

## **BAB II**

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

#### **2.1 Kajian Pustaka**

##### **2.1.1 Jintan Hitam**

Habatussauuda atau Jintan hitam dengan nama latin *Nigella sativa* merupakan tanaman yang berasal dari *Ranunculaceae family* yang berasal dari Asia barat. Bagian tersering digunakan pada tanaman ini yaitu minyak dan biji. Budidaya jintan hitam di daerah Asia Barat dilakukan pada media tanah lempung liat disertai pH tanah yang tinggi dengan suhu yang relatif rendah. Budidaya jintan hitam di Indonesia mulai dilakukan karena sudah banyak penelitian sebelumnya yang telah membuktikan kandungan jintan hitam baik untuk kesehatan.<sup>20</sup>

##### **2.1.1.1 Distribusi dan Morfologi Jintan Hitam**

Daun jintan hitam berbentuk lanset dan bergaris dengan panjang 1,5-2 cm, ujung meruncing, serta memiliki tiga tulang daun yang berbulu dengan penulangan yang menyirip. Bunga jintan hitam memiliki lima kelopak berbentuk telur dengan ujung meruncing. Mahkota bunga jintan hitam dengan bentuk umumnya memanjang seperti benang dengan warna bunga biru pucat atau putih. Biji jintan hitam memiliki berat 1000 biji sekitar 2.23-2.80 g, dengan tinggi tangkai sekitar 74.6-90.5 cm. 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>21</sup>

### 2.1.1.2 Kandungan dan Manfaat Jintan Hitam

Biji *Nigella Sativa* memiliki beberapa komponen bioaktif seperti *thymoquinone* (27,8-57,0%), *p-cymene* (7,1-15,5%), *carvacrol* (5,8-11,6%), *t-anethole* (0,25-2,3%), *4-terpineol* (2,0-6,6%), dan *longifoline* (1,0-8,0%). Zat aktif yang utama adalah *thymoquinone* (27,8-57,0%). *Thymoquinone* adalah komponen minyak atsiri yang paling bioaktif dari biji *Nigella sativa*. Penggunaan *Nigella sativa* sejak dahulu digunakan untuk pengobatan berbagai jenis penyakit (asma, bronkitis, rematik, sakit kepala, dan disentri) di Asia Tenggara, Afrika Utara, dan Timur Tengah. *Nigella sativa* juga dimanfaatkan menjadi sirup biji-bijian yang bermanfaat untuk pencernaan, kehilangan nafsu makan, amenore, dan pendarahan dan pengobatan cacing dan ruam kulit.<sup>21</sup>

*Thymoquinone* terbukti dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler yang diinduksi oleh stres oksidatif lipid melalui penghambatan aktivitas *HMG CoA reduktase*. Suplementasi *Thymoquinone* dapat mengembalikan profil lipid ke normal. *Thymoquinone*, terutama, dapat digunakan sebagai perlindungan dari kerusakan yang diakibatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), hiperlipidemia, dan komplikasi.<sup>15</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Shafeeque dan Zafarul melakukan pemberian suspensi aterogenik pada tikus Wistar jantan selama 30 hari menghasilkan peningkatan kadar trigliserida plasma dan kolesterol total, dan perubahan signifikan dalam kadar lipoprotein plasma bersamaan dengan penurunan aktivitas antioksidan *arylesterase* dalam kelompok kontrol hiperlipidemia (HLP-C). Pemberian oral 100 mg *Methanolic Extract* (ME) atau 20 mg *Volatile Oil* (VO) per tikus/hari secara efektif mengurangi trigliserida plasma ke tingkat mendekati

normal, sementara kolesterol lipoprotein densitas tinggi dan subfraksinya bersama dengan tingkat aktivitas *arylesterase* meningkat secara signifikan. Uji fraksi memperlihatkan penurunan yang signifikan dalam aktivitas reduktase *HMG-CoA* hepatic. Fraksi-fraksi tersebut secara signifikan menghambat pembentukan diena terkonjugasi dan malondialdehida secara basal dan in vitro secara maksimal, dan memperpanjang waktu jeda lipoprotein densitas rendah, lipoprotein densitas rendah padat kecil, dan lipoprotein densitas rendah besar yang mengapung. *Methanolic Extract* (ME) yang memiliki asam linoleat  $\omega$ -6 bersama dengan senyawa aktif asam palmitat lebih efektif daripada ekstrak VO yang mengandung senyawa antioksidan thymol dan isothymol, senyawa fenolik *thymoquinone* yang umum pada kedua ekstrak, melalui pengurangan aktivitas *HMG-CoA* hepatic, serta mekanisme antioksidan.<sup>11</sup>

**Tabel 2. 1 Kandungan Gizi Jintan Hitam Setiap 100 Gram**

Nilai nutrisi rata-rata	Kandungan gizi buah anggur merah setiap 100 gram
Protein	21%
Asam lemak	Minyak Habbatusauda
Lemak	35-38%
Karbohidrat	35%
Minyak esensial	1,4%
Alfa-pinene	7,4%
Beta-pinene	7,7%
P-cymene	46,8%
Carvone	21.1%

Dikutip dari: Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine, Robert.<sup>11</sup>

## 2.1.2 Kolesterol

### 2.1.2.1 Definisi dan Klasifikasi Kolesterol

Kolesterol merupakan salah satu komponen pembentuk lemak. Kolesterol

merupakan zat yang terbuat didalam hati dan lemak jenuh yang berasal dari makanan. Kolesterol ini dibagi menjadi 2 klasifikasi berdasarkan jenis dan kadar kolesterolnya.

### 1. Jenis kolesterol

#### a. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

*Low Density Lipoprotein* (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)

*High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan kolesterol yang dikenal baik untuk tubuh. HDL berfungsi mengangkut lemak dari jaringan tubuh dibawa ke hati untuk di metabolisme

### 2. Kadar Kolesterol

Klasifikasi kadar kolesterol dibagi menjadi tiga berdasarkan jumlah kolesterol didalam darah.

**Tabel 2. 2 Pengelompokan Kadar Kolesterol, Jurnal Gizi Klinik Indonesia**

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

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

#### 2.1.2.2 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*. Biosintesis kolesterol dibagi menjadi 5 tahap, pertama yaitu mevalonat yang merupakan senyawa enam-karbon, disintesis dari asetil-KoA yang selanjutnya masuk ketahap kedua yaitu terjadinya pembentukan unit isoprenoid dengan menghilangkan CO<sub>2</sub>. Tahap ketiga Enam unit 10 isoprenoid akan berkondensasi untuk membentuk skualen, tahap keempat skualen mengalami siklisasi untuk menghasilkan senyawa steroid induk, yaitu lanosterol dan tahap terakhir lanosterol ini akan mengalami beberapa tahap lebih lanjut sehingga akan terbentuknya kolesterol.<sup>22</sup>

### **2.1.3 Hiperkolesterolemia**

Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi dimana meningkatnya konsentrasi kolesterol dalam darah yang melebihi 200mg/dl. Kolesterol telah terbukti mengganggu dan mengubah struktur pembuluh darah yang mengakibatkan gangguan fungsi endotel yang menyebabkan lesi, plak, oklusi, dan emboli. Kolesterol juga diduga bertanggung jawab atas peningkatan stress oksidatif. Kolesterol yang berada dalam zat makanan yang kita makan akan dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah yang berakibat hiperkolesterolemia. Salah satu keadaan tersering yang disebabkan oleh meningkatnya kadar kolesterol dalam darah adalah aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan risiko utama dari penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup>

#### **2.1.3.1 Patogenesis dan Patofisiologi Hiperkolesterolemia**

Pengaruh dari *lifestyle* kaitannya dengan perilaku makan-makanan tinggi

kolesterol, minum-minuman alkohol juga berpengaruh terhadap kadar kolesterol dalam darah, sehingga dapat mengakibatkan hiperkolesterolemia. Patogenesis hiperkolesterolemia disebabkan karena faktor usia, *life style*, dan genetik. Ketiga faktor itu memiliki pengaruh besar terhadap keadaan hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia merupakan faktor penyebab utama dari kejadian. Aterosklerosis. Proses aterosklerosis dimulai dengan kadar LDL (*low density lipoprotein*) meningkat dan menurunnya 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. Penumpukan LDL ini akan teroksidasi dan membentuk kristal kolesterol yang nantinya akan terjadi fagositosis oleh makrofag dibantu oleh *scavenger receptor* dan membentuk *foam cell*. *Foam cell* ini akan menyebabkan terjadinya stimulasi mediator inflamasi lain sehingga memanggil monosit dan mengakibatkan peradangan, selain itu *foam cell* akan terus membesar dan dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis.<sup>23, 22</sup>

### 2.1.3.2 Penatalaksanaan

Tatalaksana dislipidemia terdiri dari tiga bagian yakni edukasi, intervensi gaya hidup untuk memperbaiki profil lipid, 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>22</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 *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP), 7) Aferesis kolesterol LDL. Cara kerja, contoh obat, dosis, dan ketersediaan golongan obat di atas di Indonesia terangkum pada tabel di bawah ini,<sup>22</sup>



**Tabel 2. 3 Obat-obat Antihiperkolesterolemia Oral**

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

Dikutip dari: Pedoman tatalaksana dislipidemia di Indonesia 2013, Persatuan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Erwinanto.<sup>7</sup>

Simvastatin merupakan golongan statin yang bekerja dengan cara menghambat *HMG-CoA reductase* menjadi mevalonate yang selanjutnya akan menjadi kolesterol di hepar. Mekanisme ini memperlihatkan efek dari simvastatin dalam pengaturan kolesterol total tubuh. Dosis simvastatin adalah 80mg/hari dengan konsumsi sekali sehari pada malam hari. Sediaan obat ini dari 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mg per tablet. Simvastatin dipilih menjadi obat lini pertama dalam tatalaksana dyslipidemia berdasarkan pertimbangan efikasi, keamanan, dan efektivitas data yang sudah terbukti dan tercantum di pedoman nasional.<sup>22</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Kebiasaan diet yang buruk, perubahan gaya hidup dan meningkatkan

konsumsi makanan olahan telah membuka jalan menuju berbagai disfungsi fisiologis. Gangguan metabolisme seperti hiperglikemia dan hiperkolesterolemia telah 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.<sup>16</sup>

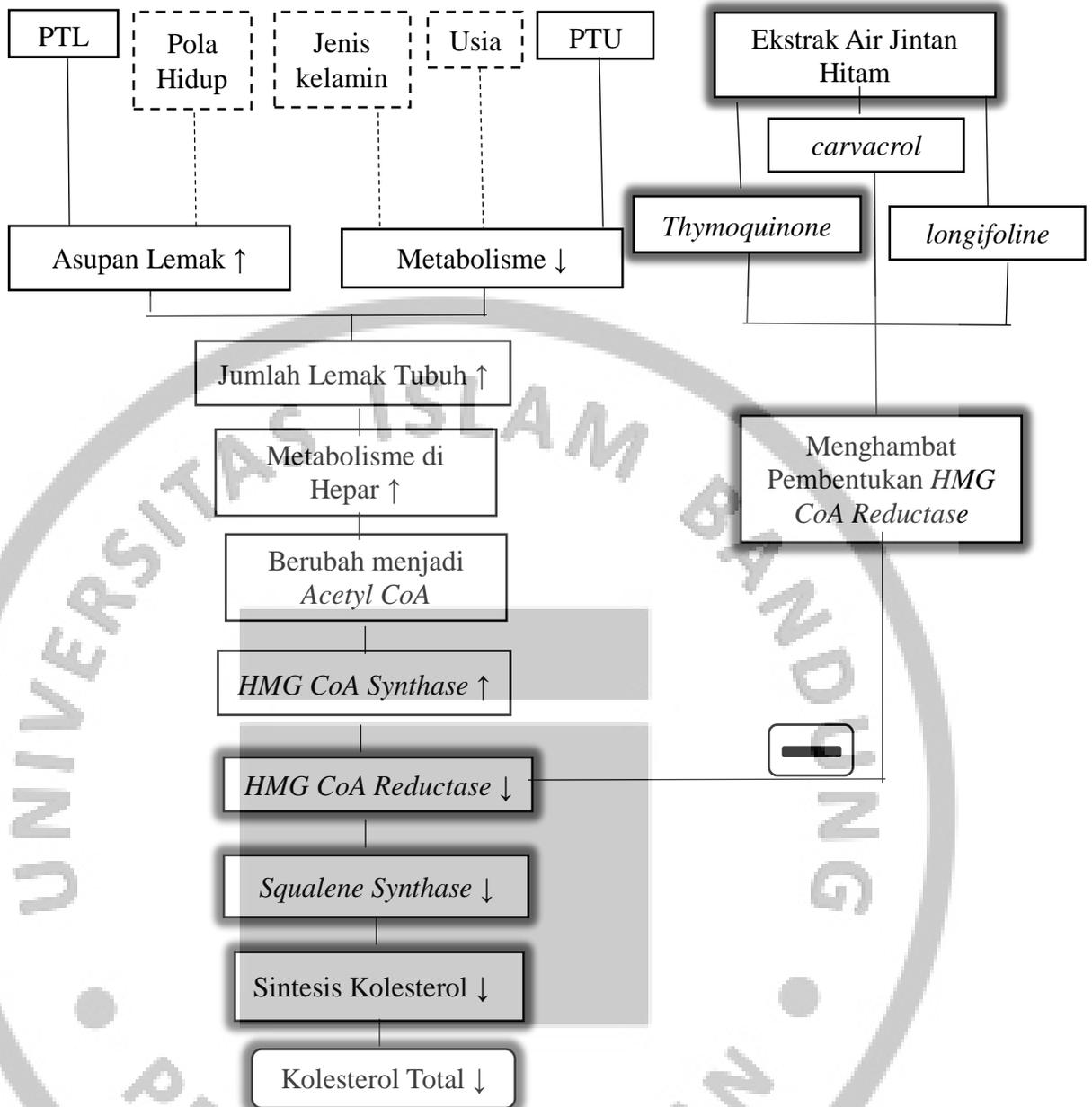
Indonesia merupakan negara berkembang yang mayoritas penduduk Beragama Islam. Mayoritas penduduk Indonesia sangat berpegang teguh dengan ajaran Islam. Dalam ajaran Islam telah diberitahukan berbagai macam makanan dan tumbuhan yang berguna untuk kesehatan. Salah satu tumbuhan yang memiliki kandungan untuk kesehatan tubuh yaitu jintan hitam. Pada saat ini budidaya jintan hitam di Indonesia sedang berkembang. Jintan hitam diketahui memiliki senyawa antioksidan kuat yang dapat menghambat pembentukan kolesterol tubuh. Senyawa tersebut bernama *Thymoquinone*. *Thymoquinone* memiliki mekanisme menghambat perubahan acetyl coa menjadi *HMG-CoA reductase* yang menyebabkan tidak terbentuknya *squalene synthase* yang akan berubah menjadi kolesterol.<sup>12</sup>

Saat ini telah banyak penelitian ekstrak jintan hitam yang membuktikan dapat menurunkan kadar kolesterol tubuh. Penelitian ekstrak jintan hitam yang telah dilakukan oleh Ahmad, Mujeeb membuktikan ekstrak etanol jintan hitam dapat menurunkan kadar kolesterol total. Pelarut yang digunakan pada penelitian sebelumnya dibuat dengan menggunakan pelarut etanol. Pelarut tersebut dapat menjadi kendala untuk menggantikan obat standar yang telah dipakai saat ini, karena di dalam agama islam diajarkan untuk mengkonsumsi segala sesuatu yang halal. Definisi halal adalah segala sesuatu yang terbebas dari hal-hal yang

terlarang seperti babi atau etanol pada suatu barang dalam proses maupun hasil akhirnya.<sup>17</sup>

Penelitian kali ini akan menggunakan ekstrak jintan hitam dengan menggunakan pelarut air. Pelarut air digunakan untuk pembuatan ekstrak jintan hitam selain untuk menurunkan kadar kolesterol total juga mempermudah untuk dapat diterima di masyarakat pada umumnya sebagai alternatif untuk menurunkan kadar kolesterol total.





Gambar 2.1 Kerangka Pemikiran