

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1 Latar Belakang

Penyebab kematian dan kecacatan pada akhir abad 20 telah bergeser dari dominasi defisiensi nutrisi dan penyakit infeksius menjadi dominasi penyakit degeneratif yang kronis. Pada tahun 1990 total kematian akibat penyakit kardiovaskular di seluruh dunia adalah 5,2 juta jiwa, jauh lebih tinggi dibandingkan kematian akibat penyakit infeksius yang berjumlah 2 juta jiwa, dengan presentasi sebesar 29,9% akibat penyakit jantung koroner, 24,5% akibat stroke, dan 19,7% akibat penyakit arteri perifer (Yusuf, 2001). Menurut *World Health Organization* (WHO) (2011), penyakit jantung iskemik dan stroke menempati urutan pertama dan kedua tersering yang menyebabkan kematian di seluruh dunia dengan presentasi 12,9% dan 11,4% dan total kematian 13,2 juta jiwa. Di Indonesia, menurut Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2007, penyakit akibat aterosklerosis menempati urutan atas sebagai penyebab kematian. Stroke menempati urutan pertama dengan persentasi 26,9%, sedangkan penyakit jantung iskemik menempati urutan kelima dengan persentasi 7,5%. Di Jawa Timur angka kejadian stroke yang telah terdiagnosa atau mempunyai gejala stroke sebesar 7,7%, sedangkan angka kejadian penyakit jantung iskemik yang telah terdiagnosa maupun yang mempunyai gejala adalah 5,6% (Balitbangkes, 2008). Kebiasaan merokok, hipertensi, kadar HDL rendah, diabetes melitus, riwayat keluarga dengan penyakit jantung iskemik, pola makan tinggi lemak rendah serat, usia lebih dari 45 tahun untuk pria dan lebih dari 55 tahun untuk wanita, serta kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor predisposisi terbentuknya plak aterosklerosis (Kasper et al, 2005).

Aterosklerosis merupakan salah satu penyakit degeneratif yang angka kejadiannya meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Aterosklerosis adalah pengerasan arteri yang disebabkan karena penumpukan lipid pada lapisan intima endotel (Dorland, 1998). Penyakit ini dapat muncul dengan berbagai macam manifestasi klinis. Bila aterosklerosis terjadi pada arteri otak maka dapat menyebabkan stroke. Bila terjadi pada arteri koroner maka dapat menyebabkan penyakit jantung iskemik (Kasper et al, 2005).

Terdapat 4 penyebab terbentuknya plak aterosklerosis diantaranya dislipidemia, radikal bebas, disfungsi endotel, dan inflamasi (Sargowo, 2003). Diet tinggi lemak menyebabkan peningkatan level kolesterol darah, disebut juga hiperkolesterolemia. Keadaan hiperkolesterolemia terutama meningkatkan kadar LDL dalam darah dan merupakan faktor predisposisi menumpuknya LDL di dalam matriks ekstraseluler intima. Radikal bebas, yang merupakan salah satu limbah metabolisme sel-sel endotel dan otot polos arteri, dapat bereaksi dengan lipid dan mengakibatkan lipid teroksidasi. Senyawa oksigen reaktif apabila bereaksi dengan lipid menghasilkan suatu proses auto-oksidasi yang disebut dengan peroksidasi lipid (Siswanto dan Wahyu, 2012). Peroksidasi lipid merupakan reaksi berantai yang terus menghasilkan radikal bebas yang kemudian akan menginisiasi peroksidasi selanjutnya. Lipid yang masuk ke dalam lapisan intima lebih mudah teroksidasi karena kadar antioksidan di dalam matriks ekstraselular intima lebih rendah dibandingkan dengan yang ada di dalam plasma darah. Lipid yang teroksidasi ini kemudian menstimulasi datangnya sel-sel pro-inflamasi seperti sel fagosit dan mediator-mediator inflamasi lainnya akibat efek mediator pro-inflamasi dari radikal bebas. Tingginya kadar oksidan dan radikal bebas yang tidak disertai dengan peningkatan kadar antioksidan disebut dengan keadaan stres oksidatif. Disfungsi endotel berperan penting

dalam patogenesis ini, yaitu sebagai sel yang mensekresi sitokin-sitokin proinflamasi (Kasper et al, 2005).

Peningkatan aktivitas sel fagosit yang datang ke daerah aterogenik untuk memfagosit lipid yang teroksidasi juga mampu menghasilkan radikal bebas dari ledakan respiratory (*respiratory burst*) yaitu superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan ion hidroksil ($-OH$) yang bersifat bakterisidal untuk bisa mencerna lipid yang teroksidasi (Heinecke, 2003). Keadaan ini menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Peningkatan kebutuhan oksigen menyebabkan terjadinya peningkatan kadar O_2^- dan secara tidak langsung meningkatkan kadar H_2O_2 dan menyebabkan terjadinya stres oksidatif (Held, 2010). Pada kondisi stress oksidatif, kadar antioksidan dalam tubuh menurun karena banyak digunakan untuk menetralkan zat oksidan yang berlebihan. Salah satu zat antioksidan adalah superoksida dismutase (SOD). SOD adalah enzim antioksidan yang dihasilkan secara alami oleh tubuh. SOD mengkatalis reaksi yang mengubah O_2^- menjadi H_2O_2 dan H_2O (Padurariu et al, 2010).

Salah satu cara untuk mengatasi stress oksidatif adalah dengan konsumsi antioksidan dari luar, salah satunya kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn.*). Buah manggis adalah buah yang banyak ditemukan di Asia Tenggara, terutama di Indonesia. Buah manggis sejak jaman dahulu dipercaya sebagai pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit. Beberapa penelitian eksperimental telah dilakukan, dan terbukti manggis memiliki banyak efek untuk kesehatan, salah satunya efek antioksidan (Weecharansan et al, 2006; Kosem et al, 2007; Pedraza-Chaverri, 2008). Kulit manggis telah terbukti mengandung berbagai macam antioksidan, salah satunya adalah senyawa xanton (Jung et al, 2006 dalam Monajjemi et al, 2011). Xanton adalah penangkap radikal bebas yang sangat kuat dan mampu berikatan dengan elektron bebas dari radikal bebas (Farrell, 2006).

Antioksidan eksogen yang masuk ke dalam tubuh dapat bekerja dalam 2 cara, sebagai penetralisir radikal bebas dengan cara berikatan dengan zat oksidan, yaitu O_2^- , $-OH^-$, dan peroksinitrit ($OONO^-$). Akibat dari penurunan kadar oksidan yang terbentuk secara langsung akan meningkatkan kadar enzim antioksidan endogen. Dengan bantuan xanton dalam ekstrak kulit manggis, aktivitas SOD kemungkinan bisa dinormalkan (Devi Sampath, 2007; Marquez-Valadaz, 2012). Ekstrak kulit manggis juga mampu meningkatkan kadar antioksidan endogen katalase (CAT) dan glutathion peroksidase (GPx) yang dapat menetralkan H_2O_2 (Arsana et al, 2013).

Telah banyak penelitian pada hewan model aterosklerosis yang diberi ekstrak kulit manggis, namun penjelasan mengenai pemberian ekstrak kulit manggis terhadap petanda stres oksidatif pada aterosklerosis masih belum banyak diteliti. Oleh karena itu penelitian ini ingin lebih menjelaskan peran ekstrak kulit manggis dalam menghambat patogenesis aterosklerosis, yang diukur dari petanda stres oksidatif pada aterosklerosis, antara lain aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan kadar hidrogen peroksida (H_2O_2).

1. 2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn), dengan dosis dan waktu pemberian yang berbeda, dapat mempengaruhi aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) pada tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan pemberian diet tinggi lemak?

1. 3 Tujuan

1. 3. 1 Tujuan Umum

Membuktikan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) dapat menurunkan proses aterosklerosis pada tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi diet tinggi lemak.

1. 3. 2 Tujuan Khusus

1. Mengukur aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan kadar hidrogen peroksida (H_2O_2) pada serum tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi diet normal selama 12 minggu.
2. Mengukur aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan kadar hidrogen peroksida (H_2O_2) pada serum tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi diet tinggi lemak selama 4 minggu dan 12 minggu.
3. Mengukur aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan kadar hidrogen peroksida (H_2O_2) pada serum tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi diet tinggi lemak dan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) selama 12 minggu dengan 3 dosis yang berbeda.
4. Mengukur aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan kadar hidrogen peroksida (H_2O_2) pada serum tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi diet tinggi lemak dan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) selama 8 minggu dengan 3 dosis yang berbeda.
5. Membandingkan aktivitas SOD dan kadar H_2O_2 pada semua kelompok, serta menentukan dosis dan lama pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) yang efektif untuk menurunkan proses aterosklerosis pada tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*).

1. 4 Manfaat

1. 4. 1 Manfaat Akademik

1. Pembuktian cara kerja ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) dalam pengobatan stres oksidatif pada aterosklerosis, yaitu dalam meningkatkan aktivitas SOD dan menurunkan kadar H_2O_2 .
2. Menambah keluasan ilmu pengetahuan terutama dibidang kesehatan dan dapat digunakan sebagai salah satu sumber ilmu untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

1. 4. 2 Manfaat Praktis

1. Pemanfaatan bahan alam *Garcinia mangostana* Linn dalam pengobatan aterosklerosis.
2. Memberikan informasi tentang pengaruh dosis dan waktu pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) terhadap penanda aterosklerosis.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

