

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit kronik yang ditandai dengan akumulasi lipid dalam pembuluh darah arteri yang dalam kurun waktu lama akan membentuk plak yang dapat menyebabkan sumbatan pada pembuluh darah secara progresif (Pellizzon, 2008). Sumbatan tersebut terjadi karena adanya penebalan dan penyempitan akibat inflamasi dan akumulasi dari kolesterol teroksidasi, sel otot polos dan fibroblast (Krause, 2008). Aterosklerosis juga merupakan penyebab utama terjadinya berbagai penyakit kardiovaskuler seperti *myocardial infarction* (MI), gagal jantung, dan stroke, serta penyebab kematian, kecacatan, dan kematian janin baik di negara berkembang atau di negara maju (Frostegard, 2013).

2.1.1 Etiologi dan Faktor Resiko Aterosklerosis

Penyebab utama terjadinya aterosklerosis adalah terbentuknya plak yang menyebabkan tersumbatnya pembuluh darah arteri dan disfungsi endotel. Selain itu plak yang mengalami *rupture* menjadi lesi yang akan terbawa aliran darah dan menyumbat pembuluh darah arteri yang lebih kecil (Pellizzon, 2008). Terjadinya disfungsi endotel, cedera, dan inflamasi pada pembuluh darah akan menyebabkan gangguan pada sel endothelium dengan menginduksi agen antikoagulan menjadi

protrombotik. Disfungsi endotel berhubungan dengan *nitric oxide* dan peningkatan stress oksidatif yang merupakan pemicu dalam terjadinya inflamasi (Altman, 2003).

Faktor resiko yang dapat meningkatkan terjadinya disfungsi endotel antara lain adanya infeksi dan reaksi imun, hipertensi, diabetes, dislipidemia, hiperlipidemia, obesitas, hiperhomosisteinemia, dan merokok (Altman, 2003). Hiperlipidemia merupakan faktor resiko utama terjadinya aterosklerosis. Hiperlipidemia berperan besar dalam terjadinya inflamasi, peningkatan stress oksidatif, dan resistensi insulin. Konsumsi makanan tinggi lemak, terutama tinggi lemak jenuh dan kolesterol, berhubungan dengan peningkatan kadar kolesterol dan LDL dalam darah (Pellizzon, 2008).

Hiperlipidemia yang disebut juga dislipidemia merupakan peningkatan kadar lemak dan kolesterol dalam darah yang merupakan manifestasi dari kelainan metabolisme lipoprotein. Hiperlipidemia ditandai dengan peningkatan *low density lipoprotein* (LDL), peningkatan total kolesterol atau trigliserida, atau penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL). Kolesterol merupakan jenis lemak yang selain didapatkan dari makanan yang dikonsumsi, juga diproduksi oleh tubuh. Konsumsi makanan tinggi lemak berkaitan dengan peningkatan kadar lipid serum terutama kolesterol LDL (LDL-C) dan kolesterol VLDL (VLDL-C). Peningkatan kadar lipid dalam darah akan memicu peningkatan transitis lipoprotein atherogenik sehingga terjadi akumulasi dibagian dalam dan luar sel

endotel. Akumulasi lipoprotein ini yang nantinya akan memicu inflamasi dengan pengeluaran sitokin proinflamasi (Adekunle, 2013).

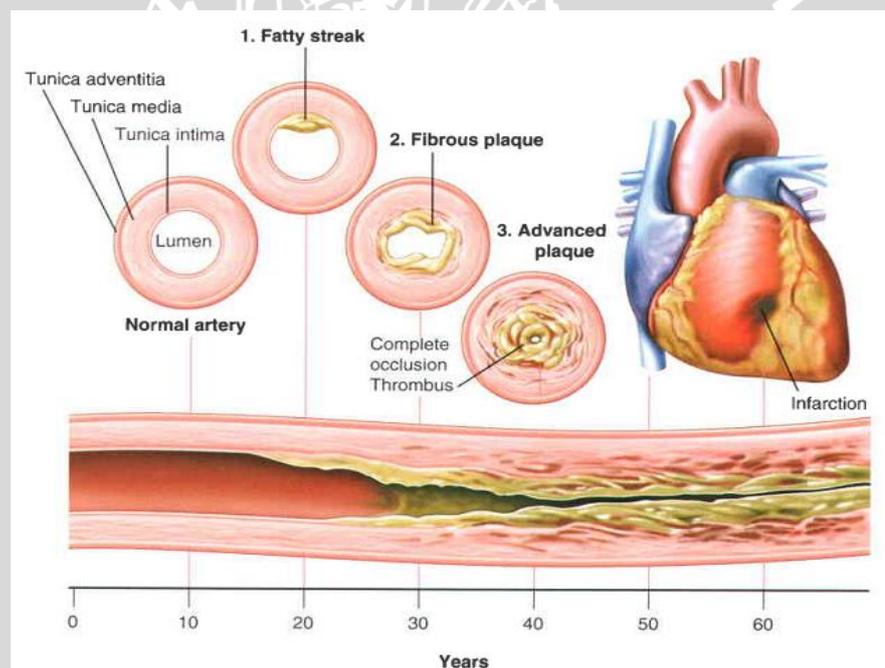
2.1.2 Patofisiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit imunoinflamasi kronis pada pembuluh darah arteri kecil hingga sedang. Proses aterosklerosis diawali dari terjadinya disfungsi endotel sebagai respon adanya luka pada dinding pembuluh darah, terbentuknya lesi, terjadinya infark pada lesi dan terbentuk plak, yang berakhir dengan terjadinya *rupture* pada plak membentuk trombus yang akan menyumbat pembuluh darah arteri yang lebih kecil (Cullen, 2005).

Dalam kondisi normal, lapisan endotel berperan dalam menjaga kestabilan aliran darah, respon koagulasi dan inflamasi dalam pembuluh darah. Pada keadaan homeostatis, lapisan endothelium akan mempertahankan aliran darah tetap stabil dengan sedikit atau tanpa disertai ekspresi faktor proinflamasi. Kemudian terjadi respon endothelium terhadap aliran darah dan memicu fosforilasi *endothelia nitric oxide* (eNOS) yang akan menurunkan produksi *nitric oxide* (NO) sebagai faktor vasodilator pembuluh darah. Penurunan *nitric oxide* akan berdampak terhadap penurunan vasodilatasi pada pembuluh darah yang merupakan tahap awal terjadinya disfungsi endotel (Cullen, 2005).

Disfungsi endotel akan menginduksi proliferasi sel-sel otot polos dinding pembuluh darah, bermigrasi menuju bagian interna

membentuk neointima. Neointima yang terus berkembang tanpa disertai peningkatan masa jaringan akan menyebabkan penyempitan lumen yang secara bertahap akan membentuk plak pada dinding pembuluh darah. plak yang terbentuk akan mengikat monosit dan LDL teroksidasi yang terbawa aliran darah yang akan menginduksi diferensiasi makrofag kedalam jaringan dan membentuk sel busa. Saat dimana plak yang terbentuk mengalami rupture, maka cedera pada dinding pembuluh darah akan memicu agregasi platelet dan koagulasi pembentuk lesi yang menyumbat dinding pembuluh darah dan mengurangi elastisitas pembuluh darah (Cullen dkk, 2005).



Gambar 2.1 Patofisiologi Aterosklerosis

Keterangan Gambar 2.1 Hiperkolesterolemia pada pembuluh darah akan memicu pembentukan lapisan lemak pada dinding pembuluh darah. Pembentukan lapisan lemak akan mengganggu permeabilitas sel yang akan memicu pembentukan jaringan fibrosa pembentuk plak yang akan semakin menebal sehingga menyumbat pembuluh darah.

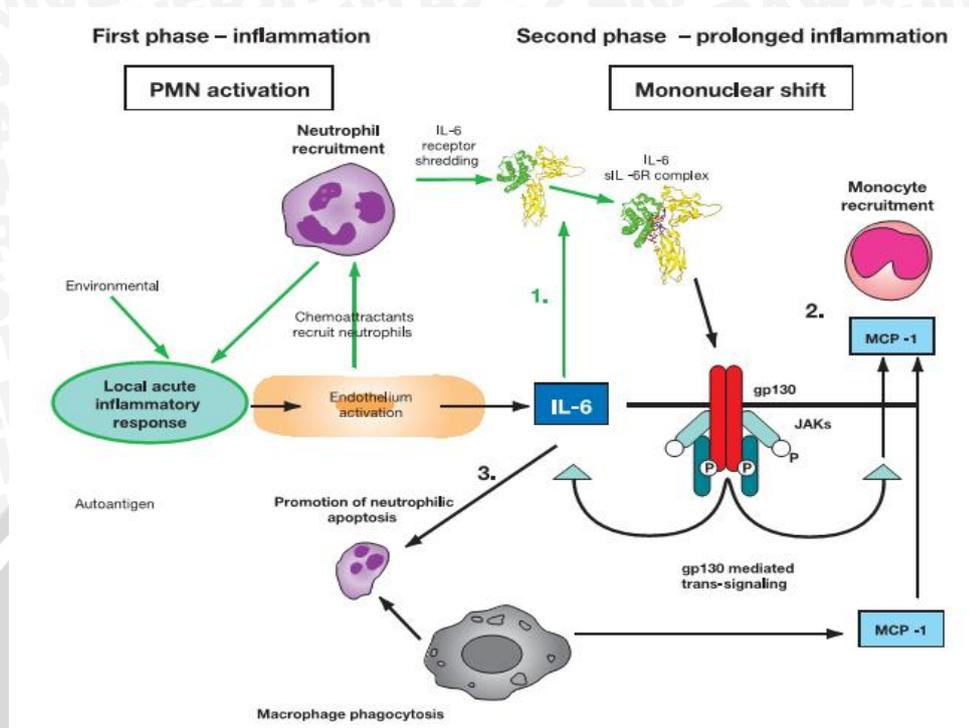
2.1.3 Peran IL-6 Dalam Proses Aterosklerosis

Inflamasi merupakan mekanisme pertahanan dimana terjadi perpindahan leukosit dari pembuluh darah menuju jaringan rusak untuk menghancurkan agen-agen yang berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut. Pada inflamasi akut yang dimulai pada 24-48 jam awal trauma, leukosit yang berperan sebagian besar adalah neutrofil yang terjadi pada minggu pertama hingga minggu kedua (Mills, 1997; Scheller, 2011). Sebaliknya, pada inflamasi kronis yang terjadi secara histology yaitu ditandai dengan aktivitas sel mononuclear seperti makrofag dan limfosit (Gabay, 2006) Interleukin-6 (IL-6) merupakan protein pada tubuh yang dikode dengan gen IL-6. IL-6 memiliki efek ganda dalam proses aterosklerosis. Pada level tertentu IL-6 berperan sebagai pada mekanisme pertahanan, sedangkan pada fase kronis IL-6 berperan sebagai proinflamasi (Gabay, 2006).

Pada fase akut, sitokin yang terbentuk selama proses aterosklerosis akan menstimulasi pembentukan protein fase akut. Sitokin tersebut antara lain IL-6, IL-1 β , TNF- α , interferon- γ , TGF- β , dan IL-8 yang diproduksi oleh makrofag dan monosit. IL-6 pada fase akut berperan dalam menekan terbentuknya sitokin proinflamasi dan memicu produksi antagonis reseptor IL-1 yang merupakan mediator anti inflamasi sehingga dengan kata lain IL-6 memiliki efek anti-inflamasi pada fase akut (Gabay, 2006). Selama terjadinya respon inflamasi akut, IL-6 akan menurunkan proinflamasi dan meningkatkan molekul antiinflamasi termasuk IL-1 *receptor*

antagonist protein (IRAP), *TNF soluble receptor* (TNFsR), dan inhibitor ekstrahepatik protease (Xing *dkk*, 1998). Proses inflamasi akut diperlukan sebagai pertahanan *host* terhadap penyembuhan luka yang membutuhkan komponen seluler untuk membersihkan debris, memulihkan cedera serta menunjang perbaikan jaringan. (Gabay, 2006).

Dalam fase peralihan (dari akut menuju kronis), IL-6 berperan dalam menginduksi monosit menuju tempat terjadinya inflamasi. Dalam fase ini, IL-6 akan memicu transisi neutrofil ke monosit pada area inflamasi sehingga terjadi akumulasi monosit yang menginduksi pengeluaran makrofag neutrofil oleh sel-sel endotel (Gabay, 2006). Pada peradangan kronis yang terjadi pada minggu ke 3-4, IL-6 berperan sebagai proinflamasi dengan cara memicu terjadinya akumulasi sel, lipid, dan trombosit pada area inflamasi melalui sekresi MCP-1, angioproliferasi, dan fungsi apoptosis pada sel T. Peningkatan apoptosis pada sel T akan meningkatkan kadar IL-6 yang akan memicu terjadinya peradangan kronis (Gabay, 2006; Scheller, 2011; Mills, 1997).



Gambar 2.2. Peran IL-6 Dalam Proses Aterosklerosis

(Gabay, 2006)

Keterangan Gambar 2.2 Pada fase akut inflamasi (1) IL-6 akan berikatan dengan sIL-6R yang akan (2) menginduksi gp 130 dalam akumulasi monosit MCP-1 pada fase kronis, selain itu (3) IL-6 juga memicu apoptosis neutrofil, fagositosis makrofag, dan akumulasi mononuclear pada daerah terjadinya inflamasi.

2.2. Diet Tinggi Lemak

Diet tinggi lemak merupakan komposisi pakan dengan penambahan kolesterol dan atau asam kolat yang digunakan sebagai pakan standar. Jenis diet tinggi lemak yang diberikan sangat tergantung terhadap jenis hewan coba, hasil akhir yang diinginkan, dan lama pemberian pakan (Harlan Laboratories, 2014). Berikut beberapa diet tinggi lemak yang sering digunakan:

1. "Western" Diet (TD.88137)

Merupakan diet dimana 42% kalori berasal dari lemak yang memiliki fungsi dalam mempercepat meningkatkan terjadinya hiperkolesterolemia pada tikus sebagai hewan coba. Pemberian "western" diet dapat meningkatkan kolesterol plasma sebesar tiga kali lipat (>1500 mg/dL) dalam waktu tiga minggu, pembentukan *foam cell* dan lesi terjadi dalam 6-10 minggu, sedangkan pembentukan jaringan fibrosa dapat diamati pada minggu ke 15 dengan pembentukan plak dalam 20 minggu. Pemberian diet ini dalam dua minggu akan meningkatkan kolesterol plasma hingga >800 mg/dL dan trigliserida >300 mg/dL. Takaran pemberian yang dianjurkan adalah 5 gram untuk mencit dan 30 gram untuk tikus dalam sehari.

Formula utama dalam peningkatan pembentukan aterosklerosis:

- Kolesterol (0.2% total kolesterol)
- Lemak total (21% total berat, 42% kkal lemak)
- Asam lemak jenuh ($>60\%$ total asam lemak)
- Sukrosa (34% total berat)

Komposisi bahan dalam g/kg:

Kasein	195.0
<i>DL-Methionine</i>	3.0
Sukrosa	341.46
Tepung Jagung	150.0
<i>Andydrous milkfat</i>	210.0
Kolesterol	1.5
Selulosa	50.0

Mineral mix, AIN-76	35.0
Kalsium karbonat	4.0
Vitamin mix	10.0
<i>Ethoxyquin</i>	0.04 (Harlan Laboratories, 2012).

2. *"Paigen" Diet* (TD.88051, TD.90221, TD.94059)

Komposisi diet ini tersusun atas 15.8% lemak, 1.25% kolesterol, dan 0.5% natrium kolat. Kandungan kolesterol dan asam kolat pada *"paigen" diet* berfungsi dalam meningkatkan inflamasi dengan menginduksi NF- κ B dan ekspresi serum *amyloid A* pada fase akut. Namun diet ini tidak cukup efektif dalam pembentukan lesi dan pembentukan hanya terpusat pada pembuluh aorta (Jawien, 2004).

Komposisi bahan dalam g/kg:

5015, <i>PMI Mouse Diet</i>	750.0
Kasein	75.0
<i>Dextose, monohydrate</i>	25.0
Sukrosa	16.25
Dextrin	16.25
<i>Cocoa Butter</i>	75.0
Kolesterol	12.5
<i>Sodium cholate</i>	5.0
Selulosa	12.5
Mineral mix, AINN-76 (170915)	8.75
Vitamin mix, Teklad (40060)	2.5
<i>Choline chloride</i>	1.25 (Harlan laboratories, 2008)

3. Diet tinggi lemak Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Diet ini menggunakan gandum dan PARS yang merupakan bahan dasar untuk membuat pellet. Penambahan kolesterol, minyak babi dan asam kolat bertujuan untuk menginduksi peningkatan LDL darah, Minyak babi digunakan sebagai sumber kolesterol karena kandungan kolesterol pada minyak babi lebih tinggi dibandingkan dengan minyak hewani dan minyak nabati lainnya. Penambahan asam kolat bertujuan untuk menurunkan kadar HDL dan meningkatkan HDL plasma. persentase komponen diet tinggi lemak yang diberikan yaitu kolesterol 2%, asam kolat 0.2%, dan minyak babi 5%. Komposisi diet tinggi lemak sebagai berikut:

Confeed PAR-S	200 g
Terigu	100 g
Kolesterol	8 g
Asam kolat	0.8 g
Minyak babi	40 ml
Air	51.2 ml (Murwani, 2012).

2.3. Buah Manggis (*Garcinia mangostana L*)

2.3.1 Taksonomi Buah Manggis (*Garcinia mangostana L*)

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Subdivisio	: Angiospermae
Klas	: Magnoliopsida

Subklas	: Dilleniidae
Ordo	: Theales
Famili	: Clusiaceae (Guttiferae)
Genus	: <i>Garcinia</i>
Spesies	: <i>Garcinia mangostana</i> L (Ristek, 2001).

2.3.2 Morfologi Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L)

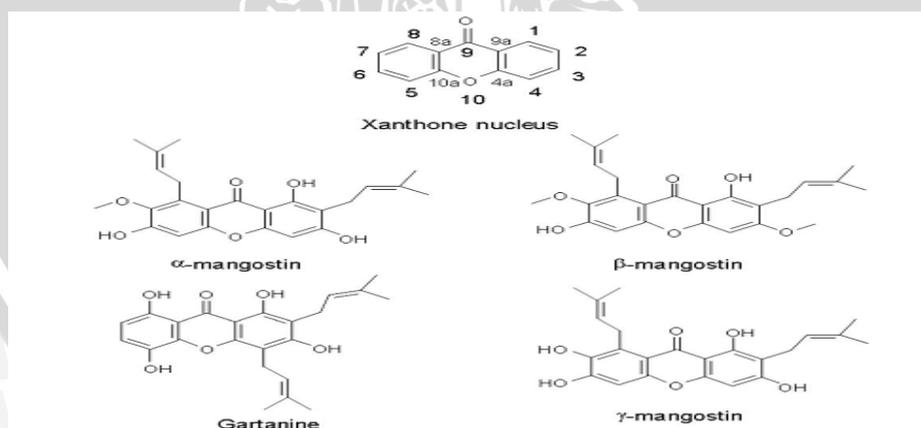
Di Indonesia, manggis mempunyai berbagai macam nama lokal seperti *manggu* (Jawa Barat), *manggus* (Lampung), *Manggusto* (Sulawesi Utara), dan *manggista* (Sumatera Barat). Pohon manggis tumbuh tersebar diberbagai wilayah di Indonesia seperti Kalimantan Timur, Kalimantan Tengah, Jawa Barat, Sumatera Barat, Riau, Jawa Timur, dan Sulawesi Utara (Nugroho, 2011). Sedangkan di negara lain, manggis memiliki nama *Manggistan* (Balanda), *Manggosteen* (Inggris), *Mangastane* (Jerman), *Mangostao* (Portugis), *Mangustan* (Hindi), *Mengop/Mengut* (Burma), *Mangostan* (Perancis), *Mangusta* (Malaysia) (Ashfar, 2011).

Buah manggis berbentuk bulat berwarna coklat keunguan hingga coklat kemerahan. Buah manggis merupakan salah satu buah yang digemari oleh masyarakat Indonesia. Manggis merupakan salah satu tanaman tahunan yang dapat hidup puluhan tahun. Pohon manggis memiliki tinggi 6-20 meter, berbatang tegak, kulit batang coklat, dan memiliki getah kuning. Manggis mempunyai jumlah bunga betina 1-3 di ujung batang, 4

buah daun mahkota, bakal buah berjumlah 4-8, dan kepala putik berjari-jari 5-6 cm. Buah manggis berbentuk bulat tertekan berdiameter 3,5-7 cm, berwarna ungu tua dilengkapi kepala putik, kelopak, dinding buah tebal berdaging, dengan getah berwarna kuning (Ashfar, 2011).

2.3.3 Kandungan Kulit Manggis

Senyawa yang terkandung dalam kulit manggis antara lain *xanthone*, *mangostin*, *garsion*, *flavonoid*, dan *tannin* serta senyawa lain. Metabolit sekunder utama dari kulit manggis adalah senyawa *xanthone* yang merupakan turunan polifenol. Senyawa utama *xanthone* yaitu α -mangostin dan γ -mangostin (Chaverri, 2008). Secara umum, senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak kulit manggis adalah senyawa golongan *xanthone* yang terdiri dari: α -mangostin (7.7%), β -mangostin, γ -mangostin (39%), gartanin, 8-deoxygartanin, dan mangostanol (Yoswathana, 2012).



Gambar 2.3. Struktur Kimia Senyawa Xanthon dan Turunannya (Cavveri, 2008)

2.4. Senyawa Antiinflamasi Pada Ekstrak Kulit Manggis

Xanthone merupakan senyawa yang banyak terdapat di berbagai jenis buah dengan kandungan terbesar terdapat pada kulit buah dibandingkan daging buah (bagian yang dapat dimakan). *Xanthone* memiliki struktur kimia yang tersusun atas *tricyclic aromatic system* ($C_6 - C_3 - C_6$). Gugus *isoprene*, *methoxyl*, dan *hydroxyl* yang terletak di berbagai lokasi pada cincin A dan B menghasilkan berbagai jenis senyawa *xanthone* seperti *α-mangosteen*, *γ-mangosteen*, *β-mangosteen*, *gertanin*, *8-deoxygertanin*, *garcinones* (A,B,C,D, dan E), *mangistinone*, *9-hydroxycalabaxanthone* dan *isomangostin*. Namun hingga saat ini, berdasarkan penelitian yang ada hanya *α-mangosteen* yang memiliki efek farmakologi seperti anti-oksidan, anti-proliferasi, pro-apoptosis, anti-inflamasi, anti-karsinogenik, dan anti-mikroba. Dalam perannya sebagai antiinflamasi, *xanthone* menghambat agregasi platelet, aktivasi MAPK, NF- κ B, AP-1, dan sitokin proinflamasi (Orozco, 2013).

Secara *in vitro*, aktifitas *xanthone* sebagai anti-inflamasi adalah dengan cara menurunkan ekspresi lipopolysaccharide (LPS) melalui mediator inflamasi seperti TNF- α , dan IL-6 pada sel *U937macrophage* (Orozco, 2013). Senyawa *α-mangosteen* dan *γ-mangosteen* yang merupakan jenis dari senyawa *xanthone* berperan dalam menurunkan ekspresi TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, dan TLR-2 (Bumrungpert, 2009). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yoswathana (2012) kandungan senyawa *xanthone* pada kulit manggis sebesar 0.16 mg/g, sedangkan pemberian dosis ekstrak kulit manggis berdasarkan sargowo *dkk* (2012) diberikan sebesar 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB.