

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

2.1.1 Definisi

Aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani, “*athero*” yang berarti bubur, sesuai dengan wilayah inti nekrotik di dasar plak aterosklerosis, dan “*sclerosis*” yang berarti pengerasan (Ladich *et al*, 2012). Aterosklerosis merupakan suatu keadaan dimana terjadinya penebalan dan juga kekakuan dari pembuluh darah yang disebabkan oleh adanya *plaque* yang dapat berasal dari akumulasi kolesterol, sel inflamasi, dan juga deposite kalsium (Moll, 2008).

2.1.2 Etiologi dan Faktor Resiko

Penyebab dasar terbentuknya aterosklerosis adalah multifaktorial yang berkaitan, namun yang paling utama yakni peningkatan lipoprotein densitas rendah (LDL) dalam darah. Meskipun pada beberapa individu didapatkan kadarnya normal, plak aterosklerosis masih dapat tetap terbentuk (Burhan *et al*, 2012). Faktor resiko aterosklerosis dapat terbagi menjadi dua, yaitu faktor resiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi termasuk usia tua dan jenis kelamin. Semakin tingginya usia, semakin besar pula resiko mengalami aterosklerosis. Sedangkan menurut jenis kelamin, didapatkan data bahwa laki-laki memiliki resiko terkena aterosklerosis lebih besar dibandingkan wanita. Faktor resiko lainnya yang dapat dimodifikasi adalah diet tinggi lemak, hipertensi, diabetes melitus, merokok, serta beberapa faktor lainnya seperti obesitas, stress, dan kurangnya aktivitas

tubuh. Semakin banyak faktor resiko yang dimiliki seseorang, maka semakin besar pula resiko untuk terjadinya aterosklerosis (Putra, 2009).

2.1.3 Patogenesis

2.1.3.1 Lipid

Lipid atau lebih dikenal dengan lemak adalah suatu zat yang kaya akan energi dan berfungsi sebagai sumber energi utama pada proses metabolisme tubuh. Lipid yang berada di dalam tubuh dapat berasal dari dua sumber, yakni lipid yang bersumber dari makanan dan juga lipid yang bersumber dari hasil metabolisme hati. Lipid hasil metabolisme hati umumnya akan disimpan di dalam sel-sel lemak tubuh sebagai cadangan energi tubuh (Murray, 2002 dalam Misitahari, 2011).

Lipid dalam plasma memiliki sifat sukar larut didalam air. Pengangkutannya lipid dalam tubuh berbentuk kompleks dengan berikatan bersama protein yang disebut lipoprotein. Lipoprotein tersusun atas dua bagian, yakni bagian inti yang bersifat sukar larut (non-polar) dan bagian yang mudah larut (polar). Pada bagian non-polar terdiri dari ester, kolesterol, dan juga trigliserida. Sedangkan pada bagian polar terdiri dari protein, fosfolipid, dan kolesterol bebas (Missitahari, 2011).

Lipid di dalam tubuh akan disimpan di dalam dua jaringan, yaitu jaringan adiposa dan juga hati. Jaringan adiposa memiliki fungsi utama sebagai tempat penyimpanan trigliserida sampai diperlukan untuk membentuk energi bagi tubuh. Sel lemak (adiposit) yang berada pada jaringan adiposa merupakan hasil modifikasi fibrosa. Adiposit berfungsi juga sebagai penyimpanan trigliserida dengan jumlah yang besar sebesar 80 hingga 95 persen. Selain itu, adiposit

memiliki fungsi lain dengan berperan sebagai kelenjar endokrin yang akan mensekresikan berbagai sitokin dan neuropeptida untuk metabolisme (Murray, 2002 dalam Misitahari, 2011).

Dalam tubuh, lipid terutama ditransportkan dalam bentuk asam lemak bebas. Keadaan ini didapatkan dengan hidrolisis trigliserida kembali menjadi asam lemak dan gliserol. Saat setelah penyerapan, setelah semua kilomikron dikeluarkan dari darah, lebih dari sekitar 95% seluruh lipid dalam plasma berada dalam bentuk lipoprotein. Lipoprotein ini merupakan partikel kecil dari kilomikron, tetapi memiliki komposisi kualitatif yang sama, mengandung trigliserida, kolesterol, fosfolipid, dan protein. Klasifikasi lipoprotein didasarkan pada densitas yang menggambarkan ukuran partikelnya. Semakin besar rasio lipid/protein, maka semakin besar ukurannya dan semakin rendah densitasnya. Terdapat lima kelas utama lipoprotein, yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL) (Goldberg, 2008 dalam Misitahari, 2011).

Terdapat 2 jalur pengangkutan lipoprotein, yaitu :

1. Sistem eksogen yang berasal dari makanan. Jalur ini mengangkut lipid yang berasal dari hasil pencernaan makanan (diet). Lipid-lipid ini dapat berupa trigliserida, fosfolipid, kolesterol bebas yang diangkut dalam partikel lipoprotein khusus yang disebut dengan kilomikron, dan selanjutnya akan dikeluarkan oleh sel epitel mukosa ke duktus lacteal usus halus. Dalam sirkulasi, kilomikron yang kaya akan trigliserida akan berinteraksi dengan enzim lipoprotein lipase yang akan menghidrolisis sebagian besar trigliserida pada kilomikron untuk menjadi asam lemak dan gliserol. Selanjutnya asam lemak akan digunakan oleh jaringan-

jaringan di dalam tubuh. Sedangkan partikel sisa kilomikron yang telah kehilangan trigliserida akan kembali ke sirkulasi dan menuju hati (Missitahari, 2011).

2. Sistem endogen yang berasal dari hasil metabolisme hati. Pada jalur ini, lipid yang diangkut dari hepar akan didistribusikan ke jaringan tubuh melalui sirkulasi darah. Lipid ini bersama lipoprotein dimodifikasi menjadi *very low density lipoprotein* (VLDL) di hati dan kemudian di sekresikan ke sirkulasi darah. Sebagian besar VLDL jaringan tubuh selanjutnya akan bereaksi dengan enzim lipoprotein lipase untuk menghidrolisis trigliserida di dalam inti dan dikonversikan menjadi *intermediate density lipoprotein* (IDL). Sebagian besar IDL selanjutnya akan terhidrolisis membentuk *low density lipoprotein* (LDL) yang merupakan jenis lipoprotein kaya kolesterol dan berperan dalam pengangkutan kolesterol ke jaringan. Sebagian besar LDL akan diambil oleh hepar, sedangkan sisanya akan dilepaskan ke jaringan tubuh lainnya (Missitahari, 2011).

2.1.3.2 Dislipidemia

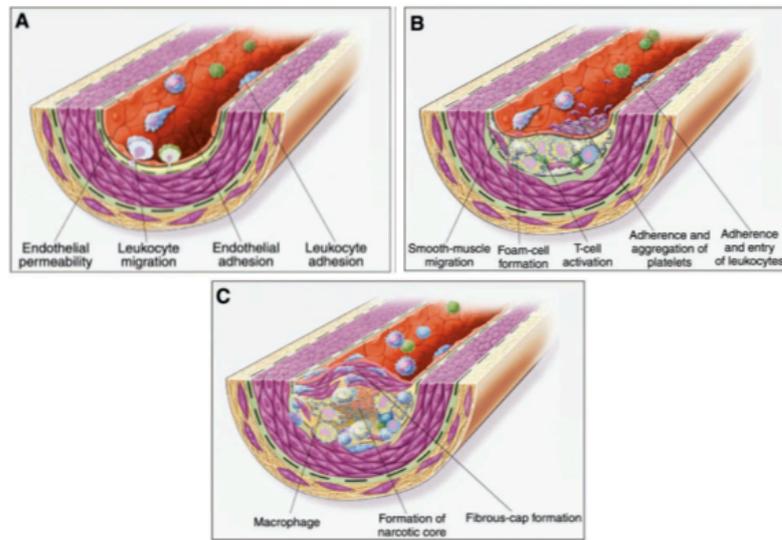
Dislipidemia merupakan suatu keadaan abnormal dari metabolisme lipoprotein, biasanya berhubungan dengan keadaan overproduksi maupun kekurangan produksi dari lipoprotein. Dislipidemia juga sering dikatakan sebagai hiperlipidemia yang merupakan keadaan dari peningkatan lipid serum sebagai faktor resiko dari penyakit kardiovaskular. Hal ini disebabkan pada keadaan dislipidemia juga terdapat kolesterol yang berperan pada aterosklerosis. Sehingga pembeda dari keadaan hiperkolesterolemia dan dislipidemia adalah

hyperkolesterolemia yang didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan peningkatan kadar kolesterol serum. (Missitahari, 2011; Rastini, 2010)

Penyebab dislipiemia dapat berupa genetik (primer) maupun akibat dari gaya hidup tidak sehat, seperti diet tinggi lemak dan kurangnya aktivitas fisik. Penyebab lainnya yang dapat memicu terjadinya dislipidemia adalah diabetes melitus, konsumsi alkohol, *chronic kidney disease*, hingga pada penggunaan obat-obatan (Goldberg, 2008 *dalam* Misitahari, 2011).

2.1.3.3 Injuri Endotel

Aterogenesis dimulai saat terjadinya jejas pada endotel (injuri endotel) akibat dari berbagai faktor resiko dengan berbagai intensitas. Secara normal, LDL dapat masuk dan keluar dinding arteri melalui endotel. Masuknya lipoprotein ke lapisan dalam dinding pembuluh darah akibat dari jejas endotel meningkat seiring dengan tingginya jumlah lipoprotein dalam plasma (hyperlipidemia), ukuran lipoprotein dan tekanan darah (hypertensi) (Maliya, 2006; Rastini *et al*, 2010). Jejas endotel ini selanjutnya akan menyebabkan peningkatan permeabel endotel sehingga memudahkan LDL infiltrasi hingga ke lapisan tunika intima dan mengalami modifikasi menjadi ox-LDL. Akibat dari injuri endotel dan penumpukkan LDL di daerah tunika intima akan merangsang terjadinya inflamasi dengan ditandai oleh sekresinya sitokin-sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , sehingga akan semakin memperburuk perkembangan aterosklerosis.



Gamb

ar 2.1 Injuri endotel. (A) Cedera atau disfungsi endotel, mengakibatkan peningkatan permeabilitas endotel dan deposisi LDL di ruang subendotel. (B) Respon inflamasi akibat jejas endotel. (C) Aterosklerosis tingkat lanjut, dicirikan oleh akumulasi makrofag berkelanjutan (Stocker dan Keaney, 2004)

2.1.3.4 Inflamasi

Inflamasi adalah suatu keadaan usaha tubuh untuk menginaktivasi/merusak organisme yang menyerang jaringan, menghilangkan zat iritan, dan mengatur derajat perbaikan jaringan (Susilowati, 2011). Kerusakan jaringan ini dapat disebabkan oleh faktor endogen (misalnya nekrosis jaringan) dan faktor eksogen (misalnya kontak dengan bahan asing atau infeksi). Respon inflamasi merupakan sistem kekebalan *innate* (didapat sejak lahir) dan juga *acquired* (kekebalanyang didapat) (Mayer, 2006).

Inflamasi pada umumnya merupakan suatu respon terhadap jejas pada jaringan hidup yang memiliki vaskularisasi. Respon radang ini diikuti oleh proses yang sangat penting, yaitu reaksi pada endotel. Endotel merupakan bagian penting pembuluh darah yang berperan dalam proses aterosklerosis. Endotel menjadi target utama dari mekanisme injuri baik secara mekanis maupun kimiawi akibat faktor dislipidemia. Kolesterol LDL terutama yang telah mengalami

oksidasi sangat potensial untuk merusak endotel (Robbin dan Cotran, 2007; Kontush dan Chapman, 2006).

Meski fungsi dasar inflamasi adalah bersifat protektif, namun inflamasi dapat pula memberikan efek yang berbahaya. Inflamasi dapat menyebabkan reaksi hypersensitivitas yang dapat berakibat pada kematian dan juga kerusakan organ tubuh yang progresif akibat inflamasi kronik dan fibrosis yang terjadi kemudian (Missitahari, 2011). Umumnya inflamasi ditandai oleh adanya hal hal berikut : (Mayer, 2006).

1. Adanya dua komponen utama, yaitu dinding vaskular dan respon dari sel radang.
2. Efek yang dimediasi oleh protein plasma yang beredar dari faktor-faktor yang diproduksi setempat oleh dinding pembuluh darah atau sel-sel radang.
3. Terminasi (berakhirnya respon inflamasi) baru terjadi ketika agen penyebab dapat dihilangkan beserta mediator hasil sekresi tidak didapatkan lagi.

Pengaturan respon inflamasi diperankan antara efek dari pro-inflamasi dan anti inflamasi yang dimediasi oleh sejumlah sitokin. Sitokin merupakan proteinsoluble dengan berat molekul yang rendah serta diproduksi saat terjadinya respon terhadap antigen dan bertindak sebagai mediator untuk mengatur sistem imunitas baik alamiah maupun adaptif. Sitokin merupakan messenger kimiawi dan termasuk diantaranya adalah tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL), interferon, kemokin, dan faktor pertumbuhan. Peran dari sitokin sangat kompleks, satu sitokin dapat bertindak pada beberapa tipe sel yang berbeda (*pleiotropic*), sitokin yang sama dapat mengatur sejumlah fungsi yang

berbeda (*multifunctional*), dan sejumlah sitokin berbeda dapat memiliki fungsi yang sama (*redundant*) (Missitahari, 2011).

Pada umumnya, sitokin-sitokin digolongkan menjadi (hartanto, 2009 dalam Misitahari, 2011) :

1. Sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- α , IL-1, IFN- α , IL-12, IL-18, dan *granulocyte maghrophage colony stimulating factor* (GM-CSF).
2. Sitokin anti-inflamasi, seperti IL-4, IL-10, IL-13, IFN- α , dan *transforming growth factor- β* (TGF- β).

2.1.3.5 Nuclear Factor kappa Beta (NF-kB)

NF-kB merupakan salah satu protein faktor transkripsi penting dalam meregulasi ekspresi gen yang terkait dengan fungsi-fungsi biologis, seperti respon imun dan inflamasi, pertumbuhan dan proliferasi sel, serta pertahanan sel terhadap stress (sinar UV, radiasi, oksidan, dll). Aktivasi NF-kB pada respon inflamasi adalah dengan meregulasi gen hingga memicu sekresi dari TNF- α yang akan berakibat pada progresivitas pembentukan plak pada dinding endotel. NF-kB merupakan dimer yang dapat berupa heterodimer maupun homodimer, yang terbentuk diantara lima jenis protein, yaitu p50, p52, p65 (Rel-A), Rel-B, dan Rel-C.

Jalur NF-kB dibagi menjadi dua jenis jalur utama, yaitu jalur klasik (*canonical*), dan jalur alternatif (*non-canonical*). Pada jalur klasik, sub unit utama yang berperan adalah Rel-A yang membentuk dimer dengan p50 maupun p52. Jalur ini diaktivasi dengan cepat dan merupakan respon akut. Lain halnya dengan jalur alternatif yang melibatkan peran utama dari Rel-B dan p52. Aktivasi jalur alternatif ini memerlukan waktu yang cukup lama dikarenakan p52

yang tersedia dalam bentuk prekursorinya (p100), sehingga memerlukan waktu lebih guna proses transformasi dari p100 menjadi p52 (*Cancer Chemoprevention Research Center*, 2009).

Pada perkembangan aterosklerosis, jalur NF-kB dapat teraktivasi akibat dari terbentuknya ox-LDL. NF-kB yang aktif dapat menginduksi terbentuknya protein pada sistem imun seperti protein sitokin (TNF- α , IL-1), dan molekul adhesi (VCAM-1 dan ICAM-1) (Rastini, 2010). Keadaan ini dapat meningkatkan progresifitas aterosklerosis sehingga mengakibatkan pembuntuan arteri koroner (Middleton *et all*, 2000),

2.1.3.6 *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α)

TNF- α awalnya ditemukan pada tumor tertentu yang mengalami perdarahan yang disebabkan oleh adanya nekrosis jaringan. TNF- α terutama dihasilkan oleh sel makrofag dan sel-sel jenis lain dengan berbagai aktivitas biologi pada sel-sel sasaran yang termasuk sistem imun maupun bukan. Sejumlah jenis sel baru dapat menghasilkan TNF setelah mendapatkan rangsangan yang cocok, misal dari limfosit dan sel NK.

Sumber TNF- α plasma pada keadaan aterosklerosis belum jelas, dapat berasal dari makrofag maupun sel lainnya seperti endotel dan sel lemak (Sukhanov *et al*, 2007 dalam Misitahari, 2011). Terdapat dua bentuk dari TNF, yaitu TNF- α dan TNF- β . TNF- α diproduksi oleh berbagai jenis sel termasuk makrofag, sel T, sel B, serta sel NK. Sedangkan TNF- β disekresikan oleh sel T dan sel T teraktivasi. TNF- α dapat dihasilkan oleh makrofag akibat adanya suatu stressor ataupun infeksi. Pada saat ini, beberapa studi melaporkan bahwa akan terjadi peningkatan produksi TNF- α pada beberapa penyakit atau stressor.

Selain itu, ditemukan pula bahwa TNF- α merupakan salah satu mediator penting pada proses hiperkolesterolemia pemicu aterosklerosis (Missitahari, 2011).

2.1.3.7 *Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)*

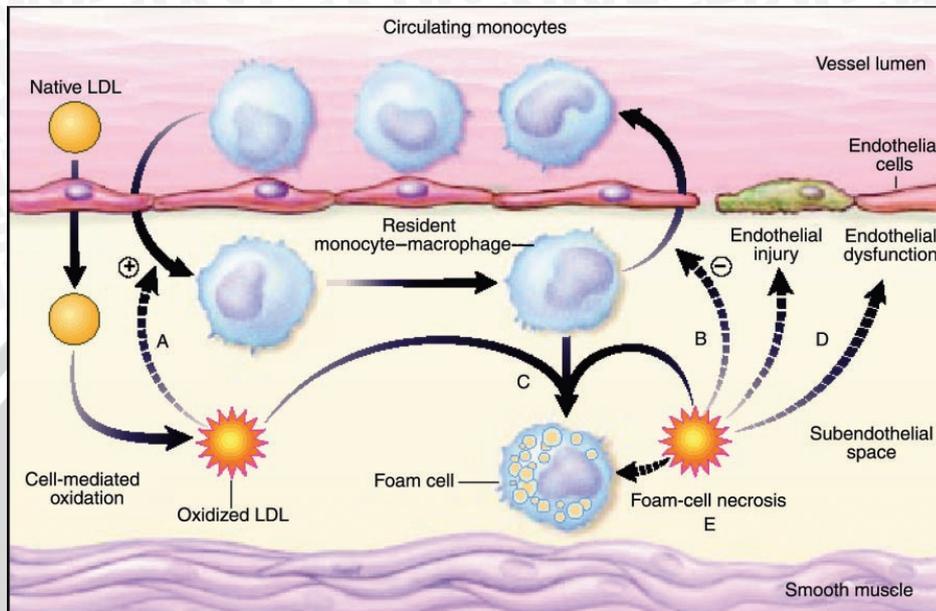
VCAM-1 merupakan bagian dari keluarga imunoglobulin, diekspresikan terutama pada sel-sel endotel yang memfasilitasi terjadinya adhesi leukosit. Peningkatan VCAM-1 telah terbukti menjadi peran penting dalam inflamasi pada kasus aterosklerosis (Singh *et al*, 2005). Pada aterosklerosis, efek biologi TNF- α dapat meningkatkan ekspresi dari molekul adhesi pada permukaan endotel pembuluh darah (VCAM-1) (Ganda, 2010). Sehingga peningkatan VCAM-1 dapat meningkatkan progresifitas pembentukan *foem sel* pada kasus aterosklerosis. Pembentukan *foem sel* akan berakibat menyempitnya lumen pembuluh darah, sehingga terjadi gangguan sirkulasi darah dan dapat menimbulkan adanya keluhan.

2.1.3.7 Hubungan Dislipidemia, Inflamasi, TNF- α , dan VCAM-1 pada Aterosklerosis

Inflamasi merupakan respon terhadap jejas pada jaringan hidup yang memiliki vaskularisasi. Respon ini dapat ditimbulkan oleh adanya jaringan yang mengalami nekrosis dinding vaskuler dan respon sel radang (Robbin dan Cotran, 2007). Respon radang ini selanjutnya akan diikuti oleh terlibatnya endotel. Endotel merupakan bagian terpenting pada pembuluh darah yang berperan dalam proses terjadinya aterosklerosis. Endotel menjadi target utama dari injuri mekanisme dan kimiawi akibat terjadinya dislipidemia.

Dislipidemia memiliki peranan penting pada terjadinya kerusakan sel-sel endotel. Selanjutnya endotel akan semakin permeabel terhadap lipoprotein, sehingga LDL akan penetrasi ke dinding vascular dan masuk menuju tunika intima. LDL yang terdapat pada daerah tunika intima selanjutnya akan mengalami proses oksidasi menjadi ox-LDL. Ox-LDL menyebabkan sel-sel dinding arteri mengekspresikan gen-gen dimana protein ini bertanggungjawab dalam peristiwa seluler pada pembentukan lapisan lemak, perlekatan monosit, migrasi monosit oleh MCP-1 (*Monocyte chemotactic protein*), dan diferensiasi monosit oleh MCSF (*Macrophage-coloni stimulating factor*) (Sargowo, 2005). Selain itu, Ox-LDL juga bertanggungjawab terhadap aktivasi NF- κ B yang akan menginduksi sekresi dari sitokin pro-inflamasi TNF- α serta molekul adhesi seperti VCAM-1 (Rastini, 2010). Ox-LDL pada lapisan tunika intima menginduksi endotel untuk mensintesis MCP-1 dan molekul adhesif VCAM-1 serta P-selektin. Hal ini akan menarik monosit ke permukaan endotel dan berikatan dengan reseptor yang terdapat pada monosit (P-selectin-PSGL 1, VCAM-1- α 4 β 1) dan bermigrasi ke dalam lapisan tunika intima dan akan berdiferensiasi oleh MCSF menjadi makrofag. Makrofag akan memfagositosis ox-LDL melalui reseptor LDL *scavenger* sehingga makrofag akan penuh dengan ox-LDL. Akumulasi LDL pada makrofag akan membentuk terjadinya foam cell atau sel busa yang menginisiasi aterosklerosis (Misitahari, 2011; Libby *et al*, 2002; Sargowo, 2010; Medscape, 2011). Foam cell yang telah terbentuk akan mensekresikan sitokin TNF- α yang akan semakin meningkatkan terjadinya aterosklerosis. Tingginya TNF- α akan menginduksi aktivasi dari jalur NF- κ B, yang berfungsi kembali menginduksi peningkatan dari TNF- α (Hartanto, 2009 dalam Misitahari, 2011). Selain itu, peningkatan dari TNF- α juga akan meningkatkan aktivasi dari VCAM-1 yang

akan semakin mengekspresikan molekul-molekul adesi dan perekrutan monosit dalam perkembangan aterosklerosis (Missitahari, 2011).



Gambar 2.2 Patogenesis aterosklerosis (Stocker dan Keaney, 2004).

2.1.4 Pathofisiologi

Proses aterosklerosis dimulai ketika kolesterol berlemak tertimbun pada daerah tunika intima arteri. Adanya gangguan hemodinamik yang berkepanjangan seperti hiperlipidemia akan membuat sel endotel pembuluh darah mengalami cedera (disfungsi endotel). Disfungsi endotel mengakibatkan lapisan lemak mulai terakumulasi pada daerah tunika intima dan membentuk suatu plak fibrosa. Plak fibrosis dan akumulasi lemak yang terus berkembang secara progresif menyebabkan lumen pembuluh darah arteri makin menyempit dan menghambat aliran darah. Selain menghambat aliran darah, penyempitan lumen pembuluh darah juga menyebabkan terjadinya gangguan pada absorpsi nutrisi ke jaringan dan pendistribusinya. Pada tahap lanjut, plak akan terus

berkembang hingga terjadi proses kalsifikasi yang mudah ruptur. Bila plak ruptur, maka febris lipid akan terlepas dan ikut ke sirkulasi darah. Debris lipid yang terlepas ini disebut sebagai emboli. Emboli akan ikut bersama sirkulasi darah dan dapat secara tiba-tiba menyumbat arteri dan kapiler di daerah distal. Penyumbatan ini akan mengganggu pendistribusian suplai darah ke jaringan, sehingga dapat mengakibatkan terjadinya iskemik (Kowalak, 2011; Randa, 2011; Putra, 2012).



Gambar 2.3 Perkembangan plak aterosklerosis

2.1.4 Gejala Klinis

Gejala klinis dari aterosklerosis dapat bervariasi tergantung pada organ atau jaringan yang terkena. Bila aterosklerosis terjadi di daerah otak, dapat menyebabkan penyakit serebrovaskular iskemik serebral transient atau TIA dan stroke. Kasus ini juga dapat terjadi pada aorta dan lesi aterosklerosis di ekstremitas. Bila terjadi oklusi atau sumbatan pada arteri perifer, maka akan timbul gejala nyeri saat beraktivitas dan hilang saat istirahat atau nyeri yang terus menerus terjadi pada kasus oklusi yang semakin berat dengan iskemik kronis.

Perubahan warna kulit, seperti menjadi pucat atau sianosis serta pemeriksaan palpasi yang dingin dapat juga terjadi. Akibat dari suplai nutrisi yang terganggu, dapat memberikan tanda-tanda seperti hilangnya rambut, kuku rapuh, kulit kering dan bersisik, atrofi dan ulserasi. Bisa pula terjadi edema bilateral atau unilateral akibat posisi ekstremitas yang terlalu lama menggantung (Putra, 2012).

2.1.5 Komplikasi

Aterosklerosis mengakibatkan oklusi pembuluh dan manifestasi klinis bermacam-macam. Manifestasi aterosklerosis antara lain iskemia dan infark jantung, stroke, hipertensi renovaskular, dan penyakit oklusi tungkai bawah. Manifestasi pada jantung tercatat sebagai manifestasi yang paling banyak terjadi (Robinson *et al*, 2009). Data Dinas Kesehatan Indonesia menunjukkan peningkatan angka kasus penyakit jantung koroner (PJK). Seperti yang disebutkan oleh Rahman (2012), terdapat peningkatan kasus PJK sebesar 0,66% antara tahun 2005 hingga 2006. PJK ini merupakan penyebab kematian terbanyak di Indonesia, yaitu sebesar 1,08 juta jiwa (WHO, 2011). Disusul oleh kasus stroke iskemik akut, di mana terjadi peningkatan sebesar 0,55% antara tahun 2004 hingga 2009. Dilanjutkan oleh kasus penyakit arteri perifer (PAP) yang memiliki prevalensi antara 3,8% hingga 33%. Manifestasi yang bermacam-macam ini diprediksi bisa menyerang 2 dari 3 pria dan 1 dari 2 wanita di atas 40 tahun (Robinson *et al*, 2009). Aterosklerosis diprediksi menjadi penyebab nomor satu morbiditas dan mortalitas pada tahun 2020 jika perubahan pola hidup tidak sehat tetap berlanjut di masyarakat (Rahman, 2012).

2.1.5 Penatalaksanaan yang ada

Hingga saat ini pengobatan aterosklerosis dapat berupa modifikasi dari gaya hidup, pengobatan tradisional dengan menggunakan herbal, penggunaan obat-obatan, hingga pada prosedur pembedahan. Beberapa jenis obat-obatan yang sering digunakan pada pasien aterosklerosis adalah obat penurun kolesterol, anti platelet, antikoagulan, vasodilatasi, dan obat-obat untuk mengontrol faktor resiko (Boudi, 2011).

Jika terjadi sumbatan akut yang mengancam kemampuan jaringan atau organ, dapat dilakukan beberapa pengobatan selanjutnya, seperti (Boudi, 2011) :

1. Angioplasty. Prosedur ini dilakukan dengan cara memasukkan kateter yang panjang dan tipis ke dalam areri yang tersumbat. Kemudian kawat dengan balon yang Kempis dimasukkan melalui kateter ke area yang etrsumbat. Selanjutnya balon akan dikembangkan hingga menekan plak dan melancarkan kembali sirkulasi darah.
2. Embolectomy. Prosedur ini digunakan untuk menangkap emboli dengan menggunakan cateter.
3. Endarterectomi. Merupakan operasi pemindahan plak dari dinding arteri yang tersumbat. Prosedur pengobatan ini dilakukan dengan membuat insisi kemudian memindahkan plak dan menutup arteri.
4. Pembedahan pembuluh darah. Dengan cara bypass dengan mencangkokkan salah satu cabang pembuluh darah dari bagian tubuh yang lain atau pipa yang terbuat dari bahan sintetik. Proses ini sangat sering digunakan untuk meningkatkan aliran darah ke kaki dan juga menghambat perluasan atau kebocoran aneurisma.

5. Trombolitik. Arteri yang telah tersumbat oleh karena gumpalan darah, umumnya akan diberikan obat untuk meluruhkan gumpalan hingga kembali normal.

2.2 Diet Aterogenik

Diet aterogenik adalah diet yang diberikan kepada tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan dengan komposisi pakan ternak, tepung terigu, kolesterol, asam cholat, dan minyak babi. Pemberian ini dimaksudkan untuk membentuk kondisi kelebihan lemak pada tikus, sehingga tercapai kondisi yang mewakili aterosklerosis. Penambahan kolesterol yang diambil dari yolk sac telur bebek bertujuan untuk meningkatkan kadar kolesterol dalam darah. Sedangkan asam cholat adalah asam empedu yang meningkatkan absorp lemak dan kolesterol dari usus. Trigliserida yang berlebihan akan disimpan dalam jaringan adiposa sebagai cadangan energi dan berpotensi untuk meningkatkan kadar LDL melalui mekanisme metabolisme endogen lemak. LDL ini tersusun dari kolesterol yang sangat tinggi sehingga akan berakibat pada terbentuknya inflamasi penyebab plak aterosklerosis (Boer *et al*, 2004)

2.3 Pare (*Momordica charantia*)

2.3.1 Persebaran dan Taksonomi

Taksonomi (Subahara, 2004)

- Divisio : *Spermatophyta*
- Subdivisio : *Angiospermae*
- Class : *Dicotyledonae*
- Ordo : *Cucurbitales*
- Family : *Cucurbitaceae*
- Genus : *Momordica*
- Spesies : *Momordica charantia L.*



Gambar 2.4 Tumbuhan pare yang merambat (Herbalbless.com) dan biji pare (Bombayharbor.com)

Pare merupakan jenis tanaman semak semusim yang tumbuh menjalar atau merambat. Tanaman ini memiliki aroma langu yang khas. Struktur batang pare tidak berkayu serta mudah berambut dan akan hilang setelah tua. Daun pare berbentuk bulat, berbulu, dan berlekuk dengan susunan tulang daun yang menjari. Panjang tangkai daun pare mencapai 7-12 cm. Sedangkan buah pare berbentuk bulat memanjang dengan permukaan berbintil-bintil dan berasa pahit. Bagian dalam buah pare terdapat biji yang berbentuk bulat pipih dan permukaannya tidak rata. Biji ini memiliki kulit yang tebal serta berwarna coklat kekuningan (Subahara, 2004).

Wilayah penyebaran pare sangat luas, tidak hanya di Indonesia tapi juga di negara lain memiliki penyebaran pare yang cukup tinggi. Secara umum, pare banyak tumbuh di daerah tropis, termasuk Indonesia (Evacuasiyany *et al*, 2005).

Pare mengandung beberapa senyawa bioaktif momordisin, karantin, alkaloid, insulin, glikosida, saponin, karoten, resin, fenol, sterol atau terpen, serta vitamin A, B dan C. Bagian-bagian dari tanaman pare memiliki kandungan kimia masing-masing. Daun buah pare memiliki beberapa senyawa bioaktif seperti momordisin, karantina, resin, minyak lemak, flafonoid. Buah pare sendiri terdapat beberapa senyawa lain seperti albuminoid, karbohidrat, serta zat warna. Dan pada biji pare terdapat saponin, alkaloid, triterpenoid, dan asam momordial (Evacuasiy et al, 2005).

Tabel 2.1 Kandungan yang telah diidentifikasi pada tumbuhan pare (Taylor, 2005; Lamanepa, 2005; Kuswoyo, 2009; Popovich et al, 2010)

alkaloids	Charantin	cryptoxanthin	charine
cucurbitins	Cucurbitacins	cucurbitanes	cycloartenols
diosgenin	elaeostearic acids	erythrodiol	galacturonic acids
gentisic acid	goyaglycosides	goyasaponins	guanylate cyclase inhibitors
gypsogenin	hydroxytryptamines	karoundiols	lanosterol
lauric acid	linoleic acid	linolenic acid	momorcharasides
momorcharins	Momordenol	momordicilin	momordicins
momordicinin	momordicosides	momordin	multiflorenol
myristic acid	Nerolidol	oleanolic acid	oleic acid
oxalic acid	Pentadecans	petroselinic acid	ribosome-inactivating
proteins	Acid	rosmarinic	rubixanthin
spinasterol	steroidal glycosides	stigmasta-diols	stigmasterol
taraxerol	Trehalose	trypsin inhibitors	uracil
vacine	v-insulin	verbascoside	vicine
zeatin	zeatin riboside	zeaxanthin	zeinoxanthin
kalium	vitamin C	vitamin E	beta karoten
protein MAP-30	Saponin	flavonoid	polifenol
urease	Antihelminthic	aspartic acid	serine
glutamic acid	Threonine	Alanine	g-amino butyric acid
pipecolic acid	Resin	mucilage	triterpenoid

Saponin, flavonoid, dan polifenol di buah pare diketahui bertindak sebagai antioksidan kuat dan juga sebagai anti inflamasi, sementara lectin menunjukkan aktivitas antilipolitik dan lipogenik. Alkaloid, antihelminitik, urease, saponin,

alkaloid, triterpenoid, dan asam momordial diidentifikasi pada biji pare. Alkaloid di sini merupakan gugus besar dari momordisin, sementara triterpenoid merupakan gugus besar dari glikosida, saponin, resin, dan mucilage (Lamanepa, 2005).

Braca *et al* (2008) telah mengisolasi komponen dalam biji pare, antara lain sesquiterpenes (71.7%), phenylpropanoids (11.0%), dan monoterpenes (7.6%). Dari temuan ini bisa disimpulkan bahwa kandungan dominannya adalah triterpenoid (gugus besar sesquiterpenes dan monoterpenes). Sementara itu, telah diketahui bahwa saponin adalah derivat triterpenoid dengan aktivitas paling besar.

2.3.2 Biji Pare (*Momordica charantia*)

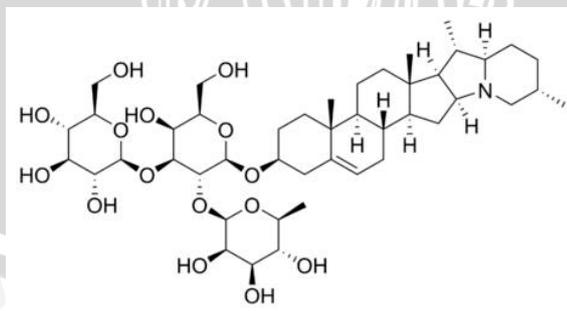
Pare memiliki biji yang sangat banyak, berbentuk bulat, dan berkulit agak tebal. Biji pare (*Momordica charantia*) memiliki lebar sekitar 7 mm dan panjang 13 mm serta memiliki kandungan diantaranya, saponin, alkaloid, triterpenoid, dan asam momordial. Di Indonesia, biji pare telah digunakan sebagai pengobatan tradisional oleh masyarakat untuk obat luka dan juga anti kanker (Kuswoyo, 2009).



Gambar 2.5 Biji pare (*Momordica charantia*) (Alpine-plants-jp.com)

2.3.3 *Saponin sebagai Antiinflamasi dan Antioksidan*

Saponin umumnya berupa senyawa golongan triterpenoid residu gula larut air yang berbeda dalam jenis dan kadar gulanya. Terdapat dua kelas saponin dalam tumbuhan pare yang dikenal dengan *cucurbitane-type* dan *oleanane-type* triterpenoid, di mana diketahui ada 5 jenis triterpenoid (Popovich *et al*, 2010). Saponin inilah yang memberi rasa pahit pada seluruh bagian tumbuhan pare, dalam kasus ini adalah bijinya. Jenis saponin pada biji pare mencakup dua kelas, yaitu cucurbitane dan oleanana-tipe triterpenoid (Grover *et al*, 2003). Karena sifat amfifiliknya, saponin sangat aktif di permukaan. Aktivitas biologis mereka terkait erat dengan struktur kimia yang menentukan polaritas, hidrofobik dan keasaman senyawa (Popovich *et al*, 2010). Biji pare (*Momordica charantia*) mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi mengurangi viabilitas sel, yang mencakup dua kelas saponin yang dikenal sebagai cucurbitane dan oleanana-tipe triterpenoid (Grover *et al*, 2003).



Gambar 2.6 Struktur kimia saponin (Popovich *et al*, 2010)

Saponin yang merupakan salah satu kandungan biji pare (*Momordica charantia*) diketahui memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi dan antioksidan kuat. Kemampuan sebagai antiinflamasi berdasarkan mekanisme saponin yang dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi penting dari proses aterosklerosis yaitu TNF- α . TNF- α memiliki peranan penting yang saling timbal balik terhadap beberapa protein dan molekul adhesi yang akan semakin memperburuk keadaan aterosklerosis. Hambatan pada TNF- α oleh saponin berdasarkan mekanismenya terhadap aktivasi NF- κ B yang merupakan faktor transkripsi gen dan mensekresikan sitokin pro-inflamasi dan molekul adhesi (Hartanto, 2009 dalam Missitahari, 2011). Sedangkan kemampuan saponin sebagai antioksidan didapatkan berdasarkan mekanismenya dalam menghambat pembentukan ox-LDL pada daerah tunika intima yang ditandai dengan tersekresinya molekul adhesi VCAM-1. Selain itu, saponin pada biji pare (*Momordica charantia*) secara khusus digunakan untuk menurunkan aktivitas kolesterol serum, yaitu dengan mengurangi sirkulasi enterohepatik asam empedu melalui hambatan reaksi oksidasi kolesterol LDL. Adanya hambatan reaksi ini akan berdampak pada menurunnya kadar kolesterol dalam darah (Adeneye dan Olaguniu, 2009)