

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperkolesterolemia adalah kondisi patologis yang ditandai oleh kadar kolesterol total dalam darah melebihi batas kisaran normal, yaitu di atas 5 mmol/L. Kondisi ini secara signifikan berkontribusi terhadap pembentukan plak aterosklerotik di dinding arteri, yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Ahmad *et al.*, 2025). Prevalensi hiperkolesterolemia telah mengalami peningkatan secara global pada tahun 2017-2020, di Amerika Serikat sekitar 38,6% individu mengalami hiperkolesterolemia pada usia 45-64 tahun (Huang *et al.*, 2023), dan di Asia Tenggara prevalensi hiperkolesterolemia sebesar 17,1% pada usia 55-74 tahun (Shahuri *et al.*, 2024). Hasil Survei Kesehatan (SKI) tahun 2023, prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia sebesar 11,1% pada penduduk usia 35-44 tahun dan 17,5% pada individu usia 45-54 tahun (BKPK, 2023). Berdasarkan data *Global Burden of Disease* tahun 2019, hiperkolesterolemia menjadi penyebab kematian sekitar 3,5 juta dan 81,4 juta *Disability Adjusted Life Years* (DALYs) di negara berpendapatan rendah dan menengah. Angka kematian yang tinggi menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia menjadi tantangan kesehatan global yang mendesak dan memerlukan penanganan secara menyeluruh.

Salah satu langkah penting dalam upaya tersebut adalah memahami mekanisme dasar biologis, dari protein *ATP-Binding Cassette Transporter A1* (ABC-A1) yang berperan sentral dalam regulasi homeostasis kolesterol melalui mekanisme yang kompleks. Protein ABC-A1 berperan sebagai pelindung dalam

sistem biologis tubuh untuk mencegah akumulasi kolesterol penyebab hiperkolesterolemia dan aterosklerosis. Protein ini berperan dengan mentransfer kolesterol bebas dan fosfolipid dari dalam sel ke apolipoprotein A-I (apoA-I), kemudian menghasilkan *High Density Lipoprotein* (HDL) dan memulai proses pemindahan kolesterol dari jaringan perifer ke hepar (Matsuo, 2022). Kolesterol dalam liposom mengandung fosfolipid anionik seperti fosfatidilserin terbukti secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim ATPase pada protein ABC-A1, menunjukkan bahwa kolesterol adalah substrat yang secara aktif diangkut oleh ABC-A1 (Sakata *et al.*, 2023).

Peningkatan aktivitas ABC-A1, dapat mengoptimalkan proses pengeluaran kolesterol, dan kadar HDL dalam darah akan meningkat. Penumpukan kolesterol dalam sel akan menyebabkan pembentukan sel busa dan plak aterosklerotik, serta merangsang pelepasan sitokin inflamasi yang akhirnya menghambat aktivitas ABC-A1. Proses pengeluaran kolesterol akan terhambat jika aktivitas ABC-A1 menurun, dan menyebabkan kondisi hiperkolesterolemia semakin memburuk (Matsuo, 2022). Disfungsi ABC-A1, karena mutasi genetik maupun regulasi pasca translasi, mengganggu protein ini dalam pengeluaran efluks kolesterol dari dalam sel (Wang *et al.*, 2022), hal tersebut mengakibatkan terjadinya penumpukan kolesterol didalam sel serta memicu reaksi inflamasi, apoptis sel endotel, dan menyebabkan gangguan pada sistem vaskular (Zhang *et al.*, 2022). Pengeluaran kolesterol yang terganggu dapat menghambat jaringan dalam proses efluks kolesterol, akibatnya sel rusak secara signifikan dan menjadi pemicu penyakit kronis, seperti aterosklerosis akibat kadar

kolesterol yang tinggi. Gangguan pada fungsi ABC-A1 berujung pada berkurangnya pengeluaran kolesterol dari dalam sel (Chen *et al.*, 2022). Kondisi tersebut menunjukkan bahwa protein ABC-A1 berperan penting dalam menjaga homeostatis kolesterol, sehingga protein ini berpeluang dijadikan target dalam pengembangan terapi hiperkolesterolemia untuk mengoptimalkan pengaturan kolesterol.

Strategi terapi hiperkolesterolemia dapat dilakukan dengan pemberian obat statin (Nemati & Astaneh, 2010), dan agen non statin (inhibitor PCSK9 dan ezetimibe) (Mormone *et al.*, 2024). Statin sangat efektif dalam mengurangi risiko kardiovaskular mayor dengan menurunkan biosintesis kolesterol secara signifikan (Hussain *et al.*, 2023). Pemberian statin jangka panjang dapat memberikan efek samping muskuloskeletal, seperti mialgia sebagai gejala paling umum terjadi, hal tersebut menyebabkan otot menjadi nyeri, kaku dan kram (Egom & Hafeez, 2016), faringitis dan sakit kepala (Welty, 2016). Efek samping yang ditimbulkan oleh terapi farmakologis mendorong upaya untuk mencari alternatif pengobatan yang lebih aman berbasis bahan alam (Pandey & Doerksen, 2016).

Antosianin merupakan salah satu senyawa aktif yang memiliki potensi terapeutik terhadap penyakit degeneratif, termasuk hiperkolesterolemia. Antosianin dikenal memiliki aktivitas biologis termasuk antioksidan, anti-inflamasi, dan regulasi metabolisme lipid (Salehi *et al.*, 2021). Penelitian oleh Dhankhar *et al.*, (2024) melaporkan bahwa, antosianin berkontribusi dalam regulasi metabolisme kolesterol di hepar dan memiliki potensi dalam

memperbaiki homeostasis lipid dengan menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dalam sirkulasi darah. Penelitian oleh Duchowicz *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa, antosianin memiliki kemampuan dapat mencegah oksidasi lipid, membantu mengatur metabolisme lipid dan memberikan efek anti-inflamasi. Antosianin dianggap dapat mengatur kadar kolesterol dan menjaga kesehatan kardiovaskular. Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa, antosianin dan metabolitnya mencapai konsentrasi puncak sekitar 100 nM dalam aliran darah dalam waktu 1,5 jam setelah dikonsumsi, kemudian menurun secara bertahap dalam waktu 6 jam setelah dikonsumsi, sejalan dengan tahapan distribusi ke dalam jaringan dan eliminasi melalui proses metabolisme dan ekskresi (Krga & Milenkovic, 2019).

Salah satu sumber bahan alam yang memiliki kandungan antosianin adalah beras hitam (*Oryza sativa* L) (Zahroh & Agustini, 2021). Beras hitam diketahui memiliki sifat antioksidan yang menunjukkan potensi menghambat penyerapan kolesterol dalam pencegahan penyakit kardiovaskular, khususnya hiperkolesterolemia (Yao *et al.*, 2013). Menurut Pengkumsari *et al.* (2015), kandungan antosianin dalam beras hitam tercatat berkisar antara 19,4-140,8 µg/100g, kadar ini lebih tinggi dibandingkan dengan beras merah, yaitu antara 0,3-1,4 µg/100g (Sompong *et al.*, 2011). Penelitian pada individu yang mengonsumsi 100g beras hitam secara signifikan meningkatkan kemampuan antioksidan yang berasal dari kandungan antosianin serta senyawa fenolik. Peningkatan tersebut dapat mengurangi stres oksidatif setelah makan,

sehingga dapat menekan oksidasi LDL, yang berperan penting dalam perkembangan aterosklerosis akibat hiperkolesterol (Thilavech *et al.*, 2025).

Beras hitam mengandung beberapa turunan antosianin, meliputi sianidin, peonidin, delphinidin, petunidin, malvidin, dan pelargonidin (Priska dkk., 2018). Senyawa turunan antosianin seperti sianidin dan peonidin diketahui memiliki potensi dalam mengobati kondisi hiperlipidemik dan hiperkolesterolemia dengan meningkatkan stabilitas HDL-C dan mencegah oksidasi LDL-C (Zawistowski *et al.*, 2009), meningkatkan profil lipid, dapat membantu mengurangi hiperkolesterolemia (Kushwaha, 2016). Pemilihan beras hitam dilakukan karena kandungan antosianin yang termasuk dalam senyawa bioaktif yang bermanfaat untuk kesehatan. Konsumsi beras hitam di Indonesia sebagai makanan utama masih terbilang rendah. Beras hitam memiliki peluang untuk digunakan sebagai sumber karbohidrat alternatif dalam diet sehari-hari atau sebagai bagian dari pola makan yang sehat.

Penelitian oleh Kopeć *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa, konsumsi beras hitam pada tikus wistar kyoto, secara efektif mengurangi hiperkolesterolemia dan meningkatkan profil lipid ketika diberi diet aterogenik. Efek antiangiogenesis dari ekstrak beras hitam juga telah dibuktikan secara eksperimental, berperan dalam mencegah komplikasi kardiovaskular sekunder akibat proliferasi vaskular yang abnormal (Sayekti & Qurrohman, 2019). Mekanisme tingkat molekuler dari beras hitam yang berfungsi untuk menurunkan lemak darah belum sepenuhnya dipahami, terutama yang berkaitan dengan ekspresi protein ABC-A1 yang berhubungan dengan kadar kolesterol

yang tinggi. Penelitian lebih lanjut berbasis molekuler diperlukan untuk memperkuat bukti ilmiah serta penerapannya dalam terapi klinis (Song *et al.*, 2021).

Metode *in silico* menggunakan pendekatan *molecular docking* telah menjadi alat penting dalam penelitian penemuan obat karena mampu memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif dan target protein secara efisien. Proses ini memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi afinitas ikatan, interaksi non-kovalen, serta potensi aktivitas biologis senyawa hanya melalui simulasi komputer, sebelum dilakukan pengujian *in vitro* maupun *in vivo*. Metode ini memperkuat dalam seleksi awal kandidat obat secara cepat dan hemat biaya (Kurniasih *et al.*, 2022).

Penelitian mengenai interaksi antosianin terhadap protein ABC-AI dalam hiperkolesterolemia masih belum banyak diteliti, penelitian sebelumnya berfokus pada *in vitro* dan *in vivo* namun mekanismenya masih belum diketahui, sehingga pada penelitian ini akan berfokus pada interaksi ligan dan protein ABC-AI. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan pendekatan *molecular docking* untuk memprediksi kekuatan dan karakteristik ikatan antara 6 turunan senyawa antosianin yang terpilih dengan protein target ABC-A1. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memperkirakan potensi farmakologis turunan senyawa antosianin dalam pengembangan strategi terapeutik berbasis bahan alami yang lebih aman.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana potensi senyawa antosianin dari beras hitam (*Oryza sativa* L.) sebagai agen anti-hiperkolesterolemia melalui mekanisme interaksi dengan protein ABC-A1 ditinjau dari *binding affinity* dan *binding pocket* berdasarkan studi *in silico*?

1.3. Tujuan Penelitian

Menganalisis potensi senyawa antosianin dari beras hitam (*Oryza sativa* L.) sebagai agen anti-hiperkolesterolemia melalui interaksi dengan protein ABC-A1 ditinjau dari *binding affinity* dan *binding pocket* berdasarkan studi *in silico*.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah dapat menambah pemahaman tentang potensi senyawa antosianin dari beras hitam (*Oryza sativa* L.) sebagai agen terapeutik dalam mengembangkan obat hiperkolesterolemia berbahan alami dengan pendekatan *in silico*. Informasi ini menjadi dasar ilmiah dalam penelitian lanjutan dalam mengembangkan antosianin dari beras hitam sebagai alternatif pengobatan hiperkolesterolemia secara *in vivo*.