

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian secara global. Pada tahun 2019, diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular didefinisikan sebagai sekelompok kelainan jantung dan pembuluh darah yang mencakup penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, dan kondisi lain (WHO, 2019). Riset Kesehatan Dasar 2018 menyatakan bahwa angka kejadian penyakit jantung di Indonesia sebesar 2,78 juta jiwa atau 15 dari 1000 orang. Sekitar 75% kematian akibat penyakit kardiovaskular di dunia terjadi pada negara-negara dengan pendapatan rendah dan menengah. Kurangnya ketersediaan pengobatan dasar untuk mengurangi kejadian penyakit jantung koroner dan stroke menjadi salah satu permasalahan (WHO, 2019). Berdasarkan data hasil survey tersebut, perlu adanya usaha untuk mengurangi kejadian penyakit kardiovaskular, salah satunya penyakit jantung koroner yang diobati dengan obat-obatan antitrombotik.

Penggunaan antitrombosis dapat menurunkan angka kejadian dan kematian penyakit kardiovaskular. *American Heart Association* menjelaskan bahwa anti agregasi platelet adalah obat yang digunakan untuk mencegah proses pembekuan darah dengan menjaga trombosit darah saling menempel. Platelet adalah sel darah merah yang berperan dalam proses hemostasis. Platelet beragregasi membentuk suatu sumbatan hemostasis saat terjadi luka pada pembuluh darah. Sumbatan hemostasis dapat berupa bekuan darah yang dapat terbentuk dari agregat-agregat platelet atau yang biasa disebut trombus.

Macam-macam antitrombotik meliputi antiplatelet, antikoagulan, dan fibrinolitik. Antiplatelet bekerja dengan cara menghambat pembentukan

thrombus di sirkulasi arteri sehingga mengurangi agregasi trombosit (Agustina *et al.*, 2022). Obat antiplatelet yang sering digunakan salah satunya adalah aspirin atau asam asetilsalisilat. Aspirin bekerja dengan cara menghambat siklooksigenase dan juga merupakan obat golongan anti inflamasi non steroid (NSAID) (Caroline *et al.*, 2019). Aspirin menghambat akses arakidonat ke tempat penempelan sehingga menyebabkan inhibisi COX-1 dan COX-2. Enzim COX terlibat dalam sintesis prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Aspirin menghambat sintesis tromboksan A₂ (TXA₂) di dalam trombosit pada prostasiklin (PGI₂) di pembuluh darah dengan menghambat secara irreversibel enzim siklooksigenase. Penghambatan tersebut terjadi karena aspirin mengasetilasi enzim tersebut. Dosis aspirin yang direkomendasikan sebagai agen antiplatelet adalah 75-150 mg/hari. Efek samping dari aspirin yang umum terjadi adalah pendarahan pada saluran gastrointestinal yang biasanya disebabkan karena adanya penghambatan pada enzim siklooksigenase (Thachil, 2016). Untuk mengurangi kejadian efek samping yang tidak diinginkan, maka perlu adanya upaya pengobatan alternatif.

Banyak jenis tanaman yang dapat digunakan sebagai salah satu pengobatan alternatif dari berbagai jenis penyakit dengan efek samping minimal. Salah satu tanaman yang digunakan adalah bawang putih yang difermentasi menjadi bawang hitam atau yang lebih dikenal dengan *black garlic*. Bawang putih merupakan tanaman yang dikenal secara luas dan telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional karena memiliki potensi efek farmakologis yang beragam. Bawang putih memiliki kandungan sulfur yang tinggi diantaranya seperti alisin, dialil disulfida, dialil trisulfida, dan S-alilalastein (Tsfaye, 2021). Kandungan alisin menyebabkan rasa pedas dan bau menyengat pada bawang putih ketika di konsumsi secara langsung (Agustina *et al.*, 2022). Bawang putih yang dikonsumsi diketahui memiliki

efek yang signifikan pada penurunan tekanan darah, pencegahan aterosklerosis dan penghambatan agregasi platelet (Bayan *et al.*, 2014)

Bawang hitam atau *black garlic* merupakan hasil fermentasi bawang putih segar pada suhu tinggi (60–90°C) dan kelembapan tinggi (80–90%) yang terkontrol tanpa penambahan perlakuan apapun (Kimura *et al.*, 2017). Proses fermentasi pada bawang putih menyebabkan komponen yang tidak stabil pada bawang putih seperti alisin dapat diubah menjadi komponen yang lebih stabil yaitu S-alilsistein (SAC) (Choi, *et al.*, 2014). Bawang hitam memiliki kandungan flavonoid dan polifenol lebih banyak dari bawang putih (Agustina *et al.*, 2022). Flavonoid dapat menghambat proses agregasi platelet dikarenakan flavonoid mampu menghambat metabolisme asam arakidonat oleh siklooksigenase. Bawang putih segar akan mengalami perubahan warna dari putih menjadi coklat dan akhirnya menjadi berwarna hitam. Proses ini disebabkan oleh reaksi *Maillard* dan *Browning*. Bawang hitam memiliki rasa yang manis, tekstur seperti jeli, dan tidak menimbulkan bau menyengat.

Kumarin merupakan derivat polifenol yang memiliki aktivitas sebagai anti agregasi platelet. Kumarin ditemukan pada tumbuhan seperti kayu manis, tauge, stroberi, dan ceri. Kumarin memiliki struktur mirip seperti vitamin K. Kumarin memiliki enam turunan yang diketahui memberikan efek anti agregasi platelet, salah satunya yaitu 7-hidroksiflavon. Turunan kumarin juga menghambat glikoprotein GPIIb/IIIa sehingga terjadi pengambatan pada agregasi platelet. Dosis kumarin sebagai agen antiplatelet yang direkomendasikan adalah 20 mg/kgBB. Efek samping dari penggunaan kumarin adalah kehilangan nafsu makan, mual, diare, dan penglihatan kabur di awal penggunaan (Lu *et al.*, 2022).

Fakhar (2012) dalam penelitiannya tentang efek pemberian ekstrak bawang putih segar terhadap aktivitas agregasi platelet mengamati pemberian ekstrak bawang putih dosis 600, 1200 dan 2400 mg yang dibagi dalam 3

kelompok berbeda selama tiga minggu. Penelitian tersebut dianalisa menggunakan sampel darah 4,5 cc yang dicampur dengan 0,5 cc natrium sitrat yang kemudian diinduksi ADP, asam arakidonat, kolagen, dan agonis ristocetin dan menghasilkan adanya penurunan agregasi platelet yang diinduksi oleh ADP dan asam arakidonat pada ekstrak bawang putih 1200 mg dan 2400 mg.

Penelitian juga dilakukan oleh Agustina dkk (2022) untuk mengetahui aktivitas antiplatelet ekstrak air bawang putih dan bawang hitam dan untuk mengevaluasi perbedaannya dalam darah manusia, secara *in vitro*. Metode yang digunakan adalah pengukuran persentase inhibisi agregasi platelet menggunakan metode Born, dan didapatkan hasil bahwa bawang hitam memiliki efek anti agregasi platelet yang baik tergantung pada dosis yang diberikan. Penelitian ini menunjukkan bawang hitam memiliki aktivitas antiplatelet yang lebih tinggi dibandingkan bawang putih segar. Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini akan melanjutkan uji aktivitas anti agregasi platelet dari bawang hitam secara *in vivo* terhadap waktu pendarahan dan volume pendarahan pada mencit.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak bawang putih fermentasi (*black garlic*) dosis 1,56 mg/20 gBB; 3,12 mg/20 gBB; dan 6,24 mg/20 gBB pada mencit terhadap penurunan agregasi platelet dengan metode uji waktu perdarahan?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak bawang putih fermentasi (*black garlic*) dosis 1,56 mg/20 gBB; 3,12 mg/20 gBB; dan 6,24 mg/20 gBB pada mencit terhadap penurunan agregasi platelet dengan metode pengukuran volume relatif darah?

3. Apakah terdapat perbedaan signifikan pemberian ekstrak bawang putih fermentasi (*black garlic*) dibandingkan aspirin dan kumarin?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak bawang putih fermentasi (*black garlic*) dosis 1,56mg/20gBB; 3,12mg/20gBB; dan 6,24mg/20gBB pada mencit terhadap penurunan agregasi platelet dengan metode uji waktu perdarahan.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak bawang putih fermentasi (*black garlic*) dosis 1,56mg/20gBB; 3,12mg/20gBB; dan 6,24mg/20gBB pada mencit terhadap penurunan agregasi platelet dengan metode pengukuran volume relatif darah.
3. Untuk menentukan perbedaan signifikan pemberian ekstrak bawang putih fermentasi (*Black Garlic*) dibandingkan aspirin dan kumarin.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Pemberian ekstrak bawang putih fermentasi (*black garlic*) dosis 1,56mg/20gBB; 3,12mg/20gBB; dan 6,24mg/20gBB pada mencit berpengaruh terhadap penurunan agregasi platelet dengan metode uji waktu pendarahan yang ditandai dengan semakin lama waktu yang dibutuhkan untuk membentuk sumbat hemostasis.
2. Pemberian ekstrak bawang putih fermentasi (*black garlic*) dosis 1,56mg/20gBB; 3,12mg/20gBB; dan 6,24mg/20gBB pada mencit berpengaruh terhadap penurunan agregasi platelet dengan metode pengukuran volume relatif pendarahan yang ditandai dengan semakin tinggi rata-rata volume darah yang dihasilkan.
3. Ekstrak bawang putih fermentasi (*black garlic*) dapat memberikan perbedaan signifikan jika dibandingkan obat aspirin dan kumarin.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk menambah informasi ilmiah mengenai penggunaan antiplatelet dari bawang putih fermentasi (*black garlic*) melalui pengujian praklinis.