

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Segala jenis penyakit yang disebabkan oleh gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah disebut penyakit kardiovaskular. Menurut data *World Health Organization* (WHO), diperkirakan lebih dari 17 juta orang meninggal dunia diakibatkan penyakit kardiovaskular. Sebagai data pembanding seperti penyakit malaria, TBC, dan HIV / AIDS mencakup secara keseluruhan hanya membunuh 3 juta populasi manusia di dunia (WHO, 2021). Di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 angka kejadian penyakit kardiovaskular menunjukkan terjadi peningkatan data dari tahun ke tahun. Setidaknya, 15 dari 1000 individu, atau sekitar 2.784.064 populasi di Indonesia menderita penyakit jantung (Kemenkes, 2021).

Salah satu jenis penyakit kardiovaskular yang sering terjadi yaitu sindrom koroner akut. Sindrom koroner akut merupakan suatu penyakit yang terjadi akibat menurunnya atau berhentinya aliran darah menuju ke jantung secara mendadak. Sindrom koroner akut menjadi penyebab kasus kematian tertinggi di dunia, mencapai 7,4 juta jiwa dan diperkirakan juga akan mencapai 23,3 juta kematian di tahun 2030 (Wahidah & Harahap, 2021). Prevalensi sindrom koroner akut di dunia berdasarkan diagnosis dokter menurut data Riskesdas tahun 2013 adalah sebesar 0,5% atau sekitar 883.447 pasien, sedangkan berdasarkan diagnosis dokter atau gejala adalah sebesar 1,5% atau mencapai 2.650.340 pasien (Patricia *et al.*, 2018). Kejadian sindrom koroner akut di Indonesia pada tahun 2018 tercatat paling tinggi terjadi di Provinsi Kalimantan Utara dengan persentase 2,2% dari angka kejadian di Indonesia, diikuti Yogyakarta dan Gorontalo dengan persentase 2%. Sumatera Barat menempati posisi ke empat dengan persentase kejadian sebanyak 1.6%. Posisi Provinsi Sumatera Barat yang berada di urutan lima besar penderita sindrom koroner akut dapat disebabkan salah satunya oleh pola hidup masyarakat baik dari segi makanan, aktivitas hidup dan lainnya (Riskesda, 2018).

Manifestasi klinis utama dari sindrom koroner akut adalah Angina Pektoris Stabil (APS). APS ditandai dengan gangguan aliran darah diakibatkan oleh suatu sumbatan sehingga kebutuhan oksigen pada tubuh dan organ tubuh menurun dan berujung pada Penyakit Jantung Koroner (PJK). Salah satu sumbatan yang menjadi penyebab APS berujung PJK yaitu disebabkan aterosklerosis (Welén Schef *et al.*, 2023). Aterosklerosis ditandai dengan pembentukan plak aterosklerotik akibat disfungsi endotel yang menyebabkan terjadinya fisura, perdarahan, dan trombosis (Chang *et al.*, 2018). Disfungsi endotel menyebabkan endotel mengaktifkan NF- $\kappa$ B sehingga terjadi proses transkripsi gen proinflamasi yang mendukung pertumbuhan plak aterosklerosis (Saputra, 2018). Keadaan tersebut mengakibatkan gangguan keseimbangan kebutuhan dan suplai oksigen sehingga menimbulkan iskemia dan infark miokard (Suparto & Boom, 2014). Mekanisme dasar yang berperan penting dalam patogenesis aterosklerosis ditentukan oleh beberapa faktor diantaranya peradangan, oksidasi dan kecenderungan genetik. Perkembangan terbaru tentang patogenesis aterosklerosis diketahui bahwa metabolisme lipid yang tidak seimbang dan terintegrasi dengan respon imun yang salah dapat memicu proses inflamasi kronis di dinding pembuluh darah dan akhirnya membentuk *fatty streak* (Alfarisi *et al.*, 2020).

Proses inflamasi oleh sitokin inflamasi pada aterosklerosis menyebabkan respon inflamasi dari suatu sel imun yang rusak dan akan pindah ke dalam tunika intima yang mana inti sel matang menjadi makrofag. Peningkatan suatu sekresi sitokin inflamasi, faktor pemicu inflamasi, dan peningkatan faktor pertumbuhan seperti interleukin (IL)-1 $\beta$ , -6, -8, Tumor *Necrotic Factor-Alpha* (TNF- $\alpha$ ), *Transforming Growth Factor- Beta* (TGF- $\beta$ ), *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *Endothelin 1* (ET-1), sehingga bisa mengaktifkan faktor suatu peradangan sel endotelium, Contohnya *Nuclear Factor-KappaB* (NF- $\kappa$ B) (Jackson *et al.*, 2018).

Studi lanjutan saat ini menjelaskan bahwa gen yang sangat berperan dalam perkembangan aterosklerosis adalah *Endothelin-1* (ET-1). ET-1 dapat meningkatkan biosintesis lipid pada jaringan endotel sehingga dapat mempercepat perkembangan plak aterosklerosis (Pernow *et al.*, 2012). Peningkatan biosintesis

lipid bekerja maksimal saat ET-1 terpapar *Oxidized Low Density Lipoprotein* (OxLDL) (Sutton *et al.*, 2019). Selain itu, paparan ET-1 dengan OxLDL dapat mengaktifasi makrofag sehingga meningkatkan regulasi gen pro-inflamasi salah satunya *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) (Sutton *et al.*, 2019). iNOS dapat meregulasi sintesis *Nitric Oxide* (NO) yang apabila bereaksi dengan anion superoksida akan menyebabkan lesi jaringan endotel sehingga memperluas perkembangan plak aterosklerosis (Gliozzi *et al.*, 2019).

Selain faktor inflamasi, beberapa faktor pertumbuhan juga diketahui memiliki peranan penting dalam perkembangan lanjutan aterosklerosis (J. Wang *et al.*, 2019). VEGF-A, yang merupakan anggota faktor pertumbuhan vaskular VEGF memiliki peran krusial dalam perkembangan aterosklerosis melalui inisiasi peningkatan migrasi serta inisiasi adesi monosit untuk membentuk makrofag aktif, yang merupakan salah satu bentuk komponen penyusun sel busa bersama agregasi oxLDL (Dabravolski *et al.*, 2022). Selain itu, beberapa penelitian juga menunjukkan peranan VEGF-A dalam meregulasi aktivitas aterogenesis dalam mempengaruhi aktivisasi *micro-RNA* (mRNA) seperti miR-125a-3p yang akan mengaktifasi VEGF-A 165 sebagai faktor inisiasi perkembangan aterosklerosis (Yang *et al.*, 2022).

Dalam pengembangan bakal obat untuk penyakit kardiovaskular, pemanfaatan tumbuhan obat menjadi salah satu alternatif. Pengembangan obat herbal dari tumbuhan khas Sumatera Barat yaitu tumbuhan Andalas (*Morus macroura* Miq.) dapat dikembangkan lebih mendalam. Hal ini dikarenakan tumbuhan Andalas mengandung senyawa aktif seperti turunan triterpenoid, steroid, dimerstilben dan lainnya, dengan aktivitas senyawa antitumor, antioksidan, antimikroba, dan antiinflamasi (Hilda *et al.*, 2020). Penelitian oleh Hamdan *et al.*, pada tahun 2022 telah melaporkan terkait salah satu bentuk aktivitas senyawa terkandung, yaitu efek kardioprotektif. Efek kardioprotektif yang ditunjukkan oleh pohon andalas ini dapat membuka ruang penyelesaian masalah baru terhadap penyakit degeneratif contohnya penyakit kardiovaskular, akan tetapi timbul suatu permasalahan terkait pemanfaatan senyawa aktif dari pohon andalas terutama buahnya masih sangatlah minim, sehingga perlu dikaji lebih lanjut manfaat dan

khasiatnya (Hamdan, Hafez, *et al.*, 2022a). Oleh karena itu, diperlukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah tumbuhan Andalas (*Morus macroura* Miq.) dalam menghambat proses awal progresivitas aterosklerosis yang merupakan salah satu bentuk penyakit kardiovaskular pada pembuluh vaskular.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah ditulis, maka didapatkan rumusan masalah dari penelitian ini, yaitu:

- 1) Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap Ekspresi gen ET-1 dalam beberapa seri konsentrasi (100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB) pada tikus yang dimodel pre-aterosklerosis ?
- 2) Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap Ekspresi gen VEGF-A dalam beberapa seri konsentrasi (100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB) pada tikus yang dimodel pre-aterosklerosis ?
- 3) Bagaimana respon ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap ekspresi gen ET-1 pada tikus yang dimodel pre-aterosklerosis ?
- 4) Bagaimana respon ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap ekspresi gen VEGF-A pada tikus yang dimodel pre-aterosklerosis ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah andalas terhadap ekspresi gen ET-1 dan VEGF-A pada tikus model pre-aterosklerosis.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini, yaitu:

- 1) Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap Ekspresi gen ET-1 dalam beberapa seri konsentrasi (100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB) pada tikus yang dimodel pre-aterosklerosis.

- 2) Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap Ekspresi gen VEGF-A dalam beberapa seri konsentrasi (100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB) pada tikus yang dimodel pre-aterosklerosis.
- 3) Mengetahui respon ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap ekspresi gen ET-1 pada tikus yang dimodel pre-aterosklerosis.
- 4) Mengetahui respon ekstrak buah pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap ekspresi gen VEGF-A pada tikus yang dimodel pre-aterosklerosis.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti**

penelitian ini dapat menjadi sarana untuk mengembangkan ide dan gagasan yang telah diperoleh serta untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan dalam menganalisis dan memecahkan masalah sesuai dengan metode ilmiah.

##### **1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai pertimbangan referensi dalam melakukan penelitian selanjutnya maupun penelitian sejenis.

##### **1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat**

Dari hasil penelitian, masyarakat dapat mengetahui bahwa buah pohon Andalus dapat menjadi salah satu obat pada penderita kelainan jantung.

