

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit akibat gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah akibat proses aterosklerosis, antara lain penyakit jantung koroner, stroke, penyakit arteri perifer.<sup>1,2</sup> Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia, dengan jumlah kematian sekitar 17,9 juta orang (31%) setiap tahunnya.<sup>2</sup> Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 melaporkan sekitar 2.784.064 orang di Indonesia mengidap penyakit jantung dan angka kejadian penyakit kardiovaskular cenderung terus meningkat tiap tahun.<sup>3</sup>

Aterosklerosis seperti yang telah disebutkan sebelumnya, merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Aterosklerosis adalah inflamasi kronis endotel arteri yang bersifat progresif, ditandai akumulasi lipid pada plak aterosklerotik yang semakin menebal membentuk jaringan fibrosa yang menyumbat lumen arteri sedang dan besar.<sup>4</sup> Aterosklerosis adalah proses patologis utama penyebab penyakit jantung koroner, penyakit arteri serebral, dan penyakit arteri perifer. Aterosklerosis sudah terbentuk sejak awal kehidupan yang akan berkembang secara bertahap selama masa remaja hingga dewasa muda, umumnya tidak bergejala dalam waktu lama.<sup>5</sup> Obesitas, diabetes, merokok, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dan dislipidemia adalah faktor risiko aterosklerosis yang dapat berkembang menjadi penyakit kardiovaskular.<sup>6</sup>

Dislipidemia memfasilitasi untuk terbentuknya aterosklerosis. Dislipidemia adalah kelainan pada profil lipid dan lipoprotein, yang terdiri dari peningkatan kadar trigliserida (TG) puasa dan post-prandial, Apolipoprotein B (ApoB), *small dense-low density lipoprotein* (sd-LDL), atau penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (K-HDL) dan Apolipoprotein A1 (ApoA1). Hipertrigliseridemia memicu terjadinya deposisi lipid pada dinding pembuluh darah dan menginisiasi terbentuknya aterosklerosis yang dapat membentuk

trombus sehingga menyebabkan obstruksi aliran darah yang mengakibatkan penyakit kardiovaskuler seperti *unstable angina*, miokard infark (MI), hingga mengakibatkan kematian.<sup>7</sup> Trigliserida diklasifikasikan menurut *National Lipid Association* (NLA) menjadi empat kelompok yaitu kadar trigliserida normal bila kadar TG <150 mg/dL, *borderline* bila kadar TG 150-199 mg/dL, tinggi bila kadar TG 200-499 mg/dL dan sangat tinggi bila kadar TG  $\geq$ 500 mg/dL.<sup>8</sup>

Penyakit kardiovaskular memiliki angka mortalitas paling tinggi. Oleh karena itu, dibutuhkan deteksi dini serta penanganan yang optimal dan tepat untuk menangani permasalahan tersebut. Modifikasi gaya hidup dengan cara berhenti merokok, rutin berolahraga, dan diet sehat rendah lemak jenuh merupakan penatalaksanaan non-medikamentosa yang membantu memperbaiki profil lipid plasma.<sup>9</sup> Obat pilihan pertama untuk hipertrigliseridemia adalah golongan fibrat.<sup>10</sup> Fenofibrat merupakan obat golongan fibrat yang mempunyai sifat agonis *proliferator-activated receptor- $\alpha$*  (PPAR- $\alpha$ ).<sup>7</sup> Fibrat berefek dalam menurunkan sintesis trigliserida dan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang diproduksi hepar serta meningkatkan kadar K-HDL.<sup>11</sup> Efek samping dari penggunaan fibrat berupa *myopathy*, peningkatan kadar enzim hepar, *cholelithiasis*, dan gangguan saluran cerna.<sup>7</sup> Oleh karena itu, masyarakat lebih menggemari tanaman obat sebagai terapi alternatif, karena dipercaya tidak menimbulkan efek samping atau mempunyai efek samping yang minimal, dan mudah diperoleh dengan biaya lebih ekonomis.<sup>12</sup>

Delima (*Punica granatum* L.) merupakan tanaman yang berasal dari Asia Tengah, Afganistan, dan wilayah pegunungan Himalaya.<sup>13</sup> Delima terbagi beberapa varietas dan di Indonesia terdapat tiga varietas berdasarkan warna kulit buahnya yaitu delima merah, ungu, dan putih.<sup>14</sup> Pada umumnya delima ditanam di pekarangan sebagai tanaman hias serta dimanfaatkan buahnya untuk dimakan.<sup>13</sup> Delima khususnya bagian bunga, belum banyak diteliti di Indonesia serta kurang dikenal masyarakat akan khasiatnya dalam bidang pengobatan herbal. Bunga delima (*Punica granatum* L. *flos*) mengandung berbagai metabolit sekunder yaitu saponin, tannin, sterol, serta senyawa polifenol yang berfungsi menghambat pertumbuhan tumor. Kandungan *triterpenoids* dalam bunga delima mempunyai

efek antimutagenik dan antikanker. Bunga delima mengandung senyawa flavonoid yaitu *punicaflavone* dan antosianin yang paling tinggi kadarnya dibandingkan biji, daun, dan kulitnya.<sup>15,16,17</sup>

Penelitian sebelumnya yang dilakukan di India oleh Sarker *et al.*, (2012) terbukti ekstrak metanol bunga delima (EMBD) dosis 500 mg/kgBB dapat menurunkan kadar TG serum, kolesterol *very low density lipoprotein* (K-VLDL), dan kolesterol total (K-Total), dan meningkatkan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (K-HDL) pada mencit model hiperlipidemia secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dengan menggunakan kontrol pembanding atorvastatin.<sup>18</sup> Huang *et al.*, (2005) melakukan penelitian di Australia, menemukan bahwa ekstrak bunga delima (*Punica granatum L.flos*) menurunkan kadar TG pada kondisi metabolisme lipid jantung abnormal, baik secara *in vivo* maupun *in vitro* disertai penurunan kadar K-Total plasma pada hewan coba tikus *Zucker Diabetic Fatty* (ZDF).<sup>19</sup>

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan ekstrak metanol bunga delima dosis 500 mg/kgBB mencit efektif dalam menurunkan kadar trigliserida dalam darah.<sup>18</sup> Penelitian ini hendak mengetahui efek ekstrak etanol bunga delima (EEBD) terhadap penurunan kadar trigliserida serum tikus Wistar jantan model aterosklerosis dengan tiga variasi dosis yaitu 175 mg/kgBB, 350 mg/kgBB, dan 700 mg/kgBB. Penelitian ini menggunakan bunga delima dengan varietas merah dan putih. Pembanding yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah obat golongan fibrat yaitu fenofibrat.<sup>18</sup>

## 1.2 Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah yang dirumuskan berdasarkan latar belakang penelitian untuk menilai efek ekstrak etanol bunga delima (EEBD) terhadap kadar Trigliserida (TG) serum tikus Wistar jantan model aterosklerosis, yaitu :

- Apakah EEBD dapat menurunkan kadar TG serum.
- Apakah efektivitas penurunan kadar TG EEBD setara Fenofibrat.

### 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian tentang efek ekstrak etanol bunga delima terhadap penurunan kadar trigliserida serum tikus Wistar jantan model aterosklerosis bertujuan untuk mengetahui :

- Efektivitas penurunan kadar trigliserida serum oleh EEED.
- Efektivitas penurunan kadar trigliserida EEED setara dengan fenofibrat.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini bila berhasil membuktikan bahwa ekstrak etanol bunga delima terbukti efektif menurunkan kadar trigliserida serum tikus Wistar jantan model aterosklerosis, maka diharapkan dapat:

- Menambah wawasan dan pengetahuan pembaca dalam mengetahui efek ekstrak bunga delima terhadap kadar trigliserida serum.
- Penelitian ini juga dapat digunakan sebagai sumber referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Ekstrak etanol bunga delima bila terbukti efektif dapat menurunkan kadar trigliserida, maka akan diinformasikan ke masyarakat bahwa dengan mengonsumsi EEED dapat membantu mengontrol kadar lemak darah khususnya trigliserida. Penelitian ini juga dapat menjadi bahan pertimbangan bagi peneliti lain dalam mengembangkan jenis tanaman herbal di Indonesia yang bermanfaat sebagai terapi suportif dalam menurunkan kadar trigliserida serum.

## 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

Hipertrigliseridemia merupakan salah satu faktor risiko yang berperan dalam pembentukan dan penebalan plak aterosklerosis yang akan berkembang menjadi penyakit kardiovaskular.<sup>9</sup> Hipertrigliseridemia didiagnosis apabila konsentrasi trigliserida (TG) puasa melebihi nilai ambang yaitu  $> 1,7$  mmol/L (150 mg/dl).<sup>20</sup> Penderita dengan hipertrigliseridemia menunjukkan adanya peningkatan kadar *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan ApoB dalam plasma.<sup>7,21</sup> Kelebihan kadar TG pada kondisi hipertrigliseridemia akan ditransfer ke LDL dan HDL, serta disaat yang bersamaan terjadi pula pertukaran kolesterol ester dari LDL dan HDL dengan TG yang dimediasi oleh *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP).<sup>22,23</sup> Trigliserida yang terdapat dalam otot, jaringan lemak, jantung, dan jaringan lain akan dihidrolisis dan dihasilkan *small dense*-LDL, kilomikron remnan dan VLDL remnan. Partikel-partikel komponen dari *Triglyceride Rich Lipoproteins* (TRLs) yang berukuran relatif kecil bersifat lebih aterogenik yang dapat memacu progresivitas pembentukan plak aterosklerosis.<sup>22,24</sup>

Vitamin D3 dalam tubuh manusia diperoleh dari mengonsumsi suplemen vitamin D3 atau makanan yang mengandung pro-vitamin D3, 7-dehydrokolesterol dengan bantuan paparan sinar matahari diubah menjadi Pro-vitamin D3 lalu menjadi vitamin D3. Vitamin D3 akan diubah menjadi 1,25-Dihidroxyvitamin-D3 yaitu senyawa metabolit aktif vitamin D yang berfungsi mengatur proses absorpsi kalsium dan fosfat dari lumen usus, meningkatkan mineralisasi tulang, dan reabsorpsi kalsium di ginjal. Vitamin D3 yang berlebihan dapat mengakibatkan hiperkalsemia, sehingga memudahkan kalsifikasi pembuluh darah, menstimulasi proliferasi sel dan migrasi sel otot polos vaskular yang berperan pada proses aterosklerosis.<sup>25,26,27</sup>

Kadar TG plasma yang tinggi melebihi 500 mg/dL harus diterapi, selain dengan mengubah pola hidup juga perlu dibantu dengan konsumsi obat penurun kadar trigliserida, antara lain golongan fibrat yaitu fenofibrat.<sup>28</sup> Fibrat mempunyai mekanisme kerja meningkatkan lipolisis dari *triglyceride-rich lipoproteins* (TRLs),

meningkatkan *uptake* asam lemak hepar dan menurunkan produksi TG pada hepar melalui peningkatan ekspresi dari lipoprotein lipase (LPL) dan menghambat transkripsi gen dari ApoC-III di hepar yang dimediasi oleh PPAR- $\alpha$ .<sup>29</sup> Trigliserida hasil lipolisis VLDL dan kilomikron oleh lipoprotein lipase akan dibersihkan oleh hepar.<sup>11</sup> Apoprotein C-III merupakan inhibitor LPL, bila ekspresi LPL berkurang maka mengaktifasi proses hidrolisis TG secara aktif di hepar dan jaringan lain.<sup>11,30</sup> Namun, penggunaan obat golongan fibrat sering menimbulkan efek samping, sehingga butuh pengembangan dalam bidang pengobatan lagi untuk mengatasi hipertrigliseridemia yaitu salah satunya dengan EEED.<sup>7,18</sup>

Bunga delima (*Punica granatum L. flos*) mengandung senyawa saponin, tannin, sterol, polifenol (*gallic acid*, *ellagic acid*, dan *ethyl brevifolin-carboxylate*), flavonoid yaitu *punicaflavone* dan antosianin serta senyawa *triterpenoids* yang terdiri dari *maslinic*, *ursolic*, *oleanolic*, dan *asiatic acids*.<sup>15,16,17</sup> Senyawa *oleanolic acid* dalam bunga delima meningkatkan aktivasi PPAR- $\alpha$  yang diekspresikan di hepatosit, jantung, jaringan otot, adiposa, dan ginjal sehingga aktivasi PPAR- $\alpha$  meningkatkan metabolisme lipid pada jantung dan jaringan lainnya. Maka kadar TG dalam jantung akan menurun, disertai penurunan kadar TG dan K-Total dalam sirkulasi darah.<sup>19,31</sup> Selain itu, bunga delima mempunyai manfaat yang lain yaitu kandungan sterol pada bunga delima mempunyai efek hipokolesterolemia dengan menghambat absorpsi kolesterol di usus, sterol juga meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase, menghambat aktivitas CETP, penurunan produksi VLDL di hepar yang berakibat penurunan kadar TG dalam plasma.<sup>32,33</sup> Kandungan *punicaflavone* yang merupakan bagian dari senyawa flavonoid mempunyai efek antioksidan yang kuat sehingga dapat menghambat proses oksidasi dari LDL, bersifat anti-inflamasi, serta menurunkan reaktivitas dari platelet yang berperan dalam proses pembentukan dan progresivitas plak aterosklerosis.<sup>34</sup> Flavonoid juga dapat menurunkan kadar trigliserida melalui peningkatan aktivitas enzim LPL, dengan meningkatnya enzim tersebut, VLDL yang mengangkut trigliserida akan mengalami hidrolisis menjadi asam lemak dan gliserol yang akan dibebaskan untuk kemudian diserap oleh otot dan jaringan lain, lalu dioksidasi untuk menghasilkan energi dan disimpan sebagai cadangan energi di jaringan adiposa.<sup>35,36</sup>

Pemberian pakan tinggi lemak bertujuan meningkatkan sintesis trigliserida, apabila jumlah lemak yang dikonsumsi tinggi maka kadar trigliserida dalam darah meningkat. Hormon tiroid menstimulasi sekresi lipoprotein kolesterol oleh sel-sel hepar dan menstimulasi proses metabolisme lemak, sehingga pemberian propiltiourasil (PTU) bertujuan untuk menghambat aktivitas hormon tiroid.<sup>37,38</sup>

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian yang dapat dirumuskan berdasarkan latar belakang dan kerangka pemikiran penelitian efek ekstrak etanol bunga delima (EEBD) (*Punica granatum L. flos*) terhadap kadar Trigliserida (TG) tikus Wistar jantan model aterosklerosis, adalah:

- EEBD dapat menurunkan kadar TG serum.
- Efektivitas penurunan kadar TG oleh EEBD setara dengan fenofibrat.

