

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Dislipidemia adalah gangguan metabolisme lipid yang dapat berupa peningkatan kadar kolesterol total, LDL (*Low Density Lipoprotein*), trigliserida atau penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) dalam plasma. Keadaan dislipidemia sering berkaitan dengan gaya hidup masyarakat zaman sekarang yang cenderung mengkonsumsi makanan siap saji (*fast food*) yang mengandung kadar lemak jenuh tinggi. Kadar kolesterol abnormal (berdasarkan NCEP ATP III, dengan kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl) pada 35,9% penduduk Indonesia menurut data riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan insidensi yang lebih sering pada perempuan dibandingkan laki-laki dan perkotaan lebih banyak daripada di pedesaan. Data RISKEDAS 2018 juga menunjukkan 28,8% populasi yang berusia ≥ 15 tahun memiliki proporsi kadar kolesterol total > 200 mg/dl; 24,4% memiliki kadar HDL yang rendah (< 40 mg/dl), 72,8% memiliki kadar LDL yang sangat tinggi (> 100 mg/dl), dan 27,9% memiliki kadar trigliserida yang sangat tinggi (>150 mg/dl).^{1,2} Prevalensi dislipidemia terus meningkat di negara berkembang dan menjadi salah satu faktor risiko utama untuk terjadinya penyakit jantung koroner dan stroke.^{1,4}

Penyakit jantung koroner disebabkan oleh penyempitan pembuluh darah arteri koronaria akibat proses aterosklerosis. Salah satu etiologi aterosklerosis adalah dislipidemia aterogenik dengan faktor yang mempengaruhi seperti, genetik, usia, jenis kelamin, aktivitas fisik, alkohol, dan diet.⁴

Menurut statistik dunia, Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyebab utama 45% kematian dan diperkirakan pada tahun 2030 akan meningkat hingga 23,3 juta kematian.^{5,6} Data dari RISKESDAS 2013 menunjukkan prevalensi PJK berdasarkan diagnosis dokter sebesar 0,5% sedangkan berdasarkan

diagnosis atau gejala sebesar 1,5%.⁷ Jumlah kasus rawat jalan PJK menurut data pencatatan dan pelaporan rumah sakit (SIRS/Sistem Informasi Rumah Sakit) di Indonesia didapatkan sebanyak 78.830 kasus dan total kasus rawat inap sebanyak 31.853 kasus.⁴ Penyebab aterosklerosis dimulai dengan kerusakan endotel pada dinding arteri yang disebabkan peningkatan level *low-density lipoprotein* (LDL). *Low-density lipoprotein* masuk ke dalam lapisan intima dan akan teroksidasi sehingga menyebabkan jejas endotel. *Low-density lipoprotein* teroksidasi dicerna oleh makrofag untuk membentuk sel busa. Sel busa semakin membesar dan membentuk plak secara progresif.^{8,9} Selain LDL teroksidasi, *Small Dense* LDL juga merupakan faktor risiko terbentuknya aterosklerosis.

Small dense LDL (sdLDL) adalah partikel LDL berukuran kecil dan padat (diameter <25,5 nm dan densitas 1.044-1.063 g/mL), serta memiliki sifat aterogenik sehingga lebih mudah masuk ke dalam sel endotel pembuluh darah. *Small dense* LDL mudah teroksidasi dan memiliki kecenderungan besar berikatan dengan proteoglikan dinding arteri dibandingkan dengan reseptor LDL. Keberadaan sdLDL berhubungan dengan HDL, trigliserida dan ApoB. Hal ini menyebabkan sdLDL lebih berpotensi dalam proses terjadinya aterosklerosis dan terjadi bila kadar trigliserida >1,5 mmol/L atau >120 mg/dL. Risiko relatif PJK didapatkan bila kadar sdLDL >100 mg/dL.¹⁰

Salah satu pengobatan dislipidemia dengan menggunakan Rosuvastatin sebagai obat yang dapat menurunkan kadar kolesterol ini banyak dipilih oleh masyarakat. Namun dibalik keefektifannya, Rosuvastatin tergolong masih cukup mahal dan memiliki efek samping seperti miopati, myalgia, myositis, rabdomiolisis, sakit kepala, pusing, asthenia proteinuria, efek pada saluran cerna (nyeri abdomen, diare, konstipasi, mual muntah, flatulens) serta bersifat hepatotoksik.¹¹ Oleh karena itu, penggunaan obat herbal yang bersifat mudah dijangkau oleh semua kalangan dan relatif aman dapat menjadi alternatif untuk membantu penurunan kadar kolesterol.

Tanaman herbal yang digunakan untuk menurunkan kolesterol diantaranya adalah kunyit dan temulawak. Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dapat digunakan untuk dislipidemia, supportif penyakit jantung dan pembuluh darah,

gastritis, hepatoprotektor, dan sebagainya. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dapat digunakan untuk dislipidemia, anoreksia, gastritis, hepatoprotektor dan sebagainya.

Kunyit memiliki kandungan kurkuminoid, minyak atsiri, glukosa, fruktosa dan protein. Menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Salsabila Ardhani,dkk (2017) yang berjudul “Efektivitas Ekstrak Kunyit Sebagai Terapi Non Farmakologi Dislipidemia dan Anti Aterosklerosis” disimpulkan bahwa ekstrak kunyit mengandung kurkumin yang dapat menurunkan oksidasi LDL.¹²

Temulawak juga memiliki kandungan utama kurkumin. Penelitian yang dilakukan oleh Anggi Ilham Murfian (2016) yang berjudul “Pengaruh Pemberian Temulawak Instan (*Curcuma xanthorrhiza* roxb) Terhadap Kadar Kolesterol Total Serum Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar Hiperkolesterolemia” disimpulkan bahwa pemberian temulawak instan dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah.

Penelitian hubungan efek baik kunyit maupun temulawak terhadap penurunan kolesterol khususnya *small dense* LDL belum dilakukan. Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang perbandingan efek kunyit dan temulawak dalam menurunkan kadar *small dense* LDL pada tikus jantan Wistar yang diinduksi pakan tinggi lemak dan vitamin D3 700.000 IU/kg dosis tunggal per oral.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka indentifikasi masalah penelitian ini adalah:

- Apakah ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) berefek menurunkan kadar sdLDL pada tikus wistar jantan dislipidemia model aterosklerosis.
- Apakah ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* roxb) berefek menurunkan kadar sdLDL pada tikus wistar jantan dislipidemia model aterosklerosis.

- Apakah ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dan ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* roxb) memiliki potensi yang setara dalam menurunkan kadar sdLDL pada tikus wistar jantan dislipidemia model aterosklerosis.
- Apakah ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) memiliki potensi yang setara dengan Rosuvastatin dalam menurunkan kadar sdLDL pada tikus wistar jantan dislipidemia model aterosklerosis.
- Apakah ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* roxb) memiliki potensi yang setara dengan Rosuvastatin dalam menurunkan kadar sdLDL pada tikus wistar jantan dislipidemia model aterosklerosis.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui :

- Efek kunyit terhadap penurunan kadar sdLDL.
- Efek temulawak terhadap penurunan kadar sdLDL
- Potensi kunyit dan temulawak dalam menurunkan kadar sdLDL.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat dari penelitian ini adalah :

- Manfaat akademik : memberikan informasi & wawasan dalam bidang kesehatan khususnya bidang Farmakologi herbal mengenai efek kunyit dan temulawak dalam menurunkan kadar sdLDL.
- Manfaat praktik : memberikan informasi dan membantu masyarakat luas untuk memilih terapi suportif kunyit atau temulawak untuk menurunkan kadar lemak darah.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Kolesterol merupakan lemak yang berperan penting untuk tubuh dalam menghasilkan energi, membentuk sel, memproduksi sejumlah hormon. Meskipun penting bagi tubuh, kolesterol dapat mengganggu kesehatan jika kadarnya dalam tubuh terlalu berlebihan sehingga memiliki dampak yang buruk seperti timbulnya aterosklerosis, penyakit jantung koroner, stroke, bahkan menyebabkan kematian.

Terdapat 5 tahapan pembentukan kolesterol. Tahapan pertama, *Asetil-CoA* dengan *Asetoasetil-CoA* akan membentuk *HMG-CoA* yang dibantu oleh enzim *HMG-CoA sintase*. Selanjutnya dengan bantuan enzim *HMG-CoA reduktase*, *HMG-CoA* diubah menjadi mevalonat. Tahapan kedua, Pembentukan unit isoprenoid yang aktif dari mevalonat melalui pelepasan CO₂. Tahapan ketiga, Pembentukan skualen dari enam unit isoprenoid. Tahapan keempat, pengubahan skualen menjadi lanosterol. Tahapan kelima, pengubahan lanosterol menjadi kolesterol yang disintesis oleh hati dan kolesterol dengan bantuan *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)* yaitu Apolipoprotein B100, akan disekresi ke sirkulasi darah.⁶

Vitamin D3 (Cholecalciferol) yang digunakan dalam dosis lebih dari 10.000 IU/hari berperan dalam terjadinya proliferasi sel otot polos, kalsifikasi pembuluh darah terutama di tunika media dinding aorta, dan menstimulus migrasi sel otot polos pembuluh darah.^{14,15} Hal ini dapat menyebabkan aterosklerosis yang mengakibatkan timbulnya plak, obstruksi lumen, *remodeling* vaskuler, abnormalitas aliran darah, dan suplai oksigen ke organ target mengalami penurunan.^{16,17}

Partikel LDL yang berperan dalam aterosklerosis adalah *small dense* LDL yang memiliki ukuran kecil dan padat, mudah dioksidasi di dinding arteri, serta afinitas yang rendah terhadap reseptor LDL sehingga lebih lama berada di sirkulasi. Hal ini menyebabkan besarnya peran sdLDL dalam aterosklerosis dan risiko PJK. Konsentrasi *small dense* LDL berkaitan dengan peningkatan

konsentrasi trigliserida dan ApoB, serta penurunan konsentrasi HDL dapat diperoleh dengan kolesterol LDL/ApoB $\leq 1,2$.⁴ Tumbuhan yang dapat menurunkan kolesterol antara lain adalah kunyit dan temulawak. Kandungan kunyit dan temulawak yang memiliki efek untuk menurunkan kadar kolesterol adalah kurkumin, flavonoid dan polifenol.

Kurkumin berperan dalam menghambat kerja enzim HMG-CoA reduktase (*3-hydroxy-2-methylglutaryl-CoA reductase*) yang berperan dalam peningkatan reseptor LDL pada permukaan hati dan penurunan sintesis Apo-B dengan cara mensintesis kolesterol di hati, sehingga menurunkan kadar LDL dalam darah dan dapat menyebabkan peningkatan ukuran partikel *small dense* LDL. Kurkumin memiliki peran efek sebagai antioksidan yang berperan dalam antiaterosklerosis. Efek antioksidan pada kurkumin menyebabkan pembentukan *foam cell* menjadi sedikit karena terjadi penurunan oksidasi LDL. Kurkumin juga menstimulasi enzim *hepatic cholesterol-7 α - hydroxylase* yang akan mengatalisasi perubahan kolesterol menjadi garam empedu yang terdapat di dalam sel hati sehingga menyebabkan katabolisme kolesterol meningkat. Peningkatan katabolisme kolesterol ini akan menyebabkan peningkatan *uptake* LDL dalam plasma oleh reseptor LDL dan mengakitbatkan kadar LDL plasma akan menurun. Senyawa kurkumin dapat menurunkan proses inflamasi pada pembuluh darah sehingga terjadi penurunan sitokin dan molekul adhesi yang menyebabkan pembentukan plak pada dinding pembuluh darah.^{5,7}

Kurkumin pada rimpang temulawak juga mempengaruhi induksi sel stelata hepar sehingga pembentukan LDL terhambat. Ekstrak temulawak juga dapat menyebabkan penurunan konsentrasi trigliserida serum, fosfolipid, kolesterol hepar, serta peningkatan kolesterol HDL serum dan Apo-A1 pada tikus dengan diet kolesterol tinggi.⁸ Baik kunyit maupun temulawak, keduanya memiliki kandungan kurkumin yang menghambat kerja enzim HMG-CoA reduktase (*3-hydroxy-2-methylglutaryl-CoA reductase*) dan menstimulasi enzim *hepatic cholesterol-7 α - hydroxylase*.

Kandungan flavonoid dapat meningkatkan aktivitas enzim *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT) yang mempengaruhi peningkatan

metabolisme HDL dan produksi Apo-A serta berperan dalam menghambat enzim HMG-CoA reduktase dan meningkatkan reseptor LDL di permukaan hati.^{19,20}

Polifenol berikatan pada *cholesterol carries* saat melewati membran *brush border* sehingga menurunkan absorpsi kolesterol yang memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar sdLDL.²⁰ Dengan demikian, diharapkan kunyit dan temulawak dapat menurunkan kadar sdLDL.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

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

- Ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dapat menurunkan kadar sdLDL.
- Ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* roxb) dapat menurunkan kadar sdLDL.
- Ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dan ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* roxb) memiliki potensi yang setara dalam menurunkan kadar sdLDL.
- Ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestica* Val.) memiliki potensi yang setara dengan Rosuvastatin dalam menurunkan kadar sdLDL pada tikus wistar jantan dislipidemia model aterosklerosis.
- Ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* roxb) memiliki potensi yang setara dengan Rosuvastatin dalam menurunkan kadar sdLDL pada tikus wistar jantan dislipidemia model aterosklerosis.