

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu gangguan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya jumlah kolesterol total dalam darah sampai melewati batas ambang normal. Kadar kolesterol normal pada orang dewasa berkisar 120-200 mg/dL. Seseorang yang mengalami gangguan metabolik ini umumnya memiliki kadar kolesterol total mencapai ≥ 240 mg/dL; *low density lipoprotein* (LDL) ≥ 160 mg/dL; *high density lipoprotein* (HDL) < 40 mg/dL; dan trigliserida ≥ 150 mg/dL (Ardian dkk., 2020). Hiperkolesterolemia di Indonesia tergolong sebagai masalah kesehatan yang cukup penting, ditunjukkan dari prevalensinya yang tinggi, yaitu mencapai 28,8% pada tahun 2023 (Kemenkes RI, 2023).

Peningkatan kadar kolesterol dalam darah diperkirakan berkontribusi terhadap 2,6 juta mortalitas dan 29,7 juta kejadian disabilitas setiap tahunnya (Karwiti dkk., 2022). Menurut Zara & Afni (2023), sekitar 21,2% masyarakat Indonesia dengan usia di atas 15 tahun tercatat memiliki jumlah kolesterol abnormal (≥ 200 mg/dL), dengan frekuensi meningkat seiring bertambahnya usia. Risiko hiperkolesterolemia sering kali terjadi pada pria berusia ≥ 40 tahun dan wanita berusia ≥ 50 tahun atau setelah memasuki masa menopause (Reiner *et al.*, 2011). Kondisi ini disebabkan karena adanya perubahan hormon pengatur metabolisme lipid, peningkatan akumulasi lemak visceral, peningkatan risiko resistensi insulin dan sindrom metabolik, serta penurunan hormon estrogen pada wanita yang mengakibatkan kadar LDL meningkat (Van

Oortmerssen *et al.*, 2025). Penelitian Handayani & Simatupang (2019) juga mengungkapkan bahwa kasus hiperkolesterolemia lebih banyak dialami pada masyarakat perkotaan dibandingkan pedesaan, karena disebabkan oleh perbedaan status sosial ekonomi, pola makan, dan aktivitas pekerjaan (De Groot *et al.*, 2019).

Hiperkolesterolemia diketahui sebagai faktor risiko utama terjadinya berbagai penyakit kardiovaskular (Hidayat dkk., 2019). Aterosklerosis termasuk salah satu penyakit kardiovaskular yang dicirikan dengan munculnya plak ateroma pada dinding arteri, yang dipicu oleh tingginya kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida, serta rendahnya kadar HDL. Plak ini dapat memicu pembentukan trombus dan penyempitan pembuluh darah, sehingga berpotensi menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner (Maghfiroh dkk., 2022). Kondisi hiperkolesterolemia juga dapat memicu timbulnya penyakit lain, seperti stroke, hipertensi, penyakit arteri perifer, pankreatitis, diabetes tipe 2, dan sindrom metabolik (Morika dkk., 2020). Kondisi ini dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas yang bersifat reaktif dan merusak jaringan tubuh (Giopratiwi dkk., 2020).

Hiperkolesterolemia dapat dicegah melalui terapi farmakologis maupun non-farmakologis. Terapi farmakologis dapat dilakukan dengan pemberian obat-obatan antikolesterol seperti simvastatin, atorvastatin, lovastatin, ezetimibe, *fenofibrate*, *colestipol*, *alirocumab*, *evolocumab*, dan *icosapent ethyl* (Udin & Kholifah, 2021). Terapi non-farmakologis dilakukan dengan memodifikasi gaya hidup sebelum menggunakan obat-obatan seperti

penerapan pola makan seimbang, aktivitas fisik teratur, pengendalian berat badan, serta menghentikan kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol. Mengubah diet dengan mengurangi asupan lemak jenuh dan kolesterol, serta meningkatkan konsumsi lemak tidak jenuh, fitosterol, dan serat terbukti mampu menurunkan kadar LDL dan trigliserida sekaligus meningkatkan kadar HDL (DeBeasi, 2017).

Beras hitam (*Oryza sativa* L. var. *indica*) termasuk bahan pangan kardioprotektif yang dapat digunakan sebagai alternatif terapi hiperkolesterolemia. Beras hitam mengandung senyawa bioaktif antosianin yang dapat memengaruhi proses metabolisme lipid dan secara signifikan mampu menghambat penyerapan kolesterol di dalam tubuh (Yao *et al.*, 2013). Senyawa bioaktif tersebut termasuk dalam kelompok flavonoid yang berkontribusi dalam pigmentasi warna ungu kehitaman pada beras (Nakagawa & Maeda, 2017). Senyawa bioaktif ini memiliki lebih dari 700 jenis dengan 30 struktur inti yang berbeda-beda (Cai *et al.*, 2022). Beras hitam mengandung enam jenis turunan antosianin yang umum diketahui, meliputi sianidin-3-O-glukosida, delphinidin-3-O-glukosida, malvidin-3-O-glukosida, pelargonidin-3-O-glukosida, peonidin-3-O-glukosida, dan petunidin-3-glukosida (Thilavech *et al.*, 2025).

Protein *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1) merupakan protein yang berperan penting dalam proses absorpsi kolesterol pada usus halus (Fernandez & Murillo, 2022). Kolesterol termasuk kelompok steroid yang berperan sebagai bahan dasar untuk membuat senyawa penting seperti membran sel,

lapisan di sekitar serabut saraf, hormon seks, ginjal anak-anak, vitamin D, dan asam empedu (Wang *et al.*, 2017). Protein NPC1L1 terlokalisasi pada membran apikal enterosit dan membran kanalikuli hepatosit sebagai transporter sterol. Protein ini berperan dalam mengatur penyerapan kolesterol usus serta homeostasis ekskresi kolesterol hepatobilier (Jia *et al.*, 2011).

Aktivitas protein NPC1L1 yang berlangsung secara terus menerus dapat memicu peningkatan kadar kolesterol di dalam darah, sehingga aktivitasnya perlu dihambat untuk mencegah penumpukan kolesterol. Aktivitas protein ini dapat dihambat menggunakan obat ezetimibe, namun penggunaannya dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping tertentu, terutama gangguan fungsi hati dan miopati, khususnya pada penggunaan bersamaan dengan obat penurun kolesterol lainnya (Udin & Kholifah, 2021; Salwan dkk., 2022). Berdasarkan hal tersebut, diperlukan alternatif terapi berbasis bahan alam sebagai komplemen dalam pengelolaan hiperkolesterolemia yang memiliki mekanisme kerja serupa dengan ezetimibe. Beberapa tanaman selain beras hitam, seperti teh hijau (Susanti & Susilowati, 2021), lemungkuk (*hawk tea*) (Feng *et al.*, 2019), jahe (Toma *et al.*, 2020), dan klabet (Sun *et al.*, 2021) diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi menghambat aktivitas protein NPC1L1.

Beras hitam mengandung senyawa antosianin yang dilaporkan memiliki aktivitas antihiperkolesterolemia melalui berbagai mekanisme biologis. Studi *in silico* melaporkan bahwa senyawa antosianin khususnya sianidin-3-O-glukosida memiliki afinitas ikatan yang baik terhadap enzim HMG-CoA

reduktase yang berperan dalam biosintesis kolesterol (Fatchiyah *et al.*, 2020). *In silico* merupakan penelitian berbasis komputasional yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara ligan dengan protein target secara molekuler, sehingga dapat menilai potensi suatu senyawa dapat dijadikan sebagai kandidat obat sebelum melalui uji laboratorium yang lebih kompleks (Chaudhary & Tyagi, 2024). Penelitian *in vitro* juga mengungkap bahwa ekstrak antosianin mampu mengurangi penyerapan kolesterol melalui penghambatan aktivitas protein NPC1L1 dan lipase pankreas, sehingga kadarnya di dalam darah dapat berkurang (Thilavech *et al.*, 2025; Yao *et al.*, 2013).

Penelitian secara *in silico* terkait pemanfaatan senyawa bioaktif antosianin beras hitam (*Oryza sativa* L. var. *indica*) sebagai antihiperkolesterolemia dengan protein target NPC1L1 beserta mekanisme kerja dari senyawa tersebut belum banyak dilaporkan. Penelitian ini perlu dilakukan untuk memperoleh data yang berkaitan dengan interaksi antara senyawa antosianin sebagai antihiperkolesterolemia dengan protein target NPC1L1 secara *in silico*.

1.2. Rumusan Masalah

Permasalahan dari penelitian ini yaitu bagaimana aktivitas penghambatan senyawa bioaktif antihiperkolesterolemia kelompok antosianin yang terkandung pada beras hitam (*Oryza sativa* L. var. *indica*) terhadap protein target NPC1L1 secara *in silico*?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu menganalisis potensi aktivitas

penghambatan senyawa bioaktif antihiperkolesterolemia kelompok antosianin yang terkandung pada beras hitam (*Oryza sativa* L. var. *indica*) terhadap protein target NPC1L1 secara *in silico*.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu memberi pengetahuan kepada akademisi, peneliti, dan pihak terkait tentang potensi aktivitas antihiperkolesterolemia senyawa bioaktif kelompok antosianin beras hitam terhadap protein target NPC1L1 secara *in silico*. Hasil penelitian ini dapat mendukung kajian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* guna mengeksplorasi antosianin beras hitam sebagai kandidat komplementer atau alternatif terapi pada hiperkolesterolemia.