

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler adalah penyakit akibat gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah.¹ Faktor risiko PJK dapat dibagi menjadi dua golongan besar, yaitu faktor risiko yang dapat dikurangi, diperbaiki atau dimodifikasi, dan faktor risiko yang bersifat alami atau tidak dapat dicegah.² Salah satu faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah dislipidemia.³

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan satu atau lebih fraksi lipid dalam darah. Kelainan fraksi yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol *Low-Density Lipoprotein* (LDL), dan atau trigliserida, serta penurunan kolesterol *High-Density Lipoprotein* (HDL).⁴ Dislipidemia terjadi karena gangguan metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dengan lingkungan.³

Penyakit kardiovaskular yang terus menerus menempati urutan pertama di Indonesia adalah penyakit jantung koroner.⁵ Prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia tahun 2014 sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang. Berdasarkan diagnosis dokter, jumlah penderita penyakit jantung koroner terbanyak ditemukan di provinsi Jawa Barat sebanyak 160.812 orang.¹

Obat golongan statin adalah pilihan pertama untuk terapi dislipidemia.³ Namun, statin memiliki efek samping antara lain mialgia, hepatotoksitas, gangguan renal, penurunan daya ingat, dan gangguan tidur.⁶ Efek samping yang paling merugikan adalah rhabdomyolisis.⁷ Hal ini membuat banyak masyarakat yang beralih ke pengobatan herbal yang banyak tersedia di Indonesia

Indonesia sebagai negara beriklim tropis memiliki keanekaragaman hayati berupa tumbuhan liar maupun tanaman yang telah dibudidayakan. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan adalah pepaya. Tanaman pepaya memiliki

banyak kegunaan. Daun pepaya memberikan khasiat sebagai penurun demam, penambah nafsu makan, melancarkan haid dan meredakan nyeri (analgesik).⁸ Buah pepaya banyak dipilih masyarakat karena harga yang relatif terjangkau dan memiliki kandungan nutrisi yang baik. Selain nutrisi yang tinggi, pepaya mengandung getah penghasil papain (enzim proteolitik) yang banyak digunakan oleh industri makanan, kosmetik, dan farmasi.⁹

Masyarakat Indonesia terutama di daerah Jawa juga telah memanfaatkan bunga pepaya selain daun dan buah pepaya, sebagai salah satu sayuran yang mereka konsumsi. Bunga pepaya sangat lezat jika dihidangkan sebagai tumisan, oseng-oseng atau dibuat sayur berkuah santan. Rasanya yang pahit justru dapat meningkatkan nafsu makan.¹⁰ Bunga pepaya mengandung vitamin, mineral dan senyawa saponin, tannin, dan flavonoid. Flavonoid merupakan fitokimia terbanyak diantara fitokimia lainnya.¹¹

Penelitian Stephen (2015) melaporkan bahwa bunga pepaya mengandung flavonoid, yang merupakan fitokimia terbanyak. Peneliti menyimpulkan bahwa bunga pepaya dapat digunakan sebagai obat herbal karena kaya akan kandungan fitokimia, vitamin dan mineral.¹¹ Penelitian Melly (2016) menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya kepada tikus Wistar yang diberi pakan tinggi lemak sebesar 13 mg/ekor/hari dan 27 mg/ekor/hari dapat menurunkan kadar kolesterol LDL.¹²

Latar belakang yang telah dikemukakan mendasari bahwa perlu diketahui efek pemberian ekstrak bunga pepaya terhadap penurunan kadar kolesterol LDL, yang diharapkan dapat menjadi salah satu terapi suportif untuk pengobatan dislipidemia.

1.2 Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah yang dapat dirumuskan berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan adalah :

- Apakah ekstrak etanol bunga pepaya menurunkan kolesterol LDL tikus Wistar jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak.

- Apakah efek penurunan kolesterol LDL ekstrak etanol bunga pepaya setara dengan Simvastatin pada tikus Wstar jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek ekstrak etanol bunga pepaya dan perbandingan dengan simvastatin terhadap penurunan kolesterol LDL tikus Wistar jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat akademik penelitian ini adalah untuk menambah wawasan dalam ilmu kedokteran khususnya dalam terapi suportif herbal untuk menurunkan kolesterol LDL.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah untuk memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pengaruh bunga pepaya sebagai terapi suportif untuk menurunkan kolesterol LDL.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Kolesterol adalah komponen penting membran sel dan prekursor hormon steroid, asam empedu, dan vitamin D.¹³ Kolesterol dalam tubuh berasal dari dua

sumber, yaitu produksi tubuh sendiri (kolesterol endogen) dan dari makanan (kolesterol eksogen).¹⁴ Kolesterol ditranspor melalui plasma darah sebagai lipoprotein plasma yang akan di metabolisme melalui tiga jalur, yaitu jalur metabolisme endogen, eksogen, dan *reverse cholesterol transport*. Masing-masing jalur menghasilkan jenis lipoprotein tertentu dengan fungsi spesifik.^{15,16}

Jalur metabolisme eksogen adalah pembentukan kilomikron dalam enterosit. Kilomikron terdiri atas trigliserida dan kolesterol ester yang berasal dari makanan berlemak dan dilapisi oleh fosfolipid dan apolipoprotein B-48 (ApoB-48) akan membentuk lipoprotein yang disebut kilomikron nascent. Trigliserida dalam kilomikron dalam aliran darah akan di hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) dan melepaskan asam lemak bebas dan akan diambil oleh miosit dan adiposit untuk dioksidasi dan disimpan sebagai trigliserida dalam jaringan adiposa sebagai cadangan energi.^{7,15}

Jalur metabolisme endogen adalah pembentukan lipoprotein VLDL dari kolesterol endogen dan trigliserid serta yang terbentuk di retikulum endoplasma hepatosit. Kolesterol endogen terbentuk dari asetil-KoA melalui 5 tahap dengan bantuan enzim HMG-KoA reduktase.¹⁶ VLDL dilapisi oleh fosfolipid dan Apolipoprotein B100 (ApoB-100). Trigliserida dalam VLDL akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) dan *hepatic lipase* (HL) menjadi asam lemak bebas. Lipoprotein VLDL dikonversi ke IDL yang hanya mengandung apoB dan apoE. Lipoprotein IDL dapat diambil oleh reseptor LDL (LRP, *low density lipoprotein receptor-related proteins*) di hati. Lipoprotein IDL dengan apoE normal dihidrolisis oleh LPL dan HL menjadi LDL.^{7,15}

Jalur yang terakhir adalah *reverse cholesterol transport* yang merupakan HDL dalam hepatosit dan enterosit. Apolipoprotein yang melapisi HDL adalah Apo A, C dan E.⁷ HDL disintesis dalam hati dan usus, akan memfasilitasi transpor kolesterol LDL dari sel- sel perifer kembali ke hati.¹⁵

Statin adalah obat pilihan penurun konsentrasi kolesterol LDL. Statin bekerja dengan cara menghambat konversi HMG-KoA menjadi prekursor kolesterol, mevalonat, melalui penghambatan enzim HMG-KoA reduktase.³ Dengan menurunnya sintesis kolesterol di hati akan menurunkan sintesis ApoB-100,

disamping itu akan meningkatkan reseptor LDL pada permukaan hati. Hal ini akan menyebabkan penurunan kadar kolesterol LDL dan VLDL karena kolesterol LDL darah akan ditarik hati.⁷

Bunga pepaya adalah salah satu tanaman herbal yang memiliki senyawa fitokimia flavonoid, saponin, dan tanin yang mempunyai efek hipolipidemik.

Senyawa yang pertama adalah flavonoid. Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan dalam jaringan tumbuhan.¹⁷ Flavonoid menghambat aktivitas dari HMG-KoA reduktase, sehingga sintesis kolesterol endogen akan terganggu dan menyebabkan menurunnya kadar VLDL dan kolesterol LDL.¹⁸ Flavonoid pada jalur metabolisme endogen meningkatkan aktivasi reseptor kolesterol-LDL di hepar sehingga mekanisme pembersihan kolesterol-LDL dari plasma menjadi lebih cepat dan akhirnya kadar kolesterol-LDL pun menjadi menurun.¹⁹ Flavonoid selain menghambat HMG-KoA reduktase, juga menghambat aktivitas enzim acyl-CoA cholesterol acyl transferase (ACAT) pada sel HepG2 yang berperan dalam penurunan esterifikasi kolesterol pada usus dan hati.²⁰

Kandungan lain yang terdapat dalam bunga pepaya adalah saponin. Saponin bekerja di jalur metabolisme endogen dengan cara meningkatkan aktivitas reseptor apolipoprotein B dan E sehingga upregulasi dari kolesterol akan meningkat.²¹ Saponin pada jalur metabolisme eksogen akan membentuk kompleks yang tidak larut dalam air dengan kolesterol. Hal ini akan menghambat penyerapan kolesterol eksogen dari usus, yang akan menurunkan kadar kolesterol plasma dan hepar.²²

Tanin juga memiliki efek hipolipidemik dengan membentuk ikatan *crosslink* dengan protein apabila kontak dengan mukosa sel epitel usus, sehingga ikatan mukosa menjadi lebih kuat dan kurang permeabel. Penurunan permeabilitas ini menyebabkan permeabilitas terhadap kolesterol menurun dan kadar kolesterol eksogen menurun.²³

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini berdasarkan kerangka pemikiran adalah :

- Ekstrak etanol bunga pepaya menurunkan kolesterol LDL tikus Wistar jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak.
- Efek penurunan kolesterol LDL ekstrak etanol bunga pepaya setara dengan Simvastatin pada tikus Wistar jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak.

