

SKRIPSI

DESEMBER 2020

**KAJIAN SISTEMATIS : HUBUNGAN INTAKE SENYAWA
POLIFENOL TUMBUHAN TERHADAP KONSENTRASI/EKSPRESI
ABCA1**



Oleh:

Wa Ode Irma Nuraini

C011171077

Pembimbing :

Dr.dr. Suryani Tawali, MPH

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

**KAJIAN SISTEMATIS : HUBUNGAN INTAKE SENYAWA
POLIFENOL TUMBUHAN TERHADAP KONSENTRASI/EKSPRESI
ABCA1**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Wa Ode Irma Nuraini
C011171077

Pembimbing :

Dr. dr. Suryani Tawali, MPH

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020


HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat-Ilmu Kesehatan Keluarga:

**KAJIAN SISTEMATIS : HUBUNGAN INTAKE SENYAWA
POLIFENOL TUMBUHAN TERHADAP KONSENTRASI/EKSPRESI
ABCA1**

Hari, Tanggal : 2 Desember 2020
Waktu : 10.00 wita
Tempat : Zoom (online)

Makassar, 1 Desember 2020


(Dr. dr. Supriani Tawali, MPH)
NIP. 197512102003122002

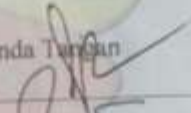

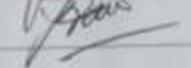
HALAMAN PENGESAHAN
"KAJIAN SISTEMATIS : HUBUNGAN INTAKE SENYAWA POLIFENOL
TUMBUHAN TERHADAP KONSENTRASI/EKSPRESI ABCA1"

Disusun dan Diajukan Oleh

Wa Ode Irma Nuraini
C041171077


Menyetujui

Panitia penguji

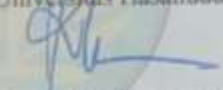
No.	Nama penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dr. dr. Suryani Tawali, MPH.	Pembimbing	1. 
2.	Dr. dr. Sri Ramadhani, M.Kes	Penguji I	2. 
3.	dr. Muhammad Ikhsan, MS.PKK	Penguji II	3. 

Mengetahui

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP.196711031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Siti Rafiah, M.Si
NIP.196805301997032001

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MASYARAKAT-ILMU
KESEHATAN KOMUNITAS

2020


TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

"KAJIAN SISTEMATIS : HUBUNGAN INTAKE SENYAWA
POLIFENOL TUMBUHAN TERHADAP KONSENTRASI/EKSPRESI
ABCA1"

UNIVERSITAS HANANUDDIN

Makassar, 2 Desember 2020


(Dr. dr. Suryani Tawali, MPH)
NIP. 197512102003122002

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Wa Ode Irma Nuraini
NIM : C011171077
Tempat & tanggal lahir : Bandung, 06 September 1999
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Sahabat 1
Alamat email : waodeirmanuraini@yahoo.com
Nomor HP : 082154055516

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Kajian Sistematis : Hubungan Intake Senyawa Polifenol Tumbuhan Terhadap Konsentrasi/Ekspresi ABCA1" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Makassar, 29 November 2020



ng menyatakan

Wa Ode Irma Nuraini

C011171077

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah rabbil 'alamin, puji syukur senantiasa dipanjatkan kepada Allah *Azza wa Jalla*, Satu-satunya Raja, Pemilik, Pencipta, dan Pengurus serta Pengawas apa yang ada dilangit dan dibumi, yang dengan Rahmat dan izinNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Kajian Sistematis : Hubungan Intake Senyawa Polifenol Tumbuhan Terhadap Konsentrasi/Ekspresi ABCA1". Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Selain itu, skripsi ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis sendiri, para pembaca dan peneliti lainnya untuk menambah pengetahuan dalam bidang ilmu kedokteran.

Penulis menyadari bahwa terdapat banyak hambatan yang dihadapi dalam proses penulisan skripsi ini, namun berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, tanpa mengurangi rasa syukur penulis kepada Allah *Subhanahu Wa Ta'ala*, penulis ingin menyampaikan terima kasih dengan tulus ikhlas kepada orang tua tercinta, ayahanda La Ode Puasa dan ibunda Neti *Rahimahallah*, yang telah membesarkan dan mendidik penulis dengan penuh perhatian, kesabaran dan kasih sayang, diiringi doa serta dorongan motivasi hingga saat ini.

Secara khusus penulis sampaikan rasa hormat dan terima kasih yang mendalam kepada Ibu Dr. dr. Suryani Tawali selaku pembimbing dalam penulisan skripsi ini yang telah banyak meluangkan waktu dengan sabar memberikan arahan

serta bimbingannya tahap demi tahap penyusunan skripsi ini. Dan juga sebagai penasehat akademik yang senantiasa memberi dukungan dan nasihat dengan penuh kebijaksanaan, sehingga penulis dapat melalui jenjang perkuliahan dengan baik.

Dengan segala kerendahan hati, penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, beserta jajaran pimpinan, staf dan seluruh dosen Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah menerima dan bersedia membagi ilmu serta bimbingan kepada penulis selama menjalani masa pendidikan.
2. Dr. dr. Suryani Tawali, MPH, selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan arahan, masukan, saran, dan kritik kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
3. Dr. dr. Sri Ramadhani, M.Kes. dan dr. Muh. Ikhsan Madjid, MS.PKK., selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan arahan, masukan, saran, dan kritik kepada penulis sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
4. Kakak tercinta, Yulianti Khusumawardani dan adik Ode Abdul Nazib yang selalu memberikan semangat tiada henti yang telah dengan ikhlas memanjatkan doa, memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi.
5. Saudari dekat penulis yakni Kak Nurmawaddah Warahmah yang sudah seperti kakak bagi penulis, yang dengan sabar telah memberikan banyak saran, nasehat dan senantiasa mendoakan kebaikan bagi penulis.

6. Saudari sekaligus sahabat penulis, Andi Putri Uma Rahayu B.P, yang senantiasa kebersamai penulis selama masa studi, dan juga Saudari Faradilla Zatsa Mutmainna, yang telah menjadi sahabat penulis sejak SMA dan banyak meberikan nasihat, dorongan serta senantiasa mendoakan kebaikan bagi penulis.
7. Saudari Nur Indah Asni dan Indah Nurul Khairunnisa, yang telah banyak membantu penulis dalam proses penyusunan skripsi ini
8. Teman-teman seperjuangan skripsi di Departeman IKM-IKK yang telah banyak berbagi ilmu dan bantuan dalam penyusunan skripsi ini.
9. Keluarga besar Vitreus, angkatan 2017 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
10. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari yang diharapkan, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Namun demikian, dengan segala keterbatasan yang ada, mudah-mudahan skripsi ini dapat memberikan manfaat. Akhirnya penulis hanya dapat berdoa semoga Allah *'Azza wa Jalla* memberikan imbalan setimpal kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Makassar, 29 November 2020

Penulis



Wa Ode Irma Nuraini

SKRIPSI

FAKULTAS KEDOKTERAN, UNIVERSITAS HASANUDDIN

DESEMBER 2020

Wa Ode Irma Nuraini C011171077

Dr.dr. Suryani Tawali, MPH

**Kajian Sistematis : Hubungan Intake Senyawa Polifenol Tumbuhan
Terhadap Konsentrasi/Ekspresi ABCA1**

ABSTRAK

Latar Belakang: Aterosklerosis adalah suatu penyakit multifaktorial yang berjalan kronik progresif ditandai dengan pembentukan plak ateromatous, yang menjadi penyebab tingginya angka mortalitas dan morbiditas di dunia. Tingginya kadar LDL akan meningkatkan kerentanan individu terhadap aterosklerosis. Kolesterol LDL yang menumpuk pada dinding dalam pembuluh darah ini akan mengalami proses oksidasi menjadi Ox-LDL, dan selanjutnya akan ditangkap oleh makrofag kemudian membentuk foam cell. Keadaan ini menginisiasi proses pembentukan plak ateromatous. Beberapa studi menjelaskan efek pengobatan polifenol pada penyakit jantung dan pembuluh darah. Polifenol dipercaya dapat meningkatkan ekspresi ABCA1, yang merupakan kunci dalam proses RCT, memfasilitasi pengeluaran kolesterol dari makrofag sehingga dapat menghambat keberlangsungan proses aterogenesis. Oleh karena itu, *systematic review* ini bertujuan untuk menggali efek regulasi polifenol tanaman terhadap ekspresi ABCA1.

Metode: Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci yang sesuai topik, kemudian dilakukan penyaringan dengan kriteria yang telah ditentukan. Setelah itu dilakukan studi kualitatif pada studi.

Hasil: Dari 184 studi diperoleh 15 studi yang sesuai kriteria kemudian dilakukan studi kualitatif. 15 studi yang terinklusi terdiri dari 10 studi in vitro, 4 studi in vivo pada hewan coba dan 2 studi in vivo pada manusia. Studi kualitatif menunjukkan efek positif polifenol tumbuhan terhadap ekspresi ABCA1.

Kesimpulan: Suplementasi polifenol tumbuhan baik secara in vitro dan in vivo terbukti dapat meningkatkan ekspresi protein dan mRNA ABCA1.

Kata kunci: *Polifenol tumbuhan, ABCA1, Aterosklerosis*

SKRIPSI

FACULTY OF MEDICINE, HASANUDDIN UNIVERSITY

DECEMBER 2020

Wa Ode Irma Nuraini C011171077

Dr.dr. Suryani Tawali, MPH

**A Systematic Review : Relationship of Plant Polyphenol Intake on ABCA1
Concentration/Expression**

ABSTRACT

Background: Atherosclerosis is a chronic progressive multifactorial disease characterized by atheromatous plaque formation, which is the cause of high mortality and morbidity rates in the world. High levels of LDL will increase the individual's susceptibility to atherosclerosis. LDL cholesterol that accumulates on the inner walls of blood vessels will undergo an oxidation process to become Ox-LDL, then be captured by macrophages and form foam cells. This situation initiates the atheromatous plaque formation process. Several studies explain the effects of polyphenol treatment on heart and blood vessel disease. Polyphenol is believed to increase ABCA1 expression, which is the key in the RCT process, facilitating the removal of cholesterol from macrophages so it can inhibit the atherogenesis process. Therefore, this systematic review aims to explore the effect of plant polyphenol regulation on ABCA1 expression.

Methods: In this literature, a literature study was searched using keywords that match the topic, and then filtered with predetermined criteria. After that, a qualitative study was conducted on the study.

Results: From 184 studies, 15 studies that matched the criteria were conducted a qualitative study. The 15 studies were included including 10 in vitro studies, 4 in vivo studies in animal trials and 2 in vivo studies in humans. Qualitative studies show a positive effect of plant polyphenols on ABCA1 expression.

Conclusion: Plant polyphenol supplementation both in vitro and in vivo has been shown to increase ABCA1 mRNA and protein expression.

Keyword: *plant polyphenols, ABCA1, atherosclerosis*

DAFTAR ISI

HALAMAN Sampul	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
PENDAHULUAN	1
METODE	5
2.1 Pencarian Studi Literatur	5
2.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi	5
2.3 Pengumpulan Data	5
HASIL	6
PEMBAHASAN	10
KESIMPULAN	19
DAFTAR PUSTAKA	19

DAFTAR GAMBAR DAN TABEL

Gambar 1 Proses pembentukan plak aterosklerosis pada pembuluh darah	3
Gambar 2 <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i> (PRISMA)/ Alur pencarian dan penyeleksian literatur	7
Gambar 3 Alur intervensi sampel	17
Gambar 4 Gambaran peran PPARs dalam menghambat aterosklerosis.....	19
Tabel 1 Karakteristik studi inklusi	8
Tabel 2 Efek pemberian polifenol tumbuhan terhadap ekspresi ABCA1 : studi in vitro	10
Tabel 3 Efek pemberian polifenol tumbuhan terhadap ekspresi ABCA1 : studi in vivo hewan coba.....	15
Tabel 4 Efek pemberian polifenol tumbuhan terhadap ekspresi ABCA1 : studi in vivo pada manusia.....	17

DAFTAR SINGKATAN

ABCA1	: <i>ATP-binding cassette transporter A-1</i>
ApoA-I	: Apolipoprotein A1
EVOO	: Extra Virgin Olive Oil
WEO	: Welsh Onion Green Leaves
PPPs	: Pomegranate Peels Polyphenols
PGG	: Penta Galloly Glucose
HLP	: High Phenolic Compound
MPC	: Moderate Phenolic Compound
HFD	: High Fat Diet
LPS	: Lipopolisakarida
PC	: Punicalagin
PEA	: Pomegranate Ellagic Acid
APCs	: Apple Procyanidins
LPPC	: Litchi Pericarp Procyanidins
HAEC	: Human Aortic Endothelial Cell
HLP	: Hibiscus Sabdariffa Leaf Polyphenols
WT	: Wild Type
RT-PCR	: Real-Time
NCDs	: <i>Noncommunicable Diseases</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>

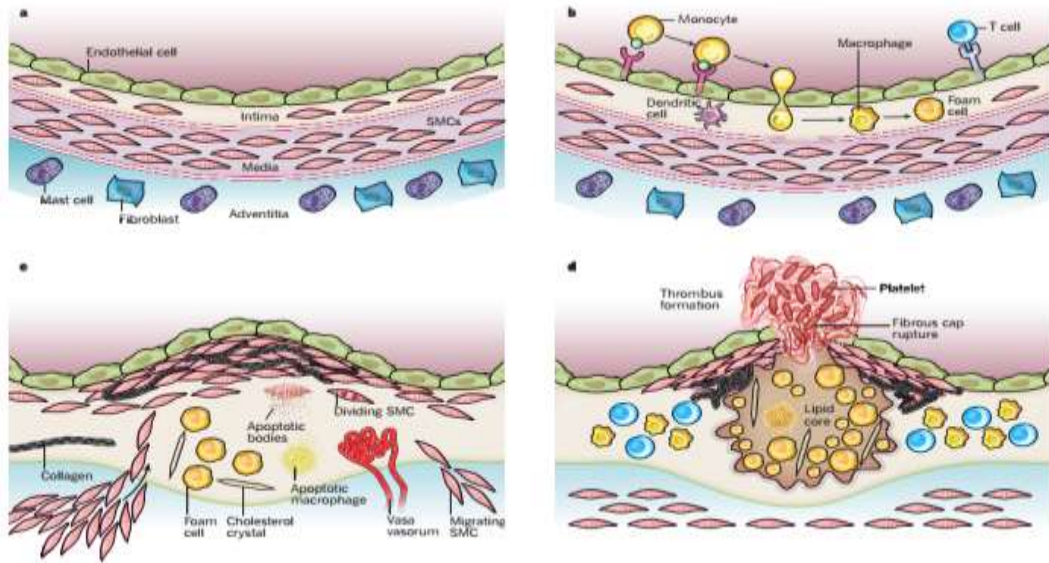
PPARs : Peroxisome Proliferator Activator Receptors
RCT : *Reverse Cholesterol Transport*
PPP : *Purified Pomegranate Peel Polyphenols*
WHO : *World Health Organization*

PENDAHULUAN

Penyakit *Noncommunicable diseases (NCDs)* adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia. Laporan WHO pada tahun 2018, menyebutkan bahwa NCDs mengakibatkan 41 juta orang meninggal setiap tahunnya atau setara dengan 71% dari semua kematian diseluruh dunia. Penyakit jantung dan pembuluh darah masih menjadi penyumbang angka kematian utama atau sekitar 17,9 juta kematian setiap tahun di seluruh dunia, diikuti penyakit kanker, penyakit pernapasan dan diabetes (WHO, 2018). Berdasarkan laporan WHO tahun 2016, 35% kematian di Indonesia disebabkan oleh penyakit jantung dan pembuluh darah (Damasceno, 2016).

Aterosklerosis adalah penyakit multifaktorial yang berlangsung kronik progresif pada pembuluh darah, yang merupakan penyebab utama tingginya angka mortalitas dan morbitias di seluruh dunia (Soumian *et al.*, 2005). Aterogenesis merujuk pada proses pembentukan plak ateromatous di dinding dalam (tunika intima) pembuluh darah arteri . Studi membuktikan bahwa lipid memiliki peran penting dalam proses aterogenenis. Secara khusus, tingginya kadar LDL berkorelasi dengan risiko penyakit kardiovaskular, dan meningkatkan kerentanan individu terhadap aterosklerosis. Sementara HDL yang dikenal sebagai kolesterol baik, berkorelasi terbalik dengan risiko penyakit kardiovaskular melalui perannya dalam proses RCT mengangkut kolesterol perifer kembali ke hati (Libby, Ridker and Hansson, 2011)(Yvan-Charvet, Wang and Tall, 2010).

Sel endotel pada keadaan normal memiliki fungsi untuk mencegah monosit yang berada di aliran darah untuk melekat pada dinding pembuluh darah. Namun pada keadaan tertentu disfungsi endotel pembuluh darah dapat terjadi akibat adanya rangsangan iritasi (hiperlipidemia, hipertensi, atau karena rangsangan mediator pro-inflamasi), menyebabkan sel endotel akan mengekspresikan molekul adhesi yang selanjutnya akan ‘menangkap’ sel monosit dari aliran darah. Jika terus berlangsung keadaan ini akan menyebabkan perubahan komposisi dan permeabilitas matriks ekstraseluler sel endotel, menginisiasi masuknya kolesterol LDL dan tertahan pada tunika intima pembuluh darah. Keadaan ini semakin diperparah dengan kondisi hiperlipidemia. Kolesterol LDL yang menumpuk ini akan mengalami proses oksidasi menjadi Ox-LDL, bersifat toksik bagi sel. Sebagai kompensasi, monosit pada aliran darah akan melewati membran permeabel dan berubah menjadi makrofag jaringan yang akan ‘membersihkan’ tumpukan ox-LDL, yang kemudian dikenal sebagai *lipid-laden macrophage/foam cell* (Libby and Ridker, 2011). Selanjutnya kolesterol dan fosfolipid di dalam makrofag akan dikeluarkan melintasi membran makrofag dan berikatan dengan *lipid-poor* -prekursor HDL- yang dimediasi oleh ABCA1 pada permukaan makrofag (Soumian *et al.*, 2005). Penumpukan kolesterol dalam *foam cell* akibat ketidakmampuan proses pengeluaran kolesterol akan menginduksi proses inflamasi, apoptosis dan berbagai efek lainnya. Sehingga proses pengeluaran kolesterol yang dimediasi oleh ABCA1 memegang peran kunci dalam mencegah proses keberlanjutan proses aterosclerosis (Yvan-Charvet, Wang and Tall, 2010).



Gambar 1 Proses pembentukan plak aterosklerosis pada pembuluh darah

ABCA1 merupakan bagian dari keluarga besar transporter ABC, protein transmembran yang berfungsi sebagai transporter utama yang mengatur kadar kolesterol seluler dan homeostatis fosfolipid (Wang and Smith, 2014) .

Sebagai salah satu upaya untuk menurunkan faktor resiko NCDs, WHO sangat mengajurkan untuk meningkatkan konsumsi buah dan sayuran. Selain mengandung banyak nutrisi, seperti vitamin dan mineral, polifenol juga merupakan komponen penting yang memiliki banyak manfaat, khususnya berkaitan efek protektif terhadap NCDs (Fraga *et al.*, 2019).

Polifenol merupakan kelompok besar fitokimia bioaktif yang mencakup beberapa sub-kelas seperti flavonoid, stilbena, asam fenolik, dan lignin, memiliki peran sebagai antioksidan. Sebuah studi menjelaskan bahwa jenis flavonoid tertentu telah terbukti memiliki peran dalam glukoregulasi melalui peningkatan sekresi insulin, mengurangi apoptosis, meningkatkan proliferasi sel β , dan mengurangi resistensi insulin, berperan sebagai anti inflamasi, dan stres oksidatif pada otot dan

sel. (Fraga *et al.*, 2019). Selain itu, pemberian suplemen antioksidan memiliki efek pada peningkatan ekspresi reseptor scavenger dan transporter RCT mencegah akumulasi kolesterol pada makrofag dan merupakan langkah preventif terhadap NCDs (Kaliora, Dedoussis and Schmidt, 2006). Studi dari beberapa dekade terakhir membuktikan berbagai manfaat dari resveratrol pada hewan coba, diantaranya berperan sebagai anti-diabetes, anti-aterosklerosis, memperpanjang usia hidup serta mengatur respon inflamasi makrofag (Agarwal and Baur, 2011). Studi lain yang dilakukan oleh Ou Lv, menjelaskan bahwa polifenol kulit delima murni/PPP (*Purified Pomegranate Peel Polyphenols*) dapat meningkatkan ekspresi mRNA LXR α dan ABCA1, namun belum bukti yang cukup untuk menjelaskan lebih lanjut tentang hal ini. (Lv *et al.*, 2016)