



**KALSIUM DOSIS TINGGI MENCEGAH PENINGKATAN  
KADAR KOLESTEROL TOTAL SERUM**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi syarat-syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Awal:	Hadiah	Klass
Terima:	11 JUL 2001	612.12
Oleh:	<i>[Signature]</i>	HAT K
No. Induk KLASIR/PENYALIN		

**HARYATI INDRA HATTA  
NIM 032010101005**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2007**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. Ayahanda M. Hatta Rola, S.H dan Ibunda Sukmawaty tercinta, yang telah mendoakan, memberi semangat, mengajari dan mencurahkan kasih sayang serta segala pengorbanan selama ini;
3. Kakak-kakakku terkasih A. Hartawan, S.E, L. Habibie, S.IP, dan S. Haryani Hatta, yang telah mendoakan, memberi kasih sayang, dan memberikan segenap dukungan dalam segala hal;
4. Guru-guruku sejak SD sampai Perguruan Tinggi yang kuhormati, yang telah memberikan ilmu dan memberikan bimbingan dengan penuh kesabaran.

**MOTTO**

”Dan janganlah kamu lemah dan jangan bersedih hati, padahal kamulah orang-orang yang paling tinggi (derajatnya) jika kamu beriman”  
(Q.S Ali ‘Imran : 139)

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”  
(Q.S Alam Nasyrh : 6)

“Tuntutlah ilmu, tetapi tidak melupakan ibadah. Dan kerjakanlah ibadah, tapi tidak boleh lupa pada ilmu”  
(HR Al Hasan Al Bashri)\*

“Kenikmatan Allah dalam bentuk menghindarkanku dari dunia lebih utama daripada kenikmatan-Nya berupa pemberian-Nya dalam urusan dunia”  
(Abu Hazim)

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Haryati Indra Hatta

NIM : 032010101005

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya tulis ilmiah yang berjudul *Kalsium Dosis Tinggi Mencegah Peningkatan Kadar Kolesterol Total Serum* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada instansi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 27 Juni 2007



Haryati Indra Hatta

NIM 032010101005

•  
**SKRIPSI**

**KALSIUM DOSIS TINGGI MENCEGAH PENINGKATAN  
KADAR KOLESTEROL TOTAL SERUM**

Oleh:

Haryati Indra Hatta

NIM 032010101005

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : dr. Hairrudin, M.Kes

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Edy Junaidi

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul *Kalsium Dosis Tinggi Mencegah Peningkatan Kadar Kolesterol Total Serum* telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember

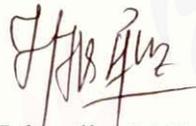
hari : Sabtu

tanggal: 30 Juni 2007

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

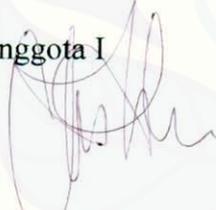
Tim Penguji

Ketua,



dr. Hairrudin, M.Kes  
NIP 132 304 466

Anggota I



dr. Edy Junaidi  
NIP 132 304 465

Anggota II



dr. Cholis Abrori, M.Kes  
NIP 132 210 541

Mengesahkan,  
Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Jember



  
dr. Wasis Prayitno, Sp. OG  
NIP 140 062 229

**RINGKASAN**

**Kalsium Dosis Tinggi Mencegah Peningkatan Kadar Kolesterol Total Serum;**  
Haryati Indra Hatta, 032010101005; 2007; 64 hlm; Fakultas Kedokteran Universitas  
Jember.

Di Indonesia, penyakit kardiovaskuler yang dikelompokkan menjadi penyakit sistem sirkulasi, sejak 1992 secara konsisten menduduki peringkat pertama penyebab kematian. Penyakit tersebut timbul karena berbagai faktor resiko seperti kebiasaan merokok, hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus, obesitas, usia lanjut, dan riwayat keluarga. Dislipidemia ini meliputi hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia dan campuran antara keduanya. Hubungan antara peningkatan kolesterol serum dengan peningkatan prematuritas serta beratnya aterosklerosis sudah jelas. Data dari Penelitian Intervensi Faktor Resiko Majemuk menunjukkan bahwa dengan meningkatnya kadar kolesterol diatas 180 mg/dl, resiko penyakit arteria koronaria meningkat juga, dan peningkatan akan lebih cepat jika kadarnya melebihi 240 mg/dl. Sehingga sangat diperlukan suatu manajemen pribadi dari kolesterol darah. Sementara itu, usaha memperbaiki keadaan hiperkolesterolemia dianjurkan dengan konsumsi kalsium dalam diet harian. Menurut penelitian sebelumnya oleh Bostick dkk, pemberian suplemen kalsium dosis tinggi sebanyak 1 g/hari dan 2 g/hari dapat berefek penurunan kadar kolesterol pada subyek dengan hiperkolesterolemia. Tujuan penelitian adalah untuk mengungkapkan apakah pemberian suplemen kalsium dosis tinggi juga dapat berperan dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol total serum tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak. Hasil penelitian diharapkan agar suplemen kalsium dosis tinggi mampu mencegah terjadinya peningkatan kadar kolesterol total serum tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak.

Penelitian dilakukan pada bulan April-Mei 2007 di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Sampel terdiri atas 21 ekor tikus jantan putih strain wistar yang dipilih secara acak dan dibagi dalam 3 (tiga) kelompok yaitu kelompok kontrol (K) sebagai kelompok yang hanya diberi diet normal serta disonde aquadest 3,5 ml/hari, kelompok perlakuan pertama ( $P_1$ ) yang disonde diet tinggi lemak berupa minyak babi 3,5 ml/hari, dan kelompok perlakuan kedua ( $P_2$ ) yang disonde kalsium karbonat 0,036 g/hari dan minyak babi 3,5 ml/hari. Variabel yang diukur yaitu kadar kolesterol total serum tikus. Pengukuran kadar kolesterol total serum tikus dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Balai Kesehatan Daerah, Kabupaten Jember dengan menggunakan metode CHOD-PAP prinsip tes kolorimetri enzimatik. Untuk mengetahui perbedaan kadar kolesterol total serum dilakukan uji Anova satu arah.

Uji Anova satu arah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara ketiga kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ). Berdasarkan hasil uji *Multiple Comparisons* metode LSD, nilai rata-rata kadar kolesterol total serum kelompok K 12,73 mg/dl lebih rendah daripada kelompok  $P_1$ . Nilai rata-rata kolesterol kelompok  $P_1$  18,81 mg/dl lebih tinggi daripada kelompok  $P_2$ . Sedangkan, jika dibandingkan dengan kelompok K, nilai rata-rata kolesterol kelompok  $P_2$  lebih rendah 6,09 mg/dl.

Berdasarkan hasil pembahasan dapat disimpulkan bahwa nilai kadar kolesterol total serum kelompok  $P_1$  dan kelompok  $P_2$  adalah masing-masing sebesar  $73,14 \pm 2,27$  mg/dl dan  $54,33 \pm 6,15$  mg/dl, terdapat perbedaan kadar kolesterol total serum yang bermakna antara kelompok  $P_1$  dengan  $P_2$ , dan antara kelompok K dengan  $P_2$  juga terdapat perbedaan kadar kolesterol yang bermakna. Saran yang diberikan yaitu agar dilakukan penelitian lanjutan dengan mengukur panel lemak selain kolesterol total, penelitian lanjutan dengan dosis yang bertingkat, penelitian lanjutan dengan menggunakan jenis suplemen kalsium dan jenis diet tinggi lemak yang berbeda, penelitian mengenai pengaruh suplemen kalsium terhadap hiperkolesterolemia, reaktivitas vaskuler, tekanan darah, dan proliferasi sel pada kanker kolon serta perlunya penelitian dengan jangka waktu yang lebih lama.

## PRAKATA

Puji syukur alhamdulillah penulis panjatkan Kehadirat ALLAH SWT atas semua hidayah, rahmat, nikmat, dan karunia-Nya, sehingga penulis diberikan kemudahan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

Penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menghaturkan terima kasih dan penghormatan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Jember;
2. dr. Wasis Prayitno, Sp. OG, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
3. dr. Hairrudin, M. Kes selaku Dosen Pembimbing Pertama sekaligus Ketua Tim Penguji yang telah meluangkan waktu di sela-sela kesibukan guna memberikan ilmu, bimbingan dan motivasi demi terselesaikannya karya tulis ilmiah ini. Serta tidak lupa terima kasih atas semua kesabaran yang tiada pernah habisnya;
4. dr. Edy Junaidi, selaku Dosen Pembimbing Kedua sekaligus Dosen Penguji Anggota I yang telah memberikan pengarahan, bimbingan, saran, pertanyaan-pertanyaan yang dapat memacu penulis untuk terus belajar dan semua kesabaran yang tiada pernah habisnya;
5. dr. Cholis Abrori, M. Kes selaku Dosen Penguji Anggota II, terima kasih yang sebesar-besarnya atas semua saran-saran dan pertanyaan-pertanyaan yang membangun selama ujian;
6. Bapak Hatta, Ibu Sukmawaty, Kak Tawan, Kak Abi, dan Kak Nani atas segala kepercayaan, rasa sayang dan dukungan yang tiada pernah bertepi;
7. dr. Wahyu Widodo, M. Kes, selaku Kepala LABKESDA yang telah membantu dalam proses pemeriksaan kadar kolesterol total serum tikus;
8. Mbak Endang selaku analis yang telah meluangkan waktu, membagi ilmunya, memberikan keyakinan kepada penulis untuk tidak patah semangat dalam penelitian dan telah membantu proses pemeriksaan kadar kolesterol total;

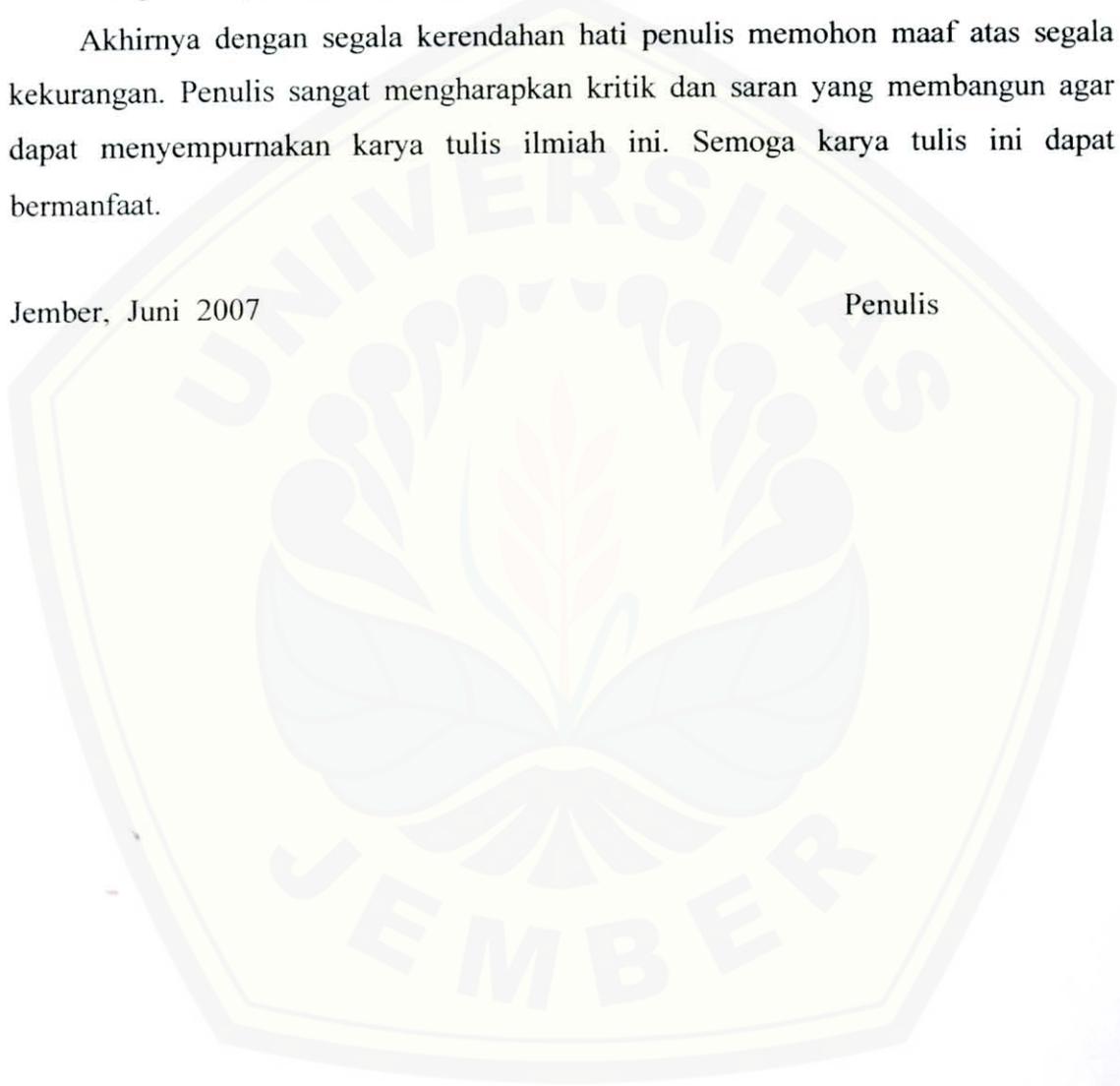
9. Mas Agus untuk semua bantuannya dalam proses penelitian dan menghadapi sampel “pahlawan” karya tulis ini;
10. Pak Helmi dan Mbak Heni, terima kasih sudah membantu dalam ”mengejar” Daftar Pustaka;
11. Mbak Kiki dan Pak Noto, maaf sudah merepotkan ”surat menyurat” untuk seminar dan sidang;
12. Kak Aryo, untuk semua pengorbanan ”kesabaran, waktu dan pulsanya” dalam mendengarkan keluh kesah dan protes-protesku yang terus-menerus. Semangat untuk kliniknya;
13. Sahabat sekaligus saudara yang selalu memberikan keceriaan, mengerti kesedihan, dan membangun kedewasaanku: Hijrie, Tuti, Ute’, Ida, Reni, Alif, Devi, Amel, Mety, Pipit, Nabila, dan Rudy. Maaf sudah terlalu banyak merepotkan mulai dari kuliah, penelitian, seminar sampai sidang. Tiada hari yang cerah dan berwarna tanpa kalian semua;
14. Kak Nita, Mbak Sari, Mbak Nisma, Mbak Merry, dan Mbak Nilam, terima kasih sudah menjadi sosok yang begitu bijaksana;
15. Kak Eko dan Kak Rifki, terima kasih sudah menjadi keluarga terdekatku di Jember. Hiburannya sebelum sidang, benar-benar sangat membantu. Kapan pulang ke Celebes?;
16. Sahabatku di Celebes : Sylvia, Dewi, Diah, Ayu, Ecy, Astrid, Ami, Ira. Selalu ada rindu untuk kalian;
17. Sahabatku sejak kecil di Batavia : Silvi Pratiwi. Tetap semangat dan yakin untuk skripsinya;
18. Mbak Rohmah dan Mbak Qonita, yang telah meluangkan waktu untuk membagi ilmu dan pengalaman hidupnya serta menuntun ke arah penyeimbangan akal pikiran dengan perasaan;

19. Saudara seperjuanganku di IMSAC, keluarga yang benar-benar kekeluargaan;
20. Para senior dan teman-teman seangkatan 2003 serta semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini yang tak dapat disebutkan satu per satu, terima kasih atas untuk semua perhatiannya.

Akhirnya dengan segala kerendahan hati penulis memohon maaf atas segala kekurangan. Penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun agar dapat menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat.

Jember, Juni 2007

Penulis



DAFTAR ISI

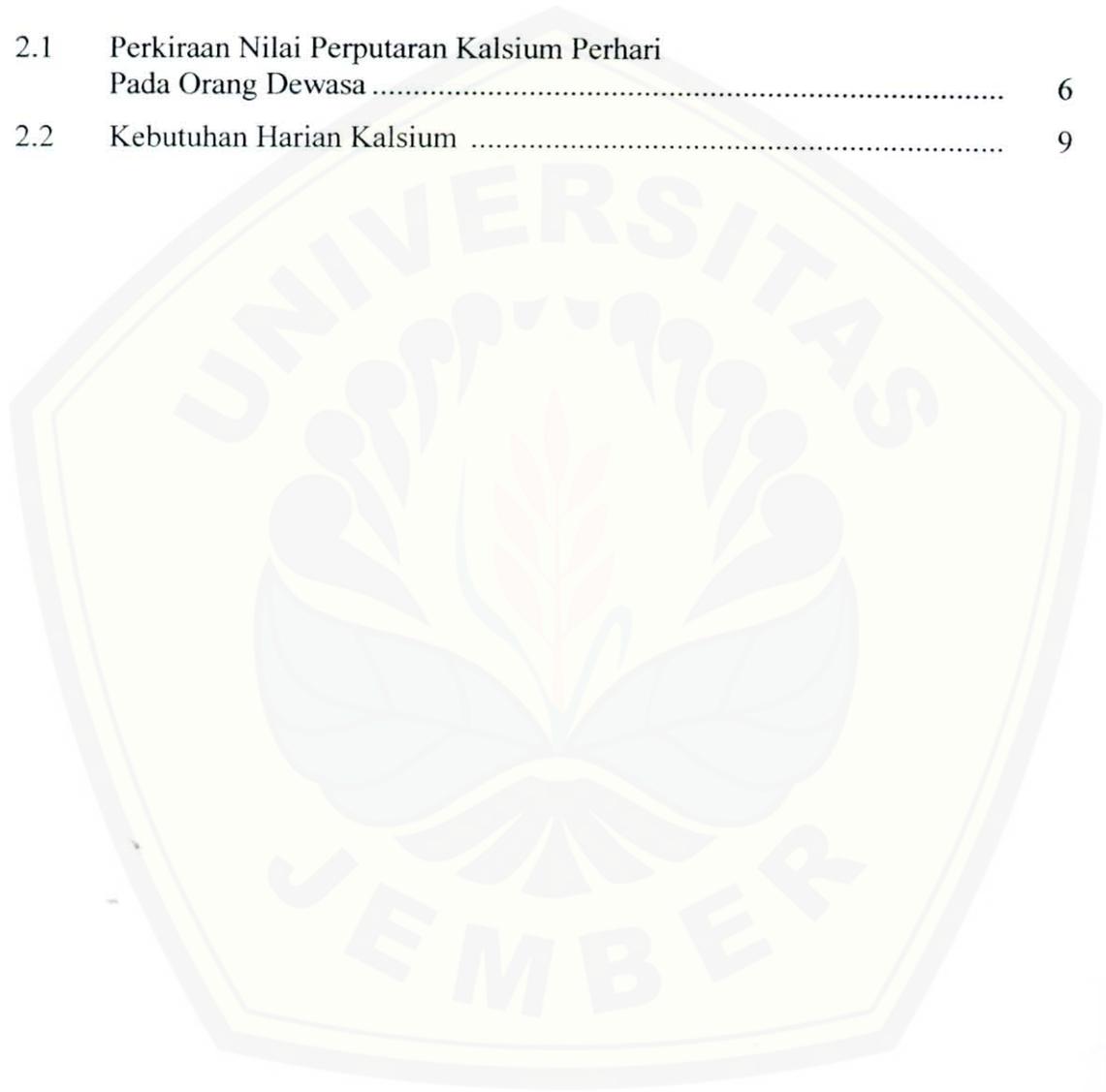
	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xviii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1 Kalsium</b> .....	5
2.1.1 Absorpsi Kalsium .....	5
2.1.2 Ekskresi Kalsium .....	6
2.1.3 Keseimbangan Kalsium Dalam Tubuh .....	7
2.1.4 Sumber Kalsium .....	8

2.1.5	Akibat Kekurangan dan Kelebihan Kalsium.....	8
2.1.6	Kebutuhan Kalsium .....	9
2.1.7	Distribusi Kalsium Dalam Tubuh.....	9
2.1.8	Suplementasi Kalsium.....	10
<b>2.2</b>	<b>Kolesterol.....</b>	<b>12</b>
2.2.1	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Konsentrasi Kolesterol Plasma .....	13
2.2.2	Jalur Eksogen dan Endogen.....	13
2.2.3	Pengangkutan Lipid .....	15
2.2.4	Pembuangan Kolesterol .....	16
2.2.5	Hiperkolesterolemia dan Kolesterol Total .....	18
2.2.6	Pemeriksaan Kadar Kolesterol .....	19
<b>2.3</b>	<b>Diet Lemak .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>Kalsium dan Kolesterol.....</b>	<b>21</b>
<b>2.5</b>	<b>Kerangka Konseptual Penelitian.....</b>	<b>22</b>
<b>2.6</b>	<b>Hipotesis Penelitian.....</b>	<b>23</b>
<b>BAB 3.</b>	<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1</b>	<b>Jenis Penelitian.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2</b>	<b>Rancangan Penelitian.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3</b>	<b>Kriteria Sampel.....</b>	<b>25</b>
<b>3.4</b>	<b>Variabel Penelitian.....</b>	<b>26</b>
3.4.1	Variabel Bebas.....	26
3.4.2	Variabel Tergantung .....	26
3.4.3	Variabel Kendali.....	26
<b>3.5</b>	<b>Definisi Operasional Variabel.....</b>	<b>27</b>
<b>3.6</b>	<b>Alat dan Bahan.....</b>	<b>29</b>
3.6.1	Alat.....	29
3.6.2	Bahan .....	29
<b>3.7</b>	<b>Waktu dan Tempat Penelitian.....</b>	<b>30</b>

<b>3.8</b>	<b>Prosedur Penelitian</b> .....	30
3.8.1	Adaptasi Hewan Coba.....	30
3.8.2	Pembagian Kelompok Hewan Coba .....	30
3.8.3	Pelaksanaan Perlakuan .....	30
3.8.4	Pengambilan Sampel Untuk Perlakuan.....	30
<b>3.9</b>	<b>Analisis Data</b> .....	31
<b>3.10</b>	<b>Alur Penelitian</b> .....	31
<b>BAB 4.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	32
<b>4.1</b>	<b>Hasil Pemeriksaan Kadar Kolesterol Tikus</b> .....	32
<b>4.2</b>	<b>Analisis Data</b> .....	33
<b>4.3</b>	<b>Pembahasan</b> .....	34
4.3.1	Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Peningkatan Kadar Kolesterol Total Serum Tikus.....	35
4.3.2	Pengaruh Pemberian Suplemen Kalsium Dosis Tinggi Dalam Mencegah Peningkatan Kadar Kolesterol Total Serum Tikus .....	37
4.3.3	Pengaruh Suplemen Kalsium Dosis Tinggi Dalam Menghasilkan Kadar Kolesterol Lebih Rendah Dibandingkan Diet Normal .....	39
<b>BAB 5.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	42
<b>5.1</b>	<b>Kesimpulan</b> .....	42
<b>5.2</b>	<b>Saran</b> .....	43
	<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	44
	<b>LAMPIRAN</b> .....	47

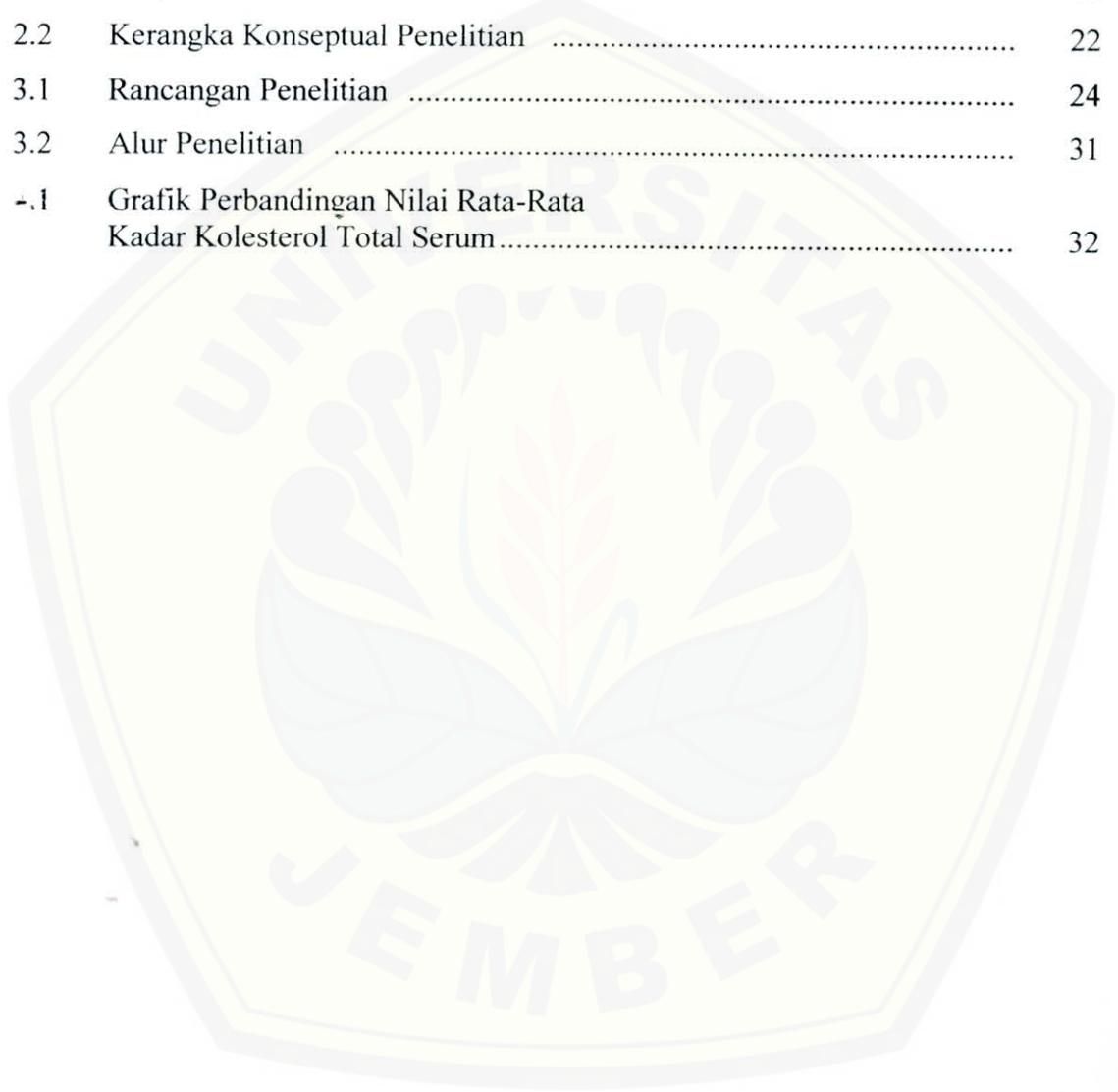
**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Perkiraan Nilai Perputaran Kalsium Perhari Pada Orang Dewasa .....	6
2.2 Kebutuhan Harian Kalsium .....	9



**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Ringkasan Pembentukan Kolesterol .....	12
2.2 Kerangka Konseptual Penelitian .....	22
3.1 Rancangan Penelitian .....	24
3.2 Alur Penelitian .....	31
4.1 Grafik Perbandingan Nilai Rata-Rata Kadar Kolesterol Total Serum .....	32



**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
A. Penentuan Jenis dan Dosis Suplemen Kalsium .....	47
B. Komposisi Asam Lemak Pada Minyak Babi .....	49
C. Penentuan Volume Minyak Babi .....	50
D. Komposisi Makanan (Turbo-521-CP) .....	51
E. Metode Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total Serum Tikus .....	52
F. Hasil Pemeriksaan Kolesterol .....	55
G. Analisis Statistik Hasil Pemeriksaan Kolesterol .....	56
H. Foto Penelitian.....	59



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Di Indonesia, penyakit kardiovaskuler yang dikelompokkan menjadi penyakit sistem sirkulasi, sejak 1992 secara konsisten menduduki peringkat pertama penyebab kematian. Ancaman epidemi penyakit kardiovaskuler di masa yang akan datang tidak lagi hanya terhadap penduduk di perkotaan, tetapi juga pada mereka yang tinggal di pedesaan (Anonymous, 2005). Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1972, 1986 dan 1992 menunjukkan peningkatan prevalensi penyakit kardiovaskuler yang menyolok sebagai penyebab kematian dan sejak tahun 1993 diduga sebagai penyebab kematian nomor satu. Penyakit tersebut timbul karena berbagai faktor resiko seperti kebiasaan merokok, hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus, obesitas, usia lanjut, dan riwayat keluarga (Kurniawan, 2002). Dislipidemia ini meliputi hiperkolesterolemia, hipertriglisideridemia dan campuran antara keduanya (Suyono, 1996).

Hubungan antara peningkatan kolesterol serum dengan peningkatan prematuritas serta beratnya aterosklerosis sudah jelas. Data dari Penelitian Intervensi Faktor Resiko Majemuk menunjukkan bahwa dengan meningkatnya kadar kolesterol di atas 180 mg/dl, resiko penyakit arteria koronaria meningkat juga, dan peningkatan akan lebih cepat jika kadarnya melebihi 240 mg/dl (Price, 1994). Penelitian prospektif di Framingham juga menunjukkan bahwa insidens dan kasus baru penyakit koroner paling tinggi jumlahnya pada kelompok dengan kadar lemak dan lipoprotein plasma yang paling tinggi (Suyatna, 2003).

Mengingat bahwa semakin tinggi kadar kolesterol semakin tinggi pula resiko untuk terkena penyakit kardiovaskuler, maka manajemen pribadi dari kolesterol darah adalah suatu keharusan untuk setiap orang yang ingin hidup sehat (Povey, 2002). *Therapeutic lifestyle changes* yang direkomendasikan oleh *The National Cholesterol Education Program of The U.S National Institutes of Health* antara lain anjuran untuk mengkonsumsi diet rendah lemak jenuh dan kolesterol, olahraga yang cukup, menurunkan kelebihan berat badan, berhenti merokok, meningkatkan konsumsi serat, dan menambahkan *sterols* yang berasal dari tumbuhan ke dalam diet (Anonymous, 2005). Selain itu, sekarang banyak dianjurkan untuk menggunakan suplemen kalsium sebagai alternatif dalam menurunkan kadar kolesterol tubuh.

Konsumsi kalsium yang cukup dalam diet harian dianjurkan karena dapat menurunkan sintesis lemak dan memperbaiki keadaan hiperkolesterolemia. Dari penelitian *clinical trial* yang telah dilakukan oleh Roberd M. Bostick dkk (2000) secara *double blind* pada 193 orang pria dan wanita mengenai efek pemberian suplemen kalsium terhadap kadar kolesterol serum, menunjukkan terjadinya penurunan kadar kolesterol serum, walaupun hasil penelitian tidak bermakna secara statistik. Penelitian tersebut menggunakan suplemen kalsium dengan dosis yang tergolong tinggi, yakni sebesar 1 g/hari dan 2 g/hari yang diberikan selama 4 bulan masa *treatment*.

Berdasarkan alasan tersebut, peneliti merasa perlunya dilakukan sebuah penelitian yang bertujuan untuk mengungkapkan apakah pemberian suplemen kalsium dosis tinggi juga dapat berperan dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol total serum, dengan melakukan penelitian yang berjudul “Kalsium Dosis Tinggi Mencegah Peningkatan Kadar Kolesterol Total Serum”.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan yang dapat dirumuskan adalah: Apakah suplemen kalsium dosis tinggi dapat mencegah terjadinya peningkatan kadar kolesterol total serum tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian suplemen kalsium dosis tinggi dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol total serum tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

- a. Mengetahui kadar kolesterol total serum tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak selama 30 hari masa perlakuan
- b. Mengetahui kadar kolesterol total serum tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak disertai pemberian suplemen kalsium dosis tinggi selama 30 hari masa perlakuan.
- c. Mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar kolesterol total serum antara kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi lemak (tanpa pemberian suplemen kalsium dosis tinggi) dengan kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi lemak disertai suplemen kalsium dosis tinggi selama 30 hari masa perlakuan.
- d. Mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar kolesterol total serum antara kelompok yang diberi diet normal dengan kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi lemak disertai suplemen kalsium dosis tinggi selama 30 hari masa perlakuan.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat:

- a. Menambah pengetahuan tentang manfaat penggunaan kalsium dosis tinggi sebagai terapi dalam mencegah peningkatan terjadinya peningkatan kadar kolesterol total serum.
- b. Memberikan informasi tentang dampak yang dapat ditimbulkan dengan pemberian suplemen kalsium dosis tinggi terhadap kadar kolesterol serum.
- c. Menambah khasanah ilmu pengetahuan tentang manfaat suplemen kalsium dosis tinggi sebagai alternatif yang efektif dalam menurunkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskuler yang terkait dengan peningkatan kadar kolesterol total serum.
- d. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kalsium

Kalsium merupakan mineral yang paling banyak terdapat di dalam tubuh, yaitu 1,5-2% dari berat badan orang dewasa atau kurang lebih sebanyak 1 kg. Dari jumlah ini, 99% berada di dalam jaringan keras, yaitu tulang dan gigi terutama dalam bentuk hidroksiapatit {  $(3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2)$  } (Almatsier, 2001).

Ion  $\text{Ca}^{2+}$  mengatur sejumlah proses fisiologik dan biokimia yang penting. Proses ini mencakup eksitabilitas neuromuskular, koagulasi darah, proses sekresi, integritas membran serta transpor membran plasma, reaksi enzimatik, pelepasan hormon dan neurotransmitter, dan kerja intrasellular sejumlah hormon. Untuk menjamin agar semua proses ini dapat bekerja normal, konsentrasi di dalam plasma  $\text{Ca}^{2+}$  dipertahankan dalam batas-batas yang sangat sempit (Murray *et al*, 1999).

#### 2.1.1 Absorpsi Kalsium

Dalam keadaan normal, 30-50% kalsium yang dikonsumsi diabsorpsi oleh tubuh (Almatsier, 2001). Kalsium membutuhkan pH 6 agar dapat berada dalam keadaan terlarut. Absorpsi kalsium terutama dilakukan secara aktif dengan menggunakan alat angkut protein-pengikat kalsium pada bagian atas usus halus. Proses ini bekerja pada konsentrasi yang sangat rendah. Absorpsi pasif terjadi pada permukaan saluran usus dan tergantung pada konsentrasi kalsium yang tinggi (Gurr, 2000).

Faktor-faktor yang dapat meningkatkan absorpsi kalsium adalah semakin tingginya kebutuhan terhadap kalsium, semakin rendahnya persediaan kalsium, penurunan jumlah kalsium yang dikonsumsi, vitamin D (dengan bentuk aktifnya 1,25 (OH) D<sub>3</sub> dapat merangsang absorpsi kalsium melalui langkah-langkah kompleks), asam klorida, asam amino, aktifitas fisik, dan laktosa (bila tersedia cukup enzim laktase).

Faktor-faktor yang dapat menghambat absorpsi kalsium adalah kekurangan vitamin D dalam bentuk aktif, asam oksalat (dapat membentuk kalsium oksalat yang tidak larut), asam fitat (dengan membentuk kalsium fosfat yang tidak larut), serat, stress mental atau stress fisik, orang yang kurang bergerak atau bila lama tidak bangkit dari tempat tidur karena sakit atau usia tua, suasana basa, dan pengaruh obat-obatan tertentu (Gurr, 2000).

#### 2.1.2 Ekskresi Kalsium

Kira-kira 9 per 10 dari asupan kalsium harian diekskresikan dalam feses, sisanya 1 per 10 diekskresikan dalam urin. Adapun perkiraan nilai perputaran kalsium perharinya pada orang dewasa dapat dilihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Perkiraan Nilai Perputaran Kalsium Perhari Pada Orang Dewasa (mg)

Perputaran Kalsium	Nilai (mg)
Asupan	1000
Absorpsi usus	350
Sekresi dalam getah pencernaan	250
Absorpsi akhir setelah disekresi	100
Dikeluarkan dalam feses	900
Ekskresi dalam urin	170

Sumber : Guyton and Hall, 1997

Faktor pengatur paling penting dari reabsorpsi kalsium pada distal nefron adalah hormon paratiroid. Bila konsentrasinya rendah, maka reabsorpsinya sangat hebat, sehingga hampir tidak ada kalsium yang diekskresikan ke urin. Sebaliknya, bila konsentrasi ion Ca<sup>2+</sup> dalam darah bertambah sedikit saja di atas konsentrasi normal akan meningkatkan ekskresi kalsium (Guyton and Hall, 1997). Kehilangan

kalsium juga terjadi melalui sekresi cairan yang masuk ke dalam saluran cerna, dan melalui keringat (Almatsier, 2001).

### 2.1.3 Keseimbangan Kalsium Dalam Tubuh

Keseimbangan kalsium dalam tubuh diatur oleh 3 komponen sebagai berikut :

#### 1) Vitamin D

Vitamin D mempunyai efek yang kuat dalam meningkatkan absorpsi kalsium dari saluran pencernaan, juga mempunyai efek penting terhadap deposit dan reabsorpsi tulang. Dalam hal ini, vitamin D harus diubah dulu melalui serangkaian reaksi di dalam hati dan ginjal menjadi bahan akhir aktif, yakni 1,25-dihidroksikolekalsiferol. Efek konsentrasi ion  $\text{Ca}^{2+}$  terhadap pengaturan pembentukan 1,25-dihidroksikolekalsiferol adalah bila konsentrasi kalsium dalam plasma sangat tinggi (di atas 9-10 mg/dl), pembentukan 1,25-dihidroksikolekalsiferol sangat tertekan, hormon paratiroid sebagai penentu efek fungsional dari vitamin D juga tertekan. Selanjutnya, mengurangi absorpsi kalsium dari usus, tulang dan tubulus ginjal. Sehingga, menyebabkan kembalinya konsentrasi ion  $\text{Ca}^{2+}$  ke nilai normal lagi (Guyton and Hall, 1997).

#### 2) Hormon Paratiroid

Hormon paratiroid yang disintesis dalam kelenjar paratiroid berfungsi utama mempertahankan kadar ion  $\text{Ca}^{2+}$  dalam cairan ekstrasel agar tetap stabil. Berbagai mekanisme yang dipengaruhi antara lain : absorpsi ion  $\text{Ca}^{2+}$  melalui saluran cerna, penyimpanan dalam tulang dan mobilisasinya serta ekskresi ion  $\text{Ca}^{2+}$  melalui urin, feses, keringat, dan air susu. Aktivitas sekretoris kelenjar paratiroid terutama dipengaruhi oleh kadar ion  $\text{Ca}^{2+}$  dalam darah atau dalam sel kelenjar. Bila kadar ion  $\text{Ca}^{2+}$  rendah, sekresi hormon paratiroid akan meningkat, dan bila hipokalsemianya cukup lama, terjadi hipertrofi dan hiperplasi kelenjar paratiroid (Gurr, 2000).

### 3) Kalsitonin

Kalsitonin merupakan hormon polipeptida sel-sel C pada kelenjar tiroid, menghambat penyerapan kalsium dan fosfat dalam usus. Akibatnya, adalah penurunan kadar kedua ion tersebut dalam plasma. Dalam kaitannya dengan ion  $\text{Ca}^{2+}$ , kalsitonin adalah lawan dari hormon paratiroid (Koolman and Rohm, 2001). Sekresi dan biosintesis kalsitonin ditentukan oleh kadar kalsium plasma. Bila kadar kalsium plasma tinggi, kalsitonin plasma akan meningkat. Sebaliknya, bila kalsium plasma rendah, hormon ini pun akan menurun sampai tidak terdeteksi.

#### 2.1.4 Sumber Kalsium

Sumber kalsium utama adalah susu dan hasil susu seperti keju. Selain susu dan produknya, masih banyak sumber kalsium lain seperti sardin, tiram, belut, peda, kerang, tepung ikan, terasi, teri, tahu, kembang tahu, tempe, kacang tanah, lamtoro, *molasses*, almon, dan makanan yang diperkaya kalsium. Dalam sayuran berdaun hijau, seperti brokoli, bayam, bunga papaya, kecipir dan uceng terkandung kalsium yang cukup tinggi, tetapi ikatan kalsium dengan oksalat atau fitat di dalamnya, menyebabkan kalsium sulit dicerna dan diabsorpsi. Contohnya, hanya 5% dari kalsium yang terdapat pada bayam yang dapat diabsorpsi (Sutanto, 2005). Selain dari asupan makanan yang seimbang tiap hari, kebutuhan kalsium dapat terpenuhi melalui konsumsi suplemen kalsium yang adekuat.

#### 2.1.5 Akibat Kekurangan dan Kelebihan Kalsium

Akibat kekurangan kalsium antara lain berupa gangguan pertumbuhan (bila terjadi kekurangan kalsium pada masa pertumbuhan), tulang kurang kuat dan mudah bengkok, osteoporosis, osteomalasia, riketsia, dan kepekaan serabut saraf terhadap rangsangan meningkat sehingga terjadi kejang.

Akibat kelebihan antara lain dapat menimbulkan batu ginjal atau gangguan ginjal dan konstipasi. Oleh karena itu, konsumsi kalsium hendaknya tidak lebih dari 2500 mg. Kelebihan kalsium bisa terjadi bila menggunakan suplemen kalsium berupa tablet atau bentuk lain (Almatsier, 2001).

### 2.1.6 Kebutuhan Kalsium

Kebutuhan kalsium berbeda antara individu satu dengan individu lainnya serta dari satu periode kehidupan ke periode kehidupan lainnya. Juga tergantung pada sumber diet itu sendiri (mempengaruhi efisiensi dari penyerapan dan pemecahan kalsium) dan jumlah nutrien yang dibutuhkan untuk menghindari tanda-tanda klinis dari defisiensi yang terjadi (Gurr, 2000). Untuk lebih jelas, dapat dilihat pada Tabel 2.2 tentang kebutuhan harian dari kalsium.

Tabel 2.2 Kebutuhan Harian Kalsium

Kategori Umur	Kecukupan Asupan Kalsium (mg)
Bayi	
Lahir-6 bulan	210
6 bulan-1 tahun	270
Anak-anak	
1-3 tahun	500
4-8 tahun	800
9-13 tahun	1300
Remaja	
19-50 tahun	1000
51-70 tahun	1200
≥ 71 tahun	1200

Sumber : Dipiro *et al*, 2005

### 2.1.7 Distribusi Kalsium Dalam Tubuh

Sebagian besar kalsium pada tubuh terdapat dalam jaringan keras yakni tulang dan gigi, ion  $\text{Ca}^{2+}$  dalam hal ini memiliki peran struktural yakni membangun dan mempertahankan tulang dan gigi. Kalsium juga terdapat pada jaringan ekstraskletal, di sini kalsium mengontrol metabolisme dari pembekuan darah, pengiriman impuls pada syaraf, produksi hormon dan produksi serta aktivasi enzim (Gurr, 2000).

### 2.1.8 Suplementasi Kalsium

Jika kebutuhan kalsium tidak dapat terpenuhi dari asupan makanan, perlu diperlukan pemberian suplemen kalsium (Sutanto, 2005). Penggunaan kalsium dalam suplemen salah satunya berasal dari bahan alami atau telah terolah alami. Bahan kalsium antara lain kalsium fosfat ( $\text{CaPO}_4$ ), *dolomite* [ $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$ ], dan  $\text{CaCO}_3$ . Terdapat 2 tipe utama dari sumber kalsium sintetis, yakni garam kalsium dan kalsium yang terikat dengan dengan bahan-bahan organik membentuk *chelate* (Schelfo and Flegal, 2000).

Terdapat berbagai macam garam kalsium yang tersedia pada suplemen kalsium, antara lain :

1. Kalsium karbonat dan kalsium fosfat terdiri dari  $\pm 40\%$  elemen kalsium. Kalsium karbonat adalah garam kalsium yang paling dikenal (Schelfo and Flegal, 2000).
2. Kalsium sitrat terdiri dari  $\pm 21\%$  elemen kalsium.
3. Kalsium laktat, kira-kira 13% elemen kalsium.
4. Kalsium glukonat terdiri atas  $\pm 9\%$  elemen kalsium.

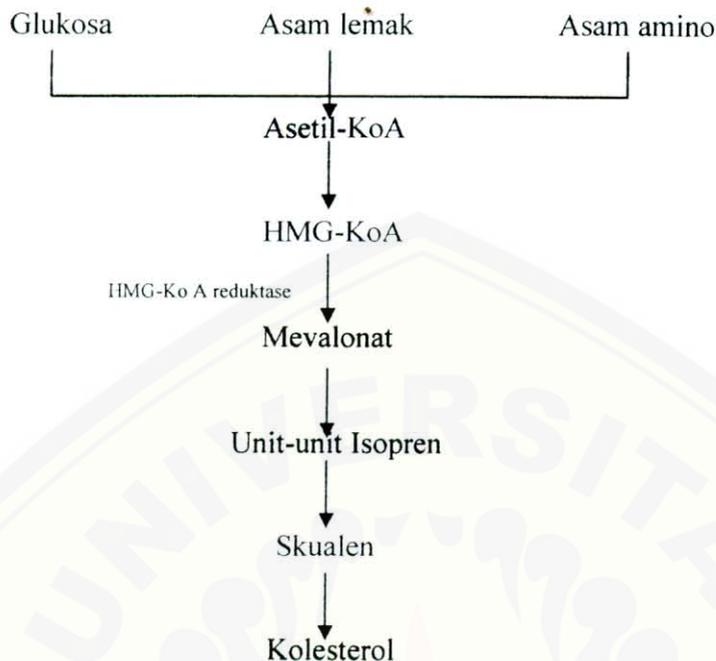
Beberapa sediaan suplemen kalsium juga mengandung vitamin D yang dapat membantu dalam absorpsinya. Penggunaan suplemen kalsium bersamaan dengan bahan makanan kaya akan asam oksalat dan asam fitat dapat menurunkan absorpsi dari kalsium. Asam fitat dikaitkan dengan diet tinggi serat, termasuk faktor mayor dalam penurunan absorpsi kalsium. Kalsium diabsorpsi dengan baik pada dosis sekitar 500 mg atau pada dosis yang lebih rendah. Pada penggunaan suplemen kalsium tanpa disertai bahan makanan dapat mendorong semakin terabsorpsi kalsium oleh usus halus, yang kemungkinan dapat meningkatkan resiko terjadinya batu ginjal (Schelfo and Flegal, 2000).

Beberapa penelitian terbaru mengatakan bahwa kalsium sitrat diabsorpsi lebih baik daripada kalsium karbonat, sehingga bentuk kalsium sitrat lebih efektif dalam mencegah terjadinya osteoporosis. Selain itu, kalsium sitrat diabsorpsi 22% hingga 27% lebih baik dibandingkan kalsium karbonat meskipun jika dikonsumsi bersama dengan makanan. Suplemen kalsium secara umum ditoleransi dengan baik oleh tubuh. Akan tetapi, penggunaan kalsium karbonat dapat menyebabkan

efek samping pada saluran pencernaan antara lain konstipasi dan kembung. Penggunaan kronik kalsium karbonat dengan dosis besar, lebih dari 12 gram setiap harinya (kira-kira dengan kandungan dasar kalsium sebesar 5 gram), bisa menyebabkan *milk-alkali syndrome*, *nephrocalcinosis*, dan insufisiensi ginjal. Untuk menghindari kelebihan kalsium sebaiknya melakukan evaluasi asupan kalsium (Sutanto, 2005).

## 2.2 Kolesterol

Kolesterol diperoleh dari makanan atau disintesis melalui jalur yang terdapat pada hampir semua sel tubuh, tetapi terutama di sel hati dan usus. Prekursor untuk sintesis kolesterol adalah asetil-KoA, yang dapat dibentuk dari glukosa, asam lemak atau asam amino. Dua molekul asetil KoA membentuk asetoasetil-KoA, yang bergabung dengan molekul asetil KoA lainnya membentuk hidroksimetilglutaril-KoA (HMG-KoA). Reduksi HMG-KoA menghasilkan mevalonat. Reaksi yang dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase ini adalah reaksi penentu kecepatan pembentukan kolesterol (King, 2006). Mevalonat menghasilkan unit-unit isopren yang akhirnya saling bergabung membentuk skualen. Siklisasi skualen menghasilkan cincin steroid dan sejumlah reaksi menghasilkan kolesterol.



Gambar 2.1 Skema Ringkasan Pembentukan Kolesterol (Marks *et al.*, 2000)

### 2.2.1 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Konsentrasi Kolesterol Plasma

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi konsentrasi kolesterol plasma antara lain :

- 1) Peningkatan jumlah kolesterol yang dicerna setiap hari sedikit meningkatkan konsentrasi plasma. Akan tetapi, bila kolesterol dicernakan, peningkatan kolesterol dapat menghambat enzim yang paling penting untuk pembentukan kolesterol endogen, yaitu 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA reduktase. Selain itu, HMG-KoA reduktase juga menyediakan suatu sistem kontrol umpan balik intrinsik untuk mencegah peningkatan konsentrasi kolesterol plasma yang berlebihan (Guyton and Hall, 1997). Jadi, kalau *intake* kolesterol dari diet tinggi, sintesis kolesterol oleh hati menurun, dan sebaliknya. Efek keanekaragaman jumlah kolesterol di dalam makanan terhadap produksi kolesterol endogen telah diteliti pada tikus ketika pada diet hanya terdapat 0,05% kolesterol, maka 70-80% kolesterol di hati, usus halus dan kelenjar adrenal akan disintesis di dalam tubuh. Sedangkan, bila asupan kolesterol dari makanan dinaikkan sampai 2%, produksi endogen tersebut akan turun. Di sini tampaknya hanya

sintesis hepatic yang dihambat oleh kolesterol di dalam diet (Murray *et al*, 1999).

- 2) Diet yang kaya akan asam lemak jenuh dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol darah 15% sampai 25%, sehingga terjadi peningkatan penimbunan lemak dalam hati, yang kemudian menyebabkan peningkatan jumlah asetil-KoA di dalam sel hati untuk menghasilkan kolesterol (Murray *et al*, 1999).
- 3) Pencernaan lemak yang mengandung asam lemak tidak jenuh yang tinggi biasanya menekan konsentrasi kolesterol darah.
- 4) Kadar kolesterol plasma menurun karena hormon tiroid yang dapat meningkatkan reseptor LDL (Ganong, 2002).

#### 2.2.2 Jalur Eksogen dan Endogen

Kolesterol dalam darah berasal dari dua sumber, yaitu dari diet yang melewati jalur eksogen, dan dari hasil sintesis dalam tubuh yang melewati jalur endogen (Sudarmanto, 2007). Untuk lebih jelasnya mengenai masing-masing jalur tersebut, dijelaskan sebagai berikut :

##### a. Jalur eksogen

Usus adalah sumber kolesterol yang besar bagi tubuh. Kolesterol makanan membutuhkan waktu beberapa hari untuk mengimbangi kolesterol di dalam plasma, dan beberapa minggu untuk mengimbangi kolesterol di dalam jaringan (Murray *et al*, 1999). Kolesterol dalam makanan diserap dari misel garam empedu ke dalam sel epitel usus. Kolesterol ini, bersama dengan kolesterol yang disintesis oleh sel, dikemas dalam kilomikron yang masuk ke dalam darah melalui limfe. Berkat interaksi dengan HDL, terjadilah perpindahan sebagian apo C dan apo E dari kulit HDL ke kulit kilomikron. Di dalam jaringan lemak, triasilgliserol dalam kilomikron mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase bersama dengan apo C-II sebagai kofaktornya, yang terdapat pada permukaan sel endotel. Akibatnya maka akan terbentuk asam lemak dan gliserol. Asam lemak bebas akan menembus endotel dan masuk ke dalam jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi triasilgliserol kembali (cadangan) atau dioksidasi (energi).

Akibat hidrolisis yang terus menerus muatan triasilgliserol berkurang dan inti kilomikron menyusut, sehingga terbentuk lipoprotein yang lebih kecil dikenal sebagai kilomikron remnan. Kilomikron remnan akan dibersihkan hati dari sirkulasi dengan mekanisme endositosis oleh lisosom, kemudian kolesterol ester dan sisa triasilgliserolnya dihidrolisis, masing-masing menjadi asam lemak dan gliserol (Murray *et al*, 1999).

b. Jalur Endogen

Hati sebagai pabrik kolesterol terbesar tubuh merakit kolesterol yang dihasilkannya, bersama dengan kolesterol makanan yang dibawa sisa kilomikron, menjadi VLDL, kemudian dikeluarkan ke sistem peredaran darah. Interaksi dengan HDL, menambah apo C dan apo E ke permukaannya. Di kapiler jaringan, triasilgliserolnya dihidrolisis oleh lipoprotein lipase dengan bantuan kofaktor apo C-II, menghasilkan asam lemak dan gliserol (Briggs and Chandler, 1995). Sehingga inti VLDL menyusut dan sebagian kulitnya lengkap dengan apo C nya ditampung oleh HDL. Dengan demikian VLDL menjadi IDL. Sebagian IDL diambil hati melalui pengikatan pada reseptor B-100 dan E. Sebagian besar IDL dihidrolisis sehingga triasilgliserolnya semakin menyusut, dan berubah menjadi LDL. Melalui apo B-100, LDL berikatan dengan reseptor apo B-100 dan E di hati (70%) dan di jaringan ekstrahepatik (30%). Oleh enzim hidrolitik, senyawa penyusun LDL diuraikan, triasilgliserol menjadi asam lemak dan gliserol, apoprotein menjadi asam amino. Kolesterol ester pada intinya diuraikan menjadi kolesterol dan asam lemak (Marks *et al*, 2000). Kolesterol yang diperoleh dari LDL juga memiliki kemampuan menghambat enzim HMG-KoA reduktase yang berperan dalam sintesis kolesterol di dalam sel sendiri, sehingga mengurangi sintesis kolesterol intrasel.

### 2.2.3 Pengangkutan Lipid

Lipid tidak larut air dan karena itu memerlukan sarana transportasi untuk beredar dalam darah. Asam lemak bebas dalam darah menyusun kompleks dengan albumin, tetapi pada saat manapun juga hanya sedikit sekali asam lemak bebas yang ada dalam darah. Trigliserida, kolesterol dan fosfolipid yang paling banyak terdapat dalam serum; lipida-lipida itu ada dalam darah sebagai makromolekul yang membentuk kompleks dengan apoprotein sehingga menyusun lipoprotein. Lipoprotein inilah yang dipakai untuk mengemulsi dan mengukurnya (Widmann, 1995). Lipoprotein terdiri atas bagian dalam (inti) yang tidak larut, terdiri dari trigliserida dan ester kolesterol, dan bagian luar, yang lebih larut, terdiri dari kolesterol bebas, fosfolipid dan lipoprotein (Suyono, 1999). Apoprotein menentukan nasib lipoprotein, karena ia berfungsi sebagai molekul pengenalan untuk reseptor membran (Koolman and Rohm, 2001).

Berdasarkan berat jenisnya lipoprotein dapat dibagi menjadi beberapa jenis, yaitu :

#### 1. Kilomikron

Kolesterol dalam makanan diserap dari misel garam empedu ke dalam sel epitel usus. Kolesterol ini, bersama dengan kolesterol yang disintesis oleh sel, dikemas dalam kilomikron yang masuk ke dalam darah melalui limfe. Lipoprotein dengan berat molekul terbesar ini lebih dari 80% komponennya terdiri dari triasilgliserol yang berasal dari makanan dan kurang dari 5% kolesterol ester (Suyatna, 2003). Di dalam jaringan lemak dan otot, kilomikron kehilangan bagian terbesar triasilgliserolnya secara cepat dengan bantuan lipoprotein lipase yang diaktifkan oleh apo C-II (Koolman and Rohm, 2001).

#### 2. VLDL (*very low density lipoprotein*)

Lipoprotein ini terdiri dari 60% triasilgliserol (endogen) dan 10-15% kolesterol. Lipoprotein ini dibentuk dari asam lemak bebas di hati.

#### 3. IDL (*intermediate density lipoprotein*)

IDL kurang mengandung triasilgliserol (30%), kolesterol (20%) dan relatif lebih banyak mengandung apoprotein B dan E.

#### 4. LDL (*low density lipoprotein*)

LDL merupakan lipoprotein pengangkutan kolesterol terbesar pada manusia (70% total). Partikel LDL mengandung triasilgliserol sebanyak 10% dan kolesterol 50%. Kadar LDL plasma tergantung dari banyak faktor termasuk kolesterol dalam makanan, asupan lemak jenuh, kecepatan produksi dan eliminasi LDL dan VLDL (Suyatna, 2003). VLDL, IDL dan LDL mentranspor triasilgliserol, kolesterol dan fosfolipid dari hati ke jaringan.

#### 5. HDL (*high density lipoprotein*)

Terdiri dari 13% kolesterol, kurang dari 5% triasilgliserol dan 50% apoprotein. HDL berperan dalam *reverse cholesterol transport*, yang mengangkut kolesterol dari jaringan perifer ke hati untuk dikatabolisasikan dan kemudian diekskresikan melalui empedu (Suyono, 1999).

#### 2.2.4 Pembuangan Kolesterol

Agar dapat dibuang, kelebihan kolesterol harus diangkut dulu dari jaringan-jaringan ke hati. Karena satu-satunya organ yang dapat mengeluarkan inti steroid kolesterol secara efektif adalah hati yang mengekskresikannya ke dalam saluran empedu untuk dikeluarkan dari tubuh bersama feses. Kolesterol dalam jumlah yang jauh lebih kecil juga meninggalkan tubuh bersama lapisan epidermis yang terkelupas.

Struktur cincin kolesterol akan diekskresikan sebagai kolesterol, asam empedu atau garam empedu (Marks *et al*, 2000). Asam empedu dibentuk dari kolesterol hanya di dalam hati, metabolit terpenting kolesterol ini disebut asam empedu primer, terdiri atas asam kolat dan asam kenodeoksikolat (Koolman and Rohm, 2001). Sebagian asam empedu primer di dalam usus, mengalami beberapa perubahan lebih lanjut oleh aktivitas bakteri usus. Perubahan ini mencakup reaksi dekonjugasi dan  $7\alpha$ -dehidroksilasi, yang menghasilkan asam empedu sekunder, yaitu asam deoksikolat dari asam kolat, dan asam litokolat dari asam kenodeoksikolat (Murray *et al*, 1999).

Sebagian kolesterol, asam empedu primer dan asam empedu sekunder tersebut kemudian keluar bersama feses. Namun, sebagian lagi direabsorpsi ke dalam vena porta dan kembali lagi memasuki hati untuk dikeluarkan lagi ke saluran empedu. Jadi, ada semacam daur ekskresi reabsorpsi yang melibatkan kolesterol dan asam-asam empedu, peristiwa ini dikenal sebagai sirkulasi enterohepatik. Meskipun demikian, asam litokolat tidak direabsorpsi kembali dalam jumlah yang berarti karena sifat ketidaklarutan yang dimilikinya (Marks *et al*, 2000).

Sirkulasi enterohepatik ini terjadi begitu efisien sehingga setiap harinya depot asam empedu yang relatif kecil (sekitar 3-5 gram) dapat didaur melalui usus sebanyak 6-10 kali dengan jumlah kehilangan kecil lewat feses, yaitu kurang lebih sebanyak 1-2% per kali lintasan lewat sirkulasi enterohepatik. Meskipun demikian, setiap harinya asam empedu dengan jumlah ekuivalen dengan jumlah yang hilang lewat feses akan disintesis dari kolesterol oleh hati, sehingga depot asam empedu dengan ukuran yang konstan dapat dipertahankan (Murray *et al*, 1999).

Hati masih menambahkan pada asam empedu satu asam amino (glisin atau taurin) di dalam ikatan peptida, sebelum asam empedu dilepaskan ke dalam kandung empedu. Asam empedu yang terkonjugasi ini dinamakan garam empedu primer dan bersifat asam lebih kuat dari asam empedu primer (Koolman and Rohm, 2001). Sel hati membentuk 0,6 gram garam empedu setiap harinya. Prekursor dari garam empedu adalah kolesterol, baik yang disuplai dalam diet atau yang disintesis dalam sel hati selama berlangsung metabolisme lemak (Guyton and Hall, 1997). Zat yang paling banyak disekresikan dalam empedu adalah garam empedu, kira-kira sebanyak setengah dari total zat-zat terlarut dalam empedu.

Garam empedu mempunyai 2 kerja penting pada traktus intestinal, yaitu :

1. Emulsifikasi (fungsi *detergent*), mempunyai kerja *detergent* pada partikel lemak dalam makanan, yang mengurangi tegangan permukaan partikel dan memungkinkan agitasi dalam traktus intestinal untuk memecahkan gelembung-gelembung lemak menjadi bentuk yang kecil. Enzim lipase

yang berasal dari dinding usus halus dan pankreas kemudian mencernakan lemak dalam bentuk emulsi ini.

2. Garam empedu berfungsi untuk membantu absorpsi asam lemak, monogliserida, kolesterol dan lemak lain dalam traktus intestinal, dengan cara membentuk kompleks-kompleks kecil dengan lemak; kompleks ini disebut *micelus*, dan sangat mudah larut akibat muatan listrik dari garam empedu (King, 2006). Setelah isi *micelus* diserap lebih dari 95% garam empedu diserap kembali di ileum dan dikembalikan ke hati melalui sirkulasi enterohepatik. Resirkulasi enterohepatik ini berjalan sangat efektif. Kurang dari 5% garam empedu yang masuk ke dalam lumen usus akhirnya dikeluarkan melalui feses. Walaupun ekskresi garam empedu melalui feses relatif rendah, ekskresi tersebut merupakan cara utama pengeluaran inti steroid kolesterol oleh tubuh (Montgomery, 1993). Tanpa adanya garam-garam empedu di dalam traktus intestinal, 40% persen lemak yang dicerna akan dikeluarkan bersama feses, dan pasien seringkali mengalami defisiensi metabolisme akibat hilangnya nutrisi ini.

#### 2.2.5 Hiperkolesterolemia dan Kolesterol Total

Hiperkolesterolemia adalah tingginya kadar kolesterol darah secara tidak normal (Briggs and Chandler, 1995). Keadaan ini merupakan salah satu faktor resiko paling utama terjadinya penyakit jantung koroner (PJK), di samping faktor lainnya yaitu tekanan darah tinggi, merokok, riwayat PJK dalam keluarga pada umur kurang dari 55 tahun, obesitas, diabetes mellitus, berjenis kelamin laki-laki, dan kelainan pembuluh darah (Anwar, 2007). Hiperkolesterolemia juga dapat menyebabkan terjadinya pankreatitis, batu empedu, xantomatosis, dan xantelasma (Suyono, 1999). Secara klinis untuk mengetahui keadaan hiperkolesterolemia, perlu dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan kolesterol HDL dalam darah.

Kadar kolesterol total termasuk dalam panel lemak dasar yang mempunyai peran penting pada patogenesis PJK. Terdapat 3 kategori yang mengaitkan kadar kolesterol total dengan kemungkinan terjadinya PJK, yaitu :

1. Kadar yang diinginkan (*desirable*) dan diharapkan masih aman sebesar <200 mg/dl.
2. Kadar yang sudah mulai meningkat dan harus diwaspadai untuk mulai dikendalikan (*borderline high*) sebesar 200-239 mg/dl.
3. Kadar yang tinggi dan berbahaya bagi pasien (*high*) sebesar >240 mg/dl (Suyono, 1999).

Bila kadar kolesterol total berkisar antara 200-239 mg/dl, tetapi tidak ada faktor resiko lainnya untuk PJK maka biasanya tidak diperlukan penanggulangan yang intensif. Dalam hal ini, perubahan diet yang dikombinasi dengan latihan fisik merupakan terapi yang utama. Akan tetapi, bila dengan kadar tersebut didapatkan PJK atau 2 faktor resiko lainnya untuk PJK maka diperlukan pengobatan yang intensif seperti halnya penderita dengan kadar kolesterol total yang tinggi atau >240 mg/dl (Anwar, 2007).

#### 2.2.6 Pemeriksaan Kadar Kolesterol

Kadar kolesterol total dalam mg/dl dan perbandingan antara kolesterol bebas dan kolesterol ester sejak lama diukur untuk menilai metabolisme lemak dan fungsi hati. Untuk pemeriksaan kadar kolesterol dianjurkan untuk menggunakan serum atau plasma. Jika digunakan plasma, hendaknya diberi antikoagulan EDTA (etilendiaminetetraasetat) atau heparin. EDTA lebih disukai. Serum yang keruh hendaknya disimpan pada suhu 4°C, dan serum yang jernih atau plasmanya dapat langsung digunakan untuk analisis. Kalau tidak dianalisis segera, sampel dapat disimpan pada suhu 4°C selama 1-2 minggu. Sampel tidak boleh dibekukan karena siklus beku cair merusak struktur lipoprotein dan menurunkan resolusi lipoprotein pada sel agarose.

Kolesterol serum dapat diukur dengan metode kolorimetri, kromatografi, enzimatik, dan metode langsung otomatis. Metode kolorimetri yaitu prosedur Abell-Kendall atau metode Schoenhemer-Sperry. Semuanya dapat memberikan hasil yang baik. Sedangkan kolesterol HDL serum dapat diukur dengan teknik-

teknik presipitasi dan pengukuran enzimatis setelah elektroforesis lipoprotein (Widmann, 1995).

### 2.3 Diet Lemak

Dianjurkan konsumsi lemak tidak lebih dari 30% dalam kebutuhan kalori setiap harinya (Garza, 2000), terdiri dari 10% asam lemak jenuh, 10% asam lemak tak jenuh tunggal dan 10% asam lemak tak jenuh ganda. Secara umum lemak asam lemak jenuh (*saturated fatty acids*) banyak terdapat pada lemak hewani, sementara lemak nabati lebih banyak mengandung asam lemak tak jenuh rantai tunggal (*monounsaturated fatty acids*) maupun ganda (*polyunsaturated fatty acids*), kecuali minyak kelapa (Sudarmanto, 2007).

Lemak hewani selain mengandung asam lemak jenuh juga mengandung kolesterol, dengan demikian mengurangi asupan makanan ini akan memberi keuntungan lebih yaitu pembatasan asupan kolesterol. Sebaliknya, lemak nabati kecuali minyak kelapa sedikit mengandung lemak jenuh dan tidak mengandung kolesterol (Sudarmanto, 2007). Konsumsi kolesterol yang dianjurkan adalah < 300 mg sehari (Almatsier, 2001). Sumber utama kolesterol adalah hati, ginjal, kuning telur, daging, susu, keju, udang, kerang, mentega, dan lemak hewan.

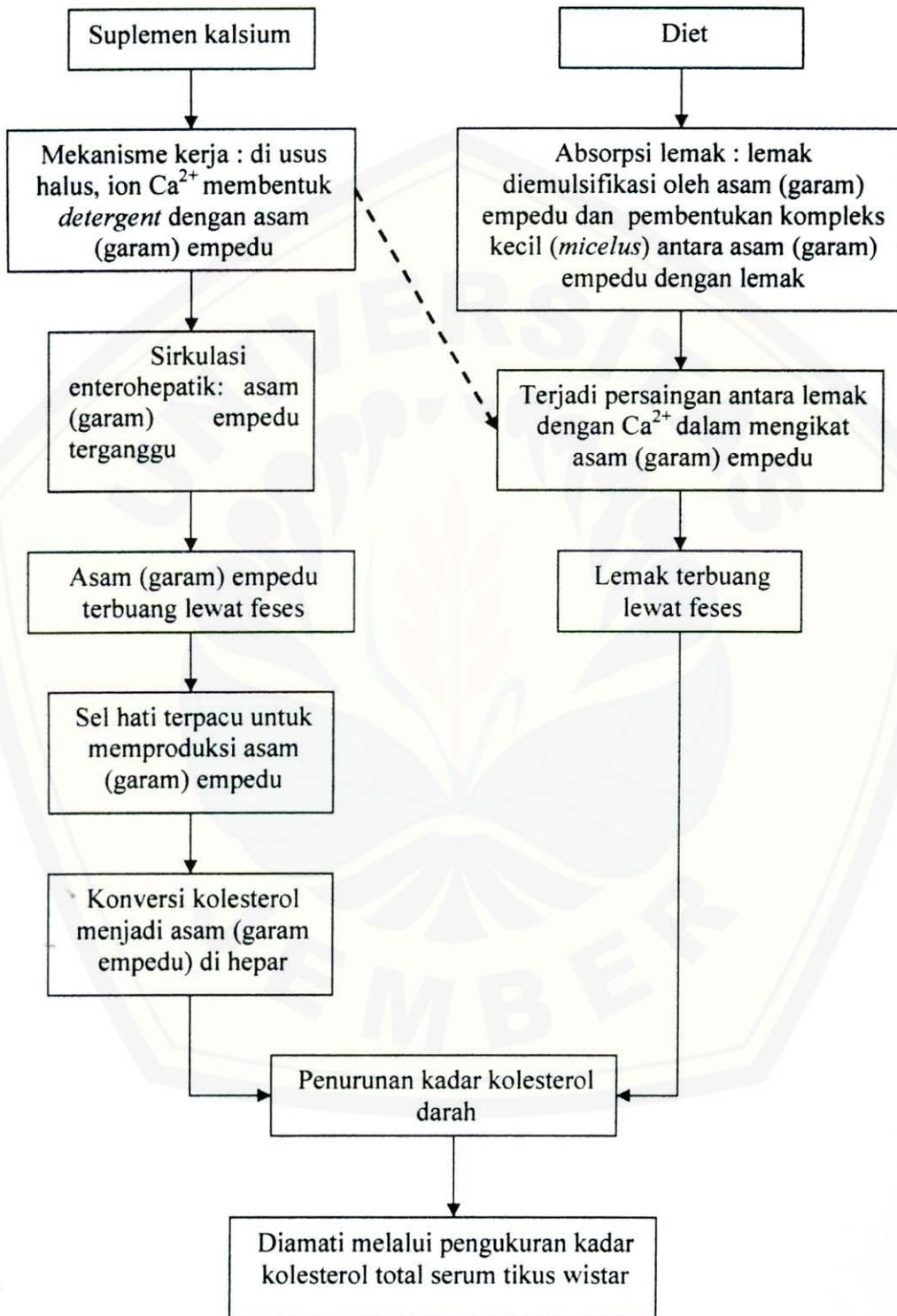
Jumlah dan jenis diet lemak berpengaruh pada kadar kolesterol dalam tubuh (Briggs and Chandler, 1995). Asupan lemak total berhubungan dengan kegemukan, yang merupakan faktor resiko utama untuk terserang aterosklerosis. Pengaruh lemak makanan pada penyakit jantung koroner berhubungan dengan pengaruh komponen asam lemak dan kolesterolnya terhadap kolesterol darah, terutama kolesterol LDL. Diet asam lemak tidak jenuh ganda dalam jumlah banyak, disertai diet total rendah lemak, dapat mendorong penurunan kolesterol darah (Briggs and Chandler, 1995). Sedangkan diet asam lemak jenuh, diet tinggi kolesterol, dan *trans fatty acids* dapat meningkatkan kadar kolesterol darah (Garza, 2000). Kombinasi diet ketat dan pemberian obat farmakologis, yang ditujukan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh, biasanya cukup efektif untuk memperbaiki kelainan lemak dan diharapkan resiko penyakit kardiovaskular dapat menurun (Marks *et al*, 2000).

#### 2.4 Kalsium dan Kolesterol

Seperti halnya cara kerja dari salah satu obat hipolipidemik, yakni kolestiramin dan kolestipol, kalsium dengan muatan positifnya dapat berikatan dengan asam empedu yang bermuatan negatif di dalam lumen usus halus untuk kemudian membentuk *detergent* yang tidak larut, dan dapat menghentikan kolesterol untuk bisa memasuki usus halus melalui gangguan pada sirkulasi enterohepatik (Bostick *et al*, 2000).

Pengikatan asam empedu oleh kalsium ini menyebabkan asam empedu (garam empedu) diekskresikan melalui feses, sehingga dapat menurunkan persentase asam empedu di dalam lumen usus yang dapat direabsorpsi. Penurunan pengembalian asam empedu (garam empedu) yang relatif kecil ini memberi sinyal kepada sel-sel hati agar mensintesis lebih banyak asam empedu dari kolesterol yang terdapat dalam depot di hati. Pengurangan depot kolesterol ini mengakibatkan sel hati membentuk lebih banyak reseptor bagi lipoprotein plasma, pada gilirannya, akan menginternalisasi lebih banyak lipoprotein dari sirkulasi. Komponen kolesterol dari lipoprotein tersebut digunakan untuk mengganti simpanan kolesterol bebas di dalam hati (Marks *et al*, 2000).

2.5 Kerangka Konseptual Penelitian



## 2.6 Hipotesis Penelitian

Dari latar belakang dan tinjauan pustaka dapat dibuat hipotesis penelitian sebagai berikut: Pemberian suplemen kalsium dosis tinggi selama 30 hari masa perlakuan dapat mencegah terjadinya peningkatan kadar kolesterol total serum tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak.



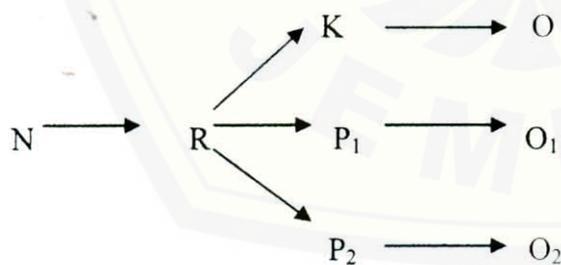


### BAB 3. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *the posttest only control group design*. Rancangan tersebut dipilih dengan asumsi bahwa di dalam suatu populasi tertentu, tiap unit populasi adalah homogen yaitu semua karakteristik antar unit populasi adalah sama. Pengukuran awal tidak dilakukan karena dianggap sama untuk semua kelompok yang berasal dari satu populasi, sehingga dapat dikembangkan rancangan eksperimental tanpa ada pengukuran awal (*pretest*) tetapi hanya pengukuran akhir (Pratiknya, 2001).

#### 3.2 Rancangan Penelitian



Keterangan :

R : Randomisasi

N : Sampel

K : Kelompok dengan pemberian diet normal

P<sub>1</sub> : Kelompok dengan pemberian diet tinggi lemak

P<sub>2</sub> : Kelompok dengan pemberian diet tinggi lemak dan suplemen kalsium

O : Data kelompok kontrol

O<sub>1</sub> , O<sub>2</sub>: Data kelompok P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> setelah diberi perlakuan

### 3.3 Kriteria Sampel

Sampel diambil secara random dari sub bagian populasi tikus putih (*Rattus Norvegicus*) strain wistar sebagai hewan coba dengan berat rata-rata 150-200 g, berumur 3-4 bulan (Ingle, 1962 dalam Prasetyo) dan berjenis kelamin jantan yang diperoleh dari Pusvetma, Surabaya.

Sampel terdiri atas 3 kelompok yaitu kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan pertama (P<sub>1</sub>), dan kelompok perlakuan kedua (P<sub>2</sub>) yang diambil secara random. Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus besar sampel dari Higgins dan Kleinbaum (1985) dengan formulasi berikut :

$$N = \frac{1}{1-f} \times \frac{2(Z_a + Z_b)^2 S_c^2}{(X_c - X_t)^2}$$

Keterangan : N : besar sampel

X<sub>c</sub> : mean kelompok kontrol

X<sub>t</sub> : mean kelompok perlakuan

S<sub>c</sub> : simpangan baku kelompok kontrol

F : proporsi kegagalan

Z<sub>a</sub> : deviasi standart untuk  $\alpha = 0,05 = 1,96$

Z<sub>b</sub> : deviasi standart untuk  $\beta = 0,10 = 1,28$

Berdasarkan penelitian pendahuluan yang telah dilakukan oleh penulis, diperoleh data sebagai berikut :

$$S_c = 3,11702$$

$$X_c = 59,3250$$

$$X_t = 51,8250$$

Maka besar sampel diperoleh bila  $f = 0,3$  (angka drop out kelompok 30%) adalah 5,18. Sehingga jumlah minimal sampel adalah 6 ekor tikus, dalam hal ini peneliti menggunakan 7 ekor tikus untuk kelompok K, 7 ekor tikus untuk kelompok  $P_1$ , dan 7 ekor untuk kelompok  $P_2$ .

### 3.4 Variabel Penelitian

#### 3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian suplemen kalsium dosis tinggi selama 30 hari. Kelompok kontrol (K) diberi diet normal selama 30 hari. Kelompok perlakuan pertama ( $P_1$ ) diberi diet tinggi lemak selama 30 hari. Kelompok perlakuan kedua ( $P_2$ ) diberi diet tinggi lemak serta suplemen kalsium 0,036 g/hari selama 30 hari.

#### 3.4.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar kolesterol total serum.

#### 3.4.3 Variabel Kendali

Variabel kendali pada penelitian ini adalah :

1. Dosis dan frekuensi pemberian suplemen kalsium.
2. Besarnya diet tinggi lemak yang diberikan.
3. Jenis (galur) hewan coba.
4. Jenis kelamin hewan coba.
5. Berat badan hewan coba.
6. Umur hewan coba

7. Pemberian perlakuan.
8. Pemeliharaan hewan coba.
9. Masa percobaan.
10. Waktu perlakuan.

### 3.5 Definisi Operasional Variabel

Penelitian ini menggunakan definisi operasional sebagai berikut :

1. Suplemen kalsium dosis tinggi adalah suplemen kalsium jenis inorganik yakni berupa kalsium karbonat, diberikan dengan dosis 0,036 g/hari (Lampiran A). Frekuensi pemberian 1 kali per hari, diberikan secara per oral (p.o) bersama dengan minyak babi, kepada masing-masing tikus wistar yang ada pada kelompok P<sub>2</sub>. Sebelum pemberian, terlebih dahulu hewan coba dipuaskan selama 6 jam. Suplemen ini diberikan setiap hari selama 30 hari lamanya sesuai masa perlakuan.
2. Diet tinggi lemak adalah berupa minyak babi (FAO, 1997). Diet ini diberikan sebanyak 3,5 ml (Donatus & Nurlaila dalam Prasetyo, 2002). Diberikan untuk tiap-tiap ekor hewan coba pada kelompok P<sub>1</sub> dan P<sub>2</sub>. Dosis ini diberikan tiap hari selama 30 hari masa perlakuan, dengan frekuensi pemberian sebanyak 1 kali per hari. Sebelum pemberian diet, terlebih dahulu hewan coba dipuaskan selama 6 jam.
3. Diet normal adalah berupa pakan ternak (pellet) *merck* Turbo-521-CP. Diet ini diberikan secara *ad libitum* untuk tiap-tiap ekor hewan coba pada kelompok K, P<sub>1</sub>, dan P<sub>2</sub> sebagai diet *maintenance*. Diet ini diberikan tiap hari selama 30 hari, dengan waktu pemberian mulai pada pukul 14.30 – 08.00 WIB, secara *ad libitum*. Selanjutnya mulai pukul 08.00 - 14.00 WIB, seluruh hewan coba dipuaskan.
4. Kadar kolesterol serum tikus wistar adalah jumlah kolesterol serum (dalam mg/dl) yang diperoleh dengan menggunakan metode kolorimetri enzimatik CHOD-PAP. Darah yang dibutuhkan untuk pengukuran kadar kolesterol total

serum diambil dari jantung (ventrikel kanan) dan pengambilan darah dilakukan setelah masa perlakuan selesai.

5. Jenis (galur) hewan coba adalah jenis wistar.
6. Jenis kelamin hewan coba adalah jantan (Ingle dalam Prasetyo, 2002).
7. Berat badan hewan coba adalah 150-200 g.
8. Umur hewan coba adalah 3-4 bulan.
9. Pemberian perlakuan pada masing-masing kelompok dibuat sehomogen mungkin, yakni kesemuanya diberikan secara per oral melalui sonde (*force feeding*).
10. Pemeliharaan hewan coba dilakukan dalam sebuah kandang. Setiap kandang diisi satu ekor hewan coba dengan pemberian makanan disesuaikan dengan jenis perlakuan yang telah ditentukan bagi masing-masing kelompok. Kandang beralaskan sekam kering diganti setiap 2 hari sekali agar kebersihan terjaga (Ingle dalam Prasetyo, 2002).
11. Masa percobaan adalah jangka waktu yang digunakan untuk melakukan penelitian ini, yakni selama 30 hari (Bhattacharyya dalam Bostick *et al.*, 2000 ).
12. Waktu perlakuan adalah pemberian aquadest pada kelompok K, pemberian diet tinggi lemak pada kelompok P<sub>1</sub> sedangkan pada kelompok P<sub>2</sub> diberikan diet tinggi lemak serta 0,036 g suplemen kalsium secara per oral, dilakukan tiap hari selama 30 hari masa perlakuan. Dan pada hari ke-31 seluruh hewan coba dikorbankan dengan cara dibius menggunakan larutan eter.

### 3.6 Alat dan Bahan

#### 3.6.1 Alat

Penelitian ini menggunakan alat-alat sebagai berikut :

- a. Alat pemeliharaan tikus terdiri dari kandang ukuran 30 x 40 cm untuk masing-masing hewan coba, alas kandang, tempat makanan dan botol minum.
- b. Alat perlakuan terdiri dari sonde, sarung tangan , timbangan dan neraca analitik untuk menakar dosis suplemen kalsium yang diberikan.
- c. Alat pembiusan terdiri dari eter dan stoples kecil berisi kapas dengan penutupnya.
- d. Alat pembedahan tikus terdiri dari alat bedah minor (scalpel, gunting, dan pinset), meja (alas fiksasi), jarum pentul untuk fiksasi, dan kapas.
- e. Alat pengambilan darah terdiri dari *disposable syringe* 3 ml dan *marker*.
- f. Alat pengukuran kadar kolesterol total serum dengan metode kolorimetri enzimatik CHOD-PAP (Lampiran E).

#### 3.6.2 Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan-bahan sebagai berikut :

1. Suplemen kalsium jenis kalsium karbonat.
2. Diet normal (pakan ternak) berupa pellet *merck* Turbo-521-CP.
3. Diet tinggi lemak berupa minyak babi.
4. Larutan eter.
5. Bahan pemeriksaan berupa darah tikus yang diambil dari jantung (ventrikel kanan).
6. Reagen untuk pemeriksaan kadar kolesterol total serum dengan metode kolorimetri enzimatik CHOD-PAP (Lampiran E).

### 3.7 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April-Mei 2007 di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Pengukuran kadar kolesterol serum mencit dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Balai Kesehatan Daerah, Kabupaten Jember.

### 3.8 Prosedur Penelitian

#### 3.8.1 Adaptasi Hewan Coba

Sebelum diberi perlakuan, hewan coba diadaptasikan dulu selama 7 (tujuh) hari di laboratorium.

#### 3.8.2 Pembagian Kelompok Hewan Coba

Dilakukan randomisasi terhadap 21 ekor hewan coba, dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing terdiri atas 7 ekor, yaitu kelompok K mendapatkan diet normal, kelompok P<sub>1</sub> mendapatkan diet tinggi lemak, sedangkan kelompok P<sub>2</sub> mendapatkan diet tinggi lemak serta suplemen kalsium dosis tinggi. Sebelum diberikan perlakuan, masing-masing hewan coba ditimbang berat badannya.

#### 3.8.3 Pelaksanaan Perlakuan

Pemberian 3,5 ml aquadest pada kelompok K, diet tinggi lemak berupa 3,5 ml minyak babi pada kelompok P<sub>1</sub>, sedangkan kelompok P<sub>1</sub> diberi 3,5 ml minyak babi serta 0,036 g suplemen kalsium, secara per oral (p.o). Perlakuan diberikan sehari 1 kali selama 30 hari. Setiap hari perlakuan diberikan pada pukul 14.00 WIB. Sebelum diberi perlakuan, masing-masing hewan coba dipuasakan selama 6 jam.

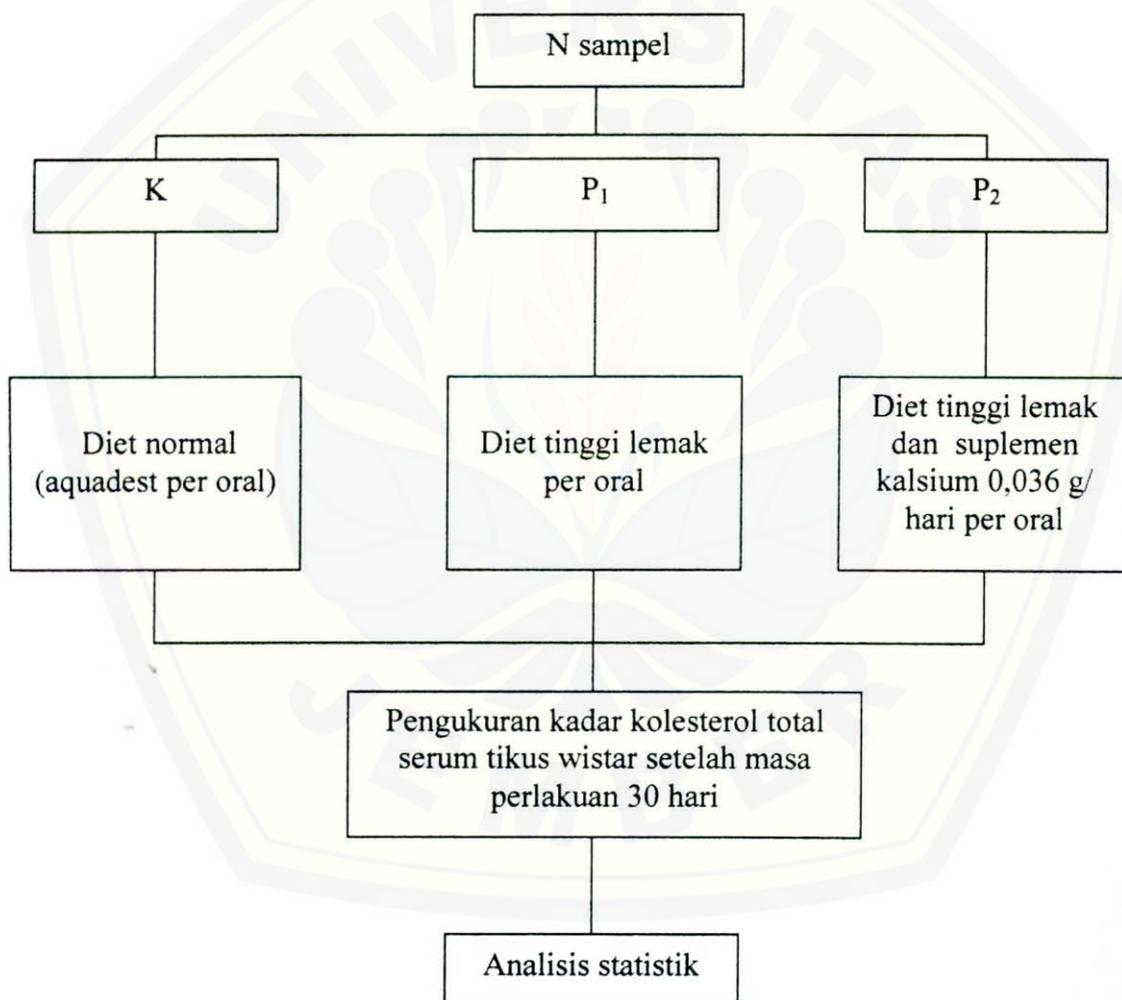
#### 3.8.4 Pengambilan Sampel Untuk Pengukuran

Pada hari ke 31, hewan coba dikorbankan dengan cara dibius dengan menggunakan larutan eter. Kemudian dilakukan pengambilan darah sebanyak 3 ml dari jantung (ventrikel kanan) seluruh tikus putih untuk diukur kadar kolesterol total dalam serumnya. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan metode CHOD-PAP (Lampiran E) dengan prinsip tes kolorimetri enzimatis di Laboratorium Patologi Klinik Balai Kesehatan Daerah, Kabupaten Jember.

### 3.9 Analisis Data

Data yang diperoleh dalam penelitian diuji melalui uji statistik Anova satu arah. Untuk perhitungan dibantu dengan menggunakan program komputer SPSS 13 for Windows.

### 3.10 Alur Penelitian





## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil pembahasan dapat disimpulkan sebagai berikut:

- 1) Kadar kolesterol total serum tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak selama 30 hari masa perlakuan adalah sebesar  $73,14 \pm 2,27$  mg/dl.
- 2) Kadar kolesterol total serum tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak disertai pemberian suplemen kalsium dosis tinggi selama 30 hari masa perlakuan adalah sebesar  $54,33 \pm 6,15$  mg/dl.
- 3) Terdapat perbedaan kadar kolesterol total serum yang bermakna antara kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi lemak tanpa suplemen kalsium dengan kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi lemak disertai suplemen kalsium dosis tinggi selama 30 hari masa perlakuan.
- 4) Terdapat perbedaan kadar kolesterol total serum yang bermakna antara kelompok yang diberi diet normal dengan kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi lemak disertai suplemen kalsium dosis tinggi selama 30 hari masa perlakuan.

## 5.2 Saran

Dari hasil pembahasan dapat disarankan bahwa:

- 1) Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengukur panel lemak yang lain selain kadar kolesterol total, yaitu kolesterol kilomikron, kolesterol VLDL, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan Triglicerida (TG).
- 2) Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai pengaruh pemberian suplemen kalsium dosis tinggi dengan dosis yang bertingkat sehingga dapat diketahui dosis yang paling aman dan efektif untuk digunakan.
- 3) Perlunya penelitian lanjutan dengan menggunakan jenis suplemen kalsium yang berbeda.
- 4) Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian suplemen kalsium dosis tinggi dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol dengan menggunakan jenis diet tinggi lemak yang berbeda.
- 5) Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian suplemen kalsium dosis tinggi terhadap keadaan hiperkolesterolemia.
- 6) Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian suplemen kalsium dosis tinggi terhadap reaktivitas vaskuler, tekanan darah, dan proliferasi sel pada kanker kolon.
- 7) Perlunya penelitian lanjutan yang dilakukan dalam jangka waktu yang lebih lama.

## DAFTAR PUSTAKA

- Almatsier, Sunita. 2001. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- \_\_\_\_\_. 2005. *Penuntun Diet Edisi Baru*, Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Anonymous. 2005. "Kardiovaskuler Juga Ancam Badui," *Ethical Digest*, 20(2005), hal.16-17.
- Anonymous. 2005. *Cholesterol Management* [serial on line]. <http://www.webmed.com/cholesterol-management.htm>. [9 Februari 2005].
- Anonymous. 2006. *Herbal-herbal Penurun Kolesterol*. [serial on line]. <http://www.litbang.depkes.go.id.htm>. [3 Januari 2006].
- Anwar, T. B. 2007. *Manfaat Diet Pada Penanggulangan Hiperkolesterolemia*. Medan: USU Digital Library.
- Ascherio *et al.* 1999. *Dietary Saturated Fats and Their Food Sources in Relation to The Risk of Coronary Heart Disease in Women*. United States: Am J Clin Nutr.
- Bierenbaum *et al.* 1972. *The Hypolipidemic Effect of Calcium*. [serial on line]. <http://www.archfammed.com.pdf>.
- Bostick *et al.* 2000. *Effect of Calcium Supplementation on Serum Cholesterol and Blood Pressure*. [serial on line]. <http://www.archfammed.com.pdf>. [14 April 2006].
- Briggs, T. and Chandler, A. M. 1995. *Biochemistry revised 3<sup>rd</sup> edition*. Oklahoma: Springer-Verlag.
- Budiarso, Iwan T. 2003. *Minyak Kelapa, Minyak Goreng yang Paling Aman dan Sehat*. [serial on line]. <http://www.geologi.ugm.ac.id>.

- Dipiro *et al.* 2005. *Pharmacotherapy a Pathophysiology Approach*. USA: Mc. Graww-Hill, Inc.
- FAO. 1977. *Dietary fats and oil. Food and Nutrition Paper*. A joint FAO Report. Rome: FAO of The United Nations.
- Ganong, W. F. 2002. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 20. Jakarta: EGC.
- Garza *et al.* 2000. *Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans*. [serial on line]. <http://www.fda.gov.pdf>.
- Gleeson, D. Murphy, G. M. Dowling, R. H. 1990. *Calcium binding by bile acids: in vitro studies using a calcium ion electrode*. [serial on line]. <http://www.jlr.org.pdf>. [30 Agustus 2006].
- Gurr, Michael. 2000. *Calcium Nutrition*. Europe: ILSI Press.
- Guyton, A.C. and Hall. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta: EGC.
- Higgins, J. E. and Kleinbaum, A. P. 1985. *Introduction to Randomized Clinical Trials*. North Carolina: Family Health International.
- King, M. W. 2006. Cholesterol and Bile Metabolism. [serial on line]. <http://www.iupui.edu>. [21 Maret 2006].
- Koolman. Jan. and Rohm, K. H. 2001. *Atlas Berwarna dan Teks Biokimia*. Jakarta: Hipokrates.
- Kurniawan, Anie. 2004. *Gizi Seimbang Untuk Mencegah Hipertensi*. [serial on line]. <http://www.depkes.ac.id>. [27 Desember 2004].
- Marks *et al.* 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Jakarta: EGC.
- Masterjohn, Chris. 2005. *Cholesterol and Health*. [serial on line]. <http://www.cholesterolandhealth.com.htm>. [1 Juni 2003].
- Montgomery, Rex. 1993. *Biokimia Suatu Pendekatan Berorientasi Kasus*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Murray *et al.* 1999. *Biokimia Harper*. Edisi 24. Jakarta: EGC.
- Povey, Robert. 2002. *Memantau Kadar Kolesterol Anda*. Jakarta: Arcan.
- Prasetyo, Aris. 2002. *Pengaruh Pemberian Stresor Epinefrin Terhadap Fragilitas Osmotik Eritrosit Tikus Strain Wistar*. Surabaya: Universitas Airlangga.

- Pratiknya, A.W. 2000. *Dasar- Dasar Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: PT Raja Grafindo Persada.
- Saner *et al.* 2003. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. [serial on line]. European Society of Cardiology : Lippincott Williams and Wilkins.pdf. [11 November 2003].
- Schelfo, Genine M. and Flegal, Russell A. 2000. *Lead in Calcium Supplements*. California: Enviromental Health Perspectives. [serial on line]. <http://www.dil.vt.edu.pdf>.
- Sudarmanto, Doddy. 2007. *Kesehatan Rumah Tangga*. [serial on line]. <http://www.konsultasi.kesehatan.htm>. [11 Januari 2007].
- Sutanto, Luciana B. 2005, "Kalsium Tak Hanya Cegah Osteoporosis," *Ethical Digest*, 21 (2005), hal. 4-12.
- Suyatna, F.D. 2003. *Hipolipidemik dalam Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Jakarta: FKUI.
- Suyono, Slamet. 1999. *Hiperlipidemik dalam Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 3. Jakarta: FKUI.
- Widmann, Frances K. 1995. *Tinjauan Klinis Atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi 9. Jakarta: EGC.
- Zamora, Antonia. 2005. *Cholesterol and Health*. [serial on line]. <http://www.webmed.com/cholesterol-health.htm>.

## LAMPIRAN-LAMPIRAN

## LAMPIRAN A. PENENTUAN DOSIS DAN JENIS SUPLEMEN KALSIMUM

## A.1 Dosis Suplemen Kalsium

Berdasarkan penelitian oleh Bostick, *et al* (2000), dosis tinggi suplemen kalsium yang digunakan pada manusia adalah 2 g/hari. Dosis untuk tikus berat 200 gram, didapatkan melalui perhitungan perubahan dosis suplemen kalsium dari manusia berdasarkan tabel konversi dosis obat dari Lawrence dan Bacharach berikut:

Tabel 1. Konversi Perhitungan Dosis Untuk Berbagai Jenis Hewan dan Manusia

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,10	0,31	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,002	<b>0,018</b>	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Sumber: Donatus & Nurlaila dalam Prasetyo, 2002

Jika diketahui :

1. Dosis suplemen kalsium pada manusia adalah 2 g/hari (Bostick *et al*, 2000).
2. Faktor konversi manusia-tikus adalah 0,018 (tabel 1 di atas).

Maka, dosis suplemen kalsium untuk tikus 200 g adalah :

$$0,018 \times 2 \text{ g/hari} = 0,036 \text{ g/hari.}$$

### **A.2 Jenis Suplemen Kalsium**

Suplemen kalsium yang digunakan adalah kalsium karbonat. Jenis suplemen ini dipilih karena bioavailabilitasnya yang relatif tinggi dengan harganya yang ekonomis (Bostick *et al*, 2000).

**LAMPIRAN B. KOMPOSISI ASAM LEMAK PADA MINYAK BABI**

Minyak babi adalah salah satu bentuk lemak makanan. Dibanding lemak makanan yang berasal dari hewan lain, minyak babi mengandung asam lemak dengan jumlah yang lebih besar (FAO, 1977). Adapun komposisi asam lemak yang terkandung pada minyak babi dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 2. Komposisi Asam Lemak Pada Minyak Babi

Jenis Asam Lemak	(g/100 g asam lemak total)
Asam lemak jenuh rantai panjang	
Miristat (14:0)	1
Palmitat (16:0)	29
Stearat (18:0)	15
Asam lemak tidak jenuh tunggal	
Palmitoleinat (16:1)	3
Oleat (18:1)	43
Asam lemak tidak jenuh ganda	
Linoleat (18:2)	9

Sumber : Garrow & James dalam Almatsier, 2001

**LAMPIRAN C. PENENTUAN VOLUME MINYAK BABI**

Jumlah minyak babi yang diberikan pada tikus dalam penelitian ini adalah sebesar 3,5 ml. Nilai ini jika dirujuk pada tabel 3, masih berada di bawah batas volume maksimal yang dapat diberikan kepada tikus.

Tabel 3. Volume Maksimum Larutan yang Dapat Diberikan Pada Hewan

Hewan	Volume maksimum sesuai jalur pemberian (ml)				
	i.v	i.m	i.p	s.c	p.o
Mencit (20-30 gram)	0,5	0,05	1,0	0,5-1,0	1,0
Tikus (100 gram)	1,0	0,1	2,0-5,0	2,0-5,0	<b>5,0</b>
Hamster (50 gram)	-	0,1	1,0-2,0	2,5	2,5
Marmot (250 gram)	-	0,25	2,0-5,0	5,0	10,0
Merpati (300 gram)	2,0	0,5	2,0	2,0	10,0
Kelinci (2500 gram)	5,0-10,0	0,5	10,0-20,0	5,0-10,0	20,0
Kucing (3000 gram)	5,0-10,0	1,0	10,0-20,0	5,0-10,0	50,0
Anjing (5000 gram)	10,0-20,0	5,0	20,0-50,0	10,0	100,0

Sumber: Donatus & Nurlaila dalam Prasetyo, 2002

**LAMPIRAN D. KOMPOSISI MAKANAN (Turbo-521-CP)\***

<b>Turbo-521-CP</b>		
<b>Pakan Burung Berkicau</b>		
Kadar air	: max	12%
Lemak	: min	3%
Serat	: max	8%
Protein	: min	10%

Keterangan :

\* Sumber: PT. Central Proteinaprima

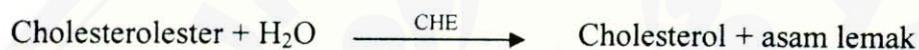
## LAMPIRAN E. METODE PEMERIKSAAN KADAR KOLESTEROL TOTAL SERUM TIKUS

### Metode CHOD-PAP

Test Enzimatis-Kolorimetri dengan Lipid Clearing Factor

Cholesterol diukur setelah hidrolisa enzimatis dan oksidasi. Indikator quinoneimine dibentuk dari hidrogen peroksidase dan 4-aminophenazone dalam phenol dan peroxidase.

### Prinsip Reaksi



### Isi, komposisi reagen dalam test

#### 1. 4 x 30 ml, 3 x 250 ml atau 100 ml reagen enzym

Buffer fosfat (Ph 6,5)	100 mmol/l
4- aminophenazone	0,25 mmol/l
- Phenol	5 mmol/l
Peroxidase	> 5 KU/l
Cholesterolesterase	> 150 KU/l
Cholesteroxidase	> 100 KU/l
Natrium azida	0,25 %

#### 2. 3 ml Standar

Cholesterol	200 mg/dl atau 5.17 mmol/l
-------------	----------------------------

**Persiapan Reagen**

Reagen enzim dan standar siap pakai

**Stabilitas Reagen**

Reagen stabil sampai tanggal kadaluarsa, bahkan setelah dibuka bila disimpan pada 2-8°C. Reagen yang dibuka stabil selama 2 minggu pada 15-25°C. Hindari kontaminasi.

**Spesimen**

Serum, plasma heparin atau EDTA

**Catatan** : Spesimen lipemic biasanya mengeruhkan. Campuran kolesterol liquicolor mencegah hasil meningkat palsu ini karena adanya lipid clearing factor (LCF) di dalamnya. LCF menjernihkan semua kekeruhan yang disebabkan oleh spesimen lipemic. Terhadap blanko reagen. Hanya dibutuhkan 1 reagen

**Pemeriksaan**

Panjang Gelombang : 500 nm, Hg 546 nm

Celah Optik : 1 cm

Suhu : 20-25°C atau 37°C

Pengukuran : Terhadap blanko reagen. Hanya dibutuhkan 1 reagen blanko per hari.

**Skema Pemipetan**

Pipet ke dalam cuvet	Blanko reagen	Sampel atau standar
Sampel/standar reagen		10 µl
	1000µl	1000 µl
Campur, inkubasi 10 menit pada 20-25°C atau 5 menit pada 37°C.		
Ukur absorbens sampel/standart terhadap blanko reagen ( $\Delta A$ ) dalam 60 menit		

**Kontrol Kualitas**

Semua serum kontrol dengan kadar yang telah ditentukan dengan metode ini dapat digunakan. Dianjurkan untuk memakai serum binatang Humatrol atau serum manusia Serodos.

**Catatan :**

1. Test tidak dipengaruhi oleh kadar hemoglobin sampai 200 mg/dl atau oleh kadar bilirubin sampai 5 mg/dl.
2. Reagen mengandung natrium azid sebagai bahan pengawet (0,05%). Jangan tertelan. Hindari kontak dengan selaput membran dan kulit.

**LAMPIRAN F. DATA HASIL PEMERIKSAAN KOLESTEROL TOTAL  
SERUM****LABORATORIUM KESEHATAN DAERAH  
JL. DEWI SARTIKA NO. 56 TELP. (0331) 485803  
JEMBER**NAMA : HARYATI INDRA HATTA  
PARAMETER : CHOLESTEROL TOTAL (mg/dl)**HASIL PEMERIKSAAN**

No. Sampel	Code	Cholesterol
1	K	61,80
2	K	58,00
3	K	61,30
4	K	58,80
5	K	63,40
6	K	60,20
7	K	59,40
8	P <sub>1</sub>	72,80
9	P <sub>1</sub>	69,60
10	P <sub>1</sub>	76,20
11	P <sub>1</sub>	73,60
12	P <sub>1</sub>	75,50
13	P <sub>1</sub>	71,40
14	P <sub>1</sub>	72,90
15	P <sub>2</sub>	50,80
16	P <sub>2</sub>	55,40
17	P <sub>2</sub>	67,50
18	P <sub>2</sub>	53,80
19	P <sub>2</sub>	51,60
20	P <sub>2</sub>	49,20
21	P <sub>2</sub>	52,00

KEPALA LABKESDA

Dr. H.A. WAHYU WIDODO, M.KES  
NIP 1140 170 492

LAMPIRAN G. ANALISIS STATISTIK HASIL PEMERIKSAAN  
KOLESTEROL TOTAL SERUM

Summarize

Case Summaries

		K	P1	P2
1		61,80	72,80	50,80
2		58,00	69,60	55,40
3		61,30	76,20	67,50
4		58,80	73,60	53,80
5		63,40	75,50	51,60
6		60,20	71,40	49,20
7		59,40	72,90	52,00
Total	N	7	7	7
	Mean	60,4143	73,1429	54,3286
	Std. Deviation	1,87655	2,26852	6,14457

a. Limited to first 100 cases.

Oneway

Descriptives

Kolesterol Total

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					K	7		
P1	7	73,1429	2,26852	,85742	71,0448	75,2409	69,60	76,20
P2	7	54,3286	6,14457	2,32243	48,6458	60,0113	49,20	67,50
Total	21	62,6286	8,85704	1,93276	58,5969	66,6602	49,20	76,20

## NPar Tests

## Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
K	7	60,4143	1,87655	58,00	63,40
P1	7	73,1429	2,26852	69,60	76,20
P2	7	54,3286	6,14457	49,20	67,50

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		K	P1	P2
N		7	7	7
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	60,4143	73,1429	54,3286
	Std. Deviation	1,87655	2,26852	6,14457
Most Extreme Differences	Absolute	,134	,154	,288
	Positive	,134	,134	,288
	Negative	-,110	-,154	-,202
Kolmogorov-Smirnov Z		,355	,408	,762
Asymp. Sig. (2-tailed)		1,000	,996	,607

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## Test of Homogeneity of Variances

Kolesterol Total

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,039	2	18	,159

## ANOVA

Kolesterol Total

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1290,403	2	645,201	41,695	,000
Within Groups	278,540	18	15,474		
Total	1568,943	20			

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kolesterol Total

LSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K	P1	-12,7286*	2,10268	,000	-17,1461	-8,3110
	P2	6,0857*	2,10268	,010	1,6681	10,5033
P1	K	12,7286*	2,10268	,000	8,3110	17,1461
	P2	18,8143*	2,10268	,000	14,3967	23,2319
P2	K	-6,0857*	2,10268	,010	-10,5033	-1,6681
	P1	-18,8143*	2,10268	,000	-23,2319	-14,3967

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

## LAMPIRAN H. FOTO PENELITIAN

### H.1 Foto Alat Penelitian

#### 1. Alat Perlakuan Pada Tikus



#### 2. Alat Pembiusan Pada Tikus



3. Alat Pembedahan Tikus



4. Alat Pengambilan Darah



H.2 Foto Bahan Penelitian



JEMBER

H.3 Foto Proses Penyondean



JEMBER

H.4 Foto Proses Pembiusan



H.5 Foto Proses Pembedahan



MILIK UPT PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS JEMBER

H.6 Foto Proses Pengambilan Darah



MILIK UPT PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS JEMBER

JEMBER