

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Kolesterol adalah metabolit jenis lipid golongan steroid yang merupakan komponen penyusun membran sel dan diedarkan dalam darah oleh lipoprotein. Kadar kolesterol tinggi dapat menyebabkan aterosklerosis yang menjadi penyebab penyakit jantung koroner dan juga perlemakan di hepar (Arauna dkk., 2012; Rahayu dkk., 2015).

Penderita hiperkolesterolemia di dunia relatif tinggi, yaitu diestimasikan sekitar 28,5 juta orang dari kelompok orang dewasa (usia 20 tahun ke atas) memiliki kadar kolesterol yang tinggi dengan prevalensi 11,9%. Di Indonesia prevalensi hiperkolesterolemia terjadi pada kelompok usia  $\geq 15$  tahun sebesar 34,8%. Resiko hiperkolesterolemia lebih besar pada pria dibandingkan dengan wanita yaitu 8,6% pada pria sedangkan wanita 14,5%, hal ini dikarenakan wanita memiliki hormon estrogen yang berfungsi menstimulasi kolesterol jenis LDL (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Hiperkolesterolemia mengakibatkan adanya penumpukan kolesterol, asam lemak, serta trigliserida pada sel hepatosit. Organ hepar berfungsi dalam metabolisme karbohidrat, lemak, protein, zat kimia asing, pembentukan empedu, dan penyaringan darah, sehingga hepar dapat mengalami perubahan lemak (*fatty change*). Penumpukan lemak hepar menimbulkan terjadinya penyakit hepar serta dapat mengganggu fungsi metabolik organ hepar (Krisnansari dkk., 2014).

Perubahan lemak atau steatosis memiliki sifat yang *reversible*. Steatosis hepar merupakan akumulasi trigliserida yang abnormal pada parenkim hepar, yang disebabkan diet tinggi lemak juga kolesterol. Asam lemak yang masuk ke dalam hepar dengan jumlah berlebih dapat meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS memungkinkan terjadinya kerusakan pada lipid, protein, dan DNA sel sehingga fungsi hepar akan terganggu (Nassir *et al.*, 2015)

Obat yang dapat menurunkan kadar kolesterol yang berlebihan pada darah salah satunya adalah simvastatin. Mekanisme simvastatin sebagai antikolesterol adalah sebagai zat kompetitif enzim HMG-CoA reduktase yang berfungsi sebagai katalis pembentukan kolesterol. HMG-CoA reduktase akan terhambat sehingga kadar kolesterol total dan LDL dalam darah akan menurun. Penggunaan simvastatin dalam jangka waktu lama menyebabkan efek samping, yaitu berupa gangguan otot (gejala kram otot, nyeri otot, mudah merasa lelah, dan kelemahan otot), gangguan pencernaan (konstipasi, mual, dan nyeri perut), dan kemerahan pada kulit (Ruslin dkk., 2019).

Pemanfaatan tumbuhan obat dalam menurunkan kadar kolesterol salah satunya adalah bawang merah. Bawang merah mempunyai kandungan flavonoid yaitu *quercetin* (3',4'-dihidroksiflanovol). Kulit bawang merah mengandung *quercetin* 3-5 kali lebih tinggi daripada umbinya. *Quercetin* memiliki kemampuan antioksidan terkuat diantara senyawa flavonoid lainnya. Flavonoid dapat menurunkan kadar kolesterol dengan cara menurunkan aktivitas HMG-KoA reduktase, enzim *acyl-CoA cholesterol acyltransferase* (ACAT), dan menurunkan absorpsi kolesterol saat proses pencernaan (Bardos dkk., 2018). Senyawa

*quercetin* memiliki kemampuan sebagai hepatoprotektor, yaitu kemampuan untuk mencegah kerusakan hepar yang disebabkan oleh agen hepatotoksik. Berdasarkan hal tersebut penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit bawang terhadap histologis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan hiperkolesterolemia

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka dapat diidentifikasi beberapa masalah diantaranya:

1. Apakah ekstrak etanol kulit bawang merah (*Allium cepa*) dapat memperbaiki struktur histologis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar jantan hiperkolesterolemia.
2. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol kulit bawang merah (*A. cepa*) yang dapat memperbaiki struktur histologis hepar pada tikus (*R. norvegicus*) galur Wistar jantan hiperkolesterolemia.

## **1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian**

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi ekstrak etanol kulit bawang merah (*Allium cepa*) sebagai antikolesterol. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh dan dosis efektif dari ekstrak etanol kulit bawang merah (*A. cepa*) dalam memperbaiki struktur histologis hepar tikus (*R. norvegicus*) Wistar hiperkolesterolemia.

## **1.4 Kegunaan Penelitian**

Kegunaan penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah mengenai potensi ekstrak etanol kulit bawang merah (*Allium cepa*) sebagai antikolesterol, serta pengaruh dan dosis efektif dari ekstrak etanol kulit bawang

merah (*A. cepa*) dalam memperbaiki struktur histologis hepar tikus (*R. norvegicus*) Wistar hiperkolesterolemia.

### 1.5 Kerangka Pemikiran

Bawang merah (*Allium cepa*) adalah salah satu tanaman yang mempunyai manfaat sebagai antikolesterol. Berdasarkan beberapa penelitian, penggunaan kapsul bawang merah dosis 6 gram per hari selama 15 hari pada responden yang memiliki kadar kolesterol yang tinggi mampu menurunkan 8 mg/dl kadar kolesterol. Pemberian kapsul dapat menurunkan kadar kolesterol lebih besar jika peneliti mengawasi diet responden dan konsumsi kapsul dilakukan secara teratur (Winarso dkk., 2016). Ekstrak etanol umbi bawang merah dosis 100 mg/200 g BB dapat menurunkan kadar kolesterol total sebanyak 68,6 mg/dl pada tikus hiperkolesterolemia (Tutik & Elsyana, 2019). Air perasan umbi bawang merah konsentrasi 80% dapat menurunkan konsentrasi kolesterol pada mencit (Ismawati dkk., 2011). Ekstrak etanol bawang merah dosis 600 mg/kg BB dapat menurunkan kadar kolesterol total secara signifikan pada tikus hiperkolesterolemia (Nisa dan Linda, 2010). Ekstrak bawang merah dosis 300 mg/kg BB dapat menurunkan kadar lipid total pada tikus diabetik (Ozougwu and Eyo, 2010).

Kulit bawang merah berpotensi sebagai obat antikolesterol. Umumnya masyarakat beranggapan bahwa kulit bawang merah tidak mempunyai nilai ekonomis sehingga tidak memanfaatkannya bahkan membuang begitu saja. Kulit bawang merah mengandung flavonoid, saponin, dan tanin. Jenis flavonoidnya adalah *quercetin* yang berguna sebagai antioksidan untuk menghambat radikal bebas. *Quercetin* dapat menurunkan kadar kolesterol dengan cara menghambat

enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol dan lemak, yaitu enzim hidrosimetilglutaril Co-A reduktase (HMG-CoA reduktase). Tepung kulit bawang merah 3% pada pakan burung puyuh dapat menurunkan kadar kolesterol pada kuning telur puyuh (Teru dkk., 2017). *Quercetin* dari kulit bawang merah dapat memperbaiki peradangan pada lambung tikus yang diinduksi oleh *indomethacin* (Alqasoumi, 2015). Ekstrak metanol kulit bawang merah terbukti memperbaiki kondisi *hyperplasia* pada rahim tikus wistar model APH (*atypical prostatic hyperplasia*) (Elberry *et al.*, 2014).

Pengondisian hiperkolesterolemia pada hewan percobaan dilakukan dengan cara diet kolesterol tinggi. Kolesterol banyak terdapat pada produk hewani, seperti daging, hati, kuning telur, dan otak. Kadar kolesterol telur puyuh adalah 3.640 mg/100 g dan pada otak sapi adalah 2.300 mg, lebih tinggi jika dibandingkan dengan kadar kolesterol pada kuning telur ayam, cumi-cumi, jeroan sapi, daging sapi, dan daging kambing (Putra dkk., 2016). Asam lemak trans pada minyak jelantah memiliki efek meningkatkan kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, dan menurunkan kadar kolesterol HDL lebih tinggi jika dibandingkan dengan minyak curah, minyak kelapa, serta minyak babi (Puspasari dkk., 2016). Pemberian obat propiltiourasil (PTU) juga berfungsi menaikkan kadar kolesterol dengan cara menghambat hormon tiroid yang menyebabkan metabolisme kolesterol menjadi asam empedu terhambat sehingga kadar kolesterol menjadi tinggi (Laksitoresmi *et al.*, 2016).

Hiperkolesterolemia dapat menyebabkan terjadinya penumpukan lemak pada sel hepatosit. Penyakit perlemakan hepar atau *Non-alcoholic Fatty Disease*

(NAFLD) dapat berkembang dari perlemakan hepar biasa menjadi inflamasi dan kerusakan hepatosit atau *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH). NASH kemudian berkembang menjadi fibrosis, sirosis, dekompensasi hepatis, hingga hepatoma. Prevalensi NAFLD pada suatu populasi yang cukup besar adalah 30,6% dengan 29% diantaranya menunjukkan NASH disertai fibrosis pada histologis heparnya (Koyama *and* Brenner, 2017).

Senyawa *quercetin* pada bawang merah memiliki kemampuan sebagai hepatoprotektor, yaitu kemampuan untuk mencegah kerusakan hepar yang disebabkan oleh agen hepatotoksik. *Quercetin* bertindak sebagai antioksidan dengan mengeliminasi kelompok oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Species/ROS*), meliputi radikal peroksil, hidrogen peroksida, superoksida, dan oksigen. *Quercetin* juga dapat mengurangi akumulasi lemak pada hepar tikus diabetik dengan menghambat aktivitas *Sterol Regulatory Element Binding Proteins 1c* (SREBP-1c) yang merupakan protein yang mengatur lipogenesis (Al-maamari *et al.*, 2021). Kulit bawang merah mengandung *quercetin* 3-5 kali lebih tinggi daripada umbinya. Ekstrak kulit bawang merah dosis 600 mg/kg bb dapat memperbaiki kerusakan hepatosit pada tikus yang diinduksi parasetamol ditandai dengan hispatologi heparnya memiliki vena sentral normal, degenerasi hidropik yang cukup luas, dan tidak ditemukannya pendarahan (Bardos dkk., 2018).

## 1.6 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka pemikiran, maka diambil hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Ekstrak etanol kulit bawang merah (*Allium cepa*) dapat memperbaiki struktur histologis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan hiperkolesterolemia.
2. Dosis 600 mg/kg BB ekstrak etanol kulit bawang merah (*A. cepa*) efektif memperbaiki struktur histologis hepar tikus (*R. norvegicus*) galur Wistar jantan hiperkolesterolemia.

## 1.7 Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental di laboratorium dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Hewan uji yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar jantan sejumlah 25 ekor, memiliki berat badan 150-200 gram dengan koefisien variasi 8,46% dibagi menjadi lima perlakuan dengan lima ulangan. Seluruh tikus dikondisikan hiperkolesterolemia, dengan cara diberi pakan HFD (*High Food Diet*) dan induktor hiperkolesterolemia yang terdiri dari: kuning telur puyuh, otak sapi, minyak jelantah dan PTU selama 28 hari, kecuali KN. Perlakuan terdiri dari KN (kontrol negatif), KP (kontrol positif), PB (simvastatin dosis 0,9 mg/kg BB), P1 (EEKBM dosis 600 mg/kg BB), dan P2 (EEKBM dosis 300 mg/kg BB). Perlakuan diberikan secara oral selama 14 hari. Pada akhir penelitian tikus dikorbankan dengan cara dilakukan dislokasi pada bagian leher selanjutnya dilakukan pembedahan untuk mengambil organ hepar serta dibuat sayatan histologisnya. Parameter yang diamati adalah histologis hepar

tikus yaitu diameter vena sentralis, kongesti sinusoid, dan nekrosis hepatosit dengan menggunakan mikroskop cahaya. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji *one-way Analysis of Variance* (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% ( $\alpha = 5\%$ ), apabila terdapat perbedaan dilanjutkan dengan uji Duncan dengan menggunakan *Statistical Package for The Social Sciences* (SPSS).

### **1.8 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Struktur dan Fungsi Hewan Departemen Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Padjadjaran. Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus – Oktober 2022.