

KARYA AKHIR
PENGARUH PEMBERIAN KAPSUL COKELAT TERHADAP
PETANDA INFLAMASI *HIGH SENSITIVE C-REAKTIF*
***PROTEIN* DAN *SMALL DENSE LDL* PADA PASIEN**
DISLIPIDEMIA

THE EFFECT OF COCOA CAPSULE TREATMENT ON
DYSLIPIDEMIA BASED ON THE CHANGES OF *HIGH*
SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN* AND *SMALL DENSE
LDL



PATRICIA FERGIE CLAUDIA HALIM PUTERI

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2019

**PENGARUH PEMBERIAN KAPSUL COKELAT TERHADAP
PETANDA INFLAMASI *HIGH SENSITIVE C-REAKTIF
PROTEIN* DAN *SMALL DENSE LDL* PADA PASIEN
DISLIPIDEMIA**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

PATRICIA FERGIE CLAUDIA HALIM PUTERI

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2019

KARYA AKHIR

PENGARUH PEMBERIAN KAPSUL COKELAT TERHADAP PETANDA INFLAMASI
HIGH SENSITIF C-REAKTIF PROTEIN DAN *SMALL DENSE LDL*
PASIEN DISLIPIDEMIA

THE EFFECT OF COCOA CAPSULE TREATMENT ON DYSLIPIDEMIA BASED
ON THE CHANGES OF HIGH SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN
AND SMALL DENSE LDL

Disusun dan diajukan oleh :

PATRICIA FERGIE CLAUDIA HALIM PUTERI

Nomor Pokok : C117215107

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 08 Mei 2019

dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,



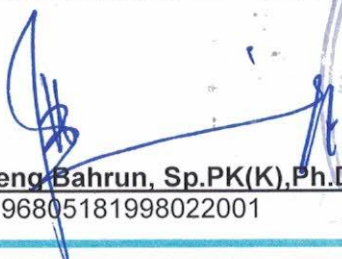
Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)
Pembimbing Utama



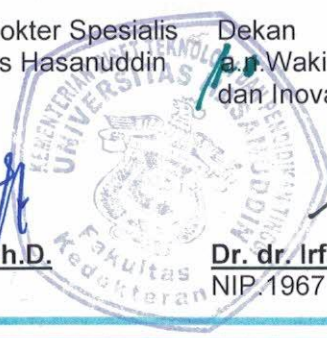
Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K)
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Dekan
a.n. Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D.
NIP. 196805181998022001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Patricia Fergie Claudia Halim Puteri

Nomor Induk Mahasiswa : C 117 215 107

Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 30 April 2019

Yang menyatakan,

Patricia Fergie Claudia Halim Puteri

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yesus Kristus karena atas kasih sayang, tuntunan dan penyertaan-Nyalah sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis dengan tulus mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. DR. Dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK (K) sebagai Ketua Komisi Penasehat dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

2. Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Sekretaris Komisi Penasihat yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasehat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

3. Prof. DR. Dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai Penasihat Akademik dan Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

4. Dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai Dosen dan Penilai karya akhir ini yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama masa pendidikan.

5. Dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D sebagai pembimbing statistik untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.

6. Seluruh Staf Pengajar Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk semua bimbingan dan nasehatnya kepada penulis selama masa pendidikan.

7. Seluruh Staf Administrasi dan Pegawai Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa mendukung penulis selama masa pendidikan

8. Seluruh perawat dan pegawai di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin serta Tim dari HUMRC (*Hasanuddin University Medical Research Centre*) atas segala fasilitas, bantuan dan bimbingannya selama proses penelitian.

9. Orangtua tercinta, papa dr. Rudianto Halim Putera, Sp.OG dan mama dr. Daisy Tumedia, Sp.PA untuk limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan.

10. Suami tercinta, dr. Yudi Prawira Winata dan adik tersayang dr. Julio Halim Putera untuk semua kasih sayang, kesabaran dan pengertian yang tak pernah habis yang selalu menjadi motivator terkuat selama menjalani masa pendidikan.

11. Teman-teman seangkatan, Murni, Ria, Ela, Febri, Chriss, Sentot, yang senantiasa mendukung selama menjalani masa pendidikan.

12. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan

13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu untuk semua dukungan dan bantuannya selama masa pendidikan.

Penulis juga memohon maaf sebesar-besarnya jika selama masa pendidikan dan selama proses penyelesaian karya akhir ini ada hal-hal yang tidak berkenan baik melalui kata, sikap dan perbuatan. Semoga Tuhan senantiasa menyertai dan memberkati segenap langkah kehidupan kita semua.

Akhir kata, penulis berharap semoga karya ini dapat bermanfaat untuk pengembangan ilmu di bagian Gizi Klinik.

Penulis,

Patricia Fergie Claudia Halim Puteri

ABSTRAK

Latar belakang : Obesitas telah menjadi epidemi baru di seluruh dunia dan merupakan masalah ekonomi dan kesehatan di negara maju. Penelitian ini bertujuan menilai pengaruh pemberian kapsul kakao terhadap *dyslipidemia* pada subjek laki-laki obes berdasarkan *High Sensitive C- Reactive Protein* and *sdLDL* direrekrut 36 subjek laki-laki sehat berumur >25 - 55 tahun, lingkar perut ≥ 90 cm. Subjek dibagi atas 2 kelompok secara acak untuk mendapatkan perlakuan selama 8 minggu yaitu: 18 subyek menerima kapsul kakao 6 gram/hari, sedangkan 18 subjek lainnya menerima kapsul plasebo. Kedua kelompok diberikan diet restriksi 15% kebutuhan energi dengan lemak < 25% dari total energi, tidak ada perubahan aktivitas.

Hasil : Penelitian menunjukkan bahwa setelah delapan minggu, tidak ada perubahan bermakna kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida pada kedua kelompok ($p > 0,05$). Kadar HDL tidak ada perubahan bermakna ($p= 0,828$), begitu pun pada kelompok plasebo ($p= 0,214$). Terdapat perubahan bermakna pada kadar *hs-CRP* pada kelompok kakao ($p= 0,007$) tetapi tidak ada perubahan bermakna kadar *sdLDL* pada kedua kelompok ($p= 0,420$).

Kesimpulan : Pemberian kapsul kakao 6 gram/ hari selama 8 minggu berturut – turut memberikan hasil signifikan untuk penurunan *High Sensitive C-Reactive Protein* dan *sdLDL* namun tidak memberikan efek yang signifikan.

Kata kunci : obesitas, dislipidemia, kakao

ABSTRACT

Background : Obesity has become a new epidemic throughout the world and is an economic and health problem in developed countries. This study aimed to examine the effect of cocoa supplement on atherogenic dyslipidemia in central obesity male subjects by assessing the change of levels of *High Sensitive C- Reactive Protein* and *sdLDL*.

Methods : The research used the Double Blind Clinical Trial by recruiting 36 male subjects, aged between >25 years and 55 years, with the abdominal circumference of > 90 cm. The subjects were divided randomly into two groups, and were treated for 8 weeks. 18 subjects received 6 gram of cocoa capsuls/day, and the other 18 subjects received placebo capsuls. Both groups had a 15% energy restrictions and fat < 25% of the total energy, without any change in activities.

Result : The study results indicated that after 8 weeks, there was no changes in the total cholesterol, LDL and triglysecides levels in both groups ($p>0.05$), HDL level was no change only in cocoa group ($p=0.828$), no change in placebo group ($p=0.214$). *hs-CRP* level showed significant changes in cacao groups ($p = 0,007$), while no changes *sdLDL* level in both group ($p=0.420$).

Keywords: obesity, dyslipidemia, cacao

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Pengajuan	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan	iv
Prakata.....	v
Abstrak.....	viii
Daftar Isi.....	ix
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Daftar Singkatan	xv
 BAB I Pendahuluan	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
E. Hipotesis Penelitian	6
 BAB II Tinjauan Pustaka	
A. Dislipidemia.....	7
B. Kakao	10
C. High sensitive C-Reaktif Protein	17
D. Small dense LDL.....	19

BAB III Kerangka Teori dan Kerangka Konsep	
A. Kerangka Teori	21
B. Kerangka Konsep	22
BAB IV Metode Penelitian	
A. Rancangan Penelitian.....	23
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	23
C. Populasi dan Sampel Penelitian	23
D. Instrumen Penelitian	25
E. Metode Pengumpulan Data	26
F. Variabel Penelitian	27
G. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	28
H. Pengolahan dan Analisis Data.....	29
I. Persetujuan Etika Penelitian dan Tindakan Medik	30
J. Alur Penelitian	31
BAB V Hasil Penelitian	
A. Gambaran Umum Sampel	32
B. Karakteristik Sampel Penelitian	35
C. Hasil Pengukuran Antropometri dan Pemeriksaan Komposisi Tubuh pada Seluruh Sampel Penelitian	36
D. Hasil Pemeriksaan Biokimia Darah pada Seluruh Sampel Penelitian	43
E. Hasil Pemeriksaan Biomarker dengan menggunakan ELISA pada Seluruh Sampel Penelitian	45
F. Hasil Perhitungan Food Recall dan Komposisi Diet pada Seluruh Sampel Penelitian	46
G. Perubahan Aktivitas Fisik selama Penelitian pada Seluruh Sampel Penelitian	49
BAB VI Pembahasan	
1. Karakteristik Umum Subyek Penelitian, Aterogenik, dan Nonaterogenik.....	50

2. Pengaruh Pemberian Kapsul Kakao terhadap Antropometri dan Komposisi Tubuh pada Obesitas Sentral dengan Dislipidemia.....	50
3. Pengaruh Pemberian Kapsul Kakao terhadap Hasil Pemeriksaan Biokimia Darah pada Obesitas Sentral dengan Dislipidemia	52
4. Pengaruh Pemberian Kapsul Kakao terhadap Hasil Pemeriksaan Biomarker dengan menggunakan ELISA pada Obesitas Sentral dengan Dislipidemia.....	53
5. Pengaruh Pemberian Kapsul Kakao terhadap Antropometri dan Komposisi Tubuh pada Obesitas Sentral dengan Dislipidemia Aterogenik	54
6. Hal-hal yang Berpengaruh terhadap Hasil Penelitian	56
BAB VII Kesimpulan dan Saran	
A. Kesimpulan	58
B. Saran	58
Daftar Pustaka	59
Lampiran	64

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Mekanisme Dislipidemia Aterogenik	10
2. Peran flavonoid terhadap proteksi vascular	14
3. Mekanisme CRP sebagai marker inflamasi aterosklerosis	18
4. Kerangka Teori	21
5. Kerangka Konsep	22
6. Alur Penelitian	32
7. Alur Hasil Penelitian	34

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Potential diagnostic markers of atherogenic dislipidemia	10
2. Karakteristik Subyek Penelitian Aterogenik dan Nonaterogenik pada Kelompok Kakao dan Plasebo	35
3. Hasil Pengukuran LP dan BBA Kelompok Kakao dan Plasebo	37
4. Hasil Pengukuran IMT dan LLA Kelompok Kakao dan Plasebo	38
5. Hasil Pemeriksaan Persentase Lemak dan Persentase Air Kelompok Kakao dan Plasebo	38
6. Hasil Pemeriksaan Massa Otot dan Rating Fisik Kelompok Kakao dan Plasebo	39
7. Hasil Pemeriksaan BMR dan Usia Metabolik Kelompok Kakao dan Plasebo	40
8. Hasil Pemeriksaan Massa Tulang dan Visceral Fat Index Kelompok Kakao dan Plasebo	42
9. Hasil Pemeriksaan Gula Darah Puasa dan Kolesterol Total Kelompok Kakao dan Plasebo	43
10. Hasil Pemeriksaan HDL dan Rasio Kolesterol Total terhadap HDL Kelompok Kakao dan Plasebo	44
11. Hasil Pemeriksaan TG dan LDL Kelompok Kakao dan Plasebo	45
12. Hasil Pemeriksaan Apo B dan sdLDL Kelompok Kakao dan Plasebo	46
13. Hasil Perhitungan Food Recall 2 x 24 Jam pada Awal, Pertengahan, dan Akhir Penelitian pada Seluruh Subyek Dislipidemia	47
14. Hasil Perhitungan Komposisi Diet pada Awal, Pertengahan, dan Akhir Penelitian pada seluruh Subyek Dislipidemia	48

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	
2. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Subyek Penelitian	
3. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	
4. Form Data Subyek Penelitian	
5. Komposisi Kapsul Kakao	
6. <i>Result of Analysis</i> Profil Asam Lemak Kapsul Kakao	
7. Laporan Hasil Analisis Kandungan Polifenol Kakao	
8. Ringkasan Prosedur Pemeriksaan dengan menggunakan ELISA	
9. Dokumentasi Kegiatan Penelitian	

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
AACE	American Association of Clinical Endocrinologist
ALB	Asam Lemak Bebas
Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
Apo E	Apolipoprotein E
BBA	Berat Badan Aktual
BBIHP	Balai Besar Industri Hasil Perkebunan
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis
BMR	Basal Metabolic Rate
CAD	Coronary Artery Disease
CETP	Cholesteryl Ester Transfer Protein
CHD	Coronary Heart Disease
CRP	C-Reactive Protein
DKK	Dan kawan - kawan
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FR	Food Recall
GDP	Gula Darah Puasa
HDL	High Density Lipoprotein
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl Coenzim A
IDL	Intermediate Low Density Lipoprotein
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IMT	Indeks Massa Tubuh
KH	Karbohidrat
LDL	Low Density Lipoprotein
LLA	Lingkar Lengan Atas

LP	Lingkar Perut
LPL	Lipoprotein Lipase
MPO	Myeloperoksidase
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
MUFA	Monounsaturated Fatty Acid
NF K Beta	Nuclear Factor Kappa Beta
NO	Nitric Oxide
oxLDL	Oxidised Low Density Lipoprotein
PUFA	Poliunsaturated Fatty Acid
Risikesdas	Riset Kesehatan Dasar
RSPTN	Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri
sdLDL	Small Dense Low Density Lipoprotein
SPSS	Statistical Product and Service Solution
TG	Trigliserida
TNF Alfa	Tumour Necrosis Factor Alfa
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Penyakit kardiovaskular akibat aterosklerosis dinding pembuluh darah dan trombosis merupakan penyebab utama kematian di dunia. Entitas klinis utama dari penyakit tersebut adalah PJK, stroke iskemik, dan penyakit arteri perifer. Penyebab penyakit tersebut bersifat multifaktorial di mana sebagian diantaranya dapat dimodifikasi. Salah satu faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah dislipidemia. Terdapat hubungan yang kuat antara dislipidemia dan penyakit kardiovaskular yang relatif setara antara populasi Asia dan non-Asia di wilayah Asia Pasifik. Data di Indonesia berdasarkan Laporan Riskesdas Bidang Biomedis tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia atas dasar konsentrasi kolesterol total >200 mg/dL adalah 39,8%. Beberapa propinsi di Indonesia seperti Nangroe Aceh, Sumatra Barat, Bangka Belitung dan Kepulauan Riau mempunyai prevalensi dislipidemia $\geq 50\%$. Data prevalensi pada umumnya menggunakan data populasi negara barat atau negara di Asia. Mengingat hal di atas, tatalaksana dislipidemia harus dianggap sebagai bagian integral dari pencegahan penyakit kardiovaskular.^{5,6}

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida serta penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Dalam proses terjadinya aterosklerosis, dislipidemia memiliki peran yang penting dan sangat berkaitan satu dengan yang lain.^{5,6}

Obesitas sebagai masalah kesehatan masyarakat yang sekarang mengancam populasi dunia. Pada tahun 2014, ada lebih dari 1,9 miliar orang dewasa; yang usianya di atas 18 tahun kelebihan berat badan dan

lebih dari 600 juta mengalami obesitas. Ada sekitar 39% orang dewasa di atas 18 tahun kelebihan berat badan (38% adalah laki-laki dan 40% adalah perempuan) dan 13% mengalami obesitas. Sedangkan pada 2013, ada 42 juta anak di bawah usia lima tahun yang kelebihan berat badan dan obesitas. Obesitas mungkin merupakan asal penyakit kardiometabolik (misalnya hipertensi, diabetes tipe 2, dan dislipidemia) ⁴⁵

Pada penderita obesitas sebagian besar menderita dislipidemia dimana terjadi peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan trigliserida, peningkatan kadar low-density lipoprotein (LDL) dan penurunan kadar high-density lipoprotein (HDL). Kelebihan lemak visceral lebih berkaitan faktor resiko metabolik dan akan menyebabkan berbagai gangguan metabolisme lipoprotein yang dapat mengakibatkan dislipidemia aterogenik yang ditandai dengan lipid trigliserida serum yang tinggi, peningkatan small dense low-density lipoprotein (sdLDL), dan penurunan high density lipoprotein (HDL). Penurunan massa lemak berkorelasi dengan penurunan konsentrasi serum sitokin proinflamasi tersebut.⁵

Kakao mengandung flavanoid yang memiliki antioksidan khususnya sub klas flavan-3ol (flavanol) dan oligomer dari flavanol yaitu epikatekin dan katekin dan polimerik yang dikenal sebagai pro antosianidin (prosianidin), yang dapat mengurangi resiko penyakit aterosklerosis. Selain itu, flavanoid dapat menekan peradangan, dengan menghambat siklooksigenase-2, Bukti terbaru juga menunjukkan bahwa beberapa flavanol dapat menghambat atherogenesis dengan cara berinteraksi dengan beta-platelet faktor pertumbuhan. Efek menguntungkan lebih lanjut termasuk penurunan tekanan darah pada subyek hipertensi, peningkatan vasodilatasi fungsi endotel, serta penghambatan aktivasi dan fungsi platelet. Selain itu, coklat hitam tampaknya mengurangi konsentrasi C-reaktif protein untuk memodulasi dislipidemia aterogenik, mengurangi total kolesterol plasma, LDL kolesterol dan trigliserida. ^{9,10}

Beberapa bukti secara in vivo menunjukkan bahwa *cocoa powder* dosis 26 g/hari selama 12 minggu *meningkatkan resistensi LDL terhadap*

*oksidasi serta meningkatkan serum kolesterol HDL*¹¹. Demikian juga penelitian dengan memberikan minuman yang mengandung kakao teobromin 850 mg selama 4 minggu juga memberikan hasil yang sama¹². Pemberian intervensi 22 gram bubuk coklat dan 16 gram bubuk coklat selama 4 minggu dapat *meningkatkan HDL dan menurunkan LDL oksidasi*¹³. Konsumsi kakao powder 40 gr selama 4 minggu dapat secara signifikan *menurunkan oxLDL dan menaikkan HDL Kolesterol*¹⁴. Pemberian ekstrak cocoa 1,4 g selama 4 minggu menurunkan oxLDL¹⁹

Secara umum kandungan tepung kakao setiap 100 gram adalah 23.0 gram protein, 11.5 gram lemak, 23.1 gram karbohidrat, 26.9 gram serat, 7.7 gram mineral, 377 mg epicatechin, 135mg catechin, 158 mg procyanidin B2, 96.1 mg procyanidin C1, 2192 mg theobromine, dan 470 mg caffeine.¹¹ Kandungan flavonoid dalam kakao yang paling kuat efek anti inflamasinya adalah teobromin, yang dapat menekan TNF α dan IL-6¹⁵ Hal ini dapat dijelaskan bahwa kandungan phytofarma di cocoa powder dapat mempengaruhi konsentrasi HDL-kolesterol plasma. Telah dilaporkan bahwa peningkatan HDL mengarah ke penekanan oksidasi LDL dengan jalan 1) penghambatan kemotaksis monosit melalui monosit chemotactic protein-1, 2) hidrolisi lipid peroksida melalui paraoxonase, 3) transportasi kolesterol terbalik melalui lecithin-cholesterol acyltransferase, dan 4) penghambatan langsung aktivasi endotel vaskular melalui apolipoprotein A1. Mekanisme lainnya adalah sebagai anti inflamasi melalui penekanan terhadap tumor necrosis factor alfa, interleukin-6. Dari beberapa bukti diatas bahwa efek flavanoid dan theobromin kakao berpengaruh terhadap perubahan mediator inflamasi, bersama-sama sebagai antioksidan, anti platelet, dan efek positif vaskuler berperan dalam melawan dislipidemia atherogenik. Penelitian ini adalah lanjutan dari penelitian tentang kakao nonfermentasi dari Kabupaten Bantaeng yang diujicobakan pada binatang tikus dengan melihat efek perubahan kadar lemak darah dibandingkan dengan pemberian suspensi simvastatin

dimana hasil penurunan kolesterol binatang coba dengan kakao sebanding dengan pemberian suspensi simvastatin.^{12,16,18}

Demikian juga keterbatasan penelitian-penelitian sebelumnya dimana penelitian dilakukan hanya pada orang sehat tanpa obesitas ataupun menderita dislipidemia serta pemeriksaan laboratorium kolesterol total, HDL, LDL dan *hs-crp* dan *small dense* LDL tidak langsung, juga tanpa mengukur penanda inflamasi untuk melihat efek anti inflamasi dari flavanoid kakao.

Pada penelitian ini kami akan mengukur kadar *hs-crp* dan *small dense* LDL dengan metode ELISA, maka penelitian ini saya anggap penting dilakukan sehingga nantinya manfaat kakao dengan kandungan flavanoid dan alkaloidnya (theobromin) dapat direkomendasikan sebagai suplementasi bagi penderita obesitas sentral dengan dislipidemia atherogenik dan menurut sepengetahuan kami, sampai saat ini belum ada penelitian tentang pengaruh manfaat kakao terhadap penderita obesitas dengan dislipidemia atherogenik dengan melihat pertanda inflamasi *hs-crp* dan *small dense* LDL, yang dilakukan di Indonesia yang kami anggap sebagai nilai novel penelitian ini.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan efek yang bermakna dari pemberian kapsul kakao terhadap penurunan kadar *hs-crp*, pada laki-laki obese sentral dengan dislipidemia aterogenik, jika dibandingkan kelompok simvastatin?
2. Apakah terdapat perbedaan efek yang bermakna dari pemberian kapsul kakao terhadap penurunan *small dense* LDL, pada laki-laki obese sental dengan dislipidemia aterogenik, jika dibandingkan kelompok simvastatin?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian kapsul kakao terhadap perubahan kadar *hs-crp* dan *small dense* LDL pada obesitas sentral dengan dislipidemia aterogenik

2. Tujuan Khusus

- i. Mengukur kadar *hs-crp* dan *small dense* LDL sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok kakao dan simvastatin.
- ii. Membandingkan kadar *hs-crp* dan *small dense* LDL pada sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok kakao dan simvastatin.
- iii. Membandingkan selisih nilai kadar *hs-crp* dan *small dense* LDL pada masing-masing kelompok kakao dan simvastatin.

D. MANFAAT PENELITIAN

- i. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat terhadap pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian ini, baik peneliti sendiri, institusi tempat di laksanakannya penelitian ini (Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan jejaring), industri yang menghasilkan produk kakao untuk kesehatan dan subyek penelitian sebagai partisipan.
- ii. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian kapsul kakao terhadap dislipidemia aterogenik pada obesitas sentral dan memperkaya hasil-hasil penelitian tentang kakao yang sudah dilakukan sebelumnya.

- iii. Data hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang patomekanisme dan aspek biologi molekuler peranan kakao terhadap dislipidemia aterogenik pada obesitas sentral yang pada gilirannya akan membantu penatalaksanaan pasien dalam aplikasi klinis.

E. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis penelitian ini adalah :

- i. Ada perbedaan efek yang bermakna dari pemberian kapsul kakao terhadap penurunan kadar *hs-crp*, pada laki-laki dengan dislipidemia aterogenik, jika dibandingkan kelompok simvastatin.
- ii. Ada perbedaan efek yang bermakna dari pemberian kapsul kakao terhadap penurunan *small dense* LDL, pada laki-laki dengan dislipidemia aterogenik, jika dibandingkan kelompok simvastatin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dislipidemia

Dislipidemia aterogenik meliputi peningkatan konsentrasi trigliserida dan partikel LDL yang kecil padat serta menurunnya konsentrasi HDL. Trias lipid merupakan faktor resiko penyakit jantung koroner. Peningkatan trigliserida biasanya mewakili adanya lipoprotein remnan yang aterogenik selanjutnya beberapa bukti menunjukkan bahwa LDL yang kecil padat lebih aterogenik dibandingkan dengan ukuran LDL normal. Meskipun serum kolesterol HDL yang rendah merupakan faktor risiko independen, namun berasosiasi dengan faktor risiko yang lain.²⁵

Klasifikasi dislipidemia dapat dibagi berdasarkan penyebabnya. Dislipidemia primer adalah dislipidemia yang tidak diketahui sebabnya, dislipidemia sekunder adalah dislipidemia yang disebabkan penderita mempunyai penyakit dasar seperti sindrom nefrotik, diabetes melitus, hipotiroidisme. Selain itu dislipidemia dapat dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, *isolated* low HDL, dan dislipidemi campuran. Dislipidemia campuran adalah bentuk yang paling sering ditemukan. Keadaan dislipidemia diawali dengan ketidakmampuan penggabungan asam lemak bebas (ALB) dengan trigliserida oleh jaringan adiposa (esterifikasi tidak mencukupi). Akibatnya terjadi penurunan fatty acid trapping dan penyimpanan oleh jaringan adiposa. Resistensi insulin juga akan menurunkan penyimpanan ALB oleh adiposit. Kedua abnormalitas ini akan meningkatkan pengaliran lemak menuju ke hati. Akan tetapi beberapa studi menunjukkan bahwa metabolisme asam lemak di hati akan berkembang menjadi resistensi insulin.^{20,26}

Jaringan adiposa menghasilkan cholesteryl ester transfer protein (CETP) yang berperan dalam menentukan komposisi lipoprotein karena

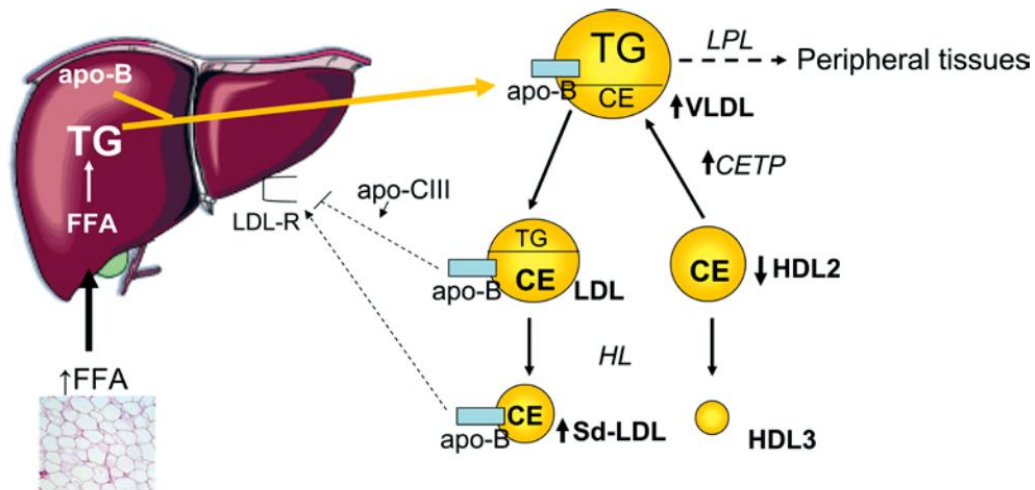
kapasitasnya dalam memediasi transfer kolesterol esters dari lipoprotein yang kaya cholesteryl ester dengan lipoprotein yang kaya trigliserida. Aktivitas lipolitik hormonal akan meningkatkan pelepasan ALB dalam sirkulasi, yang merupakan substrat hepatic untuk penggabungan trigliserida dan trigliserida yang kaya VLDL. Molekul VLDL yang kaya akan trigliserida akan terakumulasi. Ketika VLDL dilipolisis oleh LPL, dihasilkan sejumlah partikel LDL dengan perubahan Apo B. Partikel ini tidak berhasil berikatan dengan reseptor LDL secara efisien dan waktunya akan lebih lama dalam sirkulasi. CETP berperan dalam menukarkan kolesterol esters dengan trigliserida pada LDL dan HDL. LDL yang kaya akan trigliserida merupakan substrat yang baik bagi lipase hepatic yang akan membentuk LDL kecil padat (sdLDL) yang akan meningkatkan risiko kardiovaskular. Beberapa studi melaporkan sdLDL bersifat aterogenik karena menyebabkan penurunan LDL reseptor yang memediasi klirens, lebih mudah masuk ke dinding arteri sehingga cenderung berikatan dengan proteoglikan dinding arteri, dan mempunyai sensitivitas oksidasi yang tinggi.^{7,8,26}

Pertukaran lemak juga terjadi pada VLDL dan partikel HDL yang kaya trigliserida. HDL yang kaya akan trigliserida akan lebih mudah dikatabolisme. Komponen trigliserida akan dihidrolisis dan komponen protein Apo A akan berdisosiasi. Dengan demikian Apo A akan dengan segera di-klirens dalam sirkulasi oleh ginjal. Mekanisme ini berperan terhadap penurunan kadar HDL.²⁶

Pada dislipidemia, juga terjadi gangguan sinyal insulin yang meningkatkan lipolisis yaitu dari TG menjadi asam lemak bebas (FFA) di adiposit. FFA ini diangkut ke hati dan otot melalui darah. Mayoritas asam lemak bebas adalah re-esterifikasi ke TG yang bersama-sama dengan stabilisasi pasca-translasi dari apo B meningkatkan pengikatan dan sekresi partikel VLDL. Produksi VLDL selanjutnya, dengan konsentrasi glukosa plasma meningkat. Dua jenis VLDL disintesis oleh liver- VLDL-1, TG tinggi, VLDL, dan VLDL-2, yang lebih kecil VLDL, TG. Terutama,

kelebihan produksi VLDL-1 di hati terlihat pada pasien dengan dislipidemia aterogenik, resistensi insulin dan diabetes tipe 2. Peningkatan sekresi VLDL-1 menyebabkan peningkatan produksi sdLDL dan penurunan HDL; Meskipun semua LDL dilaporkan sebagai aterogenik tapi sdLDLs lebih aterogenik dan berfungsi sebagai prediktor risiko kardiovaskular daripada LDL-C. Kenaikan sdLDL ketika tingkat TG yang > 1,5 mmol / L. Karena partikel-partikel ini memiliki afinitas yang lebih rendah untuk LDL-reseptor pada hepatosit, ada penurunan penyerapan dan kliren sdLDL, yang mengarah ke peningkatan dalam sirkulasi sistemik.²⁰

Selain sdLDL, LDL teroksidasi juga memainkan peran penting dalam dislipidemia. Menurut Li D.et al.2000, Aktivasi endotel atau disfungsi secara luas dianggap sebagai kejadian paling awal pada aterosklerosis. Ox-LDL diketahui meningkatkan ekspresi gen pro-inflamasi, yang menyebabkan perekrutan monosit ke dinding pembuluh darah dan disfungsi sel endotel vaskular. Oleh Mehta J.L.et al.2000 menyebutkan ini bersifat sitotoksik terhadap sel endotel melalui pembentukan radikal bebas dan mengganggu ekspresi gen nitrat oksida sintase dan aktivitasnya. Ox-LDL memicu aktivasi jalur sinyal inflamasi, seperti CD40 / CD40L, dan meningkatkan ekspresi gen dan aktivitas metaloproteinase matriks (MMP-1 dan -3) pada sel endotel. Selengkapnya dislipidemia aterogenik digambarkan sebagai berikut:



Gambar 1. Mekanisme Dislipidemia Aterogenik (Grundy SM.2002)

Markers	Atherogenic effect	References
Triglycerides (TG)	TG < 150 mg/dl associated with lower CHD risk independent of LDL-C level	[28]
Apolipoprotein B	Gives direct measurement of the number of atherogenic particles including VLDL, IDL, and LDL	[37,38]
Apolipoprotein A-1 (Apo A-1)	Reflects the total number of antiatherogenic HDL particle	[36]
Apo B/Apo-A1 ratio	The ratio is better estimate of CVD risk than either alone	[36]
Lipoprotein (a) [Lp (a)]	A strong and positive association with genetically elevated Lp (a) levels and MI	[39]
Lipoprotein-associated phospholipase A ₂ (Lp-PLA ₂)	Plasma levels and activity of Lp-PLA ₂ has positive correlation with CVD risk darapladib and varespladib are two Lp-PLA ₂ inhibitors	[40]
C-reactive protein (CRP)	Elevated CRP levels predictive of the development of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes CRP increases LDL uptake into macrophages and enhances the ability of macrophages to form foam cells	[41]

TG: Triglycerides, CHD: Coronary heart disease, VLDL: Very low-density lipoproteins, LDL: Low-density lipoproteins, HDL: High-density lipoprotein, CVD: Cardiovascular disease, Lp-PLA₂: Lipoprotein-associated phospholipase A₂, CRP: C-reactive protein, IDL: Intermediate lipoprotein, MI: Myocardial infarction

Tabel 1. Potential diagnostic markers of atherogenic dislipidemia (Kolovou GD, et al.2005)

B. Kakao

Kakao merupakan sumber polifenol dalam makanan manusia. Saat ini kakao menjadi komponen makanan yang dikonsumsi secara luas dengan meningkatnya permintaan di seluruh dunia. Ketertarikan terhadap aktivitas biologis dari polifenol kakao terus meningkat sejak penelitian awal yang memberikan hasil positif antara konsumsi polifenol kakao dan manfaat kesehatan. Kakao mempunyai kandungan flavanol yang tertinggi

dari semua makanan dan memberikan kontribusi penting terhadap asupan total flavonoid dalam makanan. Beberapa penelitian melaporkan hubungan terbalik antara asupan kakao dan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Sejumlah meta-analisis terbaru memperlihatkan bukti penting bahwa konsumsi kakao mempengaruhi faktor risiko seperti tekanan darah, resistensi insulin, profil lipid, dan flow-mediated vaskular dilatation.²⁸

Penelitian-penelitian lain menunjukkan bahwa flavanol dalam kakao dapat mempengaruhi level lemak darah dengan menurunkan LDL, meningkatkan HDL, dan menghambat produksi oxLDL yang merupakan salah satu faktor terpenting untuk terjadinya aterosklerosis. Dilaporkan juga bahwa asupan polifenol dalam kakao mempunyai efek positif terhadap inflamasi, resistensi insulin, dan fungsi endotel.¹⁵

Perkembangan terakhir menunjukkan bahwa mediator-mediator inflamasi memainkan peranan penting dalam patologi aterosklerosis, dimulai dari fase awal rekrutmen leukosit, dan diakhiri dengan ruptur plak aterosklerotik. Dengan demikian, aterosklerosis dan patologi kardiovaskular yang diakibatkannya telah diketahui dan diperlakukan sebagai penyakit inflamasi. Peranan polifenol dalam memodulasi inflamasi dan bagaimana kontribusinya dalam mengurangi risiko kardiovaskular telah dibahas dalam beberapa penelitian.

Aktifitas Antioksidan Kakao

Antioksidan adalah bahan tambahan yang digunakan untuk melindungi komponen-komponen makanan yang bersifat tidak jenuh (mempunyai ikatan rangkap), terutama lemak dan minyak. Meskipun demikian antioksidan dapat pula digunakan untuk melindungi komponen lain seperti vitamin dan pigmen, yang juga banyak mengandung ikatan rangkap di dalam strukturnya. Mekanisme kerja antioksidan secara umum adalah menghambat oksidasi lemak. Oksidasi lemak terdiri atas tiga tahap utama yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi. Flavonoid dapat bekerja

sebagai antioksidan untuk melindungi stres oksidatif sel. Mekanisme kerja flavonoid yang berhubungan pada efek penyakit yang dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan antara lain, (1) Efek antiaterosklerosis. Sifat antioksidan flavonoid berpengaruh pada system vaskular. Radikal oksigen dapat mengoksidasi LDL, yang menyebabkan kerusakan dinding sel endotel dan berubah menjadi aterosklerosis, (2) Antiinflamasi. Siklooksigenase dan liposigenase memegang peran penting dalam mediator inflamasi. Efek protektif kakao pada proses inflamasi penyakit kardiovaskular telah dipikirkan pada beberapa uji klinis pada manusia dan sejumlah uji in vitro dalam rangka mengungkap mekanisme dan mengidentifikasi agen yang bertanggung jawab terhadap efek antiinflamasi yang bersifat kardioprotektif dari kakao. Dalam hal ini polifenol telah diajukan sebagai mediator antiinflamasi utama dari kakao.²⁸

Flavonoid menghentikan tahap awal reaksi dengan melepaskan satu atom hidrogen kemudian berikatan dengan satu radikal bebas. Selanjutnya dengan mekanisme seperti itu, radikal peroksi dapat dihancurkan atau distabilkan dengan resonansi dari gugus hidroksil yang membuat energi aktivasinya berkurang. Polifenol dalam kakao berkontribusi sekitar 12% - 18% dari berat kering. Dilaporkan bahwa katekin, antosianin, dan proantosianidin masing-masing menyusun 37%, 4%, dan 58% dari polifenol kakao. Flavanol merupakan kelas terpenting dari polifenol kakao yang dipresentasikan oleh monomer (isomer positif dan negatif dari katekin, epikatekin dan derivatnya). Asam fenol, flavanol dan glikosidanya, beberapa stilbenes, fenol, dan isokumarin juga didapatkan dalam jumlah sedikit. Cyanidin-3-alpha-arabinoside dan cyanidin-3-beta-D-galactoside dilaporkan merupakan antosianin utama dari kakao. Epikatekin merupakan 35% dari kandungan fenol total kakao, sedangkan katekin lain didapatkan dalam jumlah lebih sedikit. Dimers (B1, B2, B3, B4, dan B5), trimers (C1), dan oligomers (tetramer D) dari flavanol merepresentasikan polimer utama dari kakao, yaitu prosianidin.

Aktivitas antioksidan polifenol kakao menjadi kekuatan yang ampuh dari cokelat untuk menghalangi reaksi oksidasi kolesterol jahat (LDL), yang menyebabkan darah bisa mengental. Selanjutnya dapat mencegah pengendapan lemak pada dinding pembuluh darah. Peranan polifenol sebagai antioksidan dapat menghalangi terjadinya tahapan inisiasi penyempitan pembuluh darah atau aterosklerosis. Pada akhirnya dapat mengurangi risiko serangan jantung koroner dan stroke.

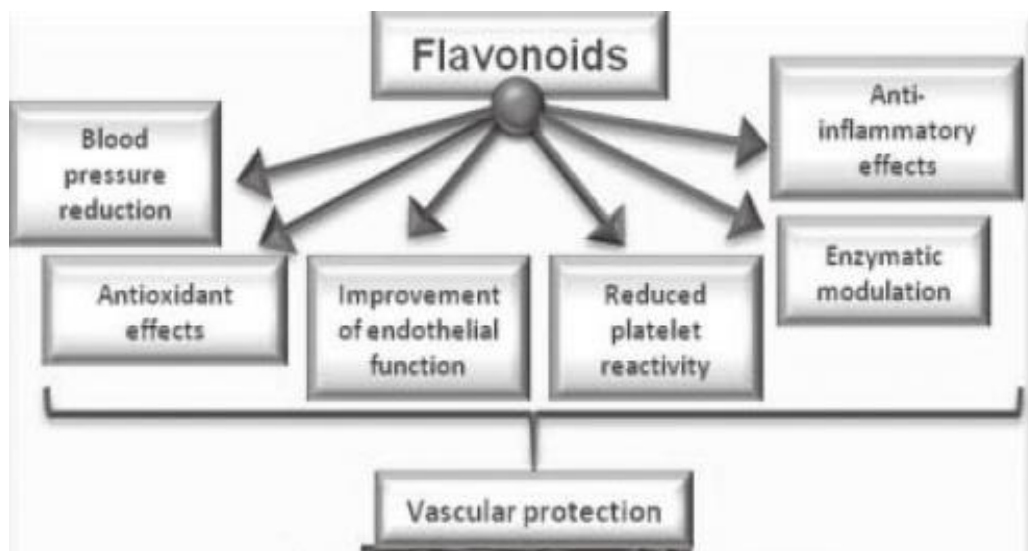
Hasil penelitian *in vitro* Carl Keen di Universitas California mendapatkan bahwa flavonoid kakao memiliki kekuatan sebagai antioksidan untuk mencegah reaksi berantai radikal bebas yang dapat menyebabkan kanker.

Kandungan polifenol dalam kakao sangat bervariasi bergantung pada varietas dan asal tanamannya. Perlu diingat pula bahwa biji kakao mengalami beberapa langkah proses primer dan sekunder yang menyebabkan ratio dan jenis polifenol yang didapatkan pada biji kakao berbeda dengan yang didapatkan pada produk akhir. Misalnya proses fermentasi dan alkalisasi akan mengurangi kandungan polifenol yang berakibat menurunnya aktivitas antioksidan dalam kakao.²⁸

Selain produk olahan akhir, terdapat pula produk setengah jadi seperti minuman kakao, pasta kakao, dan bubuk kakao. Dalam penelitian ini digunakan bubuk kakao nonfermentasi seberat 1 gram perkapsul dengan kandungan sebagai berikut: asam laurat 0,0095%, asam palmitat 5,2552%, asam stearat 7,9759%, omega 3 (asam linolenat) 0,0369%, omega 6 (asam linoleat) 0,6028%, omega 9 (asam oleat) 6,9806%, lemak tak jenuh (7,6755%), lemak jenuh 13,6513%, MUFA 7,0358%, PUFA (0,6397%), lemak total 21,33%, polifenol 8,59% dan teobromin 7,42%.²⁹

Sebelumnya telah dilakukan penelitian pada hewan coba dengan memberikan pasta coklat atau kakao, hewan uji tersebut diberikan makanan tinggi kalori sebelumnya selama beberapa minggu dan kemudian diberikan pasta kakao dengan tinggi polifenol, hasil penelitian menunjukkan pemberian polifenol dapat menurunkan berat badan hewan

uji. Penelitian berikutnya dengan memberikan pasta coklat atau kakao pada hewan uji obes dan hasilnya menunjukkan pasta coklat yang diberikan dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida.^{18,30} Berdasarkan hasil penelitian tersebut dan mengingat kandungan polifenol pada coklat yang berperan sebagai antioksidan, maka coklat atau kakao diformulasikan sebagai bubuk kakao dalam kemasan kapsul untuk dilakukan uji klinis pada laki-laki obese sentral dengan menilai beberapa biomarker.



Gambar 2. Peran flavonoid terhadap proteksi vaskular vascular (Grassi D et al.2010)

Penelitian secara in vitro dan in vivo yang dilakukan oleh Kattenberg et al, 2000 menunjukkan bahwa polifenol biji kakao memiliki antioksidan yang mampu menekan hidrogen peroksida dan anion superoksida, melindungi lemak dari kerusakan oksidasi, bertindak sebagai antiulserik, antimikrobia, antikarsinogenik, antimutagenik, menghambat pertumbuhan tumor dan kanker, dan mengurangi penyakit-penyakit karena oksidasi low density lipoprotein (LDL).

Berdasarkan percobaan kromatografi, Kim and Keeney (1983) dalam Misnawi (2003) dapat diidentifikasi dan diperkirakan konsentrasi polifenol utama dalam kakao Forastero. Delapan senyawa dalam tiga

fraksi utama yaitu katekin, leukosianidin dan antosianin telah teridentifikasi; fraksi lain yang bergerak sangat lambat dalam kromatografi kertas diduga sebagai tannin kompleks.

Kakao dan dislipidemia

Kakao merupakan produk makanan yang mengandung flavanoid yang merupakan salah satu sumber antioksidan khususnya sub kelas flavan-3ol (flavanol) dan oligomer dari flavanol yaitu epikatekin dan katekin dan polimerik yang dikenal sebagai pro antosianidin (proisianidin), yang mampu mengurangi resiko penyakit aterosklerosis.¹⁴ Polifenol kakao mempunyai konsentrasi tinggi dalam bentuk flavanol, dengan efek antioksidan yang menguntungkan. Dan flavanoid dikenal dapat menekan peradangan, dengan menghambat siklooksigenase-2. Bukti terbaru menunjukkan bahwa flavanol dapat menghambat aterogenesis dengan cara berinteraksi dengan beta-platelet faktor pertumbuhan. Efek menguntungkan lebih lanjut termasuk penurunan tekanan darah pada subyek hipertensi, peningkatan vasodilatasi fungsi endotel, serta penghambatan aktivasi dan fungsi platelet. Selain itu, kakao dapat mengurangi konsentrasi C-reaktif protein untuk memodulasi dislipidemia, mengurangi total kolesterol plasma, LDL kolesterol dan trigliserida^{6,14}

Pada penelitian acak terkontrol kandungan flavonoid dalam kakao sebanyak 1 gr/kg BB dapat memperbaiki disfungsi endotel, menurunkan marker inflamasi seperti *hs-CRP*, menurunkan tekanan darah, dan resistensi insulin.³⁰ Pada pasien dengan akut dan kronik disfungsi endotel, pemberian kakao 450 mg dapat memperlambat inisiasi untuk hemodialisis dan meningkatkan fungsi vaskular.³⁰

Konsentrasi polifenol dalam partikel LDL telah terbukti menurunkan kerentanan LDL. Selain itu kandungan catechin dan quercetin dari kakao dapat membentuk ikatan glikosidik pada partikel LDL juga mengikat apolipoprotein B. Hasil beberapa penelitian menunjukkan

cocoa powder dapat masuk ke permukaan partikel LDL dan meningkatkan resistensi LDL terhadap oksidasi dengan cara berikatan dengan radikal oksigen maupun chelating ion logam transisi.^{3,9}

Beberapa bukti secara *in vivo* menunjukkan bahwa cocoa powder dosis 26 g/hari selama 12 minggu meningkatkan resistensi LDL terhadap oksidasi serta meningkatkan serum kolesterol HDL.³ Demikian juga penelitian dengan memberikan minuman yang mengandung kakao teobromin 850 mg selama 4 minggu juga memberikan hasil yang sama.⁹ Pemberian intervensi 22 gram bubuk coklat dan 16 gram bubuk kakao selama 4 minggu dapat meningkatkan HDL dan menurunkan LDL oksidasi.¹⁸ Konsumsi bubuk kakao 40 gr selama 4 minggu dapat secara signifikan menurunkan oxLDL dan menaikkan HDL Kolesterol.¹⁹ Pemberian ekstrak kakao 1,4 g selama 4 minggu menurunkan oxLDL.⁸

Secara umum kandungan kakao setiap 100 gram adalah 23.0 gram protein, 11.5 gram lemak, 23.1 gram karbohidrat, 26.9 gram serat, 7.7 gram mineral, 377 mg epicatechin, 135mg catechin, 158 mg procyanidin B2, 96.1 mg procyanidin C1, 2192 mg theobromine, dan 470 mg caffeine.³ Kandungan flavonoid dalam kakao yang paling kuat efek anti inflamasinya adalah teobromin, yang dapat menekan TNF α dan IL-6.⁷

Hal ini dapat dijelaskan bahwa kandungan phytofarma di cocoa powder dapat mempengaruhi konsentrasi HDL-kolesterol plasma. Telah dilaporkan bahwa peningkatan HDL mengarah ke penekanan *small dense* LDL dengan jalan 1) penghambatan kemotaksis monosit melalui monosit chemotactic protein-1, 2) hidrolisis lipid peroksida melalui paraoxonase, 3) transportasi kolesterol terbalik melalui lecithin-cholesterol acyltransferase, dan 4) penghambatan langsung aktivasi endotel vaskular melalui apolipoprotein A1.⁹ Mekanisme lainnya adalah sebagai anti inflamasi melalui penekanan terhadap tumor necrosis factor alfa dan interleukin-6.²¹ Dari beberapa bukti diatas bahwa efek flavanoid dan theobromin kakao berpengaruh terhadap perubahan mediator inflamasi, bersama-

sama sebagai antioksidan, anti platelet, dan efek positif vaskuler berperan dalam melawan dislipidemia aterogenik.¹¹

C. High Sensitive C-Reaktif Protein (hs-CRP)

High sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan suatu alfa-globulin yang dikenal sebagai protein fase akut pertama yang ditemukan dan kadarnya akan meningkat dalam 6 jam pada inflamasi akut serta kerusakan jaringan. hs-CRP diproduksi oleh sel hepatosit hati sebagai respons terhadap sitokin terutama *interleukin-6 (IL-6)*, *interleukin-1 (IL-1)*, dan *Tumor Necrosis Factor α (TNF - α)* yang dihasilkan oleh makrofag. Kadar hs-CRP dalam plasma dapat meningkat dua kali lipat sekurang-kurangnya setiap 8 jam dan mencapai puncaknya setelah kira-kira 50 jam. Setelah diberi pengobatan yang efektif dan rangsangan inflamasi hilang, maka kadarnya akan turun 5–7 jam waktu paruh plasma.⁷

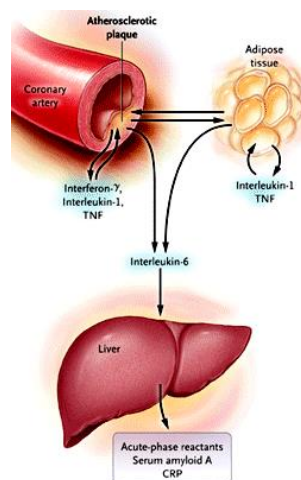
Pada PJK terjadi respon inflamasi sistemik. Peradangan ini berkaitan dengan aterosklerosis yang dimana akan menimbulkan respon imun tubuh. Peningkatan kadar petanda inflamasi sirkulasi seperti CRP, *soluble-ICAM-1*, IL-6, dan IL-1 biasanya menyertai PJK. Peningkatan tersebut berkorelasi dengan prevalensi tingginya nekrosis miokard, reperfusi kerusakan iskemia.⁴⁰ Dari empat tanda peradangan hs-CRP, serum amiloid A, interleukin-6, dan *soluble-ICAM-1* didapatkan bahwa hs-CRP adalah prediktor yang paling signifikan dari risiko kejadian kardiovaskular. Peningkatan marker inflamasi mencerminkan adanya respon fase akut.³⁹

Penelitian epidemiologi menunjukkan kadar beberapa marker inflamasi dalam plasma meningkat beberapa tahun sebelum timbulnya manifestasi PJK.⁴⁰ Kadar CRP pada PJK berkorelasi dengan luasnya kerusakan jaringan dan juga terlibat dalam "*causa pathway*" penyakit. Berbagai riset menyatakan bahwa inflamasi merupakan bagian integral

dari PJK. hs-CRP berinteraksi dengan pembuluh darah atau miokard yang rusak dan menunjang proses inflamasi. Protein ini diproduksi di dalam hati. Pada keadaan inflamasi akut hs-CRP dapat meningkat sampai 100 mg/L dan akan menurun pada inflamasi kronis.³⁹

Pada penelitian yang dilakukan pada kelompok kasus maupun kontrol yang berjumlah 76, berusia antara 35 sampai dengan 80 tahun. Kedua kelompok diukur kadar fibrinogen dan hs-CRP. Kadar hs-CRP pada kelompok kasus berbeda bermakna dibanding kelompok kontrol. Sensitivitas tinggi *hs-CRP* merupakan indikator yang sensitif peradangan, yang berkaitan erat dengan kemajuan pembentukan plak.⁴⁰

Dalam penelitian yang mencari hubungan antara serum CRP dengan penyakit jantung koroner secara angiografi terhadap 450 individu. Secara bermakna kadar CRP dengan PJK lebih tinggi daripada kontrol (2,14 mg/L dibanding 1,45 mg/L) dan hubungan tersebut menandakan adanya proses inflamasi pada PJK. Dalam memprediksi risiko kardiovaskular *hs-CRP* dapat mendeteksi kadar kuantitatif *CRP* dalam serum manusia < 1 mg/L.⁴⁴



Gambar 3. Mekanisme CRP sebagai marker inflamasi pada aterosklerosis (Goran K Hansson, 2013)

AHA / CDC merekomendasikan hs-CRP oleh karena:⁴³

- hs-CRP adalah indikator global kejadian kardiovaskular di masa depan pada orang dewasa tanpa riwayat penyakit kardiovaskuler sebelumnya
 - hs-CRP dapat menilai risiko dan hasil terapi dalam pencegahan penyakit kardiovaskular
 - hs-CRP bermanfaat sebagai marker independen untuk mengevaluasi kemungkinan kejadian kardiovaskular berulang, seperti infark miokard atau restenosis, setelah intervensi koroner perkutan.
- AHA/CDC membagi nilai cut off kadar hs-CRP berdasarkan resiko kejadian kardiovaskular yaitu :⁴³
- hs-CRP < 1,0 mg/L risiko terkena PJK rendah (*low risk*)
 - hs-CRP 1,0 - 3,0 mg/L risiko terkena PJK sedang (*intermediate risk*)
 - hs-CRP > 3,0 mg/L (< 10 mg/L) risiko terkena PJK tinggi (*high risk*)

D. *Small dense* LDL (sdLDL)

Proses inti terjadinya plak aterosklerotik jika lipid terakumulasi oleh sel busa pada arteri. LDL yang telah teroksidasi bersifat sangat aterogenik dan juga memiliki sifat proinflamasi dan rentan terhadap agregasi yang akan meningkatkan aterogenisitasnya. *Small dense LDL* diperkirakan lebih aterogenik dibandingkan dengan LDL karena lebih mudah mengalami modifikasi oksidatif dan lebih mudah masuk ke ruang subendotelial dan terperangkap oleh proteoglikan. Partikel sdLDL dihasilkan ketika terjadi kelebihan trigliserida pada VLDL ditukar dengan kolesterol ester pada LDL oleh CETP, menghasilkan LDL kaya trigliserida, yang kemudian mengalami lipolisis oleh enzim lipase hepatic menjadi partikel LDL yang lebih kecil dan lebih padat.³⁶

Small dense LDL telah dihubungkan sebagai faktor risiko kardiovaskuler dan prevalensi sindrom metabolik pada laki-laki Korea³⁶. Peneliti juga menyimpulkan meskipun trigliserida adalah prediktor terbaik menentukan ukuran LDL, tetapi sdLDL adalah cara

terbaik untuk mendeteksi LDL fenotipe B (ukuran partikel LDL kecil padat) pada pasien DM tipe 2.³⁷

Ukuran partikel LDL dapat diperkirakan berdasarkan rasio kolesterol LDL/ApoB. Pada 214 laki-laki Jepang yang mendapatkan terapi statin dan didapatkan sdLDL yang lebih rendah pada pasien dengan trigliserida serum ≥ 150 mg/dL dan kolesterol HDL serum < 40 mg/dL dibandingkan dengan pasien dengan trigliserida serum < 150 mg/dL dan kolesterol HDL serum ≥ 40 mg/dL³⁸.

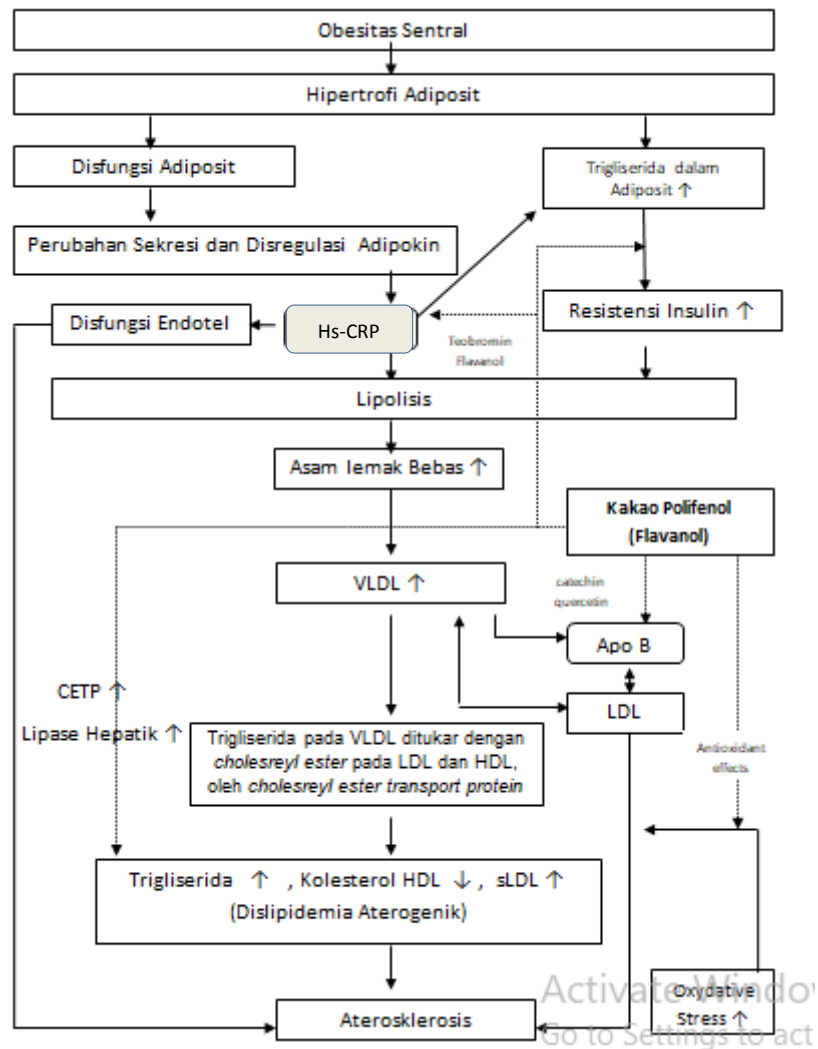
Austin *et al* melaporkan PJK meningkat 3 kali lipat pada orang dengan yang mempunyai *small dense* LDL fenotipe B. Griffin *et al* menemukan risiko untuk menjadi PJK meningkat 4–7 kali bila LDL (BJ 1,044 – 1,060) melebihi 100 mg/dL.³⁷

Pada penelitian prospektif mengenai kardiovaskuler, subyek laki-laki dengan peningkatan serum apo B dan *small dense* LDL menunjukkan risiko meningkat 5.9 kali dibandingkan pada laki-laki yang hanya mempunyai satu dari 3 faktor risiko. Subyek laki-laki dengan partikel LDL kecil (diameter $< 25,64$ nm) mempunyai risiko terkena PJK lebih besar dibandingkan subyek dengan partikel besar. Faktor tersebut tidak termasuk faktor risiko non lipid seperti diabetes melitus, riwayat keluarga PJK, peningkatan tekanan darah sistolik. Pembentukan *small dense* LDL berhubungan sangat erat dengan peningkatan trigliserida, tetapi tidak dengan kadar kolesterol. Peningkatan kadar serum trigliserida saat ini dianggap sebagai salah satu faktor risiko PJK.³⁶

BAB III

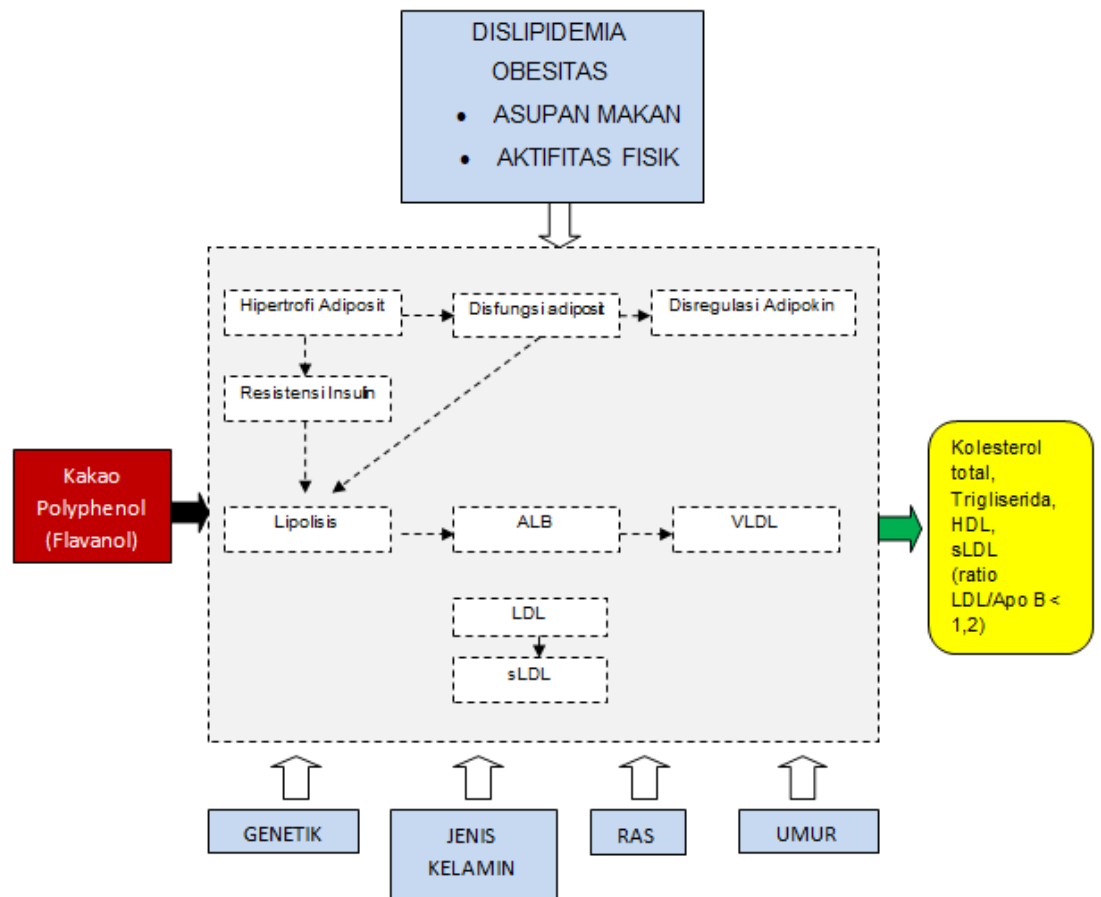
KERANGKA PENELITIAN

1. KERANGKA TEORI

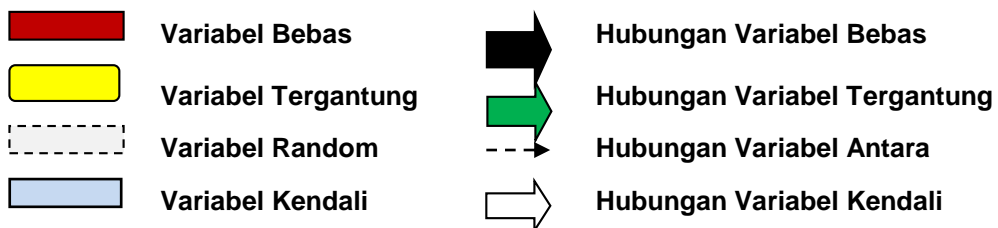


Gambar 4. Kerangka Teori

2. KERANGKA KONSEP



Keterangan:



BAB IV

METODE PENELITIAN

A. Disain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *Double Blind Randomized Clinical Trial*. Perlakuan berupa pemberian kapsul yang mengandung bubuk kakao 6 gram perhari pada kelompok intervensi dan kapsul placebo berisi laktosa 6 mg. Pemeriksaan kadar *hs-crp* dan *small dense LDL* dilakukan pada hari ke 0 dan hari ke 56.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Poli Gizi RSP Universitas Hasanuddin Makassar dan jejaring selama 8 minggu (2 bulan) atau jumlah sampel terpenuhi.

C. Populasi dan Sampling

1. Populasi Penelitian

Populasi terjangkau penelitian ini adalah laki-laki dengan dislipidemia.

2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah laki-laki, umur > 25-55 tahun, lingkaran perut ≥ 90 cm, yang diambil berdasarkan metode *consecutive sampling* selama periode penelitian, kemudian diberikan kapsul dengan warna dan berat yang sama. Untuk alokasi subyek pada kelompok intervensi dan kontrol dilakukan dengan randomisasi blok.

Kriteria Inklusi

1. Laki-laki
2. Umur 25 – 55 tahun

3. Dislipidemia

Kriteria Eksklusi

1. Penderita diabetes melitus, kadar gula puasa > 126 mg/dl
2. Alergi atau riwayat alergi terhadap kakao
3. Mengonsumsi obat atau suplemen penurun lipid atau kolesterol
4. Penderita sakit demam pada saat diperiksa $\geq 38^{\circ}$ C
5. Kebiasaan mengonsumsi alkohol
6. Kebiasaan/riwayat merokok

Kriteria DO

1. Subyek minta berhenti atau menolak melanjutkan penelitian
2. Subyek tidak terlacak
3. Kepatuhan subyek kurang dari 80% dalam mengonsumsi kapsul

3. Perkiraan Besar Sampel

Jumlah sampel yang dilibatkan dalam penelitian ini tiap kelompok berjumlah minimal 25 orang, berdasarkan rumus perbedaan rerata 2 variabel (Sastroasmoro, 2011):

$$n_1=n_2 = \frac{2 (Z_{\alpha}+ Z_{\beta}) S_B^2}{(\mu_1 - \mu_2)}$$

Berdasarkan rumus di atas diperoleh jumlah sampel sebagai berikut :

$$N = \frac{2 (1,96 + 1,28)(0,52)^2}{(0,35)}$$

$$N = 50$$

N = besar sampel kelompok perlakuan dan kontrol

SB= Simpang baku *hs-CRP*, sdLDL

Z_{α} = mean standar deviasi normal, digunakan 1,95 sesuai dengan kemaknaan 95%

Z_{β} = power test 90% (1,28)

μ_1 = mean kadar *hs-crp* dan *small dense* LDL sebelum intervensi

μ_2 = mean kadar *hs-crp* dan *small dense* LDL sesudah intervensi

$\mu_1 - \mu_2$ = perubahan klinis yang bermakna (10%) dari parameter *hs-crp* dan *small dense* LDL subyek kontrol pada penelitian pendahuluan (0,35).

D. Instrumen Pengumpulan Data

a. Pencatatan

Pada semua subyek dilakukan pencatatan nama, umur, jenis kelamin, alamat, pekerjaan, nomor telpon/HP dan kesediaan mengikuti penelitian. Data antropometri dikumpulkan sebelum dan sesudah intervensi. Selain itu dicatat pula data asupan makanan yang diperoleh dengan menggunakan metode recall 2 x 24 jam pada awal, pertengahan, dan sesudah intervensi. Data laboratorium dikumpulkan sebelum dan sesudah intervensi. Data sekunder diperoleh dengan melihat dan mencatat dari sumber lain yang berhubungan dengan penelitian.

b. Pengukuran

Pengukuran yang dilakukan adalah pengukuran antropometri yang mencakup Tinggi Badan (TB), Berat Badan (BB), dan Lingkar Perut (LP).

Pengukuran *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA) yang meliputi: % lemak, % air, massa otot, rating fisik, BMR, usia metabolik, massa tulang, dan visceral fat. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah: gula darah puasa, kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL, *hs-crp* dan *small dense* LDL.

E. Bahan dan Prosedur Pengumpulan Data

1. Pengukuran berat badan dengan timbangan digital dengan ketelitian 0.1 kg (merk Seca) dengan menggunakan pakaian yang tipis tanpa memakai sepatu
2. Pengukuran tinggi badan dengan mikrotoise dengan ketelitian 0,1 cm tanpa memakai sepatu dan aksesoris kepala
3. Lingkar perut diukur dengan menggunakan *waist watcher tape-measurement* di titik tengah antara costa terbawah dan crista iliaka.
4. Pengukuran *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA) dengan menggunakan alat TANITA model BC-541
5. Food Recall 2x24 jam dilakukan dengan cara mencatat seluruh asupan makanan dengan teknik wawancara selama 2 hari yang telah ditentukan. Lalu kandungan energi dan unsur-unsur nutrisi dicatat berdasarkan rata-rata.

Darah diambil dan dikumpulkan dalam 2 tabung vacutainer setelah subyek puasa 8 – 10 jam. Satu tabung untuk pemeriksaan gula darah dan profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan Trigliserida). Satu tabung lagi dengan EDTA menampung darah 3 ml. Selanjutnya tabung untuk pemeriksaan gula darah puasa dan profil lipid sesegera mungkin disentrifuge. Sedangkan tabung dengan EDTA disimpan pada suhu -20⁰ C untuk pemeriksaan ELISA yaitu apolipoprotein B. Reagen yang digunakan dalam penelitian ini disesuaikan dengan peralatan yang tersedia di Laboratorium Patologi Klinik RSPTN Unhas dan peralatan yang ada di lab HUM-RC pada saat penelitian ini dilaksanakan. Pemeriksaan gula darah dan profil lipid dilakukan dengan alat ABX Pentra 400 dengan reagens Glukosa HK CP, HDL Direk CP, LDL Direk CP, Trigliserida CP, dan Cholesterol Total CP. Produk tersebut dari Horiba ABX SAS Montpellier France. Pemeriksaan ELISA dilaksanakan sekaligus setelah semua sampel terkumpul pada awal dan akhir penelitian (prosedur pemeriksaan

terlampir). Reagen yang digunakan adalah produk BioAssay Technology Laboratory dari Korain Biotech Co Ltd China. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan ELISA dalam penelitian ini adalah Reader ELx808

F. Variabel Penelitian

1. Identifikasi Variabel

- i. Obesitas sentral
- ii. Genetik
- iii. Jenis kelamin
- iv. Ras
- v. Umur
- vi. Kakao
- vii. *High sensitive CRP*
- viii. *Small dense LDL*

2. Klasifikasi Variabel

a. Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukuran

Obesitas sentral merupakan variabel kategorikal

Kadar *high sensitive CRP* dan *small dense LDL* merupakan variabel numerik.

b. Berdasarkan Peran atau Fungsi Kedudukannya

Variabel bebas adalah kakao

Variabel tergantung adalah kadar *high sensitive CRP* dan *small dense LDL*

Variabel antara adalah metabolisme lemak dalam tubuh

Variabel kendali adalah obesitas sentral, genetik, jenis kelamin, ras, dan umur

Variabel random adalah perubahan metabolisme lemak.

G. Definisi Operasional

- 1) Dislipidemia dinilai berdasarkan kadar trigliserida ≥ 150 mg/dl, kolesterol HDL < 40 mg/dl, disertai sdLDL (rasio kolesterol LDL/apolipoprotein B $< 1,2$). Diukur kadar dalam serum (mg/dl) masing-masing dengan menggunakan reagen Trigliserida CP, HDL direk CP, dan LDL direk CP dengan menggunakan Alat ABX Pentra 400.
- 2) Glukosa adalah karbohidrat yang digunakan sebagai sumber energi. Konsentrasi glukosa dalam serum (mg/dl) diperoleh dari pengukuran dalam serum menggunakan reagen Glukosa HK CP dengan alat ABX Pentra 400. Kadar glukosa puasa ≥ 126 mg/dl: diabetes mellitus.
- 3) Kapsul kakao adalah bahan intervensi berupa kapsul berisi 2 gram bubuk kakao non fermentasi yang disiapkan oleh Balai Besar Industri hasil perkebunan (BBIHP) Makassar, dan kapsul simvastatin berupa 10 mg.
- 4) Lingkar perut diukur dengan menggunakan waist watcher tape-measurement di titik tengah antara costa terbawah dan crista iliaka.
- 5) Food recall adalah data asupan makanan yang dikumpulkan dengan metode recall 2x24 jam pada awal, pertengahan, dan sesudah intervensi. Dihitung jumlah kalori makanan rata-rata perhari dengan komposisi karbohidrat, protein, dan lemak.
- 6) *High sensitive CRP* adalah protein fase akut yang terdapat dalam serum normal dalam konsentrasi yang sangat kecil, dimana dalam keadaan inflamasi atau kerusakan jaringan akan didapatkan peningkatan, hasilnya dinyatakan dalam mg/L rentang nilai normal < 10 mg/L.
- 7) *Small dense LDL* adalah partikel LDL yang berukuran < 25 nm. Keberadaan sdLDL dapat diketahui dengan pengukuran rasio kolesterol LDL/ApoB $< 1,2$.

H. Pengolahan dan Analisa Data

Data yang dikumpul diolah menggunakan analisis statistik dengan menggunakan SPSS 20.0. Untuk melihat perubahan dari petanda yang diperiksa sebelum dan sesudah intervensi pada masing-masing kelompok dianalisis dan diolah secara statistik dengan uji t tes. dengan batas kemaknaan $p < 0.05$. data disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

Untuk melihat perbedaan rerata kadar *high sensitive CRP* pada waktu awal hari ke 0 dan hari ke 56 pada setiap kelompok digunakan uji t berpasangan jika distribusi normal dan uji wilcoxon jika distribusi tidak normal.

Untuk melihat perbedaan rerata kadar *high sensitive CRP* antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada waktu awal hari ke 0 dan hari ke 56 digunakan uji t tidak berpasangan jika distribusi normal dan uji mann whitney jika distribusi tidak normal.

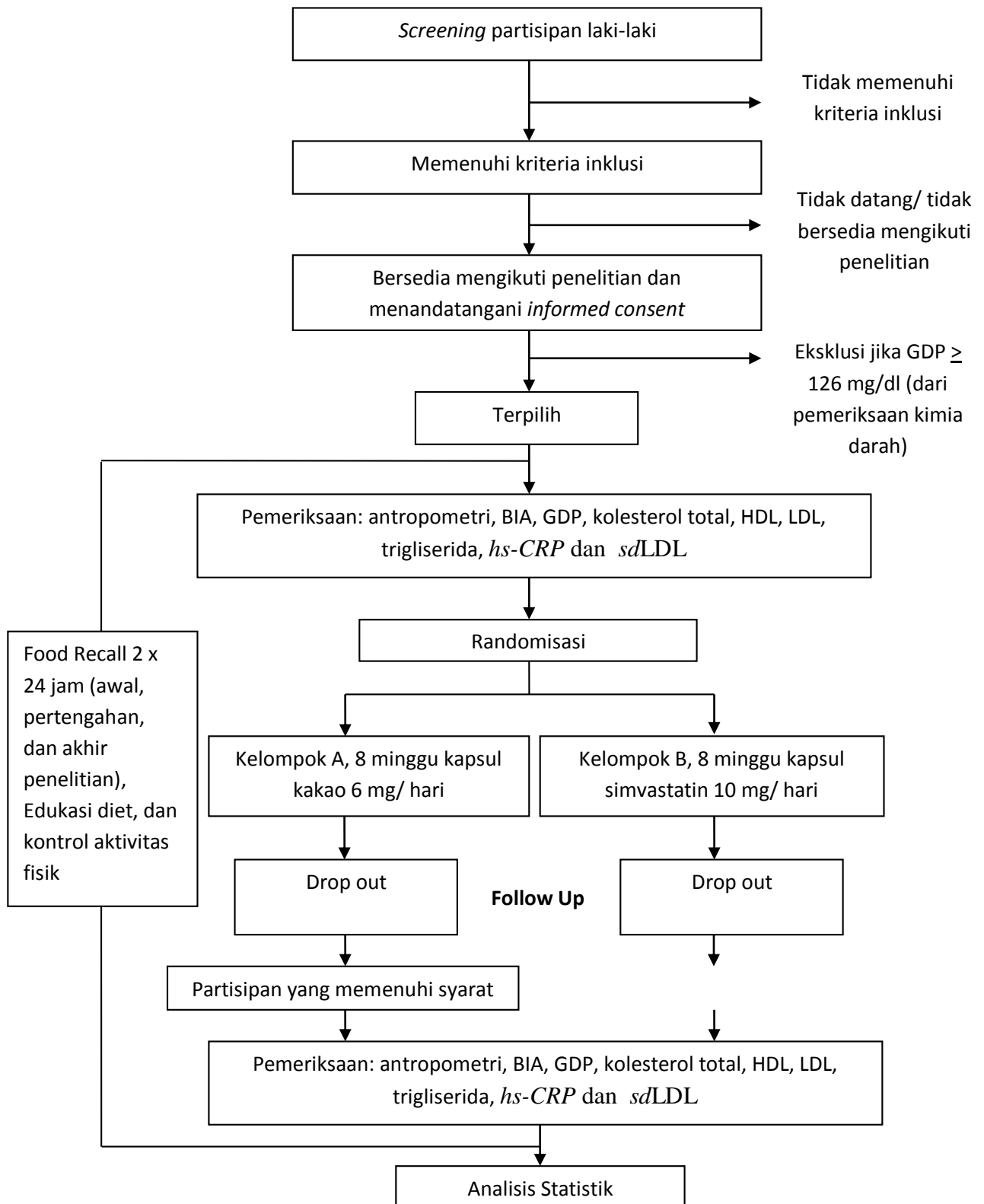
I. Kriteria Obyektif

- 1) Kadar kolesterol total > 200 mg/dl : tinggi
- 2) Kadar trigliserida > 150 mg/dl : tinggi
- 3) Kadar kolesterol HDL < 40 mg/dl : rendah
- 4) Kadar kolesterol LDL \geq 100 mg/dl : tinggi
- 5) Obesitas sentral: Lingkar Perut \geq 90 cm untuk pria Asia dewasa
- 6) Ration kolesterol LDL/Apo B < 1,2 : small dense LDL (sdLDL)
- 7) Kadar glukosa puasa > 126 mg/dl : diabetes mellitus
- 8) Kadar *hs*-CRP : < 10 mg/L

J. Persetujuan Etik Penelitian dan Tindakan Medis

Penelitian ini dilaksanakan setelah dilakukan review dan mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sedangkan tindakan medis dilakukan dengan terlebih dahulu menjelaskan secara singkat latar belakang, tujuan, dan manfaat penelitian kepada subyek. Subyek kemudian menandatangani formulir persetujuan tindakan medik (*informed consent*) yang telah disediakan.

K. ALUR PENELITIAN



BAB V

HASIL PENELITIAN

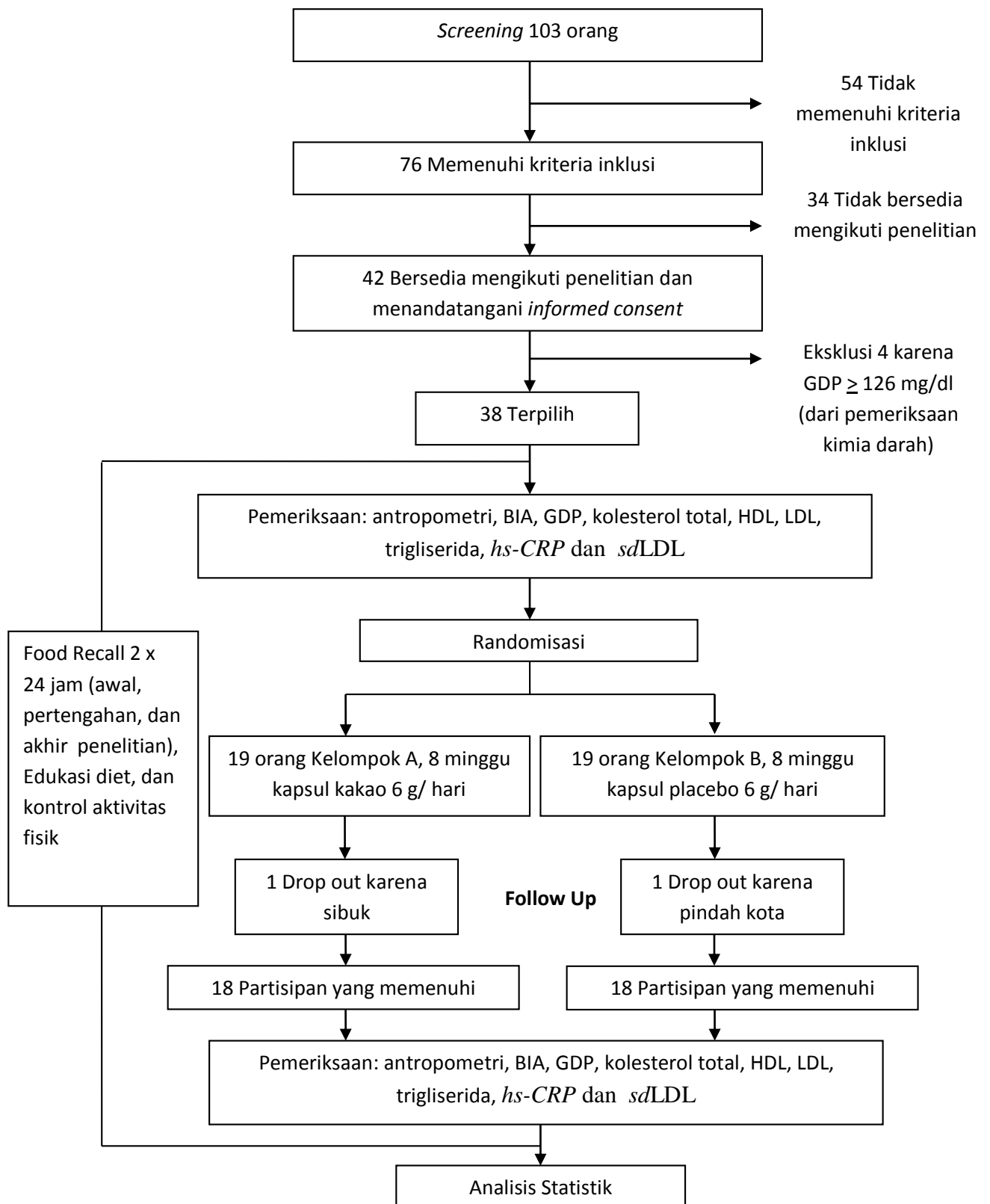
A. GAMBARAN UMUM SAMPEL

Penelitian berlangsung selama periode bulan Januari 2018 sampai dengan Juni 2018 setelah didapatkan persetujuan Etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tertanggal 19 Desember 2017. Sampel penelitian semuanya laki-laki yang berasal dari pengunjung RSPTN Universitas Hasanuddin di Makassar, serta pengunjung rumah sakit jejaring yang telah mendapatkan brosur atau leaflet tentang penelitian ini. Seluruh sampel penelitian yang datang di RSPTN Universitas Hasanuddin diberikan edukasi terlebih dahulu tentang obesitas sentral dan dislipidemia.

Seluruh calon subyek diberikan penjelasan singkat tentang tujuan dan manfaat penelitian serta proses penelitian yang akan dilakukan. Para calon subyek yang bersedia mengikuti penelitian diminta untuk menandatangani lembar persetujuan yang telah disahkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Pemeriksaan fisis meliputi pengukuran lingkaran perut, berat badan, tinggi badan, IMT. Pemeriksaan *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA) yang meliputi pemeriksaan persentase lemak tubuh, persentase air, massa otot, *Basal Metabolic Rate* (BMR),

usia metabolik, massa tulang, dan *visceral fat index*. Pemeriksaan laboratorium kimia darah meliputi gula darah puasa, kolesterol total, HDL, trigliserida, LDL, dan pemeriksaan *hs-crp* dan *small dense* LDL. Semua pemeriksaan dilakukan di RSPTN Universitas Hasanuddin.

Peneliti melakukan *screening* terhadap 103 calon subyek, di antaranya terdapat 76 orang yang memenuhi kriteria inklusi, akan tetapi hanya 42 orang yang bersedia mengikuti pemeriksaan lanjutan dan menandatangani *informed consent*. Dari 42 orang tersebut, dieksklusi 4 orang setelah didapatkan hasil pemeriksaan gula darah puasa ≥ 126 mg/dl. Selanjutnya 38 orang diberikan intervensi berupa pemberian kapsul kakao atau kapsul plasebo secara acak. Akan tetapi, dari 38 orang tersebut ada 2 orang yang tidak dapat melanjutkan penelitian ini masing-masing karena alasan kesibukan pekerjaan dan pindah tugas ke kota lain, sehingga jumlah subyek yang mengikuti penelitian ini sampai selesai adalah 36 orang (sesuai dengan target jumlah subyek yang diperlukan untuk penelitian ini).



Gambar 7. Alur Hasil Penelitian

B. KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN

Subyek penelitian ini terdiri dari 36 laki-laki dislipidemia berumur 25 tahun sampai 55 tahun yang terbagi 18 orang ke dalam kelompok kapsul kakao (A) dan 18 orang ke dalam kelompok kapsul plasebo (B). Seluruh subyek secara umum mengalami dislipidemia. Karakteristik umum subyek pada kedua kelompok terlihat pada tabel 1.

Tabel 2. Karakteristik subyek penelitian kelompok kakao dan plasebo

Karakteristik Subyek	Kelompok				Jumlah	
	A		B		n	%
	n	%	n	%		
Usia						
26-35 tahun	5	22.7	8	44.6	13	36.1
36-45 tahun	8	44.6	6	33.3	14	38.8
46-55 tahun	5	27.7	4	22.1	9	25.1
Penghasilan						
≤ 5 juta	11	61.1	13	72.2	24	66.6
> 5 juta	7	38.9	5	27.8	12	33.4
Pendidikan						
SMP	-	-	-	-	-	-
SMA	5	27.8	4	22.2	9	25
S1	13	72.2	14	77.8	27	75
S2	-	-	-	-	-	-
Aktivitas						
Ringan	6	33.3	5	27.8	11	30.5
Sedang	12	66.7	13	72.2	25	69.5
Jumlah	18	100.0	18	100.0	36	100.0

Keterangan: n = jumlah subyek; A = kakao; B = plasebo. Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 2 memperlihatkan usia subyek penelitian dibagi menjadi 3 kelompok dengan jarak usia 10 tahun yaitu kelompok 26 – 35 tahun, 36 – 45 tahun, dan 46 – 55 tahun. Untuk penghasilan dibagi menjadi kelompok penghasilan \leq 5 juta perbulan dan kelompok penghasilan $>$ 5 juta perbulan. Untuk pendidikan dibagi menjadi: SMP, SMA, S1, dan S2. Untuk aktivitas fisik dibagi menjadi: ringan, sedang, dan berat, tetapi dalam penelitian tidak ada subyek yang mempunyai aktivitas fisik yang berat.

C. HASIL PENGUKURAN ANTROPOMETRI DAN PEMERIKSAAN KOMPOSISI TUBUH PADA SELURUH SAMPEL PENELITIAN

Pemeriksaan antropometri dalam penelitian ini meliputi pemeriksaan atau pengukuran Lingkar Perut (LP), Berat Badan Aktual (BBA), Indeks Massa Tubuh (IMT), dan Lingkar Lengan Atas (LLA). Sedangkan pemeriksaan komposisi tubuh meliputi: persentase lemak, persentase air, massa otot, rating fisik, Basal Metabolic Rate (BMR), usia metabolik, massa tulang, dan visceral fat index.

Tabel 3. Hasil pengukuran LP dan BBA kelompok kakao dan plasebo

Kapsul		LP			Nilai p	BBA			Nilai p
		Pre	Post	Delta		Pre	Post	Delta	
A	Mean	101.41	100.01	-1.40	0.001**	80.54	79.07	-1.47	0.031**
	SD	10.46	10.56	1.04		16.95	16.40	2.83	
B	Mean	100.11	97.98	-2.13	0.001**	79.18	77.64	-1.54	0.003**
	SD	10.04	9.30	1.92		13.75	14.94	3.42	
Nilai p		0.862**	0.849**	0.333**		0.874**	0.862**	0.410	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; SD = Standard Deviation; LP = Lingkar Perut; BBA = Berat Badan Aktual; Pre = Sebelum; Post = Sesudah; * = *uji Wilcoxon*. Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 3 menunjukkan adanya penurunan bermakna LP kelompok kakao maupun plasebo ($p = 0,001$ dan $p = 0,001$) tetapi besarnya penurunan tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok ($p = 0,333$). Sedangkan pada BBA tidak ada perubahan bermakna ($p = 0,031$ dan $p = 0,003$).

Tabel 4. Hasil Pengukuran LLA dan IMT Kelompok Kakao dan Plasebo

Kelompok		LLA			Nilai p	IMT			Nilai p
		Pre	Post	Delta		Pre	Post	Delta	
Coklat	Mean	32,26	31,31	-0,94	0.000*	29,41	28,87	-0,54	0.041*
	SD	3,04	3,09	0,67		4,83	4,58	1,04	
Placebo	Mean	32,72	32,21	-0,51	0.005**	29,47	28,95	-0,52	0.117*
	SD	3,90	4,02	0,63		5,30	5,85	1,32	
Nilai p		0.646**	0.496**	0.054*		0.974*	0.963*	0.506**	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; IMT = Indeks Massa Tubuh; LLA = Lingkar Lengan Atas; Pre = Sebelum; Post = Sesudah; * = *independent t-test*, ** = *Mann-Whitney test*, * = *paired t-test*, ** = *Wilcoxon test*. Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 4 menunjukkan ada perubahan bermakna IMT pada kelompok kakao ($p = 0,041$), sedangkan untuk LLA didapatkan perubahan bermakna baik pada kelompok kakao ($p = 0,000$) dan kelompok plasebo ($p = 0,005$) besarnya penurunan berbeda bermakna pada kedua kelompok ($p = 0,05$).

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Persentase Lemak dan Persentase Air Kelompok Kakao dan Plasebo

Kapsul		Persentase Lemak			Nilai p	Persentase Air			Nilai p
		Pre	Post	Delta		Pre	Post	Delta	
A	Mean	26.72	25.97	-0.75	0.041*	54.07	52.57	-1.49	0.000*
	SD	4.61	4.57	1.44		3.12	3.37	1.23	
B	Mean	28.25	27.15	-0.10	0.000*	53.63	52.17	-1.46	0.000*

	SD	5.08	4.88	0.97		3.25	3.50	1.02	
	Nilai p	0.356*	0.465*	0.753**		0.687*	0.731*	0.868**	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; Pre = Sebelum; Post = Sesudah; * = *independent t-test*; ** = *Mann-Whitney test*; * = *paired t-test*; ** = *Wilcoxon test*. Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 5 menunjukkan terdapat penurunan bermakna persentase lemak pada kelompok kakao ($p = 0,041$) tetapi jika dibandingkan dengan kelompok plasebo, besarnya penurunan tersebut tidak bermakna ($p = 0,753$). Untuk persentase air, terdapat perubahan bermakna pada kelompok kakao ($p = 0,000$), tetapi jika dibandingkan dengan kelompok plasebo, perubahan tersebut tidak bermakna ($p = 0,868$).

Tabel 6. Hasil Pemeriksaan Massa Otot dan Rating Fisik Kelompok Kakao dan Plasebo

Kapsul		Massa Otot			Nilai p	Rating Fisik			Nilai p
		Pre	Post	Delta		Pre	Post	Delta	
A	Mean	54.49	56.28	1.79	0.002*	3.22	3.28	0.06	0.914**
	SD	7.36	6.93	2.03		1.35	1.18	1.00	
B	Mean	54.85	56.08	1.24	0.000*	2.88	2.88	0.00	1.000**
	SD	6.38	6.33	1.07		0.70	0.70	0.00	
Nilai p		0.881*	0.929*	0.921**		0.824**	0.409**	1.000**	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; Pre = Sebelum; Post = Sesudah* = *independent t-test*; ** = *Mann-Whitney test*; * = *paired t-test*; ** = *Wilcoxon test*. Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 6 menunjukkan ada perubahan bermakna massa otot pada kelompok kakao ($p = 0.002$) dan kelompok plasebo ($p = 0.000$) namun rating fisik pada kedua kelompok tidak didapatkan perubahan bermakna sebelum dan sesudah pemberian kapsul ($p = 0,914$ dan $p = 1.000$).

Tabel 7. Hasil Pemeriksaan BMR dan Usia Metabolik Kelompok Kakao dan Plasebo

Kapsul		BMR			Nilai p	Usia Metabolik			Nilai p
		Pre	Post	Delta		Pre	Post	Delta	
A	Mean	1643	1638	-5.94	0.780*	45.89	44.83	-1.06	0.036**
	SD	269.76	245.15	89.05		10.78	10.18	3.78	
B	Mean	1655.76	1634.82	-20.94	0.102**	48.09	44.76	-3.33	0.001*
	SD	244.10	232.66	70.41		9.83	8.36	3.52	
Nilai p		0.729**	0.792**	0.934**		0.532*	0.934**	0.843**	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; BMR = *Basal Metabolic Rate*; Pre = Sebelum; Post = Sesudah; * = *independent t-test*, ** = *Mann-Whitney test*, * = *paired t-test*, ** = *Wilcoxon test*. Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 7 menunjukkan tidak ada perubahan bermakna pada BMR namun usia metabolik terdapat perubahan pada kelompok kakao dan kelompok plasebo ($p = 0,036$ dan $p = 0,001$) besarnya penurunan tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok ($p = 0.843$).

Tabel 8. Hasil Pemeriksaan Massa Tulang dan *Visceral Fat Index* Kelompok Kakao dan Plasebo

Kapsul		Massa Tulang			Nilai p	Visceral Fat Index			Nilai p
		Pre	Post	Delta		Pre	Post	Delta	
A	Mean	2.92	3.19	0.27	0.001*	12.56	12.56	0.00	0.440**
	SD	0.36	0.38	0.29		2.62	2.33	2.11	
B	Mean	3.01	3.24	0.23	0.002*	12.82	11.76	-1.06	0.000*
	SD	0.47	0.42	0.26		3.66	3.68	0.75	
Nilai p		0.506*	0.164**	0.855**		0.804*	0.501*	0.120**	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; Pre = Sebelum; Post = Sesudah; * = *independent t-test*, ** = *Mann-Whitney test*; * = *paired t-test*, ** = *Wilcoxon test*. Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 8 menunjukkan ada perubahan bermakna pada massa tulang terdapat perubahan pada kelompok kakao dan kelompok plasebo ($p = 0,001$ dan $p = 0,002$) besarnya penurunan tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok ($p = 0.855$). dan *visceral fat index* pada kedua kelompok sebelum dan sesudah pemberian kapsul ($p = 0,440$ dan $p = 0,000$).

D. HASIL PEMERIKSAAN BOKIMIA DARAH PADA SELURUH SAMPEL PENELITIAN

Pemeriksaan biokimia darah ini meliputi: Gula Darah Puasa, Kolesterol Total, HDL, Rasio Kolesterol Total/HDL, Trigliserida, dan LDL. Hasil pemeriksaan biokimia darah pada kelompok kakao dan plasebo dapat dilihat pada tabel-tabel di bawah ini.

Tabel 9. Hasil Pemeriksaan Gula Darah Puasa dan Kolesterol Total Kelompok Kakao dan Plasebo

Kapsul	GDP			Nilai p	Kolesterol Total			Nilai p	
	Pre	Post	Delta		Pre	Post	Delta		
A	Mean	99.69	97.10	-2.59	0.360**	236.84	225.03	-11.82	0.304*
	SD	10.47	17.84	15.17		34.38	48.54	47.25	
B	93.62	91.56	88.93	-7.15	0.463**	226.27	207.69	-18.58	0.041*
	SD	13.68	15.02	29.84		36.08	42.40	35.60	
Nilai p		0.189**	0.121**	0.567*		0.374*	0.262*	0.613**	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; GDP = Gula Darah Puasa; Pre = Sebelum; Post = Sesudah; * = *independent t-test*, ** = *Mann-Whitney test*, * = *paired t-test*, ** = *Wilcoxon test*. Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 9 menunjukkan tidak ada perubahan bermakna pada Gula Darah Puasa dan Kolesterol Total pada kedua kelompok sebelum dan sesudah pemberian kapsul ($p = 0,567$ dan $p = 0,613$).

Tabel 10. Hasil Pemeriksaan HDL dan Rasio Kolesterol Total terhadap HDL Kelompok Kakao dan Plasebo

Kapsul		HDL			Nilai p	Ratio Kolesterol terhadap HDL			Nilai p
		Pre	Post	Delta		Pre	Post	Delta	
A	Mean	45.36	47.64	2.28	0.214*	5.08	4.45	-0.96	0.012*
	SD	7.69	8.72	7.48		0.95	1.01	0.96	
B	Mean	47.26	46.91	-0.36	0.828**	5.13	4.87	-0.26	0.357*
	SD	7.75	9.56	12.47		1.02	1.01	1.16	
Nilai p		0.465*	0.681**	0.448*		0.886*	0.217*	0.296*	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; HDL = *High Density Lipoprotein*; Pre = Sebelum; Post = Sesudah; * = *independent t-test*; ** = *Mann-Whitney test*; *** = *paired t-test*; **** = *Wilcoxon test*. Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 10 menunjukkan ada peningkatan HDL pada kelompok kakao tetapi tidak bermakna ($p = 0,214$) dan kelompok plasebo ($p = 0,828$). Pada Rasio Kolesterol Total terhadap HDL terdapat penurunan bermakna pada kelompok kakao ($p = 0,012$) dan kelompok plasebo ($p = 0,357$) tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok ($p = 0.296$).

Tabel 11. Hasil Pemeriksaan TG dan LDL Kelompok Kakao dan Plasebo

Kapsul		TG			Nilai p	LDL			Nilai p
		Pre	Post	Delta		Pre	Post	Delta	
A	Mean	167.771	133.81	-41.39	0.013**	146.49	146.59	0.09	0.993*
	SD	115.54	110.04	57.29		37.53	40.53	42.49	
B	Mean	235.44	255.17	-10.27	0.542**	140.46	141.83	1.38	0.847*
	SD	126.46	159.56	90.82		26.19	34.74	29.86	
Nilai p		0.040**	0.017**	0.227*		0.579*	0.706*	0.917*	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; TG = Triglicerida; LDL = *Low Density Lipoprotein*; Pre = Sebelum; Post = Sesudah; * = *independent t-test*; ** = *Mann-Whitney test*; *** = *paired t-test*; **** = *Wilcoxon test*. Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 11 menunjukkan ada perubahan bermakna kadar Triglicerida pada kelompok kakao ($p = 0,013$) tetapi jika dibandingkan dengan kedua kelompok sebelum dan sesudah pemberian kapsul terdapat perubahan tidak bermakna ($p = 0,227$), demikian pula untuk LDL tidak terdapat perubahan bermakna pada kelompok kakao maupun plasebo sebelum dan sesudah perberian kapsul ($p = 0,917$)

E. HASIL PEMERIKSAAN BIOMARKER DENGAN MENGGUNAKAN ELISA SELURUH SAMPEL PENELITIAN

Pemeriksaan biomarker dengan menggunakan elisa dalam penelitian adalah *hs-crp* dan *Small Dense Low Density Lipoprotein (sdLDL)*.

Tabel 12. Hasil Pemeriksaan *hs-crp* dan *sdLDL* Kelompok Kakao dan Plasebo

Kelompok		HsCRP			Nilai p	sdLDL			Nilai p
		Pre	Post	Delta		Pre	Post	Delta	
Coklat	Mean	7,86	1,18	-6,68	0.007**	2,61	2,06	-0,55	0.133**
	SD	13,45	1,47	12,17		6,78	1,71	5,94	
Placebo	Mean	5,22	0,80	-4,43	0.085**	15,30	1,80	-13,50	0.879**
	SD	8,15	0,40	8,07		69,59	1,66	69,74	
Nilai p		0.275**	0.401**	0.477**		0.384**	0.448**	0.420**	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; *hs-crp* = *high sensitive c-reactif protein*; *sdLDL* = *Small Dense Low Density Lipoprotein*; Pre = Sebelum; Post = Sesudah; ** = *Mann-Whitney test*.
Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 12 menunjukkan ada perubahan bermakna kadar *hs-crp* sebelum dan sesudah pemberian kapsul pada kelompok kakao ($p = 0,007$). Tidak ada perubahan bermakna *sdLDL* sebelum dan sesudah pemberian kapsul baik pada kelompok kakao maupun kelompok plasebo ($p = 0,420$).

F. HASIL PERHITUNGAN *FOOD RECALL* DAN KOMPOSISI DIET PADA SELURUH SAMPEL PENELITIAN

Perhitungan Food Recall 2 x 24 jam dengan target restriksi kalori 15% dari Kebutuhan Energi Terkoreksi berdasarkan persamaan Harris-Benedict pada saat awal, pertengahan (minggu IV), dan akhir penelitian (minggu VIII) perlu dilakukan untuk melihat pengaruh jumlah asupan terhadap hasil penelitian ini, begitu pula dengan komposisi diet berupa persentase makronutrien dengan target karbohidrat 55% – 60%, protein 15% – 25% , dan lemak 20% - 30% . Hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 13. Hasil Perhitungan Food Recall 2 x 24 jam pada Awal, Pertengahan, dan Akhir Penelitian pada Seluruh Subyek Dislipidemia

Kapsul		FR 2 x 24 jam (kkal)				Nilai p
		Awal	Minggu IV	Minggu VIII	Delta Awal - Minggu VIII	
A	Mean	1235.33	1116.86	1033.67	-201.67	0.000*
	SD	281.61	249.03	231.39	145.73	
B	Mean	1274.86	1118.50	1029.78	-245.08	0.000**
	SD	367.18	323.45	295.21	151.57	
Nilai p		0.719*	0.987*	0.965*	0.387*	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; FR = *Food Recall*; * = *Repeated Anova*; ** = *Friedman test*; * = *Independent t-test*; **=*Mann_Whitney test*; Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 13 menunjukkan terdapat penurunan bermakna jumlah asupan makanan dengan restriksi kalori pada kedua kelompok (kakao dan plasebo) pada minggu IV dan minggu VIII ($p = 0,000$) dibanding pada awal penelitian. Sedangkan jumlah asupan pada awal, pertengahan (minggu IV), dan akhir penelitian (minggu VIII) tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok ($p = 0,387$).

Tabel 14. Hasil Perhitungan Komposisi Diet pada Awal, Pertengahan, dan Akhir Penelitian pada Seluruh Subyek Dislipidemia

Kapsul	KH (%)				Nilai p	Protein (%)				Nilai p	
	Awal	Minggu IV	Minggu VIII	Delta Awal - Minggu VIII		Awal	Minggu IV	Minggu VIII	Delta Awal - Minggu VIII		
A	Mean	67.48	63.89	64.69	-2.00	0.016*	14.22	14.54	15.28	1.06	0.010**
	SD	9.08	7.97	10.72	4.41		2.57	2.90	2.00	1.94	
B	Mean	67.93	67.50	66.44	-1.49	0.385*	14.57	14.57	15.68	1.10	0.224*
	SD	5.76	9.10	10.40	7.09		1.93	3.32	2.93	3.70	
Nilai p		0.568**	0.214*	0.622*	0.516*		0.637*	0.600**	0.636**	0.975**	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; FR = *Food Recall*; * = *Repeated Anova*; ** = *Friedman test*; * = *Independent t-test*; ** = *Mann_Whitney test*; Sumber: data primer terolah, 2018

Kapsul	Lemak (%)				Nilai p
	Awal	Minggu IV	Minggu VIII	Delta Awal - Minggu VIII	

A	Mean	14.44	15.38	13.57	-10.87	0.985**
	SD	4.73	2.61	5.64	4.42	
B	Mean	15.47	14.97	12.97	-2.49	0.083**
	SD	4.86	5.88	5.20	5.62	
Nilai p		0.526*	0.333**	0.635**	0.248**	

Keterangan: A = kakao; B = plasebo; FR = *Food Recall*; * = *Repeated Anova*; ** = *Friedman test*; * = *Independent t-test*; **=*Mann_Whitney test*; Sumber: data primer terolah, 2018

Tabel 14 menunjukkan ada perubahan bermakna persentase karbohidrat dan protein pada kedua kelompok kakao pada awal, pertengahan, dan akhir penelitian ($p = 0,016$ dan $p = 0,010$). Tetapi persentase karbohidrat dan protein pada awal, pertengahan (minggu IV), dan akhir penelitian (minggu VIII) tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok ($p = 0,561$ dan $p = 0,975$). Sedangkan untuk persentase lemak tidak terdapat perubahan bermakna pada kelompok kakao dan kelompok placebo ($p = 0.985$ dan $p = 0.083$).

G. PERUBAHAN AKTIVITAS FISIK SELAMA PENELITIAN PADA SELURUH SAMPEL PENELITIAN

Dalam penelitian ini, seluruh subyek dianjurkan untuk tidak melakukan perubahan aktivitas fisik sehari-hari selama mengikuti penelitian 8 minggu. Pada akhir penelitian didapatkan, dari 36 subyek yang mengikuti penelitian ini sampai selesai, ada 31 orang yang

aktivitas fisik maupun olah raganya tidak berubah, sedangkan 5 orang lainnya mengalami perubahan: 3 orang pada kelompok kakao mempunyai aktivitas tambahan bakti sosial (bencana gempa) dalam 1 minggu; 2 orang pada kelompok plasebo mengalami perubahan aktivitas: 2 orang beristirahat beberapa hari karena sakit.

BAB VI

PEMBAHASAN

1. Karakteristik Umum Subyek Penelitian

Karakteristik umum subyek penelitian memperlihatkan sebagian besar subyek pada kelompok plasebo berada pada kelompok umur 26 – 35 tahun sedangkan kelompok kakao lebih tersebar pada kelompok umur 36 – 45 tahun. Untuk penghasilan sebagian besar ≤ 5 juta perbulan pada kedua kelompok. Tingkat pendidikan sebagian besar S1 pada kedua kelompok. Sedangkan tingkat aktivitas fisik relatif sama pada kedua kelompok, yaitu ringan dan sedang, tidak ada subyek yang dapat dikategorikan mempunyai aktivitas fisik berat dalam penelitian ini.

2. Pengaruh Pemberian Kapsul Kakao terhadap Antropometri dan Komposisi Tubuh pada Obesitas Sentral dengan Dislipidemia

Pada penelitian ini, terdapat penurunan Lingkar Perut pada kelompok kakao ($p = 0,001$) dan plasebo ($p = 0,001$), dan besarnya penurunan Lingkar Perut tidak berbeda bermakna antara keduanya ($p = 0.333$). Perbaikan pada kedua kelompok menunjukkan suplementasi kakao dapat memberikan efek tambahan terhadap penurunan tersebut, meskipun perubahan yang terjadi pada kedua kelompok juga karena diet dengan pembatasan kalori sebanyak 15% dan lemak terbatas yang diikuti oleh subyek. Namun perlu diperhatikan juga, BBA pada kelompok kakao

mengalami penurunan banyak ($p = 0,03$) dibanding plasebo ($p = 0,003$) meskipun belum bermakna ($p = 0,410$).

Untuk IMT (Indeks Massa Tubuh) ada perubahan bermakna pada kelompok kakao ($p = 0,041$), sedangkan untuk LLA (Lingkar Lengan Atas) terdapat perubahan bermakna pada kedua kelompok ($p = 0,000$ dan $p = 0,005$), dan jika dibandingkan dengan plasebo maka perubahan itu ada perbedaan bermakna ($p = 0,05$). Untuk penurunan persentase lemak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok kakao dan kelompok plasebo ($p = 0,041$ dan $p = 0,000$), tetapi jika dibandingkan dengan plasebo perubahan itu tidak berbeda bermakna ($p = 0,753$). Hal yang sama juga didapatkan pada persentase air, terdapat peningkatan bermakna pada kelompok kakao dan kelompok plasebo ($p = 0,000$ dan $p = 0,000$), tetapi tidak ada perbedaan bermakna dibanding plasebo ($p = 0,868$). Untuk massa otot ada perubahan bermakna pada kedua pada kedua kelompok ($p = 0,002$ dan $p = 0,000$), tetapi tidak ada perbedaan bermakna dibanding plasebo ($p = 0,921$). Untuk massa tulang ada perubahan bermakna pada kedua pada kedua kelompok ($p = 0,001$ dan $p = 0,002$), tetapi tidak ada perbedaan bermakna dibanding plasebo ($p = 0,855$). Untuk usia metabolik ada perubahan bermakna pada kedua pada kedua kelompok ($p = 0,036$ dan $p = 0,001$), tetapi tidak ada perbedaan bermakna dibanding plasebo ($p = 0,843$). Begitu juga dengan BMR ($p = 0,934$).

Jika dibandingkan dengan hasil penelitian sebelumnya, beberapa hasil penelitian ini sejalan dengan meta-analysis yang menyatakan bahwa

bahwa tidak ada perubahan ukuran dan komposisi tubuh pada subyek *overweight/obese* yang mendapat suplementasi kakao. (Shrime dkk., 2011) Sedangkan untuk IMT hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Golomb yang mendapatkan bahwa terdapat korelasi negatif antara frekuensi konsumsi coklat hitam dengan IMT. (Golomb dkk., 2012)

3. Pengaruh Pemberian Kapsul Kakao terhadap Hasil Pemeriksaan Biokimia Darah pada Obesitas Sentral dengan Dislipidemia

Pada penelitian ini, tidak ada perubahan bermakna pada gula darah puasa, kolesterol total, dan trigliserida sebelum dan sesudah pemberian kapsul pada kedua kelompok ($p = 0,567$; $p = 0,613$; $p = 0,227$), jadi tidak ada manfaat tambahan suplementasi kakao untuk ketiga parameter ini. Sedangkan untuk HDL tidak bermakna dengan suplementasi kakao ($p = 0,448$) dibanding plasebo dan Ratio Kolesterol Total terhadap HDL ($p = 0,296$) dibanding plasebo. Demikian pula untuk LDL, tidak terdapat penurunan bermakna baik pada kelompok kakao ($p = 0,993$) maupun plasebo ($p = 0,847$) sebelum dan sesudah pemberian kapsul, sehingga dapat dikatakan tidak ada manfaat tambahan suplementasi kakao terhadap kadar LDL.

Beberapa penelitian sebelumnya ada yang sejalan dengan hasil penelitian ini dan ada pula yang hasilnya berbeda. Dilaporkan bahwa suplementasi kakao dapat meningkatkan HDL dan menurunkan LDL. (Baba dkk., 2007) (Khan dkk., 2011) Sebuah meta-analisis melaporkan

bahwa level HDL bertambah dalam jangka panjang dengan suplementasi kakao disertai konsumsi rendah lemak, sedangkan kadar LDL dan kolesterol total menurun dalam jangka pendek pada subyek yang berumur kurang dari 50 tahun. Meta-analisis tersebut juga menyebutkan tidak ada perubahan bermakna pada trigliserida, kolesterol total, dan gula darah yang sejalan dengan hasil penelitian ini. (Shrime dkk., 2011) Laporan lain menyebutkan bahwa konsumsi 850 mg theobromine dalam kakao menaikkan HDL secara bermakna tetapi dalam penelitian tersebut tidak dilakukan kontrol terhadap aktivitas fisik dan diet selama intervensi. (Neufingerl dkk., 2013)

4. Pengaruh Pemberian Kapsul Kakao terhadap Hasil Pemeriksaan Biomarker dengan menggunakan elisa pada Obesitas Sentral dengan Dislipidemia

Pada penelitian ini didapatkan ada perubahan bermakna pada biomarker *hs-crp* setelah diberikan kapsul kakao ($p = 0,007$). Hasil untuk Apolipoprotein B ini sama dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Khan N et al yang mendapatkan tidak ada perubahan bermakna pada Apolipoprotein A1 dan B, serta konsentrasi lipoprotein. Sedangkan untuk sLDL yang didapatkan secara indirect dari perhitungan ratio LDL/Apolipoprotein B hasilnya tidak bermakna ($p = 0,420$).

5. Pengaruh Pemberian Kapsul Kakao terhadap Antropometri dan Komposisi Tubuh pada Obesitas Sentral dengan Dislipidemia

Sampai saat ini penelitian yang membahas secara khusus pengaruh suplementasi kakao pada subyek obesitas sentral dengan dislipidemia masih sangat terbatas. Kondisi aterogenik memainkan peranan penting pada reaksi proinflamasi yang dapat mempercepat onset dan perlangsungan aterosklerosis. (Khan dkk., 2011) Penelitian-penelitian sebelumnya lebih banyak dilakukan pada subyek dislipidemia dengan berbagai parameter. Pada penelitian ini didapatkan penurunan bermakna Lingkar Perut pada kelompok kakao ($p = 0,001$) dan plasebo ($p = 0,001$) yang mengalami dislipidemia. Tetapi besarnya penurunan Lingkar Perut tidak berbeda bermakna antara kelompok kakao dan plasebo ($p = 0,333$). Untuk Berat Badan Aktual ada perbedaan bermakna pada subyek yang diberikan kapsul kakao ($p = 0,031$) tetapi tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok ($p = 0,410$). Untuk IMT, ada perubahan bermakna pada subyek yang diberi suplementasi kakao ($p = 0,041$) dan ini berkaitan dengan Berat Badan Aktual yang juga mengalami perubahan bermakna ($p = 0,031$). Untuk LLA, ada perubahan bermakna pada dislipidemia, terdapat perubahan bermakna dengan suplementasi kakao dibanding plasebo ($p = 0,05$).

Untuk persentase lemak yang diperiksa dengan BIA (*Bioelectrical Impedance Analysis*), ada penurunan bermakna yang diberi suplementasi

kakao ($p = 0,041$), tetapi belum bermakna jika dibandingkan dengan kelompok plasebo ($p = 0,753$). Untuk persentase air, ada perubahan bermakna pada subyek yang diberi suplementasi kakao ($p = 0,000$), meskipun belum bermakna jika dibandingkan dengan kelompok placebo ($p = 0,868$).

Untuk massa otot, usia metabolik dan massa tulang, dan *Visceral fat index*, ada perubahan bermakna pada subyek yang diberi suplementasi kakao ($p = 0,002$; $p = 0,036$; $p = 0,000$; $p = 0,44$), tetapi tidak pada *Visceral fat* ($p = 0,44$). Untuk rating fisik dan BMR, tidak ada perubahan bermakna pada subyek yang diberi suplementasi kakao ($p = 0,914$ dan $p = 0,780$).

Dengan demikian untuk antropometri dan komposisi tubuh, pengaruh suplementasi kakao pada obesitas sentral untuk parameter LLA, persentase lemak, dan persentase air ($p = 0,000$; $p = 0,041$; $p = 0,000$), meskipun jika dibandingkan dengan kelompok plasebo, besarnya perubahan pada masing-masing parameter yang bermakna pada LLA ($p = 0,05$) dan tidak berbeda bermakna pada persentase lemak dan persentase air ($p = 0,753$ dan $p = 0,868$).

6. Hal-hal yang Berpengaruh terhadap Hasil Penelitian

Hasil penelitian ini dapat dipengaruhi oleh beberapa hal sebagai berikut:

- Perbedaan karakteristik awal subyek baik pada dislipidemia. Perbedaan ini diminimalkan dengan hanya memilih subyek laki-laki sehingga tidak ada pengaruh jenis kelamin. Untuk faktor umur, hanya terdapat sedikit perbedaan di antara kelompok-kelompok yang diteliti. Adapun karakteristik yang lain seperti: penghasilan, pendidikan, dan aktivitas fisik relatif sama di antara kelompok-kelompok yang diteliti.
- Pengaruh asupan pada masing-masing subyek. Dilihat dari *Food Recall 2* x 24 jam pada awal penelitian (*baseline*), pertengahan (minggu IV) dan akhir penelitian (minggu VIII) tidak didapatkan perbedaan bermakna jumlah asupan antara kelompok kakao dan kelompok plasebo ($p = 0,387$). Hal ini berarti tidak ada perbedaan jumlah asupan makanan di antara kelompok yang diteliti yang dapat mempengaruhi hasil penelitian ini. Sedangkan pada komposisi makronutrien didapatkan, persentasi karbohidrat berbeda bermakna antara kelompok kakao ($p = 0,016$) tetapi tidak berbeda jika dibandingkan dengan placebo ($p = 0,516$). Begitu pula dengan persentase protein dan persentase lemak didapatkan hasil yang sama ($p = 0,010$ dan $p = 0,975$; $p = 0,985$ dan $p = 0,248$). Dari *Food Recall 2* x 24 jam juga diketahui bahwa terdapat penurunan bermakna jumlah asupan masing-masing pada kelompok kakao dan kelompok plasebo jika dibandingkan jumlah asupan pada awal penelitian, ($p = 0,000$ dan $p =$

0,387). Hal ini berarti kepatuhan restriksi kalori 15% dari kebutuhan kalori berdasarkan rumus Harris-Benedict relatif sama pada kelompok-kelompok yang diteliti sekaligus menunjukkan pentingnya restriksi kalori dalam penanganan obesitas sentral dengan dislipidemia (*Food and Nutrition Board*, 1989)..

- Kepatuhan subyek dalam mengkonsumsi kapsul sesuai dengan petunjuk yang diberikan. Dalam penelitian ini, jika kepatuhan subyek mengkonsumsi kapsul selama 8 minggu kurang dari 80% akan dianggap *drop out*. Dengan demikian, adanya pengaruh kepatuhan yang berbeda di antara kelompok-kelompok yang diteliti dalam mengkonsumsi kapsul terutama yang berisi kakao dapat diminimalkan. Tetapi perlu diingat pula, bahwa salah satu kelemahan dalam penelitian ini adalah karena kepatuhan diukur hanya berdasarkan anamnesis karena keterbatasan dana. Tidak ada *marker of dietary compliance* (misalnya: metabolit epikatekin fase 2 dan atau total epikatekin atau total flavanols), seperti yang didapatkan dalam penelitian-penelitian tentang kakao sebelumnya. (Khan dkk., 2014)
- Pengaruh perubahan aktivitas subyek selama mengikuti penelitian. Meskipun seluruh subyek penelitian sudah dianjurkan untuk tidak merubah aktivitas selama 8 minggu menjalani penelitian, akan tetapi karena waktu penelitian relatif panjang maka ada 5 orang subyek yang mengalami perubahan aktivitas akibat pekerjaan/hobi, sukarelawan bencana, maupun karena sakit. Hal ini tentunya dapat mempengaruhi hasil penelitian ini.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Suplementasi kakao pada obesitas sentral dengan diet rendah kalori dan lemak terbatas ada penurunan tetapi tidak bermakna pada kadar HDL dan trigliserida pada dislipidemia dibanding plasebo.
2. Suplementasi kakao pada obesitas sentral dengan diet rendah kalori dan lemak terbatas menurunkan kadar *hs-crp* sedangkan tidak ada penurunan bermakna pada kadar *sdLDL* pada dislipidemia

B. Saran

1. Penelitian ini hendaknya dapat dilanjutkan dengan sampel yang lebih besar dengan variasi dosis suplementasi kakao untuk mencari efek yang lebih efektif yang dapat direkomendasikan dalam manajemen obesitas
2. Perlunya diperiksa beberapa biomarker lain termasuk indikator *compliance* untuk mengetahui lebih jauh manfaat kakao terhadap penyakit kardiovaskuler

DAFTAR PUSTAKA

1. Assman G. Lipid metabolism and atherosclerosis. 3rd ed. Stuttgart: FK Schattauer Verlag GmbH; 2012: 25–33.
2. Austin MA, Krauss RM. Genetic control of low density lipoprotein subclass. *Lancet* 2012; 8: 507 (II): 592–5.
3. Baba S, Osakabe N, kato Y, Natsume M, Yusuada A, Kido T, et all. Continous Intake of polyphenolic compounds containing cocoa powder reduces LDL oxidative susceptibility and has beneficial effect on plasma HDL-cholesterol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2007;85:709-17.
4. Bestehom K, Smolka W, Pittrow D, Schulte H, Assmann G. Atherogenic Dyslipidemia as evidence by the lipid triad : prevalence and associated risk in statin-treated patients in ambulatory care. *Curr Med Res Opin*. Epub 2010 Nov 8 2833-2839
5. Brown, Clarice D. Body Mass Index and The Prevalence of Hipertension and Dyslipidemia. *Obesity Research* 2000, 8: 605-619.
6. Faridi Z, Nijke VY, Dutta S, Ali A, Katz DL. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* ;88:58–63, 2008.
7. Gu Y, Yu S, Yung J et all . Dietary Cocoa Reduces Metabolic Endotoxemia and Adipose Tissue Inflammation in High-Fat Fed Mice *Nutr Biochem*. 2014.
8. Ibero-Baraibar I, Abete I, Navas-Carretero, et all. Oxidised LDL levels decreased after the consumption ready-to-eat meals supplemented with cocoa extract within a hypocaloric diet. 2013.
9. Keen CL, Holt RR, Oteisa PI, Praga CG, Schmitz. Cocoa antioxidant and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr*, 2005; 81 (suppl): 298S-303S.

10. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA, Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis. *Endocrinol* 2003; 144:2195-2200
11. Monagas M, Khan N, Lacueva CA, Casas R, Sarda MU, Raventos RM, Estruch R. Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1144–50.
12. Sanchez AF, Santillan EM, Bautista M, Soto JE, Gonzales AM, Chirino CS, et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2001; 12, 3117-3132.
13. Carr MC, Bruntzell. Abdominal Obesity and Dislipidemia in the Metabolic Syndrome : Importance of type 2 Diabetes and familial combined Hyperlipidemia in Coronary Artery Disease Risk. *J. Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6) : 2601-2607.
14. Sies H, Schewe T, Heiss C, Kelm M. Cocoa Polyphenols and inflammatory mediators. *Am J Clin Nutr* , 2005;81(suppl):304S–12S.
15. Wan Y, Vinson JA, Etherton TD et al. Effect of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*. 2001
16. Khan N, et al., Regular consumption of cocoa powder with milk increases HDL cholesterol and reduces oxidized LDL levels in subjects at high-risk of cardiovascular disease, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* .2011.
17. Wan Y, Vinson JA, Etherton TD et al. Effect of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2001
18. Neufingerl N, Zebreges Y, Schuring E, Trautwein E. Effect of cocoa and theobromine consumption on serum HDL-cholesterol concentrations: a randomized controlled trial. 2013.
19. Mc Namara JR, Warnick GR, Wu LL. Lipids and Lipoproteins. In: Bishop ML, Engelkirk JLD, Fody EP, editors. *Clinical Chemistry*:

- Principles, procedures, correlations. 4th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 232-59.
20. Suprapti, dkk. Pengolahan Biji Kakao Menjadi Pasta Cokelat sebagai Makanan Kesehatan Penurun Bobot Badan dan Kolesterol Darah. Laporan Penelitian, Balai Besar Industri Hasil Perkebunan, Makassar.2011.
 21. Bray GA. Obesity is a Chronic, Releasing Neurochemical Disease. *Int J Obesity* 2004; 28: 34-38.
 22. An.2010. Introduction Atherogenik Dislipidemia.pdf. S1-2015-312153
 23. Sethi JK, Puig AJV. Adipose Tissue Function and Plasticity Orchestrate Nutritional Adaptation, *J Lipid Res*, 2007; 48: 1253-1262.
 24. Boden G. Free Fatty Acid as Target for Therapy. *Curr Opin Endocrinol Diab*, 2004; 11:258-263.
 25. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Sunyer F, Xavier P, Eckel RH. Obesity and Cardiovascular Disease; Pathophysiology, Evaluation and Effect of Weight Loss, *Circulation*, 2006; 113: 898-918.
 26. Grundy SM. Atherogenic Dyslipidemia Associated with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance, *Clin Cornerst*, 2002; 8:21-27.
 27. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome, *Postgrad Med J*, 2005; 81:358-366.
 28. Aguilera CM, Campos MG, Canete R, Gil A. Alterations in Plasma and Tissue Lipid Associated with Obesity and Metabolic Syndrome, *Clin Sci*, 2008; 114:183-193.
 29. Khan N, Khymenets, Urpi-Sarda M, Tulipani S, Garcia-Aloy M, Monagas M, Mora-Cubillos X, Llorach R, Andres-Lacueva C. Cocoa Polyphenols and Inflammatory Markers of Cardiovascular Disease, Review, *Nutrients*, 2014; 6:844-880.

30. Kementerian Perindustrian Badan Pengkajian Kebijakan Iklim dan Mutu Industri, Balai Besar Industri Hasil Perkebunan. Pembuatan Makanan Kesehatan dari Pasta Cokelat Nonfermentasi Kaya Polifenol. 2011.
31. Ramlah S. Pengaruh Suhu Penyangraian terhadap Mutu Cokelat sebagai Makanan Kesehatan Penurun Kadar Kolesterol Darah, Laporan Penelitian, Balai Besar Industri Hasil Perkebunan, 2014.
32. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:2548-2556.
33. Jellinger, P.S., Smith, D.A., Mehta, A.E., Ganda, O., Handelsman, Y., Rodbard, H.W., et al. 2012. American Association of Clinical Endocrinologists' (AACE) Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocrine Practice*. 18 (suppl 1) : 1-78.
34. Hirano T, Yoshino G. Small Dense LDL. *Progress in Medicine* 1999; 19: 1854-1859.
35. Tsimikas, S., Willerson, J.T., Ridker, P.M. 2006. C-Reactive Protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol*. 47: C19 –31.
36. Kwon, C.H., Kim, B.J., Kim, B.S., Kang, J.H. 2011. Low density lipoprotein cholesterol to apolipoprotein B ratio is independently associated with metabolic syndrome in Korean men. *Metabolism*. 60 (8): 1136-41.
37. Wagner, A.M., Jorba, O., Rigla, M., Alonso, E., Ordóñez-Llanos, K., Pérez, A. 2002. LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 39 (4): 215-20.
38. Tani, S., Saito, Y., Anazawa, T., Kawamata, H., Furuya, S., Takahashi, H., et al. 2011. Low-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein B ratio may be a useful index that differs

- in stain-treated patients with and without coronary artery disease: a case control study. *Int Heart J.* 52 (6): 343-7.
39. Purba JB. Hubungan Kadar High Sensitivity - C Reactive Protein Dengan Derajat Stenosis Arteri Koroner Pada Pasien Angina Pektoris Stabil. Sumatera Utara: Universitas Sumatera Utara; 2012.
 40. Setiawan I, Akurasi Fibrinogen dan Hs-CRP sebagai Biomarker pada Sindroma Koroner Akut. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2011;26(4):234-8.
 41. Widiarto A. C-reactive protein (latex) high sensitive assay. Cobas c system. 2006.
 42. Lind L. Circulating Markers of Inflammation and Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003; 169(2): 203-14.
 43. Hasnat MA, Chowdhury AW, Khan H, Hossain MZ. High Sensitive C-Reactive Protein (Hs-Crp) And Its Correlation With Angiographic Severity Of Patient With Coronary Artery Disease (CAD). *J Dhaka Med Coll.* 2010;(2) : 91-7.
 44. Mouridsen MR, Nielsen OW, Carlsen CM, Mattson N, Ruwald MH, Binici Z, Sajadieh A. High Sensitivity C-reactive Protein and Exercise Induced Changes in Subjects Suspected of Coronary Artery Disease. *J Inflamm Res.* 2014;(7): 45-55.
 45. Nurpudji A Taslim, Sugirah N Rahman, Citrakesumasari. Effect of Cocoa on Body Weight, Waist Circumference and Visceral Fat Patient with Central Obesity. 2018

LAMPIRAN 2

NASKAH PENJELASAN UNTUK MENDAPAT PERSETUJUAN DARI SUBYEK PENELITIAN

“Formulasi Pangan Pangan Cokelat Lokal (Kapsul) Dan Aplikasinya DalamMemperbaiki Profil Lipid Dan Petanda Inflamasi Pada Penderita Dislipidemia”

Selamat pagi Bapak, salam sejahtera untuk kita semua, perkenalkan kami dr. Cecy Rahma Karim, dr. Patricia Fergie Claudia Halim Puteri dan dr. Sentot dari Bagian Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Kami bermaksud mengajak Bapak untuk berpartisipasi dalam penelitian kami yang berjudul: ***“Formulasi Pangan Pangan Cokelat Lokal (Kapsul) Dan Aplikasinya DalamMemperbaiki Profil Lipid Dan Petanda Inflamasi Pada Penderita Dislipidemia”***

Untuk itu, kami akan menjelaskan gambaran umum penelitian ini. Obesitas sentral erat kaitannya dengan dislipidemia atherogenik, yang merupakan faktor resiko penyakit kardiovaskuler. Prevalensinya yang meningkat membutuhkan penanganan yang perlu segera dilakukan sebelum terjadi komplikasi lanjut penyakit kardiovaskuler. Dislipidemia atherogenik ditandai dengan peningkatan trigliserida serum yang tinggi, peningkatan small dense low-density lipoprotein (sdLDL), dan penurunan high density lipoprotein (HDL). Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian kapsul kakao terhadap dislipidemia atherogenik pada obesitas sentral. Pada penelitian ini kami membutuhkan sampel laki-laki yang berumur > 25 – 55 tahun dengan lingkaran perut ≥ 90 cm sebagai tanda obesitas sentral.

Untuk itu kami sangat mengharapkan agar kiranya Bapak dapat ikut serta dalam penelitian ini dan memberikan persetujuan secara tertulis tentang keikutsertaannya. Penelitian ini bersifat sukarela dan tanpa paksaan dari pihak manapun. Dalam penelitian ini kami akan mengukur berat badan, tinggi badan, lingkaran perut, lingkaran lengan atas, komposisi lemak tubuh, dan mengambil sampel darah. Kami juga akan melakukan wawancara dan memberikan kapsul kakao sebanyak 2x2 kapsul setiap hari disertai edukasi selama penelitian ini berlangsung.

Tata cara pengambilan darah adalah puasa 8 – 10 jam pada malam hari dan pengambilan darah dilakukan pada keesokan paginya. Proses pengambilan darah

memerlukan waktu sekitar 5 menit, dilakukan pada lipatan siku bagian depan kanan atau kiri, dan akan terasa sakit sedikit. Setelah pengambilan darah, dapat terjadi pendarahan pada jaringan di sekitar tempat pengambilan, namun kemungkinan ini sangat kecil karena petugas yang mengambil darah adalah petugas laboratorium atau perawat yang sudah terlatih dan berpengalaman. Darah yang diambil sekitar 10 ml atau sebanyak 1 sendok makan.

Darah yang diambil akan digunakan untuk memeriksa kadar kolesterol total, trigliserida, LDL, HDL, TNF alfa, Apoprotein B, dan ox LDL. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Universitas Hasanuddin Makassar.

Untuk menghindari hal-hal yang tidak diinginkan, maka setelah pengambilan darah, Bapak akan dipantau selama 30 menit, dan pemantauan pendarahan selama 1 hari setelah pengambilan darah. Pemberian kapsul kakao juga dipantau terus-menerus terutama gejala mual dan muntah.

Jika terjadi masalah misalnya pendarahan, akan segera diberikan pertolongan dan pengobatan terhadap pendarahan tersebut seperti beban tekan dan pengobatan untuk menghentikan pendarahan. Jika terjadi mual atau muntah, pemberian kapsul kakao akan dihentikan dan akan diberikan obat antiemetik. Selanjutnya pasien berhak untuk menolak atau berhenti menjadi subyek penelitian. Bila ada biaya pemeriksaan dan pengobatan terkait dengan efek samping yang muncul dalam penelitian ini akan ditanggung oleh peneliti.

Manfaat langsung yang dapat diperoleh dengan berpartisipasi dalam penelitian ini adalah subyek akan mengetahui hasil-hasil pemeriksaan yang berkaitan dengan dislipidemia aterogenik dan resiko kardiovaskuler yang mungkin dihadapi sehingga dapat dilakukan tindakan dan edukasi lebih dini berupa pengendalian berat badan, pengaturan diet, terapi medikamentosa, dan pemberian suplemen.

Semua data dari penelitian ini akan dicatat dan dipublikasikan tanpa membuka data pribadi. Data pada penelitian ini akan dikumpulkan dan disimpan dalam file manual dan elektronik, diaudit dan diproses serta dipresentasikan secara lisan dan tertulis pada forum ilmiah di Universitas Hasanuddin maupun di tingkat nasional dan internasional.

Jika Bapak setuju untuk berpartisipasi, diharapkan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesediaan dan kerjasamanya, kami ucapkan terima kasih.

Bila masih ada hal-hal yang bapak ingin ketahui, atau masih ada hal-hal yang belum jelas, maka bapak bisa bertanya atau meminta penjelasan pada kami di Bagian Ilmu Gizi Klinik RS Universitas Hasanuddin Makassar dan RS dr. Wahidin Sudirohusodo atau secara langsung melalui no. HP peneliti: 081313529985 (dr. Patricia Fergie Claudia Halim Puteri).

DISETUJUI OLEH KOMISI ETIK
PENELITIAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNHAS
TANGGAL 12 OKTOBER 2017

LAMPIRAN 3

FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

“Formulasi Pangan Pangan Cokelat Lokal (Kapsul) Dan Aplikasinya
DalamMemperbaiki Profil Lipid Dan Petanda Inflamasi Pada Penderita
Dislipidemia”

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama :

Tanggal lahir/ Umur :

Pekerjaan :

Alamat :

Pendidikan Terakhir :

HP :

Setelah mendengar dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat dan cara kerja penelitian, dengan ini saya menyatakan bersedia tanpa paksaan untuk mengikuti penelitian ini.

Saya mengerti bahwa pada proses pengambilan darah saya ada risiko terjadi pendarahan. Saya juga mengerti bahwa mengkonsumsi kapsul kakao selama 8 minggu menjadi beban tersendiri dan terdapat risiko mual dan muntah. Namun dengan mengikuti prosedur dan pengawasan yang seksama hal tersebut dapat diminimalisasikan. Saya mengetahui bahwa saya berhak untuk menolak atau berhenti dari penelitian ini.

Semua biaya pemeriksaan darah dan pemeriksaan lain yang berhubungan dengan penelitian ini, pemberian kapsul kakao dan biaya pengobatan bila terjadi efek samping ditanggung oleh peneliti.

Bila masih ada hal yang belum saya mengerti atau bila saya ingin mendapatkan penjelasan lebih lanjut, saya bisa mendapatkannya dari dokter peneliti.

Dokter

Pasien/Keluarga Pasien*

(.....)

(.....)

Saksi I

Saksi II

(.....)

(.....)

LAMPIRAN 4 : FORM DATA SUBYEK PENELITIAN

BAGIAN I

Mohon form ini diisi secara berurutan, jika ada jawaban atau penilaian “ya” pada halaman ini, pengisian dihentikan dan diganti dengan subyek berikutnya. Form yang diisi lengkap atau tidak lengkap tetap disimpan.

Nomor Form : Hari/Tanggal :

DATA UMUM 1

Nama Subyek : Jenis Kelamin : Laki-laki
Tanggal Lahir : Umur : tahun
Umur \leq 25 tahun atau $>$ 55 tahun : Ya /
Tidak
Lingkar Perut : Cm < 90 cm : Ya /
Tidak

ANAMNESIS

1. Saat ini menderita sakit gula atau pernah dinyatakan sakit gula (DM) : Ya /
Tidak
2. Alergi kakao atau produk dari coklat? : Ya /
Tidak
3. Minum obat penurun kolesterol/lemak? (medis/herbal) : Ya /
Tidak
4. Saat ini sedang demam? : Ya /
Tidak
5. Minum alkohol 6 bulan terakhir? : Ya /
Tidak
6. Merokok 6 bulan terakhir? : Ya /
Tidak

SKRINING AWAL : Hasil GDS mg/dl. Nilai \geq 200 mg/dl : Ya /
Tidak

Tidak Hasil GDP mg/dl Nilai \geq 126 mg/dl : Ya /

DATA UMUM 2

Alamat :
Nomor HP/Telpon :
Pendidikan Terakhir :
Pekerjaan :
Penghasilan/bulan :
TIPE AKTIVITAS (diisi oleh peneliti*) : Ringan/ Sedang/ Berat
kkal

OLAH RAGA :
 - Jenis Olah raga :
 - Frekuensi (berapa kali) per minggu :
 - Durasi (berapa lama) per kali :
 Output Energi Olah Raga/hari (diisi oleh peneliti*)
 kkal
 TOTAL OUTPUT ENERGI PERHARI (diisi oleh peneliti*)
 kkal

Tanda * dapat diisi kemudian

Mohon diperhatikan, jika ada jawaban atau penilaian "tidak" pada halaman ini, pengisian dihentikan dan diganti dengan subyek berikutnya. Form yang diisi lengkap atau tidak lengkap tetap disimpan.

Ambil **brosur promosi** (warna biru) dan **brosur kakao** (warna hijau), jelaskan secara singkat isi brosur tentang latar belakang dilakukannya penelitian ini, obesitas sentral dan penyakit jantung koroner, manfaat kakao atau coklat untuk penyakit jantung koroner, dan manfaat yang diperoleh dengan mengikuti penelitian ini.

Selanjutnya ambil lembar **Naskah Penjelasan** (lampiran 1) dan bacakan isinya kepada subyek sampai selesai, kemudian ambil **Formulir Persetujuan** (lampiran 2), isi lengkap dan kemudian bertanya kepada subyek

Apakah bersedia mengikuti penelitian ini? : Ya /
 Tidak

Subyek menandatangani Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian (lampiran 2)

Nomor Kode Subyek : Anamnesis dan Pemeriksaan Awal oleh :

BAGIAN II

Pada bagian ini dilakukan pengukuran-pengukuran dan hasilnya tertulis di bawah ini:

Antropometri	SB (sebelum)	TGL	SS (sesudah)	TGL	DELTA
Lingkar Perut (cm)					
BBA (kg)					
TB (m)					
TB (cm)					
BBI (kg)					
BBA/BBI (%)					
BB Adjus (kg) Jika BBA/BBI > 125%					
IMT (kg/m ²)					
LLA (cm)					

Pengukuran Antropometri oleh _____ :

BIA	SB (sebelum)	TGL	SS (sesudah)	TGL	DELTA
% Lemak					
% Air					
Massa Otot (kg)					
Rating Fisik					
BMR (kkal)					
Usia Metabolik (thn)					
Massa Tulang (kg)					
Visceral Fat Ind					

Pengukuran BIA oleh _____ :

BAGIAN III

Pada bagian ini dilakukan pengambilan sampel darah dan pemeriksaan laboratorium. Jika ada jawaban atau penilaian "ya" di kemudian hari pada halaman ini dan seterusnya, maka subyek ini tidak masuk dalam analisis.

	TGL Pengambilan	EFEK SAMPING	PENANGANAN EFEK SAMPING	KODE SAMPEL	PENGAMBILAN DARAH OLEH
Pengambilan darah sebelum intervensi					
Pengambilan darah sesudah intervensi					

Hasil Pemeriksaan Laboratorium Patologi Klinik RSUH

Gula Darah Puasa (GDP): mg/dl Tanggal : _____ \geq 126 mg/dl: Ya / Tidak

Parameter	SB (sebelum)	TGL PERIKSA	SS (sesudah)	TGL PERIKSA	DELTA
Kolesterol Total					
HDL					
Ratio Kolesterol Total/HDL					
Trigliserida					
LDL					

Pemeriksa Laboratorium PK RSUH _____ :

Hasil Pemeriksaan Laboratorium HUM-RC Lantai 6

Parameter	SB (sebelum)	TGL PERIKSA	KODE SAMPEL	SS (sesudah)	TGL PERIKSA	KODE SAMPLE	DELTA
APO B							
SLDL (ratio LDL/Apo B)							
TNF alfa							
oxLDL							

Pemeriksa Laboratorium HUM-RC Lantai 6 :

BAGIAN IV

Pasien mendapat perlakuan :

A / B

Pengatur Perlakuan :

Pengisian data BAGIAN II – IV oleh :

BAGIAN V

Botol Kapsu plus Silica gel

Sudah diberikan

/

Belum diberikan

Food Recall 2 x 24 jam (AWAL)

Jadwal Makan	Jenis Makanan	Jumlah/Porsi	ENERGI	P	KH	L
Pagi						
Siang						
Malam						
TOTAL HARI I Tgl						
Komposisi Makronutrien (%)						
Pagi						

Siang						
Malam						
TOTAL HARI II Tgl						
Komposisi Makronutrien (%)						
RATA-RATA(AVG)						
Komposisi Makronutrien (%)						

Food Recall 2 x 24 jam (AWAL) oleh :

Food Recall 2 x 24 jam (PERTENGAHAN)

Jadwal Makan	Jenis Makanan	Jumlah/Porsi	ENERGI	P	KH	L
Pagi						
Siang						
Malam						
TOTAL HARI I Tgl						
Komposisi Makronutrien (%)						
Pagi						
Siang						
Malam						

TOTAL HARI II Tgl						
Komposisi Makronutrien (%)						
RATA-RATA(AVG)						
Komposisi Makronutrien (%)						

Food Recall 2 x 24 jam (PERTENGAHAN) oleh :

Food Recall 2 x 24 jam (AKHIR)

Jadwal Makan	Jenis Makanan	Jumlah/Porsi	ENERGI	P	KH	L
Pagi						
Siang						
Malam						
TOTAL HARI I Tgl						
Komposisi Makronutrien (%)						
Pagi						
Siang						
Malam						
TOTAL HARI II Tgl						
Komposisi Makronutrien (%)						
RATA-RATA(AVG)						
Komposisi Makronutrien (%)						

Food Recall 2 x 24 jam (AKHIR) oleh :

BAGIAN VI

Kebutuhan Energi Berdasarkan Harris-Benedict:

Kebutuhan Energi Basal (KEB):

Laki-Laki = $66,5 + (13,7 \times \text{BB} \dots\dots \text{kg}) + (5 \times \text{TB} \dots\dots \text{cm}) - (6,8 \times \text{Umur} \dots\dots \text{tahun}) = \dots\dots$
kkal

Kebutuhan Energi Terkoreksi (KET): $\text{KEB} \dots\dots \text{kkal} \times \text{FA} \dots\dots \times \text{FS} \dots\dots = \dots\dots$
kkal

Kebutuhan Energi Berdasarkan Rule of Thumb :

Kebutuhan Energi yang dianjurkan :

Komposisi Makroprotein yang dianjurkan :

Karbohidrat $\dots\dots\%$ = $\dots\dots$ gram Serat = 20 – 30 gram perhari

Protein $\dots\dots\%$ = $\dots\dots$ gram

Lemak $\dots\dots\%$ = $\dots\dots$ gram (kolesterol < 200 mg, SAFA < 7%, PUFA < 10 %, MUFA sampai 15%)

Output Energi yang dianjurkan perhari = $\dots\dots$ kkal

Jenis Olah Raga/ Aktivitas Fisik = $\dots\dots$

Frekuensi = $\dots\dots$ x/ minggu Durasi = $\dots\dots$ menit

Jadwal Minum Suplemen (beri tanda V jika sudah minum suplemen 2 x 2 kapsul). Pengambilan suplemen setiap 2 minggu atau 14 hari. Kontrol minum suplemen setiap hari via sms atau telpon.

01 Tgl	02 Tgl	03 Tgl	04 Tgl	05 Tgl	06 Tgl	07 Tgl	08 Tgl	09 Tgl	10 Tgl
11 Tgl	12 Tgl	13 Tgl	14 Tgl	15 Tgl	16 Tgl	17 Tgl	18 Tgl	19 Tgl	20 Tgl
21 Tgl	22 Tgl	23 Tgl	24 Tgl	25 Tgl	26 Tgl	27 Tgl	28 Tgl	29 Tgl	30 Tgl
31 Tgl	32 Tgl	33 Tgl	34 Tgl	35 Tgl	36 Tgl	37 Tgl	38 Tgl	39 Tgl	40 Tgl
41 Tgl	42 Tgl	43 Tgl	44 Tgl	45 Tgl	46 Tgl	47 Tgl	48 Tgl	49 Tgl	50 Tgl

51 Tgl	52 Tgl	53 Tgl	54 Tgl	55 Tgl	56 Tgl	57 Tgl	58 Tgl	59 Tgl	60 Tgl

Efek samping yang muncul selama minum suplemen:

Penanganan efek samping yang dilakukan:

Persentasi kepatuhan minum suplemen: % Apakah kepatuhan < 80% : Ya / Tidak

Pengisian Data BAGIAN V – VI oleh :
Admin Akhir oleh


-LAMPIRAN 5

KANDUNGAN KAPSUL KAKAO

**PRODUKSI BALAI BESAR INDUSTRI HASIL PERKEBUNAN
(BBIHP) MAKASSAR**

Komposisi Kapsul Kakao		
C 12:0 (as.laurat)	%	0.0095
C 16:0 (as.palmitat)	%	5.2552
C 18:0 (as.stearat)	%	7.9759
Omega 3	%	0.0369
Omega 6	%	0.6028
Omega 9	%	6.9806
Asam Linoleat	%	0.6028
Asam Linolenat	%	0.0369
Asam Oleat	%	6.9806
Lemak tak jenuh	%	7.6755
Lemak jenuh	%	13.6513
Lemak tak jenuh tunggal (MUFA)	%	7.0358
Lemak tak jenuh ganda (PUFA)	%	0.6397
Lemak total	%	21.33
Polifenol	%	8,59
Theobromin	%	7,42

LAMPIRAN 6



PT. SARASWANTI INDO GENETECH
The First Indonesian Molecular Biotechnology Company

GRAHA SIG II, Basmatik No. 20 Timur Yamin Bogor 16111, INDONESIA
Phone: +62-251-7532148 (Marketing) - 082 111 516 516 Fax: +62-251-7548927 http://www.siglaboratory.com

No. 2B.1/F-PP/SMM-SIG
Revisi 3

Result of Analysis
No: SIG.LHP.IX.2016.54826

No.	Parameter	Unit	Result	Limit of Detection	Method
1.	Profil asam lemak				
	C 4:0 (as. butirat)	%	0.0015	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 6:0 (as. kaproat)	%	Not detected	0.00127	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 8:0 (as. kaprilat)	%	Not detected	0.00144	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 10:0 (as. kaprat)	%	Not detected	0.00158	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 11:0 (as. undekanoat)	%	Not detected	0.00162	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 12:0 (as. laurat)	%	0.0060	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 13:0 (as. tridekanoat)	%	Not detected	0.0017	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 14:0 (as. mirisfat)	%	0.0257	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 14:1 (as. miristoleat)	%	Not detected	0.00167	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 15:0 (as. pentadekanoat)	%	0.0059	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 15:1 (as. pentadekanoat)	%	Not detected	0.00164	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 16:0 (as. palmitat)	%	5.2095	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 16:1 (as. palmitoleat)	%	0.0437	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 17:0 (as. heptadekanoat)	%	0.0471	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 17:1 (as. heptadekanoat)	%	0.0037	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 18:0 (as. stearat)	%	7.1739	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 18:1 W9C (as. oleat/w9)	%	6.8510	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 18:1 W9T (as. oleat/w9)	%	Not detected	0.00151	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 18:2 W6C (as. linoleat/w6)	%	0.5952	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 18:2 W6T (as. linoleat/w6)	%	Not detected	0.00164	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 18:3 W3 (as. linolenat/w3)	%	0.0395	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 18:3 W6 (as. linolenat/w6)	%	Not detected	0.00157	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 20:0 (as. arachidat)	%	0.2112	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 20:1 (as. eikosenoat)	%	0.0096	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 20:2 (as. eikosadienoat)	%	Not detected	0.00147	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 20:3 W3 (as. eikosatrienoat)	%	Not detected	0.00171	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 20:3 W6 (as. eikosatrienoat)	%	Not detected	0.00161	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 20:4 W6 (AA) (as. arachidonat)	%	Not detected	0.00128	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 20:5 w3 (as. eikosapentaenoat)	%	Not detected	0.00125	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 21:0 (as. heneikosenoat)	%	0.0029	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 22:0 (as. behanat)	%	0.0435	-	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 22:1 (as. erukat)	%	Not detected	0.00147	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 22:2 (as. dokosadienoat)	%	Not detected	0.00155	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC
	C 22:6 w3 (as. dokosahexaenoat)	%	Not detected	0.00127	18-6-1/MU/SMM-SIG, GC

Page 2 of 3

The results of these tests relate only to the sample(s) submitted. This report shall not be reproduced except in full context, without the written approval of PT. Saraswanti Indo Genetech

LAMPIRAN 7


LABORATORIUM PENGUJI
(Laboratory for Testing)
PUSAT PENELITIAN KOPI DAN KAKAO INDONESIA
(Indonesian Coffee And Cocoa Research Institute)
"LP PUSLITKOKA"

LAPORAN HASIL ANALISIS/PENGUJIAN
(Report of Analysis/Testing)

FR-LP. 5.10.01.02.02-M

No. 02.16.2.0054

Nomer Analisis (Number of Analysis) : 02.16.2.0054
 Tanggal Terima Contoh (Sample received) : 19-09-2016
 Tanggal analisis/pengujian (Date of analysis/testing) : 28-09-2016

Jenis contoh (Kind of sample) : Bubuk Kakao
 Jenis analisis/pengujian (Kind of analysis/testing) : Polifenol
 Identitas contoh (Sample identity) : Formula Cokelat 3

HASIL ANALISIS/PENGUJIAN (Result of Analysis/Testing)

Karakteristik (Characteristic)	Hasil analisis * (Result of analysis)	Metode Analisis (Method of analysis)
Kadar air (Moisture content)	N.A	SNI 2323-2008; 7.2
Serangga hidup (Life insects)	N.A	SNI 2323-2008; 7.1
Biji berbau asap/abnormal/asing (Beans' smell smoky/abnormal/other taints)	N.A	SNI 2323-2008; 7.3
Jumlah biji per 100g (Number of beans /100 g)	N.A	SNI 2323-2008; 7.6
Kadar Biji Pecah (Broken Beans)	N.A	SNI 2323-2008; 7.5
Kadar benda asing (Foreign matters)	N.A	SNI 2323-2008; 7.3
Kadar biji berjamur (Mouldy beans content)	N.A	SNI 2323-2008; 7.7
Kadar biji slaty (Slaty beans content)	N.A	SNI 2323-2008; 7.7
Kadar biji berserangga (Insect damaged beans content)	N.A	SNI 2323-2008; 7.7
Kadar kotoran (Waste contents)	N.A	SNI 2323-2008; 7.4
Kadar biji berkecambah (Sprouted beans content)	N.A	SNI 2323-2008; 7.7
Kadar kulit dan keping biji (Shell content and Nib content)	N.A	SNI 2323-2008; L-A
pH Keping biji (pH value of nib)	N.A	SNI 2323-2008; L-D
Kadar lemak total (Total fat content)	N.A	SNI 2323-2008; L-B
Kadar asam lemak bebas (Free fatty acid content)	N.A	SNI 2323-2008; L-C
Kadar logam berat (Heavy metals) Cd / Pb	N.A	SNI 2323-2008; L-E
Analisis lain: Polifenol	8.59%	

Kesimpulan Mutu Biji (Conclusion of quality) : **Memenuhi**

Tanggal: 30.09.2016
 Manajer Teknis: 
 Ariza Budi Tunjung Sari, S.TP.

Catatan (Notes):
 * N.A. = tidak dianalisis (not analyzed), * = Tidak termasuk lingkup Akreditasi
 (N.C.) = Kata dan angka diikuti huruf N.C. tidak sesuai dengan (Word and values followed by N.C. are not conform to) SNI 2323-2008

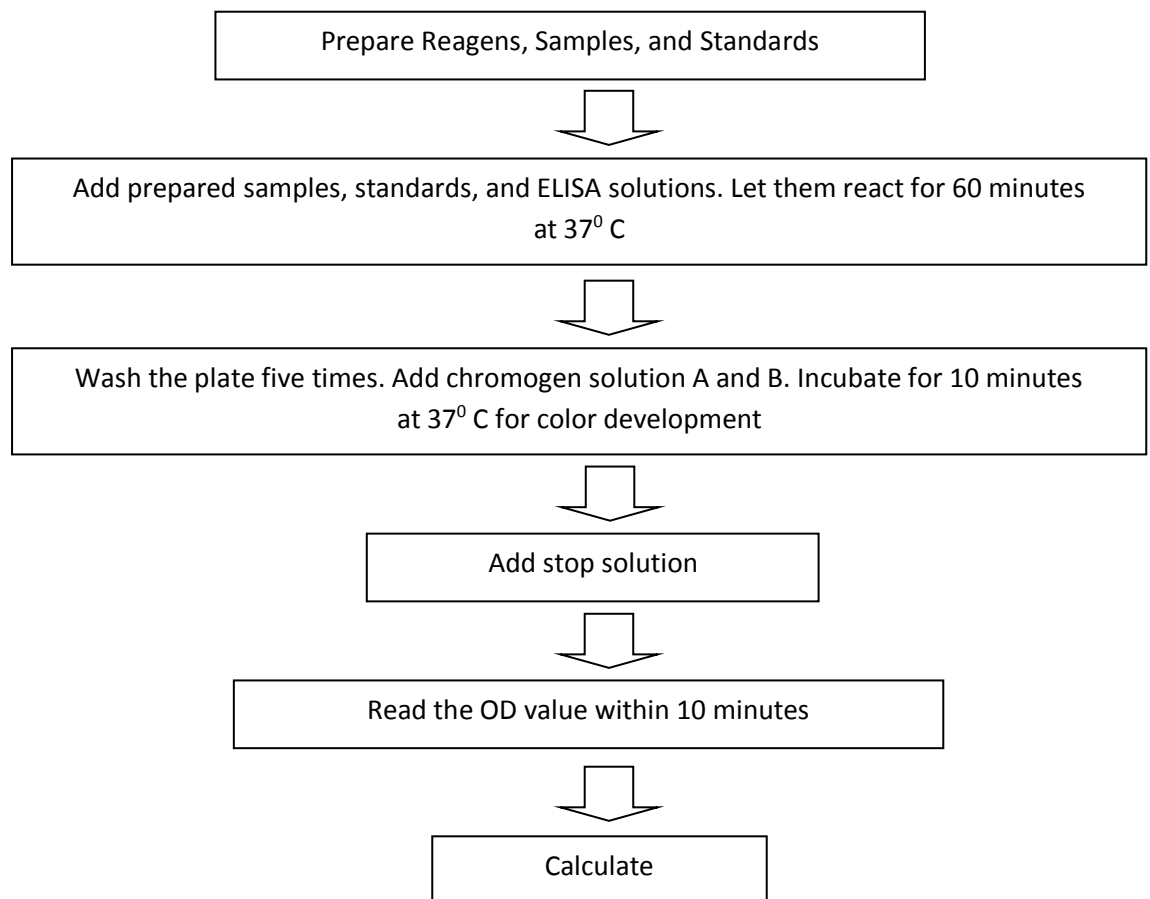
1. Hasil analisis ini hanya berdasarkan contoh yang diuji (This results based on the tested sample only).
 2. Hasil analisis ini hanya berlaku selama 3 bulan (This results valid within 3 months).

Page 2. of 2

This certificate shall not be incompletely reproduced without written approval from LP PUSLITKOKA

LAMPIRAN 8

Ringkasan Prosedur Pemeriksaan ELISA (Sesuai dengan Operation Manual)



LAMPIRAN 9

Dokumentasi Kegiatan Penelitian

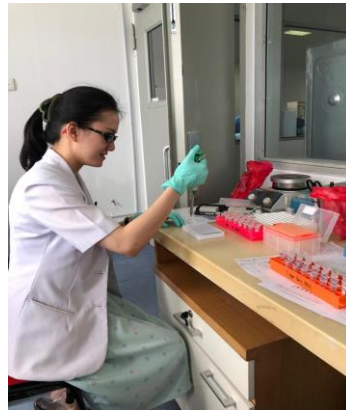
Screening



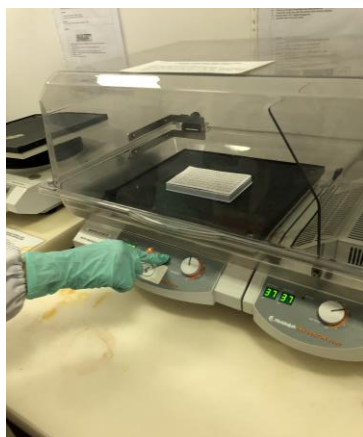
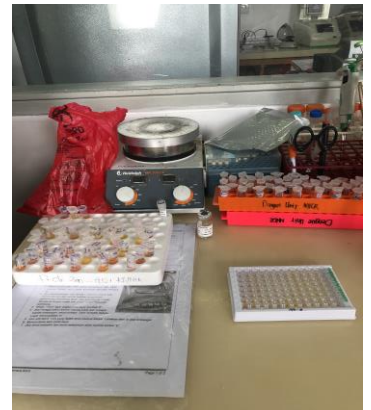
Pengambilan Sampel Darah



Pemeriksaan ELISA



Sampel Darah



Kapsul Coklat + Plasebo

