

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Dislipidemia merupakan sindroma yang umum ditemukan di masa kini. Hal ini disebabkan karena besarnya pergeseran gaya hidup yang mengesampingkan kesehatan. Makanan yang banyak beredar sekarang ini tinggi lemak namun rendah nutrisi. Selain itu, banyak pekerjaan yang bersifat *sedentary*, contohnya pekerjaan di belakang meja. Tingginya tuntutan jam kerja menyebabkan kurangnya aktivitas fisik, yang juga menjadi faktor risiko dislipidemia. Dislipidemia merupakan peningkatan fraksi lipid (kolesterol total atau *low-density lipoprotein* (LDL), trigliserida (TG), dan/atau penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL))<sup>1,2</sup>

Penelitian *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA)<sup>3</sup> menunjukkan bahwa 29.3% dari 6814 orang berusia 45 hingga 84 tahun memiliki sindrom dislipidemia. Dislipidemia parah atau dislipidemia yang tidak diobati dapat menyebabkan *coronary artery disease* (CAD) dan *peripheral artery disease* (PAD), seperti misal aterosklerosis, penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular seperti stroke, dan pankreatitis akut.<sup>4</sup> Prevalensi jantung koroner di Indonesia sebesar 0,5 persen. Prevalensi gagal jantung di Indonesia sebesar 0,13 persen. Prevalensi stroke di Indonesia sebesar 7,0 per mil. Pada tahun 2016 diperkirakan 17,9 juta orang meninggal akibat penyakit jantung, mewakili 31% dari seluruh kematian global.<sup>5,6</sup>

Bunga pepaya merupakan bagian tanaman yang umum dimanfaatkan di Indonesia. Penelitian menunjukkan bahwa bunga pepaya kaya akan zat fitokimia dan memiliki potensi untuk diolah menjadi teh seduh.<sup>7</sup> Selain penggunaan dengan herbal, masyarakat juga mengenal bunga pepaya sebagai bahan masakan. Misal, di Manado terkenal akan tumis bunga pepaya-nya.<sup>8</sup> Namun, meski nilai gizi dari bunga pepaya tinggi, bunga pepaya memiliki rasa yang pahit menyebabkan tumisan dan minuman teh menjadi pilihan olahan dari bunga pepaya.<sup>9</sup>

Penatalaksanaan dislipidemia pada saat ini umumnya menggunakan Statin.<sup>10</sup> Statin bekerja dengan menginhibisi *HMG Co-A reductase* sehingga mengurangi

kadar kolesterol total di dalam tubuh, Penggunaan statin dapat menyebabkan nyeri otot (myalgia)<sup>11</sup>. Kebingungan dan gangguan memori dapat terjadi selama pengobatan dengan statin, namun gejala tersebut reversibel dan akan hilang setelah penggunaan obat dihentikan.

Obat herbal sebagai terapi suportif sudah dikembangkan baik di Indonesia maupun di luar negeri. Penelitian di Eropa<sup>12-14</sup> mengenai obat dan bahan herbal sedang melaju pesat, karena biaya produksi kecil sehingga produsen turut antusias dalam meneliti obat dan bahan herbal<sup>15</sup>. Sejumlah 89.753 dari 294.962 (30,4%) rumah tangga di Indonesia memanfaatkan Pelayanan Kesehatan Tradisional (Yankestrad) dalam 1 tahun terakhir.<sup>5</sup> Kepercayaan masyarakat Indonesia yang cukup tinggi terhadap obat tradisional membuka peluang untuk menjadikan obat tradisional sebagai terapi suportif. Terapi suportif tersebut diharapkan dapat mengurangi dosis obat reguler sehingga dapat mengurangi efek samping (misal : statin dapat menyebabkan kerusakan pada hepar)<sup>16</sup>.

Dalam penelitian Stephen Chinwendu (2015)<sup>7</sup>, menunjukkan bahwa bunga pepaya mengandung *flavonoid*, *saponin*, *tannin*, dan *alkaloid*. Penelitian yang dilakukan oleh Jessica<sup>17</sup> menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya 13 mg/ekor/hari dan 27 mg/ekor/hari dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus Wistar yang diberi pakan tinggi lemak.

Penelitian ini bertujuan untuk menguji kemampuan dari bunga pepaya sehingga dapat diketahui apakah bunga pepaya dapat digunakan sebagai ekstrak untuk pengobatan dislipidemia.

## 1.2. Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah berdasarkan latar belakang tersebut adalah :

1. Apakah ekstrak etanol bunga pepaya meningkatkan kolesterol HDL tikus Wistar jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak.

2. Apakah ekstrak etanol bunga pepaya setara dengan Simvastatin dalam meningkatkan kolesterol HDL tikus Wistar jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak.

### **1.3. Tujuan**

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek ekstrak etanol bunga pepaya terhadap kadar kolesterol HDL dan perbandingan efeknya terhadap Simvastatin pada tikus Wistar jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak

### **1.4. Manfaat Karya Tulis Ilmiah**

#### **1.4.1. Manfaat Akademik**

Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai besar efek peningkatan kolesterol HDL oleh ekstrak etanol bunga pepaya terhadap HDL dengan kontrol Simvastatin

#### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang bunga pepaya sebagai terapi suportif untuk meningkatkan kolesterol HDL.

## 1.5. Kerangka Pemikiran Dan Hipotesis

### 1.5.1. Kerangka Pemikiran

Kolesterol merupakan salah satu molekul biologis yang penting. Peran kolesterol dalam tubuh beragam, misal untuk sintesis hormon steroid, asam empedu, dan vitamin D. Sumber dari kolesterol sendiri berasal dari endogen (diproduksi tubuh) dan eksogen (diperoleh dari makanan). Kolesterol sulit larut dalam air sehingga membutuhkan media transpor dalam darah. Kolesterol dan *triacylglycerol* kemudian akan diangkut oleh Lipoprotein. Partikel lipoprotein sendiri terdiri atas 4 hal utama, yakni kolesterol, trigliserida, fosfolipid, dan protein spesifik bernama *apoprotein*. Apoprotein sendiri memiliki nomenklatur, yaitu A, B, C, D, dan E. Variasi dari komponen ini akan menentukan perbedaan densitas dan ukuran lipoprotein. Terdapat 4 jenis lipoprotein yang dinilai berdasarkan densitas, asal, fungsi, dan lipid dominan. Jenis-jenis lipoprotein tersebut antara lain kilomikron, VLDL, LDL, dan HDL. Keempat jenis ini memiliki komposisi masing-masing.

HDL merupakan lipoprotein yang diproduksi oleh hepar dan enterosit. HDL berfungsi untuk mentransportasikan kolesterol dari jaringan perifer ke hepar, sehingga merupakan salah satu komponen penting yang dapat mencegah terjadinya aterosklerosis. Pembentukan HDL dimulai dari sekresi *apoA-I* rendah lipid oleh hepar dan usus halus. Kemudian *apoA-I* akan berikatan dengan *ATP-binding cassette transporter* (ABCA1), yakni protein pada membrane sel yang mengatur pengeluaran fosfolipid dan kolesterol<sup>18</sup>. Transfer fosfolipid dan kolesterol ini akan mengubah *apoA-I* rendah lipid menjadi *lipidated apoA-I* yang berbentuk diskoid, sehingga memiliki nama lain yaitu *Nascent HDL*. *Nascent HDL* ini akan mengambil trigliserida dari VLDL, LDL, dan juga IDL untuk ditukar dengan *cholesterol ester*. Selain itu, *Nascent HDL* juga mengambil *unesterified cholesterol* dari jaringan ekstrahepatik. Kemudian *Nascent HDL* yang diskoid akan diubah menjadi speris oleh *Lechitin/Cholesterol Acyltransferase*, untuk membentuk *cholesterol ester*. HDL matur kemudian akan dibawa ke hepar.

Bunga pepaya memiliki suatu bahan aktif, yaitu Flavonoid. Flavonoid merupakan salah satu jenis *polyphenol*. Flavonoid memiliki lebih dari 5000 *subclass* yang terdapat di berbagai makanan maupun minuman nabati. Ada 7 *subclasses* dari flavonoid yang umum ditemukan pada diet manusia, yakni : *anthocyanidin* (contoh : *cyanidin*), *flavanols* (contoh : *epicatechin*), *flavanones* (contoh : *naringenin*), *flavones* (contoh : *luteolin*), *flavonols* (contoh : *quercetin*), *isoflavones* (contoh : *genistein*), dan *proanthocyanidins* (flavonoid *oligomeric* dan *polymeric*)<sup>19</sup>.

*Cyanidin-3-glucoside* (C3G), *subgroup* dari flavonoid (*Anthocyanidins*) dapat meningkatkan kerja *Reverse Cholesterol Transfer* (RCT) oleh HDL. C3G mempengaruhi efluks kolesterol lewat aktivasi *Liver X Receptor* (LXR) dan/atau transporter lipid, yakni ABCA1 dan ABCG1. Cyanidin bekerja sebagai *LXR-agonist*<sup>20-22</sup>. LXR akan mengaktifasi PPAR $\alpha$ <sup>23</sup>, namun C3G tidak meningkatkan influks TG ke hepar<sup>20</sup>.

*Flavanones*, salah satu *subclass* dari *Flavonoid*, juga turut meningkatkan HDL melalui induksi ekspresi ABCA1. Proses tersebut akan meningkatkan aktivitas LXR $\alpha$  dan PPAR $\gamma$ . Kemudian pada *subclass Flavones*, terdapat *Chrysin* yang diteliti meningkatkan efluks kolesterol dari makrofag ke HDL, tapi tidak ke *apoA-I*. Penelitian tersebut juga menunjukkan terapi *Chrysin* pada makrofag akan menginduksi PPAR $\gamma$ . Selain itu, terdapat juga peningkatan ekspresi transkrip PPAR $\gamma$ , LXR, ABCA1, dan ABCG1.

Zat aktif lain yang terkandung dalam bunga pepaya adalah *Saponin*. Menurut jurnal yang dibuat oleh Mariangela Marrelli<sup>24</sup>, *saponin* dapat menormalkan LDL dan HDL. Demikian pula dengan penelitian oleh Elekofehinti<sup>25</sup> turut menunjukkan bahwa dalam percobaan pada tikus yang diinduksi aloksan mengalami kenaikan kadar HDL. *Saponin* menghambat absorpsi kolesterol di usus serta menghambat efek dari enzim lipase pankreas.

Penelitian ini menggunakan kadar Flavonoid sebagai pembanding karena efek Flavonoid terhadap kolesterol HDL besar dibandingkan dengan bahan aktif lainnya dalam bunga pepaya.

### 1.5.2. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka penelitian diatas, maka dapat disimpulkan hipotesis berupa :

- Ekstrak etanol bunga pepaya meningkatkan kolesterol HDL pada tikus Wistar jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak.
- Ekstrak etanol bunga pepaya setara dengan Simvastatin dalam meningkatkan kolesterol HDL serum tikus Wistar jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak.

