

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperlipidemia atau yang dikenal juga dengan dislipidemia keadaan terjadinya peningkatan kadar kolesterol plasma, *Low-Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan penurunan kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL). Hiperlipidemia juga merupakan salah satu faktor risiko yang berperan dalam patogenesis terjadinya penyakit jantung dan gangguan pembuluh darah. Penyakit yang berkaitan dengan jantung merupakan penyebab kematian terutama di dunia. Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia di Indonesia sudah sangat memprihatinkan, dimana sekitar 28,8% penduduk usia ≥ 15 tahun memiliki kadar kolesterol total diatas 200 mg/dL; 72,8% memiliki kadar LDL diatas 100 mg/dL; 24,4% memiliki kadar HDL kurang dari 40 mg/dL dan 27,9% memiliki kadar trigliserida diatas 150 mg/dL. Menurut data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia pada tahun 2008 adalah sebesar 37% pada populasi laki-laki dan 40% pada populasi wanita (PERKENI, 2019).

Hiperlipidemia umumnya tidak menunjukkan gejala klinis yang spesifik, namun pada hiperlipidemia kronis pada beberapa kasus ditandai dengan munculnya *xanthoma*, yaitu deposit lemak berupa benjolan atau nodul berwarna kekuningan pada daerah kulit, mata atau, muskuloskeletal (Gitawati *et al.*, 2015). Faktor-faktor penyebab terjadinya hiperlipidemia adalah hipertensi, merokok, riwayat keluarga, obesitas, stres, gaya hidup, kurang berolahraga, dan pola makanan yang berlebihan (Supardi, 2018). Di samping faktor-faktor resiko tersebut, kadar lemak dalam tubuh juga pasti meningkat sehingga dapat mengacu peningkatan kadar kolesterol total,

trigliserida, LDL, dan HDL. Kelebihan kolesterol dan trigliserida menjadi salah satu hal yang ditakutkan oleh banyak orang sebab mengakibatkan penyempitan pembuluh darah karena endapan kolesterol dan lipid-lipid pada dinding sel pembuluh darah yang dinamakan aterosklerosis dimana ditandai dengan penebalan serta hilangnya elastisitas pembuluh darah arteri (Fatimatu Zahro dan Prasetya, 2018). Selain itu, meningkatnya kolesterol yang tinggi juga dapat mengacu penyakit jantung koroner (PJK) dan *stroke* (PERKENI, 2019).

Lipoprotein merupakan suatu kompleks lipid plasma yang terbagi menjadi 5 golongan besar, yaitu kilomikron, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan HDL (*High Density Lipoprotein*) (Katzung, 2018). Pada penelitian ini lebih fokus membahas LDL dan HDL. LDL merupakan lipoprotein dengan densitas rendah pengangkut kolesterol terbesar pada manusia, yaitu sebanyak 70% total dengan kandungan trigliserida sebanyak 10% dan kolesterol sebanyak 50%. Pada HDL merupakan lipoprotein dengan densitas tinggi yang memiliki metabolisme yang kompleks (Gunawan, 2007). Peningkatan kadar LDL dalam darah dapat menyebabkan Penyakit Jantung Koroner (PJK). PJK masih menjadi salah satu penyakit yang mematikan saat ini, baik di negara maju ataupun negara berkembang (Sanhia, Pangemanan, dan Engka, 2015). Salah satu jenis profil lipid yang bersifat positif adalah HDL. HDL bekerja mengangkut kolesterol jahat dari endotel pembuluh darah sehingga tidak terjadi akumulasi kolesterol dalam endotel pembuluh darah kemudian diangkut ke hepar dan kemudian dibuang melalui saluran pencernaan. Aterosklerosis terjadi akibat terakumulasinya kolesterol jahat pada endotel pembuluh darah, sehingga dengan keberadaan kolesterol HDL akan membersihkan pembuluh darah dari kolesterol jahat.

Kopi hijau robusta (*Coffea canaphora*) salah satu komoditi perkebunan Indonesia dan merupakan kopi yang tidak berasal dari proses pemanggangan (Mardhiani *et al.*, 2018). Menurut Kiattisin *et al.* (2016) menyatakan bahwa ekstrak kopi hijau memiliki kadar antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kopi yang melalui proses pemanggangan (*roasted*). Kandungan senyawa aktif yang terkandung dalam kopi robusta, yaitu kafein, asam klorogenat, asam ferulat, dan asam kafeat yang lebih banyak dibandingkan dengan kopi jenis lainnya (Fatimatuzzahro dan Prasetya, 2018). Antioksidan terbanyak yang didapatkan pada biji kopi robusta yaitu kurang lebih 200-550mg/cangkir (Yashin *et al.*, 2013). Salah satu senyawa aktif pada kopi hijau robusta ini, yaitu asam klorogenat yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Mardhiani *et al.*, 2018).

Asam klorogenat merupakan salah satu dari kelompok senyawa fenolik dan flavonoid yang memiliki efek antioksidan (Husniati *et al.*, 2021). Salah satu mekanisme kerja asam klorogenat adalah mengaktifasi enzim *Adenosin Monofosfat Protein Kinase* (AMPK) di otot rangka yang bekerja dengan menghambat dan menekan adanya produksi glukosa hati dan sintesis asam lemak (Meng *et al.*, 2013). Ilmiawati *et al.* (2020) melakukan penelitian terkait efektivitas ekstrak kopi hijau robusta terhadap penurunan berat badan, *lipid serum*, dan TNF- α pada tikus galur wistar dengan permodelan diet tinggi lemak. Hasil menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak kopi hijau robusta secara oral dengan dosis 10 mg/kgBB/hari mampu menurunkan kadar total kolesterol, trigliserida, LDL, berat badan, dan meningkatkan HDL. Oleh sebab itu, asam klorogenat ini mempunyai aktivitas dalam mencegah penyerapan kolesterol di usus dan menghambat pelepasan glukosa ke dalam aliran darah (Fatimatuzzahro dan Prasetya, 2018). Dengan kandungan antioksidan yang tinggi, asam klorogenat ini juga telah terbukti dapat

meningkatkan laju metabolisme dan oksidasi asam lemak sehingga menurunkan kadar *lipid serum* yang berlebihan (Ilmiawati *et al.*, 2020).

Ada beberapa keuntungan yang dimiliki dalam sistem penghantaran obat secara transdermal, yaitu dapat mencegah *first pass effect* di hati, sediaan *patch* tidak sakit jika ditempel di kulit, penghantaran obat dalam jangka waktu yang lama, meningkatkan kepatuhan pasien, mengurangi frekuensi pemberian dosis, dapat mencegah obat terdegradasi pada pH lambung atau usus, mengurangi adanya interaksi obat dengan makanan, minuman, dan enzim lainnya, serta cocok digunakan bagi pasien yang tidak bisa meminum obat secara oral. Pada umumnya komponen utama dari sediaan *patch* ini terdiri dari, yaitu *backing layer*, polimer, bahan aktif atau obat, *adhesive*, *plasticizers*, dan *release liner* (Jhawati *et al.*, 2013).

Alasan pemilihan ekstrak kopi robusta dijadikan sediaan *transdermal patch* karena ada studi yang melaporkan bahwa jika mengonsumsi kopi secara oral maka salah satu kandungan senyawa yang ada dalam kopi, yaitu kafein dapat memberikan stimulus pada lambung untuk memproduksi asam lambung (HCl) berlebih. Apabila mukosa lambung rusak, maka akan terjadinya difusi HCl ke mukosa lambung dan HCl akan merusak mukosa lambung. Hal ini yang memicu timbulnya pendarahan di lambung dan meningkatkan risiko gastritis sebanyak 3,57 kali dibandingkan yang tidak sering meminum kopi (Maulidia dan Jatmiko, 2021). Dalam penelitian lain menyatakan bahwa pemberian kopi secara oral dengan dosis 480 mg/kgBB pada tikus mengakibatkan perubahan histopatologi lambung pada tikus dan adanya kerusakan pada lambung dan dengan dosis oral 240 mg/kgBB pada tikus mengakibatkan perubahan histopatologi pada pembuluh darah yaitu terjadi pelebaran pembuluh darah (Sri dan Rubiyanti, 2020). Salah satu penelitian lain juga melaporkan bahwa efek dari meminum kopi akan menimbulkan perubahan warna pada permukaan gigi atau pelikel gigi akibat

denaturasi protein pada pelikel gigi oleh senyawa asam tanat yang terkandung di kopi (Sin *et al.*, 2012).

Salah satu cara dalam meningkatkan penetrasi obat agar mudah melalui lapisan stratum korneum yang susah untuk ditembus oleh bahan aktif umumnya dengan cara menambahkan zat peningkat penetrasi pada sediaan transdermal (Suwalie dan Mita, 2017). Menurut Yutani, *et al.* (2014) menyatakan bahwa senyawa asam klorogenat pada kopi hijau robusta lebih mudah menembus ke dalam kulit epidermis sehingga dapat dikatakan kopi hijau robusta lebih bersifat hidrofilik. Namun perlu ada bahan tambahan untuk meningkatkan penetrasi ke dalam kulit hingga ke pembuluh darah dengan menambahkan *enhancer*. Selain meningkatkan penetrasi ke dalam kulit, *enhancer* juga berinteraksi dengan keratin pada korneosit dan menurunkan densitas struktur protein sehingga lebih permeabel. *Tween-80* bekerja dengan cara berinteraksi dengan gugus polar pada lipid dan mempengaruhi struktur keratin yang menyebabkan area menjadi lebih hidrofilik sehingga dapat mengubah koefisien partisi dari kulit. (Kesumawardhany dan Mita, 2016).

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol kopi hijau robusta (*Coffea canephora*) dalam sediaan *patch* dengan menggunakan *enhancer Tween-80* dapat menurunkan kadar trigliserida pada tikus putih?
2. Apakah ekstrak etanol kopi hijau robusta (*Coffea canephora*) dalam sediaan *patch* dengan menggunakan *enhancer Tween-80* dapat menurunkan kadar LDL pada tikus putih?
3. Apakah ekstrak etanol kopi hijau robusta (*Coffea canephora*) dalam sediaan *patch* dengan menggunakan *enhancer Tween-80* dapat meningkatkan kadar HDL pada tikus putih?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian *enhancer Tween-80* dalam sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol kopi hijau robusta (*Coffea canephora*) terhadap kadar trigliserida tikus putih
2. Mengetahui pengaruh pemberian *enhancer Tween-80* dalam sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol kopi hijau robusta (*Coffea canephora*) terhadap kadar LDL tikus putih
3. Mengetahui pengaruh pemberian *enhancer Tween-80* dalam sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol kopi hijau robusta (*Coffea canephora*) terhadap kadar HDL tikus putih

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis awal dari penelitian ini adalah untuk sediaan *transdermal patch* dari ekstrak etanol kopi hijau robusta (*Coffea canephora*) dapat menurunkan kadar trigliserida dan LDL serta dapat meningkatkan HDL pada tikus yang menyebabkan hiperlipidemia.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk berinovasi dalam membuat sediaan *transdermal patch* dari ekstrak etanol kopi hijau robusta (*Coffea canephora*) dengan menggunakan *enhancer tween-80* sebagai alternatif pengganti sediaan oral yang memiliki mekanisme kerja yaitu menghambat enzim HMG-KoA reduktase sehingga mampu menurunkan kadar trigliserida, LDL, dan meningkatkan HDL.