

BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Aterosklerosis****2.1.1 Definisi Aterosklerosis**

Aterosklerosis (secara harafiah berarti “pengerasan arteri”) adalah istilah untuk penebalan dan hilangnya elastisitas dinding arteri. Aterosklerosis terutama mengenai arteri elastik (misal aorta, arteri karotis, arteri iliaka) serta arteri muskular besar dan sedang (misal arteri koronaria dan poplitea) (Kumar *et al.*, 2007). Secara anatomis terjadi proses proliferatif di tunika intima dan atrofi tunika media. Proses ini melibatkan banyak faktor seperti lipoprotein aterogenik, sel endotel, monosit, proliferasi sel otot polos, platelet, trombosit, kalsium dan faktor lain, sehingga bersifat multifaktoral. Aterosklerosis ini lebih berefek pada pembuluh darah arteri jika dibandingkan dengan vena, kemungkinan hal ini disebabkan karena otot polos yang berada pada arteri (Faxon *et al.*, 2004).

2.1.2 Faktor Risiko Aterosklerosis

Terdapat beberapa faktor risiko terjadinya aterosklerosis, yaitu :

1) Hiperlipidemia

Kolesterol, *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida berperan dalam terjadinya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Namun komponen yang lebih berpengaruh disini adalah LDL, sebaliknya peningkatan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) menurunkan risiko. HDL diperkirakan berperan dalam proses pengangkutan kolesterol dari ateroma yang sudah ada dan memindahkannya ke hati untuk di ekskresikan ke empedu, sehingga sering disebut sebagai

“kolesterol baik”. Oleh karena itu banyak terapi yang dilakukan untuk menurunkan kadar LDL serta menaikkan kadar HDL. Olahraga dan konsumsi etanol secukupnya akan meningkatkan kadar HDL, tetapi obesitas dan merokok menurunkannya (Kumar *et al.*, 2007).

2) Hipertensi

Hipertensi berkaitan dengan perubahan morfologi dari tunika intima dan perubahan fungsi endotel yang serupa dengan perubahan yang terjadi pada hiperkolestemia dan aterosklerosis. Disfungsi endotel merupakan akibat dari hipertensi yang berpengaruh terhadap komponen prokoagulan, proinflamasi dan proliferasi. Hipertensi secara epidemiology dan studi eksperimental mempercepat kejadian aterosklerosis dan meningkatkan insiden komplikasi klinis (Boudi, 2011). Terapi antihipertensi mengurangi insiden penyakit terkait aterosklerosis, terutama stroke dan penyakit jantung iskemik (Kumar *et al.*, 2007).

3) Diabetes melitus

Diabetes berhubungan dengan hipertensi, kelainan koagulasi, adhesi dan agregasi platelet, peningkatan stress oksidatif, kelainan fungsional dan anatomi dari endotel (Boudi, 2011).

4) Infeksi

Infeksi kronik berperan dalam patogenesis aterosklerosis. Organisme penyebab utama yang telah diteliti adalah *Chlamydomphila pneumonie*, Cytomegalovirus (CMV), dan *Helicobacter pylori* (HP). Infeksi kronik menyebabkan cedera vaskuler langsung dan menginduksi inflamasi sistemik (Kumar *et al.*, 2007).

5) Merokok

Merokok adalah faktor resiko yang sudah terbukti pada laki – laki dan diperkirakan merupakan penyebab peningkatan insiden dan keparahan aterosklerosis pada perempuan. Berhenti merokok akan menurunkan risiko secara bermakna (Kumar *et al.*, 2007).

6) Usia

Proses aterosklerosis sudah dimulai sejak masa anak-anak dan biasanya lesi awal muncul pada usia 30an, terutama pada mereka yang memiliki masalah dalam metabolisme kolesterol seperti hiperkolesterolemia. Secara keseluruhan ini adalah proses yang memakan waktu 30-40 tahun sebelum muncul gejala klinis, namun belum ada cara untuk mengetahui sejauh mana proses ini sudah berlangsung selain mempelajari faktor-faktor risiko pada seseorang. Biasanya pada usia akhir 50an muncul kejadian infark miokard pada pria dan satu dekade lebih lambat pada wanita (Kumar *et al.*, 2007).

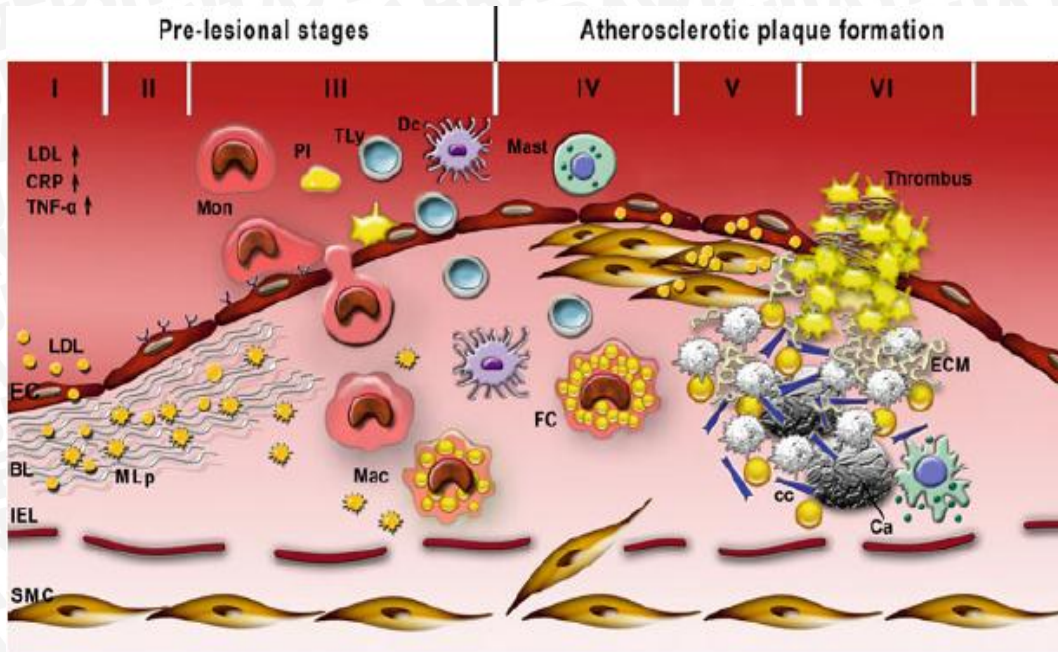
7) Jenis kelamin

Aterosklerosis dua kali lebih sering muncul pada pria dibandingkan perempuan. Hal ini mungkin disebabkan oleh faktor hormonal, tetapi efek ini akan hilang pada saat perempuan sudah mengalami menopause (Kumar *et al.*, 2007).

2.1.3 Pembentukan Lesi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit progresif yang bersifat multifaktoral yang bermanifestasi pada perkembangan fokal dalam dinding arteri dari lesi untuk merespon berbagai kerusakan yang mempengaruhi dinding pembuluh darah. Perkembangan lesi aterosklerotik ini terjadi dalam 6 tahap (lihat gambar

2.1). Tahap I, awal terbentuknya plak, ditandai dengan modulasi fungsi sel endotel (EC) akibat peningkatan LDL, *C-reactive Protein* (CRP) dan tumor necrosis factor (TNF- α). Tahap II, LDL terperangkap dalam intima dan mengalami oksidasi menjadi *modified lipoproteins* (MLp). Mereka akan menyebabkan disfungsi endotel, kemudian ekspresi molekul – molekul adhesi dan kemotaksis. Hal ini diikuti dengan reaksi inflamasi (Tahap III) dimana monosit (Mon) dibantu oleh platelet (Pl), limfosit T (tly) dan sel dendritik (Dc) akan melekat dan masuk ke intima. Monosit akan menjadi makrofag aktif (Mac) yang mengekspresi *scavenger receptor*, mengambil MLp dan berubah menjadi *foam cell* (FC) yang berasal dari makrofag kemudian menjadi *fatty streak*. Pada tahap IV, sel otot polos pembuluh darah (SMC) migrasi dari media menuju intima dan membentuk fibrous cap. Tahap V, fibrolipid plak yang terdiri dari sel otot polos, makrofag dan sel endotel yang berasal dari foam cell. Ekstraseluler sel (ECM), kristal kolesterol (cc) dan inti kalsifikasi besar (Ca) terbentuk. Plak yang rumit ini menjadi rentan, hal ini ditunjukkan dari penipisan *fibrous cap* dan ekskresi sitokin inflamasi yang mengarah ke tahap VI, ditandai dengan kerusakan dan kematian sel endotel dan paparan dari matriks, pelekatan platelet dan pembentukan thrombus, lamina basalis (BL) dan maktiks ekstraseluler (Simionescu dan Sima, 2012).



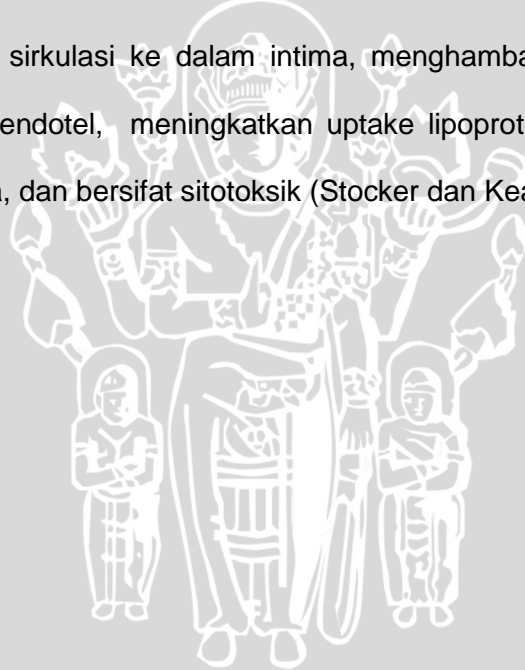
Gambar 2.1 Proses pembentukan lesi pada aterosklerosis yang terjadi dalam 6 tahap. Dimana terjadi peningkatan LDL,CRP dan TNF- α , setelah itu LDL akan terperangkap di dalam intima dan berubah menjadi *modified lipoprotein*,kemudian monosit (Mon) beserta platelet (PI), limfosit T (tly) dan sel dendritik (Dc) akan masuk ke intima. Monosit akan menjadi makrofag aktif (Mac) yang memfagosit MLp dan berubah menjadi *foam cell* (FC) kemudian menjadi *fatty streak*. Sel otot polos pembuluh darah (SMC) migrasi menuju intima dan membentuk fibrous cap dan memperparah lesi aterosklerosis.

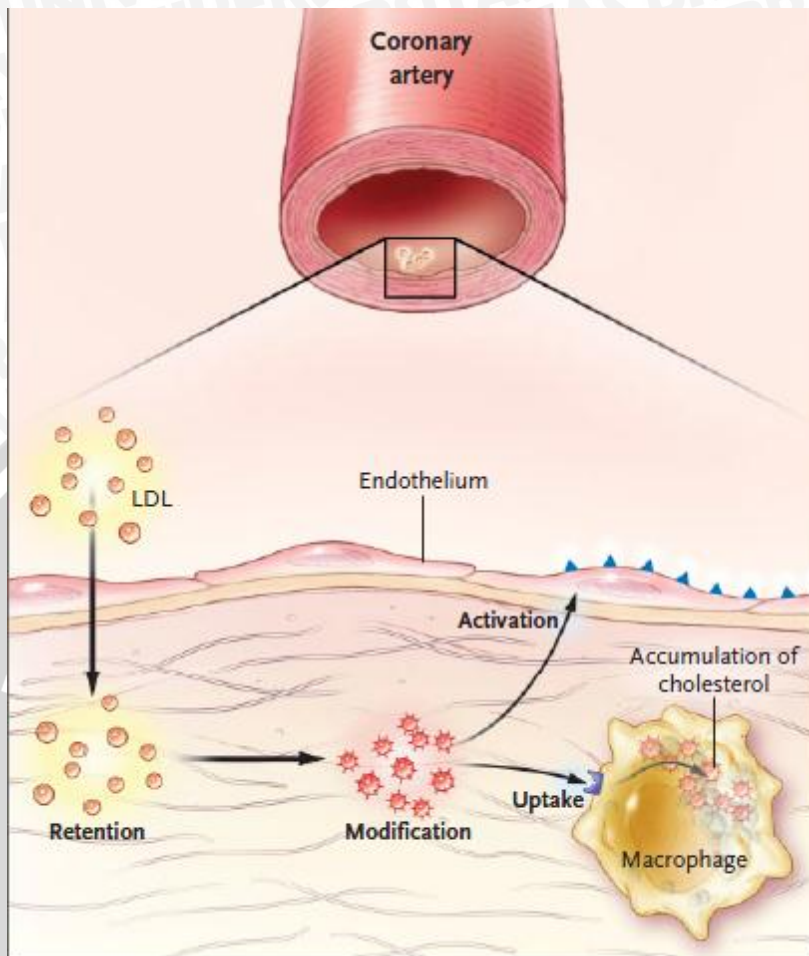
2.1.4 Konsep Infiltrasi Lipid

Konsep infiltrasi lipid subendotel menurut Anitschow dan Chalatow tahun 1913 mengatakan bahwa total kolesterol, trigliserida dan LDL berperan sebagai penyebab aterosklerosis. Sedangkan HDL bersifat proteksi karena akan mengangkut kolesterol yang berada di pembuluh darah ke hepar. Infiltrasi dari LDL ini sendiri akan menyebabkan terjadinya asetalisasi dan oksidasi sehingga LDL akan menjadi LDL teroksidasi, yang akan menarik makrofag untuk memfagositnya sehingga menjadi sel busa (*foam cell*). Sel busa ini merupakan lesi awal yang nantinya akan membentuk garis lemak (*fatty streak*) (Sargowo, 1997).

Penelitian pada hewan dan manusia telah menunjukkan bahwa hiperkolestremia menyebabkan aktivasi fokal dari endotel pada arteri besar dan sedang. Infiltrasi dan retensi LDL pada arteri akan memicu proses inflamasi. LDL teroksidasi akan memacu pelepasan fosfolipid yang akan mengaktifkan sel endotel. Aktivasi endotel ini juga akan mengekspresikan VCAM-1 sebagai respon terhadap hiperkolesterol kemudian memicu perlekatan monosit dan limfosit pada arteri. Setelah menempel maka akan dihasilkan kemokin yang menstimulasi mereka untuk masuk ke ruang subendotel (Hansson, 2005).

LDL teroksidasi berkontribusi dalam aterosklerosis melalui peningkatan rekrutmen monosit di sirkulasi ke dalam intima, menghambat makrofag untuk keluar dari ruang subendotel, meningkatkan uptake lipoprotein yang memacu pembentukan sel busa, dan bersifat sitotoksik (Stocker dan Keaney, 2004).





Gambar 2.2 Infiltrasi dan retensi LDL pada arteri akan memicu proses inflamasi. LDL teroksidasi akan memacu pelepasan fosfolipid yang akan menyebabkan aktivasi sel endotel (Hansson, 2005).

2.1.5 Konsep Disfungsi Endotel

Konsep kerusakan endotel menurut Virchow tahun 1856 mengatakan bahwa kerusakan endotel yang mendahului proses aterosklerosis. Kerusakan endotel ini akan menyebabkan endotel terlepas dan ikut masuk ke sirkulasi kemudian bertemu dengan makrofag dan platelet yang akan memacu pelepasan zat-zat aktif sehingga terbentuk fibrin dan trombus. Kerusakan endotel ini disebabkan oleh banyak hal seperti merokok, hipertensi, penumpukan LDL, toksik, imunologis, virus maupun bakteri (Sargowo, 1997).

Sebagai regulator utama homeostasis pembuluh darah, endotel menjaga keseimbangan dengan vasodilatasi dan vasokonstriksi, menghambat dan menstimulasi proliferasi dan migrasi sel otot polos. Ketika keseimbangan terganggu, disfungsi endotel dapat terjadi dan menyebabkan kerusakan pada dinding pembuluh darah. Disfungsi endotel bisa dikatakan sebagai penanda utama aterosklerosis (Davignon dan Ganz, 2004).

Pada keadaan normal, endotel akan mengatur tonus dan struktur pembuluh darah dan menghasilkan antikoagulan, antiplatelet, dan fibrinolitik. Untuk menjaga tonus pembuluh darah dilakukan dengan pelepasan zat – zat vasodilator dan vasokonstriktor. Vasodilator utama yang dilepaskan oleh endotel adalah *nitric oxide* (NO) yang merupakan turunan dari *endothelium derived relaxing factor* (EDRF). Vasodilator yang lain adalah prostasiklin dan bradikinin. Prostasiklin bekerja secara sinergis dengan NO untuk menghambat agregasi platelet. Sedangkan bradikinin menstimulasi pelepasan NO, prostasiklin dan EDRF yang akhirnya akan menghambat agregasi platelet. Vasokonstriktor utama yang dilepaskan endotel adalah endotelin dan angiotensin II. Angiotensin II ini tidak hanya berperan sebagai vasokonstriktor tetapi juga prooksidan serta menstimulasi produksi endotelin. Endotelin dan angiotensin II merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah yang kemudian akan berperan dalam pembentukan plak aterosklerosis. Makrofag yang teraktivasi dan komponen seluler plak aterosklerosis akan menghasilkan endotelin dalam jumlah yang besar (Davignon dan Ganz, 2004).

Disfungsi endotel dapat disebabkan akibat ketidak seimbangan vasodilator dan vasokonstriktor (Davignon dan Ganz, 2004) serta oksidan yang berlebihan juga dapat memicu disfungsi endotel (Endemann dan Schiffrin, 2004).

Disfungsi endotel akan memperburuk lesi aterosklerosis melalui peningkatan permeabilitas endotel, agregasi platelet, pelekatan monosit, dan pelepasan sitokin – sitokin. Penurunan produksi atau aktivitas NO, yang akan mengganggu vasodilatasi, mungkin sebagai salah satu tanda awal aterosklerosis (Davignon dan Ganz, 2004).

NO dibentuk dari prekursor L-arginin melalui aktivitas enzim dari *endothelial NO synthase* (eNOS). NO akan menghambat agregasi platelet, adhesi dan infiltrasi monosit, proliferasi sel otot polos pembuluh darah, serta mencegah oksidasi dari LDL. Akan tetapi, LDL teroksidasi juga dapat menghambat produksi NO dengan cara menonaktifkan eNOS (Davignon dan Ganz, 2004).

Inflamasi akan menurunkan bioavailabilitas dari NO, jika bioavailabilitas NO rendah maka akan mengupregulasi VCAM-1 pada endotel melalui peningkatan ekspresi NF- κ B. *Reactive oxygen species* (ROS), *C-reactive protein* (CRP), CD40 ligan dan *lectinlike oxidized LDL receptor-1* (LOX-1) juga mengupregulasi ekspresi dari molekul – molekul adhesi. VCAM-1, ICAM-1, dan E-selectin memainkan peran pada awal proses inflamasi. VCAM-1 akan mengikat monosit dan limfosit T, yang merupakan langkah pertama invasi sel-sel inflamasi ke dalam dinding pembuluh darah (Endemann dan Schiffrin, 2004).

Penurunan NO dan oksidan yang berlebihan dapat mengaktifkan metaloproteinase matriks (MMP) yang melemahkan *fibrous cap*. Dengan demikian, disfungsi endotel yang mengurangi bioavailabilitas NO, peningkatan oksidan yang berlebihan, dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi akan memberikan kontribusi tidak hanya untuk inisiasi tetapi juga untuk perkembangan plak aterosklerosis (Endemann dan Schiffrin, 2004).

2.1.6 Konsep Radikal Bebas

Radikal bebas adalah spesies kimia apapun (mampu bertahan independent) yang memiliki 1 atau lebih elektron yang tidak berpasangan, elektron yang tidak berpasangan ini menjadi salah satu yang sendiri pada atom atau molekul. Radikal bebas terbentuk dari kerusakan ikatan kimia pada molekul sehingga setiap fragmen membuat 1 elektron. Radikal bebas juga dapat dibentuk dari bentrokan speies non radikal oleh reaksi antara molekul radikal dan molekul lain yang kemudian menghasilkan radikal bebas karena jumlah elektron ganjil. Radikal umumnya kurang stabil dibanding spesies non radikal, meskipun reaksi mereka bervariasi (Bahorun *et al.* , 2006).

Konsep radikal bebas menurut Halliwell dan Cross tahun 1987. Radikal bebas ini akan menghasilkan produk seperti peroksida lipid yang apabila diproduksi secara berlebihan akan menyebabkan stress oksidatif yang akan bereaksi secara terus menerus terhadap fosfolipid dari LDL yang akan menyebabkan proses oksidatif sehingga terjadi fagositosis yang berlebihan dari makrofag (Sargowo, 1997).

Salah satu jenis radikal adalah *reactive oxygen species* (ROS) yang merupakan penyebab primer ataupun sekunder pada kebanyakan penyakit kronis. Peningkatan ROS dapat mempengaruhi 4 mekanisme dasar aterosklerosis yaitu oksidasi LDL menjadi LDL teroksidasi, menyebabkan disfungsi endotel, menyebabkan migrasi dan proliferasi dari sel otot polos, adhesi dan migrasi monosit serta pengembangan *foam cell* karena pengambilan LDL teroksidasi (Bahorun *et al.* , 2006).

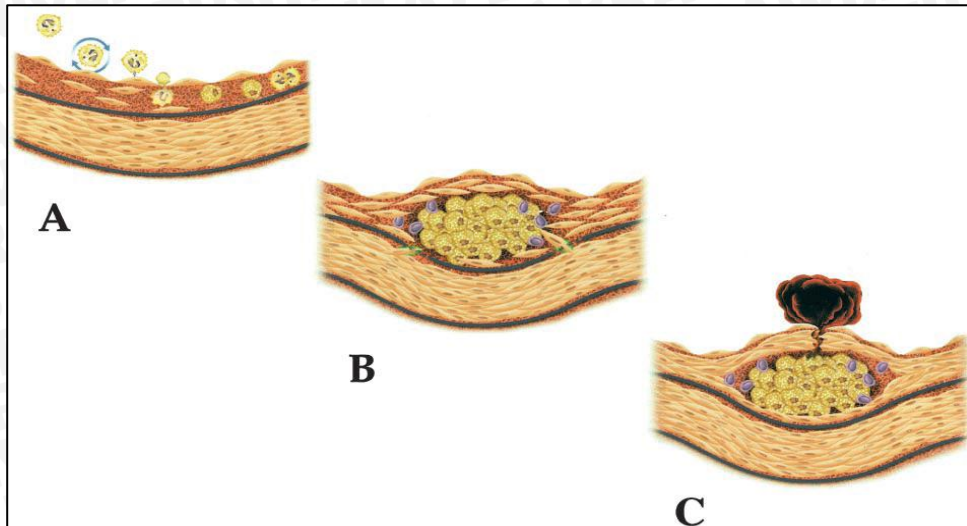
2.1.7 Konsep Inflamasi

Proses inflamasi memainkan peran yang sangat penting dalam proses aterosklerosis karena terlibat pada semua tahap aterosklerosis, mulai dari perekrutan monosit hingga ruptur dari plak aterosklerosis. Endotel yang normal tidak dapat mengikat monosit, namun setelah diberikan diet aterogenik, endotel mulai mengekspresikan molekul adhesi (khususnya VCAM-1) untuk merekrut monosit dan limfosit T. Fokus peningkatan ekspresi molekul adhesi ini bertumpuk dengan cabang arteri yang rawan terkena ateroma. Banyak bukti menunjukkan bahwa mekanisme gangguan ateroprotektif terjadi pada cabang-cabang arteri, dimana terjadi gangguan aliran darah. Sebagai contoh, tidak adanya *laminar shear stress* yang akan mengurangi produksi dari *nitric oxide* (NO). Molekul vasodilator ini mempunyai sifat antiinflamasi dan dapat membatasi ekspresi molekul adhesi (VCAM-1). Stress berlebihan pada dinding arteri juga akan menginduksi sel otot polos arteri menghasilkan proteoglikan yang dapat mengikat dan mempertahankan lipoprotein dan memfasilitasi modifikasi oksidatif kemudian menghasilkan respon inflamasi di lokasi pembentukan lesi (Libby, 2002).

Setelah adhesi pada endotel, monosit akan masuk ke intima (Gambar 2.3A). Molekul kemoatraktan dianggap sebagai molekul yang bertanggung jawab pada migrasi ini. Sebagai contoh, MCP-1 yang mengakibatkan migrasi langsung monosit ke intima pada pembentukan lesi. Selain itu, *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) berperan dalam proses diferensiasi monosit menjadi makrofag. Makrofag akan mengekspresikan *scavenger receptor* untuk lipoprotein termodifikasi dan akan memfagosit mereka hingga terbentuk sel busa. Limfosit T juga akan bergabung dengan makrofag di intima selama lesi terbentuk. Limfosit T juga akan memberikan sinyal untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi (seperti

interferon- γ dan TNF- α) yang akan menstimulasi makrofag dan sel otot polos. Setelah itu makrofag teraktivasi dan sel vaskuler dapat melepaskan mediator fibrogenik, seperti faktor pertumbuhan yang akan mengakibatkan proliferasi sel otot polos. Sel otot polos ini akan mengekspresikan enzim khusus yang dapat mendegradasi elastin dan kolagen sebagai respon pada inflamasi. Degradasi ini akan menyebabkan komponen matriks ekstraseluler dari sel otot polos akan masuk lamina elastis dan matriks kolagen dari perkembangan plak (Gambar 2.3B) (Libby, 2002).

Makrofag teraktivasi juga dapat mensintesis proteolitik enzim yang dapat mendegradasi kolagen yang berperan untuk kekuatan *fibrous cap*, sehingga akan menipiskan, melemahkan dan menyebabkan rupture. Interferon γ juga dapat menghambat sintesis kolagen dari sel otot polos, membatasi kemampuannya untuk memperbaharui kolagen untuk memperkuat plak. Makrofag juga memproduksi faktor jaringan, prokoagulan utama, ketika plak ruptur, faktor jaringan akan memacu trombosis yang menyebabkan komplikasi awal aterosklerosis (Gambar 2.3C) (Libby, 2002).



Gambar 2.3 Peran inflamasi dalam proses aterosklerosis (Libby, 2002). A : Monosit masuk ke intima. B : Monosit yang berubah menjadi makrofag teraktivasi akan memfagosit LDL teroksidasi sehingga membentuk sel busa. C : Plak yang rentan akan ruptur.

2.2 Peran *Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1)* pada Proses Aterosklerosis

Saat ini telah diketahui ada beberapa sel adhesi yang berperan pada penyakit-penyakit yang melibatkan pembuluh darah, sel tersebut secara keseluruhan di sebut dengan cell adhesion molecules (CAMs), antara lain adalah *vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)*, *intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)*, dan *endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (E-selectin)* (Dansky *et al.*, 2001). VCAM-1 adalah sebuah sel glikoprotein sebesar 110kDa yang diekspresikan oleh aktivasi sitokin oleh sel endotel (Tozawa *et al.*, 2011).

Pada proses aterosklerosis telah kita ketahui bahwa inflamasi memegang peranan penting. Proses inflamasi ini akan mengeluarkan berbagai sitokin, seperti TNF- α dan IL-4. Pada beberapa studi yang telah dilakukan, diketahui bahwa TNF- α akan menginduksi ekspresi dari VCAM-1. VCAM-1 ini nantinya akan berperan dalam adhesi dan migrasi dari monosit yang akan membentuk *fatty streak* (Couffinhal *et al.*, 1994).

Ada berbagai faktor lain yang dapat menginduksi dan menghambat ekspresi dari VCAM-1 seperti IL-4, interferon λ , *platelet derived growth factor* (PDGF) atau *transforming growth factor* β (TGF- β). IL-4 akan menginduksi ekspresi dari VCAM-1 tetapi tidak berpengaruh pada ICAM-1. Interferon λ akan sedikit meningkatkan ekspresi VCAM-1 sedangkan PDGF dan TGF- β akan sedikit menurunkan ekspresi dari VCAM-1. Meskipun memiliki efek yang sama dalam menginduksi ekspresi VCAM-1, namun TNF α dan interferon λ tidak memberikan efek yang sinergis (Couffinhal *et al.*, 1994).

Selain itu VCAM-1 juga diekspresi oleh sel-sel yang lain, misalnya sel otot polos dan fibroblast. Adanya VCAM-1 pada endotel sendiri akan meningkatkan kalsium bebas serta aktivasi *reactive oxygen species* (ROS) atau lebih kita kenal dengan radikal bebas. Dari sekian banyak pengaruh VCAM-1 pada endotel maka dapat disimpulkan VCAM-1 memainkan peran penting dalam terjadinya aterosklerosis (Tozawa *et al.*, 2011).

VCAM-1 akan meningkat pada orang lanjut usia dengan berbagai faktor risiko terjadinya aterosklerosis, termasuk orang vegetarian yang memiliki faktor risiko yang sesuai, dan pasien yang mempunyai penyakit jantung koroner dan sumbatan arteri perifer. Tidak ada perbedaan kadar VCAM-1 yang signifikan antara laki-laki dan perempuan. Lebih lanjut lagi, dinyatakan bahwa tidak ditemukan adanya hubungan antara VCAM-1 dengan serum lipid dan kadar lipoprotein. Mungkin ini yang menyebabkan usia menjadi salah satu faktor risiko terjadinya aterosklerosis (Richter *et al.*, 2003).

2.3 Antosianin

Antosianin adalah kelompok flavonoid yang berlimpah dan banyak dikonsumsi masyarakat. Antosianin ini hadir dengan berbagai macam warna dari merah terang hingga biru gelap yang terdapat pada berbagai buah - buahan dan sayur - sayuran. Konsumsi antosianin diperkirakan lebih tinggi 9 kali lipat dibandingkan jenis flavanoid yang lain. Dewasa ini antosianin telah dikembangkan sebagai bahan pewarna buatan yang alami dalam industri makanan dan dijadikan alat promosi kesehatan. Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa kenaikan konsumsi antosianin akan menurunkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskuler, yang mana merupakan penyebab kematian tertinggi pada pria dan wanita (Wallace, 2011).

Antosianin adalah hasil glikosilasi dari polihidroksi dan polimetoksi turunan dari garam flavilium dan merupakan keluarga flavanoid, yang memiliki karakteristik C3 - C6 - C3 struktur karbon. Tumbuhan biasanya menghasilkan antosianin sebagai mekanisme perlindungan terhadap faktor stres lingkungan, termasuk sinar ultraviolet, temperatur dingin dan kekeringan (Wallace, 2011).

Antosianin berada di alam terutama dalam bentuk heteroside. Bentuk aglikon dari antosianin, yang disebut antosianidin, secara struktural didasarkan pada flavilium atau 2-phenylbenzopyrilium kation, dengan kelompok hidroksil dan metoksil hadir pada posisi yang berbeda dari dasar struktur. Tergantung pada jumlah dan posisi gugus hidroksil dan metoksil sebagai pengganti, enam dari antosianin yang biasanya ditemukan pada buah - buahan dan sayur - sayuran, yaitu : pelargonidin, cyanidin, delphinidin, petunidin, peonidin dan malvidin (Pasqual-Teresa, 2010).

Konsumsi antosianin per hari cukup tinggi (sekitar 180 – 215 mg/d) jika dibandingkan dengan konsumsi flavanoid yang lain seperti genistein dan quercetin (sekitar 20 – 25 mg/d). Beberapa studi mengatakan bahwa antosianin diabsorpsi dengan cepat pada usus tikus. Antosianin berada dalam sirkulasi dan urin dalam bentuk utuh, methyl, turunan glukuronat dan/atau berbentuk *sulfoconjugated*. Antosianin akan mencapai kadar puncak antara 1 – 3 jam setelah dikonsumsi dan bergantung pada individu serta makanan. Variasi dari mikroflora usus manusia juga memainkan peran penting dalam absorpsi antosianin. Mikroflora yang hadir dalam saluran pencernaan mungkin memetabolisme antosianin, dan menghasilkan produk sisa yang berlebih (Wallace, 2011).

Banyak penelitian laboratorium yang menyatakan bahwa antosianin menghasilkan berbagai mekanisme yang berperan untuk mempertahankan kesehatan sistem vaskular. Penelitian Iowa Women's Health Study pada wanita post menopause melaporkan bahwa rata – rata konsumsi 0,2 mg/d antosianin dari strawberry dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler. Pada studi lainnya juga mendukung efek menguntungkan dari antosianin pada *nitrit oxide* (NO), inflamasi, dan disfungsi endotel. Ketiga hal inilah yang memainkan peran penting pada penyakit kardiovaskuler. Peran antosianin ini diduga kuat berkaitan dengan perlindungan terhadap stress oksidatif dan antiinflamasi (Wallace, 2011).

Antosianin juga dapat memberi perlindungan dari pembelahan DNA, penghambatan enzim, peningkatan produksi sitokin, antiinflamasi, peroksida lipid, menurunkan permeabilitas kapiler dan kerapuhan, serta memperkuat membran. Pada babi yang diberi makan antosianin dalam jangka yang panjang telah dibuktikan bahwa antosianin menumpuk di jaringan babi dalam waktu yang

lama dan memiliki waktu tinggal lebih lama di jaringan daripada di darah. Tetapi masih belum diketahui apakah antosianin menumpuk pada jaringan jantung atau pembuluh darah. Namun, data dari penelitian pada hewan telah menunjukkan bahwa antosianin mempengaruhi reaktivasi vaskuler. Intervensi antosianin dosis rendah dengan pasien penyakit kardiovaskuler menunjukkan penurunan yang signifikan pada iskemik, tekanan darah, kadar lipid dan status inflamasi. Pada sebuah penelitian oleh Yodium et al, antosianin diisolasi dari elderberry kemudian dimasukkan ke dalam plasma dan sitosol sel endotel in vitro untuk langsung memeriksa peran mereka. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa antosianin bisa langsung dimasukkan ke dalam sel endotel dan menghasilkan perlindungan stres oksidatif yang signifikan (Wallace, 2011).

Monocyte chemotactic protein 1 (MCP - 1) adalah kemokin yang dikeluarkan oleh makrofag dan sel endotel yang produksinya diregulasi oleh inflamasi akut dan kronik. MCP-1 inilah yang dikenal untuk memperantari sinyal dari makrofag ke tempat inflamasi dan terlibat langsung dalam pengembangan aterosklerosis. Antosianin dapat melindungi terhadap TNF- α yang menginduksi sekresi MCP-1 pada sel endotel. Hal ini dibuktikan dalam penelitian pada tikus yang diberikan makanan beku blueberry dengan diet tinggi lemak menunjukkan penurunan yang signifikan dalam molekul proinflamasi seperti TNF- α , MCP-1, dan IL-10. Hasil ini tidak ditunjukkan pada tikus yang diberi diet rendah lemak karena kadar MCP-1 yang dilepaskan oleh sel adiposit pada tikus obesitas lebih besar dibanding yang tidak obesitas (Wallace, 2011).

Pada beberapa penelitian, supresi proinflamasi kemokin, faktor pertumbuhan dan molekul adesi berkaitan dengan inhibisi dari aktivasi NF- κ B. NF- κ B adalah faktor transkripsi yang sensitif terhadap oksidasi yang mengontrol

ekspresi gen yang terlibat dalam respon inflamasi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa terjadi penghambatan mediasi NF-kB setelah diberikan antosianin. Selain itu, antosianin juga memodulasi molekul adhesi seperti VCAM-1, ICAM-1 dan VEGF, untuk mengurangi ekspresi mereka selama proses inflamasi. Antosianin juga melindungi sel endotel dari produksi molekul adhesi oleh platelet yang teraktivasi (Wallace, 2011).

Namun tidak semua penelitian melaporkan efek yang signifikan dari antosianin terhadap aterosklerosis seperti yang dilakukan Nielsen dkk. Pada penelitian ini, Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits yang diberi makan antosianin murni dari blackcurrant dan jus blackcurrant menunjukkan antosianin meningkatkan konsentrasi LDL dan kolesterol plasma dan hanya menurunkan VLDL dengan signifikan (Nielsen et al, 2005).

2.4 Ubi Jalar (*Ipomoea batatas L.*) Varietas Ungu sebagai Sumber Antosianin Alami

Ubi jalar atau ketela rambat atau "sweet potato" diduga berasal dari benua Amerika. Ubi jalar sudah menyebar ke seluruh dunia, terutama negara – negara beriklim tropis. Penyebarannya di kawasan Asia terutama Filipina, Jepang dan Indonesia diduga di bawa oleh orang – orang Spanyol pada abad ke-16 (Rukmana, 1997).

Ubi jalar sebagai salah satu komoditas pertanian penghasil karbohidrat sudah tidak disangsikan lagi bagi masyarakat kita. bahkan, ubi jalar memiliki peran yang penting sebagai cadangan pangan disaat produksi padi dan jagung tidak mencukupi lagi. di daerah pedesaan yang sangat miskin, ubi jalar dapat dijadikan bahan pangan alternatif untuk menggantikan beras dan jagung. Bahkan di beberapa daerah di Indonesia, misalnya Irian Jaya dan Maluku, ubi jalar

merupakan bahan makanan pokok dan pengganti kentang (Juanda dan Cahyono, 2000).

Ubi jalar adalah tanaman yang tumbuh baik di daerah beriklim panas dan lembab, dengan suhu optimum 27°C dengan lama penyinaran 11-12 jam per hari. Tanaman ini dapat tumbuh sampai ketinggian 1.000 meter dari permukaan laut. Ubi jalar tidak membutuhkan tanah subur untuk media tumbuhnya (Yudinono, 2011).

Sistematika (taksonomi) tumbuhan, tanaman ubi jalar diklasifikasikan sebagai berikut (Rukmana, 1997):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Convolvulales
Famili	: Convolvulaceae
Genus	: <i>Ipomoea</i>
Spesies	: <i>Ipomoea batatas</i>

Ubi jalar merupakan sumber karbohidrat dan sumber kalori (energi) yang cukup tinggi, serta sumber mineral dan vitamin, sehingga cukup baik untuk memenuhi gizi dan kesehatan masyarakat. vitamin yang terkandung dalam ubi jalar antara lain vitamin A, B1, B2 dan C. Sedangkan mineral yang terkandung dalam ubi jalar antara lain zat besi, fosfor, kalsium dan natrium. Kandungan gizi lainnya antara lain protein, lemak, serat kasar, kalori, dan abu (Juanda dan Cahyono, 2000).

Tabel 2.1 Kandungan Gizi Ubi Jalar Setiap 100 gram Bahan yang Dapat Dimakan

Jenis Zat	Jumlah Kandungan
Air	70 g
Serat kasar	0,3 g
Kalori	113 kal.
Protein	2,3 g
Fe (Zat besi)	1,0 mg
Na (Natrium)	5 mg
Ca (Zat kalsium)	46 mg
P (fosfor)	49 mg
Vitamin A	7100 lu
Vitamin B1	0,08 mg
Vitamin B2	0,05 mg
Niacin	0,9 mg
Vitamin C	20 mg
Abu	1,2 g
Lemak	0,7 g
Karbohidrat	27,9 g
Gula	2-6,7 g
Amilosa	9,8-26 g

(Juanda dan Cahyono, 2000)

Menurut Woolfe, kulit ubi maupun dagingnya mengandung pigmen karotenoid dan antosianin yang menentukan warnanya. Kombinasi dan intensitas yang berbeda-beda dari keduanya menghasilkan warna putih, kuning, oranye, atau ungu pada kulit dan daging ubi (Woolfe, 1992).

Ubi jalar ungu merupakan salah satu jenis ubi jalar yang banyak ditemui di Indonesia, selain yang berwarna putih, kuning dan merah. Ubi jalar ungu ini memiliki antosianin yang bisa digunakan sebagai antioksidan (Woolfe, 1992). Berdasarkan hasil penelitian dari Fakultas Pertanian Unud di Bali ditemukan tumbuhan ubi jalar ungu yang umbinya mengandung antosianin cukup tinggi yaitu berkisar antara 110 mg- 210 mg/100 gram. Dari sini dapat diasumsikan bahwa pemberian ekstrak ubi jalar ungu dapat melindungi sel dari pengaruh

buruk radikal bebas. Penelitian mengenai efek antioksidan dari ekstrak ubi jalar ungu pada darah telah terbukti, sedangkan efek antioksidan terhadap organ belum ada (Jawi, 2008).

Pada penelitian yang dilakukan Kano *et al.* untuk mengevaluasi aktivitas antioksidan antosianin dari ekstrak ubi jalar ungu kultivar Ayumurasaki didapatkan dua komponen antosianin, yaitu cyanidin dan peonidin yang terdeteksi dalam plasma melindungi LDL dari oksidasi pada konsentrasi fisiologis. Cara pemberian antosianin yaitu dengan penyuntikkan ke tikus dan pemberian dalam bentuk minuman ke relawan. Hasil ini menunjukkan bahwa antosianin dari umbi ubi jalar ungu memiliki aktivitas antioksidan secara *in vivo* maupun *in vitro* (Kano *et al.*, 2005).

2.5 Diet Normal dan Diet Tinggi Lemak Tikus

Penelitian ini menggunakan komposisi pakan standar sesuai AIN-93G (Reeves, 1997). Modifikasi diet AIN-93G menjadi tinggi lemak telah dikerjakan sebelumnya untuk dapat meningkatkan derajat obesitas pada tikus Wistar (Handayani, 2012). Pada penelitian ini modifikasi dilakukan dengan menambahkan kolesterol dan asam kolat sebagai pemicu terjadinya hiperkolesterolemia pada tikus.

Tabel 2.2 Komposisi Diet Normal AIN-93G untuk 1 kg

	Receipt 1 kg (g)	Total Weight (g)	% Weight	Energy (Kcal)	% Energy
Carbohydrate (g)					
Cornstarch	615				
Sucrose	85				
Total HCO		700	61	2800	70
Fat (g)					
Copha					
Lard					
Sunflower oil	45				
Total fat		45	4	405	10
Protein (g)					
Gelatine	65				
Methionine					
Casein (+ L Cystein 3 g)	90				
Total Protein		155	13	667	17
Others (g)					
Bran	51			107	3
Minerals	35				
Vitamins	14				
Water (ml)	150				
Total Others		250	22		
Total	1150	1150	100	3979	100
Energy Density				3.46	

(Handayani, 2009)

Tabel 2.3 Komposisi Diet Tinggi Lemak AIN-93G untuk 1 kg

Ingredients	G	G	Energy	% kcal
Carbohydrate				
Cornstarch	220			
Sucrose	183			
Total HCO		404	1695	34
Fat				
Copha + lard boiled	220			
Sunflower oil	52			
Total Fat		273	2562	50
Protein				
Gelatin	52			
Casein	134			
Total Protein		187	802	16
Others				
Bran	53			
Minerals	70			
Vitamins	14			
Total Others		131		
Total	1000	994	5059	100
Energy Densit (Kcal/g)	1000		5.1	

(Handayani, 2009)

Pada penelitian ini dilakukan modifikasi diet untuk memicu terjadinya aterosklerosis dengan komposisi bahan sebagai berikut:

Tabel 2.4 Komposisi Diet Normal AIN-93 Modifikasi untuk 1 kg

Bahan	Takaran
Tepung Jagung	615 gram
Gula Pasir	85 gram
Soybean Oil	45 gram
Gelatin	65 gram
Kasein	90 gram
CMC	51 gram
Vitamin dan Mineral	5 butir
Air	500 ml
Pewarna	20 tetes
Esens keju	1 sdm
Komposisi Zat Gizi / g Pakan	
Energy (Kcal)	4.34
Karbohidrat (% Total Energy)	71
Protein (% Total Energy)	16
Lemak (% Total Energy)	10
Serat (%Total Energy)	3

Tabel 2.5 Komposisi Diet Tinggi Lemak AIN-93 Modifikasi untuk 1 kg

Bahan	Takaran
Tepung Jagung	220 gram
Gula Pasir	183 gram
Soybean Oil	52 gram
Gelatin	52 gram
Kasein	134 gram
CMC	53 gram
Vitamin dan Mineral	10 butir
Corvet	75 gram
Margarin	75 gram
Pig Oil	75 gram
Asam Kolat	2 gram
Kuning Telur	10 gram
Air	150 ml
Pewarna	20 tetes
Esens keju	1 sdm
Komposisi Zat Gizi / g Pakan	
Energy (Kcal)	5.64
Karbohidrat (% Total Energy)	32
Protein (% Total Energy)	16
Lemak (% Total Energy)	50
Serat (% Total Energy)	2