

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Tahun 2030 diperkirakan penyakit kardiovaskuler akan menjadi penyebab kematian nomer satu di dunia, di negara berkembang angka kematian akibat penyakit jantung akan meningkat 137% pada laki-laki dan 120% pada perempuan.<sup>1</sup> Angka kematian penyakit akibat aterosklerosis di Indonesia sebesar 5,1% pada semua usia dan meningkat menjadi 40% pada usia lebih dari 40 tahun.<sup>2</sup> Aterosklerosis berjalan perlahan-lahan namun pasti dan bertambah besar 3% per tahun sejak usia seseorang melewati 20 tahun.<sup>3</sup> Beberapa faktor penyebab aterosklerosis adalah dislipidemia, kegemukan, hipertensi, diabetes melitus, genetik, radikal bebas, proses penuaan yang bersifat fisiologik serta melalui stress oksidatif dan proses inflamasi sebagai parameter baru penyebab aterosklerosis.<sup>4,5</sup>

Stres oksidatif merupakan suatu kondisi dimana terjadi ketidakseimbangan antara produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan kapasitas antioksidan untuk mencegah terjadinya komplikasi jejas oksidatif, hal ini dipicu karena adanya ketidakseimbangan antara molekul radikal bebas dan penetralisirnya (antioksidan). Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang memiliki 1 elektron bebas, yang bereaksi secara cepat dengan atom lain. Radikal bebas dapat terbentuk karena bereaksi pada sel endotel, monosit dan sel makrofag dalam wujud superoksida, hidroksil serta peroksida. Peningkatan jumlah radikal bebas di dalam tubuh mengakibatkan terjadinya stres oksidatif (oksidasi LDL) yang memicu kerusakan endotel pembuluh darah dan inflamasi yang menyebabkan aterosklerosis.<sup>6</sup> Oksidasi

LDL akan menghasilkan beberapa senyawa diantaranya adalah *malondialdehyde* (MDA) yang sering digunakan sebagai petanda biologis atau indikator terjadinya stres oksidatif dan untuk melihat kecepatan (*rate*) peroksidasi *lipid*.<sup>7,8</sup> Tingginya kadar MDA menunjukkan adanya peningkatan proses oksidasi didalam membran sel yang berdampak pada proses penyempitan pembuluh darah sehingga sangat tepat bila digunakan sebagai parameter terjadinya stres oksidatif.

Parameter dalam menganalisis awal terjadinya aterosklerosis dan progresivitasnya pada penyakit kardiovaskuler adalah dengan mengukur jumlah sel busa dan ketebalan tunika intima. Sel busa adalah sel yang berbentuk seperti busa, yang merupakan hasil dari makrofag yang memakan dan menghancurkan LDL yang teroksidasi dengan jalan membungkusnya sehingga menjadi penuh dengan LDL yang teroksidasi. Penebalan tunika intima merupakan respon terhadap jejas intima vaskuler yang merangsang pertumbuhan sel otot polos dengan mengganggu keseimbangan faali antara inhibisi dan stimulasi. Aorta abdominalis mempunyai ukuran besar, superfisial dan dindingnya menggambarkan keadaan arteri secara keseluruhan sehingga merefleksikan dan petunjuk ada tidaknya aterosklerosis pada pembuluh darah.<sup>9</sup>

Mengingat stres oksidatif merupakan salah satu faktor penting dalam proses aterosklerosis, dan petanda stres oksidatif seperti kadar MDA yang terlibat dalam proses aterosklerosis patogenesis aterosklerosis dengan merangsang terbentuknya radikal bebas, sel radang dan molekul adesi maka pencegahan dan pengobatannya dapat dimulai dengan penghambatan aktivasi protein penting yang dapat menimbulkan stres oksidatif dan proses peradangan tersebut. Upaya penanganan

aterosklerosis masih bergantung pada pengelolaan farmakologi dengan obat kimia yang bersifat hipolipidemik, yang penggunaannya dalam jangka waktu panjang dapat mengakibatkan efek samping berbahaya bagi tubuh kita.<sup>10</sup> Selain pendekatan medis dalam upaya penanganan aterosklerosis, pendekatan keperawatan juga diperlukan agar penanganannya komprehensif, salah satu upaya keperawatan yang dapat dilakukan sebagai pendamping pengobatan medis konvensional adalah dengan menggunakan pendekatan *complementary alternative medicine* (CAM).

Badan kesehatan dunia WHO merekomendasikan bahwa dalam upaya peningkatan kesehatan, pencegahan serta pengobatan penyakit dapat menggunakan CAM, salah satu bentuknya adalah penggunaan obat herbal terutama pada penyakit degeneratif, kronis dan kanker. Penggunaan obat herbal merupakan bagian dari tradisi pengobatan yang dilakukan secara turun temurun diberbagai belahan dunia. Negara-negara di Asia dan Amerika Latin telah menggunakan herbal sebagai obat komplementer pendamping obat primer karena dinilai lebih aman dan memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern.<sup>11</sup> “*Food as medicine*” merupakan salah satu konsep keperawatan yang digunakan untuk mencegah atau mengatasi penyakit dengan cara mengoptimalkan bahan makanan yang mempunyai kandungan antioksidan dan dapat digunakan untuk mencegah terjadinya stres oksidatif.

Berbagai pengobatan untuk mencegah dan mengatasi aterosklerosis telah dikembangkan, termasuk pula penggunaan berbagai macam herbal. Salah satu herbal atau tanaman berkhasiat obat adalah mengkudu dengan nama lainnya *Morinda citrifolia*. Tanaman ini sudah dikenal dan digunakan sebagai tanaman obat

sejak lebih dari 2000 tahun yang lalu di Poloneisa, Cina, India, Indonesia dan daerah lainnya.<sup>12,13</sup>

Penelitian terhadap efek mengkudu lebih banyak berdasarkan pengalaman klinis maupun studi kasus, dengan dilaporkannya sebagai kasus penyakit yang dapat diatasi dengan mengkudu, termasuk hiperlipidemi dan aterosklerosis.<sup>12-15</sup> Namun tidak ada data ilmiah yang signifikan untuk menunjang temuan klinis tersebut.<sup>16</sup>

Mengkudu mengandung  $\beta$ -caroten dan *ascorbic acid* yang dapat berfungsi sebagai antioksidan. Mengkudu juga mengandung L-arginine sebagai bahan baku *nitric oxid* (NO) dan sebagai penurunan kolesterol serum.<sup>17</sup> Selain itu mengkudu juga dapat merangsang sel untuk melepaskan mediator seperti *Transforming growth factor* (TNF)- $\alpha$  dan *interleukin* (IL)- $1\beta$  yang dapat menstimulasi pelepasan NO.<sup>18</sup> Adanya kandungan antioksidan, *L-arginine* dan mediator yang dapat menstimulasi pelepasan NO dalam mengkudu, menyebabkan mengkudu diharapkan dapat menurunkan kolesterol serum dan dapat menghambat perkembangan lesi aterosklerosis lebih lanjut.

Variasi dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 26 mg/KgBB/hari, 52 mg/KgBB/hari, dan 104 mg/KgBB/hari tikus merujuk pada hasil penelitian sebelumnya. Berdasarkan potensi kandungan zat aktifnya dan kandungan antioksidan yang besar, maka ekstrak buah mengkudu diharapkan mampu menghambat dan mencegah stres oksidatif yang terjadi pada aterosklerosis dengan melihat parameter penurunan kadar MDA, penghambatan penebalan tunika intima dan jumlah sel busa pada Tikus (*Rattus Norvegicus Strain Wistar*) yang diberi

kuning telur (diet aterogenik) selama 28 hari karena setelah 28 hari pembentukan lapisan lemak mulai tampak nyata dan terjadi peningkatan jaringan *fibrous* serta sel-sel otot halus pada intima sehingga dapat dilihat adanya sel busa dan penebalan dinding tunika intima.<sup>19</sup> Penggunaan tikus jantan dapat untuk menghindari pengaruh hormonal (esterogen) terhadap aktivitas reseptor-LDL yang akan berpengaruh terhadap konsentrasi kolesterol darah.<sup>19-21</sup>

## **B. Perumusan Masalah**

Stres oksidatif dan proses inflamasi mengakibatkan perpindahan monosit ke dalam intima, sehingga menyebabkan terjadinya aterosklerosis.<sup>6</sup> Salah satu produk peroksidasi lipid adalah MDA.<sup>7</sup> MDA merupakan senyawa yang dapat digunakan sebagai petanda biologis peroksidasi lipid dan stres oksidatif karena tingginya kadar MDA menunjukkan adanya peningkatan proses oksidasi didalam membrane sel yang nantinya berdampak pada proses penyempitan pembuluh darah. Ketidak seimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dengan kapasitas antioksidan menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Oksidasi LDL memicu respon inflamasi, respon inflamasi mengeluarkan penanda inflamasi seperti: sitokin proinflamasi dan sitokin anti-inflamasi.<sup>4</sup> Petanda awal terjadinya aterosklerosis pada penyakit kardiovaskuler dapat dilihat dari tingkat ketebalan tunika intima media (*intima media thickness* / IMT) pada aorta.

Antioksidan dalam ekstrak buah mengkudu dimungkinkan mampu menghambat proses stres oksidatif karena kemampuannya menghambat pembentukan radikal bebas (oksidasi LDL) sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut guna mengetahui potensinya dalam mencegah terjadinya aterosklerosis

melalui penurunan stres oksidatif dalam proses aterosklerosis dengan parameter penurunan kadar MDA dan penebalan tunika intima aorta abdominalis serta penurunan sel busa dilakukan dengan bantuan hewan coba tikus *Rattus Norvegicus Strain Wistar* yang diberi kuning telur (diet aterogenik) selama 28 hari.

### C. Rumusan Masalah

#### 1. Rumusan Masalah Umum

Apakah pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) mempengaruhi terjadinya kejadian aterosklerosis pada Tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*) yang diberi kuning telur (diet aterogenik)?

#### 2. Rumusan Masalah Khusus

Apakah pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) dalam berbagai dosis (26 mg/KgBB/hari, 52 mg/KgBB/Hari, 104 mg/KgBB/Hari) pada Tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*) yang diberi kuning telur (diet aterogenik) selama 28 hari berpengaruh terhadap kejadian aterosklerosis yang diukur dengan:

- 1) Penurunan Kadar MDA.
- 2) Penghambatan Ketebalan Tunika Intima.
- 3) Penghambatan pembentukan sel busa di Aorta Abdominalis.

## **D. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Membuktikan pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) mempengaruhi kejadian aterosklerosis pada Tikus (*Rattus novergicus strain wistar*) yang diberi kuning telur (diet aterogenik).

### **2. Tujuan Khusus**

Membuktikan pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) dalam berbagai dosis (26 mg/KgBB/hari, 52 mg/KgBB/Hari, 104 mg/KgBB/Hari) pada Tikus (*Rattus novergicus strain wistar*) yang diberi kuning telur (diet aterogenik) selama 28 hari mempengaruhi kejadian aterosklerosis yang diukur dengan :

- 1) Menurunkan kadar MDA.
- 2) Menghambat penebalan tunika intima.
- 3) Menghambat pembentukan sel busa di aorta abdominalis.

## **E. Manfaat Penelitian**

- a. Memberikan sumbangan pengetahuan yang berbasis *food as medicine* tentang variasi dosis ekstrak buah mengkudu/*noni fruit* yang dapat menurunkan kadar MDA, Penghambat penebalan tunika intima dan jumlah sel busa di aorta abdominalis pada Tikus (*Rattus novregicus strain Wistar*) yang diberi kuning telur (diet aterogenik).
- b. Bahan kajian penelitian lebih lanjut tentang upaya pencegahan terhadap stres oksidatif pada kejadian aterosklerosis.

## F. Keaslian Penelitian

Penelitian yang berkaitan dengan proses aterosklerosis dan pemanfaatan buah mengkudu (*noni Fruit*) sebagai antioksidan dan anti lipidemia telah diteliti oleh beberapa peneliti sebelumnya. Penelitian yang berkaitan dengan aterosklerosis dan pemanfaat *Noni Fruit* (Buah Mengkudu) sebagai antioksidan dan antilipidemia dan stres oksidatif secara terpisah dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1**  
**Daftar Penelitian peneliti terdahulu yang berhubungan dengan aterosklerosis dan pemanfaatan Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) sebagai antioksidan dan antilipidemia**

No	Peneliti, Judul	Tahun	Desain	Subjek	Variabel bebas	Variabel Tergantung	Hasil
1	Aitya Pratama B, Susanti, Windarti <i>I. Noni Fruits (Morinda citrifolia) as Atherosclerosis inhibitor</i> <sup>22</sup>	2014	Deskriptif	-	Buah Mengkudu	Aterosklerosis	Buah mengkudu memiliki potensi sebagai penghambat aterosklerosis
2	Endah Kusuma Rastini, Mohammad Aris Widodo, Mohammad Saifur Rohman <i>Pengaruh pemberian ekstrak buah mengkudu (Morinda citrifolia) terhadap aktivasi Nf-K<math>\beta</math> protein (TNF-<math>\alpha</math>, icam-1) Pada kultur sel endotel (HUVECs) Dipapar Ox-LDL</i> <sup>23</sup>	2011	Eksperimen	Kultur sel Endotel (HUVECs)	Buah Mengkudu	Faktor Transkripsi NF- $\alpha$ $\beta$ , ekspresi protein sitokin TNF - $\alpha$ dan ekspresi protein ICAM-1	Menghambat aktivasi faktor transkripsi NF- $\alpha$ $\beta$ , ekspresi protein sitokin TNF - $\alpha$ dan ekspresi protein ICAM-1



No	Peneliti, Judul	Tahun	Desain	Subjek	Variabel bebas	Variabel Tergantung	Hasil
3	Ismiyati Muhammad, <i>Efek antioksidan Vitamin C terhadap tikus (Rattus norvegicus L) jantan akibat pemaparan asap rokok</i> <sup>24</sup>	2009	Eksperimen	Tikus	Antioksidan Vit C	Kadar MDA	Pemberian Vitamin C terbukti dapat menurunkan aktivasi SOD
4	Sisca Devi, <i>Profil lipid dengan gambaran histopatologi lesi aterosklerosis pada arteri koronaria tikus Wistar Jantan hiperkolesterol setelah pemberian ekstrak etanol buah mengkudu (Morinda Citrifolia L)</i> <sup>25</sup>	2012	Eksperimen	Tikus	Ekstrak Buah Mengkudu	Antioksidan, Vitamin C profil lipid, jumlah sel busa dan ketebalan tunika intima	Menurunkan kadar Kolesterol Total, Menurunkan Total Trigliserida, menurunkan jumlah sel busa dan mengurangi ketebalan dinding arteri koronaria
5	Lee MJ, Kim MJ, Song YS, Song YO, Moon GS, <i>Bambu culm extract supp elevates HDL-choles and ameliorates ox-stress in C57BL/6 mice fed atherogenic diet</i> <sup>26</sup>	2008	Eksperimen	Mencit	Ekstrak Batang Bambu	Kadar HDL kolesterol dan stres oksidasi	Mengurangi stres oksidasi, menurunkan aktivasi mediator inflamasi (NF- $\kappa$ B) dan meningkatkan HDL

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah :

1. Variabel penelitian

a. Variabel Dependen

Variabel dependen yang digunakan dalam penelitian ini adalah aterosklerosis dengan parameter (histologi): ketebalan tunika intima dan jumlah sel busa (*foam cell*) diaorta abdominalis sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya yaitu : inflamasi aktivitas antioksidan (SOD) ekspresi NF- $\kappa$ B, Total Kolesterol, HDL, Total Tg, VCAM-1 serta menurunkan stres oksidasi.

b. Variabel Antara

Variabel antara yang digunakan dalam penelitian ini adalah petanda stres oksidatif (MDA), sedangkan pada penelitian sebelumnya tidak menggunakan variabel antara.

c. Variabel Independen

Variabel Independen yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak buah mengkudu sedangkan dalam penelitian sebelumnya ada beberapa peneliti yang menggunakan batang bambu dan Antioksidan Vitamin C.

2. Subjek penelitian

Subjek dalam penelitian ini adalah tikus (*Rattus Norvegicus strain wistar*) sedangkan penelitian sebelumnya menggunakan mencit.

3. Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen murni dengan desain *randomized control trial (randomized post test only with control group design)*.