

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia, dengan perkiraan di tahun 2016 sekitar 17,9 juta orang meninggal, dan di antaranya 85 % disebabkan oleh serangan jantung serta stroke. *American Heart Association* (AHA) 2016, baru-baru ini melaporkan bahwa 15,5 juta orang berusia ≥ 20 tahun di USA menderita penyakit jantung koroner (PJK) (Mozaffarian *et al.*, 2016). Menurut, Riset Kesehatan Dasar Indonesia pada tahun 2018 dimana 1,5% dari setiap 1.000 penduduk Indonesia, menderita penyakit jantung koroner dengan kadar kolesterol darah sebagai salah satu faktor penyebabnya (Hamna Vonny Lasanuddin *et al.*, 2022; Tjong *et al.*, 2021). Kadar kolesterol yang tidak normal akan meningkatkan risiko pembentukan plak aterosklerosis pada pembuluh darah. Kolesterol secara sederhana adalah komponen lemak dalam darah yang terdiri dari HDL (*High Density Lipoprotein*) dan LDL (*Low Density Lipoprotein*). LDL yang teroksidasi mampu mengubah sel-sel makrofag (sejenis sel darah putih yang beredar di dalam darah) menjadi sel busa (*foam cell*) akibatnya akan membentuk gumpalan yang semakin lama semakin membesar, dan hasil akhirnya berupa penyempitan pembuluh darah (Singh *et al.*, 2014). Aterosklerosis menjadi penyebab kematian utama di Amerika Serikat, meski prevalensinya sudah mengalami penurunan 33% karena kemajuan teknologi kedokteran serta pengobatan. Sementara pada negara berkembang seperti Asia Tenggara terlihat peningkatan penyakit jantung akibat aterosklerosis. Menurut statistik, aterosklerosis menyebabkan 125.000 kematian dan 500.000 kasus baru di Indonesia setiap tahunnya (Putri *et al.*, 2023).

Radikal bebas mempunyai peran penting dalam perkembangan plak ateromatosa. Dengan asumsi LDL dioksidasi oleh radikal bebas, akan lebih mudah bagi LDL untuk menempel pada dinding bagian dalam saluran dan kemudian menjadi plak. Hal ini juga dapat dilakukan melalui mekanisme penghancuran

dinding pembuluh darah yang dilakukan oleh radikal bebas, sehingga memudahkan pembentukan plak. Jadi cara utama untuk mencegah aterosklerosis adalah dengan mengurangi kolesterol (Kattoor *et al.*, 2017). Kemajuan terkini dalam ilmu biologi molekuler telah mengarah pada munculnya oksidan dan anti oksidan. Dalam kondisi normal terjadi keselarasan antara oksidan dan anti oksidan dalam tubuh. Beberapa penelitian yang dilakukan saat ini menunjukkan bahwa penyebab timbulnya penyakit adalah stress oksidatif, yang terjadi karena peningkatan radikal bebas sehingga kemampuan pertahanan tubuh melalui sistem kekebalan sel menurun. Keadaan saat ini dipengaruhi oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS merupakan oksidan yang tinggi, sepenuhnya tidak stabil sehingga bereaksi secara efektif dengan partikel yang berbeda. ROS terjadi baik secara endogen maupun eksogen, melalui aktivitas metabolisme normal, aktivitas gaya hidup, dan pola makan (Malekmohammad *et al.*, 2019; Salvayre *et al.*, 2016).

Antioksidan adalah agen pertahanan yang menonaktifkan ROS sehingga dapat secara signifikan mencegah kerusakan oksidatif. Antioksidan secara alami yang biasanya ditemukan di sel manusia (endogen) antara lain *Superoxide Dismutase* (SOD), *Catalase* (CAT) dan *Glutathione Peroxidase* (GPx). *Glutathione peroksidase* adalah antioksidan endogen yang berperan dalam perlindungan terhadap peroksidasi lipid. Dalam keadaan stres oksidatif, produksi glutathioneperoksidase akan meningkat. Selain antioksidan tersebut, sumber antioksidan eksogen berasal dari makanan sehari-hari juga diharapkan dapat membatasi stress oksidatif, seperti vitamin (asam askorbat, vitamin E, beta-karoten), dan senyawa fitokimia (karotenoid, isoflavon, saponin, polifenol).

Antioksidan yang bermanfaat untuk menurunkan kolesterol serta dapat menghentikan kerja enzim lipase pankreas adalah alkaloid. Selain alkaloid ternyata saponin dapat membantu menurunkan kolesterol dan mencegah pembentukan lemak di pembuluh darah. Selain itu, tanin dapat mengurangi penyerapan lemak melalui interaksi dengan sel epitel usus dan protein mukosa. Untuk menurunkan kadar kolesterol, saponin juga dapat mengikat kolesterol dengan asam empedu. Menurut sejumlah penelitian, flavonoid mampu bekerja dengan enzim HMG-CoA dengan cara menghambat reduktase. Hal ini mengakibatkan penurunan konversi

HMG-CoA menjadi mevalonat, yang pada gilirannya mengurangi sintesis kolesterol dan menurunkan resiko pertumbuhan aterosklerosis (Wijaya *et al.*, 2018).

Aterosklerosis adalah multifaktorial, progresif, inflamasi penyakit, yang melibatkan interaksi antara serum lipoprotein dan sel dinding arteri (Pant *et al.*, 2014; Pothineni *et al.*, 2017; Rosenblat *et al.*, 2015). Ketika terdapat terlalu banyak radikal bebas (stres oksidatif), sel-sel endotel di arteri rusak, yang mengarah pada pembentukan LDL teroksidasi, yang merupakan tahap pertama dari aterosklerosis. Subendotel menerima LDL teroksidasi bersama dengan sel monosit. Konversi monosit menjadi makrofag, yang memfagosit LDL teroksidasi, menyebabkan penumpukan sel busa di dinding arteri darah. Selain itu, makrofag merangsang pertumbuhan sel otot polos di arteri darah, menyebabkan perkembangan plak dan penyempitan pembuluh darah (Daniati, 2018).

Terdapat berbagai usaha untuk mengendalikan aterosklerosis yaitu dengan mengatasi hiperlipidemia. AHA merekomendasikan obat golongan statin untuk menurunkan profil lipid dengan maksud untuk menekan aktivitas aterogenik (Dwinanda *et al.*, 2019). Obat anti hiperlipidemia perlu diminum dalam jangka waktu yang lama, mahal, dan mungkin menimbulkan efek samping yang tidak menyenangkan. Masyarakat Indonesia telah lama mengetahui pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional. Dengan konsep kembali ke alam muncul kecenderungan peningkatan pemanfaatan tumbuhan sebagai obat dalam upaya pengobatan penyakit secara alami dan mencapai kesehatan yang optimal. Selain lebih murah dibandingkan obat kimia, efek sampingnya juga jauh lebih kecil kemungkinannya. Berdasarkan penjelasan diatas maka diperlukan obat alternatif untuk mengatasinya, salah satunya yang dapat digunakan adalah *Papilery juice*.

Papilery juice merupakan minuman sehat kombinasi sayuran dan buah yaitu pakcoy, nanas, dan seledri. Menurut penelitian, sawi pakcoy (*Brassica chinensis L.*) dapat mencegah hipertensi, penyakit jantung, dan menurunkan kejadian beberapa jenis kanker (Barokah *et al.*, 2017). *Myricetin* merupakan senyawa flavonoid dalam nanas mengubah penyerapan hati, sekresi trigliserida, dan pemrosesan lipoprotein plasma untuk meningkatkan profil lipid (Putri *et al.*, 2013). Selain itu, nanas memiliki enzim tertentu yang disebut bromelin. (Dwinanda *et al.*, 2019). Enzim

bromelin dalam nanas terbukti dapat menangkal radikal bebas di dalam tubuh (Nuraeni *et al.*, 2021). Dalam seledri, fitosterol bermanfaat untuk menurunkan kolesterol. Selain itu, fitosterol bermanfaat dalam mengurangi penyakit jantung termasuk aterosklerosis (Dwinanda *et al.*, 2019). Berdasarkan hal ini, peneliti ingin mengetahui apakah *papilery juice* memiliki kemampuan untuk mencegah perkembangan sel busa pada mencit (*Mus musculus*) yang diberi diet aterogenik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan rumusan masalah yakni apakah *papilery juice* yang terdiri dari pakcoy (*Brassica chinensis* L.), nanas (*Ananas comosus* L. merr) dan seledri (*Apium graveolens* L.) memiliki potensi sebagai anti *Atherosclerosis* terhadap pembentukan *foam cell* pada mencit (*Mus musculus*) dengan diet aterogenik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Adapun tujuan dari dilaksanakannya penelitian ini adalah untuk menjawab rumusan masalah yakni pencegahan terhadap penyakit pembuluh darah dan jantung akibat hiperkolesterolemia kombinasi pakcoy (*Brassica chinensis* L.), nanas (*Ananas comosus* L. merr) dan seledri (*Apium graveolens* L.) memiliki potensi sebagai anti *Atherosclerosis* terhadap pembentukan *foam cell* pada mencit (*Mus musculus*) dengan diet aterogenik.

1.3.2 Tujuan khusus

Mengetahui potensi minuman sehat *papilery juice* yang terdiri dari pakcoy (*Brassica chinensis* L.), nanas (*Ananas comosus* L. merr) dan seledri (*Apium graveolens* L.) sebagai anti *Atherosclerosis* terhadap pembentukan *foam cell* pada mencit (*Mus musculus*) dengan diet aterogenik.

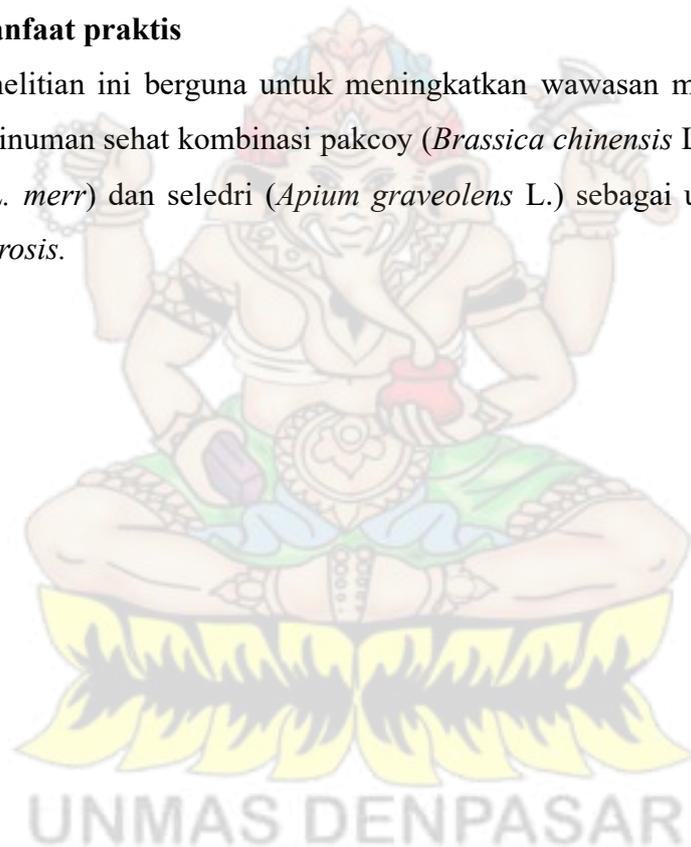
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Secara teoritis, penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai sumber untuk memperluas pengetahuan di bidang farmasi khususnya farmakologi dan bahan alam mengenai potensi anti *Atherosclerosis papilery juice* terhadap pembentukan *foam cell* pada mencit (*Mus musculus*) dengan diet aterogenik.

1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini berguna untuk meningkatkan wawasan masyarakat tentang manfaat minuman sehat kombinasi pakcoy (*Brassica chinensis* L.), nanas (*Ananas comosus* L. merr) dan seledri (*Apium graveolens* L.) sebagai upaya pencegahan *Atherosclerosis*.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pakcoy (*Brassica chinensis* L.)

Salah satu anggota famili *Cruciferae* dan termasuk dalam genus yang sama dengan sawi/caisim adalah tanaman pakcoy. Pakcoy adalah salah satu varietas dari tanaman sawi yang dipakai daunnya untuk dijadikan sayuran. Pakcoy berasal dari benua Asia yaitu berasal dari Tiongkok dan Asia Timur.

2.1.1 Klasifikasi tanaman pakcoy

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Rhoadales (Brassicales)
Famili : Brassicaceae
Genus : *Brassica*
Spesies : *Brassica chinensis* L.

Sawi pakcoy adalah sayuran yang sangat digemari masyarakat yaitu mulai dari anak-anak sampai dengan orang tua, karena sawi pakcoy memiliki banyak kandungan protein, lemak, karbohidrat, Ca, P, Fe, vitamin A, B, C, E dan K yang sangat baik untuk kesehatan. Kandungan gizi sawi pakcoy sangat baik terutama untuk ibu hamil karena dapat bermanfaat untuk menghilangkan anemia. Selain itu sawi pakcoy dapat mencegah hipertensi, penyakit jantung, dan menekan resiko berbagai jenis kanker (Pracaya & Kartika, 2016).

2.1.2 Morfologi pakcoy (*Brassica chinensis* L.)

Morfologi pakcoy yang digunakan dalam penelitian ini dapat dilihat pada gambar 2.1 sebagai berikut :



Sumber : Dokumentasi Pribadi (2023, Gambar 2.1)

Gambar 2.1: Pakcoy

Menurut Setyaningrum dan Saparinto, Pakcoy (*Brassica chinensis* L) memiliki jenis akar tunggang dengan cabang akar berbentuk bulat panjang yang menyebar ke segala arah pada kedalaman antara 30-50 cm. Batang pendek dan beruas-ruas, sehingga nyaris tidak kelihatan. Batang ini berfungsi sebagai penyusun dan penopang daun. Pakcoy mempunyai daun yang halus, tidak berbulu dan tidak membentuk krop. Tangkai daunnya lebar dan kuat, tulang daun dan daunnya menyerupai dengan sawi hijau, tetapi daunnya lebih tebal dibandingkan dengan sawi hijau (Barokah *et al.*, 2017). Struktur bunga tanaman sawi tersusun dalam tangkai bunga yang panjang serta bercabang banyak. Tiap kuntum bunga terdiri atas masing-masing empat helai daun kelopak, daun mahkota, benang sari, dan satu buah putik yang berongga dua. Penyerbukan bunga tanaman ini dapat berlangsung dengan bantuan serangga maupun oleh manusia (Sunarjono, 2013).

2.1.3 Kandungan pakcoy (*Brassica chinensis* L)

Kandungan tanaman pakcoy (*Brassica chinensis* L) yaitu 93% air, 3% karbohidrat, 1,7% protein, 0,7% serat, dan 0,8% abu. Pakcoy adalah sumber dari vitamin dan mineral seperti β -karoten, vitamin C, Ca, P, dan Fe. Didalam sawi pakcoy memiliki kandungan β - karoten dalam jumlah tinggi, vitamin C, vitamin B, zat besi, kalsium dan fosfor. Kandungan pada sawi pakcoy seperti β -karoten, vitamin C dan vitamin E merupakan antioksidan yang berfungsi untuk mencegah timbulnya penyakit oleh radikal bebas (Utomo *et al.*, 2016). Sawi pakcoy bermanfaat bagi kesehatan karena memiliki kandungan senyawa metabolit

sekunder, seperti alkaloid, flavonoid dan steroid (Zulaini *et al.*, 2022). Antioksidan menurunkan kolesterol melalui pengurangan HMG-CoA dan meningkatkan kadar HDL (Andriani *et al.*, 2023). Flavonoid mempunyai manfaat yang tinggi bagi kesehatan jika dikonsumsi secara teratur. Bantuan dalam kesehatan vaskular dihasilkan dari aktivitas biologisnya sebagai antioksidan lantaran perlawanan terhadap stres oksidatif menurunkan resiko pertumbuhan aterosklerosis (Grijalva-guiza *et al.*, 2021).

2.2 Nanas (*Ananas comosus* L. merr)

Adapun nanas yang digunakan dalam penelitian ini dapat dilihat pada gambar 2.2 sebagai berikut :



Sumber : Dokumentasi Pribadi (2023, Gambar 2.2)

Gambar 2.2: Nanas

Famili *bromiliaceae* termasuk nanas yang biasa dikenal dengan nama *Ananas comosus* (L.) Merr berasal dari Amerika Selatan sebelum menyebar ke belahan dunia lain, termasuk Indonesia. Hanya daerah tropis dan subtropis yang cocok untuk tumbuhnya nanas. Empat golongan varietas nanas yang beredar di pasaran adalah golongan Spanish, Queen, Abacaxi, dan Smooth Cayenne. Flavonoid yang merupakan zat polifenol ditemukan dalam nanas. Flavonoid dapat meningkatkan profil lipid dengan mencegah penyerapan lemak. Flavonoid juga dikenal sebagai antihistamin, antikanker, dan zat kardioprotektif selain sebagai antidislipidemia. Flavonoid terdiri dari *myricetin*, *kaempferol*, *luteolin*, *apigenin* dan *quercetin*. *Myricetin* pada buah nanas dapat memperbaiki profil lipid dengan cara merubah penyerapan hati, sekresi trigliserida, dan pengolahan lipoprotein plasma. Selain

myricetin, polifenol pada buah nanas dapat meningkatkan kadar HDL dengan mekanisme kerja meningkatkan enzim *Paraoxanase* yang dapat meningkatkan aktivitas HDL. Kandungan lainnya yang di telaah dapat memperbaiki profil lipid yaitu vitamin C dan niasin. Vitamin C, memperbaiki profil lipid dengan membentuk cairan empedu melalui eksresi kolesterol ekstra hepatic. Sedangkan niasin, pada dosis tinggi dapat menurunkan kolesterol dan asam lemak bebas dalam darah. Niasin terkenal untuk pengobatan dislipidemia. Niasin akan mencegah transport lemak ke hati sehingga akan mengurangi sintesis trigliserida (Sanggih *et al.*, 2019). Selain itu, nanas memiliki nutrisi lain termasuk gula, asam malat dan sitrat, vitamin B dan A, serta enzim unik bromelain (Dwinanda *et al.*, 2019). Enzim bromelain dalam nanas teruji dan terbukti dapat menangkal radikal bebas di dalam tubuh. Bromelain dikenal sebagai anti inflamasi dengan cara menurunkan sel T-Limfosit CD5 dan CD8. Sehingga menambah efektivitasnya sebagai terapi *Atherosclerosis* (Nuraeni *et al.*, 2021).

2.3 Seledri (*Apium graveolens* L.)

Carolus Linnaeus menerbitkan deskripsi pertama seledri (*Apium graveolens* L.) di *Species Plantarum*. Disebut saladri dalam bahasa Sunda dan seledri dalam bahasa Jawa. Seledri (*Apium graveolens* L.) yang berasal dari Eropa Selatan tetapi saat ini tumbuh subur di seluruh dunia. Seledri (*Apium Graveolens* L), sayuran untuk konsumsi manusia yang awalnya disebutkan oleh orang Yunani, menjadi terkenal pada abad pertengahan karena penggunaannya dalam aromaterapi dan pengobatan konvensional karena manfaat kesehatannya yang sangat baik. Tanaman seledri mempunyai manfaat pengobatan sebagai anti hiperkolestroemia (*Apium graveolens* L.) (Dwinanda *et al.*, 2019).

2.3.1 Klasifikasi seledri (*Apium graveolens* L.)

Seledri (*Apium Graveolens* L.) yang digunakan yaitu, seledri daun (*Apium Graveolens* L. Van. Scalinum Alef). Seledri daun umumnya merupakan jenis seledri yang paling banyak tumbuh di Indonesia (Sunarjono, 2013). Menurut Putra

(2015:249), seledri (*Apium graveolens L.*) secara ilmiah diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Apiales
Famili	: Apiaceae
Genus	: <i>Apium</i>
Spesies	: <i>Apiumgraveolens L</i>

2.3.2 Morfologi tanaman seledri (*Apium graveolens L.*)

Morfologi seledri yang digunakan dalam penelitian ini dapat dilihat pada gambar 2.3 sebagai berikut :



Sumber : Dokumentasi Pribadi (2023, Gambar 2.3)

Gambar 2.3: Seledri

Seledri (*Apium Graveolens L.*) berasal dari Eropa Selatan yang dapat tumbuh di ladang, perkarangan rumah, pinggir jalan dan tanah berpasir. Tanaman seledri banyak ditanam orang untuk digunakan daun, akar, dan buahnya. Seledri merupakan terna kecil, tumbuh dengan ketinggian sekitar 1 meter. Daun tersusun majemuk dengan tangkai panjang. Batangnya biasanya sangat pendek. Pada kelompok budidaya tertentu membesar membentuk umbi, yang juga dapat

dikonsumsi. Bunganya tersusun majemuk berkarang, khas *Aplaceae*. Buah kecil-kecil berwarna coklat gelap (Dwinanda *et al.*, 2019).

2.3.3 Kandungan tanaman seledri (*Apium graveolens* L.)

Seledri mengandung fitosterol yang merupakan zat fitokimia yang bermanfaat untuk menurunkan kolesterol. Fitosterol juga membantu mengurangi aterosklerosis dan penyakit jantung lainnya. Flavonoid dalam seledri jika dikonsumsi secara rutin dapat membantu melindungi tubuh dari penyakit jantung dan sejumlah penyakit kronis lainnya. Flavonoid juga dapat mengurangi dampak radikal bebas pada tubuh (Dwinanda *et al.*, 2019). Antioksidan merupakan tanaman yang dapat melindungi tubuh dari aterosklerosis. Flavonoid yang ditemukan dalam *Apium graveolens* berfungsi sebagai agen anti-inflamasi dan antioksidan, memperbaiki kerusakan akibat stres oksidatif. Sebagai antioksidan, polifenol telah diketahui dapat mengurangi kadar kolesterol total dan menghambat perkembangan *Atherosclerosis* (Harsa *et al.*, 2022).

2.4 Uraian Hewan Coba

2.4.1 Klasifikasi hewan coba

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini berjenis mencit (*Mus musculus*). Adapun keterangan spesies yang digunakan yaitu sebagai berikut :

Kerajaan	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia
Subkelas	: Theria
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

(Rejeki *et al.*, 2018)

2.4.2 Karakteristik hewan coba

Mencit sering digunakan sebagai hewan percobaan. Mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan pengerat yang mempunyai tingkat reproduksi tinggi, mudah dipelihara dalam jumlah besar, mempunyai variasi genetik yang luas, serta mempunyai ciri-ciri anatomi, biokimia, dan fisiologi yang sudah diketahui dengan baik (Rejeki *et al.*, 2018). Data biologi mencit dapat dilihat pada table 2.1 sebagai berikut :

Tabel 2.1. Data Biologis Mencit (*Mus musculus*)

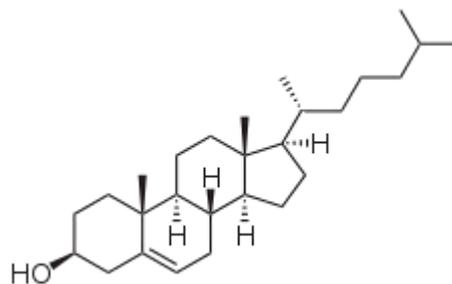
Kriteria	Nilai
Lama hidup	1-2 tahun atau 1-3 tahun
Lama produksi ekonomis	9 bulan
Lama kehamilan	19-21 hari
Umur dewasa	35 hari
Berat dewasa	20-40 gram jantan, 18-35 gram betina
Suhu	35-39 ⁰ C
Volume darah	76-80 ml/kg/BB

Sumber : Sulaksono, Center For Research and Development of Disease Control, NIHRD, 2017.

2.5 Uraian Kolesterol

2.5.1 Kolesterol

Kolesterol adalah salah satu jenis lipid utama yang terkandung dalam plasma dan berperan penting dalam penyatuan lapisan sel, bahan kimia steroid, dan asam empedu. Normalnya, tubuh manusia membutuhkan kolesterol. Kolesterol tidak sepenuhnya berbahaya bagi tubuh, karena kolesterol merupakan komponen penting tubuh untuk mengatur proses metabolisme dalam tubuh, namun kadar kolesterol yang tinggi dapat menyebabkan aterosklerosis yang pada akhirnya akan berdampak pada penyakit jantung (Rumtal *et al.*, 2019). Struktur kolesterol dapat dilihat pada gambar 2.4 sebagai berikut :



Sumber : (Djajanti *et al.*, 2020) (2020, Gambar 2.4)

Gambar 2.4: Struktur Kolesterol

Tubuh memproduksi kolesterol berupa lipid kekuningan, terutama di hati. Tubuh membutuhkan kolesterol untuk memproduksi garam empedu, yang membantu penyerapan lemak oleh usus, adrenokortikosteroid yang penting untuk menjaga keseimbangan garam dan metabolisme dalam tubuh, hormon seks, yang penting untuk perkembangan, dan vitamin D. Sekitar 80% kolesterol dalam tubuh diproduksi oleh hati. Sisanya diperoleh dengan mengonsumsi produk hewani. Selain sejumlah besar kolesterol yang dibuat di sel-sel tubuh setiap hari (dikenal sebagai kolesterol endogen), sejumlah besar kolesterol juga diserap melalui sistem pencernaan setiap hari (dikenal sebagai kolesterol eksogen). Hati terutama memproduksi semua kolesterol endogen yang terlihat pada lipoprotein plasma, namun semua sel tubuh lainnya juga memproduksi sejumlah kolesterol (Djajanti *et al.*, 2020).

Sel darah merah, membran sel, dan otot semuanya mengandung kolesterol. Jika 30% kolesterol dalam bentuk bebas dan 70% kolesterol teresterifikasi (bergabung dengan asam lemak). Meskipun kolesterol merupakan lipid yang diperlukan, terlalu banyak kolesterol dalam darah dapat membahayakan kesehatan. Hiperkolesterolemia didahului oleh kondisi ini. Infark miokard akut, penyakit jantung koroner, gagal jantung, hipertensi, dan stroke merupakan penyakit kardiovaskular yang berhubungan erat dengan hiperkolesterolemia karena memicu aterosklerosis. Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab utama kematian pada usia produktif. Di Indonesia, penyakit kardiovaskular khususnya penyakit jantung koroner dan stroke merupakan masalah karena pada tahun 2030,

diperkirakan 23,3 juta orang akan meninggal karena kedua penyakit tersebut. (Ulfiah *et al.*, 2020).

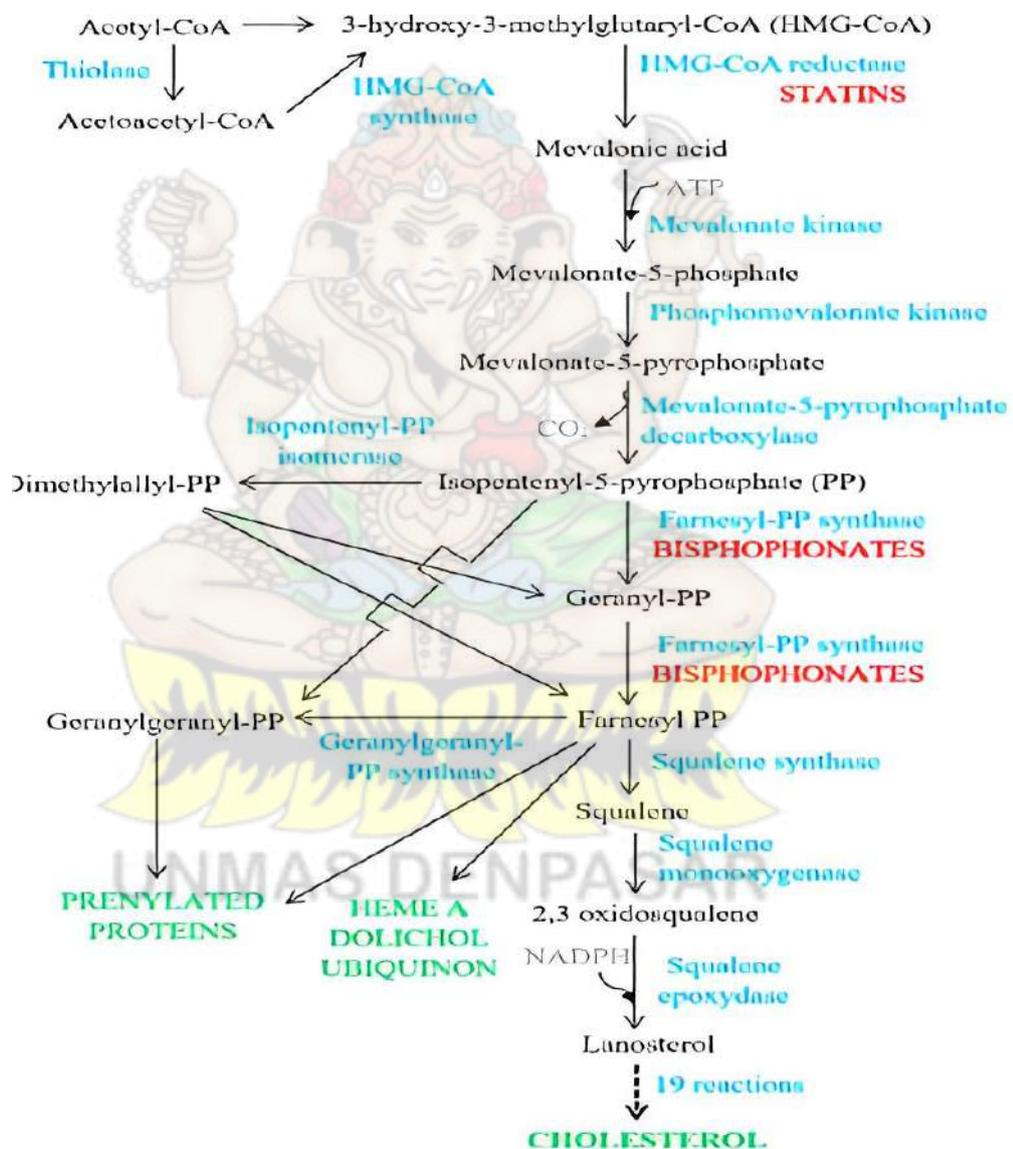
2.5.2 Lipoprotein

Lemak tidak larut dalam air, maka lemak juga tidak akan larut dalam plasma darah. Lipoprotein berguna karena mereka mengangkut lipid dari plasma ke jaringan dimana mereka dibutuhkan sebagai sumber energi dan sebagai bagian dari membran sel. Kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *High Density Lipoprotein* (HDL) adalah empat kategori utama lipoprotein. Setiap jenis lipoprotein memiliki banyak manfaat dan dibersihkan oleh tubuh melalui berbagai proses. Peningkatan jumlah lipid non-HDL, seperti *Low Density Lipoprotein*, dapat berkontribusi terhadap aterosclerosis dengan menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah. Selain perannya sebagai lipoprotein dalam menyeimbangkan kadar LDL yang berlebihan, HDL memiliki tujuan lain. Dengan mengembalikan kelebihan LDL ke hati untuk dihancurkan, HDL memiliki kemampuan untuk mengatur kadar LDL. Untuk menghindari penyakit jantung koroner akibat berkembangnya plak aterosklerotik di arteri koroner, penting untuk mengontrol jumlah LDL dan HDL. Perubahan rasio LDL terhadap HDL berperan penting dalam patogenesis penyakit jantung koroner (PJK) (Meidayanti, 2020).

2.5.3 Biosintesis kolesterol

Prekursor utama dalam produksi kolesterol adalah asetil KoA. Glikolisis dan oksidasi asam lemak adalah mekanisme yang menghasilkan asetil KoA. Dalam tubuh manusia, kolesterol berfungsi sebagai prekursor vitamin D, garam empedu, dan hormon adrenal. Selain itu, kolesterol merupakan salah satu komponen membran sel sehingga keberadaannya di dalam tubuh menjadi penting. Namun, risiko kesehatan dapat diakibatkan oleh tingkat yang terlalu tinggi. Tubuh mensintesis kolesterol endogenik yang diperoleh dari konsumsi makanan sehari-hari (eksogen). Lima tahap produksi kolesterol adalah sebagai berikut: (a)

Mevalonat dibuat dari asetil-KoA. (b) Mevalonat diubah menjadi unit isoprenoid dengan melepaskan CO₂. (c) *Squalene* kimia antara terbentuk ketika enam unit isoprenoid mengembun. (d) *Squalene* mengalami siklisasi, menghasilkan molekul steroid induk lanosterol. (e) Setelah melalui sejumlah langkah selanjutnya, termasuk pelepasan tiga gugus metil, kolesterol terbentuk dari lanosterol (Murray, 2014). Proses biosintesis kolesterol dapat dilihat pada gambar 2.5 sebagai berikut :



Sumber : Murray, dkk (2014, Gambar 2.5)

Gambar 2.5: Proses Biosintesis Kolesterol

membatasi lumen arteri serta membatasi aliran darah ke otot jantung, merupakan penyebab utama penyakit jantung koroner (Maulida *et al.*, 2018).

2.5.5 Pembentukan *foam cell*

Pembentukan sel busa (*foam cell*) adalah salah satu tahapan awal terjadinya *Atherosclerosis*. Dimana melalui *scavenger receptors* oxLDL diambil oleh makrofag. Lipid kemudian terakumulasi pada celah intraseluler dan membentuk *foam cell*. Akumulasi *foam cell* tersebut menjadi proses awal dalam aterosklerosis (Sanggih *et al.*, 2019).

2.5.6 Atherogenesis

Lipoprotein plasma dan lapisan luar membran sel keduanya mengandung kolesterol, yang tersedia dalam bentuk kolesterol bebas dan ester kolesterol. Salah satu lipoprotein tersebut bersifat aterogenik (mudah melekat pada pembuluh darah), terutama LDL. Peradangan dan kelebihan sel darah putih di lapisan endotel disebabkan oleh terlalu banyak OxLDL di subendotel pembuluh darah. Ketika lebih banyak sel darah putih ditarik ke lokasi lesi sebagai akibat dari produksi lebih banyak mediator inflamasi, oxLDL sekali lagi terpicu. Monosit yang menyerang berubah menjadi makrofag, yang kemudian mengubah LDL menjadi sel busa. Di dalam pembuluh darah, sel busa akan menumpuk, menimbulkan plak, menyempitkan lumen, dan menghasilkan aterosklerosis, yang pada akhirnya akan menyebabkan penyakit jantung koroner (Sanggih *et al.*, 2019).

2.6 Aorta

Pembuluh darah terbesar atau disebut aorta merupakan pembuluh darah yang berhubungan dengan sistem sirkulasi, yang keluar dari jantung dan berperan membawa darah jantung yang berisi oksigen ke pembuluh arteri. Aorta memiliki percabangan yang terdiri dari beberapa pembuluh darah arteri berukuran kecil yang membawa darah dari percabangan aorta menuju ke seluruh tubuh, kecuali arteri paru-paru yang berfungsi sebaliknya (Firdaus, 2017). Dalam keadaan

hiperkolesterol aorta merupakan pembuluh darah pertama yang mengalami kerusakan. Aorta secara anatomu berada pada bagian atas ventrikel yang memiliki diameter 3, dan setelah naik (*ascending*) pada jarak yang pendek, aorta melengkung (*arch*) lebelakang dan ke sisi kiri, berada tepat pada pangkal paru-paru kiri, kemudian turun (*descending*) dalam torax pada sisi kiri kolumna vertebratis, masuk dalam rongga abdomen melewati hiatus diafragmatikus, dan berakhir dengan diameter berkurang 1,75 cm. Pembuluh darah aorta memiliki tiga lapisan utama yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia, Sel-sel endotel yang terdapat dalam tunika intima merupakan satu-satunya bagian dinding pembuluh yang berhubungan langsung dengan darah. Endotel pada tunika intima memiliki reseptor untuk LDL dan permeabilitasnya selektif sehingga bagian endotel juga berfungsi sebagai sawar, akibat adanya reseptor LDL pada endotel tunika intima lesi aterosklerotik dapat terbentuk dalam tunika intima. Endotel juga dapat mensekresi oksida nitrat yang bersifat vasodilator dan endotel juga dapat berinteraksi dengan monosit, trombosit, makrofag, limfosit T dan sel-sel otot polos melalui sitokin-sitokin dan faktor pertumbuhan. Endotel juga menyebabkan efek nontrombogenik oleh lapisan heparin dan sekresi PGI₂ (Prostaglandin) yang merupakan vasodilator dan inhibitor agregasi trombosit pada permukaan lapisan permukaan tunika intima (Treuting et al., 2015).

2.7 Mekanisme Radikal Bebas Menyerang Kolesterol

Radikal bebas dapat meningkatkan kadar kolesterol total dalam darah karena peroksidasi lemak. Radikal bebas yang mempengaruhi lipid adalah radikal hidroksil (OH) dan hidroperoksil (HO₂) (Garg *et al.*, 2014). Peroksidasi lemak dimulai pada tahap awal, yaitu lemak tertentu yang secara efektif bereaksi dengan partikel oksigen (O) pada radikal bebas untuk membentuk radikal peroksi lemak. Kemudian, tahap propagasi yaitu radikal peroksi akan merespons dengan partikel hidrogen (H) untuk membentuk radikal peroksi lemak dan hidroperoksida lemak (Chaudhary *et al.*, 2017). Radikal peroksi lemak akan segera memasuki tahap propagasi dan mengulanginya secara konsisten sehingga kadar kolesterol total meningkat. Radikal bebas dapat ditekan dengan antioksidan dengan cara atom

hidrogen (H) pada antioksidan berikatan dengan radikal bebas sehingga menjadi struktur yang lebih stabil (H₂O), dengan cara ini antioksidan menghentikan cara paling umum dalam membentuk radikal peroksi lemak dan hidroperoksi lemak pada tahap awal peroksidasi lemak (Adhitama *et al.*, 2023; Karita *et al.*, 2022).

Karena kurangnya pertahanan antioksidan dan pengoperasian reseptor LDL yang tidak tepat, kadar kolesterol LDL yang tidak normal dalam darah meningkatkan pembentukan ROS. Reseptor LDL merupakan protein mosaik yang bekerja dengan kolesterol LDL yang tidak normal. Reseptor LDL yang terdapat di sel hati mampu menghilangkan 70% LDL dari sirkulasi. Ketika radikal bebas menyerang kolesterol LDL, dihasilkan LDL yang tidak normal sehingga sulit dikenali oleh reseptor LDL hati, sehingga mengganggu perkembangan reseptor LDL dan menyebabkan kadar kolesterol meningkat di atas normal. Reseptor penyapu makrofag akan menelan LDL yang abnormal atau melimpah. Kadar kolesterol bebas yang tinggi menargetkan makrofag berisi lipid yang menyerang di bawah sel endotel arteri darah, menyebabkan pembentukan plak aterosklerotik yang dapat menyumbat pembuluh darah (Kasim *et al.*, 2013).

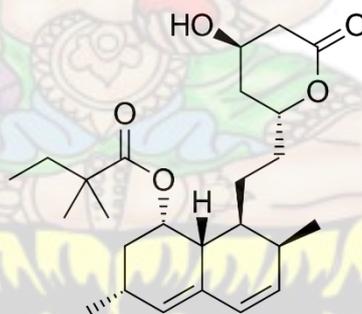
2.8 Antioksidan

Antioksidan merupakan zat kimia yang pada konsentrasi tertentu dapat mencegah kerusakan sel akibat proses oksidasi. Lipid, polisakarida, asam nukleat, dan molekul protein semuanya dapat dirusak oleh peristiwa oksidasi yang melibatkan radikal bebas. Jika tidak dihentikan maka dampak buruknya akan berkepanjangan. Oleh karena itu, antioksidan bermanfaat dalam mencegah sejumlah penyakit, termasuk kanker, tumor, penyempitan pembuluh darah, penyakit jantung koroner, dan penuaan dini. Mengonsumsi antioksidan secara konsisten dan dalam jumlah yang tepat dapat menurunkan risiko terkena penyakit degeneratif (Sayuti *et al.*, 2015).

2.9 Golongan Obat Statin

Golongan obat statin adalah pilihan yang efisien untuk mengobati dislipidemia. Statin terkenal karena sifat anti-inflamasinya yang kuat. Meskipun kompleks,

modulasi respons imun yang disebabkan oleh obat statin diperkirakan tidak ada hubungannya dengan kemampuannya menurunkan kolesterol LDL (Kharmayani *et al.*, 2012). Nama lain statin adalah penghambat *reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A* (HMG-CoA). Statin bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase, yang menghentikan produksi kolesterol di hati. Statin umumnya digunakan oleh masyarakat umum untuk menurunkan kolesterol, namun penggunaan obat ini dalam waktu lama dapat menimbulkan efek negatif termasuk miopati/mialgia, hepatotoksitas, proteinuria akibat gangguan ginjal, disfungsi ereksi, radang sendi, gangguan neurologis seperti kehilangan ingatan, dan penurunan fungsi. gangguan tidur dan kognitif (Dwinanda *et al.*, 2019). Menurut PERKI (2013), hal ini terkait dengan mekanisme kerja simvastatin, obat statin yang paling sering dan efisien digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol (Sagay *et al.*, 2019). Simvastatin sering diberikan dengan dosis 20 mg/hari, yang berarti 0,33 mg/kg per hari pada manusia (Pratiwi *et al.*, 2022).



Sumber : (Pratiwi *et al.*, 2022) (2022, Gambar 2.7)

Gambar 2.7: Struktur Simvastatin

2.10 Diet Aterogenik

Diet aterogenik atau diet tinggi lemak adalah diet yang dapat memicu aterosklerosis dengan menginduksi lemak dan kolesterol dalam jumlah tinggi. Proses patogenesis yang disebut aterosklerosis berkembang di dinding pembuluh darah. Selama bertahun-tahun, proses ini terakumulasi dan menyebabkan penyakit kardiovaskular dan stroke. Karena dapat meningkatkan stres oksidatif, hiperkolesterolemia, LDL teroksidasi, ekspresi *lectin-like oxidised LDL receptor 1*

(LOX-1) di jaringan adiposa, dan aktivitas *lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA2), maka diet tinggi lemak merupakan faktor yang signifikan menyebabkan penyakit kardiovaskular. Tiap mencit diberi campuran lemak sapi dan kuning telur bebek yang merupakan induksi diet tinggi lemak. Pembuatan diet tinggi lemak dilakukan dengan memanaskan lemak sapi dalam bentuk padat hingga menjadi cair (minyak lemak sapi), mencampurkannya dengan pakan, kemudian menginduksinya dengan kuning telur bebek selama 14 hari (Gunawan *et al.*, 2018). Selain itu, pemberian diet aterogenik juga diberikan propiltiourasil (PTU) dan Vitamin D3. PTU diberikan dengan tujuan menghambat hormon tiroid, sehingga terjadi peningkatan kadar LDL dalam darah, sedangkan vitamin D3 digunakan untuk menstimulasi proliferasi sel otot polos serta meningkatkan klasifikasi pembuluh darah (Krestianto *et al.*, 2019; Pratiwi *et al.*, 2015).

2.11 Analisis Statistik SPSS

Perangkat lunak khusus yang paling terkenal dan sering digunakan untuk memproses data statistik di seluruh dunia disebut *Statistical Package for the Sosial Science* (SPSS). Selain penelitian ilmiah, SPSS digunakan dalam berbagai riset pasar, pengendalian kualitas, dan proyek peningkatan. Mengingat data kuantitatif saling berhubungan dan termasuk dalam bidang statistik, maka data tersebut diolah dan dianalisis menggunakan SPSS sesuai dengan peranannya. Data statistik berupa data deskriptif dan inferensial merupakan hasil penelitian kuantitatif. Data ditampilkan menggunakan tabel, grafik, diagram lingkaran, dan piktogram dalam statistik deskriptif. Selain itu, statistik deskriptif digunakan dalam perbandingan rata-rata data sampel atau populasi dan dalam proses prediksi berbasis regresi. Kekuatan hubungan antar variabel juga dipastikan melalui analisis korelasi. Selain itu, karena penelitian tidak menarik kesimpulan umum, maka statistik deskriptif secara teknis tidak perlu dilakukan uji signifikansi (Zein *et al.*, 2022). Statistik probabilitas, statistik induktif, dan statistik inferensial adalah metode untuk menganalisis data sampel yang kemudian diterapkan pada populasi secara acak. Ada kemungkinan metode statistik inferensial ini akurat. Tingkat kepercayaannya adalah 95% jika peluang kesalahannya 5%. Statistik parametrik dan nonparametrik

adalah bagian dari statistik inferensial. Statistik parametrik paling sering digunakan untuk menganalisis data interval dan rasio. Di sisi lain, data ordinal dan nominal biasanya diperiksa menggunakan statistik non-parametrik (Hasyim *et al.*, 2014).

2.11.1 Statistik parametrik

Hal ini diperlukan untuk terlebih dahulu menilai normalitas data yang digunakan karena penggunaan statistik parametrik bergantung pada kebutuhan agar sampel memiliki distribusi normal dan diambil secara acak. *Chi-Square*, *Kolmogorov Smirnov*, *Lilliefors*, *Shapiro Wilk*, dan *Jarque Bera* adalah beberapa contoh uji statistik normalitas yang dapat diterapkan. Banyaknya titik data dapat mempengaruhi pemilihan jenis uji normalitas, dengan seleksi *Shapiro-Wilk* digunakan jika jumlah titik data (n) kurang dari 50 (Sugiono 2013). Ada sejumlah prasyarat mendasar untuk menggunakan statistik parametrik, termasuk:

1. Data observasi harus independen, artinya pemilihan satu contoh tidak berhubungan dengan pemilihan kasus lainnya.
2. Sampel yang dipilih secara acak dari populasi biasanya didistribusikan. Apalagi jika sampelnya kecil, varians antar sampelnya sama atau hampir sama.
3. Variabel-variabel tersebut disajikan dalam skala interval atau rasio. Uji *Independent Sample T*, *Paired Sample T test*, *One Way ANOVA*, *Pearson Correlation*, dan *Regression Analysis* hanyalah beberapa contoh uji statistik inferensial yang menggunakan model parametrik (Thoifah, 2016).

2.11.2 Statistik non parametrik

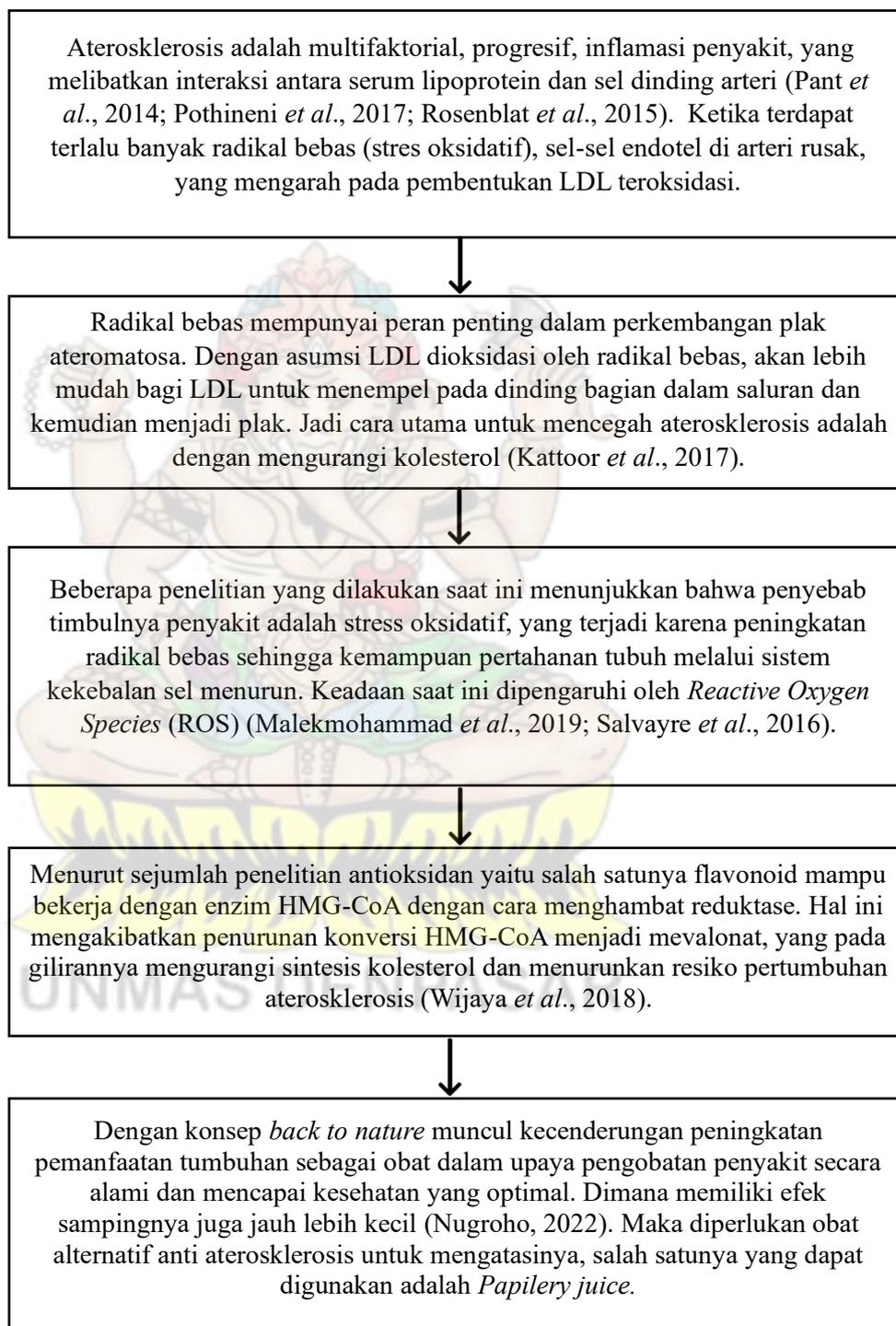
Karena data nominal atau ordinal biasanya tidak terdistribusi secara normal, statistik nonparametrik dapat digunakan untuk menganalisis data. Model nonparametrik *Mann-Whitney*, *Wilcoxon*, *Kruskal-Wallis*, *Moses*, *Wald Wolfowitz*, *Runs*, *Kendal*, dan lain-lain digunakan dalam sejumlah uji statistik inferensial, termasuk yang menggunakan model nonparametrik. Pada umumnya uji non

parametrik digunakan apabila permasalahan skala pengukuran variabel bersifat kategorikal (ordinal dan nominal). Uji *Mann-Whitney*, uji *Friedman*, uji ANOVA berulang, uji ANOVA satu arah, dan uji t berpasangan merupakan uji non parametrik yang dapat digunakan sebagai alternatif uji parametrik jika datanya mempunyai ukuran numerik, masalah skala tetapi tidak memenuhi syarat uji parametrik (misalnya sebaran data tidak normal).



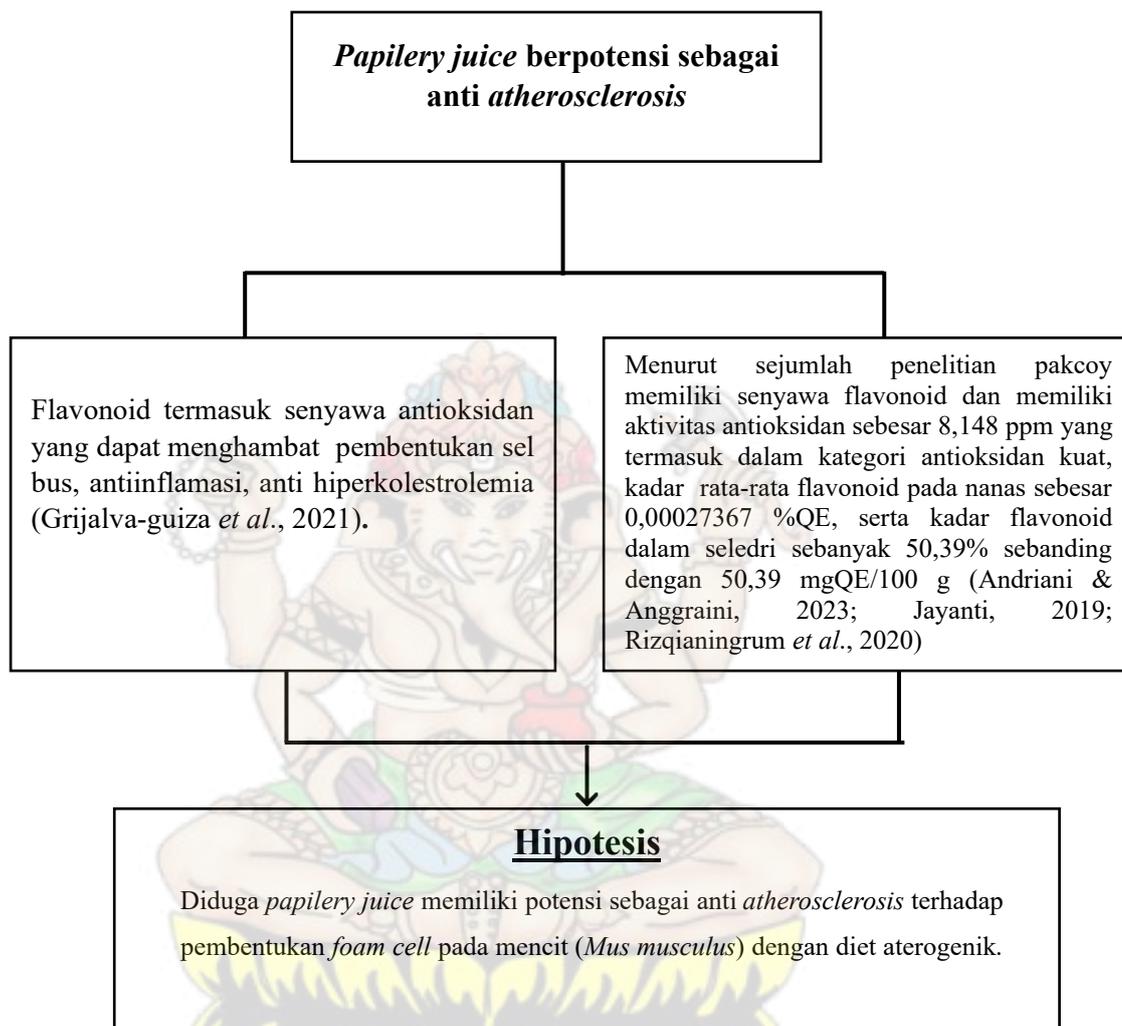
2.12 Kerangka Konseptual

2.12.1 Kerangka teori



Gambar 2.8: Kerangka Teori

2.12.2 Kerangka konsep



Gambar 2.9: Kerangka Konsep

2.13 Hipotesis

Diduga *papilery juice* memiliki potensi sebagai anti *atherosclerosis* terhadap pembentukan *foam cell* pada mencit (*Mus musculus*) dengan diet aterogenik.