

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

A.1. Hiperkolesterolemia

A.1.1 Pengertian Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi di mana meningkatnya konsentrasi kolesterol dalam darah yang melebihi nilai normal (Guyton dan Hall, 2012). Hiperkolesterolemia merupakan tingginya fraksi lemak darah, yaitu berupa peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan kadar kolesterol LDL, dan penurunan kadar kolesterol HDL. Kolesterol telah terbukti mengganggu dan mengubah struktur pembuluh darah yang mengakibatkan gangguan fungsi endotel yang menyebabkan lesi, plak, oklusi, dan emboli. Selain itu kolesterol juga diduga bertanggung jawab atas peningkatan stress oksidatif (Stapleton *et al*, 2010).

A.1.2 Penyebab Hiperkolesterolemia

Penyebab utama dari hiperkolesterolemia adalah kebiasaan makan yang kurang baik, misalnya bila makanan mengandung terlalu banyak lemak (jenuh) serta protein dan terlalu sedikit serat gizi. Lemak jenuh mencakup semua lemak dan minyak yang secara kimiawi mengandung asam lemak jenuh, yang terpenting semua lemak hewan (sapi, babi, ayam, domba, dan kambing), terkecuali minyak ikan-ikan tertentu yang hidup di lautan dingin (*herring, mackerel, salem*). Begitu

juga minyak nabati mengandung asam lemak jenuh terutama minyak kelapa dan minyak sawit (Tan dan Rahardja, 2010). Kolesterol yang berada dalam zat makanan yang kita makan akan dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah yang berakibat hiperkolesterolemia (Soeharto, 2004).

Penyebab selanjutnya adalah faktor keturunan. Faktor keturunan dapat memegang peranan pada kolesterol darah tinggi. Ada orang yang sejak lahir memiliki kadar kolesterol yang tinggi, menurut penelitian, satu dari 500 orang yang menderita kolesterol tinggi merupakan hiperkolesterolemia familial. Pada penderita gangguan turun temurun ini, kadar LDL bisa lebih tinggi 2-3 kali lebih tinggi dari normal. Sering kali mereka diserang infark jantung pada usia muda antara 20-30 tahun (Tan dan Rahardja, 2010).

A.1.3 Patofisiologi Hiperkolesterolemia

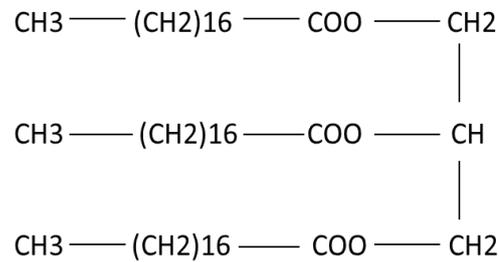
Mekanisme terjadinya hiperkolesterolemia adalah lemak yang berasal dari makanan akan mengalami proses pencernaan di dalam usus menjadi asam lemak bebas, trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol. Kemudian diserap dalam bentuk kilomikron. Sisa pemecahan kilomikron beredar menuju hati dan dipilah-pilah menjadi kolesterol. Sebagian kolesterol ini dibuang ke empedu sebagai asam empedu dan sebagian lagi bersama-sama dengan trigliserida akan bersekutu dengan protein tertentu (apoprotein) dan membentuk *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), yang selanjutnya dipecah oleh enzim lipoprotein menjadi *Intermediet Density Lipoprotein* (IDL) yang tidak bisa bertahan 2-6 jam karena langsung akan diubah menjadi *Low Density Lipoprotein* (LDL) (Guyton dan Hall, 2012).

Pembentukan LDL oleh reseptor ini penting dalam pengontrolan kolesterol darah. Di samping itu dalam pembuluh darah terdapat sel-sel perusak yang dapat merusak LDL. Melalui jalur sel-sel perusak ini molekul LDL dioksidasi, sehingga tidak dapat masuk kembali ke dalam aliran darah. Kolesterol yang banyak terdapat dalam LDL akan menumpuk dalam sel-sel perusak. Bila hal ini terjadi selama bertahun-tahun, kolesterol akan menumpuk pada dinding pembuluh darah dan membentuk plak. Plak akan bercampur dengan protein dan ditutupi oleh sel-sel otot dan kalsium. Hal ini lah yang kemudian dapat berkembang menjadi aterosklerosis (Guyton dan Hall, 2012).

A.2. Trigliserida

A.2.1 Pengertian Trigliserida

Trigliserida adalah lemak netral yang paling banyak jumlahnya dalam diet, yang setiap molekulnya tersusun dari sebuah inti gliserol dan rantai samping tiga asam lemak. Lemak netral merupakan unsur utama dalam bahan makanan yang berasal dari hewan dan sangat sedikit ada dalam makanan berasal dari tumbuhan (Guyton dan Hall, 2012). Trigliserida adalah senyawa yang terdiri dari tiga molekul asam lemak yang teresterifikasi menjadi gliserol (Dorland, 2012). Trigliserida dibentuk dari gliserol dan lemak yang berasal dari makanan dengan rangsangan insulin atau kelebihan dari kalori akibat makan berlebihan. Kelebihan kalori akan diubah menjadi trigliserida dan disimpan sebagai lemak di bawah kulit (Dalimartha, 2011).



Gambar 1.1. Struktur kimia trigliserida

Struktur kimia trigliserida terbentuk dari tiga molekul asam lemak rantai panjang diikat oleh satu molekul gliserol. Tiga asam lemak yang paling sering terdapat dalam trigliserida di tubuh manusia adalah asam stearat, asam oleat, dan asam palmitat (Guyton dan Hall, 2012).

A.2.2 Fungsi Trigliserida

Trigliserida berfungsi bagi tubuh terutama untuk menyediakan energi bagi berbagai proses metabolik, suatu fungsi yang hampir sama dengan fungsi karbohidrat. Akan tetapi sebagian kecil dari trigliserida juga dipakai untuk membentuk semua membran sel dan untuk melakukan fungsi-fungsi sel yang lain (Guyton and Hall, 2012).

A.2.3 Absorpsi Trigliserida

Tahap pertama dalam pencernaan lemak adalah secara fisik memecahkan gumpalan lemak menjadi ukuran yang sangat kecil, sehingga enzim pencernaan yang larut dalam air dapat bekerja pada permukaan gumpalan lemak. Proses ini disebut dengan emulsifikasi lemak, dan dimulai melalui pergolakan di dalam lambung untuk mencampur lemak dengan produk pencernaan lambung (Guyton

dan Hall, 2012). Sejumlah kecil trigliserida dicernakan di dalam lambung oleh lipase lingual yang disekresikan oleh kelenjar lingual di dalam mulut dan ditelan bersama dengan saliva. Jumlah pencernaan kurang dari 10% dan umumnya tidak penting. Sebaliknya, pada dasarnya semua pencernaan lemak terjadi di dalam usus halus (Guyton dan Hall, 2012).

Hampir seluruh lemak dalam diet, dengan pengecualian utama beberapa asam lemak rantai pendek dan asam lemak rantai sedang seperti asam-asam lemak dari lemak susu, diabsorpsi dari usus ke dalam limfe usus (Guyton dan Hall, 2012). Selama pencernaan, sebagian besar trigliserida dipecah menjadi monogliserida dan asam lemak. Sejauh ini enzim yang paling berperan dalam pencernaan trigliserida adalah lipase pancrease yang terdapat dalam jumlah sangat banyak di dalam getah pankreas, cukup untuk mencernakan dalam satu menit semua trigliserida yang dicapainya. Monogliserida dan asam lemak akan larut dalam gugus pusat lipid dari misel empedu. Dalam bentuk ini, monogliserida dan asam lemak bebas ditranspor ke permukaan mikrovili yang bergolak dan bergerak. Di sini keduanya baik monogliserida maupun asam lemak segera berdifusi keluar misel dan masuk ke bagian dalam membran sel epitel. Setelah memasuki sel epitel, monogliserida dan asam lemak diambil oleh retikulum endoplasma halus sel untuk membentuk molekul trigliserida baru (Guyton dan Hall, 2012).

A.2.4 Transpor Trigiserida

A.2.4.1 Jalur Eksogen

Setelah memasuki sel epitel, monogliserida dan asam lemak diambil oleh retikulum endoplasma halus sel untuk membentuk molekul trigliserida baru yang masuk ke dalam limfe dalam bentuk droplet kecil yang tersebar yang disebut kilomikron. Sejumlah kecil apoprotein B diadsorpsi ke permukaan luar kilomikron untuk meningkatkan stabilitas suspensi kilomikron dalam cairan limfe dan mencegah perlekatan kilomikron ke dinding permukaan limfe. Kilomikron tersebut kemudian akan ditranspor ke atas melalui duktus torasikus dan masuk ke dalam darah vena yang bersirkulasi pada pertemuan vena jugularis dan subklavia. Kebanyakan kilomikron dipindahkan dari sirkulasi darah sewaktu melalui kapiler jaringan adiposa atau hati. Keduanya, jaringan adiposa maupun hati mengandung banyak enzim lipoprotein lipase (Guyton dan Hall, 2012). Enzim ini terutama aktif di endotel kapiler tempat enzim menghidrolisis trigliserida dari kilomikron begitu trigliserida melekat pada dinding endotel, sehingga asam lemak dan gliserol serta kilomikron remnant dapat dilepaskan (Guyton dan Hall, 2012). Kilomikron remnan akan dimetabolisme di dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas. Sebagian kolesterol yang mencapai organ hati diubah menjadi asam empedu, yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi sebagai detergen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol akan dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu, kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan

tubuh lainnya melalui jalur endogen. Pada akhirnya kilomikron yang tersisa dibuang dari aliran darah oleh hati (Harrison, 2000).

A.2.4.2 Jalur Endogen

Pada keadaan setelah penyerapan, setelah semua kilomikron dikeluarkan dari darah, lebih dari 95% seluruh lipid di dalam plasma berada dalam bentuk lipoprotein. Lipoprotein memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dari kilomikron tetapi memiliki komposisi yang secara kualitatif sama dengan kilomikron (Guyton dan Hall, 2012). Pembentukan trigliserida dan kolesterol disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). VLDL akan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Partikel IDL kemudian diambil oleh hati dan mengalami pemecahan lebih lanjut menjadi produk akhir yaitu LDL (*Low Density Lipoprotein*). LDL akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan mengalami katabolisme. LDL ini bertugas untuk menghantarkan kolesterol ke dalam tubuh (Harrison, 2000).

A.2.5 Deposit Trigiserida

Trigliserida dari kilomikron maupun lipoprotein yang telah dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase akan terlepas menjadi asam lemak dan gliserol dan segera berdifusi ke dalam sel lemak jaringan adiposa dan ke dalam sel hati (Guyton dan Hall, 2012).

A.2.5.1 Jaringan lemak (adiposa)

Asam lemak berdifusi ke dalam sel lemak dan disintesis kembali menjadi trigliserida. Sel lemak (adiposit) dari jaringan adiposa merupakan modifikasi fibroblas yang menyimpan trigliserida yang hampir murni dengan jumlah sebesar 80-955 % dari keseluruhan volume sel. Trigliserida dalam sel lemak umumnya dalam bentuk cair, hal tersebut penting karena hanya lemak cair yang dapat dihidrolisis dan ditranspor dari sel (Guyton dan Hall, 2012).

A.2.5.2 Hati

Fungsi utama hati dalam deposit trigliserida adalah untuk menyintesis trigliserida, terutama dari karbohidrat tetapi juga dari protein dalam jumlah yang lebih sedikit. Dalam keadaan fisiologis normal, jumlah total trigliserida di hati sangat ditentukan oleh kecepatan penggunaan lipid sebagai sumber energi secara keseluruhan. Sejumlah besar trigliserida terdapat di hati selama stadium awal kelaparan, pada diabetes dan pada beberapa keadaan lain ketika lemak dipakai untuk energi bukannya karbohidrat. Sel hati lebih mampu mendenaturasi asam lemak daripada jaringan lain sehingga trigliserida hati secara normal lebih tidak jenuh daripada trigliserida dari jaringan adiposa (Guyton dan Hall, 2012).

A.2.6 Pemakaian Trigliserida Untuk Energi

Sedikitnya ada dua jenis rangsangan yang berperan penting dalam terjadinya hidrolisis lemak (lipolisis), yaitu bila persediaan glukosa pada sel lemak tidak adekuat dan diaktifkannya lipase sel yang peka hormon oleh beberapa hormon dari kelenjar endokrin dan hormon ini juga meningkatkan hidrolisis trigliserida dengan cepat. Tahap pertama dalam penggunaan trigliserida untuk

energi adalah hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Sewaktu meninggalkan sel lemak, asam lemak mengalami ionisasi kuat dalam plasma dan gugus ioniknya segera bergabung dengan molekul albumin. Asam lemak yang berikatan dengan cara ini disebut asam lemak bebas atau asam lemak tidak teresterifikasi. Asam lemak bebas ini kemudian ditranspor ke jaringan yang aktif tempat oksidasi kedua zat untuk menghasilkan energi. Hampir semua sel dapat memakai asam lemak sebagai sumber energi, kecuali jaringan otak dan sel darah merah (Guyton dan Hall, 2012).

Transpor asam lemak ke dalam mitokondria sel diperantarai oleh karnitin, dimana begitu berada di dalam mitokondria, asam lemak akan berpisah dari karnitin dan kemudian proses degradasi dan oksidasi asam lemak akan dimulai. Molekul asam lemak didegradasi dalam mitokondria dengan melepaskan segmen berkarbon-dua secara progresif dalam bentuk asetilkoenzim A (asetil-KoA). Molekul asetil-KoA yang dibentuk melalui oksidasi beta asam lemak di mitokondria segera masuk ke dalam siklus asam sitrat. Selama oksidasi lengkap akan terbentuk 148 molekul ATP. Akan tetapi, dua ikatan berenergi tinggi dipakai dalam kombinasi awal dari koenzim A, sehingga pada akhir proses ini akan terbentuk 146 molekul ATP (Guyton dan Hall, 2012).

A.2.7 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar Trigliserida

Kadar trigliserida dalam darah dapat dipengaruhi oleh berbagai sebab, diantaranya:

- a) Diet tinggi karbohidat dan protein dapat meningkatkan kadar trigliserida. Setiap kali karbohidrat yang memasuki tubuh lebih banyak dari yang dapat dipakai segera sebagai energi atau disimpan dalam bentuk glikogen, kelebihan karbohidrat tersebut dengan cepat diubah menjadi trigliserida dan kemudian disimpan dalam bentuk ini dalam jaringan adiposa (Guyton dan Hall, 2012).
- b) Faktor genetik, misalnya pada hipertrigliseridemia familial dan disbetalipoproteinemia familial (Guyton dan Hall, 2012).
- c) Usia, semakin tua seseorang maka terjadi penurunan berbagai fungsi organ tubuh sehingga keseimbangan kadar trigliserida darah sulit tercapai akibatnya kadar trigliserida cenderung lebih mudah meningkat (anonim, 2008).
- d) Penyakit hati, menimbulkan kelainan pada trigliserida darah karena hati merupakan tempat sintesis trigliserida sehingga penyakit hati dapat menurunkan kadar trigliserida.
- e) Stres (aktivitas berat), pengaktifan saraf simpatis selama aktivitas berat menyebabkan pelepasan epinefrin dan norepinefrin oleh medula adrenal. Kedua hormon ini secara langsung mengaktifkan trigliserida lipase peka hormon yang terdapat dalam jumlah berlebihan dalam sel lemak, dan hormon ini menyebabkan pemecahan trigliserida yang sangat cepat dan mobilisasi asam lemak. Aktivitas berat juga menyebabkan sejumlah besar kortikotropin dilepaskan oleh hipofisis anterior, dan hormon ini

menyebabkan korteks adrenal menyekresikan sejumlah glukokortikoid ekstra. Kedua hormon ini mengaktifkan trigliserida lipase peka hormon seperti yang diaktifkan oleh epinefrin dan norepinefrin (Guyton dan Hall, 2012).

- f) Hormon pertumbuhan mempunyai pengaruh yang mirip tetapi lebih lemah dibandingkan kortikotropin dan glukokortikoid dalam mengaktifkan lipase peka hormon (Guyton dan Hall, 2012).
- g) Hormon insulin,berkurangnya sekresi insulin oleh pankreas secara nyata karena tidak adanya karbohidrat menyebabkan pengurangan kecepatan pemakaian glukosa oleh jaringan tetapi juga mengurangi penyimpanan lemak (Guyton dan Hall, 2012).

A.2.8 Trigliserida dan Hubungannya dengan Penyakit

Ada hubungan positif antara meningkatnya kadar lipid plasma dan lipoprotein dengan arterosklerosis serebrovaskular; ada hubungan positif antara kadar kolesterol total dan trigliserida dengan risiko stroke; dan ada hubungan negatif antara meningkatnya *High Density Lipoprotein* (HDL) dengan risiko stroke (Pedoman Interpretasi Data Klinik, 2011). Makanan merupakan salah satu sumber trigliserida, selain itu hati juga memproduksi trigliserida. Mengonsumsi kalori berlebih terutama yang berasal dari karbohidrat, akan meningkatkan produksi trigliserida oleh hati (Harrison, 2000).

Kadar trigliserida yang berlebih baik yang berasal dari makanan ataupun yang berasal dari produksi di hati akan disimpan dalam sel lemak di tubuh. Ketika dibutuhkan, tubuh akan melepas trigliserida tersebut dalam bentuk asam lemak,

yang menggerakkan pergerakan tubuh, menimbulkan panas dan menyediakan energi untuk proses tubuh (Guyton dan Hall, 2012). Kadar trigliserida yang tinggi dapat membahayakan kesehatan karena beberapa lipoprotein yang tinggi kandungan trigliseridanya juga mengandung kolesterol. Keadaan ini disebut dengan hiperlipidemia. Hiperlipidemia adalah keadaan meningkatnya konsentrasi trigliserida atau kolesterol plasma dalam keadaan puasa. Pemberian diet tinggi lemak dapat meningkatkan kadar kolesterol di dalam darah sehingga jumlah radikal bebas di dalam tubuh meningkat. Keadaan ini disebut dengan hiperkolesterolemia. Kondisi ini menyebabkan terjadinya aterosklerosis (penyempitan dinding arteri) pada orang yang mempunyai kadar trigliserida tinggi. Seseorang yang mempunyai kadar trigliserida tinggi sering mempunyai faktor resiko lain untuk penyakit jantung dan stroke. Orang yang mengalami kelebihan berat badan atau obesitas, seringkali juga mempunyai kadar trigliserida yang melewati batas normal. Kondisi-kondisi tersebut akan meningkatkan resiko untuk menderita penyakit jantung atau mengalami serangan jantung atau stroke (Pedoman Interpretasi Data Klinik, 2011).

Tabel 1.2. Klasifikasi Kadar Trigliserida dalam Plasma

Trigliserida	Klasifikasi
<150 mg/dl	Optimal
150-199 mg/dl	Diinginkan
200-499 mg/dl	Tinggi
≥500 mg/dl	Sangat tinggi

A.3. Deskripsi Kersen (*Muntingia calabura* L.)

A.3.1. Sistematika dan Nama Daerah (*Muntingia calabura* L.)

Menurut Warintek (2011) tanaman kersen memiliki kedudukan taksonomi sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Class	: Dicotyledoneae
Subclass	: Dialypetalae
Ordo	: Malvales / Columniferae
Family	: Elaeocarpaceae
Genus	: Muntingia
Species	: <i>Muntingia calabura</i> L.

Kersen atau talok atau yang biasa disebut ceri ini adalah nama sejenis pohon yang memiliki buah kecil yang manis (Krishnaveni dan Dhanalakshmi, 2014). Nama-nama lainnya di beberapa negara adalah : *datiles*, *aratiles*, *manzanitas* (Filipina), *khoom sômz*, *takhôb* (Laos), *krâkhôb barang* (Kamboja), dan *kerukup siam* (Malaysia), juga dikenal sebagai *capulin blanc*, *cacaniqua*, *niguito* (bahasa Spanyol), *Jamaikan cherry*, *Panama berry*, *Singapore cherry* (Inggris), dan *Japanse kers* (Belanda), lalu nama tersebut diambil menjadi kersen dalam bahasa Indonesia. Krishnaveni dan Dhanalakshmi (2014) menambahkan nama latin kersen adalah *Muntingia calabura* L. yang juga dikenal sebagai *China cherry*.

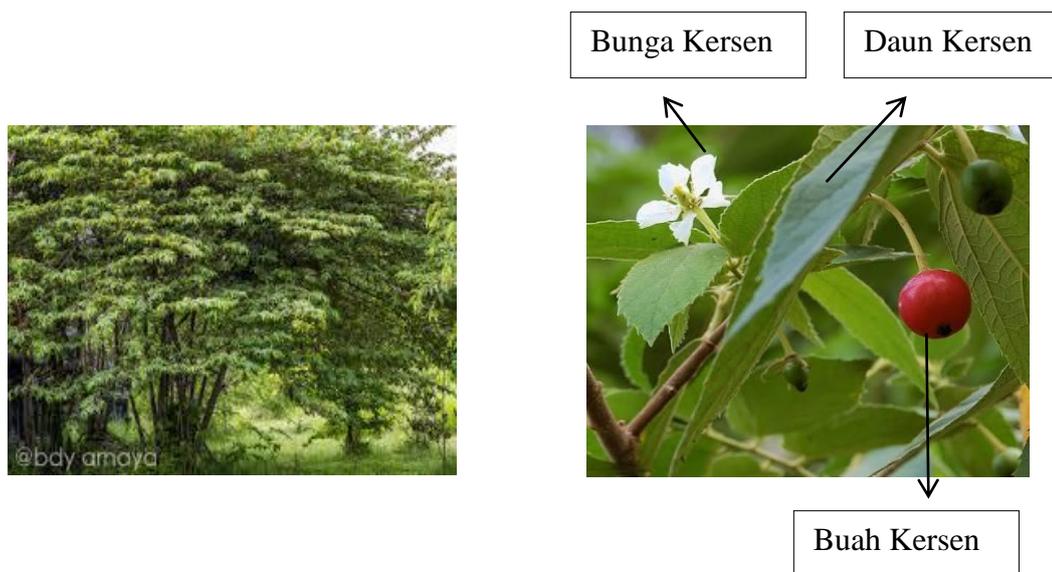
A.3.2. Morfologi Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Pohon kersen adalah tanaman jenis neotropik yaitu suatu jenis tanaman yang tumbuh baik di daerah tropis seperti Indonesia. Tanaman kersen berasal dari Filipina dan dilaporkan masuk ke Indonesia pada akhir abad ke-19 (Birasal, 2013). Di Indonesia, pohon kersen sangat mudah tumbuh tanpa penanaman khusus. Kersen adalah pohon yang selalu hijau (*evergreen*), tinggi pohon antara 3 hingga 12 meter, tumbuh dan berbuah sepanjang tahun pada ranting-ranting yang mirip kipas. Percabangannya mendatar, menggantung ke arah ujung, berbulu halus. Daunnya tunggal, berbentuk bulat telur sampai berbentuk lanset dengan panjang 4-12 cm dan lebar 1-4 cm dengan pangkal lembaran daun yang nyata tidak simetris, tepi daun bergerigi, lembaran daun sebelah bawah berbulu kelabu (Warintek, 2011). Tanaman kersen mulai berbunga pada umur 2 tahun, bunga mekar ketika menjelang fajar dan hanya berlangsung satu hari. Buah kersen bertipe buni, berair, mempunyai rasa manis dan wangi yang khas tetapi tidak tajam, bijinya sangat halus dan berwarna kekuningan. Buahnya berbentuk bulat berdiameter 1-1,25 cm, dengan warna merah atau kadang-kadang kuning, terasa sedikit lengket bila dipetik, kulitnya tipis dan halus. Buah kersen mengandung banyak sekali zat yang bermanfaat bagi tubuh. Setiap 100 gram buah kersen mengandung beberapa macam zat-zat yang dibutuhkan oleh tubuh.

Tabel 1.3. Kandungan Kimia Buah Kersen

Nama Zat	Jumlah yang Dikandung Tiap 100 gram Berat Buah
Air	77,8 gram
Protein	0,384 gram
Lemak	1,56 gram
Karbohidrat	17,9 gram
Serat	4,6 gram
Abu	1,14 gram
Kalsium	124,6 miligram
Fosfor	84,0 miligram
Besi	1,18 miligram
Karoten	0,019 gram
Tianin	0,065 gram
Riboflavin	0,037 gram
Niacin	0,554 gram
Vitamin C	80,5 miligram
Nilai Energi	380 kJ/100gram

Pohon kersen adalah pohon yang keberadaannya sering kita jumpai di mana-mana. Biasanya banyak tumbuh di pinggir jalan, retakan dinding, halaman rumah, di kebun-kebun, bahkan di tempat-tempat yang kurang kondusif untuk hidup karena kersen mempunyai kemampuan beradaptasi yang baik (Birasal, 2013).



Gambar 2.1. Pohon Kersen

A.3.3 Manfaat Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Khasiat yang terkandung dari tanaman kersen ini menurut Putra (2013) yaitu sebagai obat batuk, dan peluruh dahak, sedangkan menurut Florido *et al* (1991) tanaman kersen diduga sebagai antispasmodik. Penelitian Isnarianti *et al* (2013), ekstrak daun kersen konsentrasi 10% memiliki efek antibakterial dengan menggunakan bakteri *Streptococcus mutans*, penyebab utama karies gigi. Penelitian serupa dilakukan oleh Prasetyo dan Sasongko (2014), ekstrak ethanol 70% daun kersen memberikan efek antibakteri terhadap bakteri *Bacillus subtilis* dan *Shigella dysenteriae*. Penelitian Mahmood *et al* (2013), ekstrak daun kersen memiliki aktivitas antioksidan terhadap tikus yang diinduksi *Amelioration* agar terjadi hepatotoksisiti. Penelitian Zakaria *et al* (2013), ekstrak *methanolic* daun kersen memiliki aktivitas *antinociceptive* (anti nyeri) dengan melibatkan reseptor non-selective opioid dan non opioid, memodulasi *channel ATP sensitive K+*, menghambat aksi bradikinin dan protein kinase C. Penelitian Ibrahim *et al* (2012), ekstrak daun kersen dengan induksi ethanol memiliki aktivitas melindungi

terjadinya gastric ulser pada tikus *sprague-dawley*. Penelitian Sridhar *et al* (2011), ekstrak daun *Muntingia calabura* L. memiliki efek antidiabetes pada tikus normal maupun tikus yang diinduksi *alloxan*.

A.3.4. Senyawa Aktif Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Dalam penelitian Prasetyo dan Sasongko (2014), dengan analisis kualitatif daun kersen memiliki senyawa aktif flavonoid, polifenol, saponin, dan tanin. Menurut penelitian Krishnaveni dan Dhanalakshmi (2014), daun kersen memiliki senyawa aktif alkaloid, steroid, anthriquinon, dan flavonoid. Penelitian yang dilakukan Mintowati *et al* (2013), menunjukkan bahwa daun kersen mengandung senyawa flavonoid, saponin, polifenol, dan tanin. Daun dan kulit batang kersen mengandung berbagai zat kimia antara lain: polifenol, flavonoid, dan saponin (Warintek, 2006). Daun kersen mengandung flavonoid, tanin, glikosida, saponin, steroid, dan minyak esensial (Naim, 2004). Di antara senyawa-senyawa yang berpotensi menurunkan kadar kolesterol darah adalah flavonoid dan tanin.

A.4. Ekstraksi

A.4.1. Pengertian Ekstrak

Ekstrak adalah preparat pekat obat nabatai atau hewani (Dorland, 2012). Ekstrak merupakan sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang ditetapkan (BPOM, 2010).

A.4.2. Pengertian Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses atau tindakan menarik ke luar (pembuatan ekstrak) (Dorland, 2012). Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan kandungan senyawa kimia dari jaringan tumbuhan ataupun hewan dengan menggunakan penyari tertentu (Mukhriani, 2014).

A.4.3. Metode Ekstraksi

a. Cara dingin

1. Maserasi

Maserasi merupakan proses pengestrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan atau pengocokan pada temperatur ruangan (kamar). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya (BPOM, 2010).

2. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai terjadi penyarian sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur kamar. Proses perkolasi terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/penampungan ekstrak), terus-menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) (BPOM, 2010).

b. Cara panas

1. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan dalam jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Simanjuntak dalam Depkes RI, 2000).

2. Digesti

Digesti adalah maserasi dengan pengadukan kontinu pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur kamar, yaitu pada suhu 40° – 50° C (Simanjuntak dalam Depkes RI, 2000).

3. Infus

Infus merupakan ekstraksi dengan menggunakan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 90° C) selama 15 menit (Simanjuntak dalam Depkes RI, 2000).

4. Dekok

Dekok adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur 90° C selama 30 menit (Simanjuntak dalam Depkes RI, 2000).

5. Sokletasi

Sokletasi merupakan metode ekstraksi untuk bahan yang tahan pemanasan dengan cara meletakkan bahan yang akan diekstraksi dalam sebuah kantung ekstraksi (kertas saring)

di dalam sebuah alat ekstraksi dari gelas yang bekerja kontinu (Simanjuntak dalam Depkes RI, 2000).

A.4.4. Cairan Penyari

Tabel 1.4. Jenis pelarut dan jenis senyawa terlarut

No.	Jenis Pelarut	Jenis Senyawa Terlarut
1.	Heksan,petroleum eter	Lemak, terpenoid atau minyak atsiri, steroid atau aglikon triterpen, aglikon antrakuinon, flavonoid polimetil, resin, klorofil.
2.	Toluen, kloroform, diklorometan	Semua senyawa di atas, isoflavon, alkaloid bebas (bukan garam), kurkumin, fenil propan, fenol sederhana.
3.	Dietel eter	Semua senyawa di atas, flavonoid polihidroksi, asam fenolat.
4.	Etil asetat	Semua senyawa di atas, flavonoid monoglikosida, antrakuinon glikosida, steroid glikosida, kumarin glikosida.
5.	Ethanol, metanol	Semua senyawa di atas, flavonoid glikosida, tanin, saponin.
6.	Air panas	Semua senyawa yang larut dalam penyari dietil eter sampai etanol, alkaloid garam, karbohidrat, protein, asam amino.

Sumber: Pramono dalam Departemen Kesehatan RI 1986

Berdasarkan BPOM RI (2010), penyari yang dapat digunakan untuk penyarian antara lain air, ethanol, campuran ethanol-air, atau eter. Air banyak digunakan sebagai larutan penyari karena murah, mudah didapat, stabil, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, tidak beracun, dan alamiah. Kerugian air sebagai penyari adalah tidak selektif, sari dapat ditumbuhi kapang dan kuman sehingga cepat rusak, dan untuk pengeringan dibutuhkan waktu yang lama (Pramono dalam Departemen Kesehatan RI, 1986). Penyari juga banyak digunakan dalam proses penyarian karena memiliki keuntungan antara lain

kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol 20% ke atas, tidak beracun, netral, dapat dicampur dengan air pada segala perbandingan, dan panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Kerugian dari ethanol adalah harganya yang mahal (Pramono dalam Departemen Kesehatan RI, 1986).

A.5. Flavonoid

Flavonoid adalah salah satu senyawa fenolik terbesar yang banyak terdapat pada jaringan tanaman dan berperan sebagai antioksidan. Aktifitas antioksidatif flavonoid bersumber pada kemampuan mendonasikan atom hidrogen (Redha, 2012). Manfaat dari flavonoid adalah sebagai pelindung sel, meningkatkan efektifitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah pengeroposan tulang, dan sebagai antibiotik (Waji dan Sugrani, 2009). Flavonoid juga mampu memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah, dapat mengurangi kepekaan LDL sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol total trigliserida, serta meningkatkan HDL dengan menghambat enzim HMG CoA reduktase (Sumardika dan Jawi, 2012).

Selain senyawa flavonoid, senyawa lain yang berpotensi menurunkan kolesterol pada daun kersen adalah tanin. Tanin merupakan golongan senyawa polifenol yang berperan sebagai antioksidan. Polifenol dilaporkan mampu menurunkan kadar kolesterol dan mampu menghambat pembentukan arteriosklerosis. Ada hubungan kemampuan senyawa fenol sebagai antioksidan. Senyawa antioksidan seperti polifenol dapat menghambat oksidasi lipid. Senyawa tanin dapat mencegah peningkatan kadar kolesterol melalui mekanisme antioksidan, sehingga dapat meningkatkan mekanisme koleterol menjadi asam

empedu dan meningkatkan ekskresi asam empedu melalui feses. Rendahnya kolesterol dalam hati akan meningkatkan pengambilan kolesterol dari darah ke hati yang selanjutnya berperan sebagai prekursor asam empedu, dengan demikian kadar kolesterol dalam darah akan berkurang (Umarudin *et al*, 2012). Tanin adalah senyawa aktif yang bersifat polar. Tanin berfungsi sebagai antioksidan, astringent, dan dapat menurunkan kadar kolesterol darah. Tanin dapat larut dalam air. Temperatur yang tinggi dapat mengurangi aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh tanin (Hudaya *et al*, 2015). Tanin bekerja dengan cara bereaksi bersama protein mukosa dan sel epitel usus sehingga dapat menghambat penyerapan lemak. Tanin mampu mencegah terjadinya stres oksidatif dengan menghambat oksidasi lemak (Witosari dan Widyastuti, 2014).

A.6. Terapi Hiperkolesterolemia

Apabila dibuat keputusan untuk mengobati hiperkolesterolemia, pengaturan diet selalu dibuat pertama kali dan dapat menyingkirkan kebutuhan akan obat, kecuali pada pasien dengan hiperkolesterolemia familial atau kombinasi hiperlipidemia familial di mana terapi diet dan pengobatan harus dimulain secara serentak (Katzung, 1998). Terapi obat merupakan pilihan bagi pasien hiperkolesterolemia yang pengaturan dietnya tidak cukup untuk menurunkan kadar kolesterol darahnya.

Simvastatin adalah agen hiperlipidemik yang bekerja dengan menghambat sintesis kolesterol, digunakan pada terapi hiperkolesterolemia dan bentuk-bentuk dislipidemia lainnya, juga untuk menurunkan sejumlah resiko terkait aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (Dorland, 2012). Simvastatin

merupakan senyawa penurun kolesterol yang diperoleh dari sintesis hasil fermentasi *Aspergillus terreus* (Saragih, 2009). Simvastatin adalah *prodrugs* lakton yang tidak aktif yang dihidrolisasi di dalam saluran cerna menjadi turunan beta-hidroksil yang aktif (Katzung, 1998). Simvastatin merupakan senyawa yang dapat menghambat enzim HMG-CoA reduktase yang memiliki efek utama di hati. Enzim ini mengkatalisis pembentukan mevalonat dari HMG-CoA yang merupakan tahap awal dari pembentukan kolesterol. Penghambatan reduktase ini memiliki efek peningkatan afinitas reseptor LDL yang tinggi, yang dapat meningkatkan kecepatan katabolisme LDL dan ekstraksi prekursor LDL hati yang selanjutnya dapat mengurangi konsentrasi LDL plasma (Katzung, 1998).

Simvastatin memiliki kontraindikasi pada wanita hamil, menyusui, ada tanda-tanda kehamilan, dan anak-anak kecuali anak-anak dengan hiperkolesterolemia familial homozigot yang mempunyai sisa aktivitas reseptor. Senyawa ini biasanya diberikan pada malam hari bila dosis tunggal. Simvastatin memiliki kekuatan dua kali lipat dalam ukuran dasar massa sampai dosis maksimum yang diizinkan dalam satu hari, yaitu 40 mg (Katzung, 1998). Penggunaan simvastatin harus dihentikan pada pasien yang aktivitas aminotransferasenya meningkat terus-menerus lebih dari tiga kali batas normal, seperti pada pasien yang telah mengidap penyakit hati atau ada riwayat alkoholik. Nyeri otot, loyo, atau lemas yang bermakna sebagai akibat dari aktivitas kreatinin kinase yang meningkat dua kali dari normal juga merupakan indikasi agar pengobatan simvastatin segera dihentikan (Katzung, 1998).

Simvastatin termasuk golongan HMG-CoA reductase inhibitor atau disebut “statins” yang diberikan kepada pasien dengan indikasi untuk menurunkan kadar kolesterol dan obat ini menunjukkan dapat menurunkan risiko penyakit jantung pada pasien. Simvastatin biasanya akan digunakan bersamaan dengan amiodarone. Amiodarone adalah obat anti aritmia dengan indikasi yang disetujui hanya untuk mengontrol *life-threatening recurrent ventricular arrhythmias* (BPOM, 2008).

A.7 Tikus Wistar Jantan (*Rattus novergicus*)

A.7.1 Taksonomi tikus wistar (*Rattus novergicus*)

Kingdom	:animalia
Subkingdom	:Bilateria
Infrakingdom	:Deuterostomia
Phylum	:Chordata
Subphylum	:vertebrata
Infraphylum	:Gnathostomata
Superclass	:Tetrapoda
Class	:Mammalia
Subclass	:Theria
Infraclass	:Eutheria
Order	:Rodentia
Suborder	:Myomorpha
Superfamily	:Muroidea
Family	:Muridae
Subfamily	:Murinae

Genus :Rattus
Species :*Rattus norvegicus*

A.7.2 Deskripsi tikus wistar

Tikus (*Rattus norvegicus*) wistar adalah spesies tikus yang berasal dari Siberia Tenggara, bagian timur laut Cina dan beberapa daerah di Jepang, serta Rusia. Spesies yang memiliki nama lain *Rattus caraco*, *Rattus caspius*, dan *Rattus decimallus* ini ditemukan di daratan rendah dan daerah pesisir, tetapi lebih mudah ditemukan di daerah dengan iklim dingin (daerah utara dan lintang selatan), sedang maupun tropis dan dapat hidup bebas atau dalam kandang (*The IUCN Red List of Threatened Species*TM, 2008).

Tikus wistar adalah hewan yang sering digunakan sebagai hewan laboratorium khususnya untuk penelitian karena memiliki keunggulan-keunggulan yakni siklus hidup yang relatif pendek, variasi sifat-sifatnya tinggi, jumlah anak banyak, perkelahian mudah ditangani, serta sifat produksi dan karakteristik reproduksi mirip hewan lain seperti pada kambing, domba, babi, dan sapi. Tikus wistar bersifat penakut, fotofobik, memiliki kecenderungan untuk bersembunyi dan lebih aktif bila malam hari. Umur tikus wistar berkisar antara 1-3 tahun (*The IUCN Red List of Threatened Species*TM, 2008).

Tikus wistar sangat mudah menyesuaikan diri dengan perubahan yang dibuat oleh manusia, bahkan jumlahnya yang hidup liar di hutan barangkali lebih sedikit daripada yang tinggal diperkotaan (*The IUCN Red List of Threatened Species*TM, 2008). Tikus wistar memiliki ciri-ciri antar lain memiliki tulang belakang, jantung terdiri dari empat kutub, badan ditutupi oleh bulu, memiliki

cuping telinga, mempunyai kelenjar peluh, mamalia betina melahirkan dan menyusui, memiliki paru-paru untuk bernapas dan berdarah panas (Widyaningrum dalam Alim T, 2015).

Berat badan tikus wistar bervariasi, tetapi umumnya pada umur empat minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Tikus wistar liar dewasa beratnya antara 30-40 gram pada umur enam bulan atau lebih. Tikus wistar laboratorium mempunyai berat badan yang hampir sama dengan tikus wistar liar, tetapi setelah ditenakkan secara selektif selama dua puluh tahun.

A.8 Induksi

Agar terjadi kondisi hiperkolesterolemia, pada kelompok perlakuan diberikan induksi PTU dan kuning telur ayam mentah.

A.8.1. PTU

Propylthiouracil atau yang biasa disingkat PTU adalah obat antitiroid golongan thionamide yang tersedia dalam sediaan generik di Indonesia. Obat ini bekerja dengan cara menghambat kerja enzim thyroid peroxidase dan mencegah pengikatan iodine ke thyroglobulin sehingga mencegah produksi hormon tiroid. Selain itu obat antitiroid memiliki efek immunosupresan yang dapat menekan produksi limfosit, HLA, sel T, natural killer sel (Katzung, 2009). PTU digunakan sebagai induktor hiperkolesterolemia karena dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah, pemberian induksi PTU diberikan secara oral untuk memudahkan pada saat pemberian, dan menjaga ketepatan dosis setiap mencit. Peningkatan kadar kolesterol ini disebabkan oleh PTU yang bekerja sebagai

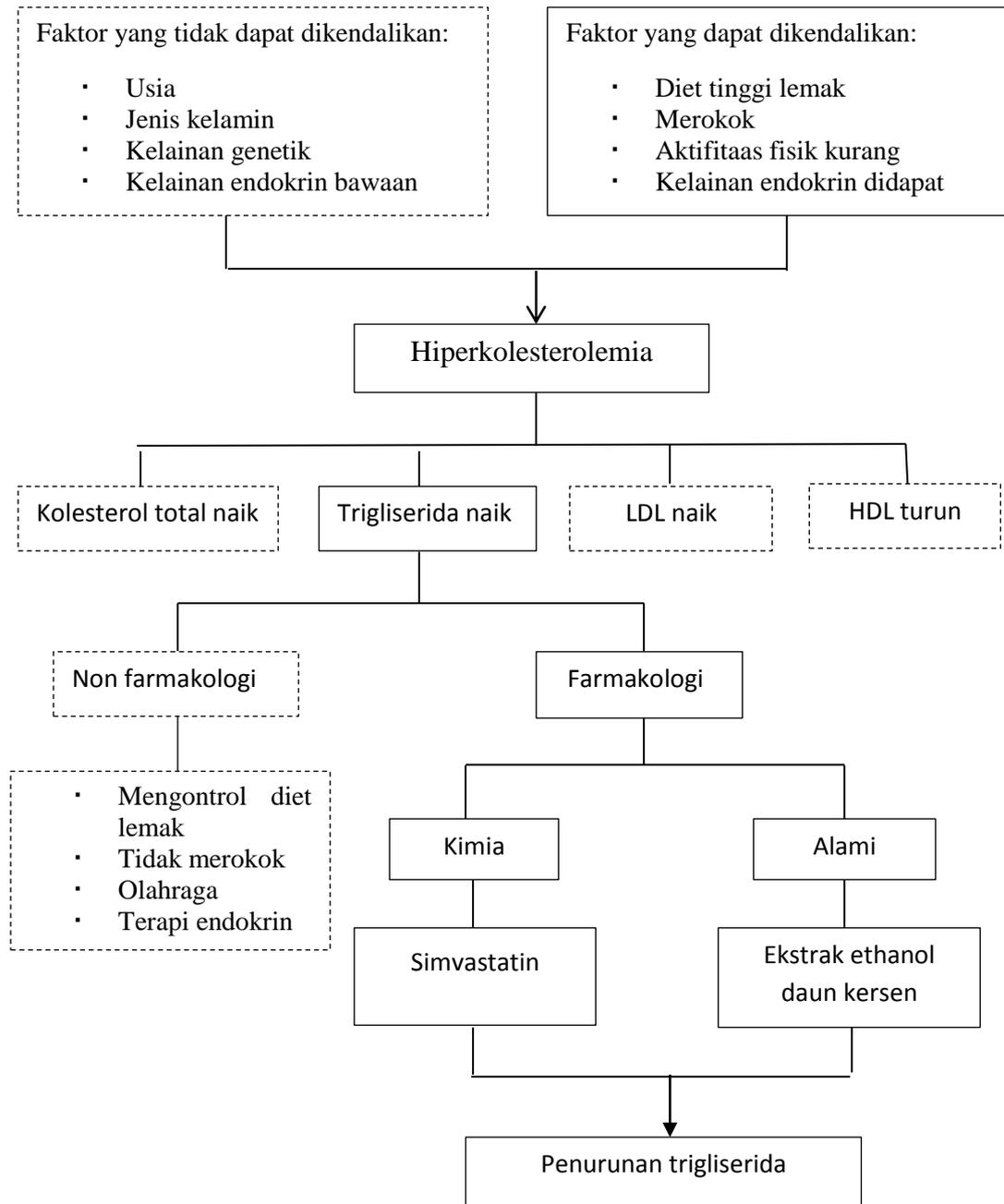
antitiroid yang menghambat sel-sel tiroid pada mencit untuk memproduksi hormon tiroid (Katzung, 2009). Pengaruhnya langsung dari hipotiroidisme pada metabolisme lipoprotein adalah peningkatan kadar kolesterol, terutama kolesterol-LDL yang diakibatkan oleh penekanan metabolisme pada reseptor-LDL, sehingga kadar kolesterol-LDL akan meningkat.

A.8.2. Kuning Telur Ayam Mentah

Telur terdiri atas tiga bagian utama, yaitu kulit telur (*egg shell*) dengan bobot sekitar 11%, putih telur (*albumen*) dengan bobot sekitar 58%, dan kuning telur (*yolk*) dengan bobot sekitar 31%. Kandungan dan komposisi kimia masing-masing bagian tersebut berbeda satu dengan yang lainnya. Terjadinya perbedaan komposisi gizi masing-masing bagian tersebut disebabkan antara lain oleh asupan ransum yang dikonsumsi ayam ras, umur dan varietas ayam, suhu lingkungan, serta laju produksi. Telur mengandung sumber gizi terutama asam lemak (18 : 1), zat besi, fosfor, trace elemen, vitamin A, D, E, K maupun vitamin B, termasuk vitamin B12. Disamping itu, telur mengandung 60% lipoprotein. Lipoprotein kuning telur terdiri atas 85% lemak dan 15% protein. Lemak dari lipoprotein terdiri atas 20% fosfolipid (lecithin, fosfatidil serin), 60% lemak netral (trigliserida) dan 5% kolesterol. Hasil uji coba di USA tentang kandungan kolesterol dalam telur diperoleh kisaran, yaitu sekitar 180-200 mg per butir telur. Uji kandungan kolesterol selanjutnya dilakukan di USA dengan menggunakan standar kuantitatif tes kolesterol, yaitu dengan analisis saponifikasi langsung dan gas kromatografi. Hasil yang diperoleh ternyata kadar kolesterol 22% lebih rendah dibandingkan laporan sebelumnya. Bervariasinya kadar kolesterol tersebut

di atas, sebagaimana disebutkan tergantung kepada umur dan varietas/strain ayam, pengaruh konsumsi makanan, dan suhu lingkungan. Strain ayam petelur putih menghasilkan kolesterol yang lebih tinggi dibandingkan dengan ayam petelur warna coklat (Eni Ariyani, 2006). Ayam petelur putih menghasilkan telur dengan kadar kolesterol 17,41 mg per gram kuning telur atau 316,34 mg per 18,17 gram kuning telur. Sedangkan ayam petelur coklat menghasilkan kolesterol 17,08 mg per gram kuning telur atau 308,29 mg per 18,05 gram kuning telur kandungan kolesterol sebesar 11,70 mg/gram kuning telur. Sebagai gambaran umum hasil penetapan kolesterol pada telur yang dilakukan oleh Utama (1998), yaitu sebesar 10,56 mg/g kuning telur dan bobot telur 55,00 gram serta menurut Han dan Lie (1992) sebesar 17,08 mg/g kuning telur.

B. Kerangka Teori

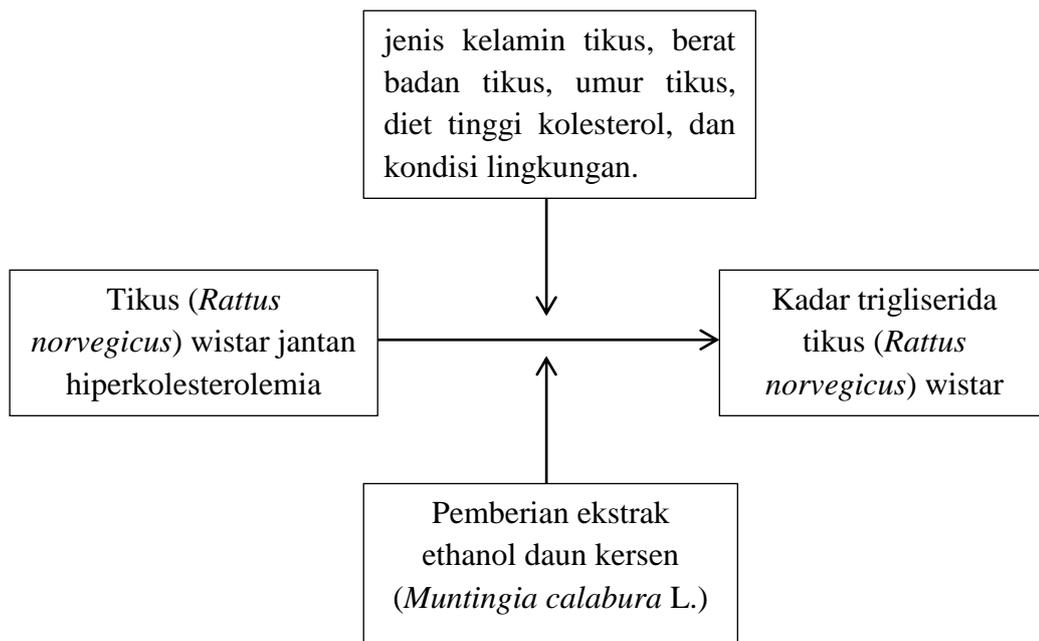


Keterangan

= Variabel yang diteliti

= Variabel yang tidak diteliti

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut :Pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) berpengaruh dalam menurunkan kadar trigliserida darah tikus (*Rattus norvegicus*) wistar hiperkolesterolemia.