## Noni Fruits (Morinda citrifolia) as Atherosclerosis Inhibitor

## Aditya-Pratama B, Susianti, Windarti I

Faculty of Medicine University of Lampung

#### Abstract

Atherosclerosis has become the leading cause of death in men and women in the western. In Indonesia, every year there are 500.000 new cases of atherosclerosis and 125.000 died each year. The high rates of disease needs other effective treatment options, one of them is by using noni fruit. Noni fruit contains antioxidants (xeronin, proxeronin, asam askorbat, asam linoleat, —caroten, flavonoid dan caprylit acid) which can neutralize free radicals so it can inhibit the process of endothelial dysfunction. Antioxidants in noni fruits can also inhibit oxidation of LDL so it can inhibit foam cells's formation. Noni fruit also contains scopoletin which can enhance the activity of endogenous antioxidants (superoxide dismutase and catalase) and can inhibit shear stress by inhibit spasm of blood vessels and relaxes the smooth muscle of blood vessels. This suggests that noni fruit (Morinda citrifolia) have potential effect as atherosklerosis inhibitor.

**Keywords:** Antioxidants, aterosklerosis, *Morinda citrifolia*, scopoletin.

# Buah Mengkudu (Morinda citrifolia) Sebagai Penghambat Aterosklerosis

#### **Abstrak**

Aterosklerosis telah menjadi penyebab kematian utama pada pria dan wanita di negara barat. Di Indonesia setiap tahunnya terdapat 500.000 kasus baru dan 125.000 yang meninggal tiap tahunnya akibat aterosklerosis. Tingginya angka penyakit karena aterosklerosis membutuhkan pilihan terapi lain yang efektif yang salah satunya adalah dengan penggunaan buah mengkudu (Morinda citrifolia). Buah mengkudu mempunyai kandungan antioksidan (xeronin, proxeronin, asam askorbat, asam linoleat, —caroten, flavonoid dan caprylit acid) yang dapat menetralisir radikal bebas sehingga dapat menghambat disfungsi endotel. Selain itu, antioksidan dapat menghambat oksidasi LDL sehingga dapat menghambat pembetukan sel busa. Buah mengkudu juga memiliki kandungan scopoletin yang dapat meningkatkan aktivitas antioksidan endogen (superoxide dismutase dan catalase) dan dapat mengahambat terjadinya shear stress dengan menghambat spasme pembuluh darah dan merelaksasikan dari otot polos pembuluh darah. Sehingga dapat disimpulkan bahwa buah mengkudu memiliki potensi sebagai penghambat aterosklerosis.

Kata Kunci: Antioksidan, aterosklerosis, Morinda citrifolia, scopoletin.

#### Pendahuluan

Aterosklerosis adalah perubahan dinding arteri yang bersifat progresif dan ditandai adanya deposit lemak, rekruitmen dan akumulasi leukosit, pembentukan foam cell, migrasi dan proliferasi miosit serta deposit matrik ekstrasel yang menimbulkan penebalan dan kekakuan arteri (Kumar et al., 2012). Aterosklerosis telah menjadi penyebab kematian utama pada pria dan wanita di Amerika Serikat dan negara barat lainnya (Siregar, 2010). Di Indonesia setiap tahunnya terdapat 500.000 kasus baru aterosklerosis dan 125.000 yang meninggal tiap tahunnya. Tingginya angka penyakit karena aterosklerosis membutuhkan pilihan terapi lain yang efektif yang salah satunya adalah pemanfaatan obat-obatan herbal (Wijaya, 2011).

Indonesia sebagai negara *megabiodiversity* memiliki potensi yang sangat besar dalam pengembangan obat-obatan herbal salah satunya adalah buah mengkudu. Mengkudu merupakan buah yang banyak terdapat di Indonesia, namun belum banyak dimanfaatkan masyarakat. Berdasarkan data dari Kementrian Pertanian pada tahun 2012 menyebutkan bahwa secara nasional luas tanam tanaman mengkudu mencapai 354.774 m² yang menghasilkan buah mengkudu sebanyak 8.967.750 Kg. Untuk Provinsi Lampung pada tahun 2012 disebutkan terdapat luas tanam tanaman mengkudu mencapai 38.188 m² yang menghasilkan buah mengkudu 366.267 Kg (Kementrian Pertanian, 2013). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan telah dilaporkan potensi buah mengkudu sebagai penghambat dari proses *aterosklerosis* (Devy, 2012; Rastini dkk., 2010).

### **Proses** Aterosklerosis

Proses *aterosklerosis* dimulai dengan adanya *disfungsi endotel* yang disebabkan karena faktor-faktor tertentu. Pada tingkat seluler, plak *aterosklerosis* terbentuk karena adanya sinyal yang menyebabkan sel darah seperti monosit melekat ke lumen pembuluh darah (Kleinschmidt, 2006). Proses *aterosklerosis* terjadi melalui 4 tahap yaitu kerusakan endotel, migrasi kolesterol *low-density* 

*lipoprotein* (LDL) ke dalam tunika intima, respons inflamatorik dan pembentukan *kapsul fibrosis* (Kumar & Cannon, 2009; Rosen & Gelfand, 2009; Char, 2005).

### Inisiasi proses aterosklerosis

Proses inisiasi aterosklerosis dimulai dengan adanya disfungsi endotel. Penyebab terjadinya disfungsi endotel meliputi dislipidemia, hipertensi, merokok, obesitas, diabetes melitus dan faktor resiko lain seperti kelainan hemostatik (Packard & Libby, 2008). Disfungsi endotel memegang peranan penting dalam terjadinya proses aterosklerosis. Jejas endotel mengaktifkan proses inflamasi, migrasi dan proliferasi sel, kerusakan jaringan lalu terjadi perbaikan dan menyebabkan pertumbuhan plak (Kumar & Cannon, 2009; Rosen & Gelfand, 2009).

Endotel yang mengalami *disfungsi* ditandai hal sebagai berikut (Kumar & Cannon, 2009; Rosen & Gelfand, 2009):

- a. Berkurangnya bioavailabilitas *nitrit oksida* dan produksi *endothelin-1* yang berlebihan yang mengganggu fungsi *hemostasis vaskuler*,
- b. Peningkatan ekspresi molekul adhesif (misalnya *P-selektin*, molekul adhesif antarsel dan molekul adhesif sel pembuluh darah seperti *Vascular Cell Adhesion Molecules*-1 [VCAM-1]),
- c. Peningkatan *trombogenisitas* darah melalui sekresi beberapa substansi aktif lokal .

Proses *disfungsi endotel* berkaitan dengan *nitric oxide* (NO). NO tidak hanya berperan pada relaksasi sel otot polos, tetapi juga menghambat aktifasi, adhesi dan agregasi platelet serta pencegahan proliferasi sel otot polos *vaskuler* dan adhesi leukosit pada lapisan endotelium (Amelia dkk., 2011).

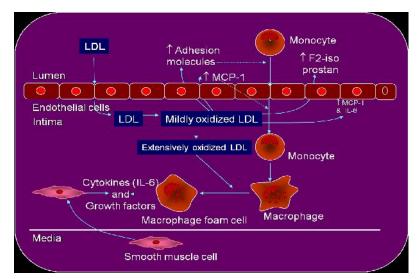
Radikal bebas dan LDL yang teroksidasi dan penurunan antioksidan bertanggung jawab terhadap peningkatan degradasi NO. Selain itu peningkatan LDL dan LDL yang teroksidasi akan menghambat jalur *signaling* biosintesis dari NO melalui penghambatan *protein kinase C* dan *protein G* (Fatmawati dkk., 2010).

# Perkembangan proses aterosklerosis

Jika endotel rusak, sel *inflamatorik* terutama monosit bermigrasi menuju ke lapisan subendotel dengan cara berikatan dengan molekul *adhesif* endotel. Jika sudah berada pada lapisan subendotel, sel ini mengalami diferensiasi menjadi makrofag. Makrofag akan mencerna LDL teroksidasi yang juga berpenetrasi ke dinding arteri lalu berubah menjadi *foam cell* dan selanjutnya membentuk *fatty streaks* (Kumar & Cannon, 2009). LDL yang teroksidasi akan menyebabkan beberapa hal seperti (Lusis, 2000):

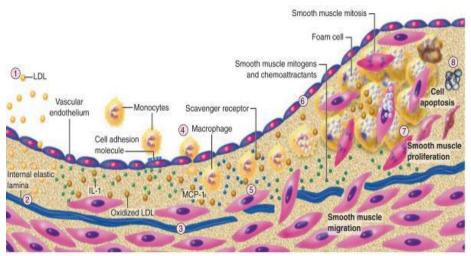
- a. LDL akan memicu uptake makrofag kedalam endotel.
- b. Memberikan sinyal kemotaktik untuk menarik makrofag dan limfosit T.
- c. Menghambat motilitas makrofag jaringan.
- d. Merupakan sinyal untuk aggregasi LDL yang lain.
- e. Mengubah ekspresi gen sel disekitar endotel seperti induksi MCP-1, *colony stimulating factor*, IL 1 dan reseptor adhesi lainnya.

Makrofag yang teraktivasi melepaskan zat kemoatraktan dan sitokin (misalnya *monocyte chemoattractant protein-1, tumor necrosis factor*, IL-1, IL-6, CD40 dan *C-reactive protein*) yang makin mengaktifkan proses ini dengan merekrut lebih banyak makrofag, sel T dan sel otot polos pembuluh darah (yang mensintesis komponen matriks ekstraseluler) pada tempat terjadinya plak (Char, 2005). Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 1. Oksidasi LDL dan proses aterosklerosis (Awal & Udadhi, 2006).

Pada gambar terlihat bahwa makrofag yang sudah teraktivasi akan menyebabkan dikeluarkannya sitokin yang menyebabkan migrasi sel otot polos dari tunika media menuju tunika intima. Pada saat di dalam tunika intima, otot polos tersebut mengalami proliferasi selain itu juga terdapat sintesis kolagen sehingga saat ini terbentuk *kapsul fibrosis*. Proses ini akan terus berlanjut hingga menyebabkan stenosis atau disrupsi plak *aterosklerosis* (Char, 2005). Proses patogenesis *aterosklerosis* dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2: Patogenesis Aterosklerosis (Char, 2005).

### Stabilitas plak dan kecenderungan mengalami ruptur

Stabilitas plak *aterosklerosis* bervariasi. Perbandingan antara sel otot polos dan makrofag memegang peranan penting dalam stabilitas plak dan kecenderungan untuk mengalami ruptur. LDL yang termodifikasi meningkatkan respons inflamasi oleh makrofag. Respons inflamasi ini memberikan umpan balik dan menyebabkan lebih banyak migrasi LDL menuju tunika intima yang selanjutnya mengalami modifikasi lagi (Kumar & Cannon, 2009).

Makrofag yang terstimulasi akan memproduksi *matriks metaloproteinase* yang mendegradasi kolagen. Di sisi lain, sel otot pembuluh darah pada tunika intima (yang membentuk kapsul fibrosis) merupakan subjek *apoptosis*. Jika kapsul fibrosis menipis, ruptur plak mudah terjadi dan menyebabkan paparan aliran darah terhadap zat trombogenik pada plak. Hal ini menyebabkan terbentuknya bekuan. Proses *proinflamatorik* menyebabkan pembentukan plak

dan *instabilitas*. Sebaliknya ada proses *antiinflamatorik* yang membatasi pertumbuhan plak dan mendukung stabilitas plak. Sitokin seperti IL-4 dan TGF-bekerja mengurangi proses inflamasi yang terjadi pada plak (Char, 2005).

Pada tahap lanjut, plak *aterosklerosis* dapat terus tumbuh dan mempersempit lumen pembuluh darah yang akan menyebabkan *stenosis* pembuluh darah. Selain dapat menyebabkan *stenosis* pembuluh darah, plak juga dapat ruptur dan menyebabkan *trombus* atau *emboli* (Char, 2005).

## Peran buah mengkudu untuk menghambat aterosklerosis

Mengkudu adalah tanaman perdu yang tumbuh membengkok pada ketinggian pohon mencapai 3-10 m, bercabang banyak dengan bentuk ranting yang bersegi empat. Letak daun berhadap-hadapan secara bersilang, bertangkai dengan bentuk daun yang bulat telur melebar menyerupai bentuk elips atau oval dengan panjang daun 20-45 cm dan lebar daun 7-25 cm, tebal dan terlihat mengkilap. Tepi daun rata, ujungnya meruncing, dengan pangkal daun yang menyempit, tulang daun menyirip dengan warna daun hijau tua (Scot, 2003).



Gambar 3. Buah Mengkudu (Morinda citrifolia) (Scot, 2003).

Taksonomi buah mengkudu adalah sebagai berikut (Waha, 2002):

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta Subdivisi : Angiospermae Kelas : Dicotyledone

Anak kelas : Sympetalae

Bangsa : Rubiales

Suku : Rubiaceae

Genus : Morinda

Spesies : Citrifolia

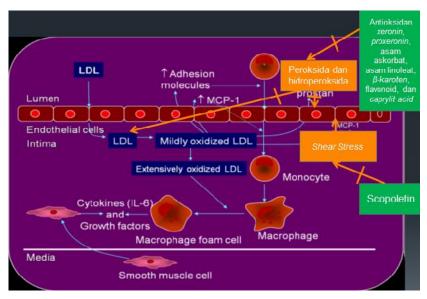
Nama ilmiah : Morinda citrifolia

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) mengandung sumber antioksidan yang terdiri dari kelompok antioksidan yang terdiri dari *xeronin, proxeronin, asam askorbat, asam linoleat, —caroten, flavonoid* dan *caprylit acid* (Rukmana, 2002). Kandungan antioksidan berfungsi untuk menetralisir radikal bebas sehingga dapat menghambat proses disfungsi endotel yang merupakan tahap awal dari proses aterosklerosis. Antioksidan juga berfungsi untuk menghambat terjadinya oksidasi LDL sehingga tidak terbentuk LDL yang teroksidasi (Char, 2005).

Akibat tidak terbentuk LDL yang teroksidasi maka tidak terbentuk *foam cell* dan tidak terekspresikannya molekul seperti MCP-1, *colony stimulating factor*, IL 1 dan reseptor adhesi lainnya. Proses ini akan menyebabkan tidak masuknya lagi LDL, makrofag maupun limfosit dan mediator peradangan lainnya kedalam endotel. Akibat penghambatan oleh antioksidan juga akan menyebabkan tidak terbentuknya makrofag yang teraktivasi sehingga tidak dilepaskannya zat *kemoatraktan* dan sitokin yang berperan dalam proses migrasi sel otot polos dari media dan pembentukan *fibrous cap* (Char, 2005).

Buah mengkudu juga memiliki kandungan scopoletin. Scopoletin dalam buah mengkudu dapat meningkatkan aktivitas antioksidan endogen seperti superoxide dismutase dan catalase (Panda & Kar, 2006). Sehingga buah mengkudu bukan hanya sebagai sumber antioksidan sekunder melainkan dapat meningkatakan antioksidan primer dalam tubuh. Scopoletin juga dapat menghambat terjadinya disfungsi endotel melalui penghambatan shear stress (Kumar et al, 2010).

Shear stress merupakan stress pada pembuluh darah yang disebabkan oleh regangan. Regangan ini dapat disebabkan oleh tingginya tekanan darah yang dapat menyebabkan disfungsi endotel. Scopoletin dapat menurunkan shear stress dengan menghambat spasme pembuluh darah dan merelaksasikan dari otot polos pembuluh darah (Kumar et al, 2010). Proses penghambatan aterosklerosis oleh buah mengkudu dapat dilihat pada Gambar 4 berikut.



**Gambar 4.** Penghambatan Buah Mengkudu Dalam Aterosklerosis (Modifikasi Dari Awal & Udadhi, 2006).

## Simpulan

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) memiliki potensi sebagai penghambat aterosklerosis karena memiliki kandungan antioksidan seperti xeronin, roxeronin, asam askorbat, asam linoleat, —caroten, flavonoid dan caprylit acid yang dapat menetralisir radikal bebas sehingga dapat menghambat disfungsi endotel dan oksidasi LDL. Buah mengkudu juga mengandung scopoletin yang dapat meningkatkan aktivitas antioksidan endogen dan dapat menurunkan shear stress dengan menghambat spasme pembuluh darah dan merelaksasikan dari otot polos pembuluh darah.

#### **Daftar Pustaka**

- Amelia R, Oenzil F, Nasrul E. 2011. Pengaruh diet tinggi asam lemak terhadap fungsi endotel pembuluh darah tikus jantan strain wistar. J. Universitas Andalas. 1(1):1-13.
- Awal P, Udadhi S. 2006. Aspek seluler dan molekuler aterosklerosis. J. Media Medika Muda. 3(2):1858-81.
- Char MD. 2005. The patophysiology of acute coronary syndromes. J. Emergency Medicine Cardiac Research. 1(1):1-6.
- Devy S. 2012. Profil lipid dan gambaran histopatologi lesi aterosklerosis pada arteri koronaria tikus wistar jantan hiperkolesterol setelah pemberian ekstrak etanol buah mengkudu (Morinda citrifolia L). J. Universitas Sumatera Utara. 2(1):1-12.
- Fatmawati H, Satuman, Endang SW, Rudijanto A, Indra MR. 2010. Pengaruh likopen terhadap penurunan aktivitas nuclear factor kappa beta (NF-kB) dan ekspresi intraceluller cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) pada kultur HUVECs yang dipapar leptin. J. Ilmu Dasar. 11(2):143-50.
- Kementrian Pertanian. 2013. Basis data statistik pertanian: Mengkudu. Jakarta: Kementrian Pertanian. hlm. 1–15.
- Kleinschmidt KC. 2006. Epidemiology and patophysiology of acute coronary syndrome. J. Johns Hopkins Advances Studies in Nursing. 4(4):72–7.
- Kumar A, Cannon CP. 2009. Acute coronary syndromes: diagnosis and management part 1. J. Mayo Clin Proc. 84(10):917-38.
- Kumar R, Kumar A, Sharma R, Baruwa A. 2010. Pharmacological review on natural ACE interview. J. Der Pharmacia Lettre. 2(2):273-93.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2012. Robbins basic pathology 9<sup>th</sup>edition. United States Of America: Elsiever. pp. 568-600.
- Lusis AJ. 2000. Atherosclerosis. J. Nature. 407(6801): 233-41.
- Packard RRS, Libby P. 2008. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. J. Clinical Chemistry. 1(54):24-38.
- Panda S, Kar A. 2006. Evaluation of the antithyroid, antioxidative and antihyperglycemic activity of scopoletin from Aegle marmelos leaves in hyperthyroid rats. J. Phytother Res. 20(12):1103–5.
- Rastini EK, Widodo MA, Rohman MS. 2010. Pengaruh pemberian ekstrak buah mengkudu (*morinda citrifolia l.*) terhadap aktivasi NF- dan ekspresi protein (TNF-, ICAM-1) pada kultur sel endotel (huvecs) dipapar Ox-LDL. J. Experimental Life Science. 1(1):48-55.
- Rosen AB, Gelfand EV. 2009. Patophysiology of acute coronary syndromes. Dalam: Management of acute coronary syndromes. J. Wiley Blackwell. 1(1):1-11.
- Rukmana R. 2002. Bertanam Petsai dan Sawi. Yogyakarta: Kanisius. hlm. 46-65.
- Scot CN. 2003. Morinda citrifolia L. J. Permanent Agriculture Resources University of Hawai'i at Manoa. 1(1):1-13.
- Siregar J. 2010. Perbandingan kadar LDL kolesterol pada DM tipe 2 dengan atau tanpa hipertensi. J. Universitas Sumatera Utara. 1(3):2-18.
- Waha MG. 2002. Sehat dengan Mengkudu. Jakarta: PT Mitra Sitta Kaleh. hlm. 35-50.
- Wijaya A. 2011. Pengaruh ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostanaL*.) terhadap penurunan jumlah f*oam cell* pada aorta tikus (*Rattus novergicus*) model aterogenik. J. Universitas Brawijaya. 2(1):1-10.