

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Hiperkolesterolemia* merupakan kadar kolesterol tinggi dalam darah. Salah satu penyebabnya karena gaya hidup masyarakat zaman sekarang yang cenderung menggemari makanan siap saji atau *junk food*. Tingginya kandungan lemak, gula, protein, dan garam dalam *junk food*, dapat meningkatkan risiko penyakit degeneratif antara lain arterosklerosis, jantung koroner, dislipidemia, stroke, hipertensi dan diabetes melitus.

Penyakit jantung koroner disebut juga penyakit arteri koroner (*Coronary Artery Disease*) disebabkan akibat penyempitan pada arteri koroner karena proses aterosklerosis. Etiologi arterosklerosis adalah multifaktor antara lain faktor genetik atau riwayat keluarga yang memiliki penyakit jantung koroner, stroke, penyakit pembuluh darah perifer, usia, jenis kelamin terutama pria, kebiasaan merokok, dislipidemia, hipertensi, obesitas, diabetes melitus, kurang aktifitas fisik dan manopause<sup>1</sup>.

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2014 menunjukkan 31% dari 56,5 juta kematian di seluruh dunia akibat penyakit kardiovaskuler. Setiap tahunnya ditemukan lebih dari 36 juta orang meninggal karena PTM (Penyakit Tidak Menular) (63% dari seluruh kematian), pada tahun 2020 diperkirakan menjadi penyakit pembunuh tersering yakni sebesar 36% dari seluruh kematian, angka ini dua kali lebih tinggi dari angka kematian akibat kanker<sup>2</sup>. Penyebab aterosklerosis diawali dengan masuknya LDL ke dalam lapisan pembuluh darah (lapisan intima). LDL yang terperangkap di pembuluh darah akan teroksidasi, sehingga memicu pelepasan senyawa yang menyebabkan komponen leukosit masuk ke dalam pembuluh darah. Leukosit dan monosit yang ada di dalam pembuluh darah berubah menjadi makrofag yang akan menangkap LDL, teroksidasi membentuk sel busa yang lama-kelamaan akan semakin membesar dan membentuk plak<sup>3,4</sup>. Hal ini menunjukkan bukan hanya jumlah kolesterol LDL, tetapi juga kualitas kolesterol

LDL yang berperan sebagai faktor risiko PJK salah satunya adalah *Small dense LDL*.

*Small dense LDL* (sdLDL) merupakan partikel LDL yang berukuran kecil yaitu < 25,5 nm dan padat sehingga bersifat lebih aterogenik, karena lebih mudah masuk ke lapisan dalam pembuluh darah dan akan bertahan lama di dalam sirkulasi darah sebab sukar dikenali oleh reseptor LDL. *Small dense LDL* yang terperangkap tersebut mudah teroksidasi oleh radikal bebas dan akan membentuk LDL teroksidasi yang menyebabkan terjadinya aterosklerosis. Keberadaan *small dense LDL* ini berkaitan dengan peningkatan konsentrasi trigliserida dan Apo-B, serta penurunan konsentrasi HDL dapat diketahui dengan pengukuran rasio kolesterol LDL direk/Apo-B < 1,2 nm. Besar kecilnya ukuran partikel sdLDL dapat diperiksa dengan cara elektroforesis. Apabila ukuran partikelnya < 25,2 nm maka berisiko kena PJK, sedangkan apabila ukuran partikelnya > 25,2 nm dapat dikatakan normal.<sup>5</sup>

Pengobatan hiperkolesterolemia dengan obat sintetik banyak dipilih salah satunya adalah Simvastatin, walaupun efektif namun harga obat tersebut masih cukup mahal. Simvastatin memiliki waktu paruh pendek yaitu 2 jam, oleh sebab itu Simvastatin harus di konsumsi saat tubuh beristirahat karena pada saat itu sintesis kolesterol tinggi. Atorvastatin memiliki waktu paruh yang lebih panjang yaitu 14 jam, oleh sebab itu Atorvastatin tidak boleh di konsumsi pada malam hari. Obat ini selain dapat menimbulkan ketergantungan bagi penggunanya, dapat pula menimbulkan efek samping seperti miopati, miositis, rabdomiolisis, hepatotoksik, gangguan fungsi ginjal, paru, spasme otot, gangguan pencernaan, dan parestesia<sup>6</sup>. Maka, dilakukan pencarian obat penurun kadar kolesterol yang berasal dari herbal selain murah dan mudah didapat, juga memiliki efek samping yang kecil sehingga relatif aman dibandingkan obat - obatan sintetik.

Salah satu tanaman herbal yang digunakan untuk menurunkan kolesterol adalah daun sirsak. Daun sirsak (*Annona muricata*) dapat digunakan untuk berbagai jenis penyakit seperti kolesterol, hipertensi, penyakit jantung, dan sebagainya.

Daun sirsak memiliki beberapa kandungan senyawa aktif, antara lain flavonoid, alkaloid, asam lemak, fitosterol, mirisil alkohol dan anonol. Menurut penelitian

sebelumnya yang dilakukan oleh Venny Yulia 2017 tentang “ Pengaruh ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata*) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Pada Mencit Jantan (*Mus musculus* L.) disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak mengandung flavonoid yang dapat menurunkan kadar kolesterol.<sup>7</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Wudianing Indrawati, dkk (2014) tentang “ Efek ekstrak daun Sirsak terhadap profil lipid Tikus putih Jantan” disimpulkan bawah pemberian ekstrak daun sirsak dapat menurun kadar kolesterol dalam darah<sup>20</sup>.

Berdasarkan uraian diatas, karena upaya penelitian hubungan ekstrak daun sirsak dengan penurunan kadar *small dense* LDL belum dilakukan. Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak etanol daun sirsak terhadap penurunan kadar *small dense* LDL pada tikus jantan Wistar yang diinduksi pakan tinggi lemak.

## 1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L) berefek menurunkan kadar sdLDL.

## 1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui tanaman obat yang berefek antihiperkolesterolemia.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek ekstrak etanol daun Sirsak (*Annona muricata* L) dalam menurunkan kadar sdLDL

## 1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat dari penelitian ini adalah:

- o Manfaat akademik : Menambah informasi dalam dunia kedokteran khususnya dalam bidang Farmakologi herbal yaitu ekstrak daun sirsak dapat menurunkan kadar sdLDL.

- Manfaat praktik : Memberikan informasi kepada masyarakat luas bahwa daun sirsak dapat digunakan sebagai terapi suportif untuk menurunkan kadar lemak dalam darah.

## 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

Kolesterol merupakan salah satu komponen lemak dalam tubuh yang digunakan sebagai sumber energi. Tetapi, kadar kolesterol dalam tubuh yang berlebihan (Hiperkolesterolemia) memiliki efek yang buruk seperti munculnya penyakit arterosklerosis, penyakit jantung koroner, bahkan menyebabkan kematian.

Pembentukan kolesterol dibagi menjadi 5 tahapan. Tahapan pertama *Asetil-CoA* membentuk *HMG-CoA* dengan bantuan enzim *HMG-CoA sintetase*, selanjutnya *HMG-CoA* diubah menjadi mevalonat dengan bantuan enzim *HMG-reductase*. Tahapan kedua, Mevalonat membentuk unit isoprenoid yang aktif. Tahapan ketiga, enam unit isoprenoid membentuk skualen. Tahapan keempat, skualen diubah menjadi lanosterol. Tahapan kelima, lanosterol diubah menjadi kolesterol yang di sintesis dihati dan berikatan dengan Trigliserida, disekresi kedalam sirkulasi darah dengan bantuan lipoprotein VLDL yaitu Apolipoprotein B100 yang berfungsi sebagai penghantar kolesterol ke dalam sirkulasi.<sup>9,10</sup>

LDL yang berperan dalam proses pembentukan arterosklerosis yaitu *small dense LDL* yang merupakan sub-kelas fenotipe B dari LDL dengan ukuran partikel lebih kecil dan mudah mengalami oksidasi, sehingga memiliki efek besar dalam pembentukan arterosklerosis dan risiko PJK. Keberadaan *small dense LDL* ini berkaitan dengan peningkatan konsentrasi trigliserida dan Apo-B, serta penurunan konsentrasi HDL dapat diketahui dengan pengukuran rasio kolesterol LDL direk/Apo-B < 1,2 nm. Salah satu tumbuhan yang dapat menurunkan kolesterol adalah daun sirsak. Daun sirsak memiliki kandungan fitokimia yang berguna untuk menurunkan kadar kolesterol adalah: flavonoid, polifenol, saponin, alkaloid, dan tanin<sup>5</sup>.

Flavonoid yang mempunyai efek menghambat enzim HMG-Co A reduktase (*3-hydroxy-3-methylglutary-CoA reductase*) yang berperan dalam mensintesis kolesterol di hati sehingga menurunkan sintesis Apo-B dan meningkatkan reseptor LDL pada permukaan hati, sehingga menurunkan kolesterol LDL dalam darah.<sup>11</sup> Flavonoid juga dapat meningkatkan aktivitas enzim *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT). LCAT merupakan enzim yang mengubah kolesterol bebas menjadi ester kolesterol yang lebih hidrofilik yang penting untuk peningkatan metabolisme HDL. Sehingga ester kolesterol dapat berikatan dengan inti lipoprotein dengan membentuk HDL baru dengan meningkatkan produksi Apo-A. HDL yang mengandung Apo-A bersifat protektif terhadap aterosklerosis sehingga terjadi penurunan dari Apo-B dan LDL yang menyebabkan peningkatan ukuran partikel sdLDL<sup>12,13</sup>

Polifenol berperan dalam menurunkan kolesterol dengan cara menurunkan absorpsi kolesterol dengan cara berikatan pada *cholesterol carries* saat melewati membran *brush border*.

Saponin berperan menghambat penyerapan kolesterol di usus sehingga kolesterol dikeluarkan dari tubuh bersama feses yang merupakan lintasan utama untuk mengeluarkan kolesterol. Saponin akan berikatan dengan asam empedu dan meningkatkan ekskresi asam empedu di dalam feses. Hal ini menyebabkan konversi kolesterol menjadi asam empedu sangat meningkat sehingga untuk mempertahankan depot asam empedu, reseptor LDL dari hati akan dinaikkan sehingga terjadi peningkatan pengambilan LDL yang akan disertai dengan penurunan kadar kolesterol plasma<sup>12</sup>. Saponin juga dapat menghambat aktivitas *pancreatic lipase* dan menghambat penyerapan asam lemak bebas, sehingga dapat menurunkan kadar absorpsi triasilgliserol di usus sehingga terjadi peningkatan ukuran partikel sdLDL.

Simvastatin adalah obat golongan statin yang menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Simvastatin bekerja dengan cara menghambat HMG-CoA reduktase mengubah asetil-CoA menjadi asam mevalonat yang merupakan bahan dasar pembentukan kolesterol. Efek tersebut meningkatkan kecepatan ekstraksi LDL oleh hati, sehingga mengurangi simpanan LDL plasma.<sup>14</sup>

## 1.6 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka pemikiran di atas, maka hipotesis penelitian ini adalah:

- Ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) dapat menurunkan kadar sdLDL.

