

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **1.1 Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)**

##### **1.1.1 Deskripsi Tanaman**

Rosella merupakan tumbuhan semak umur satu tahun, tinggi tumbuhan mencapai 2,4 m. Batang berwarna merah, berbentuk bulat dan berbulu; daun berseling 3-5 helai dengan panjang 7,5-12,5 cm berwarna hijau, ibu tulang daun kemerahan, tangkai daun pendek. Bentuk helaian daun bersifat anisofili (polimorfik), helaian daun yang terletak di bagian pangkal batang tidak berbagi, bentuk daun bulat telur, tangkai daun pendek. Daun-daun di bagian cabang dan ujung batang berbagi, menjadi 3 toreh, lebar toreh daun 2,5 cm, tepi daun beringgit, daun penumpu bentuk benang; panjang tangkai daun 0,3- 12 cm, hijau hingga merah; pangkal daun meruncing, tepi daun beringgit, pangkal daun tumpul hingga meruncing, sedikit berambut. Bunga tunggal, kuncup bunga tumbuh dari bagian ketiak daun, tangkai bunga berukuran 5-20 mm; kelopak bunga berlekatan, tidak gugur, tetap mendukung buah, berbentuk lonceng; mahkota bunga berlepasan, berjumlah 5 kelopak, mahkota bunga berbentuk bulat telur terbalik, warna kuning, kuning kemerahan; benang sari terletak pada suatu kolom pendukung benang sari, panjang kolom pendukung benang sari sampai 20 mm, kepala sari berwarna merah, panjang tangkai sari 1 mm; tangkai putik berada di dalam kolom pendukung benang sari, jumlah kepala putik 5 buah, warna merah. Buah kapsul, berbentuk bulat telur, ukuran buah 13-22 mm x 11-20 mm, tiap buah berisi 30-40 biji. Ukuran biji 3-5 mm x 2-4 mm, warna coklat kemerahan.(11) (12)

##### **1.1.2 Klasifikasi**

Kedudukan tanaman rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.,) dalam sistematika tanaman adalah sebagai berikut :

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnliopsida
Subkelas	: Dilleniidae
Bangsa	: Malvales
Suku	: MalvaCeae

Marga : Hibiscus

Jenis : *Hibiscus sabdariffa* Linn.

Habitat aslinya berasal dari Nigeria, tetapi tumbuh berkembang di seluruh dunia, terutama daerah tropis. Tanaman ini banyak di budidayakan di eropa. (11)



**Gambar 1** bunga rosella *Hibiscus sabdariffa* L. (11)

### 1.1.3 Kandungan Nutrisi Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)

Komposisi nutrisi rosella (*Hibiscus sabdariffa*) segar bervariasi antara penelitian, mungkin karena varietas yang berbeda, genetik, lingkungan, ekologi dan kondisi panen tanaman. Penelitian awal melaporkan bahwa rosella mengandung protein (1,9 g / 100 g), lemak (0,1 g / 100 g), karbohidrat (12,3 g / 100 g) dan serat (2,3 g / 100 g). Mereka kaya akan vitamin C (14 mg / 100 g),  $\beta$ -karoten (300  $\mu$ g / 100 g), kalsium (1,72 mg / 100 g) dan zat besi (57 mg / 100 g). (12)

Daunnya mengandung protein (3,3 g/100 g), lemak (0,3 g / 100 g), karbohidrat (9,2 g / 100 g), mineral (fosfor (214 mg / 100 g), besi (4,8 mg / 100 g) tiamin (0,45 mg / 100 g),  $\beta$ -karoten (4135  $\mu$ g / 100 g), riboflavin (0,45 mg / 100 g) dan asam askorbat (54 mg / 100 g). (12)

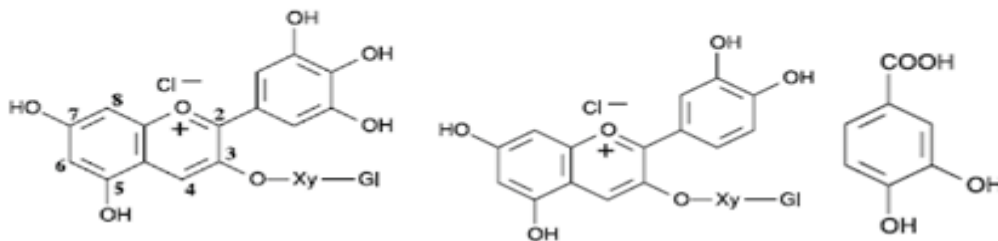
Benih mengandung minyak lemak mentah (21,85%), protein kasar (27,78%), karbohidrat (21,25%), serat kasar (16,44%) dan abu (6,2%). Dalam hal mineral, yang paling umum adalah potassium ( $1329 \pm 1,47$  mg / 100 g), diikuti oleh sodium ( $659 \pm 1,58$  mg / 100 g), kalsium ( $647 \pm 1,21$  mg / 100 g), fosfor ( $510 \pm 1,58$  mg / 100 g) dan magnesium ( $442,8 \pm 1,80$  mg / 100 g). Asam lemak jenuh utama yang diidentifikasi

dalam minyak biji adalah asam palmitat (20,84%) dan asam stearat (5,88%) dan asam lemak tak jenuh utama adalah linoleat (39,31%) dan asam oleat (32,06%).(12)

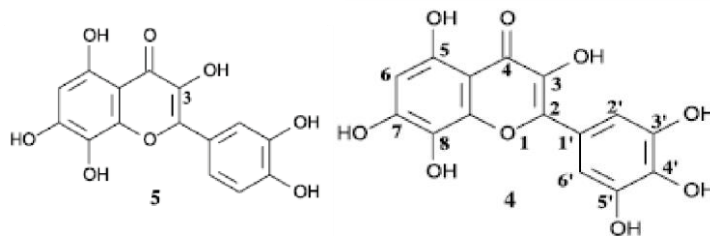
#### 1.1.4 Kandungan Kimia Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)

Kandungan kimia tanaman ini adalah (+)-alohidroksi asam sitrat lakton, asam malat dan asam tartrat. Antosian yang menyebabkan warna merah pada tanaman ini mengandung delphinidin-3-siloglukosida, delphinidin-3-glukosida, sianidin-3-iloglukosida, sedangkan flavonoidnya mengandung gosipetin dan mucilago (rhamnogalakturonan, arabinogalaktan, arabinan).(11)

Sterol minyak biji rosela terdiri atas 61,3%  $\beta$ -sitosterol, 16,5% kampasterol, 5,1% kolesterol, dan 3,2% ergosterol. Karkade (bunga kering tanpa ovarium) mengandung 13% campuran asam sitrat dan asam malat, dua antosianin; gosipetin (hidroksiflavon) dan hibiskin, asam askorbat 0,004-0,005%. Mahkota bunga mengandung glikosida-flavon hibiskritin, yang mengandung aglikon hibisketin. Bunga rosela juga mengandung fitosterol. Bunga kering mengandung 15,3% asam hibiskat. Akar rosela mengandung saponin dan asam tartrat.(11)



Gambar 2 delphinidin-3-sambubiosida sianidin-3-sambubiosida asam protokatekuat



Gambar 3 Gosipitrin

Hibisetin

*Gambar 4 struktur kimia Rosella.*(11)

**1.1.5 Flavonoid Dan Antosianin**

Salah satu kandungan kimia pada bunga Rosela yaitu Flavonoid. Flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, biru, dan kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin benzene terikat pada suatu rantai propane sehingga membentuk suatu susunan C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>. Susunan ini dapat menghasilkan tiga jenis struktur, yakni 1,3-diarilpropan atau flavonoid, 1,2- diarilpropan atau isoflavonoid, dan 1,1-diarilpropan atau neoflavonoid.(13)

Flavonoid mewakili keluarga luas lebih dari 4000 metabolit tanaman sekunder. Keempat kelas yang dominan adalah 4-oxoflavonoid (flavon dan flavonol), isoflavon, antosianin, dan turunan flavan-3-ol (tanin dan katekin). Selama berabad-abad, sediaan yang mengandung flavonoid diaplikasikan sebagai komponen aktif fisiologis utama yang telah digunakan untuk mengobati penyakit manusia . Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa risiko penyakit jantung dapat dikurangi melalui konsumsi makanan kaya flavonoid. Flavonoid dapat menghambat perkembangan penyakit pembuluh darah melalui perubahan produksi eicosanoid sel endotel. Flavonoid juga menunjukkan efek penurunan tekanan darah pada subyek hipertensi dan normotensi, sedangkan flavonoid mungkin memiliki tindakan menguntungkan pada obesitas karena kapasitasnya untuk mengatur oksidasi lemak dan memperbaiki fungsi adiposit. Selain itu, makanan yang berasal dari flavonol (quercetin, kaempferol, dan myricetin) telah dilaporkan menunjukkan berbagai fungsi biologis dan khasiat obat seperti efek antioksidan, antitrombotik, anti-inflamasi, anti aterogenik, antiestrosklerosis, dan kardioprotektif.(14)

Antosianin adalah kelompok turunan flavonoid dan merupakan warna alami dalam bunga rosella. Antosianin merupakan salah satu senyawa yang terkandung pada kelopak bunga rosella. Kestabilan warna senyawa antosianin dipengaruhi oleh pH atau tingkat keasaman, dan akan lebih stabil apabila dalam suasana asam atau pH yang rendah.(12)

Peran anthocyanin dalam perlindungan penyakit kardiovaskular sangat terkait dengan perlindungan stres oksidatif. Isolat antosianin dan campuran bioflavonoid yang kaya antosianin dapat memberikan perlindungan dari pembelahan DNA, aktivitas estrogenik, penghambatan enzim, meningkatkan produksi sitokin (dengan demikian mengatur respons kekebalan tubuh), aktivitas anti-inflamasi, peroksidasi lipid, Menurunkan permeabilitas kapiler dan kerapuhan, dan penguatan membran endotel karena disfungsi endotel terlibat dalam inisiasi dan pengembangan penyakit vaskular.(15)

#### **1.1.6 Penggunaan Kelopak Bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dalam Penatalaksanaan Hiperkolesterol**

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) memiliki aktivitas penurunan lipid, yang dapat mencegah penyakit seperti hiperlipidemia dan penyakit kardiovaskular (aterosklerosis dan penyakit jantung koroner).(12)

Ekstrak (ekstrak air dan ekstrak etanol dari kaldu atau daun kering) mampu menurunkan kolesterol *lipoprotein densitas rendah* (LDL-c), trigliserida (TAG), kolesterol total (TC) dan *lipid peroxidation in vivo*. Beberapa dari mereka bahkan melaporkan bahwa ekstrak tersebut juga mampu mengurangi kolesterol lipoprotein densitas rendah (VLDL-c) seiring dengan peningkatan tingkat kerapatan tinggi serum. Kadar kolesterol lipoprotein (HDL-c). Selain itu, juga mengurangi pembentukan sel busa dan menghambat migrasi sel otot halus dan kalsifikasi pada pembuluh darah kelinci yang dirawat. Penjelasan yang mungkin untuk penurunan LDL-c dapat dikaitkan dengan penghambatan sintesis triasilgliserol atau efek hipolipidemik lainnya, melalui aktivitas antioksidan melawan oksidasi LDL-c dan pembersihan hati hepatik. Beberapa kelompok senyawa dalam ekstrak, seperti anthocyanin dan asam protocatechuic, telah terlibat sebagai bertanggung jawab atas efek ini.(12)

Pemberian karkade (teh dari kelopak bunga rosela) dengan dosis 5 dan 10 % pada tikus hiperkolesterol selama 9 minggu menunjukkan efek penurunan fraksi lipid dalam plasma, hati, otak, dan lambung, juga menurunkan aktivitas enzim GOT, GPT, alkalin dan asam fosfatase dalam plasma, yang akan kembali pada kadar semula setelah pemberian dihentikan. Efek antikolesterol rosela dikonfirmasi dengan pemberian 0,5

atau 1% pada kelinci yang sebelumnya diberi kolesterol selama 10 minggu. Hasil penelitian ini efektif menurunkan konsentrasi trigliserida, kolesterol total dan LDL pada serum. Pemberian ekstrak air mahkota bunga rosela dengan dosis 500 dan 1000 mg/kgBB bersama-sama dengan pemberian kolesterol selama 6 minggu kepada tikus hiperkolesterolemia secara bermakna menurunkan kadar kolesterol serum 22 dan 26 %, trigliserida serum 33 dan 28 %, LDL serum 22 dan 32 %.(11)

Uji klinik yang melibatkan 42 orang, usia 18-75 tahun, kadar kolesterol serum 175-327 mg/dL menunjukkan bahwa pemberian 500 mg ekstrak air bunga kering rosela perhari selama 4 minggu dapat menurunkan secara bermakna kadar kolesterol sebesar 8.3-14.4 %.(11)

Ekstrak rosela menghambat oksidasi LDL, menurunkan serum trigliserida, serum kolesterol. Rasio LDL-HDL juga berkurang dengan ekstrak rosela.(11)

## 1.2 Hiperkolesterol

### 1.2.1 Definisi

Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi dimana meningkatnya konsentrasi kolesterol total  $\geq 240$  mg/dl atau melebihi batas normal ( $< 200$  mg/dl). (16) Kolesterol telah terbukti mengganggu dan mengubah struktur pembuluh darah yang mengakibatkan gangguan fungsi endotel yang menyebabkan lesi, plak, oklusi, dan emboli. Selain itu juga kolesterol diduga bertanggung jawab atas peningkatan stress oksidatif.(17)

Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran serta pada lapisan luar lipoprotein plasma.senyawa ini disintesis di banyak jaringan dari asetil-KoA dan merupakan prekursor steroid lain di tubuh.(18)

Kolesterol diabsorpsi dari usus dan dimasukan kedalam kilomikron yang dibentuk di dalam mukosa usus. Setelah kilomikron mengeluarkan trigliseridnya di jaringan adiposa, kilomikron sisanya menyerahkan kolesterolnya di hati. Hati dan jaringan lain juga mensintesis kolesterol. Sebagian kolesterol di hati dieskresikan di empedu, baik dalam bentuk bebas maupun menjadi asam empedu. Sebagian kolesterol empedu direabsorpsi dari usus. Kebanyakan kolesterol di hati digabungkan kedalam *very low density lipoprotein* (VLDL) dan semua bersirkulasi dalam kompleks lipoprotein.(18)

Dalam keadaan normal kolesterol disintesis dalam jumlah dua kali dari kadar kolesterol di dalam makanan yang dimakan. Kolesterol yang disintesis diubah menjadi jaringan hormon dan vitamin yang kemudian beredar ke dalam tubuh melalui darah, namun ada juga kolesterol yang kembali ke hati diubah menjadi asam empedu dan garamnya. Hasil sintesa kolesterol disimpan dalam jaringan tubuh.(16)

Kolesterol yang berada dalam zat makanan yang kita makan akan dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah yang berakibat hiperkolesterolemia.(17) Salah satu penyakit tersering yang disebabkan oleh meningkatnya kadar kolesterol dalam darah adalah aterosklerosis.(16)

### 1.2.2 Biosintesis kolesterol

Sekitar separuh kolesterol tubuh berasal dari proses sintesis (sekitar 700 mg/hari) dan sisanya diperoleh dari makanan. Berikut tahapan biosintesis kolesterol.(18)

1. Tahap 1 Biosintesis mevalonat: Pembentukan kolesterol dari *acetyl-CoA* dikatalisis oleh enzim HMG-CoA reduktase menghasilkan mevalonat oleh HMG-CoA (*3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA*) dibentuk melalui reaksi-reaksi yang digunakan di mitokondria untuk membentuk badan keton. Tahap terakhir ini adalah tahap regulatorik utama di jalur sintesis kolesterol dan merupakan terpat kerja golongan obat penurun kadar kolesterol paling efektif, yaitu statin yang merupakan inhibitor HMG-CoA reduktase.(18)
2. Tahap 2 Pembentukan unit isoprenoid: Mevalonat mengalami fosforilasi secara sekuensial oleh ATP dengan tiga kinase, dan setelah dekarboksilasi terbentuk unit isoprenoid aktif, isopentenil difosfat.(18)
3. Tahap 3 Enam unit isoprenoid membentuk skualen: isopentenil difosfat mengalami isomerisasi membentuk dimetilalil difosfat, yang kemudian membentuk zat antara sepuluh-karbon geranil difosfat. Kondensasi lebih lanjut dengan isopentenil difosfat membentuk farnesil difosfat. Dua molekul farnesil difosfat bergabung di ujung difosfat membentuk skualen.(18)
4. Tahap 4 Pembentukan lanosterol: Skualene dapat melipat membentuk suatu struktur yang sangat mirip dengan inti steroid. Sebelum terjadi penutupan cincin, skualen di ubah menjadi skualen 2,3-epoksida oleh oksidase di

retikulumendoplasma dengan bantuan enzim squalene membentuk lanosterol.(18)

5. Tahap 5 Pembentukan kolesterol: Pembentukan kolesterol dari lanosterol berlangsung di *membrane reticulum endoplasma dan* melibatkan pertukaran-pertukaran di inti steroid dan rantai samping. Akhirnya ikatan rangkap samping di reduksi dan menghasilkan kolesterol.(18)

### 1.2.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi kolesterol plasma

1. Peningkatan jumlah kolesterol yang dicerna setiap hari sedikit meningkatkan konsentrasi kolesterol plasma.(16)
2. Diet lemak yang sangat jenuh meningkatkan konsentrasi kolesterol darah 15 sampai 25 persen khususnya saat bersamaan dengan penambahan berat badan berlebihan dan obesitas. Keadaan ini akibat peningkatan penimbunan lemak dalam hati, yang kemudian menyebabkan peningkatan jumlah asetil-CoA di dalam sel hati untuk menghasilkan kolesterol.(16)
3. Pencernaan lemak yang mengandung asam lemak tak jenuh yang tinggi biasanya menekan konsentrasi kolesterol darah dari jumlah sedikit sampai sedang. Mekanisme dari efek ini tidak diketahui, walaupun penelitian mengenai efek tersebut adalah dasar dari sebagian besar perencanaan diet saat ini.(16)
4. Hormon tiroid menginduksi peningkatan jumlah reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL) pada sel hati, yang akan meningkatkan kecepatan sekresi kolesterol, sehingga konsentrasi kolesterol plasma akan menurun.(16)
5. Kelainan genetik metabolisme kolesterol dapat sangat meningkatkan kadar kolesterol plasma. Penderitanya tidak memiliki gen untuk membentuk protein reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL), sehingga sel-sel tidak dapat menyerap *Low Density Lipoprotein* (LDL) dari darah. Hal ini menyebabkan konsentrasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) sangat meningkat.(16)

## 1.3 Triglisericid

### 1.3.1 Definisi

Triglisericid atau triasilgliserol disintesis dari asetil-KoA dan gliserol 3-fosfat. Triglisericid dihidrolisis oleh lipase peka-hormon untuk membentuk asam lemak bebas dan gliserol. Asam lemak bebas yang di bentuk lipolisis dapat di ubah kembali di

jaringan adiposa menjadi asetil-KoA oleh asil-KoA sintase dan di esterifikasi dengan gliserol 3-fosfat untuk membentuk trigliserid. Trigliserid di simpan di jaringan adiposa dalam bentuk dropleid lipid besar dan secara terus menerus mengalami lipolisis dan re-esterifikasi.(18)

Asam lemak yang atom karbonnya lebih dari 10-12 mengalami esterifikasi menjadi trigliserid dalam sel-sel mukosa. Dalam sel-sel mukosa, sebagian besar trigliserid di bentuk oleh asilasi 2-monogliserida yang di serap, terutama di dalam retikulum endoplasma halus.(19)

### **1.3.2 Sintesis Triglisericid**

#### **1. Sintesis Triglisericida dari Karbohidrat**

Setiap kali karbohidrat yang memasuki tubuh lebih banyak dari. Yang dapat dipakai segera sebagai energi atau disimpan dalam bentuk glikogen, kelebihan karbohidrat tersebut dengan cepat diubah menjadi triglisericida dan kemudian disimpan dalam bentuk ini dalam jaringan adiposa. Pada manusia, kebanyakan sintesis triglisericida terjadi di hati, tetapi sejumlah kecil juga dibentuk di jaringan adiposa itu sendiri. Triglisericida yang dibentuk di hati terutama ditranspor oleh lipoprotein berdensitas sangat rendah ke jaringan adiposa tempat zat tersebut disimpan.(16)

#### **2. Konversi Asetil-KoA Menjadi Asam Lemak.**

Langkah pertama dalam pembentukan triglisericida adalah konversi karbohidrat menjadi asetil-KoA, proses ini terjadi selama pemecahan normal glukosa oleh sistem glikolisis. Karena asam lemak sebenarnya merupakan polimer besar dari asam asetat, mudah dimengerti bahwa asetil-KoA dapat diubah menjadi asam lemak. Akan tetapi, sintesis asam lemak dari asetil-KoA tidak dicapai dengan hanya membalikkan pemecahan oksidasi yang dijelaskan sebelumnya. Proses ini terjadi melalui proses malonil-KoA dan NADPH sebagai perantara utama dalam proses polimerisasi.(16)

#### **3. Kombinasi Asam Lemak dengan $\alpha$ -Gliserofosfat untuk Membentuk Triglisericida.**

Begitu rantai asam lemak yang disintesis mengandung 14 sampai 18 atom karbon, rantai asam lemak tersebut akan berikatan dengan gliserol untuk membentuk triglisericida. Enzim yang menyebabkan konversi ini sangat spesifik untuk asam lemak dengan panjang rantai 14 atom karbon atau lebih, suatu faktor yang mengatur kualitas fisik triglisericida yang disimpan dalam tubuh.(16)

### **1.3.3 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Triglisericid**

#### **1. Genetik**

Kadar triglisericid yang tinggi dapat terjadi akibat kelainan genetik yang mengode enzim, apoprotein, atau reseptor yang terlibat dalam metabolisme lipid.(16)

## 2. Stress

Stres menyebabkan sejumlah besar kortikotropin dilepaskan oleh kelenjar hipofisis anterior. Hormon ini menyebabkan korteks adrenal menyekresikan glukokortikoid ekstra. Keduanya, kortikotropin dan glukokortikoid, mengaktifkan trigliserid lipase peka hormon sehingga menyebabkan kadar trigliserid naik.(16)

## 3. Obesitas

Menurut WHO, BMI lebih dari 30kg/m termasuk obesitas, Obesitas berarti penimbunan lemak yang berlebihan di dalam tubuh. Obesitas disebabkan oleh pemasukan jumlah makanan yang lebih besar daripada makanan yang dipakai oleh tubuh untuk energi.(19)Obesitas dapat meyebabkan ketidakseimbangan profil lemak sehingga meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis, jadi bila mengkonsumsi makanan dalam jumlah yang banyak makan akan memperbanyak juga jumlah kolestrol dan trigliserid.(16)

## 1.4 Lipoprotein

### 1.4.1 Kolesterol HDL

Definisi Kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) adalah suatu lipoprotein berdensitas tinggi yang mengandung protein dalam jumlah yang lebih tinggi dan persentase triasilgliserolnya yang lebih rendah daripada lipoprotein darah yang lainnya, sehingga kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) disebut sebagai partikel yang paling tinggi densitas atau kepadatannya. Kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) sendiri disintesis dalam bentuk nascent (imatur) di hati dan usus halus. Kolesterol HDL ini memiliki peran sebagai pengangkut atau penyerap kolesterol dari permukaan sel dan dari lipoprotein lain lalu mengubahnya menjadi kolesterol ester. Kolesterol ester ini lalu dikembalikan ke hati, sehingga *High Density Lipoprotein* (HDL) dikatakan berperan dalam transport kolesterol terbalik (reverse cholesterol transport).(17)

### 1.4.2 Low Density Lipoprotein (LDL)

LDL ialah lipoprotein pada manusia yang berguna sebagai pengangkut kolesterol ke jaringan perifer dan berguna untuk sintesis membran dan hormon steroid. *Low Density Lipoprotein* (LDL) mengandung 10% trigliserida serta 50%

kolesterol, dipengaruhi oleh banyak faktor misalnya kadar kolesterol dalam makanan, kandungan lemak jenuh, dan tingkat kecepatan sintesis dan pembuangan *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dalam tubuh.(17)

#### **1.4.3 Metabolisme Lipoprotein**

Dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur reverse kolesterol transport. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan trigliserid, sedangkan jalur reverse kolesterol transport khusus mengenai metabolisme kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL).(17)

#### **1.4.4 Jalur Metabolisme Eksogen**

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserid akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan lagi menjadi trigliserid, sedang kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron.(17)

Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Trigliserid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserid kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati.(17)

#### **1.4.5 Jalur Metabolisme Endogen**

Trigliserid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah

apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, trigliserid di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL), dan VLDL berubah menjadi *intermediate low density* (IDL) yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh *receptor scavenger-A* (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Beberapa keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti: Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense LDL*) seperti pada sindrom metabolik dan diabetes melitus dan Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL.(17)

#### **1.4.6 Jalur Reverse Cholesterol Transport**

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung Apolipoprotein (apo) A, C dan E; dan disebut HDL nascent. HDL nascent berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL nascent akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL nascent berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL nascent, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut adenosine triphosphate-binding cassette transporter-7 atau disingkat ABC-1.(17)

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama adalah ke hati dan di tangkap oleh scavenger receptor class B type 1 dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester

dalam HDL akan di pertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan cholesterol ester transfer protein (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai "penyerap" kolesterol makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati.(17)

#### 1.4.7 Kadar Lipid Serum Normal

**Tabel 1 Klasifikasi Kolesterol Menurut NCEP ATP III 2001**

Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserid menurut NCEP ATP III 2001 mg/dl. (17)

Kolesterol total	
< 200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
Kolesterol LDL	
< 100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥ 190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
< 40	Rendah
≥ 60	Tinggi
Trigliserid	
< 150	Optimal
150 – 199	Diinginkan
200 – 499	Tinggi
≥ 500	Sangat tinggi

### 1.5 Terapi Farmakologis Untuk Hiperkolesterol

#### 1.5.1 Statin (inhibitor HMG-CoA reduktase)

Statin adalah obat penurun lipid paling efektif untuk menurunkan kolesterol LDL dan terbukti aman tanpa efek samping yang berarti. Selain berfungsi untuk menurunkan kolesterol LDL, statin juga mempunyai efek meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan TG. Berbagai jenis statin dapat menurunkan kolesterol LDL

18-55%, meningkatkan kolesterol HDL 5-15%, dan menurunkan TG 7-30%. Cara kerja statin adalah dengan menghambat kerja HMG-CoA reduktase. Efeknya dalam regulasi CETP menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol LDL dan VLDL. Di hepar, statin meningkatkan regulasi reseptor kolesterol LDL sehingga meningkatkan pembersihan kolesterol LDL. Dalam keadaan hipertrigliseridemia (tidak berlaku bagi normotrigliseridemia), statin membersihkan kolesterol VLDL. Mekanisme yang bertanggungjawab terhadap peningkatan konsentrasi kolesterol HDL oleh statin sampai sekarang belum jelas. Studi awal yang menggunakan statin untuk menurunkan kolesterol LDL menunjukkan penurunan laju PJK dan mortalitas total serta berkurangnya infark miokard, prosedur revaskularisasi, stroke, dan penyakit vaskular perifer. Statin hendaknya diresepkan sampai dosis maksimal yang direkomendasikan atau yang dapat ditoleransi untuk mencapai target kolesterol LDL.(20)

Pada tahun 2011, FDA Amerika Serikat mengeluarkan rekomendasi baru tentang keamanan simvastatin 80 mg. Simvastatin yang digunakan dengan dosis maksimum (80 mg) berhubungan dengan miopati atau jejas otot terutama jika digunakan selama 12 bulan berturut-turut. Simvastatin dosis 80 mg tidak dianjurkan diresepkan bagi pasien baru, melainkan bagi mereka yang telah menggunakan dosis tersebut selama 12 bulan berturut-turut tanpa keluhan atau gejala miopati.(20)

Pada pasien dengan risiko tinggi dan sangat tinggi, sebaiknya terapi statin dilanjutkan walau target terapi sudah tercapai selama tidak ada indikasi kontra ataupun efek samping yang berat.(20)

### **1.5.2 Inhibitor absorpsi kolesterol**

Ezetimibe merupakan obat penurun lipid pertama yang menghambat ambilan kolesterol dari diet dan kolesterol empedu tanpa mempengaruhi absorpsi nutrisi yang larut dalam lemak. Dosis ezetimibe yang direkomendasikan adalah 10 mg/hari dan harus digunakan bersama statin, kecuali pada keadaan tidak toleran terhadap statin, di mana dapat dipergunakan secara tunggal. Tidak diperlukan penyesuaian dosis bagi pasien dengan gangguan hati ringan atau insufisiensi ginjal berat. Kombinasi statin dengan ezetimibe menurunkan kolesterol LDL lebih besar daripada menggandakan

dosis statin. Kombinasi ezetimibe dan simvastatin telah diujikan pada subyek dengan stenosis aorta dan pasien gagal ginjal kronik. Sampai saat ini belum ada laporan efek samping yang berarti dari pemakaian ezetimibe. Sebelum ada hasil studi klinis yang lengkap, ezetimibe yang dikombinasikan dengan statin direkomendasikan sebagai obat penurun kolesterol LDL lini kedua jika target tidak tercapai dengan statin dosis maksimal. Pemakaian ezetimibe tunggal atau kombinasinya dengan bile acid sequestrant atau asam nikotinat dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak toleran terhadap statin. Penelitian yang mengevaluasi efek kombinasi ezetimibe dengan simvastatin pada saat ini sedang berlangsung.(20)

### **1.5.3 Bile acid sequestrant**

Terdapat 3 jenis bile acid sequestrant yaitu kolestiramin, kolesevelam, dan kolestipol. Bile acid sequestrant mengikat asam empedu (bukan kolesterol) di usus sehingga menghambat sirkulasi enterohepatik dari asam empedu dan meningkatkan perubahan kolesterol menjadi asam empedu di hati. Dosis harian kolestiramin, kolestipol, dan kolesevelam berturutan adalah 4-24 gram, 5-30 gram, dan 3,8-4,5 gram. Penggunaan dosis tinggi (24 g kolestiramin atau 20 g of kolestipol) menurunkan konsentrasi kolesterol LDL sebesar 18-25%. Bile acid sequestrant tidak mempunyai efek terhadap kolesterol HDL sementara konsentrasi TG dapat meningkat. Walau tidak menurunkan kejadian infark miokard dan kematian akibat PJK dalam sebuah penelitian pencegahan primer, bile acid sequestrant direkomendasikan bagi pasien yang tidak toleran terhadap statin. Efek sampingnya terutama berkenaan dengan sistem pencernaan seperti rasa kenyang, terbentuknya gas, dan konstipasi. Bile acid sequestrant berinteraksi dengan obat lain seperti digoksin, warfarin, tiroksin, atau tiazid, sehingga obat-obatan tersebut hendaknya diminum 1 jam sebelum atau 4 jam sesudah bile acid sequestrant. Absorpsi vitamin K dihambat oleh bile acid sequestrant dengan akibat mudah terjadi perdarahan dan sensitisasi terhadap terapi warfarin.(20)

### **1.5.4 Fibrat**

Fibrat adalah agonis dari PPAR- $\alpha$ . Melalui reseptor ini, fibrat menurunkan regulasi gen apoC-III serta meningkatkan regulasi gen apoA-I dan A-II. Berkurangnya sintesis apoC-III menyebabkan peningkatan katabolisme TG oleh

lipoprotein lipase, berkurangnya pembentukan kolesterol VLDL, dan meningkatnya pembersihan kilomikron. Peningkatan regulasi apoA-I dan apoA-II menyebabkan meningkatnya konsentrasi kolesterol HDL. Sebuah analisis meta menunjukkan bahwa fibrat bermanfaat menurunkan kejadian kardiovaskular terutama jika diberikan pada pasien dengan konsentrasi TG di atas 200 mg/dL. Terapi kombinasi fibrat (fenofibrat) dengan statin pada pasien DM tidak lebih baik dari terapi statin saja dalam menurunkan laju kejadian kardiovaskular kecuali jika konsentrasi TG lebih dari 200 mg/dL, konsentrasi kolesterol LDL  $\leq$  84 mg/dL, dan konsentrasi kolesterol HDL  $\leq$  34 mg/dL. Penelitian ini memperkuat pendapat bahwa terapi penurunan konsentrasi TG ditujukan hanya pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi yang konsentrasi kolesterol LDL-nya telah mencapai target dengan terapi statin dan konsentrasi TG-nya masih di atas 200 mg/dL.(20)

Fibrat dapat menyebabkan miopati, peningkatan enzim hepar, dan kolelitiasis. Risiko miopati lebih besar pada pasien dengan gagal ginjal kronik dan bervariasi menurut jenis fibrat. Gemfibrozil lebih berisiko menyebabkan miopati dibandingkan fenofibrat jika dikombinasikan dengan statin. Jika fibrat diberikan bersama statin maka sebaiknya waktu pemberiannya dipisah untuk mengurangi konsentrasi dosis puncak, misalnya: fibrat pada pagi dan statin pada sore hari. Dosis fenofibrat adalah 200 mg/hari, dengan dosis maksimal 200 mg/hari. Dosis gemfibrozil adalah 600 mg diberikan 2 kali sehari, dengan dosis maksimal 1200 mg/hari.(20)

### **1.5.5 Asam Nikotinat**

Asam nikotinat menghambat mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan lemak perifer ke hepar sehingga sintesis TG dan sekresi kolesterol VLDL di hepar berkurang. Asam nikotinat juga mencegah konversi kolesterol VLDL menjadi kolesterol LDL, mengubah kolesterol LDL dari partikel kecil (small, dense) menjadi partikel besar, dan menurunkan konsentrasi Lp(a). Asam nikotinat meningkatkan kolesterol HDL melalui stimulasi produksi apoA-I di hepar. Niasin yang digunakan saat ini terutama yang berbentuk extended release yang dianjurkan diminum sebelum tidur malam. Dosis awal yang direkomendasikan adalah 500 mg/hari selama 4 minggu dan dinaikkan setiap 4 minggu berikutnya sebesar 500 mg selama masih dapat ditoleransi sampai konsentrasi lipid yang dikehendaki tercapai. Dosis

maksimum 2000 mg/hari menurunkan TG 20-40%, kolesterol LDL 15-18%, dan meningkatkan konsentrasi HDL 15-35%.<sup>115</sup> Menambahkan niasin pada terapi statin tidak memberikan keuntungan tambahan jika diberikan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang konsentrasi kolesterol LDL-nya kurang dari 70 mg/dL. Sebuah studi yang menambahkan niasin extended release pada statin pada lebih dari 25.000 pasien dengan penyakit kardiovaskular gagal memperlihatkan keuntungan tambahan berupa penurunan laju serangan jantung atau stroke. Alasan terbanyak menghentikan penggunaan niasin pada bulan pertama adalah efek samping berupa keluhan pada kulit (ruam, pruritis, flushing), keluhan gastrointestinal, DM, dan keluhan muskuloskeletal. Untuk mengurangi efek flushing, niasin dikombinasikan dengan laropripant, sebuah antagonis prostaglandin D<sub>2</sub>.<sup>(20)</sup>

#### **1.5.6 Inhibitor CETP**

*Cholesteryl ester transfer* protein berfungsi membantu transfer cholesteryl ester dari kolesterol HDL kepada VLDL dan LDL yang selanjutnya akan dibersihkan dari sirkulasi melalui reseptor LDL di hepar. Terapi dengan inhibitor CETP mempunyai efek ganda yaitu meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL dan menurunkan konsentrasi kolesterol LDL melalui reversed cholesterol transport. Inhibitor CETP dapat bersifat proaterogenik jika cholesteryl ester dari kolesterol VLDL atau LDL diambil oleh makrofag. Sebaliknya, jika cholesteryl ester diambil oleh hepar melalui reseptor LDL, inhibitor CETP bersifat antiaterogenik. Di antara 3 inhibitor CETP (torcetrapib, dalcetrapib dan anacetrapib), torcetrapib telah ditarik dari pasaran karena meningkatkan kematian. Monoterapi anacetrapib 40 mg, 150 mg, atau 300 mg selama 8 minggu menurunkan konsentrasi kolesterol LDL berturut-turut sebesar 16%, 27%, 40%, dan 39% serta meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL berturut-turut sebesar 44%, 86%, 139%, dan 133%.<sup>118</sup> Sebuah penelitian fase III dengan anacetrapib: Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL) saat ini sedang berjalan.<sup>(20)</sup>

### **1.5.7 Aferesis kolesterol LDL**

Tindakan aferesis ditujukan bagi pasien dengan HoFH atau HeFH berat. Dengan teknik yang mahal tetapi efektif ini, kolesterol LDL dan Lp(a) dibuang dari plasma selama dilakukan sirkulasi ekstrakorporeal setiap 1 atau 2 minggu sekali.(20)

### **1.5.8 Terapi kombinasi**

Terapi kombinasi dapat dipertimbangkan bagi pasien yang target kolesterol LDL-nya tidak tercapai dengan terapi statin dosis tinggi atau bagi pasien yang tidak toleran terhadap statin. Kombinasi statin dan bile acid sequestrant dapat memperkuat penurunan kolesterol LDL sebesar 10-20% dibandingkan dengan terapi statin tunggal. Terapi kombinasi ini dilaporkan menurunkan laju aterosklerosis yang dideteksi dengan angiografi. Menggabungkan tablet berisi fitosterol dengan statin diikuti oleh penurunan kolesterol LDL 5-10% lebih besar. Seperti telah disebutkan terdahulu, menambahkan ezetimibe pada statin menurunkan kolesterol LDL lebih besar daripada menggandakan dosis statin. Terapi kombinasi antara ezetimibe dengan bile acid sequestrant atau dengan asam nikotinat menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol LDL lebih besar dibandingkan penggunaan obat tunggal. Walau demikian, belum ada evaluasi luaran klinis dari terapi kombinasi tersebut. Kombinasi fibrat (terutama fenofibrat, bezafibrat, dan ciprofibrat) dengan statin menurunkan konsentrasi kolesterol LDL dan TG serta meningkatkan kolesterol HDL lebih tinggi daripada terapi tunggal manapun. Walau demikian, studi luaran klinis tidak menunjukkan keunggulan dibandingkan dengan penggunaan statin monoterapi. Kombinasi statin dan fibrat meningkatkan risiko miopati, terutama jika fibrat digunakan dengan statin dosis tinggi atau statin dikombinasikan dengan gemfibrozil. Kombinasi asam nikotinat yang extended release dengan statin dosis moderat meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL dan menurunkan konsentrasi TG lebih besar daripada statin dosis tinggi atau kombinasi asam nikotinat dengan ezetimibe. Menambahkan niasin pada terapi statin tidak memberikan keuntungan tambahan dibandingkan dengan terapi statin tunggal jika diberikan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang kadar kolesterol LDL-nya kurang dari 70 mg/dL. Sebuah studi lain yang mengikutsertakan lebih dari 25.000 pasien dengan penyakit kardiovaskular gagal membuktikan keuntungan tambahan

dengan menambahkan niasin extended release pada statin dalam menurunkan laju serangan jantung atau stroke.(20)

## **1.6 Ekstraksi**

Ekstraksi merupakan langkah awal yang penting dalam analisis tanaman obat, karena perlu mengekstrak komponen kimia yang diinginkan dari bahan tanaman untuk pemisahan dan karakterisasi lebih lanjut. Operasi dasar mencakup langkah-langkah, seperti pra-pencucian, pengeringan bahan tanaman atau pengeringan beku, penggilingan untuk mendapatkan sampel homogen dan sering memperbaiki kinetika ekstraksi analitik dan juga meningkatkan kontak permukaan sampel dengan sistem pelarut. Jenis ekstraksi bahan alam yang sering dilakukan adalah ekstraksi secara panas dengan cara refluks dan penyulingan uap air dan ekstraksi secara dingin dengan cara maserasi, perkolasi dan alat soxhlet.(21)

Jenis ekstraksi bahan alam yang sering dilakukan adalah ekstraksi secara panas dengan cara refluks dan penyulingan uap air dan ekstraksi secara dingin dengan cara maserasi, perkolasi dan alat soxhlet.(21)

### **1.6.1 Ekstraksi cara dingin**

Pada metode ekstraksi cara dingin tidak dilakukan pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung, dan diharapkan hasil yang didapat senyawa yang diinginkan tidak menjadi rusak. Beberapa jenis metode ekstraksi cara dingin, yaitu:

#### **1. Ekstraksi secara perkolasi**

Ini adalah prosedur yang paling sering digunakan ekstrak bahan aktif dalam persiapan tincture dan ekstrak cairan. Sebuah perkolator (berbentuk kerucut sempit bejana terbuka di kedua ujungnya) umumnya digunakan. Perkolator ditutup kira-kira 4 jam dalam wadah tertutup rapat, setelah itu massa dikemas dan bagian atas perkolator ditutup. Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel. Pencampuran diijinkan untuk menjadi maserate, kemudian kran dibuka dengan kecepatan 1 ml permenit, sehingga simplisia tetap terendam. Filtrat dipindahkan ke dalam bejana, ditutup dan dibiarkan selama 2 hari pada tempat terlindung dari cahaya. kemudian pelarut baru dialirkan secara terus menerus sampai warna pelarut tidak lagi berwarna atau tetap bening yang

artinya sudah tidak ada lagi senyawa yang terlarut dan dibiarkan bertahan. Serta dibiarkan menetes perlahan pada bagian bawah.(22)

Kelebihan dari metode ini yaitu tidak diperlukan proses tambahan untuk memisahkan padatan dengan ekstrak, sedangkan kelemahan metode ini adalah jumlah pelarut yang dibutuhkan cukup banyak dan proses juga memerlukan waktu yang cukup lama, serta tidak meratanya kontak antara padatan dengan pelarut.(22)

### **1.6.2 Ekstraksi secara maserasi**

Dalam maserasi (untuk cairan ekstrak), utuh atau Tanaman obat kasar dibarengi kontak dengan Pelarut dalam wadah stopper untuk jangka waktu tertentu. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Dan dibiarkan selama 5 hari, terlindung dari cahaya sambil diaduk sekali-kali setiap hari lalu diperas dan ampasnya dimaserasi kembali dengan cairan penyari. Penyarian diakhiri setelah pelarut tidak berwarna lagi, lalu dipindahkan ke dalam bejana tertutup, dibiarkan pada tempat yang tidak bercahaya, setelah dua hari lalu endapan dipisahkan.(22)

Kerugian utama dari metode maserasi ini adalah memakan banyak waktu, pelarut yang digunakan cukup banyak, dan besar kemungkinan beberapa senyawa hilang. Selain itu, beberapa senyawa mungkin saja sulit diekstraksi pada suhu kamar. Namun di sisi lain, metode maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil.(22)

### **1.6.3 Ekstraksi cara Panas**

Pada metode ini melibatkan pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung. Beberapa jenis metode ekstraksi cara panas, yaitu:

#### **1. Ekstraksi secara sokletasi**

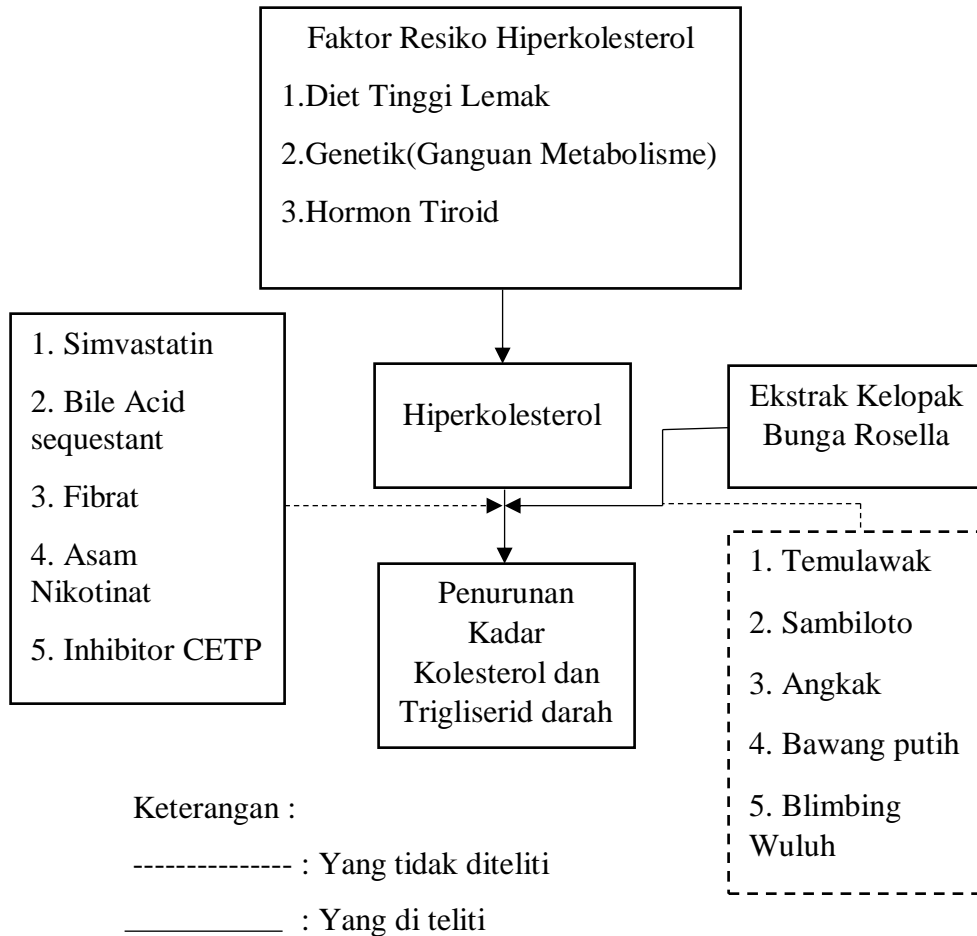
Metode ini dilakukan dengan menempatkan serbuk sampel dalam sarung selulosa (dapat digunakan kertas saring) dalam klonsong yang ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu dan suhu penangas diatur di bawah suhu reflux. ekstraksi Soxhlet hanya diperlukan dimana senyawa yang diinginkan memiliki kelarutan terbatas pada

Pelarut, dan pengotor tidak larut dalam pelarut tersebut. Jika Senyawa yang diinginkan memiliki kelarutan tinggi dalam pelarut kemudian Penyaringan sederhana bisa digunakan untuk memisahkan senyawa Dari zat yang tidak larut. Keuntungan dari ini Sistem adalah bahwa alih-alih banyak bagian pelarut hangat. Sedang melewati sampel, hanya satu batch pelarut.(22)

## 2. Ekstraksi secara refluks

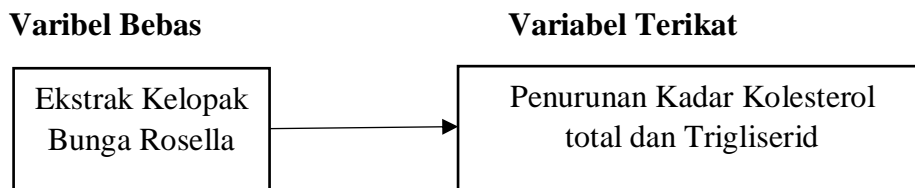
Ekstraksi refluks merupakan metode ekstraksi yang dilakukandengan cara bahan yang akan diekstraksi direndam dengan cairan penyari dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan alat pendingin tegak, lalu dipanaskan sampai mendidih. Cairan penyari akan menguap, uap tersebut akan diembunkan dengan pendingin tegak dan akan kembali menyari zat aktif dalam simplisia tersebut.Pada umumnya dilakukan tiga sampai lima kali pengulangan proses pada rafinat pertama. Ekstraksi secara penyulingan Penyulingan dapat dipertimbangkan untuk menyari serbuk simplisia yang mengandung komponen kimia yang mempunyai titik didih yang tinggi pada tekanan udara normal, yang pada pemanasan biasanya terjadi kerusakan zat aktifnya.(22)

## 1.7 Kerangka Teori



## 1.8 Kerangka Konsep

Gambar 5 Kerangka Konsep



## 1.9 Hipotesis

Ekstrak kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dapat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliseric pada hiperkolesterol.