

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi jumlah kolesterol darah melebihi batas normalnya. Menurut *American Heart Association* (AHA) hiperkolesterolemia merupakan suatu keadaan dengan kadar *low density lipoprotein* (LDL) lebih dari 160 mg/dL.^{1,2} *Low density lipoprotein* (LDL) merupakan suatu lipoprotein yang berdensitas rendah yang membawa kolesterol dari hati ke jaringan perifer tubuh. Kadar LDL yang meningkat di dalam plasma merupakan faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis yang menjadi penyebab tersering dari penyakit kardiovaskular.³

Aterosklerosis merupakan penyebab utama terjadinya penyakit jantung koroner. Aterosklerosis didefinisikan sebagai keadaan pada pembuluh arteri yang mengakibatkan penebalan arteriol dan pengerasan pada pembuluh darah arteri diakibatkan oleh penumpukan lemak. Aterosklerosis ditandai dengan pembentukan ateroma yang mempersempit lumen arteri dan dapat menyebabkan obstruksi lumen. Gangguan ini dapat membatasi aliran darah dan elastisitas pembuluh darah, merangsang pembentukan pembekuan darah yang menghambat aliran darah dan dapat mengakibatkan kerusakan pada jantung, otak dan jaringan paru yang bersifat fatal.⁴

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian dan kecacatan terbesar pada negara berkembang serta merupakan 30% dari seluruh kematian. Penyakit kardiovaskuler juga merupakan penyebab kematian urutan pertama di dunia. Menurut statistik dunia, ada 9,4 juta kematian setiap tahun yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler dan 45% kematian tersebut disebabkan oleh penyakit jantung koroner. Pada tahun 2030 diperkirakan angka tersebut akan meningkat hingga 23,3 juta kematian.⁵ Prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter yang dilakukan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)

2013 sebesar 1,5%. Hasil Riskesdas ini menunjukkan penyakit jantung koroner berada pada posisi ketujuh tertinggi Penyakit Tidak Menular (PTM) di Indonesia.⁶

Perubahan kolesterol LDL berperan dalam patogenesis penyakit jantung koroner (PJK) dan menjadi faktor kunci penanganan penyakit jantung koroner (PJK). Saat ini sudah banyak tersedia obat untuk mengatasi hiperkolesterolemia terutama obat golongan statin contohnya adalah simvastatin. Penggunaan obat golongan statin memiliki banyak efek samping seperti myalgia, rabdomiolisis, miopati dan meningkatkan risiko kanker.⁷ Oleh karena itu diupayakan produk penurun kolesterol yang berasal dari herbal. Salah satu bahan makanan yang dapat menurunkan kadar LDL adalah biji labu kuning.

Labu kuning merupakan tumbuhan yang mudah dijumpai di Indonesia. Secara empiris, biji labu kuning masih minim pemanfaatannya. Kebanyakan masyarakat hanya mengkonsumsi buah labu kuning saja dan membuang bijinya. Kandungan biji labu kuning yang berpotensi menyebabkan efek hipokolesterolemia adalah fitosterol, *polyunsaturated fatty acids* (PUFA), tokoferol, polifenol, dan beta karoten.⁸

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Kalaivani *et al.*, (2017) membuktikan bahwa minyak biji labu kuning (*Cucurbita maxima*) menurunkan kolesterol LDL dengan dosis optimal 100 mg/kgBB menurunkan kolesterol LDL sebesar 23,64% pada tikus Wistar hiperkolesterolemia.⁹ Peneliti bermaksud untuk melanjutkan penelitian Kalaivani *et al.*, (2017) dengan menggunakan biji labu kuning yang berbeda yaitu minyak biji labu kuning (*Cucurbita pepo* L.). Minyak biji labu kuning (*Cucurbita pepo* L.) memiliki berbagai macam kelebihan dibandingkan dengan jenis labu kuning yang lain, seperti zat aktif yang terkandung dalam menurunkan kadar kolesterol LDL plasma lebih tinggi sehingga dapat memberikan pengaruh yang lebih besar dalam penurunan kadar kolesterol LDL.³⁸ Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana pengaruh pemberian minyak biji labu kuning terhadap penurunan kolesterol LDL pada tikus Wistar jantan yang diberi pakan tinggi lemak.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, identifikasi masalah penelitian ini adalah apakah pemberian minyak biji labu kuning (*Cucurbita pepo* L.) menurunkan kadar LDL pada tikus Wistar jantan yang diberi pakan tinggi lemak.

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah mempelajari pengaruh pemberian minyak biji labu kuning (*Cucurbita pepo* L.) terhadap penurunan kadar LDL pada tikus Wistar jantan yang diberi pakan tinggi lemak.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademik : menambah pengetahuan dan wawasan mengenai manfaat biji labu kuning dalam menurunkan kadar kolesterol LDL.

Manfaat praktis : informasi kepada masyarakat mengenai manfaat biji labu kuning dalam menurunkan kadar kolesterol LDL.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Pemberian pakan tinggi lemak akan menyebabkan hiperkolesterolemia yaitu meningkatnya *low density lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan kolesterol total. Kolesterol LDL akan membawa lemak dari hepar ke sel-sel tubuh, sedangkan kolesterol HDL akan membawa lemak dari sel tubuh kembali ke hepar untuk diproses ulang. Tingginya kadar LDL berperan dalam proses terjadinya aterosklerosis.

Sintesis kolesterol dimulai dari reseptor asetil KoA dalam mitokondria ke sitosol, kemudian bersama asetoasetil KoA diubah menjadi 3-hidroksi-metil-glutaril KoA (HMG-KoA) oleh enzim HMG-KoA sintase. HMG-KoA merupakan

prekursor dari sintesis kolesterol, diubah menjadi mevalonat oleh enzim HMG-KoA reduktase. Kolesterol menjadi prekursor utama dalam pembentukan asam empedu dan termasuk senyawa kimia yang membentuk steroid.¹⁰

Biji labu kuning (*Cucurbita pepo* L) mengandung fitosterol, *polyunsaturated fatty acids* (PUFA), tokoferol, polifenol dan beta karoten yang dapat menurunkan kolesterol LDL.¹¹ Fitosterol dapat bekerja menurunkan LDL yaitu dengan cara sebagai ligan untuk reseptor LXR-RXR (*LiverXReceptor-RetinoidXReseptor*), suatu *nuclear reseptor* yang mengatur beberapa gen yang terlibat dalam sintesis, penyerapan, ekskresi homeostasis kolesterol dan metabolisme lipoprotein. Salah satunya peningkatan ekspresi gen *ATP-Binding Cassette Transporter A1* (ABC A1), transporter yang membawa kolesterol dari sel *enterocyte*, hepatosit dan makrofag. Ikatan heterodimer LXR-RXR juga meningkatkan ekspresi gen *ABC (adenosine-tri-phosphate binding cassette) G5* dan *G8* sebagai transporter yang mengangkut kolesterol dari hepatosit ke kantung empedu. *ATP-Binding Cassette Transporter A1* (ABC A1) akan berinteraksi dengan Apo-1 lalu tersekresi dalam plasma dengan bentuk lipid *poor A1* yang mengambil kolesterol berlebih dari sel dan membentuk pre- β -HDL (*nascent*). Kolesterol bebas dari HDL diesterifikasi oleh enzim *Lechitin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT) yang bertugas mengikat lipoprotein atau lemak bebas dalam plasma dan disekresi oleh hepar untuk mengubah pre- β -HDL (*nascent*) menjadi α -HDL.^{39,42}

Fitosterol juga akan menghambat ikatan *sterol regulatory element binding protein* (SREBP) dengan *sterol regulatory element* (SRE), protein yang berperan dalam transkripsi gen reseptor LDL. Hambatan ini mengakibatkan penurunan aktivitas enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reduktase* (*HMG-CoA reduktase*) sehingga sintesis kolesterol dalam sel berkurang. Kadar kolesterol intraseluler yang rendah mengakibatkan penurunan pembentukan kilomikron. *Remnant* kilomikron yang mencapai ke hati akan menurun, sehingga sintesis reseptor LDL meningkat. Selain itu sekresi VLDL oleh sel-sel hati akan menurun sehingga menyebabkan konversi VLDL ke LDL berkurang. Mekanisme tersebut menyebabkan terjadinya penurunan kolesterol LDL.^{12,40}

Polyunsaturated fatty acid (PUFA) yang berperan dalam menekan *sterol regulatory element binding protein* (SREBP-1c) yang merupakan regulator transkripsi dominan gen lipogenik dan memberikan pengaruh dengan meningkatkan regulasi reseptor LDL di hepar sehingga dapat meningkatkan katabolisme kolesterol LDL dan sekresi kolesterol LDL dari tubuh.¹³ Tokoferol bekerja sebagai antioksidan pada penurunan kolesterol LDL yaitu mencegah terjadinya stres oksidatif pada kolesterol LDL dengan menangkap radikal bebas. Beta karoten dalam menurunkan kolesterol LDL dengan menghambat aktivitas HMG-KoA reduktase yang berperan dalam penghambatan sintesis kolesterol LDL dan beta karoten juga mampu mengikat kolesterol LDL akibat sifat beta karoten yang lipofilik.¹⁴ Polifenol sebagai antioksidan dan antiinflamasi pada penurunan kolesterol LDL yaitu mencegah terjadinya stres oksidatif pada kolesterol LDL dengan menangkap radikal bebas.¹³

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Pemberian minyak biji labu kuning (*Cucurbita pepo* L.) menurunkan kadar LDL pada tikus Wistar jantan yang diberi pakan tinggi lemak.