

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperkolesterolemia merupakan gangguan metabolisme lipid yang ditandai oleh peningkatan kadar kolesterol total dalam darah melebihi batas normal (Ardian *et al.*, 2020). Menurut *World Health Organization* (WHO), prevalensi hiperkolesterolemia secara global pada tahun 2020 sebesar 39% dan di kawasan Asia Tenggara mencapai 30,3%. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar Nasional (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia pada penduduk berusia di atas 15 tahun sebesar 28,8% (Layrenshia & Atzmardina, 2024). Prevalensi hiperkolesterolemia yang relatif tinggi berkontribusi pada kematian sekitar 2,6 juta jiwa setiap tahunnya, dan menjadikan hiperkolesterolemia sebagai salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular (Agustin *et al.*, 2024). Peningkatan kadar kolesterol total dalam darah erat kaitannya dengan penurunan fungsi reseptor *Low Density Lipoprotein Receptor* (LDLR) di permukaan hepatosit, baik dipengaruhi oleh faktor genetik maupun faktor lingkungan, seperti pola makan tinggi lemak jenuh, yang menyebabkan terhambatnya pembersihan LDL dari sirkulasi darah (Mytilinaiou *et al.*, 2018).

Proses pembersihan LDL dari sirkulasi darah tidak hanya bergantung pada reseptor LDL, melainkan juga melibatkan *Asialoglycoprotein Receptor 1* (ASGR1), yaitu reseptor yang diekspresikan di hepatosit dan berperan dalam memediasi endositosis serta degradasi asialoglikoprotein dari aliran darah,

sehingga berkontribusi terhadap homeostasis lipid dan kolesterol (Xie *et al.*, 2021). Aktivitas ASGR1 yang tinggi terbukti menghambat keberadaan reseptor LDL pada membran hepatosit, sehingga mengurangi kapasitas hati dalam menyerap LDL dari darah dan mengakibatkan peningkatan kadar LDL dalam plasma. Mekanisme ini berkaitan dengan gangguan endositosis dan daur ulang reseptor LDL yang dihambat oleh aktivitas ASGR1, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan homeostatis kolesterol (Susan-Resiga *et al.*, 2021). Selain itu, ASGR1 juga menekan ekspresi *ATP-Binding Cassette Transporter* A1 (ABCA1) pada hepatosit, sehingga menghambat efluks kolesterol dari sel hati ke *Apolipoprotein* A-I (apoA-I) yang diperlukan untuk pembentukan partikel pre- β HDL, yang pada akhirnya menurunkan kapasitas *Reverse Cholesterol Transport* (RCT) (Tall & Rader, 2018). Penghambatan reseptor ASGR1 dapat dijadikan target terapi yang potensial untuk mengatasi hiperkolesterolemia karena mampu menurunkan kadar kolesterol LDL, meningkatkan kapasitas RCT oleh HDL, dan mencegah risiko penyakit kardiovaskular (Song *et al.*, 2024).

Terapi farmakologi hiperkolesterolemia saat ini dilakukan dengan mengosumsi obat penurun kolesterol (Salwan *et al.*, 2022). Obat-obatan sintetis golongan statin, seperti lovastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin, pitavastatin, dan simvastatin cukup efektif menurunkan kadar kolesterol LDL dalam darah, baik melalui rute oral atau injeksi (Basak, 2025). Terapi statin memang efektif menjadi pengobatan utama untuk hiperkolesterolemia, namun sering kali penggunaan obat sintetis ini

menimbulkan efek samping pada sebagian individu, terutama keluhan muskuloskeletal seperti mialgia, serta dapat meningkatkan enzim hati hingga risiko diabetes melitus pada individu yang memiliki faktor predisposisi (Zeng *et al.*, 2024). Kondisi tersebut mendorong perlunya upaya untuk menemukan kandidat senyawa antihiperkolesterolemia baru yang memiliki sensitivitas tinggi terhadap reseptor LDL dengan profil keamanan yang lebih baik.

Antosianin merupakan kelompok senyawa fenolik yang dikenal memiliki berbagai aktivitas biologis penting, seperti mengurangi respons proinflamasi dan stres oksidatif akibat *Reactive Oxygen Species* (ROS), meningkatkan fungsi endotel, menormalkan kadar lipid plasma yang bersirkulasi, serta meningkatkan produksi *Nitric Oxide* (NO) (Mohammadi *et al.*, 2024). Antosianin termasuk polifenol golongan flavonoid yang memiliki aktivitas farmakologis, terutama sifat antioksidan dan antiinflamasi yang efektif dalam melawan hiperkolesterolemia (Verma & Srivastav, 2020). Penelitian Zhang *et al.* (2016) membuktikan bahwa suplementasi antosianin murni dengan kadar 320 mg per hari selama 24 minggu pada 146 individu hiperkolesterolemia memberikan efek adanya penurunan kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan peningkatan kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah (Zhang *et al.*, 2016).

Beras hitam (*Oryza sativa* L.) merupakan salah satu bahan pangan kardioprotektif yang dapat digunakan sebagai alternatif terapi hiperkolesterolemia karena memiliki kandungan antosianin yang mampu memengaruhi proses metabolisme lipid, serta menghambat penyerapan

kolesterol secara signifikan di dalam tubuh (Yao *et al.*, 2013). Senyawa antosianin yang terkandung dalam beras hitam dilaporkan memiliki aktivitas biologis yang luas, sebagai antioksidan, antidiabetes, antiinflamasi, antikanker, antiaterosklerosis, serta melindungi fungsi hati dan ginjal (Das *et al.*, 2023). Senyawa antosianin utama yang ditemukan dalam beras hitam antara lain *cyanidin-3-O-glucoside*, *peonidin-3-O-glucoside*, *pelargonidin-3-O-glucoside*, *delphinidin-3-O-glucoside*, *malvidin-3-O-glucoside*, dan *petunidin-3-O-glucoside*, dengan *cyanidin-3-O-glucoside* sebagai komponen dominan yang mencapai 95% dari total kandungan antosianin (Basith *et al.*, 2023). Studi Yao *et al.* (2013) telah membuktikan bahwa senyawa *cyanidin-3-O-glucoside* dan *peonidin-3-O-glucoside* pada beras hitam (*Oryza sativa* L.) memiliki aktivitas antihiperkolesterolemia melalui penghambatan enzim *Pancreatic Lipase* (PL) secara *in vitro*. Namun, mekanisme molekuler spesifik yang mendasari aktivitas antihiperkolesterolemia antosianin beras hitam, terutama kaitannya dengan regulasi reseptor *Asialoglycoprotein Receptor 1* (ASGR1) belum dieksplorasi secara komprehensif, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengamati mekanisme tersebut (Thilavech *et al.*, 2025).

Studi *in silico* melalui pendekatan *molecular docking* menjadi metode awal yang relevan untuk mengkaji interaksi molekuler antara antosianin beras hitam dengan *Asialoglycoprotein Receptor 1* (ASGR1). Teknik *molecular docking* merupakan pendekatan molekuler berbasis bioinformatika yang digunakan untuk memprediksi pola ikatan, kekuatan interaksi (*binding affinity*), serta kompatibilitas senyawa bioaktif (ligan) terhadap situs aktif protein target

(Mathur *et al.*, 2024). Pendekatan molekuler ini melibatkan prediksi *absorption*, *metabolism*, dan *toxicity* untuk menilai kelayakan farmakokinetik suatu senyawa sebagai kandidat obat oral (Benselama & Benchouk, 2024). *Molecular docking* memungkinkan evaluasi potensi terapeutik senyawa bioaktif sebelum dilakukan pengujian eksperimental secara *in vitro* atau *in vivo* (Roney & Aluwi, 2024).

Mekanisme molekuler antosianin beras hitam dalam menurunkan kadar kolesterol telah dibuktikan melalui regulasi *Low Density Lipoprotein Receptor* (LDLR) dan penghambatan enzim *Pancreatic Lipase* (PL) (Yao *et al.*, 2013). Namun, potensi interaksinya dengan *Asialoglycoprotein Receptor 1* (ASGR1) sebagai reseptor hepatik dalam metabolisme kolesterol, belum banyak diteliti (Thilavech *et al.*, 2025). Oleh karena itu, perlu dilakukan studi *in silico* berbasis *molecular docking* untuk menganalisis nilai *binding affinity* dan mengevaluasi potensi senyawa antosianin beras hitam (*Oryza sativa* L.) sebagai kandidat agen antihiperkolesterolemia melalui inhibisi ASGR1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme kerja antosianin beras hitam sebagai agen antihiperkolesterolemia melalui inhibisi protein ASGR1, termasuk implikasinya terhadap regulasi homeostasis kolesterol melalui peningkatan fungsi LDLR dan pembersihan LDL oleh hepatosit. Selain itu, penelitian ini dapat dijadikan landasan ilmiah bagi pengembangan antosianin beras hitam sebagai terapi yang potensial untuk hiperkolesterolemia, serta membuka peluang penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk memvalidasi temuan studi *in silico* yang diperoleh.

1.2. Rumusan Masalah

Permasalahan dari penelitian ini yaitu bagaimana potensi senyawa antosianin dari beras hitam (*Oryza sativa* L.) sebagai agen antihiperkolesterolemia melalui inhibisi protein *Asialoglycoprotein Receptor 1* secara *in silico* berdasarkan variabel *binding affinity* dan *binding pocket*?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu menganalisis dan membuktikan potensi senyawa antosianin dari beras hitam (*Oryza sativa* L.) sebagai agen antihiperkolesterolemia melalui inhibisi protein *Asialoglycoprotein Receptor 1* secara *in silico* berdasarkan variabel *binding affinity* dan *binding pocket*.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi ilmiah kepada akademisi, peneliti, dan semua pihak terkait mekanisme molekuler interaksi senyawa-senyawa antosianin pada beras hitam (*Oryza sativa* L.) dalam menghambat aktivitas protein *Asialoglycoprotein Receptor 1* secara *in silico*. Informasi ini menjadi dasar saintifik untuk analisis lanjutan dalam mengembangkan antosianin beras hitam sebagai alternatif pengobatan hiperkolesterolemia secara *in vitro* ataupun *in vivo*.