

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperkolesterolemia adalah suatu gangguan metabolik ditandai oleh meningkatnya kadar kolesterol total dalam darah melebihi batas normal. Nilai normal profil lipid meliputi kolesterol total ≤ 200 mg/dl, LDL ≤ 100 mg/dl, HDL ≥ 40 mg/dl pada pria dan ≥ 50 mg/dl pada perempuan, serta trigliserida ≤ 150 mg/dl (Pappan *et al.*, 2024). Kondisi hiperkolesterolemia berkaitan erat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung dan stroke (Ballena-Caicedo *et al.*, 2025). Menurut WHO (2019), prevalensi global usia dewasa penderita hiperkolesterolemia mencapai 37% pada pria dan 40% pada wanita. Di Indonesia, mencapai 39,4% pada kelompok usia 15-34 tahun dan meningkat seiring pertambahan usia hingga 52,9% pada usia 35-59 tahun. Tingginya prevalensi hiperkolesterolemia pada kelompok rentang usia tersebut mencerminkan dampak dari kecenderungan pola makan tinggi lemak (Hasan *et al.*, 2024).

Pola konsumsi tinggi lemak jenuh meningkatkan sintesis kolesterol endogen dan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) serta menurunkan *High Density Lipoprotein* (HDL) sehingga memicu dislipidemia (Astrup *et al.*, 2021). Peningkatan LDL memicu akumulasi kolesterol pada tunika intima pembuluh darah dan pembentukan plak aterosklerotik (Bailey & Mohiuddin, 2022). Hiperkolesterolemia kronis tidak hanya berdampak pada sistem kardiovaskular tetapi juga memengaruhi fungsi sistem imun. Kondisi ini

meningkatkan kadar lipid sirkulasi yang disertai stres oksidatif dan inflamasi kronis tingkat rendah. Keadaan tersebut berpotensi memengaruhi fungsi dan struktur jaringan limpa sebagai organ limfoid sekunder terbesar (Nata dkk., 2021). Limpa berperan dalam proses filtrasi darah, fagositosis, serta aktivasi dan diferensiasi limfosit. Peningkatan kadar kolesterol dalam jangka panjang dapat memicu akumulasi lipid dan stres oksidatif pada jaringan limpa yang menyebabkan perubahan mikroanatomi pulpa putih dan pulpa merah (Rousdy dkk., 2017). Penelitian Kierszenbaum & Tres (2020) melaporkan bahwa dislipidemia kronis dapat memicu aktivasi makrofag dan perubahan distribusi limfosit pada organ limfoid sekunder.

Perubahan mikroanatomi limpa akibat hiperkolesterolemia ditandai oleh penurunan kepadatan limfosit, ukuran pulpa putih, *germinal center* (Tasminatun dkk., 2017). Kondisi tersebut berpotensi menurunkan efektivitas respons imun adaptif dan meningkatkan respons inflamasi sistemik (Nata dkk., 2021). Stres oksidatif yang menyertai hiperkolesterolemia disebabkan oleh ketidakseimbangan antara peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan kemampuan sistem antioksidan alami tubuh dalam mengendalikan radikal tersebut. ROS adalah radikal bebas yang dihasilkan dari berbagai sumber, salah satunya melalui proses oksidasi LDL (Faozah *et al.*, 2021). Hal ini dapat menyebabkan kerusakan lipid, protein, dan DNA sel pada jaringan limpa (Nata dkk., 2021).

Pemberian pakan tinggi lemak pada tikus Wistar dapat meningkatkan kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL serum secara signifikan sehingga

membentuk kondisi dislipidemia sebagai model hiperkolesterolemia (Indriputri & Maulana, 2022). *Propylthiouracil* (PTU) menghambat sintesis hormon tiroid yang berperan dalam regulasi metabolisme lipid sehingga menyebabkan penurunan ekspresi reseptor LDL di hepar dan meningkatkan retensi kolesterol dalam sirkulasi darah (Wang *et al.*, 2023). Kombinasi pakan tinggi lemak dan PTU menghasilkan profil lipid yang lebih stabil dan representatif terhadap gangguan metabolik kompleks dibandingkan pakan tinggi lemak saja (Amin dkk., 2025).

Kondisi hiperkolesterolemia dapat ditangani dengan terapi farmakologis menggunakan obat hipolipidemik sintetis namun penggunaan jangka panjang berkaitan dengan efek samping berupa miopati dan gangguan fungsi hati (Sijabat dkk., 2024). Penggunaan simvastatin sebagai salah satu jenis obat penurun kolesterol diketahui memiliki efek samping prevalensi nyeri muskuloskeletal (Ranti & Vickasari, 2022), miopati, disfungsi hati, dan asam urat tinggi (Jing *et al.*, 2022). Risiko efek samping tersebut membatasi penggunaan obat secara berkelanjutan (Wang *et al.*, 2025).

Pangan fungsional berbasis bahan alam menjadi salah satu alternatif terapi hiperkolesterolemia yang berpotensi untuk dikembangkan. Beras hitam merupakan salah satu pangan fungsional yang kaya akan senyawa bioaktif. Beras hitam mengandung antosianin, flavonoid, senyawa fenolik, vitamin E, dan γ -oryzanol (Kumar & Murali, 2020). Senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan dan hipolipidemik yang signifikan (Cañizares *et al.*, 2024). Antosianin, khususnya *cyanidin-3-glucoside*,

menurunkan kadar LDL dan trigliserida serta meningkatkan HDL melalui penghambatan peroksidasi dan modulasi metabolisme lipid (Frountzas *et al.*, 2023). Antosianin memiliki aktivitas antioksidan yang menangkap radikal bebas serta memproteksi kerusakan oksidatif pada sel (Bendokas *et al.*, 2020).

Aktivitas antioksidan antosianin berkontribusi dalam melindungi jaringan dari kerusakan akibat stres oksidatif. Efek protektif tersebut berpotensi menjaga integritas jaringan limpa (Juliastuti *et al.*, 2022). Penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak beras hitam pada model hewan hiperkolesterolemia mampu memperbaiki profil lipid serum dan memberikan efek protektif terhadap jaringan tubuh. Hartati (2016) melaporkan bahwa pemberian ekstrak beras hitam dosis 100 mg/kgBB efektif mengurangi kadar kolesterol dan trigliserida serta menurunkan stres oksidatif pada jaringan limpa.

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak beras hitam (*Oryza sativa* var. *indica*) dapat memperbaiki profil lipid dan memberikan efek protektif terhadap jaringan limpa yang diinduksi lipopolisakarida (Juliastuti *et al.*, 2022). Kajian mengenai pengaruh ekstrak etanol beras hitam terhadap mikroanatomi limpa pada kondisi hiperkolesterolemia saat ini masih terbatas. Pemahaman mengenai perubahan histologis limpa sangat penting untuk mengetahui hubungan antara perbaikan metabolisme lipid dengan fungsi sistem imun tubuh yang berkorelasi dengan pemanfaatan beras hitam sebagai bahan pangan fungsional.

1.2. Rumusan Masalah

Penelitian ini merumuskan masalah yaitu apakah ekstrak etanol beras hitam (*Oryza sativa* var. indica) memberi pengaruh terhadap perubahan mikroanatomi limpa pada tikus Wistar jantan setelah diinduksi menggunakan pakan tinggi lemak dan larutan PTU yang ditunjukkan dengan variabel bobot total limpa, indeks limfosomatik, diameter pulpa putih, dan diameter *germinal center* organ limpa?

1.3. Tujuan

Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh ekstrak etanol beras hitam (*Oryza sativa* var. indica) terhadap mikroanatomi limpa tikus putih jantan strain Wistar setelah diinduksi pakan tinggi lemak dan larutan PTU, yang ditunjukkan dengan variabel bobot total limpa, indeks limfosomatik, diameter pulpa putih, dan diameter *germinal center* organ limpa.

1.4. Manfaat

- 1.4.1. Memberikan informasi ilmiah mengenai potensi ekstrak etanol beras hitam (*Oryza sativa* var. indica) dalam memperbaiki perubahan mikroanatomi limpa akibat hiperkolesterolemia.
- 1.4.2. Menjadi dasar pengembangan kajian lebih lanjut terkait efek antioksidan dan antihiperkolesterolemia dari beras hitam terhadap organ limpa.
- 1.4.3. Dapat menjadi referensi bagi penelitian farmakologi atau nutrisi dalam mengembangkan bahan pangan fungsional berbasis beras hitam.