

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kolesterol merupakan salah satu senyawa yang penting di dalam tubuh manusia. Hal ini disebabkan karena kolesterol merupakan senyawa prekursor untuk pembentukan oksisterol, hormon steroid, asam empedu serta juga dibutuhkan dalam pembentukan dendrit dan sinapsis. Kolesterol juga merupakan salah satu penyusun utama dari otak manusia (kurang lebih 20% dari total kolesterol) (Orth *and* Bellosta, 2012). Meski kolesterol sangat dibutuhkan dalam tubuh, kelebihan kolesterol juga bukanlah hal yang baik. Kelebihan kolesterol (hiperkolesterolemia) akan menyebabkan aterosklerosis. Keadaan aterosklerosis ini bila dibiarkan lama akan menyebabkan penyakit jantung atau bahkan stroke (Harikumar *et al.*, 2013; Nirosha *et al.*, 2014). Hiperkolesterolemia telah diperkirakan menyebabkan 2,6 juta kematian (4,5% dari populasi dunia) pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2008. Pada penelitian yang sama juga disebutkan bahwa 39% dari populasi dunia telah mengalami peningkatan kadar kolesterol $\geq 5,0$ mmol/L. Selain itu, telah terjadi peningkatan kolesterol sebesar 29% pada populasi pria dan wanita di Asia Tenggara (WHO, 2008).

Kolesterol disintesis melalui jalur biosintesis isoprenoid. Biosintesis ini dimulai dengan adanya asetil-KoA yang berfungsi sebagai substrat. Jalur biosintesa isoprenoid melibatkan total 20 enzim, namun terdapat satu enzim penting yang disebut sebagai *rate limiting* enzim. Enzim ini adalah 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktase atau yang lebih dikenal dengan sebutan HMG KoA reduktase. Enzim HMG KoA reduktase adalah enzim golongan oksidoreduktase dan mengkatalisis reaksi oksidasi dan reduksi. Pada reaksi tersebut, terjadi reaksi reduksi yang melibatkan transfer dua

molekul hidrogen. Molekul hidrogen ini disediakan oleh kofaktor NADPH sehingga diperlukan dua molekul NADPH. Reaksi yang dikatalisis oleh enzim ini adalah reaksi perubahan HMG KoA menjadi mevalonat dan memiliki hasil akhir kolesterol (Islam *et al*, 2015; Orth *and* Bellosta, 2012; Patrick, 2017). Oleh karena enzim HMG KoA reduktase memiliki peran yang besar dalam sintesis mevalonat yang akan membentuk kolesterol, maka enzim ini dimanfaatkan untuk pengobatan hiperkolesterolemia. Pemanfaatannya adalah dengan cara menghambat kerja enzim HMG KoA reduktase ini sehingga tidak akan terbentuk mevalonat. Dengan demikian sintesis kolesterol juga terhambat sehingga terjadi penurunan kolesterol. Salah satu contoh obat yang sering digunakan untuk menghambat enzim HMG KoA reduktase adalah obat-obat golongan statin (Islam *et al.*, 2015).

Walaupun demikian, obat-obat golongan statin jika diminum dalam jangka waktu yang panjang dapat memberi efek samping yang kurang baik bagi tubuh. Efek samping yang diberikan oleh statin adalah menghambat pembentukan CoQ10 dan *dolichol* yang sangat penting bagi mitokondria. Hal ini yang akhirnya menyebabkan efek-efek seperti menurunnya sistem imun, meningkatnya resiko kanker, rabdomiolisis, miopati, neuropati, gagal jantung, infark miokard, hingga dapat menyebabkan stroke (Graveline, 2015). Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh obat-obat sintetis seperti contohnya statin dapat dihindari dengan penggunaan obat-obatan tradisional yang berasal dari bahan alam sebagai salah satu alternatif terapi. Ini disebabkan karena penggunaan obat-obat dari kandungan bahan alam dinilai lebih aman jika dibandingkan dengan penggunaan obat sintetis (Sari, 2006). Indonesia adalah negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang tinggi. Telah ditemukan kurang lebih 30.000 spesies tanaman dan sekitar 1.845 spesies telah diidentifikasi sebagai tanaman obat. Tanaman-tanaman obat ini telah dimanfaatkan sejak berabad-abad lalu oleh nenek moyang kita. Selain

itu, penggunaan bahan alam untuk pengobatan sekarang ini telah diperkirakan meningkat karena maraknya *issue 'back to nature'*. Oleh karena hal-hal di atas, maka perlu dikembangkan obat-obat bahan alam yang memiliki aktivitas terapi yang baik namun dengan efek samping yang serendah mungkin (Abdullah, Mustikaningtyas, dan Widiatningrum, 2010).

Salah satu tanaman yang digunakan untuk pengobatan adalah kunyit (*Curcuma domestica* Val.). Kunyit memiliki kandungan protein (6,3%), lemak (5,1%), mineral (3,5%), karbohidrat (69,4%), dan juga air (13,1%). Kunyit juga mengandung minyak esensial (5,8%). Minyak esensial tersebut terdiri dari α -phellandrene (1%), sabinene (0,6%), cineol (1%), borneol (0,5%), zingiberene (25%), sesquiterpine (53%), dan kurkumin (diferuloylmethane) (3–4%). Kurkuminoid merupakan senyawa yang memberi warna kuning pada kunyit dan terdiri dari kurkumin I (94%), kurkumin II (6%) dan kurkumin III (0,3%) (Chattopadhyay *et al.*, 2004; Sawant *and* Godghate, 2013; Singh *et al.*, 2017). Kunyit memiliki beberapa manfaat bagi kesehatan. Salah satu manfaatnya adalah dapat menurunkan kolesterol, asam lemak, dan trigliserida (Chattopadhyay *et al.*, 2004).

Kemampuan kunyit dalam menurunkan kolesterol juga dibuktikan dalam penelitian yang dilakukan oleh Rachmawati *et al.* (2016). Penelitian tersebut menyebutkan bahwa kurkumin, yang merupakan senyawa polifenol dan salah satu kandungan yang terdapat pada kunyit terbukti dapat menurunkan kolesterol. Penelitian lain yang dilakukan oleh Kim dan Kim (2010) menyatakan bahwa terdapat penurunan sebesar 27% pada serum trigliserida tikus yang diberi kurkumin jika dibanding dengan tikus kontrol yang tidak diberi apa-apa. Pada penelitian tersebut, kurkumin juga menurunkan serum total kolesterol sebanyak 34% dan kolesterol LDL sebesar 68% jika dibanding dengan tikus kontrol. Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Islam *et al.* (2015), kurkumin dapat menurunkan

kolesterol kemungkinan besar dapat disebabkan karena kemampuannya dalam menghambat enzim HMG KoA reduktase. Kemampuan kurkumin dalam menghambat enzim HMG KoA reduktase dapat dilihat dari nilai IC_{50} . IC_{50} menunjukkan konsentrasi yang dapat menghambat proses yang dilakukan oleh enzim sebesar 50%. Penelitian yang dilakukan oleh Lin *et al.* (2015) menunjukkan nilai IC_{50} dari kurkumin murni yang diperoleh menggunakan rekombinan HMG KoA reduktase dengan teknik *molecular docking* adalah 1,58 $\mu\text{g/mL}$.

Mekanisme penghambatan enzim HMG KoA reduktase ini juga berlaku bagi senyawa flavonoid yang terdapat pada kunyit. Flavonoid, yang juga merupakan senyawa polifenol dapat menghambat enzim HMG KoA reduktase dengan cara berikatan pada sisi aktif enzim, yaitu gugus $-\text{COOH}$ asam amino yang dimiliki oleh HMG KoA reduktase (Baskaran *et al.*, 2015). Kemampuan flavonoid dalam menghambat enzim HMG KoA reduktase dibuktikan dalam penelitian yang dilakukan oleh Rahmania, Sulistiyani, dan Lelono (2017) terhadap fraksinat *Guazuma ulmifolia*. Fraksinat *Guazuma ulmifolia* tersebut kemudian diekstraksi untuk diambil flavonoidnya dan diuji aktivitas inhibisinya terhadap enzim HMG KoA reduktase. Hasil menunjukkan ekstrak flavonoid *Guazuma ulmifolia* dengan variasi konsentrasi 5-20 $\mu\text{g/mL}$ mampu memberikan aktivitas inhibisi sebesar 83,65-94,42%. Selain itu, flavonoid juga dapat menghambat oksidasi LDL karena sifatnya sebagai antioksidan (Islam *et al.*, 2015). Dari penelitian-penelitian tersebut dapat diperoleh kesimpulan bahwa senyawa polifenol adalah senyawa yang dapat menghambat enzim HMG KoA reduktase (Baskaran *et al.*, 2015; Islam *et al.*, 2015). Kesimpulan yang sama juga didapat dari penelitian yang dilakukan oleh Reddy, Ahmed, dan Urooj (2012) bahwa senyawa polifenol memberikan efek penurunan aktivitas HMG KoA reduktase pada tikus

sehingga mencegah penyakit kardiovaskular yang disebabkan karena pembentukan aterosklerosis.

Ekstrak etanol rimpang kunyit mengandung beberapa macam metabolit sekunder seperti alkaloid, saponin, steroid, tanin, antosianin, flavonoid, terpen, kuinon, kurkumin, dan karbohidrat (Sawant *and* Godghate, 2013). Dari beberapa metabolit sekunder tersebut beberapa antaranya adalah senyawa polifenol antara lain kurkumin, flavonoid, dan tanin. Senyawa polifenol tersebut juga terdapat pada ekstrak etanol rimpang kunyit dan terbukti dapat menghambat enzim HMG KoA reduktase (Baskaran *et al.*, 2015; Harborne, 1987; Islam *et al.*, 2015; Rachmawati *et al.*, 2016). Kombinasi senyawa polifenol kemungkinan dapat meningkatkan kemampuan ekstrak etanol rimpang kunyit yang digunakan dalam penelitian ini sebagai penghambat enzim HMG KoA reduktase, seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Baskaran *et al.* (2015) pada ekstrak metanol daun *Basella alba*. Oleh sebab itu penelitian ini dilakukan untuk menguji kemampuan ekstrak etanol rimpang kunyit yang mengandung banyak kombinasi metabolit sekunder terhadap enzim HMG KoA reduktase.

Ekstrak kental rimpang kunyit diperoleh dengan menggunakan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96% yang mengacu pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya (Sawant *and* Godghate, 2013). Metode maserasi dipilih dengan pertimbangan bahwa ada beberapa senyawa kandungan kimia dari kunyit seperti kurkumin yang tidak tahan dengan pemanasan sehingga menyebabkan terjadinya degradasi dan penurunan rendemen dari hasil ekstraksi. Selain hal tersebut, metode maserasi juga dipilih karena maserasi adalah metode yang paling sederhana serta tidak membutuhkan banyak alat dan bahan ekstraksi (seperti contohnya pelarut yang digunakan). Pada penelitian ini juga dilakukan dua kali remaserasi dengan tujuan untuk memperbanyak jumlah senyawa kandungan

kimia yang tertarik (Sogi *et al.*, 2010; Sunday *et al.*, 2017). Pelarut yang digunakan adalah etanol karena etanol adalah pelarut *universal* sehingga dapat melarutkan gugus polar maupun gugus non-polar yang terkandung dalam kunyit (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 2000). Oleh sebab itu, etanol juga dapat melarutkan kurkumin dan senyawa polifenol yang terdapat pada kunyit. Hal ini dibuktikan dalam penelitian yang dilakukan oleh Do *et al.* (2013) yang menyatakan bahwa kurkumin larut dalam pelarut organik, salah satunya adalah etanol dan diperkirakan kelarutannya dalam etanol adalah 1 mg/mL. Penelitian lain yang dilakukan oleh Modasiya dan Patel (2012) juga menyatakan bahwa etanol adalah pelarut yang baik untuk melarutkan senyawa polifenol serta tidak berbahaya untuk dikonsumsi oleh manusia.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) memiliki daya inhibisi terhadap enzim HMG KoA reduktase?
2. Bagaimana perbandingan daya hambat ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan simvastatin terhadap enzim HMG KoA reduktase?
3. Apakah terdapat korelasi linier antara jumlah total fenol dalam ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan persentase inhibisi ekstrak terhadap enzim HMG KoA reduktase?
4. Apakah terdapat korelasi linier antara jumlah kurkumin dalam ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan persentase inhibisi ekstrak terhadap enzim HMG KoA reduktase?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk :

1. Mengetahui ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) memiliki potensi inhibisi terhadap enzim HMG KoA reduktase.
2. Mengetahui perbandingan daya hambat ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan simvastatin terhadap enzim HMG KoA reduktase.
3. Mengetahui adanya korelasi linier antara jumlah total fenol dalam ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan persentase inhibisi ekstrak terhadap enzim HMG KoA reduktase.
4. Mengetahui adanya korelasi linier antara jumlah kurkumin dalam ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan persentase inhibisi ekstrak terhadap enzim HMG KoA reduktase.

1.4. Hipotesa Penelitian

Hipotesa penelitian ini adalah :

1. Ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) memiliki potensi inhibisi terhadap enzim HMG KoA reduktase.
2. Ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dan simvastatin memiliki daya hambat yang sama terhadap enzim HMG KoA reduktase.
3. Terdapat korelasi linier antara jumlah total fenol dalam ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan persentase inhibisi ekstrak terhadap enzim HMG KoA reduktase.
4. Terdapat korelasi linier antara jumlah kurkumin dalam ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan persentase inhibisi ekstrak terhadap enzim HMG KoA reduktase.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberi justifikasi ilmiah terkait khasiat ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) sebagai antihiperkolesterolemia, khususnya dalam mekanismenya sebagai penghambat aktivitas enzim HMG KoA reduktase.