

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit kardiovaskuler adalah sekelompok gangguan pada jantung dan pembuluh darah.¹ Penyakit kardiovaskular adalah salah satu penyebab utama kematian di dunia.² Penyakit kardiovaskuler yang paling umum dan sering adalah penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke.³ PJK dan stroke saat ini merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan secara global terutama di negara berkembang.⁴ Angka kematian akibat penyakit kardiovaskular yang disebabkan proses aterosklerosis pada tahun 2015 dilaporkan mencapai sekitar 31% kematian di dunia, sedangkan di Indonesia sekitar 470.000 kematian setiap tahunnya.^{5,6} PJK pada tahun 2020 diperkirakan akan menjadi penyebab kematian utama dan tersering, yakni sebesar 36% dari seluruh kematian, angka ini dua kali lebih tinggi dari angka kematian akibat kanker di dunia. PJK di Indonesia dilaporkan akan menjadi penyebab utama dan pertama dari seluruh kematian, yakni sebesar 26,4%, angka ini empat kali lebih tinggi dari angka kematian akibat kanker (6%).² Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 melaporkan, bahwa angka kejadian penyakit kardiovaskuler semakin meningkat dari tahun ke tahun. Prevalensi penderita penyakit jantung di Indonesia, yaitu sebanyak 15 di antara 1000 orang, atau sekitar 2.784.064 orang.⁷

Faktor risiko penyakit jantung dikelompokkan menjadi dua, yaitu faktor risiko tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko penyakit jantung yang tidak dapat dimodifikasi, antara lain riwayat keluarga, usia, jenis kelamin, dan obesitas. Faktor risiko penyakit jantung yang dapat dimodifikasi, antara lain hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, kurang aktivitas fisik, diet tidak sehat, dan stress.³

Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko utama PJK yang berperan penting dalam proses aterosklerosis selain merokok dan hipertensi.^{8,9} Dislipidemia di Indonesia saat ini memiliki tingkat prevalensi yang tinggi. Laporan Riskesdas

Bidang Biomedis pada tahun 2007 menyatakan prevalensi dislipidemia sebesar 39,8% bila ditinjau berdasarkan kadar K-Total > 200 mg/dL. Data Riskesdas tahun 2013 melaporkan bahwa penduduk Indonesia berusia ≥ 15 tahun dengan kadar kolesterol > 200 mg/dL sebesar 35,9%.¹⁰ Dislipidemia yang tidak ditangani dengan baik akan membentuk aterosklerosis.¹¹ Oleh karena itu, pencegahan dan penatalaksanaan dislipidemia penting dilaksanakan untuk mengurangi faktor risiko penyakit kardiovaskular.¹¹

Pencegahan dislipidemia terdiri dari pencegahan primer dan sekunder. Pencegahan primer bertujuan untuk mencegah terjadinya komplikasi penyakit kardiovaskular pada penderita dislipidemia. Pencegahan sekunder untuk mencegah komplikasi lanjutan akibat penyakit kardiovaskular pada penderita yang telah mengalami aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Penatalaksanaan non farmakologi dislipidemia meliputi perubahan gaya hidup, yaitu meningkatkan aktivitas fisik, diet medis, penurunan berat badan, dan menghentikan merokok. Prinsip dasar dalam terapi farmakologi untuk dislipidemia baik pada *Adult Treatment Panel-III* (ATP-III) maupun *European Society of Cardiology* (ESC)/*European Atherosclerosis Society* (EAS) 2016, *American Association of Clinical Endocrinologist* (AAACE)/*American College of Endocrinology* (ACE) 2017 serta *American College Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) 2018 adalah statin.¹²

Rosuvastatin adalah obat statin yang digunakan sebagai agen penurun lipid. *Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui indikasi rosuvastatin adalah hiperkolesterolemia familial homozigot, hiperlipidemia, dislipidemia campuran, disbetalipoproteinemia primer, hipertrigliseridemia, dan pencegahan penyakit kardiovaskular.¹³ Rosuvastatin dibandingkan dengan statin lain, memiliki jumlah interaksi ikatan yang lebih dengan HMG-CoA reduktase dan memiliki afinitas yang tinggi untuk *active side of enzym*. Rosuvastatin relatif bersifat hidrofilik, diambil secara selektif, dan aktif di sel-sel hepar.¹⁴ Penelitian terdahulu menyatakan, bahwa pasien yang mengonsumsi rosuvastatin dosis 10-40 mg/hari dapat mencapai penurunan kadar lipid lebih efektif dibandingkan dengan atorvastatin atau simvastatin dengan dosis yang sama atau lebih tinggi.¹⁵ Rosuvastatin memiliki efek

samping yang relevan secara klinis yaitu peningkatan kreatinin kinase sepuluh kali dari batas atas kadar normal, miopati berat, rhabdomyolisis, peningkatan kadar SGOT atau SGPT, gagal ginjal.¹³ Oleh karena itu, pengembangan obat untuk mengatasi dislipidemia masih terus dilakukan antara lain dengan tumbuhan obat.

Masyarakat Indonesia kini banyak meminati tumbuhan obat sebagai pengobatan alternatif, tumbuhan obat diharapkan memiliki efek samping yang lebih minimal dari efek samping obat kimia. Tanaman delima atau *Punica granatum* L adalah tanaman obat yang mengandung berbagai senyawa bioaktif dan secara tradisional digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit. Bunga delima telah diresepkan dalam pengobatan Unani dan pengobatan Ayuverda. Bunga delima mengandung senyawa-senyawa seperti tanin dan triterpenoid.¹⁶ Sarker *et al.*, (2012) penelitian sebelumnya menggunakan ekstrak metanol bunga delima dosis 500 mg/kg per oral telah terbukti menurunkan kadar kolesterol total (K-Total) secara signifikan ($p < 0,05$) setelah 24 jam perlakuan pada model hiperlipidemia yang di induksi dengan injeksi (P-407), efek tersebut sebanding dengan efek Atorvastatin.¹⁶ Penelitian ini hendak mengetahui efek ekstrak etanol bunga delima (EEBD) dengan hewan coba tikus Wistar jantan. Dosis ekstrak etanol bunga delima yang digunakan adalah hasil konversi 500 mg/kgBB untuk mencit ke tikus yaitu 350 mg/kgBB tikus yang kemudian dikali setengah (175mg/kgBB) dan dua kalinya (700mg/kgBB) pembandingan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rosuvastatin yang potensinya 4 kali lipat dibandingkan dengan Atorvastatin.^{16,17}

1.2 Identifikasi Masalah

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

- Apakah EEBD dapat menurunkan kadar K-Total serum.
- Apakah efektivitas penurunan kadar K-Total serum EEBD setara rosuvastatin.

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian tentang efek ekstrak etanol bunga delima (EEBD) terhadap penurunan kadar K-Total tikus model aterosklerosis bertujuan untuk mengetahui:

- Efektivitas penurunan kadar K-Total serum dengan EEBD.
- Efektivitas penurunan kadar K-Total serum EEBD setara Rosuvastatin.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari Penelitian ini yaitu:

1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat akademik yang diharapkan dari penelitian ini bila EEBD terbukti efektif menurunkan kadar K-Total tikus wistar model aterosklerosis, adalah:

- Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai terapi herbal hipolipidemik khususnya untuk menurunkan kadar K-Total serum dengan EEBD.
- Mengetahui efektivitas EEBD terhadap penurunan kadar K-Total serum dibandingkan dengan Rosuvastatin.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis yang diharapkan dari penelitian ini, bila EEBD terbukti efektif menurunkan kadar K-Total tikus wistar model aterosklerosis, maka dapat diinformasikan kepada masyarakat bahwa dengan mengonsumsi EEBD dapat membantu mengontrol kadar lemak darah dengan menurunkan kadar K-Total.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan adanya peningkatan ataupun penurunan dari fraksi lipid yaitu peningkatan kadar kolesterol total (K-Total), trigliserida (TG), kolesterol LDL (K-LDL), dan penurunan kolesterol HDL (K-HDL). Dislipidemia, mempunyai hubungan kausal dengan penyakit kardiovaskular akibat aterosklerosis berdasarkan studi genetik, observasional, dan luaran klinis. Dislipidemia merupakan salah faktor risiko utama dari PJK dan stroke selain hipertensi, kurangnya aktivitas fisik, merokok, dan abnormalitas glukosa darah.¹² Dislipidemia terbagi menjadi dua klasifikasi yaitu dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Dislipidemia primer merupakan dislipidemia akibat kelainan genetik. Dislipidemia primer terbagi lagi menjadi dislipidemia sedang dan berat. Dislipidemia sedang disebabkan oleh hiperkolesterolemia poligenik dan dislipidemia kombinasi familial. Dislipidemia berat umumnya dikarenakan hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnan, dan hipertrigliseridemia primer. Dislipidemia sekunder diartikan sebagai dislipidemia yang terjadi akibat suatu penyakit lain misalnya hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes melitus, dan sindroma metabolik.^{18,19}

Rosuvastatin seperti semua obat statin lainnya, adalah obat penurun kolesterol yang digunakan untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Rosuvastatin bekerja dengan menghambat reduktase 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA reductase), yang merupakan enzim pembatas laju dalam biosintesis kolesterol melalui jalur mevalonat.^{20,21} Karena struktur kimianya, rosuvastatin adalah salah satu penghambat paling kuat dari HMG-CoA reduktase.^{22, 22} Rosuvastatin bersifat hidrofilik yang di transpor secara aktif oleh *membrane bound transporters* seperti *organic anion transporting polypeptides* (OATP) ke dalam hepatosit.²³ Rosuvastatin masih memiliki efek samping yang cukup banyak seperti disfungsi hati, miopati, katarak, kanker esofagus dan gagal ginjal akut, sehingga perlu dilakukan pengembangan obat tumbuhan salah satunya EEED.²⁴

Bunga delima mengandung berbagai senyawa yaitu flavonoid, tanin seperti *ellagic acid* dan *gallic acid* juga berbagai macam senyawa triterpenoid seperti *ursolic acid*, *maslinic acid*, *oleanolic* dan *asiatic acid*.¹⁶ Antosianin merupakan salah satu komponen polifenol utama dari flavonoid yang dapat menurunkan kadar kolesterol

melalui peningkatan ekskresi sterol melalui feses dan menurunkan ekspresi HMG-CoA reduktase hati yang akan menghambat sintesis kolesterol.²⁵ *Gallic acid* dapat menurunkan kadar kolesterol dengan mengganggu sintesis kolesterol dengan menghalangi aktivitas HMG-CoA reduktase.²⁶ *Asiatic acid* diperkirakan dapat menghambat biosintesis kolesterol dengan cara memblok akses dari substrat ke *active site* enzim HMG-CoA reduktase.²⁷ Sebagai senyawa alami yang memiliki toksisitas rendah, *oleanolic acid* terbukti memiliki efek yang signifikan dalam menurunkan lipid secara klinis. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan adanya gen yang terlibat dalam metabolisme glutathione, respon imun, metabolisme asam lemak, metabolisme kolesterol, dan fosforilasi oksidatif yang berpengaruh terhadap perubahan komposisi makanan. *Oleanolic acid* memiliki efek hipolipidemik yaitu dengan menurunkan kadar K-Total, K-Trigliserida, dan dapat melindungi hepar dari perlemakan hepar. Mekanisme yang mungkin terjadi kemungkinan berhubungan dengan *oleanolic acid* menurunkan ekspresi gen ACAT sehingga akan menurunkan absorpsi, penyimpanan, dan sintesis kolesterol endogen dan eksogen.²⁸

Vitamin D yaitu vitamin D3 (kolekalsiferol) disintesis di kulit dengan bantuan paparan sinar matahari yang mengandung *ultraviolet-B*. Vitamin D akan mengalami proses hidroksilasi pertama di hati menjadi 25-hidroksikolekalsiferol, lalu mengalami hidroksilasi kedua di ginjal menjadi 1,25-dihidroksikolekalsiferol. Pemberian vitamin D3 dosis tinggi dapat menekan hormon paratiroid (PTH) sehingga terjadi hiperkalsemia. Hiperkalsemia mengakibatkan kalsifikasi vaskuler, proliferasi dan migrasi otot polos, serta fibrosis.^{29,30}

Kerangka pemikiran diatas merupakan dasar penelitian ini dengan harapan ekstrak etanol bunga delima dapat menurunkan kadar K-Total serum pada tikus Wistar jantan model aterosklerosis.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian berdasarkan latar belakang dan kerangka pemikiran penelitian efek ekstrak etanol bunga delima (EEBD) terhadap kadar kolesterol-total (K-Total) tikus wistar jantan model aterosklerosis, adalah:

- EEED menurunkan kadar K-Total serum.
- Efektivitas penurunan kadar K-Total EEED setara dengan Rosuvastatin.

