

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Penyakit kardiovaskuler merupakan sekelompok penyakit yang disebabkan gangguan fungsi jantung dan/atau pembuluh darah.<sup>1</sup> Penyakit kardiovaskuler menjadi salah satu masalah kesehatan utama di negara maju maupun negara berkembang.<sup>2</sup> World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab nomor satu kematian di dunia terutama di negara berkembang yang berpenghasilan rendah sampai sedang.<sup>1,2</sup> Kematian akibat penyakit kardiovaskuler lebih banyak disebabkan oleh Penyakit Jantung Koroner (PJK) dibanding stroke.<sup>2</sup> Data Riskesdas tahun 2018 melaporkan bahwa prevalensi tertinggi penyakit kardiovaskuler di Indonesia lebih banyak mengenai kelompok wanita (1,6%) dibanding laki-laki (1,3%) dan lebih banyak di perkotaan (1,6%) dibandingkan pedesaan (1,3%).<sup>3</sup> Penyakit kardiovaskuler pada tahun 2020 diprediksikan akan menjadi beban kesehatan diberbagai negara secara global karena merupakan penyebab utama kematian dan disabilitas, baik di negara maju maupun negara berkembang.<sup>4</sup>

Faktor risiko pada penyakit kardiovaskular dikelompokkan menjadi dua, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi, yaitu hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, diet tidak sehat, kurang aktivitas fisik, merokok, dan stress. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, yaitu riwayat keluarga, umur, dan jenis kelamin.<sup>5</sup>

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid, yang dapat ditandai oleh peningkatan kadar kolesterol total (K-Total), kolesterol-LDL (K-LDL), trigliserida (TG), dan/atau penurunan kadar kolesterol-HDL (K-HDL) darah.<sup>6</sup> Studi luaran klinis menyatakan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara peningkatan kadar K-LDL dengan insidensi penyakit kardiovaskuler.<sup>7</sup> Dislipidemia jika tidak

ditangani dengan baik akan menyebabkan terjadinya plak aterosklerotik.<sup>7</sup> Studi epidemiologik prospektif mengatakan bahwa individu dengan pola hidup sehat dan faktor risiko minimal, serta profil lipid yang baik dapat menurunkan insidensi penyakit jantung koroner.<sup>8</sup> Modifikasi gaya hidup dapat dilakukan untuk mengendalikan peningkatan insidensi penyakit kardiovaskuler, serta kecacatan dan kematian akibat penyakit kardiovaskuler. Tujuan modifikasi gaya hidup yaitu dengan menurunkan kadar K-LDL dan/atau TG, serta meningkatkan K-HDL dengan cara diet rendah kalori, membatasi asupan lemak jenuh, lemak trans, aktivitas fisik 30 menit dengan intensitas sedang dan frekuensi empat sampai enam kali setiap minggu, menurunkan berat badan hingga berat badan ideal, dan berhenti merokok.<sup>6</sup>

Statin merupakan obat lini pertama penurun konsentrasi K-LDL sehingga dapat menurunkan angka kematian dan mortalitas kardiovaskular.<sup>6,7</sup> American College of Cardiology/American Heart Association 2013 merekomendasikan obat golongan statin sebagai obat utama untuk mengatasi dislipidemia.<sup>6,9</sup> Obat golongan statin mempunyai efek pleiotropik yaitu memperbaiki fungsi endotel, menghambat remodeling, menstabilkan plak aterosklerosis, menurunkan stress oksidatif, dan respon inflamasi pada dinding vaskuler.<sup>6,10</sup> Obat golongan statin memiliki sifat larut dalam lemak dan air, contohnya antara lain Atorvastatin, Simvastatin, dan Pravastatin. Rosuvastatin dapat menurunkan kadar K-LDL sampai 46-55% dibandingkan dengan Atorvastatin (37-51%), Simvastatin (28-46%), dan Pravastatin (20-3-%). Rosuvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang bersifat relatif hidrofilik atau larut dalam air yang diketahui memiliki peran untuk menurunkan kadar kolesterol dengan cara meningkatkan reseptor LDL dan stimulasi katabolisme lipoprotein. Waktu paruh plasma pada Rosuvastatin yaitu 19 jam lebih lama dari Atorvastatin (15 jam) dan Simvastatin (2-3 jam). Efektivitas penurunan K-LDL serum Rosuvastatin tablet 20 mg empat kali lebih efektif bila dibandingkan dengan atorvastatin tablet 80 mg.<sup>11,12,13</sup>

Tanaman herbal sering dipakai oleh masyarakat Indonesia sebagai obat pilihan pertama untuk pengobatan karena masyarakat percaya bahwa kandungan dari tanaman herbal merupakan bahan yang aman dan mudah didapat serta memiliki

efek samping minimal. Hal tersebut membuat para peneliti ingin mengembangkan terapi herbal sebagai terapi alternatif.<sup>14</sup> Tanaman delima (*Punica granatum* Linn) termasuk famili *Punicaceae*. Beberapa studi melaporkan bahwa ekstrak bunga delima (EBD) dapat meningkatkan aktivitas penurunan lipid dalam sirkulasi darah dan mengurangi faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Senyawa yang terkandung dalam bunga delima yaitu asam galat, asam *ellagic*, dan triterpenoid yang terdiri dari asam ursolat, asam asiatat, dan asam maslinik. Sarker *et al.*, (2012) menyatakan ekstrak bunga delima memiliki efek antihiperlipidemik dan antioksidan pada mencit model hiperlipidemia, maka dapat digunakan untuk pengobatan aterosklerosis.<sup>15</sup>

Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sarker *et al.*, (2012) menyatakan bahwa ekstrak metanol bunga delima (EMBD) dengan dosis 500 mg/kgBB mencit efektif dalam menurunkan kadar K-LDL.<sup>15</sup> Penelitian ini ingin mengetahui EEBD terhadap penurunan kadar K-LDL serum tikus Wistar jantan model aterosklerosis dengan menggunakan variasi dosis EEBD hasil konversi 500mg/kgBB mencit ke tikus, yaitu 175mg/kgBB, 350 mg/kgBB, 700 mg/kgBB. Perbandingan yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah rosuvastatin yang memiliki efektivitas 4 kali lipat dibanding atorvastatin.<sup>16,17</sup> Penelitian ini perlu dilaksanakan untuk mengetahui apakah EEBD dapat menurunkan kadar K-LDL serum tikus Wistar jantan model aterosklerosis sehingga diharapkan masyarakat dapat memanfaatkan bunga delima sebagai terapi herbal alternatif untuk pengobatan dislipidemia yang merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskuler, apabila tidak ditangani dengan baik maka dapat menimbulkan plak aterosklerosis

## 1.2 Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah yang dirumuskan berdasarkan latar belakang penelitian efek ekstrak etanol bunga delima (EEBD) terhadap penurunan kadar kolesterol-LDL (K-LDL) serum tikus Wistar jantan model aterosklerosis, yaitu:

- Apakah EEBD dapat menurunkan kadar K-LDL serum pada tikus Wistar jantan model aterosklerosis.
- Apakah efektivitas penurunan kadar K-LDL serum EEBD setara Rosuvastatin pada tikus Wistar jantan model aterosklerosis.

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Penelitian ini tentang efek ekstrak etanol bunga delima dengan menggunakan variasi dosis EEBD terhadap penurunan kadar K-LDL tikus model aterosklerosis yaitu :

- Untuk mengetahui efektivitas EEBD dalam menurunkan kadar K-LDL serum tikus Wistar jantan model aterosklerosis.
- Untuk mengetahui efektivitas penurunan kadar Kolesterol-LDL serum EEBD setara Rosuvastatin pada tikus Wistar jantan model aterosklerosis.

### 1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat yang diharapkan dari Karya Tulis Ilmiah ini adalah :

#### 1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat akademik yang diharapkan dari penelitian ini apabila EEBD terbukti efektif menurunkan kadar K-LDL tikus Wistar model aterosklerosis, maka dapat :

- Menambah wawasan dan pengetahuan di bidang terapi herbal medik hipolipidemic, khususnya untuk menurunkan kadar kolesterol-LDL dengan ekstrak etanol bunga delima.
- Mengetahui efektivitas EEBD terhadap penurunan kadar kolesterol-LDL serum bila dibandingkan dengan rosuvastatin.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis yang diharapkan dari penelitian ini, bila EEED terbukti efektif menurunkan kadar K-LDL tikus Wistar model aterosklerosis, maka dapat diinformasikan kepada masyarakat bahwa bunga delima dapat digunakan untuk membantu mengontrol kadar lemak darah, khususnya efektif untuk menurunkan kadar K-LDL.

## 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

Dislipidemia merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler terutama pada penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke.<sup>8</sup> Dislipidemia disebabkan terganggunya metabolisme lipid terutama peningkatan kadar kolesterol-LDL yang tinggi.<sup>6</sup> Apabila terjadi penimbunan Kolesterol-LDL dalam darah akan teroksidasi akibat paparan radikal bebas sehingga berubah menjadi LDL yang teroksidasi (ox-LDL). Ox-LDL bersifat aterogenik dapat mencetuskan pembentukan plak aterosklerosis yang merupakan dasar patogenesis PJK.<sup>4,18,19</sup>

Vitamin D3 (kolekalsiferol) dibentuk di kulit diperoleh dengan bantuan paparan sinar matahari yang mengandung sinar ultraviolet B selanjutnya akan mengalami hidroksilasi pertama di hati menjadi 25-hidroksivitamin D3, lalu mengalami hidroksilasi kedua di ginjal menjadi 1,25-dihidrokokolekalsiferol. Vitamin D3 dosis tinggi dapat menekan hormon paratiroid (PTH) dan meningkatkan absorpsi kalsium di usus sehingga terjadi hiperkalsemia. Pemberian PTU dapat membantu menghambat sintesis hormon tiroid yang dapat menurunkan kalsitonin dan ekspresi reseptor LDL sehingga terjadi kondisi hiperkolesterolemia. Hiperkalsemia dan hiperkolesterolemia dapat menstimulasi kalsifikasi vaskuler, proliferasi sel otot polos dan migrasi sel otot polos pembuluh darah yang mendukung terjadinya aterosklerosis.<sup>20, 21,22,23,24</sup>

Rosuvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang bersifat relatif hidrofilik atau larut dalam air yang diketahui memiliki peran untuk menurunkan kadar kolesterol. Rosuvastatin dapat menghambat kerja enzim HMG-CoA

reduktase, sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol, serta dapat meningkatkan reseptor LDL dan stimulasi katabolisme lipoprotein. Rosuvastatin juga dapat menurunkan *high sensitivity C reactive protein* (hsCRP), meningkatkan fungsi endotel dengan meningkatkan produksi *Nitric oxide* (NO) dan menurunkan produksi *Radical oxygen species* (ROS) sehingga dapat mencegah dan menghambat progresivitas proses aterosklerosis, serta menghambat agregasi trombosit dan mencegah pembentukan trombus.<sup>6,11,12,13</sup> Efek samping dari rosuvastatin adalah nyeri kepala, myalgia, pusing, mual, konstipasi, lemah badan, serta nyeri sendi. Penggunaan rosuvastatin dosis tinggi dapat menyebabkan miopati, *rhabdomyolisis*, diabetes melitus, hematuria, proteinuria dan hipersensitivitas. Efek samping paling sering adalah nyeri kepala 6,6%, myalgia 5,1%, miopati 0,1%, dan *rhabdomyolisis* 0,01%<sup>25,12,13</sup> Maka dicari terapi alternatif antara lain terapi herbal sebagai terapi komplementari, agar penggunaan statin dosis tinggi dapat diminimalisasi. Bunga Delima dengan dosis 500 mg telah terbukti dapat menurunkan kadar lemak darah mencit model hiperlipidemia.<sup>15</sup>

Bunga delima (*Punica Granatum L. flos*) mengandung senyawa flavonoid, antosianin, asam galat, asam *ellagic*, dan triterpenoid yang terdiri dari asam ursolat, asam asiatat, dan asam maslinik.<sup>15,26</sup> Penelitian sebelumnya menyatakan ekstrak bunga delima memiliki efek antihiperlipidemik dan antioksidan pada mencit model hiperlipidemia, maka dapat digunakan untuk pengobatan aterosklerosis.<sup>15</sup> Flavonoid dan antosianin memiliki efek antioksidan yang dapat menurunkan kadar K-LDL.<sup>26,27,28,29</sup> Asam galat dan asam *ellagic* berperan sebagai antiinflamasi.<sup>30</sup> Asam ursolat dapat menyebabkan keadaan hipolipidemia.<sup>31</sup> Asam asiatat pada bunga delima berfungsi sebagai antiinflamasi dan antioksidan.<sup>32,33</sup> Asam maslinik dapat meningkatkan oksidasi asam lemak hepatosit sehingga akan menyebabkan kondisi hipolipidemia.<sup>34</sup> Asam maslinik juga menekan sPLA2-IIA-mediated LDL *oxidation* sehingga tidak terbentuk sel busa.<sup>35</sup> Zat-zat antiinflamasi dan antioksidan yang terkandung dalam bunga delima diharapkan dapat menurunkan kadar K-LDL dan mencegah proses aterosklerosis.<sup>30,31,32,33,34,35</sup>

Kerangka pemikiran tersebut merupakan dasar penelitian ini dengan harapan bunga delima yang dilaporkan memiliki efek antihiperlipidemik, antiinflamasi, dan antioksidan maka dapat digunakan untuk mencegah aterosklerosis.<sup>15</sup>

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian berdasarkan latar belakang dan kerangka pemikiran penelitian efek ekstrak etanol bunga delima (EEBD) terhadap penurunan kadar K-LDL tikus Wistar jantan model aterosklerosis, adalah:

- EEBD dapat menurunkan kadar K-LDL serum pada tikus Wistar jantan model aterosklerosis.
- Efektivitas penurunan kadar K-LDL serum EEBD setara Rosuvastatin pada tikus Wistar jantan model aterosklerosis.

