

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke menduduki peringkat kedua penyebab kematian di dunia dengan angka kematian tahunan sekitar 5,5 juta. Beban stroke tidak hanya terletak pada angka kematian yang tinggi tetapi morbiditas yang tinggi juga mengakibatkan hingga 50% dari penderita menjadi cacat kronis. Jadi stroke adalah penyakit yang sangat penting bagi kesehatan masyarakat dengan konsekuensi ekonomi dan sosial yang serius. Beban kesehatan masyarakat akibat stroke akan meningkat selama beberapa dekade mendatang karena transisi demografi populasi, terutama di negara berkembang.¹

Statistik terbaru dari *Global Burden of Disease, Injuries* (GBD 2015) mengungkapkan pergeseran lebih lanjut dari penyakit menular, kehamilan, dan gangguan gizi menjadi penyakit tidak menular seperti stroke. Efek tersebut disebabkan oleh peningkatan usia tua populasi dunia serta penurunan angka kematian secara global dalam beberapa dekade terakhir. Penyebab kematian yang paling menonjol adalah vaskular, dan stroke saat ini merupakan penyebab kematian kedua di seluruh dunia. Penyakit jantung iskemik dan stroke bersama-sama menyumbang 15 juta kematian (15-15,6 juta) pada tahun 2015. Sementara stroke iskemik merupakan penyebab kematian tertinggi. Sebagian besar beban global stroke diukur secara proporsional pada kematian dan kecacatan selama hidup (DALYs) pada kejadian stroke hemoragik. Negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah menanggung tingkat kematian 80 % dengan stroke hemoragik.²

Dislipidemia merupakan faktor risiko berbagai penyakit, termasuk hipertensi, stroke, penyakit jantung iskemik, dan penyakit pembuluh darah perifer. Dislipidemia didefinisikan sebagai gangguan metabolisme lipoprotein, termasuk kelebihan atau kekurangan lipoprotein. Peningkatan kadar kolesterol LDL (*Low density lipoprotein*) tampaknya meningkatkan risiko stroke iskemik, sementara kadar kolesterol HDL (*High density lipoprotein*) yang rendah tampaknya terkait dengan risiko yang lebih besar.³ Dalam uji klinis, statin secara konsisten mengurangi risiko stroke iskemik pada pasien dengan atau tanpa penyakit arteri koroner. Data tentang efek obat anti dislipidemia lainnya

pada risiko stroke masih terbatas. Statin dapat mengurangi risiko stroke berulang dan kejadian vaskular lainnya.⁴

Data epidemiologis menunjukkan bahwa dislipidemia berkontribusi pada risiko insiden iskemik serebrovaskular. Meningkatnya resistensi insulin berhubungan dengan sindrom metabolik yang juga sebagai faktor resiko aterosklerosis kardiovaskular yang berdampak buruk pada sifat fungsional dan struktural arteri. Aterosklerosis mengganggu tekanan darah yang menyebabkan hipertensi, penyakit serebrovaskular dan arteri perifer akibat peningkatan kadar trigliserida plasma, kolesterol LDL dan kadar kolesterol HDL rendah.⁵

Ghrelin pertama ditemukan oleh Masayasu Kojima dan Kenji Kangawa pada tahun 1999. Mereka menemukan hormon peptida gastrointestinal ghrelin sebagai ligan endogen untuk reseptor secretagogue hormon pertumbuhan (GHSR) 1a. Ghrelin mampu merangsang pelepasan hormon pertumbuhan (GH) dari kelenjar hipofisis anterior.⁶ Pada tahun 2000, Mark Heiman dan Matthias Tschöp menemukan bahwa ghrelin bekerja di otak untuk mengatur asupan makanan, berat badan, adipositas, dan metabolisme glukosa.⁷

Ghrelin menjalankan berbagai fungsi termasuk, pengaturan asupan makanan dan metabolisme energi, stimulasi sekresi asam lambung, motilitas dan keluaran protein pankreas, modulasi fungsi kardiovaskular, stimulasi proliferasi osteoblas dan pembentukan tulang, stimulasi neurogenesis dan miogenesis, pembelajaran dan memori, timopoiesis, ritme tidur/bangun, penuaan dan peran neuroprotektif dalam penyakit neurodegeneratif misalnya penyakit Parkinson.⁸

Ghrelin memainkan peran penting dalam mengatur penyimpanan lipid dalam jaringan adiposa putih / *white adipose tissue* (WAT).⁹ Ghrelin mempengaruhi metabolisme lipid hati dan merangsang lipogenesis di hati dengan aktivasi langsung reseptornya pada hepatosit.¹⁰ Analisis multivariat menyatakan adanya korelasi langsung antara ghrelin dan kolesterol LDL dimana ghrelin berpotensi meningkatkan pengikatan kolesterol LDL teroksidasi dalam makrofag dan monosit, sehingga menginduksi penurunan tingkat bebasnya. Korelasi positif yang signifikan ditunjukkan antara kadar ghrelin plasma dan kolesterol HDL. Analisis multivariat menemukan bahwa ada korelasi langsung antara ghrelin dan kadar kolesterol HDL. Ghrelin mengikat partikel kolesterol HDL yang beredar di pembuluh darah.¹¹

Produk makanan atau bagian dari makanan yang memiliki potensi baik untuk kesehatan selain dari nilai gizi dasar disebut *nutraceutical*. Makanan ini memiliki kandungan senyawa aktif yang fungsinya melebihi zat gizi makro maupun mikro dan dapat

digunakan sebagai terapi sesuai takarannya dengan sedikit atau tidak ada komplikasi dalam percobaan klinis jika dibandingkan dengan obat / farmakoterapi. Senyawa aktif berasal dari ekstrak tumbuhan, rempah-rempah dan minyak esensial. Berbagai obat hipolipidemik digunakan untuk menurunkan kadar lipid serum dan *Nutraceuticals* dapat digunakan sebagai alternatif terapi yang membantu terapi dengan obat hipolipidemik.¹²

Bawang putih berperan sebagai herbal dan makanan penting sepanjang sejarah. Terdapat efek penting yang menguntungkan terutama dikaitkan dengan pengurangan faktor risiko penyakit kardiovaskular, efek antimikroba, efek antioksidan dan pengurangan risiko kanker. Mekanisme perlindungan dari efek menguntungkan bawang putih pada penyakit kardiovaskular dapat dicapai dengan menekan oksidasi kolesterol LDL, meningkatkan kolesterol HDL, serta menurunkan kolesterol total dan trigliserida.¹³

Beras Ragi merah (*Red yeast rice/RYR*) adalah bahan nutrisi yang diperoleh dari fermentasi beras (*Oryza sativa*) sebagai hasil dari ragi pada umumnya *Monascus purpureus*. Selama proses fermentasi, ragi memperkaya beras poliketida dengan aksi monacolins sebagai penurun kolesterol yang terdeteksi secara klinis. Beberapa jenis monacolin telah diidentifikasi sampai saat ini (yaitu, compactin, monacolins M, L, J, X) termasuk sub tipe monacolin K, yang secara struktural identik dengan lovastatin sebagai agen anti lipidemik.¹⁴

Jahe (*Zingiber officinale*) adalah bahan alami komponen makanan, yang memiliki hipolipidemik, agregasi antiplatelet, antioksidan dan antikarsinogenik. Jahe berasal dari Cina selatan, akhirnya menyebar ke bagian lain dari Asia dan kemudian ke Barat Afrika dan Karibia. Terapi hipolipidemik dan antiplatelet adalah pendekatan yang efektif untuk mencegah penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit lain.¹⁵

Berdasarkan uraian diatas menjadi dasar dilakukannya penelitian tentang pengaruh dari suplementasi kombinasi bawang putih (*allium sativum*), beras ragi merah / *red yeast rice* (*Monascus purpureus*), jahe merah (*zingiber officinale* var. *rubrum*) ditambah statin terhadap perubahan kadar profil lipid dan ghrelin pada pasien stroke infark dengan disipidemia.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang akan dibahas dalam penelitian ini adalah apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi ekstrak herbal yang mengandung bawang putih (*allium sativum*), beras ragi merah / *red yeast rice* (*Monascus purpureus*), dan jahe merah (*zingiber*

officinale var. rubrum) terhadap perubahan kadar profil lipid dan ghrelin pada pasien paska stroke infark dengan dilipidemia.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak herbal yang mengandung bawang putih (*Allium sativum*), beras ragi merah / *red yeast rice* (*Monascus purpureus*), jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap perubahan kadar profil lipid dan ghrelin pada pasien paska stroke infark dengan dilipidemia yang mendapatkan terapi statin.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

- a. Mengetahui perbedaan kadar profil lipid sebelum dan sesudah pemberian kombinasi ekstrak herbal yang mengandung bawang putih (*allium sativum*), beras ragi merah / *red yeast rice* (*Monascus purpureus*), dan jahe merah (*zingiber officinale var. rubrum*) pada kelompok perlakuan dan kontrol.
- b. Mengetahui perbedaan kadar ghrelin sebelum dan sesudah pemberian ekstrak herbal yang mengandung bawang putih (*allium sativum*), beras ragi merah / *red yeast rice* (*Monascus purpureus*), dan jahe merah (*zingiber officinale var. rubrum*) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.
- c. Menganalisis faktor-faktor yang berhubungan dengan perubahan kadar profil lipid dan ghrelin pada penderita paska stroke infark dengan dislipidemia yang mendapatkan terapi statin.

1.4 Manfaat

1.4.1 Bidang Akademik

Hasil penelitian ini dapat menambah pustaka mengenai manfaat herbal khususnya pengaruh pemberian kombinasi ekstrak herbal yang mengandung bawang putih (*allium sativum*), beras ragi merah / *red yeast rice* (*Monascus purpureus*), jahe merah (*zingiber officinale var. rubrum*) dan statin terhadap perubahan kadar profil lipid dan ghrelin pada pasien paska stroke infark dengan dislipidemia di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

1.4.2 Bidang Penelitian

- a. Memberikan informasi profil pasien paska stroke infark dengan dislipidemia.
- b. Sebagai bahan informasi dan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.3 Bidang Pelayanan Kesehatan

- a. Memberikan kontribusi dalam penatalaksanaan paska stroke infark dengan dislipidemia secara komprehensif, khususnya untuk menjaga kadar profil lipid sebagai pencegahan serangan stroke berulang.
- b. Memperoleh data dasar pengaruh pemberian suplemen kombinasi ekstrak herbal bawang putih, beras ragi merah dan jahe merah terhadap perubahan kadar profil lipid dan ghrelin pasien paska stroke infark dengan dislipidemia.

1.5 Orisinilitas Penelitian

Berdasarkan penelaahan pustaka penelitian tentang efek pemberian herbal yang mengandung bawang putih (*allium sativum*), beras ragi merah / *red yeast rice* (*Monascus purpureus*), dan jahe merah (*zingiber officinale var. rubrum*) terhadap kadar profil lipid dan ghrelin pada pasien stroke infark dengan dislipidemia di RSUP Dr. Kariadi Semarang belum pernah dilakukan. Beberapa penelitian yang terkait penelitian ini tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

No	Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Resti Puspita Sari, Hesti Murwani Rahayuningsih (2014) Pengaruh Pemberian Jahe Merah (<i>Zingiber Officinale</i> Var <i>Rubrum</i>) Terhadap Kadar Kolesterol Total Wanita Dislipidemia. ¹⁶	<i>True experimental</i> dengan rancangan <i>control group pre test – post test</i>	Pemberian minuman jahe merah sebanyak 3,2 ml/kg BB per hari selama 21 hari dapat menurunkan kadar kolesterol total secara signifikan.
2	Tende J.A, Ayo J.O, Mohammed A, Umar Zezi A, (2015), <i>Blood</i>	Studi penelitian eksperimental pada tikus wistar dengan	Menunjukkan terjadinya penurunan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$) terhadap kadar kolesterol total

	<i>pressure lowering and cardio-protective effects of garlic (Allium sativum) and ginger (Zingiber officinale) extracts in some laboratory animals</i> ¹⁷	<i>rancangan control group pre – post test</i>	dan kolesterol LDL serum pada semua dosis tunggal dan kombinasi ekstrak bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.
3	Clinton W. Yang, Shaker A. Mousa (2012), <i>The effect of red yeast rice in dyslipidemia and other disorders.</i> ¹⁸	<i>Clinical trial</i>	Menunjukkan bahwa (Red Yeast Rice) RYR secara signifikan menurunkan kolesterol LDL dan kolesterol total.
4	Falak Zeb, Mahpara Safdar, Sadia Fatima, Saleem Khan, Sahib Alam, Mumtaz Muhammad, Ayesha Syed, Fozia Habib dan Hira Shakoor (2018) <i>Supplementation of garlic and coriander seed powder: Impact on body mass index, lipid profile and blood pressure of hyperlipidemic patients.</i> ¹⁹	<i>Clinical trial</i>	Bubuk bawang putih menyebabkan penurunan BMI, TC dan kolesterol LDL yang signifikan secara statistik
5	Sun Yue E, Wang Weidong, Qin Jie, (2018). <i>Anti-hyperlipidemia of</i>	Meta Analisis	Bawang putih dapat menurunkan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL daripada kolesterol HDL dan

	<i>garlic by reducing the level of total cholesterol and low-density lipoprotein A meta-analysis.</i> ¹³		TG, menunjukkan kemampuan anti-hiperlipidemia.
6	Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, dkk. (2014) <i>A Meta-Analysis of Red Yeast Rice: An Effective and Relatively Safe Alternative Approach for Dyslipidemia.</i> ²⁰	Meta analisis	Sebanyak 13 uji coba acak kontrol plasebo yang mengandung 804 peserta dianalisis. Beras ragi merah menunjukkan efek penurunan yang signifikan pada serum kolesterol total, TG dan kolesterol LDL tetapi tidak terdapat efek signifikan pada peningkatan kolesterol HDL dibandingkan dengan plasebo. Tidak ada efek samping yang serius dilaporkan dalam semua percobaan.
7	Heshmat, R., Shafiee, G., Qorbani, M., Azizi-Soleiman, F., Djalalinia, S., Esmail Motlagh, M., Ardalan, G., Ahadi, Z., Safari, O., Safiri, S., & Kelishadi, R. (2016). <i>Association of ghrelin with cardiometabolic risk factors in Iranian adolescents: the CASPIAN.</i> ²¹	Studi kasus kontrol	Total kadar ghrelin secara signifikan lebih tinggi pada siswa tanpa sindrom metabolik dibandingkan dengan yang memiliki sindrom metabolik ($748,89 \pm 85,04$ vs $728,72 \pm 90,36$ [pg/mL]; $P < 0,001$). Korelasi negatif yang signifikan terlihat antara kadar ghrelin dan IMT, lingkar pinggang, rasio tinggi badan dan pinggang, trigliserida, dan kolesterol total. Ghrelin secara signifikan terkait dengan kolesterol HDL dan LDL
8	Miao, Y., Xia, Q., Hou, Z., Zheng, Y., Pan, H., & Zhu, S. (2007).	Analisa Statistik	Volume Infark (warna putih) dan cedera iskemia/reperfusi yang diinduksi berkurang secara signifikan

	<i>Ghrelin protects cortical neuron against focal ischemia/reperfusion in rats.</i> ²²		oleh injeksi ghrelin pada hewan iskemia/reperfusi (I/R)
9	Okto. O (2020), Pemberian sediaan serbuk kering jahe merah (zingiber officinale var. Rubrum) terhadap kolesterol total. ²³	Uji klinis	Kelompok yang mendapat serbuk kering jahe merah dosis 3 gram/hari selama 30 hari tanpa terapi obat standar mengalami perubahan kolesterol total dengan nilai signifikansi $p < 0,05$. dengan nilai perbedaan rata-rata sebesar 57,489 mg/dL.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya terletak pada metodologi, bahan dan indikator keluaran