

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kolesterol

2.1.1 Definisi

Kolesterol adalah lipida yang diproduksi oleh hati dan ia terdapat dalam makanan-makanan yang berasal dari hewan, seperti daging dan makanan-makanan lemak jenuh. Kolesterol pada dasarnya adalah lemak, yang diangkut dalam tubuh sebagai lipoprotein. Kolesterol digunakan oleh sel sebagai energi, bahan untuk membentuk hormon dan fungsi penting tubuh lainnya (Mindell, 2008).

2.1.2 Metabolisme Kolesterol

Kolesterol dibuat dalam hati dan usus halus serta beredar di dalam darah. kolesterol total sebenarnya merupakan susunan dari banyak zat termasuk *trigliserida (TG)*, *low density lipoprotein (LDL)* kolesterol, dan *high density lipoprotein (HDL)* kolesterol. Kolesterol didalam darah terikat oleh suatu lipoprotein yang terdiri dari kilomikron, *very low density lipoprotein (VLDL)*, LDL dan HDL. Setiap *lipoprotein* mempunyai fungsi masing-masing, *kilomikron* berfungsi untuk mengangkut kolesterol yang baru dibentuk dalam usus halus. VLDL berfungsi membawa kolesterol yang telah dikeluarkan oleh hati ke jaringan otot untuk disimpan sebagai cadangan energi. LDL berperan dalam membawa kolesterol dari dalam plasma dan keperluan pertukaran zat. Partikel LDL menjalankan fungsinya dengan menempel di pembuluh darah sehingga menimbulkan plak aterosklerosis sedangkan HDL berfungsi menangkap kolesterol dalam keadaan bebas kembali ke hati (Harper., 2007).

2.1 Tabel nilai kadar kolesterol darah manusia (Stapleton et al.,2010)

American Heart Association guidelines for cholesterol and triglycerides levels in adults. Last updated 7/2/09				
	Total	LDL	HDL	Triglycerides
Optimal	-	< 100 mg/dL*	> 60 mg/dL	-
Near optimal/above optimal	< 200 mg/dL	100 - 129 mg/dL	40-50 mg/dL (men) 50-60 mg/dL (women)	< 150 mg/dL
Borderline high	200-239 mg/dL	130 - 159 mg/dL	-	150-199 mg/dL
High	-	160 - 189 mg/dL	-	200-499 mg/dL
Very high	≥ 240 mg/dL	> 190 mg/dL	< 40 mg/dL (men) < 50 mg/dL (women)	≥ 500 mg/Dl

2.2 Hiperkolesterol

2.2.1 Definisi

Hiperkolesterolemia didefinisikan sebagai kadar kolesterol plasma yang tinggi, dan merupakan faktor resiko yang kuat bagi banyak kejadian penyakit kardio vaskuler. Kadar kolesterol total di atas 200 mg/dl dilaporkan telah berkorelasi sebagai faktor resiko terhadap terjadinya penyakit pembuluh darah perifer (PVD) dan penyakit arteri koroner (CAD) (Stapleton et al.,2010).

2.2.2 Etiologi

Hiperkolesterol dapat terjadi salah satunya disebabkan karena sering mengonsumsi makanan yang mengandung kadar kolesterol yang tinggi. Contoh makanan yang mengandung kolesterol yang tinggi misalnya semua lemak yang berasal dari hewan, seperti daging babi, kambing, kulitnya ayam dan terutama berasal dari kuning telur, udang, kepiting, jeroan serta jenis bahan makanan yang berasal dari susu seperti mentega, keju dan sebagainya. Bahan makanan tersebut diatas mengandung jenis lemak yang jenuh, sedangkan jenis lemak yang tidak jenuh biasanya berasal dari bahan nabati, seperti minyak jagung, wijen, dan minyak kedelai (Judajana, 2014).

2.2.3 Patofisiologi

Peningkatan kadar kolesterol di dalam darah terutama *Low Density Lipoprotein (LDL)* kolesterol berbahaya, karena proses peroksidasi lipid (*auto oksidasi*) yang terpapar oksigen. *Peroksidasi lipid* adalah reaksi berantai yang terus menerus menghasilkan *Reactive Oxygen Species (ROS)* seperti OH, RO dan *hidrogen peroksida* (H_2O_2). ROS adalah molekul yang tidak berpasangan oleh karena itu sangat tidak stabil dan reaktif (Harper, 2009).

Molekul ROS yang tidak berpasangan menjadi sangat reaktif dan menyebabkan stress oksidatif. Stres oksidatif adalah suatu kondisi yang berhubungan dengan peningkatan kecepatan kerusakan sel akibat induksi oksigen dan turunannya (senyawa *Reactive Oxygen Species / ROS*). Kerusakan sel terjadi akibat ketidakseimbangan antara pembentukan ROS dan aktivitas pertahanan enzim *antioksidan scavenger* (Fujii et al., 2003; Lee et al., 2004).

Hipotesis lipid menyatakan bahwa pemicu aterosklerosis adalah dislipidemia terutama kolesterol LDL yang menembus endotel dan mengalami proses modifikasi menjadi LDL oksidasi. LDL oksidasi bersifat kemoaktraktan untuk *monosit* dan sel otot polos. *Monosit* akan menempel dan bermigrasi ke

subendotel kemudian berubah menjadi *makrofag* yang *memfagosit* LDL teroksidasi dan menjadi sel busa (*foam cell*) yang merupakan awal aterosklerosis (John & Schimeder, 2000).

2.3 Aterosklerosis

2.3.1 Definisi

Aterosklerosis adalah istilah dari proses dimana endapan zat atau bahan lemak, kolesterol, limbah sel, kalsium dan zat atau bahan lain membentuk lapisan bagian dalam pembuluh darah. Aterosklerosis merupakan suatu proses inflamasi kronis. Inflamasi memainkan peran penting dalam setiap tahapan aterosklerosis mulai dari perkembangan plak sampai terjadinya ruptur plak yang dapat menyebabkan trombosis (Sjamsuhidayat, 2010).

Akhir-akhir ini telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa inflamasi memainkan peranan penting di dalam setiap tahapan aterosklerosis. Mulai dari fase inisiasi sampai proses lanjut hingga terjadinya ruptur plak yang menimbulkan komplikasi penyakit kardiovaskular. Aterosklerosis dianggap sebagai suatu penyakit inflamasi sebab sel yang berperan berupa makrofag yang berasal dari limfosit dan monosit ini merupakan hasil proses inflamasi (Sjamsuhidayat, 2010).

2.3.2 Etiologi

Aterosklerosis jauh lebih umum terjadi pada pria dibandingkan wanita. Perbedaan ini kemungkinan karena efek protektif dari estrogen, dan secara progresif menghilang setelah menopause. Faktor resiko penting yang merupakan predisposisi terhadap aterosklerosis mencakup merokok, hipertensi, diabetes, dan tingginya kolesterol serum (Philip et al., 2007).

Penelitian dengan pendekatan biologi molekuler dan genetik mendapatkan pengertian yang lebih baik mengenai mekanisme seluler dan molekuler aterosklerosis. Menurut hipotesis *response to injury*, aliran darah dapat menyebabkan *denudasi* endotel pada tempat tertentu. Dengan adanya faktor-faktor sistemik lain misalnya dislipidemia, hipertensi, merokok, hiperglikemi akan menyebabkan kaskade aterosklerosis. Hipotesis ini menyatakan bahwa kerusakan sel endotel merupakan awal terjadinya aterosklerosis. Saat ini diketahui bahwa bukan *denudasi endotel* melainkan *disfungsi endotel* yang merupakan salah satu manifestasi dini aterosklerosis (John & Schimeder., 2000).

2.3.3 Patofisiologi aterosklerosis

Plak cenderung terbentuk pada area yang memiliki berbagai stres regangan hemodinamik (misalnya di tempat percabangan arteri atau bifurkasi). Endotel terutama rentan terhadap kerusakan pada lokasi tersebut, seperti yang dibuktikan dengan pergantian (*turn over*) sel endotel dan peningkatan permeabilitas. Disfungsi endotel memacu adhesi monosit, sel darah putih yang tertimbun dibawah lapisan monolayer endotel, dan menjadi makrofag (Philip et al., 2007).

Makrofag dalam keadaan normal berperan penting selama inflamasi. Makrofag melakukan peran tersebut dengan bekerja sebagai sel pengangkut (*scavenger cell*) untuk menggangkut sel mati dan benda asing, dan juga melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan untuk memacu penyembuhan. Makrofag dalam dinding arteri dapat teraktivasi secara abnormal, menyebabkan suatu tipe reaksi inflamasi lambat, yang akhirnya menghasilkan plak lanjut dan berbahaya secara klinis (Philip et al., 2007).

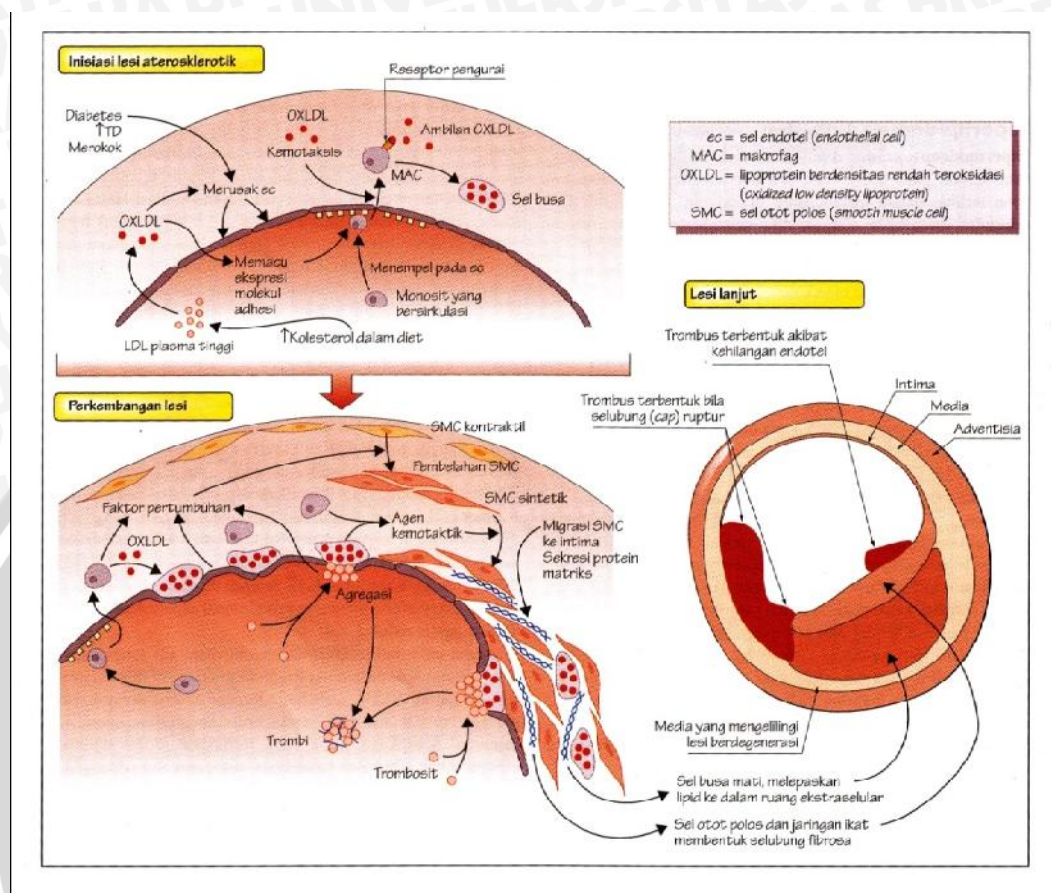
Makrofag adalah sel yang memiliki kemampuan untuk merubah tidak hanya metabolisme anaerob tetapi juga metabolisme aerob. Hal ini dapat meningkatkan kebutuhan oksigen. Perkembangan aterosklerosis melibatkan perubahan struktural dan fungsional dalam dinding pembuluh darah. Sementara *disfungsi endotel* yang ditandai dengan gangguan relaksasi endotelium dianggap sebagai salah satu kelainan fungsional pada awal aterosklerosis. Perubahan struktural pada lapisan *adventisia* khususnya oleh *vasa vasorum* juga dapat terjadi pada awal proses penyakit (Hermann, 2001; Mayr, 2008).

Stimulasi makrofag dan sel-sel endotel oleh LDL teroksidasi menyebabkan sel-sel ini melepaskan *sitokin*. *Limfosit T* juga dapat memasuki dinding vaskular dan melepaskan sitokin. *Sitokin* tambahan dilepaskan oleh trombosit yang beragregasi pada endotel pada lokasi dimana trombosit dirusak oleh LDL teroksidasi dan substansi toksik lainnya yang dilepaskan oleh sel-sel busa (Philip et al., 2007).

Sitokin bekerja pada sel-sel otot polos vakuler dan media, kemudian sitokin bermigrasi kedalam intima berproliferasi dan mensekresi sejumlah kolagen dan protein jaringan ikat lain secara abnormal yang membentuk selubung fibrosa pada bagian dalam dinding arteri. Dibawah selubung ini pembentukan dan perburukan sel busa terus terjadi membentuk lapisan lipid ekstraseluler dan debris seluler yang menyebabkan lapisan media dan otot polos lemah dan mengalami *atrofi* (Philip et al., 2007).

Pada plak lanjut sering kali terdapat area *denudasi endotel* yang besar yang menjadi lokasi pembentukan trombus. Selain itu lesi yang kaya lipid dan sel busa biasanya tidak stabil dan cenderung robek serta terbuka. Ruptur plak memungkinkan darah memasuki lesi menyebabkan pembentukan trombus pada

permukaan atau dalam lesi sering kali terjadi pada sindrom koroner akut (Philip et al., 2007).



Gambar 2.1 Tahapan aterosklerosis (Philip et al,2007).

2.4 Upaya Pencegahan Terjadinya Hiperkolesterol.

Terapi menurunkan lipid memberikan efek bermanfaat terhadap kejadian kardiovaskuler dengan cara menghasilkan regresi nyata pada lesi koroner obstruktif. Studi-studi tentang penurunan lipid yang dimonitor dengan angiografi menunjukkan reduksi stenosis arteri koroner dalam taraf sedang selama durasi studi. Namun studi-studi serupa secara konsisten menunjukkan penurunan kejadian koroner yang luar biasa. Hasil temuan ini menunjukkan bahwa mekanisme manfaat penurunan lipid tidak memerlukan penurunan stenosis permanen secara besar-besaran. Manfaat penurunan lipid dapat diperoleh dari keluarnya lipid atau dengan mempengaruhi aspek-aspek biologi aterosklerosis.

Pemberian anti oksidan sebagai pengganti terapi-terapi yang sudah ada perlu dipertimbangkan, selanjutnya terapi seperti ini menunggu temuan hasil studi-studi prospektif yang dirancang untuk menetapkan dosis, kelompok pasien dan mengevaluasi kemungkinan efek samping anti oksidan. Diantara makanan spesifik yang direkomendasikan pada hiperlipidemi yaitu mengurangi asupan lemak jenuh, trans asam lemak, meningkatkan konsumsi asam omega 3, meningkatkan asupan serat dalam makanan, konsumsi sumber makanan anti oksidan. Selain itu merubah pola dan gaya hidup yang sehat, meningkatkan aktifitas fisik, mempertahankan berat badan ideal serta tidak merokok dapat mencegah terjadinya hiperlipidemi (Syamsudin,2011).

2.5 Aorta

Aorta terdapat pada rongga thorak dan abdomen dan segmen-segmen aorta memiliki nama yang sesuai dengan lokasinya. Aorta torasika dibagi menjadi segmen aorta torasika ascendens, arkus aorta transversal dan aorta torasika descendens. Aorta abdominalis berjalan di bagian bawah diafragma dan menyuplai beberapa organ abdomen. Aorta kemudian bercabang menjadi arteri iliaka komunis. Arteri iliaka komunis kemudian bercabang lagi menjadi arteri iliaka eksterna dan arteri hipogastrika (Victor P, 2003).

Aorta memiliki dinding dengan banyak lapis elastin berfenestra (bertingkap) pada tunica medianya. Dindingnya tampak kuning dalam keadaan segar akibat banyaknya elastin. Pembuluh konduksi utama ini diregangkan selama jantung berkontraksi (sistol), dan penguncupan akibat kelenturan dindingnya selama diastol berfungsi sebagai pompa tambahan untuk mempertahankan aliran agar tetap meskipun jantung berhenti berdenyut sesaat. Dindingnya sangat kuat, tetapi kalau dibandingkan dengan besarnya relatif lebih tipis dari arteri sedang (Victor P, 2003).

2.5.1 Bagian lapisan pembuluh darah aorta

2.5.1.1 Tunica intima

Pada orang dewasa tebalnya sekitar 127 mikron. *Tunica intima* ini terdiri atas endotel yang berbentuk poligonal, dengan panjang 25-50 mm dan lebar 10-15 mm, sumbu panjangnya terorientasi memanjang. Di bawah sel-sel endotel ini terdapat anyaman serabut-serabut kolagen dengan sel-sel otot polos berbentuk kumparan. Lebih ke dalam, terdapat banyak serabut-serabut elastis yang bercabang saling berhubungan. Di antaranya terdapat beberapa serabut kolagen, fibroblas, dan berkas-berkas kecil otot polos (Victor P, 2003).

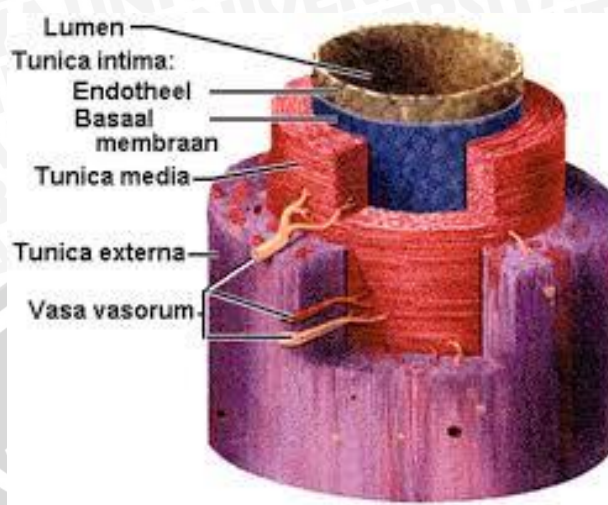
2.5.1.2 Tunica media

Terdiri atas banyak serabut elastin konsentris dengan fenestra yang berselang-seling dengan lapis tipis terdiri atas sel-sel otot polos terorientasi melingkar, dan serat-serat kolagen elastin dalam proteoglikan matriks ekstrasel. Ketebalannya sekitar 2-5m. Karena banyaknya elastin dalam arteri besar, maka otot polos relatif sedikit pada tunica media (Victor P, 2003).

2.5.1.3 Tunica adventitia

Relatif tipis dan terdiri atas fibroblas, berkas memanjang serat kolagen, dan anyaman longgar serat elastin halus. Dinding aorta terlalu tebal sehingga memiliki microvaskulator sendiri yang disebut *vasa vasorum*, untuk mendapat nutrisi dari lumen. *Vasa vasorum* tersebar di permukaan pembuluh membentuk anyaman dalam *tunica adventitia* di mana kapiler-kapiler itu menerobos sampai ke dalam tunica media. Untuk lapisan dalam yang tidak tercakup oleh kapiler tersebut, nutrisi diterima langsung secara difusi dari lumen. Akibat kondisi-kondisi tersebut maka dinding arteri lebih mudah mengalami degenerasi dibandingkan jaringan lain dalam tubuh (Victor P, 2003).

Gambar 2.2 Lapisan Pembuluh Darah.



2.6 Vasa Vasorum

Vasa vasorum berasal dari bahasa Latin yang secara harfiah berarti “pembuluh dari pembuluh”. *Vasa vasorum* fungsinya memberikan darah dan oksigen ke dinding pembuluh arteri dan vena yang pada gilirannya pasokan darah dan oksigen tersebut akan diedarkan ke seluruh tubuh. Dengan kata lain *vasa vasorum* adalah sistem pembuluh darah kecil yang membantu memasok pembuluh darah besar, lebih tepatnya jaringan arterioli kecil, venula dan kapiler yang memasok lapisan luar pembuluh darah besar (Minnich B. *et al.*, 2007 dan Rikman, 2007).

Pembuluh darah besar dalam tubuh seperti aorta dan vena manusia bergantung pada jaringan pendukung ini untuk menjaga kesehatan dan fungsi mereka, oleh karena itu *vasa vasorum* merupakan bagian penting dari sistem peredaran darah. Tidak didapatkan *vasa vasorum* dalam pembuluh darah terkecil, karena difusi cukup untuk makanan. Jaringan tiga dimensi dari *vasa vasorum* menunjukkan bahwa lapisan ini sangat aktif secara metabolik dan karenanya memerlukan pasokan darah terus menerus (Kachlík D *et al.*, 2007).

2.6.1 Struktur dan Fungsi Vasa Vasorum

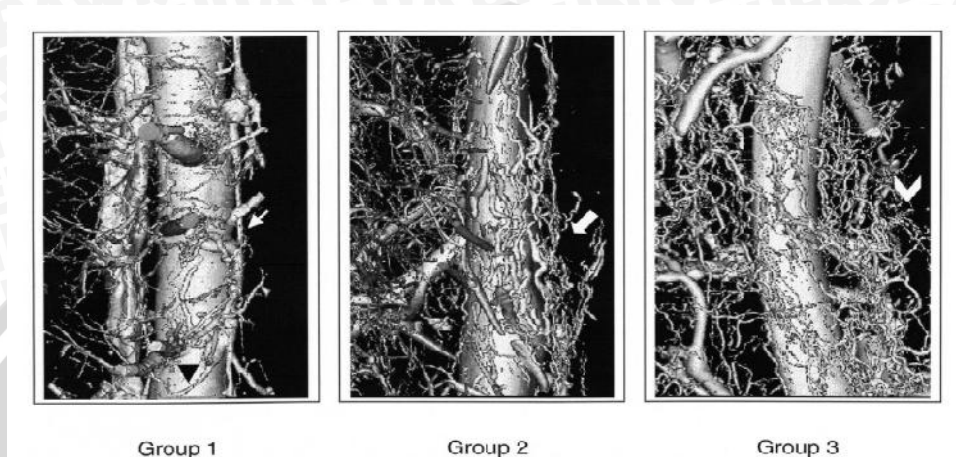
Pada kondisi tidak adanya suatu penyakit, *vasa vasorum* memelihara komponen luar dari dinding pembuluh darah, dan intima memperoleh makanan melalui difusi oksigen dari lumen. Pada kondisi berlangsungnya penyakit intima menebal dan difusi oksigen terganggu, akibatnya *vasa vasorum* menjadi sumber utama bagi nutrisi dinding pembuluh darah. Dalam arteri koroner *vasa vasorum* berasal dari segmen bifurkasi pembuluh epicardial, pada *aorta ascendens* *vasa vasorum* berasal dari arteri brachiocephalika, dan pada *aorta descendens* *vasa vasorum* berasal dari *intercosta*, *lumbar*, dan *arteri mesenterika* (Moreno, 2006).

Pada tahun 1984, Barger, et al. menunjukkan bahwa *vasa vasorum* jarang terdeteksi pada arteri koroner manusia dengan tidak adanya plak aterosklerosis. Namun, dalam pembuluh yang sakit, mereka membentuk pleksus pembuluh darah kecil yang padat. Peneliti yang lain mengungkapkan struktur *vasa vasorum* pada aterosklerotik yang diteliti pada arteri karotis kelinci menggambarkan sebagai wadah longitudinal yang bercabang membentuk pleksus keliling di sekitar dinding pembuluh darah (Barger et al., 1992).

MCT (*Micro computed tomography*) gambar dari *vasa vasorum* pada arteri koroner babi yang sakit dengan yang tidak sakit menunjukkan anatomi yang berbeda. Peningkatan kepadatan pembuluh berkorelasi dengan peningkatan luas dinding arteri, tetapi mendahului perkembangan plak (Kwon et al, 1998). Kesimpulan yang dapat ditarik dari studi kumulatif menggunakan berbagai model hewan dan modalitas pencitraan menyebutkan bahwa *angiogenik vasa vasorum* membentuk *pleksus* dalam menanggapi proses penyakit. *Pleksus* tidak didapatkan pada hewan yang sehat (Mulligan-Kehoe, 2013).

Neovaskularisasi vasa vasorum menunjukkan peran pada tahap awal aterosklerosis (Hermann et al, 2001). Sluimer et al pada tahun 2008 menyatakan

bahwa hipoksia sangat terkait dengan pembentukan trombus. Studi ini memperkuat gagasan bahwa *vasa vasorum* berkembang untuk memenuhi kebutuhan gizi dinding pembuluh pada mamalia, aterosklerosis menjadi sangat bervaskularisasi (Drinane et al., 2009).



Gambar2.3 : Gambar Microscopic Computed Tomography pada arteri desenden depan dari hewan normal (Kelompok 1, panel kiri) ,dan hewan yang diberi diet hiperkolesterolemia dalam 2 dan 4 minggu (Kelompok 2; panel tengah),serta hewan yang diberi diit hiperlosterolemia selama 6 dan 12 minggu (Kelompok 3 ; panel kanan). Di Grup 1 pola spasial dari vasa vasorum ditandai dengan pemisahan yang jelas menjadi order pertama vasa vasorum berjalan longitudinal (panah kecil), dan urutan 2 vasa vasorum, berjalan melingkar (panah kepala). Dalam kedua Grup 2 dan Grup 3 jaringan yang baru dibentuk vasa vasorum mengelilingi kapal host (panah), terutama dibentuk oleh urutan 2 vasa vasorum (panah terbuka). Voxel Rekonstruksi untuk ilustrasi 21 mm

Hipoksia telah dianggap sebagai hubungan antara *angiogenesis vasa vasorum* dan pertumbuhan plak. Satu hipotesis menyebutkan bahwa hipoksia menginduksi transkripsi faktor pertumbuhan *endotel vaskular (VEGF)*, faktor pertumbuhan angiogenik dominan. Penelitian telah menunjukkan bahwa *neovaskularisasi vasa vasorum* sesuai dengan *up regulasi VEGF* dan regulator transkripsi *hipoksia* yang diinduksi *faktor-1 α (HIF-1 α)*. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa hipoksia pada plak karotid manusia berkorelasi dengan

kehadiran makrofag dan *angiogenesis vasa vasorum* (Sluimer et al., 2008). Para penulis menyimpulkan bahwa hipoksia dirangsang oleh tingginya permintaan metabolisme sel-sel inflamasi (Bayer et al., 2002; Mulligan-Kehoe, 2013).

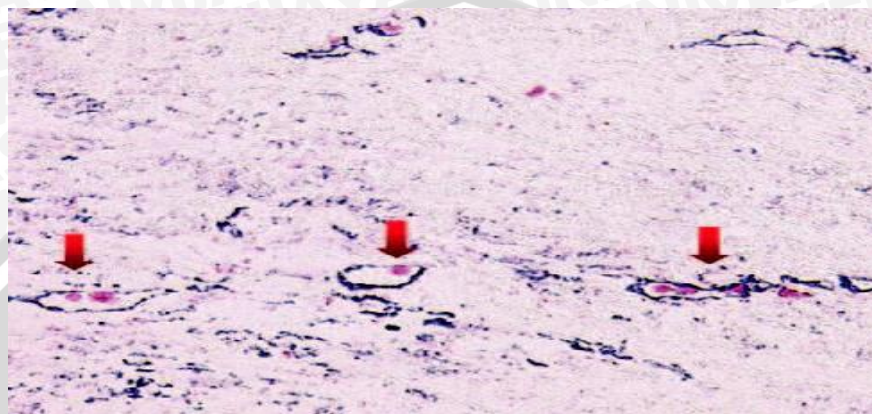
2.6.2 Vasa Vasorum dan Plak Aterosklerosis

Vasa vasorum adalah jaringan *mikrovaskular* yang memasok oksigen dan nutrisi ke dinding pembuluh darah besar. Saluran ini terdiri dari lumen dilapisi oleh sel endotel yang dikelilingi oleh perisit atau sel otot polos. Kemajuan teknologi terbaru dalam analisis pencitraan telah mengungkapkan bahwa peningkatan vaskularisasi pada plak sangat erat kaitannya dengan prognosis *oklusi arteri akut* (Mulligan-Kehoe, 2010; Ritman, 2007).

Karena karakteristik histologis dari *vasa vasorum* dalam plak, telah diusulkan bahwa *neovaskularisasi* dari *vasa vasorum* memainkan peran dalam perkembangan dan komplikasi yang terkait dengan plak aterosklerotik. *Vasa vasorum* terutama terletak di lapisan *adventisia* pembuluh darah besar dan meluas menjadi plak aterosklerotik. Dalam plak aterosklerotik, *vasa vasorum* yang dianggap belum matang, karakteristik yang mengarah pada kebocoran mikrovaskuler yang bertanggung jawab terhadap perdarahan plak. *Vasa vasorum* memiliki permeabilitas yang tinggi, juga berfungsi sebagai saluran untuk pengiriman sel-sel inflamasi ke dalam plak. Perdarahan Plak dan pengiriman sel inflamasi adalah mekanisme utama yang mendasari peradangan pembuluh darah kronis dan ekspansi yang cepat atau rupturnya plak aterosklerotik (Kolodgi et al, 2003; Sluimer et al, 2009).

Dalam keadaan biasa pembuluh *adventisia* tidak meradang tetapi sekali aterosclerosis berlangsung peradangan *adventisia* meningkat dengan tingkat keparahan pembentukan plak aterosclerosis (Ross 1999; Libby 2002). Reaksi inflamasi ini terkait dengan peningkatan *vasa vasorum*. Karena pembuluh baru ini dibentuk terhubung ke pembuluh utama, *neovaskularisasi* dari *vasa vasorum* ini

juga dapat berfungsi sebagai entri untuk makrofag dan faktor inflamasi yang mungkin berkontribusi terhadap perkembangan penyakit (Moulton et al, 2003; O'Brien et al, 1996).



Gambar 2.4 Bukti histologis untuk aterosklerotik neovascularisasi sebagai jalur untuk infiltrasi makrofag pada plak aorta manusia diperoleh pada otopsi. Bicolor, kontras teknik immunohisto-kimia menunjukkan microvessels di bagian lintas diidentifikasi dengan monoklonal endotel penanda sel CD34 terkait dengan chromogen biru dan sel-sel inflamasi diidentifikasi dengan makrofag gabungan / T penanda sel CD68-CD3 terkait dengan chromogen merah. Reproduksi dengan izin dari J Am Coll Cardiol. 2005; 46: 937-954,30 Copyright 2005, The American College Kardiologi Foundation.

Angiogenesis dalam perkembangan plak adalah ibarat pedang bermata dua, ini adalah respon alami perlindungan tubuh terhadap cedera iskemik dinding pembuluh darah yang menyediakan oksigen dan makanan metabolik intima yang mengalami renovasi dari luar, sementara pada saat yang sama dapat berkontribusi terhadap perkembangan plak melalui respon terhadap mekanisme cedera *IPH* (*intra plak haemorrhagi*). Dengan jumlah ini pembuluh darah kecil seperti mengganang meningkat dalam plak, jumlah *IPH* meningkat sebagai akibatnya dan memberikan kontribusi pada ketidakstabilan plak (Hayden et al., 2004).

Plak stabil mempunyai kapsula yang tebal dan inti lipid yang kecil, sedangkan plak tak stabil mempunyai inti lipid besar dengan kapsula yang tipis. Disini juga dipengaruhi proses inflamasi yang menyebabkan penambahan MMP (*matrix metalloproteinase*) yang disekresi oleh makrofag yang dapat mendegradasi *matrik ekstraseluler* (kapsula plak) sehingga terjadi fisura dan ruptur (Hayden et al., 2004).

2.6.3 Pemeriksaan Vasa Vasorum

Salah satu pemeriksaan *vasa vasorum* dapat dilakukan dengan pemeriksaan histopatologi yang diamati dengan perwarnaan *Hematoxylin dan Eosin* dan dilihat dengan mikroskop cahaya pada pembesaran 400 kali. Jumlah dari *vasa vasorum* tersebut diidentifikasi dari karakteristik lumen aorta yang berisi *eritrosit* (Wihastuti.,2014).

2.6.4 Metode Pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (HE)

Untuk pembuatan preparat histopatologi dibutuhkan bahan utama berupa jaringan segar yang difiksasi dalam larutan formalin 10%. Jaringan dipotong dan diatur dalam *tissue cassetes*, di dehidrasi secara otomatis dengan mesin dehidrasi, dikeringkan dengan mesin *vaccum*, dan diblok dengan cairan parafin selanjutnya blok tersebut dipotong 3-5 mikromili dengan mesin mikrotom dan potongan tersebut dilekatkan pada kaca obyek. Setelah itu kaca obyek diwarnai secara manual dengan *Hematoxylin* dan *Eosin*. Pewarnaan tersebut akan memberikan keseimbangan warna biru dan merah dengan jelas pada jaringan, sehingga komponen sel dapat diidentifikasi dengan jelas (Muntiha,2001).

2.7 Tikus Putih (*Rattus novergicus*) galur wistar

2.7.1 Data Biologis Tikus

Tabel 2.2 Data Biologi tikus (Mangkoewidjojo, 1988 dalam Prasasty, 2010).

No	Data Biologis Tikus	Usia
1.	Lama hidup	2 – 3 tahun, dapat sampai 4 tahun
2.	Lama produksi	1 tahun
3.	Lama Kehamilan	20 – 22 hari
4.	Umur disapih	21 hari
5.	Umur dewasa	40 – 60 hari
6.	Siklus kelamin	Poliestrus
7.	Siklus estrus	2 – 5 hari
8.	Lama estrus	9 – 20 jam
9.	Berat dewasa	300 – 400 gram untuk jantan dan 250 -300 gram untuk betina
10.	Berat lahir	3 – 6 gram
11.	Suhu (Rektal)	36 – 39 °C (rata – rata 37°C)
12.	Aktivitas	Nocturnal
13.	Kecepatan tumbuh	5 gram / hari (Mangkoewidjojo, 1988 dalam Prasasty, 2010).

2.7.2 Kandang

Pada prinsipnya kandang tikus laboratorium adalah berupa kotak yang mudah mudah dibersihkan, tahan lama, tahan gigitan, cukup kuat tidak mudah rusak dan tikus dapat dilepas tetapi hewan tampak jelas dari luar, tetapi persyaratan terpenting adalah fisiologi dan tingkah laku, yaitu meliputi menjaga lingkungan tetap kering dan bersih, suhu memadai, dan memberi ruang yang cukup untuk bergerak dengan bebas dalam berbagai posisi. Selanjutnya sistem kandang harus dilengkapi dengan makanan dan minuman yang mudah dicapai oleh tikus (Mangkoewidjojo, 1988 dalam Prasasty, 2010).

2.8 Diet Tinggi Lemak Untuk Tikus

Diet tinggi lemak adalah diet tinggi kandungan lemak yang dimodifikasi dengan formulasi khusus untuk menimbulkan keadaan dislipidemia, hiperkolesteronemia dan obesitas pada hewan coba tikus. Diet tinggi lemak yang memiliki komposisi PAR-S, tepung terigu, kolesterol, asam cholat dan minyak babi. Pemberiannya dimaksudkan untuk membentuk kondisi kelebihan lemak pada tikus (Tsalisavrina, 2005).

2.8.1 Kolesterol

Kolesterol biasanya terdapat didalam makanan yang bersumber dari hewan dan diperoleh dari hasil sintesis lemak di dalam hati. Bahan bakunya berupa karbohidrat, protein atau lemak. Kolesterol mempunyai fungsi ganda di dalam tubuh yaitu di satu sisi diperlukan disisi lain bila kadarnya terlalu banyak didalam tubuh bias membahayakan. Kolesterol merupakan komponen esensial struktur membran semua sel dan merupakan komponen utama sel otak dan saraf juga merupakan bahan untuk pembentukan sejumlah steroid penting seperti asam empedu, asam folat, hormone-hormon adrenal, korteks, esterogen, androgen, dan progesterone. Apabila kolesterol terdapat terlalu banyak di dalam darah maka dapat membentuk endapan pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan penyempitan yang diamakan aterosklerosis (Almatsier, 2004).

2.8.2 Asam Kolat

Asam kolat mempunyai nama kimia 3,7,12-Trihydroxycholanin ($C_{24}H_{40}O_5$). Asam kolat berbentuk bubuk Kristal yang mempunyai rasa pahit, dan biasanya digunakan sebagai *foam stabilizer*. Dari hasil suatu penelitian diketahui dengan pemberian asam kolat selama 8 minggu dapat meningkatkan kadar kolestrol dan terbentuknya sel busa yang bermakna. Apabila dalam diet aterogenik tidak diberikan asam kolat maka akan meningkatkan baik HDL

maupun LDL sehingga asam kolat juga diduga berfungsi untuk menurunkan kadar HDL (Muwarni, dkk., 2005).

2.8.3 Minyak Babi

Minyak babi merupakan hasil yang diperoleh dari jaringan babi, dapat digunakan sebagai *shortening* dan juga berfungsi sebagai olesan pada makanan. Kandungan dalam minyak babi adalah asam lemak jenuh tinggi dan juga kolesterol yang sangat tinggi dibandingkan minyak hewani lainnya.

Berdasarkan Nutrisurvey SEAMEO-TROPMED *University of Indonesia*, kandungan minyak babi per 100 gram adalah :

Energi	= 900 kal
Karbohidrat	= 0
Lemak	= 99,7
PUFA	= 10,8 gram
Kolesterol	= 86 mg
Protein	= 0,1 gram

Lemak dan minyak merupakan jenis makanan yang menyehatkan, tetapi perbedaan jenis lemak juga dapat menimbulkan efek yang berbeda bagi kesehatan tubuh. Selain jenis lemak, jumlah asupan lemak yang dikonsumsi juga penting untuk diperhatikan. Asupan makanan yang mengandung tinggi lemak jenuh, lemak trans dan kolesterol dapat meningkatkan resiko level lipid dalam darah yang tidak sehat dan mempunyai banyak resiko, salah satu contohnya adalah menumpuknya trigliserida dalam hati yang disebut dengan perlemakan hati (USDA, 2005).

2.9 Susu Kedelai

2.9.1 Kandungan Umum Susu Kedelai

Kedelai yang dalam ilmu sains dikenal sebagai *Glycine max Merrill* adalah sejenis tumbuhan yang dalam bahasa mandarin disebut juga “*Yellow Bean* (Kacang Kuning)”. Kacang kedelai pertama di temukan di China, lalu dari China diperluas ke wilayah Jepang dan Korea. Hasil pertanian yang terkenal ini juga sangat populer di Eropa, USA dan Amerika Selatan. Kacang kedelai dikenal sebagai “*The Green Milk (Susu Hijau)*” di negara-negara Eropa. Kacang kedelai menjadi salah satu jenis makanan terpopuler di seluruh dunia. Ini disebabkan oleh manfaat nutrisi dan kesehatannya (Mudjayanto, 2006).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kacang kedelai memiliki khasiat yang besar untuk menyembuhkan dan belakangan ini telah menjadi topik terhangat di kalangan para peneliti dan ahli sains. Kacang kedelai mengandung 38% protein, 18% lemak (*Polyunsaturated Fatty Acid*), 15% karbohidrat, 15% serat diet kacang kedelai, soy lecithin, vitamin dan mineral. Juga mengandung phytonutrient seperti isoflavon, phytoesterol dan saponin (Mudjayanto, 2006)

Kedelai (*Glycine max L.*) dikenal oleh masyarakat Asia sebagai bahan makanan, minuman, dan obat. Kedelai kaya akan protein dan lemak, tetapi relatif rendah karbohidrat. Kandungan isoflavon dalam kedelai lebih besar dibanding bahan pangan lainnya. Hasil penelitian di berbagai bidang kesehatan telah membuktikan bahwa konsumsi produk-produk kedelai berperan penting dalam menurunkan resiko terkena penyakit degeneratif. Hal tersebut disebabkan adanya zat isoflavon dalam kedelai. Isoflavon kedelai dapat menurunkan resiko penyakit jantung dengan membantu menurunkan kadar kolesterol darah (Koswara, 2006).

2.9.2 Manfaat Susu Kedelai

Kandungan dan manfaat yang terdapat dalam susu kedelai sangat banyak. Protein, berguna untuk pertumbuhan, perbaikan jaringan yang rusak, penambah imunitas tubuh. Protein pada susu kedelai tersusun oleh sejumlah asam amino (*lesitin, arginin, lisin, glisin, niasin, leusin, isoleusin, treonin, triptofan, fenilalanin*). Protein yang terkandung dalam kedelai diketahui kaya akan asam amino *arginin* dan *glisin* yang merupakan komponen penyusun hormon insulin dan glukogen yang disekresi oleh kelenjar pankreas dalam tubuh kita (Sofian,2008).

Lemak nabati dari susu kedelai sangat baik untuk tubuh manusia. Karbohidrat, sebagai sumber energi atau tenaga didalam tubuh, serat atau fiber berguna untuk sistem pencernaan dalam tubuh. Selain itu susu kedelai juga mengandung berbagai macam vitamin. Vitamin A pada biji kedelai berasal dari karoten, yang merupakan bahan dasar vitamin A, membantu kelancaran fungsi organ penglihatan dan pertumbuhan tulang. Vitamin B1 atau yang sering disebut tianin sangat berperan dalam reaksi-reaksi dalam tubuh yang menghasilkan energi. Vitamin B2 disebut juga flavin, merupakan pigmen yang banyak terdapat pada susu, baik susu sapi, susu manusia, maupun susu kedelai (Sofian,2008).

Vitamin E melancarkan proses reproduksi dan proses menstruasi, mencegah impotensi, keguguran, dan penyakit jantung kardiovaskuler, meningkatkan produksi air susu dan sebagai antioksidan. Orang yang rajin mengkonsumsi antioksidan akan terlihat lebih muda dibanding orang yang jarang mengkonsumsinya. Mineral dalam kedelai berfungsi dalam menambah kekuatan struktur tulang, gigi, dan kuku, serta dapat menambah daya tahan tubuh terhadap gangguan penyakit. Selain itu, mineral juga berfungsi dalam proses reproduksi pertumbuhan tulang mereka yang menuju dewasa (Sofian,2008).

Polisakarida yang terkandung dalam susu kedelai mampu menekan kadar glukosa dan trigliserida postprandial, serta menurunkan rasio insulin-glukosa setelah makan. Asupan susu kedelai dapat membantu mengendalikan kadar gula darah yang melebihi batas normal tersebut, sehingga sangat membantu mengendalikan penyakit diabetes. Ikatan sejumlah asam amino dengan vitamin dan beberapa zat gizi lainnya dalam biji kedelai membentuk *flavonoid*. Flavonoid adalah sejenis pigmen, seperti halnya zat hijau daun yang terdapat pada tanaman yang berwarna hijau. Secara ilmiah *flavonoid* sudah dibuktikan mampu mencegah dan mengobati berbagai penyakit. Dan salah satu jenis flavonoid yang sangat banyak terdapat pada biji kedelai dan amat bermanfaat bagi kesehatan adalah *isoflavan* (Sofian, 2008).

Menurut penelitian, isoflavan dapat mencegah oksidasi *low-density lipoprotein* (LDL), sehingga mengurangi *atherogenesis* dan menurunkan reabsorpsi tulang, menurunkan prevalensi kanker payudara dan kanker prostat, dan mengurangi risiko aterosklerosis, penyakit neuro degeneratif dan osteoporosis (Otieno dan Shah, 2006). Sebagai salah satu golongan *flavonoid*, senyawa bioaktif *isoflavan* yang mengandung gugus *fenolik* telah dilaporkan mempunyai kemampuan sebagai antioksidan dan mencegah terjadinya kerusakan akibat radikal bebas melalui dua mekanisme, yaitu mendonorkan *ion hidrogen* dan bertindak sebagai *scavenger* radikal bebas secara langsung. Struktur *meta 5, 7-dihidroksil* pada cincin A menunjukkan kemampuan *isoflavan* untuk berperan sebagai donor ion hidrogen sehingga terbentuk senyawa yang lebih stabil dan terbentuk radikal fenoksil yang kurang reaktif. Sedangkan gugus *4'-hidroksil* pada cincin B senyawa *isoflavan* berperan sebagai *scavenger* senyawa ROS (Arora *et al.*, 1998; Nijveldt *et al.*, 2001; Oteiza *et al.*, 2005).

Konfigurasi grup *hidroksil* pada cincin B senyawa *flavonoid* telah dilaporkan berperan sebagai *scavenger* senyawa ROS. Dikemukakan lebih lanjut

bahwa grup *hidroksil* pada cincin B dapat mendonorkan *ion hidrogen* dengan mendonorkan sebuah elektron ke radikal *hidroksil* dan *peroksil*, menstabilkan kedua radikal tersebut, serta membentuk *radikal flavonoid* yang relatif lebih stabil. *Flavonoid* efektif sebagai *scavenger radikal hidroksil* dan radikal *peroksil* (Lee *et al.*, 2004).

