

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kolesterol

1. Definisi Kolesterol

Kolesterol adalah suatu komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar dari lipoprotein plasma. Kolesterol merupakan komponen penting dan utama dari sel syaraf serta sel otak yang disimpan dan disintesis didalam hati. Kolesterol merupakan salah satu komposisi dari pembentukan beberapa senyawa steroid penting, seperti asam folat, hormon-hormon adrenal korteks, asam empedu, estrogen, androgen, dan juga progesteron. Apabila jumlah kolesterol dalam tubuh terlalu tinggi dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah (aterosklerosis) karena terjadinya pembentukan endapan pada dinding pembuluh darah (Almatsier, 2010).

Kolesterol merupakan bagian substansi dari lemak darah. Kolesterol dapat berbentuk kolesterol bebas ataupun sebagai kolesterilester, yaitu kolesterol yang terikat pada asam lemak. Kolesterol ester atau kolesterol bebas berada dalam peredaran darah yaitu terletak pada lipoprotein, kolesterol ini terbentuk dari kolesterol yang terlipat dengan protein sehingga membentuk lipoprotein. Prekursor dari sintesis kolesterol adalah Asetil KoA, Asetil KoA akan disintesis menjadi kolesterol yang kemudian selanjutnya dikeluarkan oleh tubuh dalam bentuk kolesterol atau garam empedu. Enzim HMG-KoA berperan dalam menentukan kecepatan dari

sintesis kolesterol, enzim ini dapat dihambat oleh obat-obatan antihiperkolesterolemia. Asam (garam-garam) empedu disintesis didalam hati dan akan disimpan didalam kantung empedu, selanjutnya hasil sintesis tersebut akan dikeluarkan diusuk halus untuk mengabsorpsi/melarutkan lemak-lemak serta vitamin-vitamin larut lemak (Murray, 2012).

Sintesa kolesterol di tubuh prosesnya melalui dua jalur yaitu endogen dan eksogen. Dua pertiganya dipenuhi melalui jalur endogen, sisanya dari eksogen yaitu dari asupan makanan (Murray *et al*, 2001).

Reaksi jalur biosintesis kolesterol pada tahapnya dibagi menjadi tiga (Lehninger, 2009) yaitu :

- a. Pembentukan asam mevalonat dari asetil-KoA
- b. Pembentukan skualen dari asam mevalonate
- c. Pembentukan kolesterol dari skualen

Sumber kolesterol dalam tubuh berasal dari 2 sumber, yang pertama bersumber pada produk-produk hewani seperti kuning telur, daging merah, mentega, hati & ampela, lobster dll. Kedua, kolesterol dibentuk oleh organ tubuh terutama hati (Sherwood, 2001). Pada kadar normal kolesterol tidak menimbulkan efek negatif bagi tubuh, karena kolesterol telah dirubah menjadi beberapa komponen lain. Apabila kadar kolesterol tersebut telah melebihi ambang batas normal, maka dapat menimbulkan resiko negatif bagi tubuh.

Kadar kolesterol yang terlalu tinggi menyebabkan terbentuknya aterosklerosis, yaitu penyempitan pembuluh darah yang disebabkan oleh

adanya endapan pada dinding pembuluh darah. Aterosklerosis pada pembuluh darah jantung dapat menyebabkan timbulnya penyakit jantung koroner serta penyakit serebrovaskular apabila penyempitan terjadi dipembuluh darah otak (Almatsier, 2010).

2. Fungsi kolesterol

Kolesterol dalam kadar normal memiliki fungsi yang penting dalam tubuh, beberapa fungsi tersebut yaitu:

a. Produksi steroid

Kolesterol merupakan sebuah prekursor dari beberapa hormon seksual dan kontrol metabolisme seperti progesteron, asam empedu dll.

b. Sintesa vitamin D

Kolesterol merupakan prekursor dari vitamin D. Vitamin ini berfungsi sebagai pengontrol kalsium dalam aliran darah (Murray *et al*, 2012).

3. Metabolisme Kolesterol

Kolesterol merupakan konstituen membran plasma dan lipoprotein plasma. Sebagian besar kolesterol dan fosfolipid akan diabsorpsi di saluran gastrointestinalkemudian masuk kedalam kilomikron. Proses pembentukan kilomikron terjadi didalam mukosa usus, kilomikron dibentuk didalam mukosa usus dan sebagian besar tersusun atas trigliserida, sebagian lainnya tersusun atas fosfolipid (9%), kolesterol (3%), serta apoprotein B (1%). Trigliserida didalam kilomikron akan

dikeluarkan ke jaringan adiposa, sedangkan kolesterol akan disalurkan ke hati (Ganong, 2012).

Kilomikron merupakan system transport untuk lipid eksogen yang berasal dari makanan, selain eksogen terdapat system transport endogen yang berfungsi sebagai pengangkut trigliserid dan kolesterol keseluruhan tubuh, sistem transport endogen tersebut terdiri dari: *very low density lipoprotein* (VLDL), *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *intermediate density lipoprotein* (IDL).

VLDL yang telah dibentuk di hati bertugas sebagai pengangkut trigliserida yang terbentuk dari asam lemak dan karbohidrat, pengangkutan trigliserida dilakukan dari hati menuju jaringan ekstraseluler. Sebagian besar dari trigliserida akan dikeluarkan oleh kerja lipoprotein lipase, setelah pengeluaran ini VLDL akan berubah menjadi IDL.

IDL bertugas melepaskan fosfolipid dan mengambil ester kolesterol yang terbentuk dari kolesterol di HDL. Proses pengambilan ester ini dipengaruhi oleh kerja enzim plasma lesitin kolesterol asiltransferase. Penyerapan IDL dilakukan di hati, IDL yang tidak terserap akan melepaskan lebih banyak trigliserida dan protein, kemungkinan disinusoid hati, kemudian IDL akan berubah menjadi LDL. Selama perubahan tersebut sistem endogen akan kehilangan APO E, sedangkan APO 100 akan tetap tersedia. APO 100 tersebut akan dikenali oleh reseptor sebagai perantara pada proses endositosis untuk pengambilan LDL di sebagian

besar jaringan ekstraseluler dan hati, LDL menyediakan kolesterol untuk jaringan (Ganong, 2012).

4. Klasifikasi Kolesterol

Klasifikasi kadar kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, dan trigliserida menurut NCEP-ATP III (*National Education Program Adult Treatment Panel III*) adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Klasifikasi Kolesterol menurut NCEP-ATP III

Jenis	Kadar	Kategori
Kolesterol total	<200	Normal
	200 – 239	Mengkhawatirkan
	>240	Tinggi
Kolesterol LDL	<100	Optimal
	100 – 129	Sub Optimal
	130 – 159	Mengkhawatirkan
	160 – 189	Tinggi
	>190	Sangat Tinggi
Kolesterol HDL	>60	Tinggi
	41-59	Mengkhawatirkan
	<40	Rendah
Trigliserida	<150	Normal
	150 – 199	Ambang Tinggi
	200 – 499	Tinggi
	>500	Sangat Tinggi

B. Hiperkolesterolemia

1. Definisi Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia adalah kondisi saat kadar konsentrasi kolesterol dalam darah melebihi batas normal kadar yang seharusnya (Guyton & Hall, 2012). Proses kimiawi didalam tubuh dipengaruhi oleh beberapa unsu salah satunya yaitu kolesterol. kadar kolesterol yang melebihi kadar normal dapat menyebabkan aterosklerosis yang dapat berdampak pada penyakit jantung coroner (Rahayu, 2005).

Hiperkolesterolemia dapat muncul akibat dari meningkatnya konsentrasi LDL, baik karena over produksi ataupun karena penggunaannya. Selain itu, gangguan ini juga dapat disebabkan oleh rendahnya kadar kolesterol plasma atau *High Density Lipoprotein* (HDL) yang kemudian dapat berkembang menjadi gangguan jantung dan peradangan pada darah. Gangguan dari lipid yang paling utama yaitu pada peningkatan kadar kolesterol total, kadar trigliserid, kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah (Laily, 2015).

Hiperkolesterol dapat meningkat akibat pola hidup yang tidak sehat, seperti mengonsumsi makanan-makanan tinggi lemak jenuh, protein, serta makanan-makanan rendah serat dan gizi. Lemak jenuh terkandung dalam sebagian besar lemak hewani (sapi, babi, ayam, domba, dan kambing) dan minyak nabati terutama minyak kelapa dan minyak sawit (Tan & Rahardja, 2010).

Penyebab lain timbulnya hiperkolesterolemia adalah faktor keturunan. Suatu penelitian menunjukkan 1 dari 500 orang menderita hiperkolesterolemia akibat faktor tersebut. Pada gangguan ini, kadar LDL penderita 2-3 kali lipat lebih tinggi dari normal dan tak jarang pada usia muda (20-30 tahun) penderita gangguan ini telah terserang infark miokard (Tan & Rahardja, 2010).

2. Patofisiologi Hiperkolesterolemia

Lemak yang berasal dari makanan akan dirombak didalam usus menjadi asam lemak bebas, trigliserida, fosfolipid, serta kolesterol, kemudian akan diserap dalam bentuk kilomikron. Kilomikron akan dipecah, sebagian akan beredar menuju hati dan dipilah-pilah menjadi kolesterol. Sebagian kolesterol akan dibuang bersama dengan empedu, dan sebagian lain akan menyatu dengan protein tertentu dan membentuk VLDL. VLDL akan dipecah menjadi IDL, dan beberapa yang tidak dapat bertahan 2-6 jam akan berubah menjadi LDL (Guyton & Hall, 2012).

3. Terapi hiperkolesterolemia

Berikut ini merupakan tatalaksana farmakologi dan non-farmakologi bagi hiperkolesterolemia menurut Perkeni sesuai dengan NCEP-ATP III.

a. Terapi farmakologi

Beberapa golongan obat yang dapat digunakan sebagai antikolesterol adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Golongan Obat Antikolesterol

No.	Golongan obat	Mekanisme	Contoh
1.	Resin (<i>Bile acid sequestrant</i>)	Menurunkan asam empedu dan merangsang hati untuk mensintesis asam empedu dari kolesterol	Kolesteramin Kolestipol Kolesevelam
2.	Statin (HMG CoA Reduktase)	Bekerja menghambat HMG-CoA reductase menjadi mevalonate.	Simvastatin Lovastatin Pravastatin
3.	Asam fibrat	Mengurangi sintesis dari VLDL dan apolipoprotein B yang menyebabkan meningkatnya pemindahan lipoprotein kaya trigliserida dari plasma	Gemfibrozil Fenofibrat Klofibrat Etofibrat
4.	Asam nikotinat	Menurunkan sintesis hepatic VLDL, yang menyebabkan pengurangan sintesis LDL.	Niasin Vitamin B3
5.	Ezetimibe	Mengganggu absorpsi kolesterol dari membrane filii di saluran pencernaan.	Ezetrol
6.	Asam lemak omega-3	Mengurangi kolesterol, trigliserid, LDL dan VLDL serta dapat meningkatkan kolesterol HDL.	Minyak ikan

b. Terapi Non-Farmakologi

Terapi non-farmakologi untuk penderita hiperkolesterolemia, yaitu:

- 1) Mengurangi asupan lemak jenuh
- 2) mengonsumsi makanan yang dapat menurunkan kolesterol, seperti: buah, sayur, gandum, diet serat larut.
- 3) Penurunan berat badan
- 4) Meningkatkan aktivitas fisik/olahraga yang teratur.

C. Kersen (*Muntingia calabura* L.)

1. Deskripsi Tumbuhan.

Tumbuhan kersen merupakan jenis tumbuhan yang dapat tumbuh dengan baik di daerah tropis, atau disebut juga dengan tumbuhan neotropik. Tumbuhan ini banyak tersebar di negara-negara tropis seperti Indonesia, Malaysia, Thailand, Laos, dan lain-lain. Tumbuhan kersen sangat mudah tumbuh dan liar sehingga sering digunakan sebagai tumbuhan peneduh (Rosandari, 2011).

Tumbuhan kersen memiliki nama yang berbeda-beda sesuai dengan daerahnya, seperti talok, ceri, keres, dan lain-lain. Tumbuhan kersen (*Muntingia calabura* L.) berasal dari Amerika tropis (Meksiko selatan, Karibia sampai ke Peru dan Bolivia) dan banyak dibudidayakan di negara-negara hangat seperti di Benua Asia.

Tumbuhan kersen tidak memiliki perawatan yang khusus ataupun sulit serta dapat tumbuh subur di tempat yang tandus atau kekurangan air.

Tumbuhan ini toleran terhadap sifat asam dan basa, oleh karena itu tumbuhan ini sangat mudah ditemukan di sekitar lingkungan masyarakat.

Buah kersen memiliki bentuk bulat dengan diameter 1-2 cm. ketika matang buah akan berwarna jingga hingga merah, serta memiliki rasa manis sehingga banyak diolah menjadi beberapa produk seperti hiasan kue, selai, seduhan minuman seperti teh dan lain-lain (Lim, 2012).



Gambar 1. Tumbuhan Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Tumbuhan kersen termasuk kedalam jenis tumbuhan perdu, yang tingginya dapat mencapai 2-10 m dengan daun berderet dan dahan yang mejuntai. Daun tumbuhan ini berbentuk lanset dan bertekstur bulu halus pada permukaannya, pangkal daun tumpul, tepi daun bergigi, dan daun berujung runcing dengan ukuran panjang 4-14 cm dan lebar 1-4. Daging daun kersen menyerupai kertas, tulang daun berbentuk menyirip (Lim, 2012).

Mahkota bunga tumbuhan kersen berbentuk telur bundar dan berwarna putih, memiliki tangkai panjang, mahkota bertepi rata dan berkelamin 2. Benang sari berjumlah sangat banyak yaitu 10 hingga 100 helai (Kosasih *et al*, 2013).

2. Klasifikasi Tumbuhan

Berikut ini adalah klasifikasi tumbuhan kersen dalam sistematika taksonomi tumbuhan (Sari, 2012) :

Kingdom	: <i>Plantae</i> (tumbuhan)
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i> (berpembuluh)
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i> (berbiji)
Divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Sub Kelas	: <i>Dialypetalae</i>
Ordo	: <i>Malvales</i> (Culumniferae)
Famili	: <i>Elaeocarpaceae</i>
Genus	: <i>Muntingia</i>
Spesies	: <i>Muntingia calabura</i> L.

3. Kandungan dan Manfaat

Dalam ekstrak buah kersen masak, terdapat 42 senyawa folatil yang dapat teridentifikasi diantaranya adalah alkohol (44,7%), ester (26,5%), dan senyawa karbonil (23,3%) (Wong *et al*, 1996 ; Lim, 2012). Identifikasi senyawa pada buah kersen dengan ekstraksi destilasi uap menghasilkan 56 senyawa teridentifikasi, senyawa-senyawa tersebut didominasi oleh ester (31,4%), alkohol (15,9%), senyawa fenolik (11,3%), seskuiterpenoid (10,6%), dan turunan furan (8,3%) secara kuantitatif. Senyawa aroma yang teridentifikasi yaitu 2-asetil-1- pirroline (1,3%) (Lim, 2012).

Dalam penelitian Narita (2015) disebutkan bahwa flavonoid terbukti dapat memberikan pengaruh terhadap kadar kolesterol dalam darah. Flavonoid merupakan senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon, yang berfungsi sebagai pigmen tumbuhan. Fungsi lain dari flavonoid adalah sebagai perlindungan untuk struktur sel, meningkatkan efektivitas dari vitamin C, sebagai antibiotik, serta dapat juga sebagai antiinflamasi. (Shafa Noer *et al*, 2018).

Flavonoid memiliki potensi manfaat sebagai antioksidan, sebagai anti thrombosis, serta sebagai anti alergi. Telah banyak penelitian yang melaporkan kandungan kimia yang terdapat pada ekstrak daun kersen, dan senyawa yang paling banyak diisolasi adalah senyawa flavonoid (Puspita *et al*, 2016).

D. Ekstrak, Ekstraksi Dan Cairan Pelarut

1. Ekstrak

Ekstrak adalah suatu sediaan baik kering, kental ataupun cair yang dibuat dengan cara menyari suatu simplisia hewani atau nabati berdasarkan cara yang paling tepat, diluar dari pengaruh cahaya matahari (Ditjen POM, 1979). Menurut sifatnya, ekstrak dibagi menjadi 4 macam, yaitu:

- a. Ekstrak encer, yaitu sediaan ekstrak yang masih bisa dituang.
- b. Ekstrak kental, yaitu sediaan ekstrak yang memiliki kadar air sebesar 30% dan tidak dapat dituang.

- c. Ekstrak kering, yaitu sediaan ekstrak yang berbentuk serbuk yang dibuat dari ekstrak tumbuhan dengan cara penguapan dengan pelarut.
- d. Ekstrak cair, yaitu sediaan ekstrak yang mengandung simplisia nabati dan etanol sebagai bahan pengawet (Voigt, 1994).

2. Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu proses penarikan kandungan kimia yang dapat larut dari bahan simplisia sehingga berpisah dengan kandungan kimia yang tidak dapat larut dengan menggunakan pelarut cair. (Departemen Kesehatan RI, 2006). Senyawa yang dapat dipisahkan dari bahan antara lain dapat berbentuk minyak atsiri, alkaloida, flavonoida, dan lain-lain. Dengan mengetahui jenis senyawa yang dikandung simplisia serta jenis bagian dari simplisia, maka akan dapat mempermudah dalam hal pemilihan pelarutnya.

Terdapat beberapa jenis metode yang dapat digunakan untuk mengekstrak bahan alam, yaitu :

a. Maserasi

Maserasi adalah proses ekstraksi simplisia menggunakan pelarut sesuai yang dilakukan dengan beberapa kali pengadukan pada suhu ruang.

Cara ekstraksi ini yaitu dengan merendam 10 bagian simplisia dan 75 bagian cairan penyari pada wadah tertutup. Proses dari pengadukan dapat meningkatkan kecepatan ekstraksinya.

Maserasi dilakukan pada suhu kamar (27°C), sehingga tidak menimbulkan degradasi metabolit yang tidak tahan terhadap suhu panas. Beberapa kekurangan dari cara ini yaitu:

- 1) Cara ini membutuhkan waktu yang cukup lama
- 2) Ekstraksi menyeluruh dapat menghabiskan sejumlah besar volume dari pelarut, yang dapat menyebabkan hilangnya metabolit.
- 3) Kurang efisien terhadap beberapa senyawa yang tidak dapat diekstraksi pada suhu kamar (27°C)

(Departemen Kesehatan RI, 2006)

b. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi yang dilakukan dengan mengalirkan pelarut melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Proses ekstraksi ini terdiri dari tahap pengembangan dan perkolasi sebenarnya (penetasan/penampungan ekstrak) secara terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Ditjen POM, 2000).

c. Sokletasi

Sokletasi adalah cara ekstraksi yang umumnya menggunakan alat khusus dan pelarut yang selalu baru, hingga terjadi ekstraksi terus menerus dengan cairan pelarut yang relatif konstan dan terdapat pendingin balik.

Metode ini menggunakan prinsip perendaman dan pemanasan sampel yang menyebabkan dinding dan membrane sel pecah, sehingga metabolit sekunder dalam sitoplasma akan larut dalam pelarut organik. Kemudian larutan akan menguap dan melewati pendingin yang menyebabkan terjadinya pengembunan, kumpulan air dari embun tersebut akan melewati sirkulasi pada sebuah pipa, sirkulasi inilah yang akan menghasilkan ekstrak yang baik (Departemen Kesehatan RI, 2006).

d. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetic, yaitu dengan melakukan pengadukan secara kontinu. Temperatur yang digunakan pada acara ini lebih tinggi dari pada suhu kamar, yaitu umumnya adalah 40-50°C (Departemen Kesehatan RI, 2006).

e. Refluks

Refluks adalah cara ekstraksi menggunakan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu, serta dengan jumlah pelarut yang relative konstan. Bahan yang akan diekstraksi direndam dengan cairan penyari didalam alat.

Alat ini berbentuk labu alas bulat dilengkapi dengan alat pendingin tegak. Ekstraksi ini biasanya dilakukan pengulangan pada residu pertama sampai 3-5 kali hingga menjadi ekstraksi sempurna (Ditjen POM, 2000).

f. Infusa

Infus adalah teknik ekstraksi menggunakan pelarut air pada suhu pemanas air (bejana infus tercelup dalam air penangas mendidih), temperatur terukur (96-98°C) selama waktu tertentu umumnya 15-20 menit (Kementrian Kesehatan RI, 2006).

g. Dekok

Metode ekstraksi ini serupa dengan metode infus, namun dengan estimasi waktu yang lebih lama pada temperatur titik didih air (Kementrian Kesehatan, 2006).

h. Destilasi uap

Metode ini adalah cara ekstraksi yang digunakan untuk senyawa menguap (minyak atsiri) dengan uap air berdasarkan tekanan parsial (Ditjen POM, 2000).

3. Cairan Pelarut

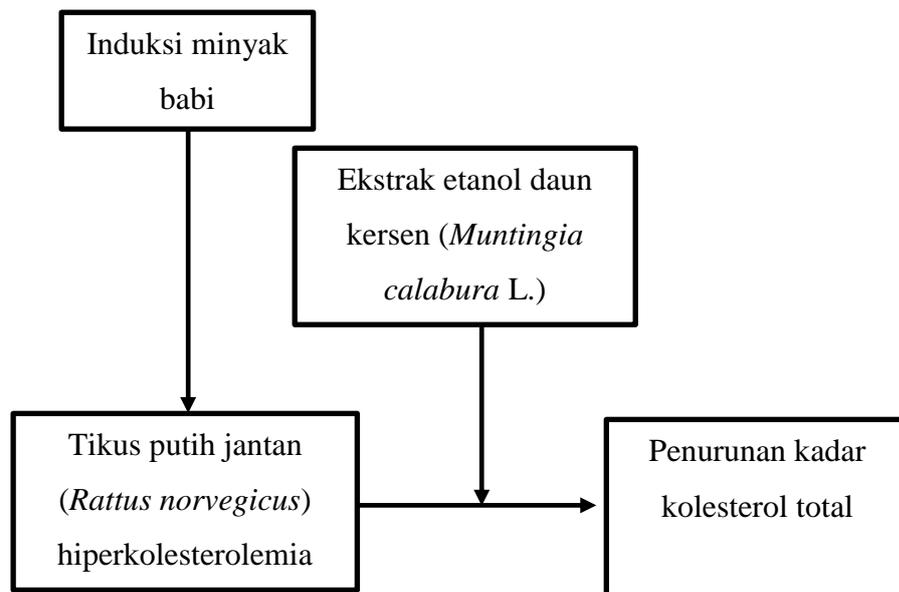
Cairan pelarut yang aman digunakan menurut ketentuan Farmakope Indonesia adalah air, etanol, etanol-air, atau eter. Pemilihan cairan pelarut yang baik perlu mempertimbangkan beberapa faktor, yaitu :

- a. Selektivitas
- b. Kemudahan proses dan kerja dengan cairan pelarut tersebut.
- c. Ekonomis
- d. Ramah lingkungan
- e. Keamanan

Etanol merupakan pelarut yang paling sering digunakan, beberapa pertimbangan penggunaan etanol antara lain adalah etanol lebih selektif, sukar ditumbuhi mikroba pada etanol 20% keatas, netral, tidak beracun, tingkat absorpsi yang baik, panas yang dibutuhkan untuk pemekatan lebih sedikit, dan etanol dapat bercampur dengan air dengan segala perbandingan (Kementrian Kesehatan, 2000).

Etanol memiliki titik didih rendah sehingga mudah menguap, maka dari itu hanya sedikit dari jumlah etanol yang akan tertinggal didalam ekstrak.

E. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

F. Hipotesis

1. Pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) pada Tikus (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia dapat menurunkan kadar kolesterol total.
2. Pemberian dosis ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) pada Tikus (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia sebesar 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB efektif menurunkan kadar kolesterol total.