

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Lipid**

Lipid merupakan salah satu zat yang kaya akan energi yang membantu proses metabolisme didalam tubuh. Senyawa yang terkandung didalam lipid yaitu karbon dan hidrogen yang bersifat tidak larut dalam air (hidrofobik) tetapi larut dalam pelarut organik. Komponen utama trigliserida, kolesterol dan fosfolipid. Pengukuran lipid serum yang paling relevan adalah kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL dan kolesterol HDL.

#### **2.2. Low Density Lipoprotein (LDL)**

##### **2.2.1. Pengertian LDL**

LDL adalah lipoprotein yang merupakan alat transport kolesterol yang mengangkut sekitar 70-80% dari kolesterol total, yang merupakan metabolit VLDL. Fungsi LDL yaitu membawa kolesterol dari hepar ke jaringan perifer termasuk ke sel otot jantung, otak, dan lain-lain agar dapat berfungsi sebagaimana mestinya (untuk sintesis membran plasma dan hormon steroid). Rangkaian proses penyediaan kolesterol pada jaringan ekstrahepatik disebut LDL receptor pathway, sedangkan rangkaian proses pengembalian kolesterol ke hepar dari jaringan perifer disebut reverse cholesterol transport. Kedua jalur tersebut dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan (Mayes dan Botham, 2003).

Trigliserida dan kolesterol akan disintesis didalam hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL dengan apolipoprotein B-100. Dalam sirkulasi, trigliserida di VLDL mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) berubah menjadi IDL yang mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Dalam sirkulasi trigliserida yang banyak di VLDL bertukar

dengan kolesterol ester dari LDL menghasilkan LDL yang kaya trigliserida tetapi kurang kolesterol ester. Trigliserida didalam LDL akan dihidrolisis oleh enzim Hepatic Lipase (HL) menghasilkan LDL yang kecil tetapi padat, yang dikenal dengan small dense LDL (Adam, 2005).

Kadar LDL plasma tergantung dari banyak faktor termasuk kolesterol dalam makanan, asupan lemak jenuh, kecepatan produksi dan eliminasi LDL dan VLDL. Bila kita makan banyak lemak jenuh atau bahan makanan yang kaya akan kolesterol, maka kadar LDL dalam darah kita tinggi. Kelebihan LDL akan mudah melekat pada dinding sebelah dalam (intima) pembuluh darah dengan resiko penumpukan atau pengendapan kolesterol LDL pada dinding pembuluh darah arteri, yang diikuti dengan terjadinya aterosklerosis. Makin kecil ukuran LDL atau makin tinggi kepadatannya, makin mudah pula LDL tersebut menyusup ke dalam intima. LDL demikian disebut LDL kecil padat (*small dense LDL*). Oleh karena sifat di atas, maka LDL disebut kolesterol jahat. Ambilan LDL terjadi karena adanya reseptor LDL. LDL mengalami katabolisme melalui jalur reseptor dan jalur non reseptor. Jalur katabolisme reseptor dapat ditekan oleh produksi kolesterol endogen. Bila katabolisme LDL oleh hati dan jaringan perife berkurang maka kadar kolesterol plasmanya meningkat. Peningkatan kadar kolesterol sebagian disalurkan ke dalam makrofag yang akan membentuk sel busa (foam cells) yang berperan dalam terjadinya aterosklerosis (Metchinson dan Ball, 2005).

### **2.2.2. Fungsi LDL**

LDL berfungsi membawa kolesterol dan fosfolipid ke berbagai jaringan untuk sintesis membran sel (Murray dkk, 2003). LDL ini diperlukan tubuh untuk mengangkut kolesterol dari hati ke seluruh jaringan tubuh. LDL berinteraksi dengan reseptor pada membran sel membentuk kompleks LDL-reseptor.

Kompleks LDL-reseptor masuk ke dalam sel melalui proses yang khas, yaitu dengan pengangkutan aktif oleh endositosis (Heslet, 1996). Kolesterol yang berasal dari LDL akan dimanfaatkan oleh jaringan. Bisa dipakai untuk membuat atau menyusun membran, mensintesis steroid hormon dan apabila berlebihan dapat menyebabkan penyakit aterosklerosis (Hanafi, 2007).

Reseptor spesifik untuk LDL yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme kolesterol, mengambil dan mendegradasi LDL untuk diubah menjadi kolesterol, sehingga secara efektif dapat menurunkan kadar LDL serum. Namun, respon ini tergantung pada jumlah reseptor LDL dan kebutuhan terhadap kolesterol. Terjadinya penurunan jumlah reseptor dan penurunan laju penghilangan LDL dalam sirkulasi darah mengakibatkan konsentrasi LDL plasma meningkat, sehingga akan mempercepat proses aterosklerosis (Jialal dan Revaraj, 1996).

### **2.2.3. Kandungan nilai LDL**

Partikel yang terkandung didalam kolesterol yaitu 10 % trigliserida, 40% kolesterol dan ester kolesterol, 30 % fosfolipid dan 20 % protein (Murray dkk, 2003). LDL membawa lemak dan mengandung kolesterol yang sangat tinggi, dibuat dari lemak endogenus di hati. Kira-kira 50% LDL dimetabolisme oleh jaringan perifer, dan 50% sisanya diambil hepar (Hanafi, 2007).

Kandungan LDL normal kurang dari 130 mg%. Kalau kandungan LDL 130-155 mg% berarti seseorang dianggap berisiko sedang, sedangkan kadar lebih dari 160 mg% berarti berisiko tinggi. Kadar lipoprotein, terutama kolesterol LDL, meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Normalnya, pria memiliki kadar yang lebih tinggi, tetapi setelah menopause kadar pada wanita lebih tinggi (LIPI, 2009).

**Tabel 2.1 Tingkatan kolesterol LDL pada manusia**

Kadar Kolesterol LDL	Kategori
< 100 mg/dL	Optimal
100 – 129 mg/dL	MendekatiBatas Tinggi
130 – 159 mg/dL	Batas tinggi
160 – 189 mg/dL	Tinggi
≥190 mg/dl	Sangat tinggi

Sumber: American Heart Association ( 2001 ).

Faktor lain yang menyebabkan tingginya kadar lemak tertentu (misalnya VLDL dan LDL) diantaranya adalah diet, antropometrik, kebiasaan merokok, genetik, ras, seks, penyakit penyerta, pola makan. Diet berupa kalori total perhari, jumlah kalori dari lemak dan kolesterol. Antropometrik berupa ratio berat badan (obesitas) dan tinggi badan. Seks berhubungan dengan kadar estrogen (endogen atau eksogen). Penyakit seperti diabetesmellitus, hipotiroidea, uremia, sindroma nefrotik (Kamaluddin,1993).

## 2.3. KOPI HITAM

### 2.3.1. Taksonomi dan Klasifikasi Kopi

Kopi adalah salah satu minuman yang digemari masyarakat luas. Baik kalangan muda maupun kalangan tua. Penggunaan kopi semakin meningkat seiring dengan kemajuan pengolahan dan penyajian kopi yang mempengaruhi kualitas dan kenikmatan kopi. Terdapat tiga golongan kopi yang sering dibudidayakan yaitu kopi Arabika, kopi Robusta dan kopi Liberika.

Klasifikasi tanaman kopi Arabika (*Coffea arabica* L.) menurut Rahardjo (2012) adalah sebagai berikut :

- Kingdom : Plantae
- Subkingdom : Tracheobionta
- Super Divisi : Spermatophyta
- Divisi : Magnoliophyta
- Kelas : Magnoliopsida
- Sub Kelas : Asteridae
- Ordo : Rubiales
- Famili : Rubiaceae

Genus : Coffea

Spesies : - Coffea arabica L.

*Coffea arabica* – Kopi arabica

*Coffea benghalensis* – Kopi bengal

*Coffea canephora*– Kopi robusta

*Coffea congensis*– Kopi kongo

*Coffea excelsa* – Kopi liberia

*Coffea gallienii*

*Coffea bonnierii*

*Coffea mogetii*

*Coffea liberica* – Kopi liberia

*Coffea stenophylla*– Kopi sierra leon

Kopi excelsa (*Coffea dewevrei* var. *Excelsa*) secara taksonomi tergolong dalam sub-seksi *Pachycoffea*.

### 2.3.2. Kandungan Fitokimia Kopi Hitam

Senyawa kimia pada biji kopi dapat dibedakan atas senyawa volatil dan non volatil. Senyawa volatil adalah senyawa yang mudah menguap, terutama jika terjadi kenaikan suhu yang tinggi. Senyawa volatil dapat mempengaruhi aroma kopi antara lain golongan aldehyd, keton dan alkohol. Sedangkan untuk senyawa non volatil dapat mempengaruhi mutu kopi antara lain kafein, chlorogenic acid dan kandungan gizi (karbohidrat, protein, lemak, dan mineral). Sukrosa merupakan salah satu jenis karbohidrat dengan senyawa disakarida yang terkandung dalam biji kopi mencapai 75% pada biji kopi kering. Selain itu, dalam biji kopi terkandung gula pereduksi sekitar 1 %. Penyimpanan pada suhu tinggi dapat menyebabkan berkurangnya kadar gula pereduksi dalam kopi yang berperan dalam komponen pembentuk aroma kopi sehingga menurunkan mutu kopi itu sendiri. Senyawa pembentuk aroma kopi selanjutnya adalah golongan asam yang juga mempengaruhi mutu kopi. Asam klorogenat merupakan salah asam yang dominan pada biji kopi yaitu sekitar 8 % pada biji kopi atau 4,5% pada kopi sangrai. Selama penyangraian sebagian besar chlorogenic acids akan terhidrolisa menjadi asam kafeat dan

Quinic acid. Selain itu terdapat juga kafein yang merupakan unsur terpenting pada kopi yang berfungsi sebagai stimulant, sedangkan kafeol merupakan faktor yang menentukan rasa. Kafein merupakan suatu alkaloid dari metil xantin yaitu 1,3,7 trimetil xantin. Kadar kafein dalam kopi dipengaruhi oleh lokasi tumbuhnya dan cara penyajian kopi (Daglia,2000).

Kopi juga mengandung chlorogenic acid yang merupakan senyawa polyphenol yang berfungsi sebagai antioksidan (Johnston, 2003). Antioksidan yang terkandung didalam kopi merupakan antioksidan terbanyak yaitu kurang lebih 200-550 mg/cangkir dengan aktivitas 26% dibandingkan dengan beta karoten (0,1%), alfatokoferol (0,3%), vitamin C (8,5%) serta antioksidan lainnya (Daglia,2000).

### **2.3.3. Anjuran Konsumsi Kopi**

Berdasarkan FDA (Food Drug Administration) yang diacu dalam Liska, dosis kafein yang diizinkan 100- 200mg/hari, sedangkan menurut SNI 01-7152-2006 batas maksimum kafein dalam makanan dan minuman adalah 150 mg/hari dan 50 mg/sajian. Kafein sebagai stimulan tingkat sedang memang seringkali diduga sebagai penyebab kecanduan. Kafein dapat menimbulkan efek kecanduan jika dikonsumsi dalam jumlah yang banyak dan rutin. Namun kecanduan kafein berbeda dengan kecanduan obat psikotropika, karen gejalanya akan hilang hanya dalam satu dua hari setelah konsumsi. Kadar kafein pada saliva merupakan index nyata dari kadar kafein plasma, 65-85 % kafein plasma. Kadar puncaknya kurang lebih 0,25-2 mg/l bila dosis secangkir kopinya 0,4-2,5 mg/kg. Untuk dosis kurang dari 10 mg/kg akan didapatkan  $T_{1/2}$  0,7-1,2 jam pada tikus dan mencit, 3-5 jam pada monyet dan 2,5-4,5 jam pada manusia (Rahayuningsih, 2014).

## 2.4. MINYAK JINTEN HITAM (*Nigella Sativa*)

Nama lain dari minyak jinten hitam adalah *kalonji*, *chernuskha*, *corek otu*, *habbah Albarakah*, *habbatussauda'*, *siyah daneh*, *fenneh flower*, *black caraway*, *nutmeg flower*, *roman coriander*, *black onion seed*, *onion seed*, *black sesame*, *black cumin*, *blackseed*, dan *black seed* (Yulianti dan Junaedi, 2006). Di Indonesia dikenal dengan nama jinten hitam. Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan tumbuhan herbal yang dipercaya berasal dari daerah Mediterania namun saat ini telah dikembangkan di berbagai belahan dunia, termasuk Arab Saudi, Afrika Utara, dan sebagian Asia. Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan spesies tumbuhan semak rendah yang termasuk famili Ranunculaceae (Susilo, 2006). Minyak jinten hitam merupakan keluarga dari Ranunculaceae dengan spesies semak rendah.

### 2.4.1. Taksonomi dan Klasifikasi Minyak Jinten Hitam

Tanaman minyak jinten hitam berbentuk seperti segitiga, bijinya berwarna hitam, beraroma sangat menyengat dan rasanya pahit. Tinggi tanaman ini berkisaran antara 35-50 cm yang memiliki cabang yang melingkar pada bagian atasnya, berambut, memiliki bunga dengan warna putih kebiruan, dan daun dengan ujung yang runcing dengan panjang sekitar 1,5-2 cm (Hendrik, 2005).

Taksonomi dan klasifikasi tanaman minyak jintan hitam adalah sebagai berikut:

1. Kingdom : Plantae
  2. Divisio : Magnoliophyta
  3. Kelas : Magnoliopsida
  4. Ordo : Ranunculales
  5. Famili : Ranunculaceae
  6. Genus : *Nigella*
  7. Spesies : *Nigella sativa*
- (Awan, 2008)

#### 2.4.2. Kandungan dan Manfaat Minyak Jinten Hitam

Komposisi zat-zat kimia alami yang terkandung dalam biji-biji jintan hitam secara umum terdiri dari sekitar 40% minyak konstan (*fatty oil content*), 1,5% minyak esensial (*essential oil content*), 15 asam amino (*alanine, arginine, isoleucine, lysine, tryptophane, tyrosine, threonin, asparagine, cystine, glycine, glutamic acid, metionine, dan prolin*). Biji jintan hitam juga mengandung protein, ion kalsium, zat besi, ion natrium dan kalium (Hendrik, 2005).

Di dalam minyak esensial, *thymoquinone* telah diidentifikasi sebagai komponen utama (lebih dari 50%) dan yang paling aktif (Gendy et al.,2007). Selain itu, minyak esensial juga mengandung *p-cymene,  $\alpha$ -pinene, dithymoquine, dan thymohydroquinone* (Katzner, 2004).

Berbagai penelitian telah memperlihatkan efek *Nigella sativa* sebagai antioksidan, analgesik, antipiretik, antihipertensi, bronkodilator, antibakteri, berpotensi meningkatkan sistem kekebalan tubuh, antitumor dan antidiabetik. Penelitian tentang jintan hitam juga menunjukkan adanya potensi antioksidan. Dengan menggunakan kromatografi lapis tipis dua dimensi yang menguji minyak esensial dari jintan hitam, didapatkan kandungan aktif tersebut antara lain *thymoquinone, carvacrol, t-anethol, dan 4-terpineol*. Keempat bahan tersebut memiliki aktivitas OH radical scavenging yang efektif pada peroksidasi lipid non enzimatis dan degradasi deoxyribose (Khotimah,2010). Pada penelitian pemberian ekstrak *Nigella sativa* terhadap profil lemak tikus albino yang diberi diet tinggi lemak memberikan hasil penurunan yang signifikan konsentrasi LDL, kadar kolesterol, dan trigliserida, sekaligus meningkatkan kadar HDL. Selain itu *Nigella sativa* mengandung kholerektik yang mempunyai efek hipotrigliseridemia dan menghambat reabsorsi kolesterol di usus halus. Reduksi lipid oleh *Nigella sativa* kemungkinan hasil dari dampak terhadap lipoprotein, asam oleat dan linoleat, sebagai asam lemak tidak jenuh, yang menghasilkan efek hipolipidemia sedangkan

asam oleat dan linoleat, sebagai asam lemak-tidak jenuh (unsaturated fatty acid), yang merupakan komponen utama minyak *Nigella sativa* (Bashandy, 2006).

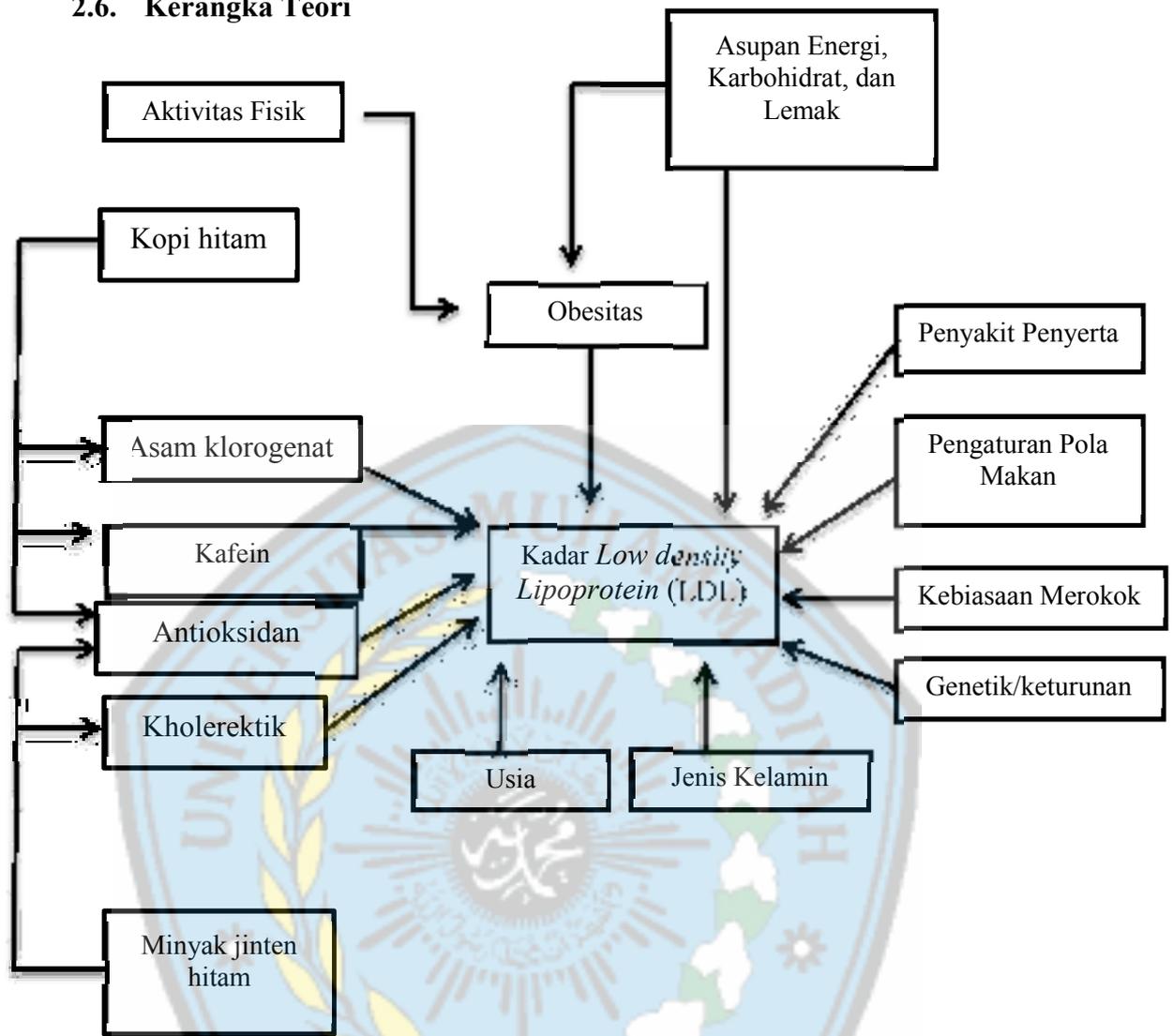
## **2.5. Simvastatin**

Simvastatin merupakan obat jenis statin. Statin bekerja dengan cara menghambat kerja 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktase (HMG CoA reduktase) sehingga sintesis kolesterol didalam hati akan terhambat, hal ini menyebabkan terjadinya penurunan kadar kolesterol dan peningkatan reseptor LDL. Penurunan kadar LDL menyebabkan terhambatnya sintesis VLDL di dalam hati, yang merupakan prekursor LDL. Beberapa golongan statin dapat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar trigliserida dalam dosis tinggi. Efek samping dari statin adalah adanya gangguan saluran pencernaan, miopi, dan gangguan hati (Purwanti, 2012).

### **2.5.1. Efek Samping**

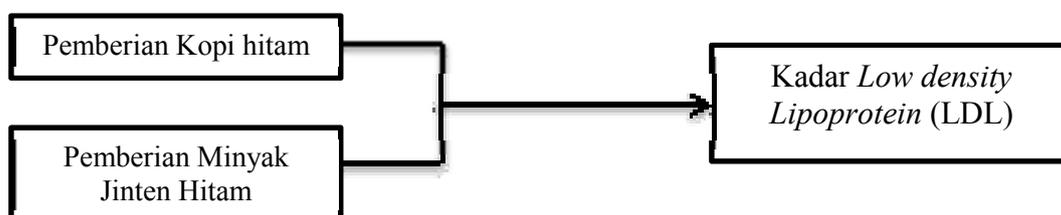
Penggunaan obat statin dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim hati dalam 5 bulan pertama pemberian terapi, namun hal ini akan normal kembali dengan sendirinya. Hanya sebanyak 2% pasien yang mengalami peningkatan yang bermakna tergantung dari jumlah statin yang digunakan dan akan kembali normal jika penggunaan statin dikurangi atau dihentikan. Pemantauan kadar enzim hati dapat dilakukan secara teratur pada bulan pertama, ke-3, ke-6, dan sekali per tahunnya. Statin juga memiliki efek samping miopati pada 5% pasien yang memberikan gejala nyeri otot dan sendi, namun tak ada perubahan dalam kadar kreatin kinase (CK). Sebanyak 0,2 % pasien mengalami miopati yang hebat (rhabdomyolisis) dengan peningkatan kadar kreatin kinase 10 kali batas normal, CK yang normal berkisar antara 10-150 IU/L, jika hal ini terjadi maka penggunaan obat harus dihentikan. Miopati banyak terjadi pada pasien dengan kombinasi obat antilipemik. Efek samping lainnya yang dapat ditemukan ialah gangguan saluran cerna, ruam, dan insomnia (Adipratama, 2014).

## 2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka teori faktor-faktor yang mempengaruhi kadar LDL (*Low-density Lipoprotein*) (Kamaluddin, 1993)

## 2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka konsep pengaruh pemberian kopi hitam dan minyak jinten hitam terhadap kadar LDL (*Low-density Lipoprotein*) darah tikus jantan *Sprague Dawley*

## 2.8. Hipotesis

### 2.8.1 Hipotesis mayor

Ada pengaruh pemberian Kopi hitam dan minyak jinten hitam terhadap kadar LDL dalam darah.

### 2.8.2 Hipotesis minor

- Ada pengaruh pemberian Kopi hitam terhadap kadar LDL dalam darah.
- Ada pengaruh pemberian minyak jinten hitam terhadap kadar LDL dalam darah.
- Ada pengaruh pemberian kombinasi antara kopi hitam dan minyak jinten hitam terhadap kadar LDL dalam darah.

