisan intima dinding pembuluh darah oleh karena terbentuknya "fibrous cap". Apabila

keadaan ini terus berlangsung akan terjadi penyempitan pembuluh darah, sehingga membatasi aliran darah, merangsang terbentuknya bekuan darah, kemudian aliran darah akan terganggu. Bila keadaan ini terjadi di jantung atau di otak maka akan terjadi serangan jantung atau stroke yang berakibat fatal (Sekarindah, 1997).

Untuk beberapa waktu lamanya patogenesis atherosklerosis dikuasai oleh dua teori, yang masing-masing tidak mutlak berdiri sendiri, melainkan dapat berlaku tunggal atau dalam gabungan. Teori pertama disebut insudasi atau infiltrasi lemak yang menyatakan bahwa bercak atherosklerosis berkembang sebagai reaksi dinding pembuluh darah terhadap peningkatan filtrasi lemak dan protein. Teori kedua adalah teori enkrustasi atau trombogenik yang beranggapan bahwa atherosklerosis sebagai akibat episode berulang trombosis mural dan organisasinya (Robbins dan Kumar, 1995).

Kedua teori tersebut digabung dan disebut hipotesis reaksi terhadap jejas. Teori ini menyebutkan bahwa atherosklerosis bermula sebagai jawaban terhadap berbagai jejas pada endotel arteri dan jejas endotel mengakibatkan perlekatan monosit dan trombosit pada permukaan intima, proliferasi sel otot polos di dalam intima arteri, sintesis matriks jaringan ikat dalam jumlah besar oleh sel-sel tersebut termasuk kolagen, serat elastik, glikosaminoglikan, dan proteoglikan serat deposisi lemak intra dan ekstra sel yang sekaligus menyebabkan pembentukan kutub lemak dan debris sel di dalam pusat lesi tahap lanjut (Robbins dan Kumar, 1995).

Hubungan antara atherosklerosis dan metabolisme lemak telah menjadi perhatian para ahli patologi dalam abad XIX dan semakin mendapat perhatian setelah Gestler (1950) melaporkan bahwa kadar kolesterol plasma penderita penyakit jantung koroner lebih tinggi daripada orang normal. Gofman (1950) mendapatkan adanya peningkatan LDL (Low Density Lipoprotein) pada penderita penyakit jantung koroner. Albrink dan Mann (1959) mendapatkan

bahwa kadar trigliserid pada penderita penyakit jantung koroner juga meningkat. Penelitian prospektis di Framingham menunjukkan bahwa insidensi dan kasus baru penyakit jantung koroner paling tinggi jumlahnya pada kelompok dengan kadar lemak dan lipoprotein plasma yang paling tinggi (Suyatna dan Handoko, 1995).

Hiperkolesterolemia sebagai faktor resiko sudah dibuktikan. Bercak atherosklerosis klasik mengandung lemak yang kaya kolesterol dan ester kolesteril yang melalui penelitian cara pelacakan terbukti berasal dari kolesterol darah. Diet yang berakibat peningkatan kadar kolesterol serum merupakan cara klasik untuk menciptakan atherosklerosis pada sejumlah hewan dan kelainan membuat untuk menderita hiperkolesterolemia menjadikan penderita terkena atherosklerosis pada umur muda (Robbins dan Kumar, 1995).

Penelitian selama Perang Dunia II dan penelitian pada hewan coba memberikan harapan bahwa atherosklerosis bersifat reversibel. Hal ini juga didukung pendapat Nash (1982) dan Arntzenius (1985) yang telah melakukan penelitian terhadap manusia. Atas dasar tersebut di atas dilakukan usaha mencegah dan memperbaiki atherosklerosis antara lain dengan menurunkan kadar kolesterol dan trigliserid dalam plasma (Nash dkk 1982 : Arntzenius dkk 1985 : Suyatna

### C. Alloxan

Alloxan ( $C_4H_4N_2O_2$ ) merupakan asam urat teroksidasi yang dapat merusak sel pulau pankreas dan menimbulkan diabetes alloxan (Dorlan, 2002). Alloxan merupakan zat kimia yang stabil, hidrofilik, dan dapat bereaksi dengan thiol tertentu yang ditemukan oleh Brugnatelli pada tahun 1818. Zat ini memiliki selektivitas yang sangat tinggi sehingga penting dalam penelitian hiperkolesterolemia. Sifat diabetogenik alloxan telah diketahui dan dilaporkan oleh Dunn, et al (1943), yang mempelajari pemberian alloxan pada kelinci dan melaporkan adanya mikrosis spesifik pada pulau Langerhans. Mekanisme kerjanya membuat suatu siklus redoks dengan cara pembentukan radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) kemudian melalui reaksi fenton terbentuklah radikal hidroksil yang sangat reaktif. Reaksi ini disertai dengan peningkatan konsentrasi kalsium sitosolik yang dapat merusak sel beta pankreas (Hansen & Clake et al, 2007). Radikal hidroksil juga dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat, lipid serta molekul lain untuk mengubah strukturnya serta menimbulkan kerusakan jaringan (Murray & Granner et al, 2003). Di samping menstimulasi perkembangan  $H_2O_2$ , mekanisme kerja alloxan juga menyebabkan fragmentasi (pemecahan DNA) yang berperan penting dalam diabetes. Fragmentasi DNA ini diduga disebabkan oleh akumulasi radikal superoksida atau radikal hidroksil (Takasu & Komiya et al, 1991).

Pada kenyataannya, telah didapat bukti penelitian yang menunjukkan bahwa alloxan tidak toksik pada sel  $\beta$  manusia, bahkan pada dosis tinggi. Akan tetapi Alloxan memiliki sifat toksik untuk hati dan ginjal, sehingga konsumsi dalam dosis tinggi sangat tidak dianjurkan. (Wikipedia,

#### D. Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam*)

##### 1. Klasifikasi dan Morfologi Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam*)

Buah merah merupakan jenis tanaman pandan-pandangan (*Pandanus*). Diperkirakan ada sekitar 600 jenis tanaman yang tergolong dalam genus *pandanus*, salah satunya adalah buah merah *P. conoideus Lam*.

Divisio	: Spermatophyte
Kelas	: Angiospermae
Subkelas	: Monocotyledonae
Ordo	: Pandanales
Famili	: Pandanaceae
Genus	: <i>Pandanus</i>
Spesies	: <i>Pandanus conoideus lam</i>

(Budi & Paimin, 2005)

Bentuk buah merah menyerupai cempedak, agak panjang, dan berwarna merah. Buah tersusun dari ribuan biji yang berbaris rapi membentuk kulit buah. Bijinya kecil memanjang sepanjang 9-13 mm dengan bagian atas meruncing dan berwarna hitam kecokelatan dibungkus daging tipis berupa lemak. Daging buah ada yang kuning, coklat atau merah tergantung dari jenisnya (Budi & Paimin, 2005).

Pada dasarnya terdapat lebih dari 30 jenis atau kultivar buah merah di Papua. Namun, secara garis besar diketahui ada empat kultivar, yakni kultivar merah panjang, merah pendek, cokelat dan kuning. Warna, bentuk dan ukuran buah masing-masing jenis berbeda-beda (Budi &

Panjang buah mencapai 96-102 cm dengan diameter 15-20 cm. Bobot buah mencapai 7-8 kg. Warna buah merah bata saat muda dan warna terang setelah matang. Buah dibungkus pelindung berbentuk melancip dengan duri pada tulang utama sepanjang 8/10 bagian dari ujung (Budi & Paimin, 2005)

Kulit buah bagian luar menyerupai buah nangka. Kulit buah ini terdiri dari kumpulan biji yang tersusun di empulur atau hati yang berada di bagian dalam buah.

**Adapun deskripsi tanaman buah merah adalah sebagai berikut :**

Buah merah adalah tanaman endemik yang tumbuh alami di pegunungan Jayawijaya, Nabire, Manokwari, Timik, dan Jayapura. Di luar Papua, dijumpai di Maluku sebelah utara. Tanaman tersebut dapat tumbuh baik dalam kondisi tanah lembab, pH netral, kelembaban udara 73-98%, suhu 23-33<sup>0</sup>C dan ketinggian antara 2-2.300m diatas permukaan laut (dpl). Ini berarti bahwa tanaman buah merah tumbuh dimana saja di wilayah Papua, mulai dari dataran rendah hingga dataran tinggi. Namun yang paling baik dan memiliki khasiat obat yang tinggi yang berasal dari dataran tinggi (Budi *et al.*, 2005). Penanaman di lokasi yang berbeda kemungkinan besar akan menghasilkan buah dengan kandungan berbeda pula (Budi & Paimin, 2005).

Buah merah biasa tumbuh bergerombol dalam satu area, jarang tumbuh menyendiri. Buah merah tumbuh di daerah dengan suhu di bawah 17 derajat Celcius dengan curah hujan rata-rata 186 mm per bulan dan jumlah penyinaran matahari 57% dan tekanan udara rata-rata 896 mb (Budi&Paimin, 2005).

Tanaman buah termasuk terna berbentuk semak, perdu, atau pohon. Daun tunggal berbentuk lanset sungsang (oblanceolate), berwarna hijau tua, dan letaknya berseling. Batang tanaman bercabang banyak, tegak, bergetah, dan berwarna coklat bercak putih. Tinggi tanaman mencapai

16 meter dengan tinggi batang bebas cabang 5-8 meter diatas permukaan tanah. Akarnya tergolong akar serabut dengan tipe perakaran dangkal (Budi & Paimin, 2005).

## 2. Kandungan dan Khasiat Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam*)

Sampai saat ini senyawa kimia yang terkandung di dalam sari buah merah masih tidak seragam, terutama tokoferol dan betakarotennya. Beberapa sampel sari buah merah yang diteliti menunjukkan kadar kandungan tokoferol dan betakaroten yang berbeda-beda. Jumlah kandungan dua senyawa ini dipengaruhi oleh tempat tumbuh tanaman dan proses pembuatannya. Tokoferol dan betakaroten yang tinggi diperoleh dari buah yang berasal dari tanaman dataran tinggi dan melalui proses pemasakan yang benar. Proses pemasakan dengan pemanasan tinggi dan waktu lama akan menurunkan dua kandungan tersebut. Kandungan senyawa kimia ini juga dipengaruhi oleh jenis buah merah tersebut (Wiryanta, 2005).

Penelitian menunjukkan bahwa antioksidan yang terkandung dalam minyak buah merah dapat mengatasi penyakit degeneratif, penangkal radikal bebas seperti kadmium, penghalang ketuaan, bisa untuk kesehatan mata. Agar antioksidan itu tidak lenyap itu, maka harus diketahui suhu yang tepat untuk mengelolanya. Perebusan akan melunakkan struktur jaringan sehingga betakaroten mudah dicerna tubuh. Hanya saja harus diteliti batas maksimal pemanasan dalam pengolahannya. Dalam suatu eksperimen, 80% betakaroten dalam wortel tetap bagus meski dipanasi pada suhu 150<sup>0</sup>C. Untuk buah merah maksimal suhu pengolahan 40<sup>0</sup>C.

Budi (2004) meneliti buah merah yang tumbuh di dataran tinggi dan rendah. Hasilnya, ada perbedaan yang mencolok pada kandungan gizi buah merah dari pegunungan dan dataran rendah. Perbedaan itu timbul karena tingkat agroklimat yang berbeda, terutama cuaca. Suhu panas merangsang munculnya oksidasi antioksidan yang menyebabkan menurunnya kadar

antioksidan. Itulah sebabnya minyak buah merah harus disimpan dalam lemari es agar antioksidannya tetap awet.

Buah merah yang paling berkhasiat berasal dari kultivar merah panjang. Jenis ini yang paling banyak di konsumsi dan paling bagus sebagai bahan baku obat. Selain buahnya lebih besar, kandungan senyawa kimianya relatif lebih tinggi, terutama karoten, betakaroten dan tokoferol. Dengan demikian, potensi untuk dijadikan antioksidan sangat baik. Oleh karena itulah, jenis buah merah ini yang paling banyak dikembangkan karena memiliki nilai ekonomis yang tinggi (Budi & Paimin, 2005).

**Tabel 3. Kandungan nutrisi tiap 100 gram buah merah**

Bahan Nutrisi	Kandungan
Energi	396 kalori
Protein	3.300 mg
Lemak	28.100 mg
Serat	20.900 mg
Kalsium	54.000 mg
Fosfor	30 mg
Zat Besi	2,44 mg
Vitamin B1	0,9 mg
Vitamin C	25,7 mg
Nialin	1,8 mg
Air	34,9 mg

**Tabel 4. Kandungan senyawa kimia**

Bahan Kimia	Kandungan
Total Karotenoid	12.000 ppm
Total Tokoferol	11.000 ppm
Betakaroten	700 ppm
Alfatokoferol	500 ppm
Asam Oleat	58 %
Asam Linoleat	8,8 %
Asam Linolenat	7,8 %
Dekanoat	2,0 %

### 3. Manfaat Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam*)

Pemanfaatan buah merah secara tradisional bagi masyarakat Papua secara turun temurun sebagai sumber pangan. Selain itu, buah merah digunakan sebagai pewarna alami makanan dan bahan kerajinan. Buah merah juga disertakan dalam setiap sesajen bagi persembahan kepada Sang Pencipta. Bagi masyarakat Papua, buah merah juga dikenal sebagai obat cacangan, penyakit kulit, menghambat kebutaan serta meningkatkan stamina, dan mencegah terjadinya penyakit degeneratif seperti hipertensi, diabetes, penyakit jantung dan kanker (Budi, 2005).

#### Senyawa Aktif

Dari penelitian yang dilakukan oleh Budi (2005) pada tanaman buah merah (*Pandanus conoideus Lam*) dapat diketahui adanya kandungan senyawa aktif antara lain : betakaroten, tokoferol dan asam lemak, seperti asam oleat, linoleat, linolenat, dan dekanooat. Selain itu buah

merah juga mengandung vitamin dan mineral esensial yang lengkap antara lain kalsium, fosfor, besi, vitamin B1, vitamin C, dan nialin.

Seperti yang disebutkan di atas betakaroten dan tokoferol dikenal sebagai vitamin E dan dikenal sebagai senyawa antioksidan yang mampu menangkal zat-zat radikal bebas dalam tubuh. Betakaroten merupakan pro vitamin A, yaitu sumber penting bagi vitamin A di dalam saluran pencernaan khususnya pada usus halus, betakaroten akan mengalami penyerapan yang kemudian disimpan di dalam sel hati. Di dalam sel hati, betakaroten akan diubah menjadi vitamin A dan digunakan untuk berbagai reaksi metabolisme. Di samping itu betakaroten juga dapat berfungsi sebagai penangkal radikal bebas karena peran antioksidannya. Betakaroten memberikan perlindungan pada tingkat seluler atau DNA (Anonymous, 2007).

Tokoferol terutama alfa tokoferol telah diketahui sebagai antioksidan yang mampu mempertahankan integritas membran. Senyawa tersebut sebagai *scavenger* radikal bebas oksigen, peroksi lipid, dan oksigen singlet (Winarsi, 2005).

Alfa tokoferol merupakan vitamin E *in vivo* dan menunjukkan aktivitas biologi tertinggi (Tanito et al, 2004).

Peran utama vitamin E adalah sebagai antioksidan, dengan menerima oksigen, vitamin E dapat membantu mencegah oksidasi. Dalam jaringan, vitamin E menekan terjadinya oksidasi asam lemak tidak jenuh, dengan demikian akan membantu dan mempertahankan fungsi membran sel (Winarno, 2002).

Tokoferol juga berpengaruh terhadap glikasi protein, oksidasi lipida, kepekaan dan sekresi insulin serta metabolisme glukosa non-oksidatif (Budi, 2005).

## E. KERANGKA KONSEP

Efek hipokolesterolemik ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus Lam*) didasarkan pada senyawa-senyawa aktif yang dikandungnya dan dikaitkan dengan metabolisme kolesterol.

Adanya kandungan senyawa tokoferol, berpengaruh terhadap glikasi protein, oksidasi lipida, kepekaan dan sekresi insulin, serta metabolisme glukosa non-oksidatif, vitamin C sebagai anti oksidan larut air berfungsi menurunkan glikosilasi, kalsium pada buah merah dapat meningkatkan kepekaan insulin, inhibitor alfa-glukosidase pada buah merah dapat memperlambat kecepatan dekomposisi karbohidrat menjadi glukosa (Subroto, 2005). Sehingga dapat disimpulkan bahwa buah merah (*Pandanus conoideus Lam*) mempunyai efek hipoglikemik sehingga menurunkan kadar glukosa. Padahal glukosa merupakan substrat glikolisis yang akan menghasilkan asam piruvat dan asam piruvat akan dikonversi menjadi asetil KoA yang merupakan bahan baku dari kolesterol maka penurunan kadar glukosa secara tidak langsung akan menurunkan sintesis kolesterol. ( Budi, 2004).

## F. HIPOTESIS

Berdasarkan uraian teori diatas, penulis mempunyai hipotesis bahwa ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus lam*) dapat menurunkan kadar kolesterol total darah pada *Rattus norvegicus*