

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sindrom metabolik adalah kumpulan gangguan metabolisme yang ditandai oleh hiperglikemia/resistensi insulin, hipertensi, *atherogenic dyslipidemia* dan obesitas sentral.<sup>1</sup> Obesitas sentral didefinisikan sebagai penumpukan lemak dalam tubuh bagian perut yang diakibatkan oleh jumlah lemak berlebih pada jaringan lemak visceral perut.<sup>2</sup> Obesitas sentral merupakan bentuk inflamasi kronik karna jaringan adiposa visceral dapat memproduksi Interlukin 1, Interleukin 6, dan TNF- $\alpha$  yang kemudian memicu pembentukan CRP di hati.<sup>3</sup> CRP meningkatkan regulasi dari Plasminogen Activator Inhibitor-1 Ekspresi dari molekul adhesi di endotel meningkat. Selain itu adanya CRP memudahkan terbentuknya sel busa dari LDL (*Low-Density Lipoprotein*). Sel busa merupakan awal mula dari plak aterosklerosis.<sup>4</sup> Isoflavone berperan sebagai anti inflamasi dan antioksidan sehingga dapat mencegah aterosklerosis.<sup>5</sup> Namun belum diketahui pengaruh pemberian isoflavone secara oral terhadap penurunan kadar sitokin proinflamasi seperti kadar TNF-  $\alpha$ , c-reaktive protein (CRP) dan jumlah sel busa pada aterosklerosis.

Prevalensi obesitas meningkat tajam di seluruh dunia dan telah berada pada tingkat yang membahayakan. Menurut laporan WHO tahun 2010, 30 juta orang dewasa menderita obesitas dan diperkirakan lebih dari 700 juta orang dewasa akan mengalami obesitas pada tahun 2015. Di Amerika Serikat

(AS), satu dari tiga orang penduduk menderita obesitas, di Inggris 16-17,3% penduduk menderita obesitas. Prevalensi obesitas meningkat tajam di kawasan Asia, di Korea Selatan 20,5% dari total penduduknya tergolong obesitas. Di negara Thailand, 16% penduduk mengalami overweight dan 4% mengalami obesitas. Indonesia sendiri masuk dalam 10 besar angka obesitas dunia.<sup>6</sup> Di Amerika Serikat, aterosklerosis merupakan penyebab kematian yang utama. Di Indonesia dalam satu tahun terdapat 500.000 kasus baru dan 125.000 meninggal dunia akibat aterosklerosis. Pada tahun 2008 tercatat sebesar 35,1%. Kemudian pada tahun 2013 meningkat menjadi 35,9% yang berpotensi menjadi sindrom metabolik.<sup>7</sup>

Beberapa penelitian terkait dengan isoflavon sudah banyak diteliti. Hasil penelitian membuktikan bahwa isoflavon dengan dosis 750 mg/ gr BB tikus dapat menurunkan TNF- $\alpha$  jaringan ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) sebesar 88,60%.<sup>8</sup> Hasil penelitian yang lainnya membuktikan Isoflavon memiliki efek menguntungkan pada faktor risiko utama penyakit kardiovaskular seperti kelebihan berat badan, hiperinsulinemia, dan hiperlipidemia, yang umumnya terkait dengan obesitas, isoflavon dengan dosis 23,6 mg/ kg berat badan per hari untuk tikus Sprague-Dawley dapat menurunkan trigliserida plasma secara signifikan.<sup>9</sup> Hasil penelitian lainnya membuktikan pemberian isoflavon sebanyak 75 gr/ hr berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol total secara bermakna pada wanita hiperkolesterolemia.<sup>10</sup> Berdasarkan beberapa penelitian di atas yang pernah dilakukan belum ditemukan publikasi penelitian yang membuktikan bahwa ada pengaruh pemberian isoflavon terhadap peningkatan kadar TNF  $\alpha$ , Kadar CRP dan Jumlah Sel Busa pada tikus sindrom metabolik.

Sindrom metabolik merupakan suatu gejala yang ditandai oleh obesitas sentral. Obesitas sentral merupakan penimbunan lemak berlebihan dalam jaringan tubuh terutama pada daerah perut.<sup>11</sup> Peningkatan obesitas menunjukkan adanya peningkatan kadar TNF- $\alpha$ , Interleukin 6 dan Interleukin 1 $\beta$  yang disekresi jaringan adiposa dan membentuk c-reaktive protein (CRP) di dalam hepar.<sup>12</sup> C-reaktive protein (CRP) memberikan efek proatherogenik dan proinflamatori secara langsung dan bekerja sebagai mediator langsung pada gangguan fungsi endotel.<sup>13</sup> C-reaktive protein pada kadar tertentu sebagai prediktor terjadinya risiko penyakit kardiovaskular yang secara langsung menurunkan produksi NO (*Nitric Oxide*) sebagai relaksan di sel endotelial melalui eNOS (*Endothelial Nitric Oxide Synthase*). Dengan berkurangnya kadar NO (*Nitric Oxide*), C-reaktive protein (CRP) menghambat angiogenesis dan merangsang apoptosis sel endotel. C-reaktive protein (CRP) juga meningkatkan upregulasi NF- $\kappa$ B pada aterosklerosis.<sup>14</sup> C-reaktive protein (CRP) secara langsung menaikkan LDL ke dalam makrofag. Low-Density Lipoprotein (LDL) teroksidasi sehingga dapat menurunkan motilitas dari makrofag, yang memungkinkan terjadinya akumulasi dari makrofag pada lesi aterosklerosis.<sup>15</sup> Makrofag menangkap LDL, sehingga LDL teroksidasi inilah yang merupakan awal mula dari pembentukan sel busa.<sup>16</sup> Selain itu makrofag juga memproduksi sitokin proinflamasi, yang jumlahnya meningkat dengan adanya ROS. Sitokin proinflamasi ini juga membantu dalam pembentukan aterosklerosis.<sup>15</sup> Komponen polifenol terutama flavonoid yang berasal dari tanaman dapat digunakan untuk menurunkan stres oksidatif pada penyakit kardiovaskular. Isoflavone adalah tipe flavonoid yang ada pada tumbuhan. Isoflavon

mengandung gugus fenolik yang mempunyai kemampuan sebagai antioksidan dan mencegah terjadinya kerusakan akibat radikal bebas (ROS).<sup>17</sup> Genistein memiliki mekanisme kerja dengan yang merupakan faktor transkripsi untuk sitokin pro inflamasi sehingga dapat mengambat inflamasi.<sup>18</sup> Berdasarkan uraian diatas , diharapkan pemberian isoflavon akan mengalami peningkatan kadar TNF  $\alpha$  , C-reaktive protein CRP dan Jumlah Sel Busa (*foam cell*) pada tikus sindrom metabolik.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh pemberian isoflavon secara oral terhadap penurunan Kadar TNF  $\alpha$ , C-reaktive protein (CRP) dan Jumlah Sel Busa (*foam cell*) pada tikus jantan sindrom metabolik ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh pemberian isoflavon secara oral terhadap Kadar TNF  $\alpha$ , C-reaktive protein (CRP) dan Jumlah Sel Busa (*foam cell*) pada tikus jantan sindrom metabolik.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian isoflavon secara oral terhadap penurunan kadar TNF  $\alpha$  pada tikus jantan sindrom metabolik.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian isoflavon secara oral terhadap penurunan C-reaktive protein (CRP) pada tikus jantan sindrom metabolik.

3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian isoflavon secara oral terhadap penurunan Jumlah Sel Busa (*foam cell*) pada tikus jantan sindrom metabolik.

#### 1.4 Originalitas Penelitian

Penelitian ini berjudul “Pengaruh Pemberian Isoflavon Oral Terhadap Kadar TNF  $\alpha$ , C-reaktive protein ( CRP) dan Jumlah Sel Busa (*foam cell*) pada Tikus Jantan Sindrom Metabolik”. Penelitian yang digunakan yaitu experimental dengan rancangan *post test only control group design*, yang dilakukan selama satu bulan. Penelitian penunjang yang telah ditemukan peneliti antara lain:

**Tabel 1.1. Keaslian Penelitian**

No	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Hasil
1	Dewi M Kurniawati <sup>1*</sup> , Edi Dharmana , Banundari Rachmawati , Tjokorda Gde Dalem Pelayun. <sup>19</sup>	Pengaruh pemberian Ekstrak kedelai hitam (Glycine soja.) Berbagai dosis Terhadap kadar glukosa darah, kadar insulin, Dan HOMA-IR	Ada perbedaan kadar insulin dan HOMA-IR pada dosis 500 dan 900 mg/kgBB, namun kadar glukosa darah sebelum dan setelah pemberian ekstrak kedelai hitam tidak berbeda. Penurunan kadar glukosa darah, kadar insulin, dan HOMA-IR terbesar terdapat pada dosis 900mg/kgBB
2.	Nurhalida, Susilowati,Sri Rahayu Lestari. <sup>20</sup>	Pengaruh natto kedelai hitam (glycine soja l) terhadap jumlah <i>foam cell</i> dan ketebalan dinding aorta mencit model aterosklerosis	Menunjukkan ada pengaruh natto kedelai hitam dalam menurunkan jumlah <i>foam cell</i> dan ketebalan dinding aorta mencit model aterosklerosis

			dengan konsentrasi yang paling optimum adalah 400 mg/ml.
3	Rr. Ayuningtyas. <sup>21</sup>	Pengaruh pemberian tempe terhadap memori spasial tikus wistar prediabetes.	Pemberian tempe dengan dosis 18 gram/200 gram BB dapat meningkatkan memori spasial pada tikus wistar yang mengalami kondisi prediabetes, meskipun secara statistik tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok.
4	Rr catur lenny wulandari. <sup>22</sup>	Pengaruh Pemberian Genistein Terhadap Penurunan Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) dan Interleukin-1 Beta (IL-1 $\beta$ ) Studi Pada Mencit (Mus musculus) Model Endometriosis	Ada pengaruh pemberian genistein terhadap kadar TNF- $\alpha$ dalam cairan peritoneal mencit model endometriosis ( $p < 0,05$ ). Genistein mampu menurunkan kadar TNF- $\alpha$ terendah pada dosis 100 mg/hari ( $148.25 \pm 7.89$ pg/ml) bila dibandingkan dengan perlakuan dosis yang lain
5	Suryarahman, Stevyana. <sup>23</sup>	Genistein topikal menurunkan ekspresi tnf- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha) pada kornea mata tikus (rattus novergicus strain wistar) model inflamasi.	Pemberian genistein topikal tetes mata dengan dosis 0,25 mg/ml, 0.5 mg/ml dan 1 mg/ml pada kornea mata tikus putih jantan (Rattus Novergicus Strain Wistar Jantan) dapat menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$ . Dosis efektif untuk penurunan ekspresi TNF- $\alpha$ pada penelitian ini adalah 1,04 mg/ml.

## 1.5 Manfaat Penelitian

### 1.5.1 Manfaat keilmuan

Memberikan solusi kepada pengembangan ilmu bahwa isoflavon dapat menurunkan kadar TNF  $\alpha$ , C-reaktive protein (CRP) dan jumlah sel busa (*foam cell*) pada tikus jantan sindrom metabolik.

### 1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian dapat memberikan informasi kepada masyarakat sehingga dapat menjadi acuan dalam memahami manfaat isoflavone pada kedelai yang dapat menurunkan proinflamasi seperti kadar TNF  $\alpha$ , C-reaktive protein (CRP) dan jumlah sel busa (*foam cell*) pada sindrom metabolik sehingga dapat digunakan untuk pencegahan terjadinya penyakit aterosklerosis, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut.