

## **BAB II**

### **KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN**

#### **2.1 Kajian Pustaka**

##### **2.1.1 Kolesterol**

###### **2.1.1.1 Definisi dan Klasifikasi Kolesterol**

Kolesterol adalah salah satu komponen pembentuk lemak. Kolesterol terbuat didalam hati dan dari lemak jenuh yang berasal dari makanan. Kolesterol dibagi menjadi 2 klasifikasi berdasarkan jenis dan kadar kolesterolnya.<sup>12</sup>

1) Jenis kolesterol

a) *Low Density Lipoprotein* (LDL)

LDL atau sering dikenal dengan kolesterol jahat merupakan penyebab dari penyakit kardiovaskular. LDL yang terdeposit di dalam dinding pembuluh darah yang terluka akan membentuk plak yang dapat menyebabkan terjadinya sumbatan diseluruh aliran pembuluh darah tubuh.

b) *High Density Lipoprotein* (HDL)

Merupakan kolesterol yang dikenal baik untuk tubuh. HDL berfungsi mengangkut lemak dari jaringan tubuh dibawa ke hati untuk di metabolisme

Kadar Kolesterol

**Tabel 2.1 pengelompokan kadar kolesterol**

Kadar Kolesterol	Kategori Kolesterol Total
Kurang dari 200 mg/dL	Normal
200-239 mg/dL	Ambang Batas Atas
240 mg/dL dan lebih	Tinggi

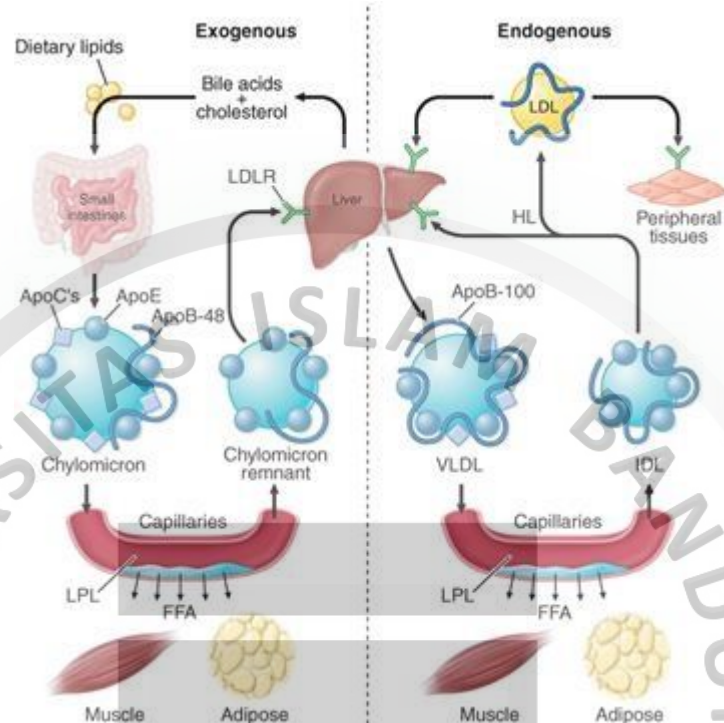
Dikutip dari: Jurnal Gizi Klinik Indonesia<sup>1</sup>

### 2.1.1.2 Transportasi dan Biosintesis Kolesterol

#### 2.1.1.2.1 Transportasi Jalur Eksogen

Jalur eksogen metabolisme lipoprotein memungkinkan transportasi efisien dari lipid. Trigliserida yang dikonsumsi dihidrolisis oleh lipase dalam lumen usus dan diemulsikan dengan asam empedu. Kolesterol, asam lemak, dan vitamin yang larut lemak diserap dalam usus kecil bagian proksimal. Kolesterol dan retinol diesterifikasi (dengan penambahan asam lemak) pada enterosit untuk membentuk ester kolesterol dan ester. Asam lemak rantai (> 12 karbon) yang dimasukkan ke dalam trigliserida dan dikemas dengan apoB-48, ester kolesterol, ester retinil, fosfolipid, dan kolesterol untuk membentuk kilomikron. Kilomikron disekresikan ke dalam limfe intestinal dan dialirkan melalui duktus thoracic langsung ke sirkulasi sistemik, yang akan diproses oleh jaringan perifer sebelum mencapai hati. Partikel kilomikron akan semakin menyusut dalam ukuran akibat inti hidrofobik terhidrolisis dan lipid hidrofilik (kolesterol dan fosfolipid) dan apolipoproteins pada permukaan partikel ditransfer ke HDL, menciptakan sisa-sisa kilomikron. Sisa-sisa kilomikron dengan cepat dihapus dari peredaran sistemik oleh hati melalui proses yang membutuhkan apoE sebagai ligan untuk reseptor di hati. Akibatnya, sedikit, jika ada, kilomikron atau sisa-sisa kilomikron

yang hadir dalam darah setelah puasa 12 jam, kecuali pada pasien dengan gangguan metabolisme kilomikron.

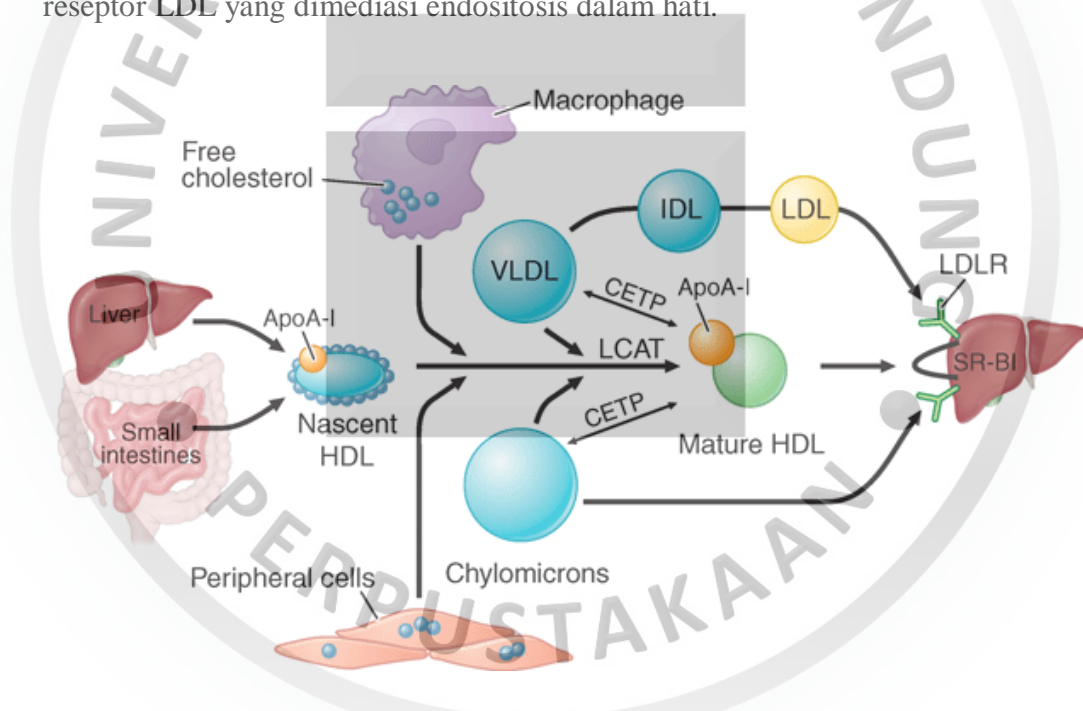


**Gambar 2. 1 Transportasi Kolesterol Melalui Jalur Eksogen dan Endogen**

#### 2.1.1.2.2 Transportasi Kolesterol Jalur Endogen

Jalur endogen metabolisme lipoprotein mengacu pada sekresi apoB yang mengandung lipoprotein dari hati dan metabolisme dari trigliserida dalam jaringan perifer. Partikel VLDL menyerupai kilomikron dalam komposisi protein, tetapi mengandung apoB-100 daripada apoB-48 dan memiliki rasio yang lebih tinggi dari kolesterol trigliserida (1 mg kolesterol untuk setiap mg 5 dari trigliserida). Trigliserida dari VLDL berasal terutama dari esterifikasi rantai panjang asam lemak di hati. Trigliserida hati dengan komponen utama lainnya dari partikel VLDL baru (apoB-100, ester kolesterol, fosfolipid, dan vitamin E) membutuhkan kerja dari enzim mikrosomal trigliserida transfer (MTP). Setelah sekresi ke plasma, VLDL memperoleh apoE dan apolipoproteins dari seri C oleh transfer

dari HDL. Seperti kilomikron, trigliserida dari VLDL yang dihidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL), terutama di otot, jantung, dan jaringan adiposa. Setelah sisa-sisa VLDL memisahkan dari LPL, mereka disebut sebagai IDL, yang mengandung jumlah kira-kira sama dengan kolesterol dan trigliserida. Hati menghilangkan sekitar 40-60% dari IDL oleh reseptor LDL yang dimediasi endositosis melalui ikatan dengan APOE. Sisa IDL direnovasi dengan hepatic lipase (HL) untuk membentuk LDL. Selama proses ini, sebagian besar trigliserida dalam partikel dihidrolisis, dan semua kecuali apolipoproteins apoB-100 dipindahkan ke lipoprotein lain. Sekitar 70% LDL yang beredar dibersihkan oleh reseptor LDL yang dimediasi endositosis dalam hati.



**Gambar 2.2 Transportasi Kolesterol Melalui Jalur Terbalik**

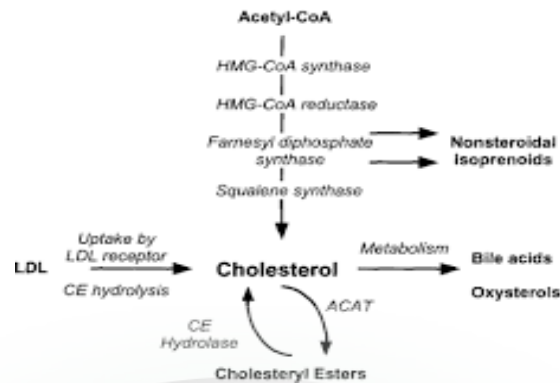
#### 2.1.1.2.3 Transportasi Kolesterol Jalur Terbalik

Semua sel berinti mensintesis kolesterol, tetapi hepatosit dan enterosit saja efektif dapat mengeluarkan kolesterol dari tubuh, baik di empedu maupun lumen usus. Dalam hati, kolesterol disekresi ke empedu, baik secara langsung atau setelah konversi ke asam empedu. Kolesterol dalam sel perifer diangkut dari

membran plasma pada sel perifer ke hati dan usus oleh proses yang disebut kolesterol transportasi terbalik yang difasilitasi oleh HDL. Partikel HDL yang baru disintesis oleh usus dan hati. Segera setelah disekresikan apoA-I dengan cepat memperoleh fosfolipid dan kolesterol tanpa esterifikasi dari tempat sintesisnya (usus atau hati). Proses ini menghasilkan pembentukan partikel HDL discoidal, yang kemudian merekrut kolesterol tanpa esterifikasi tambahan dari perifer. Dalam partikel HDL, kolesterol yang diesterifikasi dengan enzim lesitin- kolesterol acyltransferase (LCAT), plasma terkait dengan HDL, dan ester kolesterol yang hidrofobik pada inti dari partikel HDL. Karena HDL memperoleh banyak ester kolesterol sehingga bentuknya lebih bulat dari lipoprotein yang lain dan apolipoproteins dan lipid tambahan akan ditransfer ke partikel dari permukaan kilomikron dan VLDL selama lipolisis. Kolesterol HDL diangkut ke hepatosit oleh baik dengan jalur langsung maupun tidak langsung. Kolesterol ester pada HDL dapat ditransfer ke apoB yang mengandung lipoprotein dalam pertukaran dengan trigliserida oleh protein transfer kolesterol ester (CETP). Ester kolesterol kemudian dihilangkan dari peredaran sistemik oleh reseptor LDL yang mediasi endositosis. Kolesterol HDL juga dapat diambil langsung oleh hepatosit melalui reseptor scavenger B1 (SR-B1), reseptor pada permukaan sel yang memediasi transfer selektif lipid ke sel.

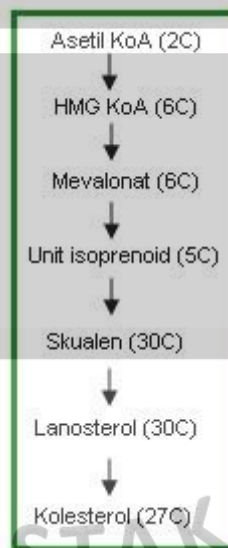
#### 2.1.1.2.4 Biosintesis Kolesterol

Kolesterol disintesis dari asetil-KoA hasil akhir dari transportasi kolesterol ke hati. Pembentukan kolesterol dibantu oleh 4 enzim yang meregulasi proses sintesis tersebut. Terdapat enzim *HMG-CoA synthase*, *HMG-CoA reductase*, *Farnesyl diphosphate synthase*, dan *Squalene synthase*.



**Gambar 2.3 Proses Metabolisme Kolesterol di Hepar**

Biosintesis kolesterol dibagi menjadi 5 tahap, yaitu: mevalonat yang merupakan senyawa enam-karbon, disintesis dari asetil-KoA yang selanjutnya akan membentuk unit isoprenoid dengan menghilangkan CO<sub>2</sub>.



**Gambar 2.4 Proses Biosintesis Kolesterol di Hepar**

Proses pembentukan kolesterol yang pada organ hepar<sup>12</sup>

Enam unit 10 isoprenoid akan berkondensasi untuk membentuk skualen sehingga Skualen mengalami siklisasi untuk menghasilkan senyawa steroid induk, yaitu lanosterol. Lanosterol ini akan mengalami beberapa tahap lebih lanjut sehingga akan terbentuknya kolesterol.<sup>12</sup>



### 2.1.2 Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia adalah peningkatan kadar kolesterol LDL puasa tanpa disertai peningkatan kadar trigliserida (TAG) <sup>1</sup>, menurut *American Heart Association* (AHA) diperkirakan lebih dari 100 juta penduduk Amerika memiliki kadar kolesterol total >200 mg/dl, dan lebih dari 34 juta penduduk dewasa Amerika memiliki kadar kolesterol >240 mg/dl.<sup>1</sup>

#### 2.1.2.1 Faktor Resiko, Patogenesis dan Patofisiologi

Diet tinggi kolesterol atau tinggi asam lemak jenuh, penambahan berat badan, proses penuaan, faktor genetik, dan penurunan kadar estrogen pada wanita yang telah menopause.<sup>1</sup> patogenesis dari hiperkolesterolemia kaitannya oleh dari usia, *life style*, genetik dari ketiganya memiliki hasil yang sama yaitu hiperkolesterolemia yang bisa menyebabkan aterosklerosis, genetik kaitannya dengan familial hiperkolesterol dimulai ketika adanya mutasi LDLR (gen mengkodekan LDL reseptor) adanya mutase itu menyebabkan rusaknya transportasi intraselular dan katabolisme dari LDL, juga mengganggu IDL (intermediate density lipoprotein) untuk ke hepar sehingga menyebabkan IDL plasma berubah menjadi LDL dan menumpuk di plasma sehingga hiperkolesterolemia.

Pengaruh dari *lifestyle* kaitannya dengan perilaku makan-makanan tinggi kolesterol, minum-minuman alkohol menurut penelitian sebelumnya juga berpengaruh terhadap kadar kolesterol dalam darah, sehingga mengakibatkan hiperkolesterolemia.

Usia kaitannya dengan masalah degeneratif salah satunya mengakibatkan penurunan dari reseptor yang memediasi clearance LDL plasma sehingga LDL terus bertumpuk hingga akhirnya mengakibatkan hiperkolesterolemia.

Hiperkolesterolemia mengakibatkan LDL (*low density lipoprotein*) meningkat dan menurunkan kadar HDL (*high density lipoprotein*) yang dapat disebut *dyslipidemia*, selain itu hiperkolesterolemia menyebabkan radikal bebas oksigen menghancurkan NO (*nitric oxide*) dan merusak fungsi endotel vaskular juga mengakibatkan lipoprotein tertumpuk di lapisan intima vaskular sehingga terbentuk LDL teroksidasi dan kristal kolesterol terjadi fagositosis oleh makrofag dibantu oleh *scavenger receptor* dan terbentuk yang namanya *foam cell* dan menstimulasi mediator inflamasi lain sehingga memanggil monosit lain dan mengakibatkan peradangan atau inflamasi dari keseluruhannya nantinya akan inisiasi, perkembangan, dan komplikasi dari aterosklerosis.<sup>13</sup>

#### **2.1.2.2 Penatalaksanaan**

Tatalaksana dislipidemia terdiri atas tiga yakni edukasi, intervensi gaya hidup, dan terapi farmakologis berdasarkan Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) 2013. Dalam mengontrol kolesterol total darah, tatalaksana yang berperan adalah terapi farmakologis. Terapi ini diberikan bersamaan dengan pengaturan makan dan perubahan gaya hidup. Obat oral dan bentuk suntikan merupakan klasifikasi dari terapi farmakologis. Pada bagian ini hanya akan dipaparkan mengenai obat antihiperkolesterolemia oral.<sup>1</sup>

Obat antihiperkolesterolemia oral dibagi menjadi tujuh golongan berdasarkan cara kerjanya. Kelima golongan ini ialah 1) statin (inhibitor HMG-CoA reductase), 2) Inhibitor absorpsi kolesterol, 3) Bile acid sequestrant, 4)



Fibrat, 5) Asam nikotinat (niasin), 6) Inhibitor CETP, 7) Aferesis kolesterol LDL. Cara kerja, contoh obat, dosis, dan ketersediaan golongan obat di atas di Indonesia terangkum pada tabel di bawah ini.

**Tabel 2.3 Obat-obat Anti hiperkolesterolemia Oral**

Golongan Obat	Cara Kerja	Efek Samping
Statin (inhibitor HMG-CoA reductase)	Menghambat HMG-CoA reductase	Miopati
Inhibitor absorpsi kolesterol	↓ absorpsi lemak	
Bile acid sequestrant	↑ perubahan kolesterol menjadi asam empedu	Flatulen, konstipasi
Penghambat DPP-IV		
Fibrat	↓ gen apoC-III	Kolelitiasis, miopati
Asam nikotinat (niasin)	↓ konversi VLDL menjadi LDL	Pruritis, diabetes melitus, flushing
Inhibitor CETP	↑ cholesteryl ester untuk ↑ HDL dan ↓ LDL	Kematian
Aferesis kolesterol LDL	Pembuangan LDL dari plasma darah	

Keterangan Dikutip dari: Persatuan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). Pedoman tatalaksana dislipidemia di Indonesia 2013<sup>1</sup>

### 2.1.2.2.1 Obat Antihiperkolesterolemia Penghambat Pembentukan Lemak

Obat antihiperkolesterolemia yang memiliki mekanisme yang sama seperti biji jantan hitam adalah golongan penghambat pembentukan lemak tubuh (Simvastatin). Simvastatin merupakan golongan statin obat dari penghambat pembentukan lemak tubuh. Cara kerja simvastatin adalah dengan menghambat HMG-CoA menjadi mevalonate yang selanjutnya akan menjadi kolesterol di hepar. Mekanisme ini memperlihatkan efek dari simvastatin dalam pengaturan jumlah lemak tubuh. Dosis simvastatin adalah 80 mg/hari dengan konsumsi sekali sehari pada malam hari. Sediaan obat ini dari 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg per tablet. Golongan obat penghambat pembentukan lemak tubuh ini dipilih menjadi obat lini pertama dalam tatalaksana dislipidemia. Pertimbangan efikasi, keamanan, dan efektivitas data yang sudah terbukti dan tercantum di pedoman nasional menjadikan simvastatin dikenal sebagai lini pertama dalam obat antihiperkolesterolemia oral.<sup>14</sup>

### 2.1.2 Teh Hijau

Teh hijau (*Camelia sinensis*) merupakan salah satu jenis tanaman herbal yang berasal dari Cina. Tanaman ini banyak dibudidayakan di Asia Tenggara sebagai bahan baku pembuatan obat tradisional (*herbal medicine*). Konsumsi teh hijau secara teratur dapat meningkatkan sistem pertahanan dan memperbaiki fungsi organ tubuh. Hal ini disebabkan teh hijau mengandung polifenol dalam jumlah yang tinggi. Bukti penelitian melaporkan bahwa kandungan polifenol pada daun teh hijau lebih tinggi dibanding teh hitam teh hijau sendiri memiliki klasifikasi *Family* : Theaceae- *Tea family* .<sup>15</sup> efek samping yang muncul apabila

penggunaan teh hijau yang berlebih perasaan cemas, gangguan tidur, sakit perut pada beberapa orang.

### 2.1.3.1 Distribusi dan Morfologi Teh Hijau

*C. sinensis*, keluarga *theaceae* adalah pohon yang selalu hijau pohon mencapai ketinggian 10 - 15 m di alam liar dan 0,6 - 1,5 m saat ditanam. Daunnya ringan hijau, pendek menguntit, coriaceous, alternatif, lanset, margin gerigi, kasar, bervariasi panjangnya 5 - 30 cm dan lebar sekitar 4 cm.<sup>16</sup>

### 2.1.3.2 Kandungan dan Manfaat Teh Hijau

Kandungan teh hijau yang paling utama adalah polifenol katekin yaitu epigallocatechin-3-gallate (EGCG), epigallocatechin (EGC), epicatechin-3-gallate (ECG) dan epicatechin (EC). EGCG merupakan yang terbanyak yaitu 50 – 80% dari jumlah total katekin. Selain itu teh hijau juga mengandung kafein, vitamin K, 6% protein, 8% asam amino (3% theanin), dan asam nukleat serta sejumlah kecil mineral, *fluoride*, *phenophytin a* dan *b*.<sup>8</sup>

Berbagai penelitian pada hewan telah menunjukkan aktivitas hipolipidemik dengan menggunakan teh hijau konstituen. Dalam sebuah penelitian menggunakan 2,5% teh hijau, daun pakan untuk tikus selama beberapa minggu menghasilkan penurunan kolesterol serum, trigliserida dan juga tidak ada toksisitas ditemukan ke ginjal dan hati<sup>15</sup>

### 2.1.4 Jintan Hitam

*Nigella sativa* atau Habbah Al Sauda dikenal sebagai jintan hitam dalam bahasa Indonesia. *Nigella sativa* adalah tanaman asli dari Selatan Eropa, Afrika Utara dan Asia Barat Daya dan dibudidayakan di banyak negara di dunia seperti:

Timur Tengah Wilayah Mediterania, Eropa Selatan, India, Pakistan, Suriah, Turki dan Arab Saudi.<sup>17</sup> *N. sativa* di Asia Selatan disebut Kaloni, di Timur Tengah disebut Habbat-uL-Sauda, dan biasanya disebut *black cumin* pada Bahasa Inggris<sup>18</sup> efek samping yang dapat timbul dari konsumsi jintan hitam berlebih diantaranya tekanan darah rendah, gangguan perdarahan.<sup>19</sup>

Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) merupakan tanaman herbal dari famili Ranunculaceae. Jintan hitam memiliki kandungan nutrisi yang tinggi yaitu minyak atsiri (psymena, timokuinon) dan asam lemak (asam palmitat, asam linoleat, asam oleat), *tocopherol*, sterol. Timokuinon (TQ) merupakan bioaktif utama dari minyak atsiri biji jintan hitam.<sup>20</sup> Taksonomi dari tumbuhan *Nigella sativa* L. yaitu Family: Ranunculacea

#### 2.1.4.1 Distribusi dan Morfologi Jintan Hitam

*Nigella sativa* L. (Ranunculaceae) adalah tanaman herbal asli Asia Barat termasuk Iran, India, dan Pakistan. Tanaman tumbuh hingga ketinggian maksimum sekitar 40-70 cm.<sup>21</sup> Jintan hitam tumbuh pada tanah berpasir, lempung kaya aktivitas mikroba dengan pH tanah 7.0-7.5, Penggunaan jintan hitam sudah tidak hanya sebagai bumbu dan perasa, tetapi juga sebagai obat. Jintan hitam memiliki berat 1000 biji sekitar 2.23-2.80 g. Kapsul tanaman berukuran lebih besar, memiliki 3-7 folikel yang masing-masing berisi biji. Panjang biji normal berkisar 1-5 mm, berwarna hitam atau abu-abu tua dengan permukaan yang kasar.<sup>22</sup>

#### 2.1.4.2 Kandungan dan Manfaat Jintan Hitam

Ekstrak biji *Nigella Sativa* memiliki beberapa komponen bioaktif seperti *thymoquinone* (TQ), *dithymoquinone* (*Nigellone*), *thymol*, *carvacrol*, *nigellicine*,

*nigellidine*, dan *α-hederin*, TQ adalah komponen minyak atsiri yang paling bioaktif dari ekstrak biji *Nigella Sativa*.<sup>23</sup>

Penggunaan *N. sativa* dalam pengobatan tradisional penggunaan terapeutik minyak Jintan Hitam sejak dahulu digunakan untuk pengobatan berbagai jenis penyakit (asma, bronkitis, rematik, sakit kepala, dan disentri) di Asia Tenggara, Afrika Utara, dan Timur Tengah.<sup>18</sup>

Jintan hitam juga memiliki efek terapeutik terhadap penyakit hiperlipidemia, dislipidemia, hiperkolesterolemia, serta hiperglikemia<sup>24,25</sup>

#### **2.1.5. Propiltiourasil (PTU) dan Pakan Tinggi Lemak (PTL)**

Propiltiourasil adalah salah satu dari jenis *antithyroid drug*<sup>26</sup> disamping itu PTU memiliki efek menghambat laju katabolisme dari kolesterol dengan cara menurunkan sintesis hormon tiroid. Peningkatan hormon tiroid dapat menurunkan konsentrasi kolesterol, fosfolipid, dan trigliserida dalam darah dengan cara meningkatkan kecepatan sekresi kolesterol sehingga meningkatkan jumlah kolesterol yang hilang melalui feses. Mekanisme penurunan kadar kolesterol oleh hormon tiroid yaitu, peningkatan jumlah reseptor LDL yang diinduksi hormon tiroid pada sel-sel hepar menyebabkan pembuangan yang cepat LDL dari plasma oleh hepar, dimana kolesterol yang tadinya ada pada LDL disekresi lewat empedu menuju feses. Sehingga diberikannya PTL dan PTU diharapkan hewan coba mengalami peningkatan kadar kolesterol total darah.<sup>27</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

### 2.2.1 Kerangka Pemikiran

Hiperkolesterolemia menjadi ancaman besar untuk mempertahankan kehidupan manusia yang sehat. Pencegahan malfungsi ini telah menjadi masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia terutama di negara-negara berkembang termasuk Indonesia.<sup>28</sup> Hiperkolesterolemia menyebabkan berbagai masalah seperti aterosklerosis yang menjadi faktor resiko berbagai macam penyakit.

Indonesia memiliki banyak obat herbal yang telah digunakan sebagai penurun kolesterol<sup>29</sup> terdapat juga obat herbal Jintan Hitam yang juga dikenal mampu menurunkan kadar kolesterol, TAG, hiperlipidemia<sup>25</sup> sedangkan di daerah Jawa Barat adalah provinsi tertinggi lahan teh hijau sekitar 77% lahan teh hijau di Indonesia berada di Provinsi Jawa Barat yang juga memiliki efek menurunkan kadar lemak dalam darah.<sup>9</sup>

Ekstrak Jintan Hitam dengan Ekstrak teh hijau masing-masing diberikan ke mencit yang nantinya dibuat hiperkolesterolemia dengan induksi PTL dan PTU untuk dilihat perbedaan nilai kolesterol total sebelum dan sesudah pemberian ekstrak air jintan hitam dan ekstrak air teh hijau pada mencit yang sudah di induksi PTL dan PTU



