

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Hiperkolesterolemia

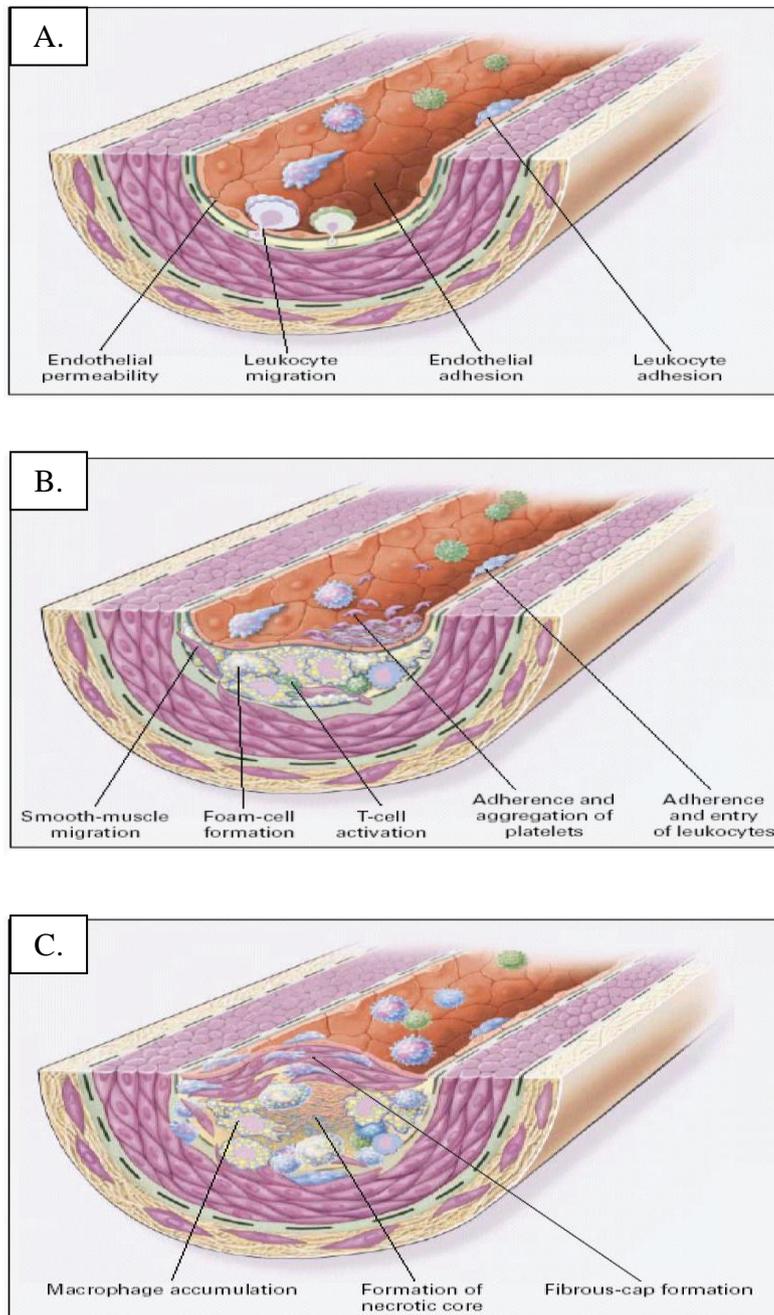
Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi dimana kadar kolesterol darah melebihi nilai normal (Guyton & Hall, 2014). Hiperkolesterolemia menjadi ancaman nyata dalam kesehatan secara global. Setiap tahun prevalensi kasus hiperkolesterolemia terus meningkat. Di Indonesia, menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2004, prevalensi hiperkolesterolemia pada kelompok usia 25-34 tahun adalah 9,3% dan meningkat sesuai dengan pertambahan usia hingga 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun. Hiperkolesterolemia umumnya lebih banyak ditemukan pada wanita (14,5%) dibandingkan pria (8,6%). Riset Kesehatan Dasar (2013) menggambarkan proporsi penduduk ≥ 15 tahun dengan kadar kolesterol total di atas nilai normal merujuk nilai yang ditentukan pada *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III)* adalah sebesar 35,9%, yang merupakan gabungan penduduk kategori *borderline* (nilai kolesterol total 200- 239 mg/dl) dan tinggi (nilai kolesterol total ≥ 240 mg/dl).

Peningkatan kadar kolesterol darah ini berperan dalam proses patologis berupa aterosklerosis arteri-arteri vital (Murray *et.al.*, 2009). Proses awal pembentukan lesi aterosklerosis adalah *disfungsi endotel*.

Perubahan yang terjadi pada disfungsi endotel berupa meningkatnya permeabilitas endotel terhadap lipoprotein dan konstituen plasma, adesi leukosit, adesi endotel dan migrasi leukosit ke dalam dinding arteri. Ketiga proses ini dibantu oleh mediator inflamasi seperti prostasiklin, angiotensin II, endotelin, ox LDL, interleukin-8, selectin, *macrophage colony-stimulating factor*, osteopontin, *nitrit oxide*, dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) (gambar A) (Ross, 1999).

Proses berikutnya adalah pembentukan *fatty streak*. Lesi pertama aterosklerosis berupa penumpukan lipoprotein di dalam lapisan intima pembuluh darah. Lipoprotein berikatan dengan matriks ekstraselular, yaitu proteoglikan. Selanjutnya lipoprotein teroksidasi dan mencetuskan respon inflamasi lokal. Leukosit yang sebelumnya telah mengalami adesi pada endotel akan masuk ke dalam endotel. Terjadi penumpukan monosit dan limfosit pada *fatty streak*. Kemudian monosit berdiferensiasi menjadi makrofag dan memakan lipoprotein, selanjutnya menjadi *foam cell* (gambar B) (Ross, 1999).

Proses selanjutnya adalah migrasi sel otot polos ke dalam lapisan intima pembuluh darah, dan bersama matriks ekstraseluler membentuk *fibrous cap* yang melindungi *lipid core* yang berisi makrofag. Lama kelamaan sel makrofag akan mati dan kandungan lipid masuk ke dalam ruang ekstraseluler (gambar C) (Ross, 1999).



Gambar 1. Proses Aterosklerosis (Ross, 1999)

- A. Disfungsi endotel
- B. Pembentukan *fatty streak*
- C. Pembentukan *fibrous cap*

2. Kolesterol

a. Pengertian Kolesterol

Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein plasma. Senyawa ini disintesis di banyak jaringan dari asetil-KoA dan merupakan prekursor semua steroid lain di tubuh, termasuk kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D (Murray *et. al.*, 2009).

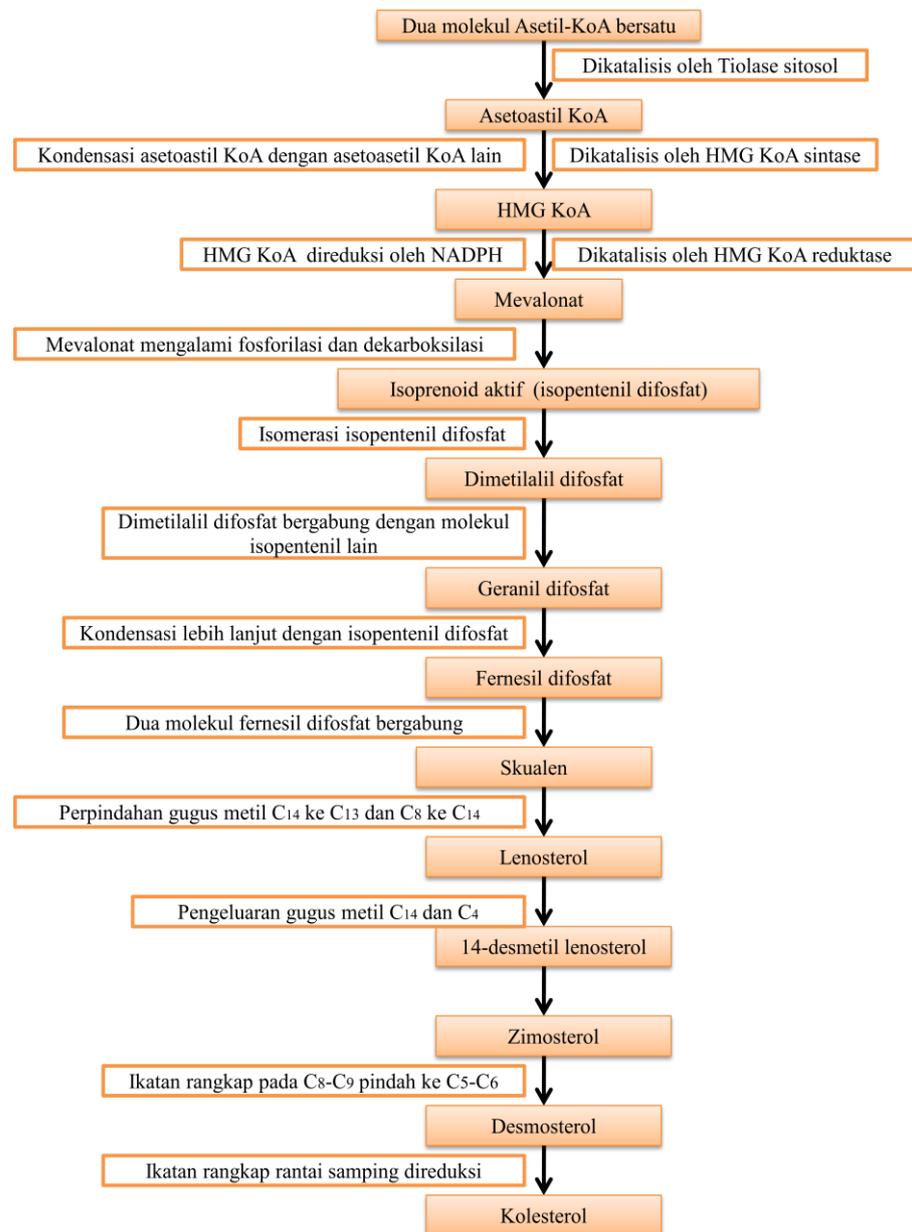
Kolesterol terdapat di jaringan dan plasma sebagai kolesterol bebas atau dalam bentuk simpanan, yang berikatan dengan asam lemak rantai-panjang sebagai ester kolesterol. Di dalam plasma, kedua bentuk tersebut diangkut dalam lipoprotein (Murray *et. al.*, 2009).

b. Biosintesis Kolesterol

Kolesterol dibentuk melalui dua jalur, yaitu jalur eksogen dan jalur endogen. Pembentukan kolesterol yang diperoleh dari absorpsi setiap hari dari saluran pencernaan disebut sebagai kolesterol eksogen. Sedangkan kolesterol endogen adalah kolesterol yang dibentuk dalam sel tubuh. Jumlah kolesterol yang diperoleh dari jalur endogen lebih banyak dari pada melalui jalur eksogen (Guyton & Hall, 2014).

Biosintesis kolesterol endogen dapat dibagi menjadi lima tahap, yaitu sintesis mevalonat dari asetil-KoA; pembentukan unit isoprenoid; kondensasi enam unit isoprenoid untuk membentuk skualen; siklisasi skualen menghasilkan steroid induk berupa

lenosterol; pembentukan kolesterol dari lenosterol (Murray, *et. al.*, 2009). Biosintesis kolesterol dapat digambarkan melalui gambar berikut:



Gambar 2. Biosintesis Kolesterol (dikutip berdasarkan Murray, 2009).

c. Kontrol Sintesis Kolesterol oleh Pengaturan HMG KoA Reduktase

Peningkatan kolesterol yang dicerna setiap hari sedikit meningkatkan konsentrasi kolesterol plasma. Akan tetapi, bila kolesterol dicernakan, peningkatan konsentrasi kolesterol menghambat enzim terpenting untuk pembentukan kolesterol endogen, 3-hidroksi-3-metilglutaril (HMG) KoA reduktase, sehingga tersedia suatu sistem kontrol umpan balik intrinsik untuk mencegah peningkatan konsentrasi kolesterol plasma yang berlebihan (Guyton & Hall, 2014).

HMG-KoA reduktase di hati dihambat oleh mevalonat, produk langsung jalur tersebut, dan oleh kolesterol, produk utamanya. Kolesterol dan metabolit-metabolitnya menekan transkripsi HMG-KoA reduktase melalui pengaktifan faktor transkripsi *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP), protein pengikat elemen pengatur sterol). Selain mekanisme-mekanisme yang mengatur laju sintesis protein ini, aktifitas enzim juga dimodulasi secara lebih cepat melalui modifikasi pascatranslasi.

d. Faktor yang Mempengaruhi Keseimbangan Kolesterol di Jaringan

Keseimbangan kolesterol di jaringan dipengaruhi oleh berbagai faktor. Faktor tersebut terdiri dari faktor yang dapat dikendalikan dan faktor yang tidak dapat dikendalikan.

Secara umum penambahan usia pada orang dewasa, aktifitas fisik cenderung menurun, masa tubuh tanpa lemak menurun, sedangkan jaringan lemak bertambah (Soetardjo, 2011). Tingkat

kolesterol serum total meningkat dengan bertambahnya umur. Pada pria peningkatan ini terhenti sekitar umur 45 sampai 50 tahun. Pada wanita, peningkatan terus tajam hingga umur 60 sampai 65 tahun (Suiraka, 2012).

Jenis kelamin juga akan mempengaruhi kadar kolesterol manusia. Hormon seks estrogen pada wanita diketahui dapat menurunkan kolesterol darah dan hormon seks pada pria yaitu androgen dapat meningkatkan kadar kolesterol darah (Fatimah, 2010). Penurunan kadar estrogen akibat menopause pada perempuan menyebabkan atropi jaringan, meningkatnya lemak perut, meningkatnya kolesterol dan lebih beresiko mengalami penyakit jantung (Krinke, 2002).

Hasil penelitian Le, *et. al.*, (2006) menunjukkan laki-laki pada umur 40-59 tahun beresiko 3,26 kali mengalami hiperkolesterolemia, resiko menurun saat umur ≥ 60 tahun menjadi 2,05 kali. Sedangkan pada perempuan resiko hiperkolesterolemia tertinggi pada umur ≥ 60 tahun, yaitu sebesar 3,19 kali.

Terdapat variasi kelainan genetik yang mempengaruhi cara tubuh memproduksi lipid. Beberapa orang mempunyai keturunan hiperkolesterolemia atau yang disebut sebagai hiperkolesterolemia familial. Kelainan autosomal dominan yang lazim ini mengenai kira-kira 1 dari 500 orang. Disebabkan oleh mutasi gena untuk reseptor LDL. Heterozigot menampakkan peningkatan konsentrasi kolesterol

plasma total 2 sampai 3 kali lipat yang berperan terhadap peningkatan kadar LDL. Pasien dengan dua gena reseptor LDL mutan (disebut *homozigot hiperkolesterolemia familial*) memiliki peningkatan kadar kolesterol LDL plasma 6 sampai 8 kali lipat (Isselbacher, *et. al.*, 2000).

Huyamun, *et.al.*, (2009) dalam penelitiannya mengenai hubungan indeks massa tubuh (IMT) pada umur dan jenis kelamin yang berbeda menunjukkan adanya hubungan linear antara kenaikan IMT dengan kejadian dislipidemia baik pada pria maupun wanita. Akan tetapi setelah usia 60 tahun, kejadian dislipidemia pada pria menurun, sedangkan pada wanita kejadian dislipidemia terus meningkat pada semua umur sesuai kategori IMT.

Berdasarkan hasil analisis data SKRT 2004, diketahui bahwa prevalensi kolesterol total ≥ 200 mg/dl pada orang dewasa tidak aktif (8,2%) lebih tinggi daripada yang aktif (5,2%). Orang dewasa yang tidak aktif memiliki resiko 1,5 kali dibandingkan yang aktif untuk mempunyai kadar kolesterol total ≥ 200 mg/dl (Pradono, *et.al.*, 2003).

Kelainan pada sistem endokrin juga dapat mengganggu keseimbangan kolesterol darah. Kekurangan hormon insulin atau hormon tiroid akan memicu peningkatan kolesterol dalam darah, sedangkan peningkatan hormon tiroid dapat memicu peningkatankatabolisme kolesterol sehingga kadar kolesterol akan turun (Guyton & Hall, 2014).

e. Pengangkutan Kolesterol

Kolesterol sangat larut dalam lemak tetapi hanya sedikit larut dalam air, sehingga untuk dapat beredar dalam darah kolesterol harus berikatan dengan partikel-partikel lipoprotein. Lipoprotein adalah molekul yang mengangkut kolesterol dalam bentuk bebas maupun ester, trigliserida, fosfolipid, yang berikatan dengan protein yang disebut apoprotein.

Lipoprotein memiliki dua bagian, yaitu inti yang terdiri dari trigliserida dan kolesterol ester yang tidak larut air dan bagian luarnya yang terdiri dari kolesterol bebas, fosfolipid, dan apoprotein. Lipoprotein dikelompokkan menjadi beberapa jenis berdasarkan berat jenisnya, yaitu :

1) Kilomikron

Kilomikron berasal dari penyerapan trigliserida dan lipid lain di usus halus. Kilomikron mengandung 86,2% trigliserida, 2% protein, 4% kolesterol, dan 7,8% fosfolipid. Lipoprotein ini bertugas mengangkut lemak dari usus halus menuju bagian tubuh yang memerlukan (Putra, 2014).

2) *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL)

VLDL berasal dari hati dan bertugas mengangkut trigliserida endogen dari tempat pembentukannya ke tempat yang membutuhkan. VLDL mengandung 10% protein, 50,4%

trigliserida, 20,7% kolesterol, 18% fosfolipid, dan 0,9% asam lemak bebas (Putra, 2014).

3) *Low Density Lipoprotein (LDL)*

LDL merupakan tahap akhir metabolisme VLDL. LDL adalah kendaraan untuk membawa kolesterol dan kolesterol ester dari hati ke sel, termasuk sel-sel endotel pembuluh darah. LDL mengandung 21% protein, 10,3% trigliserida, 45,8% kolesterol, 22% fosfolipid, dan 0,9% asam lemak bebas (Putra, 2014).

4) *High Density Lipoprotein (HDL)*

HDL berperan pada metabolisme VLDL dan kilomikron. HDL merupakan lipoprotein yang berperan dalam pengangkutan kolesterol dari sel menuju ke hati untuk dieliminasi. HDL memiliki komposisi sedikit kolesterol dan banyak sekali protein. HDL mengandung 57% protein, 5,6% trigliserida, 15% kolesterol, 19,8% fosfolipid, dan 2,6% asam lemak bebas (Putra, 2014).

f. Kolesterol Total

Kolesterol total adalah jumlah seluruh kolesterol yang ada di dalam darah. Menurut rumus yang disusun oleh Dr. Fridewald, Dr. Levy, dan Dr. Fredrikson, kolesterol total adalah hasil penjumlahan dari tiga komponen, yaitu HDL, LDL, dan VLDL. Besarnya VLDL dapat diketahui dari perhitungan kadar trigliserida darah dibagi 5 (Putra, 2014).

3. Tanaman Kersen (*Muntingia calabura* L.)

a. Klasifikasi Tanaman

| | |
|------------|--------------------------------|
| Divisi | : Spermatophyta |
| Sub Divisi | : Angiospermae |
| Kelas | : Dicotyledoneae |
| Bangsa | : Malvales |
| Suku | : Tiliaceae |
| Marga | : Muntingia |
| Jenis | : <i>Muntingia calabura</i> L. |

Nama umum / dagang : Talok

Nama daerah : Indonesia : Cer (Jakarta), Talok (Jawa),
Kersen (Sunda), Baleci (Lumajang) ;
Malaysia : Krukup siam ; Thailand :
Takhap farang ; Laos : Takhab ; Inggris :
Cherry (Anonim, 2011 dalam Hakim,
2012;Kosasih *et.al.*, 2013).

b. Deskripsi Tanaman

Tanaman kersen adalah jenis pepohonan yang tumbuh sepanjang tahun. Tinggi dari pohon kersen \pm 10 m. Batang pohon kersen adalah jenis batang berkayu yang tegak membulat, berwarna cokelat keputihan serta ditumbuhi rambut halus. Percabangan dari batang kersen berbentuk simpodial (percabangan tumbuhan antara batang pokok dengan percabangannya sulit dibedakan). Pohon kersen

memiliki akar berjenis tunggang yang berwarna putih kotor (Anonim, 2011 dalam Hakim,2012).

Tanaman kersen memiliki daun berwarna hijau. Tipe daun kersen adalah tunggal lonjong yang tumbuh berselang-seling. Daun kersen memiliki panjang 6-10 cm dan lebar 2-4 cm. Bagian ujung dan pangkal daun berbentuk runcing. Pertulangan pada daun kersen bertipe menyirip. Permukaan bawah daun kersen berbulu (Anonim, 2011 dalam Hakim,2012).

Bunga kersen adalah jenis bunga tunggal yang berkelamin dua. Bunga kersen tumbuh di ketiak daun. Mahkota pada bunga kersen berbentuk lonjong dan berwarna putih. Bunga kersen mempunyai benang sari yang panjangnya $\pm 0,5$ cm, berwarna kuning. Pada umumnya hanya satu dua bunga yang menjadi buah dalam tiap berkasnya (Anonim, 2011 dalam Hakim, 2012).

Buah kersen merupakan jenis buah buni (buah berdaging) yang berbentuk bulat dengan diameter ± 1 cm. Warna buah kersen yang sudah matang adalah merah. Di dalam buah kersen terdapat biji bulat yang berukuran kecil. Biji buah kersen berwarna putih kekuningan (Anonim, 2011 dalam Hakim, 2012).

c. Kandungan Kimia Tanaman

Daun talok mengandung kelompok senyawa atau ligan antara lain flavonoid, triterpenes, tanin, alkaloids, dan saponin yang menunjukkan aktivitas antioksidan (Zakaria *et. al.*, 20014). Secara

kualitatif diketahui bahwa senyawa yang dominan dalam daun talok adalah flavonoid (Zakaria *et. al.*, 2007).

d. Manfaat Tanaman

Beberapa penelitian pra klinik tentang manfaat tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.) dalam pengobatan beberapa penyakit telah banyak dilakukan karena kandungan kimia pada tanaman ini. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil bahwa infundasi (ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur 90° C selama 15 menit) daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dapat digunakan sebagai analgetik atau penghilang nyeri (Danugroho & Widyaningrum, 2014).

Isnarianti *et. al.*, (2013) melakukan penelitian yang menyimpulkan bahwa ekstrak daun kersen konsentrasi 10 % dapat menghambat aktivitas enzim glukosiltransferase (GTF) *Streptococcus mutans*. Flavonoid dapat melepaskan energi transduksi terhadap membran sitoplasma bakteri serta menghambat motilitas bakteri (Koo, 2002).

Di dalam ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terdapat senyawa bioaktif yakni flavonoid yang memberikan pengaruh signifikan terhadap penurunan derajat eritema dalam proses inflamasi pada marmut dengan luka bakar derajat dua dangkal (Ibad, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Sulistyowti, *et al.*,(2009) memperoleh hasil pemberian ekstrak ethanol daun kersen secara oral

pada tikus putih jantan hiperurikemia mampu menurunkan kadar asam urat serum secara nyata. Dosis ekstrak ethanol daun kersen yang paling efektif untuk menurunkan kadar asam urat serum tikus putih jantan hiperurikemia adalah 182 mg/ 200 g BB/ hari.

Pramono dan Santoso (2014) melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah kersen 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, 400 mg/kg BB pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dengan induksi diabetes yang dilakukan selama 2 minggu. Kesimpulan hasil penelitian tersebut adalah pemberian ekstrak buah kersen dosis 100 mg/kg BB berpengaruh secara signifikan menurunkan kadar gula darah ($p < 0,05$).

e. Ekologi dan Penyebaran Tanaman

Tanaman kersen berasal dari Amerika tropis (Meksiko Selatan, Karibia sampai Peru dan Bolivia). Pada abad ke-19, tanaman kersen dibawa masuk ke Filipina hingga tersebar di seluruh kawasan Asia, termasuk Indonesia. Di Indonesia, tanaman kersen tersebar di Pulau Sumatera, Jawa dan Kalimantan (Kosasih *et. al.*, 2013).

4. Simplisia, Ekstrak, dan Ekstraksi

Simplisia adalah bahan alamiah berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman yang digunakan sebagai obat dan belum mengalami pengolahan atau mengalami pengolahan secara sederhana serta belum merupakan zat murni kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang

telah dikeringkan. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau isi sel yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tanamannya dan belum merupakan zat kimia murni (Direktorat OAI, 2010).

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan penyari simplisia menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung. Sebagai cairan penyari digunakan air, eter, etanol, atau campuran etanol dan air (Direktorat OAI, 2010).

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak larut dengan pelarut cair. Di dalam berbagai simplisia terdapat senyawa aktif yang dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, dan lain- lain. Dengan mengetahui senyawa aktif yang terkandung di dalam simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Dirjen POM, 2000).

Cairan pelarut yang digunakan dalam proses pembuatan ekstrak adalah pelarut yang baik (optimal) untuk senyawa kandungan yang berkhasiat atau yang aktif, dengan demikian senyawa tersebut dapat dipisahkan dari bahan dan dari senyawa kandungan lainnya, serta ekstrak hanya mengandung sebagian besar senyawa kandungan yang diinginkan (Dirjen POM, 2000).

Pada prinsipnya cairan pelarut harus memenuhi syarat kefarmasian atau dalam perdagangan dikenal dengan kelompok spesifik “

pharmaceutical grade". Sampai saat ini berlaku aturan bahwa pelarut yang diperbolehkan adalah air dan alkohol (etanol) serta campurannya (Dirjen POM, 2000).

Menurut (Dirjen POM, 2000), metode ekstraksi menggunakan pelarut dibagi menjadi dua cara, yaitu cara dingin dan cara panas.

a. Cara Panas

1) Maserasi

Meserasi adalah proses pengekstrakan simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik artinya dilakukan pengadukan yang kontinu (terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya (Dirjen POM, 2000).

Prinsip maserasi penyarian zat aktif dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari yang sesuai selama tiga hari pada temperatur kamar, terlindung dari cahaya. Cairan penyari akan masuk ke dalam sel melewati dinding sel. Isi sel akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam sel dengan di luar sel. Larutan yang konsentrasinya tinggi akan terdesak keluar dan diganti oleh cairan penyari yang

konsentrasinya rendah. Dengan kata lain terjadi proses difusi. Peristiwa tersebut berulang sampai terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel. Selama proses maserasi dilakukan pengadukan dan penggantian cairan penyari setiap tiga hari sekali. Endapan yang diperoleh dipisahkan dan filtratnya dipekatkan (Dirjen POM, 2000).

2) Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/ penampungan ekstrak), yang dilakukan terus-menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Dirjen POM, 2000).

b. Cara Dingin

1) Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya. Ekstraksi dilakukan selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendinginan balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama hingga 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna (Dirjen POM, 2000).

2) Soxhlet

Soxhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru. Umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Dirjen POM, 2000).

3) Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan (kamar). Secara umum dilakukan pada temperatur 40-50°C (Dirjen POM, 2000).

4) Infus

Infusa adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98°C) selama waktu tertentu (15-20 menit) (Dirjen POM, 2000).

5) Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama dan temperatur sampai titik didih air, yaitu selama ≥ 30 menit pada suhu 90-100°C (Dirjen POM, 2000).

5. Flavonoid

Senyawa antioksidan adalah senyawa pemberi elektron (*electron donor*) yang mampu menangkal atau meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktifitas oksidan tersebut bisa dihambat. Keseimbangan oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan berfungsinya sistem imunitas tubuh (Winarsi, 2011).

Secara umum, antioksidan dikelompokkan menjadi 2, yaitu antioksidan enzimatis dan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis misalnya superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathion peroksidase. Antioksidan non-enzimatis masih dibagi lagi menjadi 2 golongan, yaitu :

- a. Antioksidan larut air, seperti asam askorbat, asam urat, protein pengikat logam, dan protein pengikat heme.
- b. Antioksidan larut lemak, seperti α -tokoferol, karotenoid, flavonoid, quinon, dan bilirubin (Winarsi, 2011).

Flavonoid merupakan sekelompok besar senyawa polifenol tanaman yang terkandung dalam berbagai sayuran dan buah-buahan. Konsentrasi yang lebih tinggi berada pada daun dan kulit kupasannya dibandingkan dengan jaringan yang lebih dalam (Winarsi, 2011). Flavonoid adalah antioksidan yang mampu menurunkan kadar kolesterol darah dan dapat menghambat sintesis kolesterol melalui inhibitor HMG KoA reduktase (Siregar, 2015).

6. Terapi Hiperkolesterolemia, Simvastatin

Prinsip utama pada pengobatan hiperkolesterolemia adalah diet rendah kolesterol, olah raga secara teratur dan mengatur cara hidup sehat (Kemenkes, 2014). Jika semua intervensi nonfarmakologis tersebut tidak berhasil, maka dapat dikombinasikan dengan diberikan terapi berupa obat – obatan.

Simvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang sering digunakan untuk terapi farmakologi hiperkolesterolemia. Statin berperan sebagai penghambat kompetitif 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) reduktase (Sukandar, *et. al.*, 2009). HMG KoA reduktase adalah enzim yang berperan dalam mengkatalisis proses perubahan HMG-KoA menjadi mevalonate pada tahap awal biosintesis kolesterol (Katzung, 1997).

Penghambatan reduktase secara nyata menyebabkan peningkatan afinitas reseptor LDL. Efek ini akan meningkatkan kecepatan katabolisme LDL dan ekstraksi prekursor LDL hati (sisa VLDL), sehingga dapat mengurangi persediaan LDL plasma (Katzung, 1997). LDL adalah kendaraan untuk membawa kolesterol dan ester kolesterol ke banyak jaringan (Murray, *et. al.*, 2009).

Ketika digunakan sebagai terapi tunggal, statin merupakan agen penurun kolesterol total dan LDL yang paling poten dan ditoleransi paling baik. Kolesterol total dan LDL direduksi hingga 30% atau lebih dalam dosis yang berhubungan dengan penggunaan ketika ditambahkan terapi

makanan (Sukandar, *et. al.*, 2009). Selama pengobatan dapat terjadi penurunan sedang trigliserida plasma dan peningkatan ringan kadar HDL kolesterol.

Dosis simvastatin adalah 10-40 mg sekali sehari pada malam hari (PIONAS, 2015). Beberapa efek samping yang bisa timbul dari konsumsi statin adalah konstipasi yang terjadi pada kurang dari 10% pasien, peningkatan kadar aminotransferase dalam serum (terutama alanine aminotransferase) yang menjadi pertanda toksisitas hati, peningkatan kadar kreatinin kinase, terjadi ruam kulit, timbul rangsangan gatal, nyeri kepala, lelah, gangguan tidur, nyeri otot, kejang otot, miopati, dan rabdomiolisis yang jarang terjadi (Sukandar, *et. al.*, 2009).

Kontraindikasi pengonsumsi statin adalah apabila terjadi penyakit hati, kolestasis, miopati, kehamilan, dan menyusui. Efek yang timbul dari interaksi statin dengan obat lain adalah penguat efek antikoagulan oral pada pemberian bersama dengan digoksin; peningkatan resiko suatu miopati atau rabdomiolisis pada pemberian bersama dengan immunosupresan, fibrat, asam nikotinat, eritromisin (Sukandar, *et. al.*, 2009).

7. Hewan Uji

Tikus (*Rattus norvegicus*) adalah hewan yang relatif sehat, mudah dipelihara sehingga banyak digunakan sebagai hewan uji dalam berbagai penelitian. Tikus jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih

stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus betina. Tingginya kadar estrogen pada tikus betina daripada tikus jantan dapat mempengaruhi metabolisme kolesterol plasma. Tikus putih jantan memiliki metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan tikus betina (Malole & Sri, 1989 dalam Fauzana, 2015).

Tikus jantan jarang berkelahi seperti mencit jantan. Ukuran tikus putih lebih besar dibandingkan dengan mencit, sehingga untuk percobaan laboratorium, tikus putih lebih menguntungkan daripada mencit. Tikus putih relatif lebih resisten terhadap infeksi. Tikus ini mempunyai sifat tenang dan tidak terlalu bersifat fotofobik seperti halnya mencit (Harmita & Maksum, 2004 dalam Fauzana, 2015).

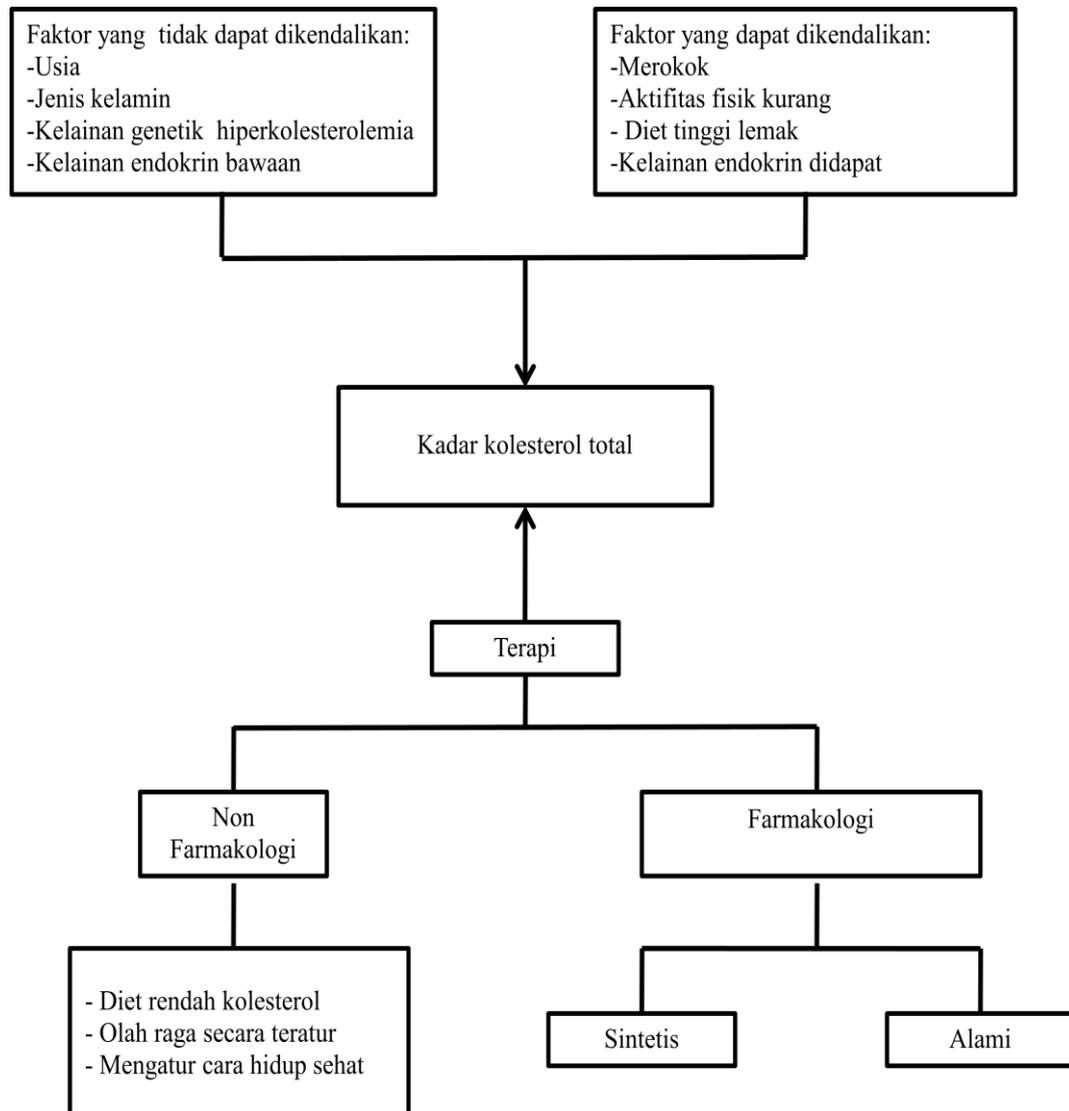
Penggunaan tikus wistar jantan sebagai hewan uji pada penelitian mengenai ekstrak tanaman untuk memperbaiki profil lipid telah banyak dilakukan. Tikus (*Rattus Norvegicus*) wistar jantan pada pengujian ekstrak ethanol buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) untuk memperbaiki profil lipid dilakukan oleh Indriasari (2012). Penelitian Vanessa, *et. al.*, (2014) mengenai pemanfaatan minuman serbuk instan kayu manis (*Cinnamomum burmanii* BI.) untuk menurunkan kadar kolesterol total darah juga menjadikan tikus (*Rattus norvegicus*) putih sebagai hewan uji.

8. Induksi Hiperkolesterolemia

Membuat kondisi hiperkolesterolemia pada tikus dapat menggunakan kombinasi pakan kuning telur ayam mentah dan propylthiouracil (PTU). Kuning telur ayam merupakan bahan makanan yang tinggi lemak. Pemberian pakan tinggi lemak dan asam lemak dapat menekan pembentukan reseptor LDL, sehingga kadar kolesterol dalam darah menjadi tinggi (Grundy, 1991). PTU adalah antitiroid yang dapat merusak kelenjar tiroid dan dapat menghambat pembentukan hormon tiroid (Kasim, 2006). Hiperkolesterolemia merupakan karakteristik dari hipotiroidisme.

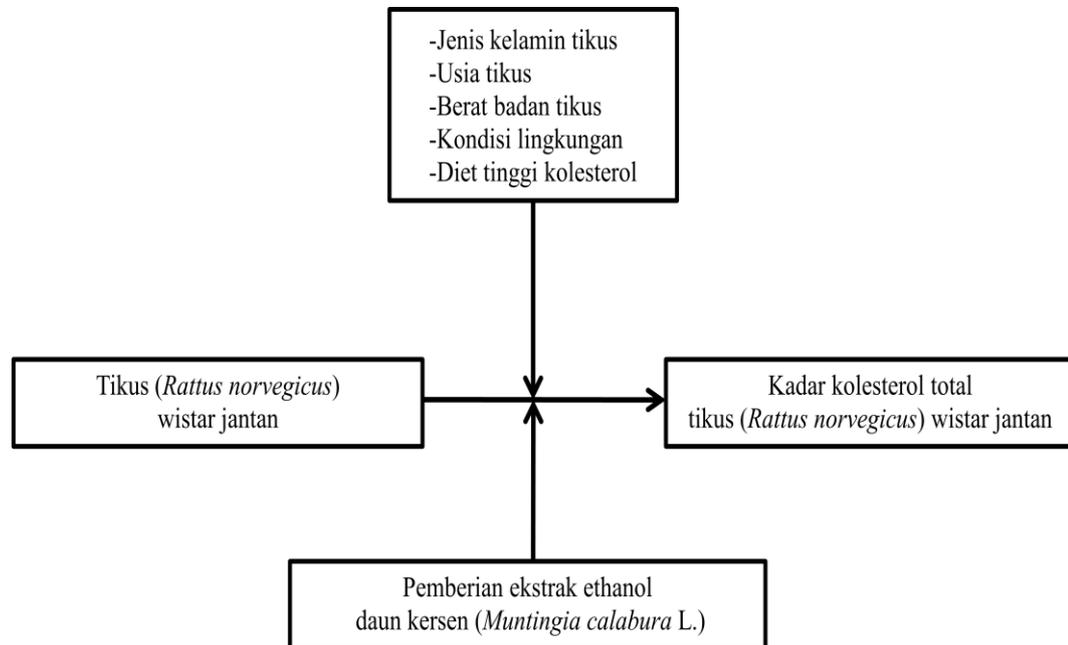
Dalam penelitian yang dilakukan oleh Kartikasari (2015), induksi hiperkolesterolemia pada tikus menggunakan kuning telur ayam mentah 1 mg/kgBB/hari dan PTU 12,5 mg/kgBB/hari. Penelitian yang dilakukan oleh Retnaningalihet. *al.*, (2015), induksi dislipidemia pada tikus wistar menggunakan kuning telur ayam dan PTU dosis 2 mg/kg BB/hari dengan cara sonde per oral selama dua minggu.

B. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori (Setiati, 2009 ;Kemenkes, 2014)

C. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

D. Hipotesis

Pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan dosis optimal dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia.