



Pengaruh Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Terhadap Kadar LDL Pada Tikus Wistar Model Sindrom Metabolik

Clarisca Calcafiorentina Bernarda^{1*}, Danus Hermawan², Jarot Subandono²,
R Prihandjojo Andri Putranto²

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta
2. Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Korespondensi : clarisca.calca@student.uns.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Sindrom metabolik didefinisikan sebagai kumpulan gejala abnormal metabolik meliputi resistensi insulin, hipertensi, dislipidemia, dan obesitas sentral. Dislipidemia ditandai dengan adanya penurunan kadar LDL dan peningkatan kadar HDL. Buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) diketahui dapat menurunkan kadar LDL sehingga mampu memperbaiki kondisi sindrom metabolik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar LDL pada tikus Wistar model sindrom metabolik.

Metode: Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan *pretest* dan *posttest control group design*. Jumlah sampel terdiri atas tikus Wistar berkelamin jantan dengan jumlah 30 ekor dan dibagi menjadi 5 kelompok: K1 (kelompok kontrol negatif); K2 (kelompok kontrol positif); K3, K4, dan K5 sebagai kelompok sindrom metabolik yang diberi ekstrak *Hylocereus polyrhizus* dengan dosis berturut-turut 60 mg/200gBB/hari, 120 mg/200gBB/hari, 180 mg/200gBB/hari. Pengukuran kadar LDL pada semua kelompok dilakukan pada hari ke-8, 36, dan 64. Data dianalisis menggunakan uji normalitas Shapiro-Wilk, dilanjutkan dengan uji homogenitas Levene, uji *one-way* ANOVA, uji *post-hoc* Tukey HSD, uji T berpasangan, serta uji korelasi Pearson.

Hasil: Kadar LDL terendah pasca pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) diperoleh pada K1, sedangkan kadar LDL tertinggi pada K2. Berdasarkan analisis statistik, didapatkan perbedaan kadar LDL sebelum dan setelah perlakuan yang signifikan ($p < 0,05$) pada semua kelompok. Uji korelasi Pearson menunjukkan bahwa dosis ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) memiliki hubungan yang sangat kuat dengan arah hubungan negatif terhadap kadar LDL.

Simpulan: Pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan dosis 60 mg/200gBB/hari, 120 mg/200gBB/hari, dan 180 mg/200gBB/hari dapat menurunkan kadar LDL secara signifikan.

Kata Kunci: *hylocereus polyrhizus*; LDL; sindrom metabolik

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome is defined as metabolic abnormalities including insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, and central obesity. Dyslipidemia is characterized by a decrease of LDL levels and an increase of HDL levels. Red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) is known to decrease LDL levels so it can improve metabolic syndrome conditions. This study aimed to determine the effect of red dragon fruit extract (*Hylocereus polyrhizus*) on LDL levels in Wistar rats of metabolic syndrome models.

Method: This study was created as experimental laboratory with *pretest* and *posttest control group design*. The amount of samples contained of 30 male Wistar rats and divided into 5 groups: K1 (negative control group); K2 (positive control group); K3, K4, and K5 as the metabolic syndrome groups that were given *Hylocereus polyrhizus* extract with doses of 60 mg/200gBW/day, 120 mg/200gBW/day, 180 mg/200gBW/day. Measurement of LDL levels for all groups was carried out on days 8, 36, and 64. Data was analyzed using Shapiro-Wilk normality test, continued with Levene homogeneity test, *one-way* ANOVA test, *post-hoc* Tukey HSD test, paired T test, and Pearson correlation test.

Result: The lowest LDL level was K1 while the highest LDL level was K2, after induced red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) extract. Based on statistical analysis, there were significant differences in LDL levels

*before and after treatment ($p < 0.05$) in all groups. Pearson correlation test showed that the dose of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) extract had a very strong negative relationship with LDL levels.*

Conclusion: *Induced of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) extract with doses of 60 mg/200gBW/day, 120 mg/200gBW/day, and 180 mg/200gBW/day could significantly decrease in LDL levels.*

Keyword: *hylocereus polyrhizus; LDL; metabolic syndrome*

PENDAHULUAN

Pada era sekarang, banyak komponen gaya hidup manusia yang terpengaruh oleh arus modernisasi yang terjadi. Adanya modernisasi menyebabkan munculnya gaya hidup yang serba praktis dan instan (Wiyajanti dan Endrotomo, 2017). Pola diet dan aktivitas fisik menjadi komponen gaya hidup yang terpengaruh oleh arus modernisasi (Ufrida dan Harianto, 2022). Masyarakat cenderung lebih memilih untuk mengonsumsi makanan olahan yang tidak sehat dan memiliki pola makan yang tidak seimbang dan tidak teratur (Pelealu *et al.*, 2021). Selain itu, modernisasi menyebabkan penurunan aktivitas fisik pada seseorang (Wiyajanti dan Endrotomo, 2017). Perubahan pola makan dan berkurangnya aktivitas fisik dapat meningkatkan prevalensi terjadinya sindrom metabolik (Suhaema dan Masthalina, 2015). Kemunculan sindrom ini dapat berisiko tinggi untuk menjadi penyakit kardiovaskuler dan diabetes mellitus tipe 2 pada individu (Herningtyas dan Ng, 2019). Diperkirakan terdapat seperempat dari populasi orang dewasa di dunia atau lebih dari satu miliar orang mengalami sindrom metabolik (Saklayen, 2018). Di samping itu, prevalensi sindrom metabolik pada populasi umum relatif meningkat pada anak-anak dan remaja dengan obesitas, yaitu sekitar 29,2% (Bitew *et al.*, 2020). Di Indonesia, prevalensi sindrom metabolik mencapai 26,2% pada populasi pria dan 21,4% pada populasi wanita (Driyah *et al.*, 2019).

Patofisiologi sindrom metabolik dimulai dengan adanya deposit lemak visceral berlebihan dalam tubuh akibat diet tinggi kalori dan aktivitas fisik yang berkurang (Rochlani *et al.*, 2017). Hal ini menyebabkan jaringan adiposa mengalami hipertrofi dan hiperplasia yang juga bersifat lipolitik sehingga dapat merangsang sekresi *free fatty acids* (FFA) (Paleva, 2019). Produksi *free fatty acids* yang berlebihan berhubungan dengan penurunan sekresi hormon insulin karena sifat lipotoksik yang dimiliki asam lemak bebas terhadap sel beta pankreas (Rochlani *et al.*, 2017). Penurunan kadar insulin ini mengarah pada kondisi resistensi insulin yang dapat mengurangi ambilan glukosa di jaringan karena adanya persaingan antara glukosa dan asam lemak bebas dalam mengikat reseptor insulin (Muhammad, 2018). Di samping itu, adanya peningkatan asam lemak bebas mampu menstimulasi sintesis dari apolipoprotein B yang menyebabkan meningkatnya kadar *low-density lipoprotein* (LDL) (Bokhari *et al.*, 2018). Komponen ini merupakan salah satu jenis lipoprotein yang berperan sebagai pengangkut utama kolesterol menuju ke jaringan tubuh (Venugopal *et al.*, 2022). Namun, adanya kadar LDL yang berlebihan dapat memicu terjadinya peradangan pada pembuluh darah dan disfungsi endotel (Wang, 2021). Hal ini berkaitan dengan sifat LDL sebagai lipoprotein aterogenik primer yang berperan membawa kolesterol menuju ke dinding arteri sehingga mampu meningkatkan risiko komplikasi aterosklerosis pada pasien sindrom metabolik (Ennezat *et al.*, 2023). Aterosklerosis merupakan penyebab utama dari kasus kematian akibat penyakit kardiovaskular yang berkontribusi terhadap 31% kasus dari semua kematian di seluruh dunia (Aboonabi *et al.*, 2019). Aterosklerosis terdiri dari atherosclerosis (penumpukan lemak) dan sklerosis (lapisan fibrosis) yang terjadi pada tunika intima sistem vaskular aorta menuju arteri koroner yang bisa mengarah pada terjadinya infark miokard (Kopaei *et al.*, 2014; Benslaiman *et al.*, 2022)(Kopaei *et al.*, 2014). Apabila aterosklerosis terjadi pada arteri intrakranial, hal tersebut mampu menyebabkan penyakit stroke iskemik karena terjadi penebalan dan stenosis atau penyumbatan pada luminal arteri intrakranial akibat plak ateroma (Banerjee dan Chimowitz, 2017). Selain itu, akumulasi LDL dapat menyebabkan disfungsi sel beta

pankreas dan degenerasi pulau Langerhans pankreas sehingga menurunkan sekresi hormon insulin yang dapat mengarah ke kondisi diabetes mellitus tipe 2 (Perego *et al.*, 2019). Oleh sebab itu, orang dengan sindrom metabolik cenderung lima kali lebih berisiko untuk terkena diabetes mellitus tipe 2 (Dziegielewska-Gesiak, 2021).

Buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) merupakan tumbuhan dari genus *Hylocereus* dan terdapat pada daerah iklim tropis serta subtropis. Tanaman ini dibudidayakan secara luas di berbagai wilayah, seperti Meksiko, Kolombia, Vietnam, Thailand, dan Indonesia (Attar *et al.*, 2022). Tumbuhan ini dikenal sebagai tanaman yang mudah dibudidayakan, kuat, dan relatif cepat dalam memproduksi buah (Paško *et al.*, 2021). Di dalam buah naga merah terkandung beberapa senyawa, misalnya flavonoid dan antosianin (Harahap *et al.*, 2020). Senyawa flavonoid memiliki kemampuan dalam menghambat aktivitas enzim HMG-CoA reduktase yang dapat mengurangi sintesis kolesterol total di dalam hepar (Saputro dan Rifani, 2021). Adanya penurunan konsentrasi kolesterol dalam hepatosit dapat memicu peningkatan ekspresi reseptor LDL di hepar sehingga membantu proses pembersihan LDL di dalam sirkulasi darah (Salvamani *et al.*, 2014). Sedangkan, senyawa antosianin yang dapat ditemukan pada buah naga merah mampu menurunkan konsentrasi LDL dengan cara menghambat kerja *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) serta meningkatkan ekskresi kolesterol melalui feses (Liu *et al.*, 2016). Di samping itu, buah naga merah memiliki nilai kandungan kalori yang sangat rendah dibandingkan buah lain sehingga dapat dimanfaatkan sebagai salah satu sumber diet yang ideal untuk pasien sindrom metabolik (Arivalagan *et al.*, 2021).

Banyak penelitian sudah dilakukan mengenai pengaruh pemberian ekstrak dari kulit buah naga merah terhadap kadar LDL. Akan tetapi, penelitian yang membahas tentang pengaruh pemberian ekstrak dari daging buah naga merah terhadap kadar LDL pada hewan coba model sindrom metabolik belum dilaporkan. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak dari daging buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar LDL pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model sindrom metabolik.

METODE

Jenis penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan gabungan dari *pretest-posttest control group design* untuk mengukur kadar LDL sebelum dan sesudah perlakuan. Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta (PSPG UGM). Populasi penelitian ini yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Populasi tikus yang digunakan dalam penelitian didasarkan pada beberapa kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi antara lain tikus putih galur Wistar, berjenis kelamin jantan, berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram (Suman *et al.*, 2016). Sedangkan, kriteria eksklusi berupa tikus yang mengalami perubahan perilaku karena sakit/stres dan tikus yang mati ketika penelitian dilaksanakan (Pramesti dan Nurmasari, 2014). Beberapa tanda tikus dengan kondisi yang tidak sehat, antara lain (1) mengalami penurunan berat badan secara drastis serta berkurangnya nafsu makan dan minum; (2) rambut mudah rontok, tampak kusam, kasar, dan berminyak; (3) kelopak mata tertutup sebagian, mata terlihat cekung, dan terdapat sekret berwarna merah di sekitar mata (4) feses berbau busuk, cair, serta lembek; (5) memiliki gangguan tidur seperti sering tidur setiap waktu atau mudah sekali terbangun; (6) mengalami hipotermia; (7) bernafas cepat dan dangkal; (8) sering mencicit saat dipegang; (9) aktivitas berkurang dan bersifat pasif; (10) sering menjilat tubuh dan melukai diri sendiri (Fitria *et al.*, 2022). Teknik pengambilan sampel yang dipakai dalam penelitian ini adalah *purposive sampling*, yaitu dengan menentukan sampel berdasarkan tujuan atau kriteria tertentu yang telah ditetapkan sebelumnya (kriteria inklusi dan eksklusi) serta dapat mewakili karakteristik suatu populasi (Rinaldi dan Mujianto, 2017). Pada penelitian ini, sampel hewan coba yang telah ditentukan dibagi menjadi 5

kelompok dengan jumlah tikus tiap kelompoknya dihitung menggunakan rumus Federer (Lusiantari *et al.*, 2018).

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

$$(n - 1)(5 - 1) \geq 15$$

$$4(n - 1) \geq 15$$

$$4n \geq 15 + 4$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75 \approx 5$$

Keterangan :

n = jumlah tikus per kelompok

t = jumlah kelompok

Berdasarkan rumus di atas, didapatkan hasil 4,75 yang dibulatkan ke atas menjadi 5 sehingga jumlah sampel minimal yang diperlukan masing-masing kelompok percobaan yaitu 5 ekor tikus. Namun, peneliti menambahkan 1 ekor tikus untuk tiap kelompoknya sebagai cadangan sehingga jumlah sampel tikus per kelompok sebanyak 6 ekor tikus. Dengan begitu, total besar sampel yang diperlukan dalam penelitian ini berjumlah 30 ekor tikus.

Variabel bebas pada penelitian ini dengan menggunakan buah naga merah yang dilakukan ekstraksi dengan cara daging dipotong setipis mungkin, lalu di oven selama 12 jam hingga kering. Kemudian, di *blender* sehingga didapatkan serbuk buah naga merah dan dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi dengan etanol 96% (Aprilia *et al.*, 2022). Ekstrak tersebut diberikan secara per oral dengan sonde lambung dengan dosis 60 mg/200gBB/hari, 120 mg/200gBB/hari, dan 180 mg/200gBB/hari dengan pelarut 200 mL CMC-Na 0,5% sejak hari ke-36 hingga hari ke-63 (Alfitori *et al.*, 2013). Variabel terikat pada penelitian ini yakni kadar LDL. Penentuan kadar tersebut dilakukan dengan alat kit DiaSys dan darah tikus diambil pada vena sinus retro orbital karena banyaknya volume darah yang dapat dikumpulkan serta regenerasi jaringan yang lebih cepat pada daerah tersebut (Amriani *et al.*, 2021). Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-8 dan hari ke-64.

Pengolahan data penelitian menggunakan aplikasi *Statistical Product and Service Solution (SPSS) for Windows*. Distribusi data kadar LDL sebelum dan setelah pemberian ekstrak buah naga merah yang diperoleh dapat diuji normalitasnya menggunakan uji Saphiro-Wilk karena jumlah sampel yang digunakan kurang dari 50 serta diuji homogenitasnya menggunakan uji Levene. Apabila data terdistribusi normal dan homogen, dapat dilanjutkan dengan uji parametrik menggunakan *one-way ANOVA*. Setelah itu, dilakukan uji *post hoc* menggunakan uji Tukey *Honest Significance Difference (HSD)* untuk mengetahui adanya perbedaan terkecil pada pasangan kelompok. Namun, jika data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen, maka dapat dilakukan perubahan pada data yang tidak terdistribusi normal menjadi terdistribusi normal. Apabila data tetap tidak terdistribusi normal, maka data dapat diuji dengan uji non-parametrik Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan *post hoc* menggunakan uji Mann-Whitney. Sedangkan, pengukuran hubungan linier terhadap peningkatan dosis ekstrak buah naga merah dapat dilakukan menggunakan uji korelasi Pearson.

Seluruh tindakan yang dilakukan pada tikus wistar dari sebelum dan sesudah pemberian perlakuan telah disetujui oleh komisi etik penelitian kesehatan RSUD Dr. Moewardi dan telah mendapatkan Surat Keterangan Kelaikan Etik (*Ethical Clearance*) No: 481/III/HREC/2023.

HASIL

Pencapaian Sindrom Metabolik

Untuk mencapai sindrom metabolik perlu minimal 3 dari 5 kriteria, antara lain: obesitas, tekanan darah tinggi, kadar HDL menurun, gula darah puasa meningkat, dan peningkatan kadar

trigliserida. Pada penelitian ini, setelah dilakukan pemberian HFFD selama 28 hari dan diinduksi STZ-NA pada hari ke-32, didapatkan kelompok K2-K5 mencapai kondisi sindrom metabolik yang dapat dibuktikan pada tabel 1. Pada tabel 1, didapatkan bahwa terjadi peningkatan berat badan pada hari ke-36 untuk semua kelompok. Peningkatan berat badan berturut-turut sebagai berikut: K1 meningkat 15%, K2 22%, K3 23%, K4 23%, dan K5 23%. Obesitas tikus dapat ditentukan dengan menggunakan indeks Lee dengan nilai > 300 yang didapat dari hasil pengukuran panjang badan dan berat badan (Putri *et al.*, 2016). Didapatkan bahwa pada kelompok kontrol negatif yang diberikan pakan standar pellet BR-2 tidak mengalami obesitas. Sedangkan, untuk kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan (K2-K5) dinyatakan obesitas karena nilai indeks Lee > 300.

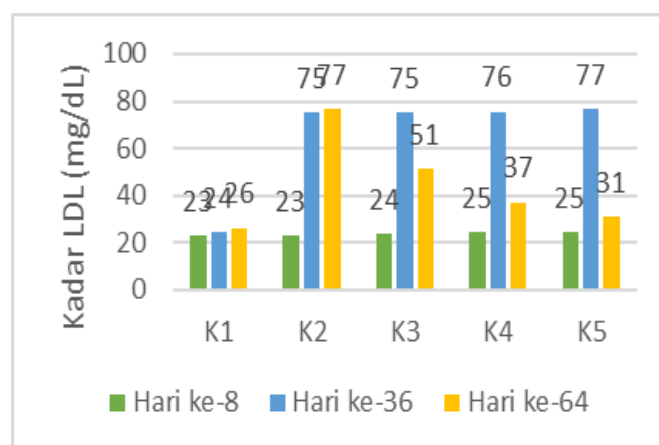
Untuk kadar gula darah puasa hari ke-8 dan hari ke-36, didapatkan bahwa terjadi peningkatan signifikan pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan (K2-K5). Dengan peningkatan kadar gula darah puasa berturut-turut sebagai berikut: K2 sebesar 75%, K3 75%, K4 74%, dan K5 74%. Sedangkan, kelompok kontrol negatif tidak signifikan terhadap peningkatan kadar gula darah puasa. Pada kadar HDL ditemukan penurunan yang signifikan pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan (K2-K5). Sedangkan, kelompok kontrol negatif tidak ditemukan perubahan signifikan pada kadar HDL pada hari ke-36.

Kadar LDL

Berdasarkan grafik 1 bahwa setelah pemberian ekstrak buah alpukat terjadi penurunan kadar LDL secara signifikan pada kelompok perlakuan dengan dosis K3 yakni 60 200gBB/hari, K4 120 mg/200gBB/hari, dan K5 180 mg/200gBB/hari.

Tabel 1. Rerata berat badan, indeks Lee, gula darah puasa, kadar HDL dan LDL hari ke-8 dan hari ke-36

| Pencapaian Sindrom Metabolik | Berat Badan | | Indeks Lee (Hari ke-36) | Gula Darah Puasa | | Kadar HDL | | Kadar LDL | |
|------------------------------|-------------|------------|-------------------------|------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
| | Hari ke-8 | Hari ke-36 | | Hari ke-8 | Hari ke-36 | Hari ke-8 | Hari ke-36 | Hari ke-8 | Hari ke-36 |
| K1 | 181 ± 2.80 | 212 ± 2.64 | 290 ± 3.43 | 67 ± 1.34 | 70 ± 1.87 | 86 ± 1.44 | 84 ± 1.47 | 23 ± 1.38 | 24 ± 1.49 |
| K2 | 181 ± 2.58 | 234 ± 2.80 | 332 ± 6.59 | 66 ± 1.48 | 264 ± 4.34 | 86 ± 2.43 | 29 ± 1.27 | 23 ± 2.12 | 75 ± 1.50 |
| K3 | 180 ± 3.33 | 233 ± 3.66 | 323 ± 2.26 | 66 ± 1.89 | 263 ± 5.75 | 87 ± 1.96 | 31 ± 1.17 | 24 ± 1.74 | 75 ± 1.79 |
| K4 | 177 ± 4.17 | 231 ± 4.27 | 321 ± 3.61 | 68 ± 1.26 | 263 ± 3.35 | 86 ± 2.07 | 31 ± 2.06 | 25 ± 2.01 | 76 ± 2.60 |
| K5 | 180 ± 2.43 | 233 ± 2.48 | 325 ± 2.99 | 68 ± 1.43 | 262 ± 4.12 | 87 ± 2.51 | 33 ± 1.58 | 25 ± 1.52 | 77 ± 1.80 |



Grafik 1. Kadar LDL tikus wistar pada hari ke-8, ke-36, ke-64

Data Kadar LDL Sebelum Pemberian Ekstrak *Hylocereus polyrhizus*

Analisis data diawali dengan uji Saphiro-Wilk dan uji Levene untuk melihat data terdistribusi normal dan homogen atau tidak. Berdasarkan tabel 2, bahwa seluruh kelompok terdistribusi normal dengan nilai $p > 0,05$. Sedangkan, hasil uji Levene didapatkan nilai $p = 0,296$ yang berarti semua data homogen. Kemudian, data dianalisis dengan uji parametrik dengan uji *one-way* ANOVA dan didapatkan nilai $p < 0,05$ yang artinya terdapat perbedaan signifikan pada kelima kelompok. Data dilanjutkan dengan uji *post-Hoc* Tukey HSD dan didapatkan bahwa K1 dengan semua kelompok adanya perbedaan yang signifikan, sedangkan pada kelompok K2-K5 tidak ada perbedaan yang signifikan.

Data Kadar LDL Setelah Pemberian Ekstrak *Hylocereus polyrhizus*

Analisis data diawali dengan uji Saphiro-Wilk dan uji Levene. Berdasarkan tabel 3 bahwa seluruh kelompok terdistribusi normal dengan nilai $p > 0,05$. Sedangkan, hasil uji Levene didapatkan nilai $p = 0,759$ yang berarti semua data homogen. Kemudian data dianalisis dengan uji parametrik dengan uji *one-way* ANOVA dan didapatkan nilai $p < 0,05$ yang artinya terdapat perbedaan signifikan pada kelima kelompok. Data dilanjutkan dengan uji *post-Hoc* Tukey HSD dan didapatkan bahwa antar semua kelompok adanya perbedaan yang signifikan.

Data sebelum dan sesudah pemberian ekstrak, kemudian dianalisis dengan uji T berpasangan dan didapatkan bahwa nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan signifikan pada data kadar LDL sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Hylocereus polyrhizus*. Sedangkan, untuk mengetahui hubungan antara dosis ekstrak *Hylocereus polyrhizus*, dilakukan uji korelasi Pearson dan didapatkan nilai negatif 0,955 yang artinya bahwa semakin tinggi dosis *Hylocereus polyrhizus*, maka semakin rendah kadar LDL. Nilai negatif 0,955 menandakan bahwa terdapat hubungan korelasi sangat kuat antara dosis *Hylocereus polyrhizus* dengan kadar LDL.

Tabel 2. Analisis data kadar LDL sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Hylocereus polyrhizus*

| Grup | Derajat Kemaknaan (p) | | | | | | | | |
|------|-----------------------|----------|-----------------|----------|--------------------------|----------|--|---|-------------------|
| | Uji Normalitas | | Uji Homogenitas | | Uji <i>one-way</i> ANOVA | | Uji Post Hoc Tukey HSD | | Uji T berpasangan |
| | Pretest | Posttest | Pretest | Posttest | Pretest | Posttest | Pretest | Posttest | |
| K1 | 0,896* | 0,584* | | | | | K2(0,00)** K3(0,00)** K4(0,00)** K5(0,00)** | K2(0,00)** K3(0,00)** K4(0,00)** K5(0,002)** | |
| K2 | 0,645* | 0,865* | 0,296* | 0,759* | 0,000** | 0,000** | K3(0,968) K4(0,651) K5(0,136) | K3(0,00)** K4(0,00)** K5(0,00)** | 0,000** |
| K3 | 0,407* | 0,865* | | | | | K4(0,946) K5(0,389) | K4(0,00)** K5(0,00)** | 0,000** |
| K4 | 0,877* | 0,864* | | | | | K5(0,817) | K5(0,00)** | 0,000** |
| K5 | 0,305* | 0,453* | | | | | - | - | 0,000** |

Keterangan: N=6, * $p > 0,005$ signifikan dan ** $p < 0,005$ signifikan

PEMBAHASAN

Pada hari ke-36, dilakukan pengukuran parameter klinis sindrom metabolik yakni berat badan, indeks massa tubuh, kadar GDP, dan kadar HDL. Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan nilai indeks Lee > 300 , peningkatan GDP, penurunan kadar HDL, dan peningkatan kadar LDL pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (K2-K5) sehingga memenuhi kriteria dari sindrom metabolik.

Peningkatan LDL Setelah Pemberian HFFD dan Induksi STZ-NA

Terjadi peningkatan kadar LDL pada kelompok K2-K5 setelah pemberian pakan HFFD dan induksi STZ-NA. Sedangkan, kelompok K1 tidak. Berdasarkan teori, adanya *intake* HFFD yang tinggi menyebabkan akumulasi adiposa visceral yang mengarah ke kondisi obesitas (Kusumastuty *et al.*, 2020). Peningkatan akumulasi lipid dalam jaringan tersebut dapat mengganggu pensinyalan hormon insulin. Gangguan sinyal insulin ini dapat mengakibatkan penurunan translokasi GLUT-4 ke permukaan sel sehingga mengurangi pengambilan glukosa ke dalam jaringan yang mengarah ke kondisi resistensi insulin (Moughaizel *et al.*, 2022). Asupan HFFD juga meningkatkan partikel apolipoprotein B yang diikuti dengan peningkatan laju sintesis VLDL dan LDL dalam hepar (Ning *et al.*, 2015). Kadar LDL yang tinggi dapat merangsang terjadinya stres oksidatif dan reaksi inflamasi endotel dengan cara meningkatkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan menurunkan sintesis *nitric oxide* (Marzoog, 2022).

Pengaruh Ekstrak *Hylocereus polyrhizus* terhadap Kadar LDL

Setelah pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) selama 28 hari, dilakukan pengukuran kadar LDL pada hari ke-64 dan didapatkan hasil rerata untuk kelompok K1 sebesar 26 mg/dL, kelompok K2 sebesar 77 mg/dL, kelompok K3 sebesar 51 mg/dL, kelompok K4 sebesar 37 mg/dL, dan kelompok K5 sebesar 31 mg/dL. Terjadi penurunan kadar LDL pada kelompok perlakuan (K3-K5) dan pada uji T berpasangan didapatkan perbedaan signifikan pada data sebelum dan sesudah pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*). Pada uji korelasi Pearson didapatkan bahwa semakin tinggi dosis *Hylocereus polyrhizus*, maka semakin rendah kadar LDL.

Hasil penelitian ini mendukung penelitian yang dilakukan oleh Prakoso *et al.* (2017) bahwa 100 gram buah naga merah memiliki kandungan vitamin B3 (niasin) sebesar 1,3 mg. Niasin mampu menghambat lipolisis trigliserida oleh hormon sensitif lipase dalam jaringan adiposa sehingga mengurangi transpor asam lemak bebas ke hati dan menurunkan sintesis trigliserida. Penurunan sintesis trigliserida ini akan menyebabkan berkurangnya produksi VLDL (*very low density lipoprotein*) sehingga kadar LDL (*low density lipoprotein*) juga menurun. Selain itu, buah naga merah memiliki kandungan serat pangan (*dietary fiber*) sebesar 3,2 g per 100 gram buah. Dalam saluran pencernaan, serat dapat mengikat garam empedu (produk akhir kolesterol) kemudian dikeluarkan bersamaan dengan feses. Dengan demikian, serat pangan mampu mengurangi kadar kolesterol dalam plasma darah. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sharan. (2017), dalam buah naga merah terkandung senyawa antosianin yang merupakan flavonoid yang mampu menurunkan kadar TNF- α sehingga meningkatkan sensitivitas insulin. Sensitivitas insulin yang meningkat akan meningkatkan enzim lipoprotein lipase dan menurunkan kadar FFA (*free fatty acids*) serta menghambat aktivitas *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Protein tersebut berperan dalam memediasi transfer trigliserida dari VLDL menuju HDL (Fahed *et al.*, 2022). Pada saat yang sama, protein plasma tersebut juga memfasilitasi transfer ester kolesterol dari HDL menuju ke VLDL dan LDL (Armitage *et al.*, 2019). Dengan demikian, adanya hambatan aktivitas dari CETP dapat menyebabkan penurunan *clearance* diikuti dengan peningkatan konsentrasi HDL serta penurunan kadar LDL. Selain itu, di dalam buah naga merah terdapat senyawa vicenin dan triterpenoid yang dapat menghambat aktivitas enzim HMG-CoA reduktase yang berperan memproduksi kolesterol (Thadeus *et al.*, 2019; Normaidah dan Nurmansyah, 2021). Adanya hambatan kerja HMG-CoA reduktase menyebabkan sintesis kolesterol di hepar menurun. Penurunan konsentrasi kolesterol dalam hepatosit dapat memicu peningkatan ekspresi reseptor LDL di hepar sehingga membantu proses pembersihan LDL di dalam sirkulasi darah (Salvamani *et al.*, 2014).

Penelitian ini telah dilakukan secara maksimal, tetapi masih ada keterbatasan antara lain: belum dapat menentukan dosis optimal dan dosis toksik dalam menurunkan kadar LDL karena hanya menggunakan tiga dosis serta penelitian ini belum mengidentifikasi presentase senyawa aktif pada *Hylocereus polyrhizus* dengan tepat. Untuk penelitian lebih lanjut dapat melakukan pemberian dosis dan lama pemberian ekstrak *Hylocereus polyrhizus* yang lebih bervariasi sehingga dapat mendapatkan dosis optimal dan dosis toksik. Selain itu, perlu dilakukan identifikasi, isolasi, dan purifikasi senyawa aktif pada buah *Hylocereus polyrhizus*, serta perlu subjek penelitian yang lebih besar supaya mendapatkan hasil yang lebih merepresentasikan hipotesis penelitian.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dapat menurunkan kadar LDL secara signifikan pada tikus Wistar model sindrom metabolik. Perbedaan dosis ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan dosis 60 mg/200gBB/hari, 120 mg/200gBB/hari, dan 180 mg/200gBB/hari berpengaruh terhadap penurunan kadar LDL pada tikus Wistar model sindrom metabolik. Semakin tinggi dosis ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) yang digunakan, maka semakin besar dan penurunan kadar LDL pada tikus Wistar jantan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih atas bantuan dan dukungan dari PSPG UGM yang telah mengarahkan, membantu persiapan dan penyediaan laboratorium, serta keberjalanan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aboonabi A, Meyer RR, Singh I. (2019). The Association between Metabolic Syndrome Components and the Development of Atherosclerosis. *Journal of Human Hypertension*, 33(12), pp.: 844–855. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0273-0>.
- Alfitori AM, Bashir A, Bahriz AF. (2013). Brewer's Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) Has Hypolipidemic Effect in Hyperlipidemic Model. *Journal of Yeast and Fungal Research*, 4(3), pp.: 33–37. <https://doi.org/10.5897/JYFR10.017>.
- Amriani A, Novita FRP, Caniago D. (2021). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Akar Kabau (*Archidendron bubalinum* (Jack) I.C. Nielsen) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa. *Jurnal Penelitian Sains*, 21(3), pp.: 163–167.
- Aprilia A, Wiyono AE, Rusdianto AS. (2022). Karakteristik Ekstrak Etanol Pigmen Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) dengan Perlakuan Blanching. *JOFE : Journal of Food Engineering*, 1(1), pp.: 8–18.
- Arivalagan M, Karunakaran G, Roy TK, Dinsha M, Sindhu BC, Shilpashree VM, Satisha GC *et al.* (2021). Biochemical and Nutritional Characterization of Dragon Fruit (*Hylocereus* Species). *Food Chemistry*, 353, p.: 1. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129426>.
- Armitage J, Holmes MV, Preiss D. (2019). Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition for Preventing Cardiovascular Events. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(4), pp.: 477–487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.072>.
- Attar ŞH, Gündeşli MA, Urün I, Kafkas S, Kafkas NE, Ercisli S, Ge C, *et al.* (2022). Nutritional Analysis of Red-Purple and White-Fleshed Pitaya (*Hylocereus*) Species. *Molecules*, 27(3), p. 808. <https://doi.org/10.3390/molecules27030808>.
- Banerjee C dan Chimowitz MI. (2017). Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circulation Research*, 120(3), pp.: 502–513. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308441>.
- Benslaiman SJ, García UG, Sebal AL, Olaetxea JR, Alloza I, Vandebroek K, Vicente AB *et al.* (2022).

- Pathophysiology of Atherosclerosis, 23 (6), p. 3346. Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3346>.
- Bitew ZW, Alemu A, Ayele EG, Tenaw Z, Alebel A, Worku T. (2020). Metabolic Syndrome among Children and Adolescents in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), p. 93. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00601-8>.
- Bokhari AS, Alshaya MM, Badghaish MMO, Alibinissa MA, Al-Harbi KD, Almograbi MY, Sannan MF *et al.* (2018). Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Treatment. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 70(8), pp.: 1388–1392. <https://doi.org/10.12816/0044654>.
- Driyah S, Oemiati R, Rustika R, Hartati NS. (2019). Prediktor Sindrom Metabolik: Studi Kohor Prospektif Selama Enam Tahun di Bogor, Indonesia. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, 29(3), pp. 215–224. <https://doi.org/10.22435/mpk.v29i3.654>.
- Dziegielewska GS. (2021). Metabolic Syndrome in an Aging Society – Role of Oxidant-Antioxidant Imbalance and Inflammation Markers in Disentangling Atherosclerosis. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 16, pp.: 1057–1070. doi: 10.2147/CIA.S306982.
- Ennezat PV, Guerbaai R-A, Maréchaux S, Le JTH, François P. (2023). Extent of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and All-Cause and Cardiovascular Mortality Benefit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 81(1), pp.: 35–44. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001345>.
- Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, Allam S, Zerdan MB, Bouferraa Y, Assi HI. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), pp. 3–4. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
- Fitria L, Gunawan ICP, Sanjaya WBT, Meidianing MI. (2022). Single-Dose Acute Oral Toxicity Study of Chloroform Extract of Snake Plant (*Sansevieria trifasciata* Prain.) Leaf in Wistar Rats (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769). *Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology*, 7(1), pp.: 7–8. <https://doi.org/10.22146/jtbb.69389>.
- Harahap NS, Sunarno A, Simatupang N, Suprayitno S. (2020). The Effect of Red Dragon Fruit Juice Towards Cholesterol Level and Maximum Aerobic Capacity (VO₂ Max) on Sport Science Students Treated with Heavy Physical Exercise. *Journal of Physics: Conference Series*, 1462(1), p. 5. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1462/1/012030>.
- Herningtyas EH dan Ng TS. (2019). Prevalence and Distribution of Metabolic Syndrome and Its Components among Provinces and Ethnic Groups in Indonesia. *BMC Public Health*, 19(1), pp.: 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6711-7>.
- Kopaei MR, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H (2014). Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *International Journal of Preventive Medicine*, 5(8), pp.: 927–928. Available at: www.ijpm.ir.
- Kusumastuty I, Sembiring F, Andarini S, Handayani D. (2020). High-Fat-High-Fructose Diet Decreases Hippocampal Neuron Number in Male Rats. *The Indonesian Biomedical Journal*, 12(1), pp.: 1–7. <https://doi.org/10.18585/inabj.v12i1.865>.
- Liu C, Sun J, Lu Y, Bo Y (2016). Effects of Anthocyanin on Serum Lipids in Dyslipidemia Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 11(9), p. 2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162089>.
- Lusiantari R, Pramaningtyas MD, Nurmasitoh T, Pattimura RH, Dewanti A. (2018). Shortening Tends to Increase Aortic Foam Cell Count and Wall Thickness in Male Wistar Rats. *Universa Medicina*, 37(1), pp.: 13–18. <https://doi.org/10.18051/UnivMed.2018.v37.13-18>.
- Marzoog BA. (2022). Recent Advances in Molecular Biology of Metabolic Syndrome Pathophysiology: Endothelial Dysfunction as a Potential Therapeutic Target. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 1(1), p. 2. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01088-y>.

- Moughaizel M, Dagher E, Jablaoui A, Thorin C, Rhimi M, Desfontis JC, Mallem Y. (2022). Long-Term High-Fructose High-Fat Diet Feeding Elicits Insulin Resistance, Exacerbates Dyslipidemia and Induces Gut Microbiota Dysbiosis in WHHL Rabbits. *PLoS ONE*, 17(2), pp.: 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264215>.
- Muhammad AA. (2018). Resistensi Insulin dan Disfungsi Sekresi Insulin sebagai Faktor Penyebab Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(2), pp.: 173–178. Available at: <https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/PJKM/article/view/631/504>.
- Ning B, Wang X, Yu Y, Waqar AB, Yu Q, Koike T, Shiomi M *et al.* (2015). High-Fructose and High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance Enhances Atherosclerosis in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits. *Nutrition & Metabolism*, 12(1), p. 30. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0024-3>.
- Normaidah N dan Nurmansyah D. (2021). Studi In Silico Senyawa *Hylocereus Polyrhizus* dan *Allium sativum* Terhadap Enzim HMG-CoA Reduktase. *Jurnal Pharmascience*, 8(2), p. 40. <https://doi.org/10.20527/jps.v8i2.11639>.
- Paleva R. (2019). Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), pp.: 354–358. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.190>.
- Paško P, Galanty A, Zagrodzki P, Luksirikul P, Barasch D, Nemirovski A, Gorinstein S. (2021). Dragon Fruits as a Reservoir of Natural Polyphenolics with Chemopreventive Properties. *Molecules*, 26(8), p. 2158. <https://doi.org/10.3390/molecules26082158>.
- Pelealu SK, Moleong M, Pongoh L. (2021). Hubungan Pola Makan Dan Minum Dengan Kejadian Obesitas Di SMA Negeri 1 Tomohon. *Jurnal Kesehatan Masyarakat UNIMA*, 02(02), pp.: 32–37.
- Perego C, Da LD, Pirillo A, Galli A, Catapano AL, Norata GD. (2019). Cholesterol Metabolism, Pancreatic β -Cell Function and Diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1865(9), pp.: 2149–2156. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.04.012>.
- Pramesti R dan Nurmasari W (2014). Pengaruh Pemberian Jus Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* (L.) Lam) terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Pakan Tinggi Lemak. *Journal of Nutrition College*, 3(4), pp.: 706–714. Available at: <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/jnc>.
- Putri CA, Pradana DA, Susanto Q. (2016). Efek Ekstrak Etanolik Daun Bayam Merah (*Amaranthus tricolor* L.) Terstandar terhadap Indeks Massa Tubuh fan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Sprague Dawley yang Diberikan Diet Tinggi Lemak Sebagai Upaya Preventif Obesitas Effect. *PHARMACY*, 13(02), pp.: 150–161. https://doi.org/10.1007/SpringerReference_68038.
- Rinaldi SF dan Mujiyanto B. (2017). Metodologi Penelitian dan Statistik, p. 80. Jakarta Selatan: Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. (2017). Metabolic Syndrome: Pathophysiology, Management, and Modulation by Natural Compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 11(8), pp.: 215–225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>.
- Saklayen MG. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, 20(2), p. 12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>.
- Salvamani S, Gunasekaran B, Shaharuddin NA, Ahmad SA, Shukor MY. (2014). Antiartherosclerotic Effects of Plant Flavonoids. *BioMed Research International*, 2014, pp.: 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/480258>.
- Saputro H dan Rifani LE . (2021). The Effect of High Fiber Consumption Patterns on Lowering Cholesterol Levels Low Density Lipoprotein: Literature Review. *Open Access Health Scientific Journal*, 2(2), pp.: 55–62. <https://doi.org/10.55700/oaahsj.v2i2.20>.
- Suhaema S dan Masthalina H. (2015). Pola Konsumsi Dengan Terjadinya Sindrom Metabolik. *Kesmas: National Public Health Journal*, 9(4), p. 340. doi: 10.21109/kesmas.v9i4.741.
- Suman RK, Ray Mohanty I, Borde MK, Maheshwari U, Deshmukh YA. (2016). Development of an

- Experimental Model of Diabetes Co-Existing with Metabolic Syndrome in Rats. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2016, pp.: 1–11. <https://doi.org/10.1155/2016/9463476>.
- Thadeus MS, Fauziah C, Zulfa F, Anisah A. (2019). The Effect of Red Dragon Fruit Extract (*Hylocereus polyrhizus*) on Membrane Lipid Peroxidation and Liver Tissue Damage Triggered by Hyperlipidemia in White Rats (*Rattus norvegicus*). in *Proceedings of the 5th International Conference on Health Sciences (ICHS 2018)*. Paris, France: Atlantis Press, pp.: 187–195. <https://doi.org/10.2991/ichs-18.2019.23>.
- Ufrida K dan Harianto S. (2022). Konsumerisme Makanan Siap Saji sebagai Gaya Hidup Remaja di Kota Surabaya: Studi Kasus Siswi Sma Muhammadiyah 4 Kota Surabaya. *Jurnal Analisa Sosiologi*, 11(1), pp.: 137–156. <https://doi.org/10.20961/jas.v11i1.57134>.
- Venugopal SK, Anoruo M, Jialal I (2022). *Biochemistry, Low Density Lipoprotein*. *StatPearls*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763186>.
- Wang S. (2021). Association between Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Metabolic Syndrome in a Working Population. *Lipids in Health and Disease*, 20(1), p. 73. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01500-1>.
- Wiyajanti HN dan Endrotomo E. (2017). Peningkatan Aktivitas Fisik dan Kesehatan dengan Penerapan Active Design Guidelines. *Jurnal Sains dan Seni ITS*, 6(2), pp.: 182–186. <https://doi.org/10.12962/j23373520.v6i2.26491>.