

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Disfungsi endotel merupakan prediktor untuk memprediksi perkembangan aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (PJK) (Smiljic, 2017; Nedeljkovic *et al.*, 2003). Aterosklerosis merupakan penyakit pada dinding pembuluh darah yang disebabkan oleh adanya penimbunan lipid dan jaringan fibrosa di pembuluh darah, sehingga secara progresif mempersempit lumen pembuluh darah (Syaputra *et al.*, 2014). Faktor-faktor yang mempengaruhi aterosklerosis dapat dianggap sebagai prediktor untuk pengembangan PJK. Aterosklerosis merupakan penyebab utama dari PJK (Kakadiya, 2009; Shah, 2013).

Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa PJK merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia. *World Health Organization* juga mencatat sebanyak 17% dari 18 juta kematian di dunia akibat penyakit ini. Penyakit jantung koroner menyerang 3,8 juta pria dan 3,4 juta wanita setiap tahunnya. Penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian tertinggi di Amerika Serikat, yaitu 13% dari total kematian. Insiden PJK di Amerika Serikat juga sangat tinggi yaitu sebesar 605.000 kejadian baru dalam kurun waktu 10 tahun. Penyakit jantung koroner juga menjadi sumber pembiayaan tertinggi rumah sakit di Amerika Serikat dengan menghabiskan dana hingga 9 miliar US *dollar* setiap tahunnya dan jumlah tersebut diperkirakan meningkat hingga 100% pada tahun 2030 (WHO, 2015; Benjamin *et al.*, 2019).

*Survei Sample Registration System* pada tahun 2014 di Indonesia menunjukkan, PJK menjadi penyebab kematian tertinggi yaitu sekitar 12,9% pada semua umur setelah stroke, serta didapatkan peningkatan pembiayaan penyakit jantung sebesar 6,9 Triliun Rupiah (48,25%) pada tahun 2015 menjadi 7,4 Triliun Rupiah (50,7%) pada tahun 2016 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Data global menunjukkan bahwa merokok dan termasuk perokok pasif merupakan tiga besar penyebab penyakit jantung di dunia dan berkontribusi terhadap 7,2 juta kematian di tahun 2015. Merokok juga merupakan empat besar tertinggi penyebab menurunnya *Disability-adjusted Life Years* (DALYs) (Benjamin *et al.*, 2019). Sekitar 1 miliar orang di dunia yang aktif merokok yang setara dengan 1/7 dari seluruh populasi manusia di dunia (Tondang, 2018). Indonesia merupakan negara yang menduduki peringkat keempat dengan konsumsi tembakau tertinggi (Gale, 2018).

Mayoritas perokok di Indonesia masih didominasi laki-laki yaitu sekitar 76% dengan usia di atas 15 tahun (Tondang, 2018). Prevalensi perokok terus meningkat sejak tahun 2013 pada remaja usia 10-18 tahun, yaitu 7,2% (Riskesdas 2013), 8,8% (Sirkesnas 2016) dan 9,1% (Riskesdas 2018) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Law dan Wald melakukan meta analisis hubungan merokok dan PJK pada tahun 2003, yang menunjukkan hubungan antara jumlah rokok yang dihisap per hari dengan meningkatnya risiko relatif dari PJK (U.S. Departement of Health and Human Services, 2010). Merokok merupakan faktor risiko penyakit jantung

koroner yang bisa di modifikasi dan terjadinya PJK dapat dicegah (Benjamin *et al.*, 2019).

Pilihan modalitas tatalaksana PJK sampai saat ini adalah terapi menggunakan obat-obatan dan intervensi revaskularisasi aliran darah koroner. Kerusakan otot jantung terlalu luas maupun tatalaksana yang terlambat maka tindakan tersebut tidak lagi efektif untuk mengurangi risiko mortalitas dan morbiditasnya. Tatalaksana terbaru maupun upaya pencegahan penyakit PJK akibat konsumsi rokok sampai saat ini kurang efektif dan efisien (Burchfield dan Dimmeler, 2008).

Rokok mengandung 7.000 jenis bahan kimia yang bisa mempersempit arteri dan merusak pembuluh darah (Tondang, 2018). Kandungan rokok dapat menyebabkan disfungsi endotel (Zhang *et al.*, 2006). Disfungsi endotel dapat disebabkan oleh adanya ketidakseimbangan antara pro-oksidan, yang tinggi akibat berbagai macam komponen pada asap rokok, dan antioksidan dalam tubuh seperti enzim *Superoxide Dismutase (SOD)*, *Catalase (CAT)* dan *Gluthatione Peroxidase (GPx)*. Ketidakseimbangan tersebut disebut dengan keadaan stres oksidatif. Stres oksidatif akan menyebabkan peroksidasi lipid yang merusak sel dan menghasilkan produk *malonaldehyde (MDA)*. Disfungsi endotel juga ditandai dengan menurunnya enzim *Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)* akibat stres oksidatif yang berpengaruh terhadap ketersediaan hayati *Nitric Oxide (NO)* yang berdampak pada menurunnya aktivitas antioksidan, anti-inflamasi dan anti trombotik di pembuluh darah. Penurunan NO menyebabkan peningkatan permeabilitas endotel, kadar sitokin pro-inflamasi dan ekspresi molekul adhesi seperti *Vascular Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)* yang mampu meningkatkan adesi sel monosit dan sel

inflamasi lain pada endotel. Peningkatan VCAM-1 memicu aktivasi dan adesi makrofag pada endothel yang kemudian memicu proses inflamasi (Zhang *et al.*, 2006; Smiljic, 2017; Nedeljkovic *et al.*, 2003; de Gaetano *et al.*, 2016).

Penurunan angka kematian akibat penyakit kardiovaskular di Mediterania dibandingkan dengan negara-negara Eropa Utara dikarenakan asupan makanan dan minuman yang kaya antioksidan (Münzel *et al.*, 2010). Antioksidan alami diharapkan bisa menjadi antioksidan primer ataupun sekunder, karena efek samping yang terkait dengan antioksidan sintetis. Antioksidan primer adalah antioksidan yang mencegah pembentukan senyawa radikal baru, contohnya adalah *SOD*, *CAT* dan *GPx*. Antioksidan sekunder digunakan untuk mengikat logam yang bertindak sebagai pro-oksidan dan menangkap radikal bebas (Kumar *et al.*, 2012; Daiber *et al.*, 2017).

Antioksidan alami yang dapat digunakan yaitu jintan hitam (*Nigella sativa*). Jintan hitam dan komponen turunannya memiliki potensi *radical scavenging* serta kapasitas penghambatan stres oksidatif dengan cara meningkatkan produksi enzim antioksidan (Al-Turkmani *et al.*, 2015).

Jintan hitam diakui sebagai tanaman ajaib, kaum muslim menyebut tanaman ini sebagai *Habbatus Sauda*, *Alhabahat Alsawda*, dan *Alkamoun Alaswad* (Sahak *et al.*, 2016). Biji jintan hitam adalah obat umum yang digunakan dalam sistem pengobatan *Ayurvedic* dan *Tibbe-nabvi* (pengobatan nabi). Nabi Muhammad Shallallahu 'alaihi wa sallam bersabda "Dalam benih hitam ada penyembuhan untuk setiap penyakit kecuali kematian" (Referensi: Sahih Al-Bukhari 71: 591, 592; Sahih Muslim 26: 5489). Jintan hitam dan komponen turunannya terutama *thymoquinone* memiliki potensi *radical scavenging* serta kapasitas penghambatan stres oksidatif

dengan cara meningkatkan produksi enzim antioksidan di dalam tubuh. Jintan hitam juga telah diketahui memiliki berbagai kandungan yang berpotensi untuk menghambat patogenesis dari aterosklerosis melalui berbagai macam mekanisme seperti mekanisme anti inflamasi dan anti trombotik. Jintan hitam dapat menghambat proses awal patogenesis aterosklerosis yaitu disfungsi endotel. Jintan hitam berpotensi digunakan sebagai pencegahan untuk penyakit aterosklerosis (Sabzghabae *et al.*, 2012; Gargari *et al.*, 2009). Namun sampai saat ini tidak ada penelitian-penelitian yang mengungkapkan mekanisme *nigella sativa* ini pada disfungsi endotel akibat paparan asap rokok.

Berdasarkan uraian di atas maka dibutuhkan penelitian untuk membuktikan efek jintan hitam dalam mencegah terjadinya disfungsi endotel akibat paparan asap rokok.

## **1.1 Rumusan Masalah**

### **1.1.1 Rumusan Masalah Umum**

Bagaimana pengaruh dan mekanisme pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap pencegahan terjadinya disfungsi endotel karena paparan asap rokok?

### **1.1.2 Rumusan Masalah Khusus**

Untuk menjawab rumusan masalah di atas, maka perlu dijabarkan dengan menjawab beberapa masalah yang terkait sebagai berikut:

1. Apakah pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah penurunan aktivitas enzim *Superoxide Dismutase (SOD)* pada tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok?

2. Apakah pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah perubahan kadar *malonilealdehyde* (MDA) pada tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok?
3. Apakah pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah penurunan kadar enzim *Endothelial Nitric Oxide Synthetase* (eNOS) pada tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok?
4. Apakah pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah peningkatan rasio makrofag M1/M2 pada tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok?
5. Apakah pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah peningkatan ekspresi *Vascular Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) pada tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok?
6. Apakah pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah kelainan struktural dan peningkatan IMT pada aorta tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok.

## **1.2 Tujuan**

### **1.2.1 Tujuan Umum**

Menjelaskan pengaruh dan mekanisme pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap pencegahan terjadinya disfungsi endotel karena paparan asap rokok.

### 1.2.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini yaitu:

1. Membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah penurunan aktivitas enzim *Superoxide Dismutase (SOD)* pada tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok.
2. Membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah perubahan kadar *malonilealdehyde (MDA)* pada tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok.
3. Membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah penurunan kadar enzim *Endothelial Nitric Oxide Synthetase (eNOS)* pada tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok.
4. Membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah peningkatan rasio makrofag M1/M2 pada tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok.
5. Membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah peningkatan ekspresi *Vascular Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)* pada tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok.
6. Membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat mencegah kelainan struktural dan peningkatan IMT pada aorta tikus *Wistar* yang terpapar asap rokok.

### **1.3 Manfaat**

#### **1.3.1 Manfaat teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan dasar ilmiah pengaruh dan mekanisme penggunaan jintan hitam dalam mencegah disfungsi endotel akibat paparan asap rokok.

#### **1.3.2 Manfaat Praktis**

1. Apabila pada penelitian ini ditemukan bukti adanya pengaruh pemberian jintan hitam dalam mencegah disfungsi endotel akibat paparan asap rokok yang kemudian penelitian dilanjutkan pada manusia, maka diharapkan akan mengurangi dampak paparan asap rokok terhadap penyakit jantung koroner.
2. Membuka peluang dikembangkannya jintan hitam (*Nigella sativa*) sebagai antioksidan untuk terapi preventif terhadap terjadinya disfungsi endotel akibat paparan asap rokok.