

**PROFIL LIPID DAN PERKEMBANGAN LESI ATEROSKLEROTIK
PADA TIKUS YANG DIBERI DIET
PERASAN PARE (*MOMORDICA CHARANTIA*) BERSAMA STATIN
DENGAN TIKUS YANG DIBERI STATIN**

*(The lipid profile and the progression of atherosclerotic lesion on rats which
given by Momordica charantia with and without statin dietary)*

*(Penelitian eksperimental laboratorik pada tikus Wistar yang diinduksi lesi aterosklerotik)
(A laboratory-experimental study on Wistar induced atherosclerotic lesion)*



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat sarjana S-2

Magister Ilmu Biomedik

**ISTIADI KUSUMANING DEWI
G4A003028**

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
DESEMBER
2005**

UPT-PUSTAK-UNDP	
No. Daft:	4504/T/PK/C
Tgl.	23-8-06

**PROFIL LIPID DAN PERKEMBANGAN LESI ATEROSKLEROTIK
PADA TIKUS YANG DIBERI DIET
PERASAN PARE (*MOMORDICA CHARANTIA*) BERSAMA STATIN
DENGAN TIKUS YANG DIBERI STATIN**

Oleh

**ISTIADI KUSUMANING DEWI
G4A003028**

Telah disetujui untuk diajukan dalam Ujian Tesis
Pada tanggal 19 Desember 2005

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua



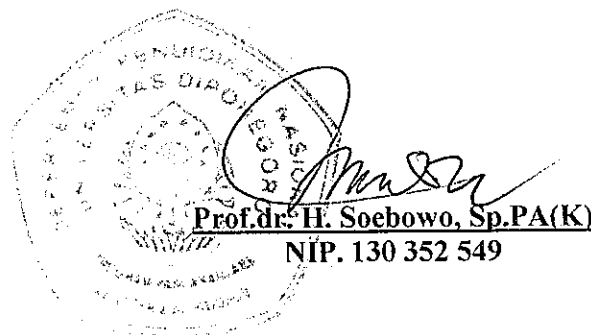
Prof. Dr.dr. H. Tjahjono, Sp.PA(K),FIAC
NIP. 130 368 076



dr. Awal Prasetyo, M.Kes
NIP. 132 163 893

Mengetahui :

Ketua Progran Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro



Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA(K)
NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 19 Desember 2005

Istiadi Kusumaning Dewi

RIWAYAT HIDUP

Nama : Istiadi Kusumaning Dewi, S.Si
Tempat / tanggal lahir : Semarang / 11 Maret 1980
Jenis Kelamin : Perempuan
Kewarganegaraan : Indonesia
Status : Belum Menikah
Alamat : Jl. Banjarsari Gg. Nirwanasari I No.2A
RT 01 / RW 01 Tembalang - Semarang

RIWAYAT PENDIDIKAN

- | | |
|--|-------------|
| 1. SD. Swasta ST. THOMAS – 2 Medan | 1985 – 1991 |
| 2. SMP. Swasta ST. THOMAS – 3 Medan | 1991 – 1994 |
| 3. SMA Swasta Kristen Immanuel Medan | 1994 – 1997 |
| 4. Jurusan Biologi F.MIPA Universitas Sumatera Utara | 1997 – 2002 |
| 5. Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro | 2003 – 2005 |

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena kasih karuniaNya, tesis dengan judul "Profil lipid dan perkembangan lesi ateroskleosis pada tikus yang diberi diet perasan pare bersama statin dengan tikus yang diberi statin" ini dapat diselesaikan.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro dan Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro yang memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar dan meningkatkan ilmu pengetahuan.
2. Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA(K) sebagai Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana Universitas Diponegoro beserta seluruh staf pengajar dari berbagai disiplin ilmu, yang telah membimbing dan mengajarkan ilmunya serta menambah wawasan dan cakrawala berpikir selama penulis menimba ilmu.
3. Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, Sp.PA(K),FIAC dan dr. Awal Prasetyo, M.Kes selaku pembimbing yang telah memberikan waktu, tenaga, arahan, pemikiran dan motivasi untuk maju.
4. Dr. Indra Wijaya, Sp.PA sebagai konsultan penelitian dibidang patologi anatomi, yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama pemeriksaan penelitian.
5. Tim penguji dan narasumber yang telah memberikan banyak masukan demi kesempurnaan tesis ini.

6. Pimpinan dan staf Laboratorium Patologi Anatomi, Laboratorium Fisiologi dan Unit Pereliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gajah Mada; Laboratorium Patologi Anatomi RS. Sarjito Yogyakarta dan Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Diponegoro yang telah memberi kesempatan untuk memanfaatkan fasilitas laboratorium selama penelitian tesis, serta dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes atas segala bantuannya.

7. Ayahanda drh. H. Sormin dan Ibunda drh. Rr. Isti Marquerita, Ananda Agustinus Saputra, Eyang putri R. Soetoyo B.A, B.Sc dan Pakde Herry yang telah memberikan doa, bantuan serta dorongan materi dan moril.

8. Teman-teman seperjuangan (Maria Emma dan Arina Maliya) yang selalu membantu dan bersama-sama dalam susah senang selama penelitian.

9. Staf administrasi Biomedik (Nata Sulastri dan Abdul Chaqim), Pak Dukut dan semua pihak yang tidak mampu penulis sebutkan satu persatu, yang telah banyak membantu selama pendidikan dan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Ahkir kata dengan segala hormat dan kerendahan hati, penulis mohon maaf bila terdapat kata-kata yang kurang berkenan dalam penulisan tesis ini, dan semoga tesis ini bermanfaat serta dapat memberi sumbangan bagi ilmu pengetahuan. Semoga Allah Bapa Yang Maha Kasih senantiasa memberikan kasih dan berkat yang berlimpah bagi kita semua.

Semarang, 19 Desember 2005

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Halaman Pernyataan	iii
Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel	ix
Daftar Gambar	x
Daftar Lampiran	xi
Singkatan	xii
Abstrak	xiii
<i>Abstract</i>	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.4. Manfaat Penelitian	7
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Definisi dan Berbagai Tipe Lesi Aterosklerosis	8
2.2. Faktor Risiko Aterosklerosis	9
2.3. Patogenesis Aterosklerosis	10
2.4. Patofisiologi Disfungsi Endotel dan Aterosklerosis	12
2.4.1. Hubungan antioksidan terhadap aterosklerosis	13
2.4.2. Hubungan <i>polifenol, flavonoid, saponin</i> dan <i>lectin</i> dengan aterosklerosis	15
2.5. Statin	16
2.6. Pare (<i>Momordica charantia</i>)	17
2.7. Profil Lipid	19
BAB 3. KERANGKA TEORI, KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
3.1. Kerangka Teori	23
3.2. Kerangka Konsep	24
3.3. Hipotesis	24
BAB 4. METODE PENELITIAN	
4.1. Rancangan Penelitian	25
4.2. Populasi dan Sampel	25
4.2.1. Populasi	25
4.2.2. Sampel	25
4.3. Kriteria Inklusi	26
4.4. Kriteria Eksklusi	26
4.5. Variabel Penelitian	26
4.5.1. Klasifikasi Variabel	26
4.5.2. Definisi Operasional	27

4.6. Alat dan Bahan	28
4.6.1. Alat	28
4.6.2. Bahan	28
4.7. Cara Kerja	29
4.7.1. Induksi Adrenalin dan Diet Kuning Telur	29
4.7.2. Pemeriksaan Kadar Lipid	29
4.7.3. Pemeriksaan Jumlah Sel Busa	30
4.8. Tempat dan Waktu Penelitian	32
4.9. Cara Pengumpulan Data	32
4.10. Alur Penelitian	33
4.11. Analisis Data	34
4.11.1. Analisis Deskriptif	34
4.11.2. Analisis Statistik	35
BAB 5. HASIL	
5.1. Analisis Sampel	36
5.2. Analisis Deskriptif	36
5.2.1. Ketebalan Dinding Aorta	38
5.2.2. Jumlah Sel Busa	39
5.2.3. Kolesterol Total	40
5.2.4. Trigliserida	41
5.2.5. Kolesterol HDL	42
5.2.6. Kolesterol LDL	43
5.3. Uji Hipotesis	44
5.3.1. Ketebalan dinding aortaAorta	44
5.3.2. Jumlah Sel Busa	44
5.3.3. Kolesterol Total	45
5.3.4. Trigliserida	45
5.3.5. Kolesterol HDL	46
5.3.6. Kolesterol LDL	46
5.4. Analisis Korelasi	46
BAB 6. PEMBAHASAN	
6.1. Kadar lipid pada tikus yang diberi	49
6.2. Jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta	51
6.3. Perbandingan kadar lipid	54
6.4. Keterbatasan penelitian	57
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN	
7.1. Simpulan	58
7.2. Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	65

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Alur penelitian	33
Tabel 2. Hasil uji normalitas dan uji beda	37
Tabel 3. Koefisien korelasi Spearman	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Grafik.boxplot ketebalan dindingaorta	38
Gambar 2. Grafik boxplot sel busa	39
Gambar 3. Grafik boxplot kolesterol total	40
Gambar 4. Grafik boxplot trigliserida	41
Gambar 5. Grafik boxplot kolesterol HDL	43
Gambar 6. Grafik boxplot kolesterol LDL	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Lengkap	65
Lampiran 2. Foto dinding aorta dan sel busa	66
Lampiran 3. Pembuatan perasan pare	70

SINGKATAN

PJK	= Penyakit Jantung Koroner
LDL	= Low Density Lipoprotein
AH	= Aniline Hydroxylase
EROD	= Ethoxyresoufin-o-deethylase
HDL	= High Density Lipoprotein
VLDL	= Very Low Density Lipoprotein
EDRF	= Endothelium Derived Relaxing Factor
TGF	= Transforming Growth Factor
HMG	= Hidroxy Metil Glutaryl
PECAM	= Platelet Endothelial Cell Adhesion
ICAM	= Intracellular Cell Adhesion Molecule
VCAM	= Vascular Cell Adhesion Molecule
NO	= Nitric Oxide
SOD	= Superoxide Dismutase
GR	= Glutathion Reductase
IL	= Interleukin
HE	= Hematoxilin Eosin
SB	= Sudan Black
KT	= Kuning Telur
AIN – 93 M	= American Institute of Nutrien – 93M
SPPS	= Statistical Product and Service Solution

**THE LIPID PROFILE AND THE PROGRESSION OF
ATHEROSCLEROTIC LESION ON RATS
WHICH GIVEN BY MOMORDICA CHARANTIA
WITH AND WITHOUT STATIN DIETARY**

Background: Many studies about statin and *Momordica charantia* were done in controlling the lipid profile, but no one compared the effects. This research was aimed to know the differences of lipid profile and development of atherosclerotic lesion on rat which given by *Momordica charantia* dietary with and without statin.

Methods: This was a randomized post test control group of 30 male Wistars, randomly divided into 6 groups. All groups injected 0,006/200grBW adrenaline intra vena followed 5gr/200grBW/oral of egg yolk for 2 weeks. Group 1 continued with egg yolk for 3 weeks as well as Group 2 for during 6 weeks. Group 3 continued with egg yolk plus *Momordica charantia* (1,5cc/200grBW/oral) and statin (0,9mg/200grBW/oral) for 3 weeks and Group 4 for 6 weeks. Group 5 continued with egg yolk and statin for 3 weeks and Group 6 for 6 weeks. The thickness of aortic wall, foam cells, cholesterol, triglyceride, HDL and LDL were measured. Statistical analysis with *Kruskal Wallis*, *Mann Whitney* and *Spearman correlation tests*.

Results: The highest median of cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, aortic wall and foam cell were on Group 2. But the lowest median of cholesterol on Group 6, triglyceride on Group 2, HDL on Group 6, LDL on Group 4. *Kruskal Wallis* test for aortic wall $p=0,087$ and *Mann Whitney* between Group 2 and 6, $p=0,016$, foam cells $p=0,006$, cholesterol $p=0,0001$, triglyceride $p=0,006$, HDL $p=0,003$, LDL $p=0,0001$ and $p=0,009$ among all groups. *Spearman* test had strong correlation between aortic wall and foam cells, cholesterol and HDL; between foam cells and aortic wall, cholesterol, HDL and LDL.

Conclusions: The *Momordica charantia* dietary with and without statin may degraded lipid levels, foam cells and the thickness of aortic wall compared to control, however statin dietary were the greatest effects.

Key Word : *Momordica charantia*, egg yolk, lipid profile, aortic wall, foam cells

**PROFIL LIPID DAN PERKEMBANGAN LESI ATEROSKLEROTIK
PADA TIKUS YANG DIBERI DIET
PERASAN PARE (*MOMORDICA CHARANTIA*) BERSAMA STATIN
DENGAN TIKUS YANG DIBERI STATIN**

Latar belakang: Banyak studi tentang peran statin dan pare dalam pengendalian profil lipid, namun belum ada yang membandingkan efeknya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan profil lipid dan perkembangan lesi aterosklerotik pada tikus Wistar yang diberi perasan pare bersama statin dan yang diberi statin.

Metode: Penelitian eksperimental *Randomized Post Test Control Group* pada 30 Wistar jantan 180-200 gram, dibagi acak menjadi 6 kelompok. Semua kelompok diinjeksi inisial 0,006/200grBB adrenalin intra vena, lalu diberi 5gr/200grBB per oral kuning telur selama 2 minggu. Kelompok (K)-1 dilanjutkan diet kuning telur 3 minggu dan K-2 selama 6 minggu. K-3 diteruskan diet kuning telur, perasan pare (1,5cc/200grBB per oral) dan statin (0,9mg/200grBB per oral) untuk 3 minggu dan K-4 selama 6 minggu. K-5 diberi diet kuning telur dan statin 3 minggu dan K-6 selama 6 minggu. Ketebalan dinding aorta, jumlah sel busa, kadar kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL diukur. Analisis statistik dilakukan dengan uji *Kruskal Wallis*, *Mann Whitney* dan *Spearman*.

Hasil: *Median* kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL, ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa, tertinggi pada K-2. *Median* terendah kolesterol total pada K-6, trigliserida pada K-2, HDL pada K-6, LDL pada K-4. Uji *Kruskal Wallis* terhadap ketebalan dinding aorta $p=0,087$, *Mann Whitney* antara K-2 dan K-6, $p=0,016$. Untuk jumlah sel busa didapatkan $p=0,006$, kolesterol total $p=0,0001$, trigliserida $p=0,006$, HDL $p=0,003$, LDL $p=0,0001$ dan $p=0,009$ diantara semua kelompok. Uji korelasi *Spearman* mendapatkan adanya korelasi kuat antara ketebalan dinding aorta dengan jumlah sel busa, kolesterol total dan HDL; antara jumlah sel busa dengan ketebalan dinding aorta, kolesterol total, HDL dan LDL.

Simpulan: Diet perasan pare bersama statin dan diet statin mampu menurunkan kadar lipid, jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta bila dibanding kontrol. Diet statin saja mampu menurunkan kadar lipid, ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa dibanding diet pare bersama statin.

Kata Kunci: *pare, kuning telur, profil lipid, ketebalan dinding aorta, sel busa*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit jantung adalah salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia terutama penyakit jantung koroner (PJK) dan menduduki peringkat pertama penyebab kematian pada orang dewasa. Data Statistik *American Heart Association* pada tahun 2000, melaporkan 59,7 juta penduduk Amerika Serikat menderita penyakit kardiovaskuler dan 12,2 juta orang diantaranya akibat PJK. Data Survei Kesehatan Rumah Tangga di Indonesia menunjukkan terdapat peningkatan angka kematian dari tahun ke tahun yang disebabkan oleh penyakit jantung. Pada tahun 1975 kematian akibat kardiovaskuler hanya 5,9 %, di tahun 1981 meningkat sampai 9,1 %, pada tahun 1986 menjadi 16 % dan tahun 1995 menjadi 19 %. Selama lebih dari 25 tahun terakhir, di berbagai negara maju ataupun berkembang, penyakit jantung menjadi penyebab kematian terbesar.^{1,2,3}

PJK merupakan manifestasi utama aterosklerosis, dapat terjadi secara bertahap sejak usia muda akibat pola makan tinggi lemak, sehingga terjadi penyempitan dan penyumbatan pembuluh darah koroner. Penyumbatan itu disebabkan menumpuknya endapan lemak di sepanjang dinding arteri. Timbunan lemak ini semakin bertahap dan mengurangi aliran darah dan oksigen ke jantung. Penyempitan atau sumbatan pada dinding pembuluh darah ini disebabkan plak aterosklerosis.^{1,2,3}

Aterosklerosis merupakan penyakit arteri yang kronik progresif ditandai terbentuknya bercak ateroma, yaitu penebalan dinding arteri akibat penimbunan

massa lipid dan fibrosis pada intima. Salah satu faktor pemicu aterosklerosis adalah tingginya kadar kolesterol darah sehingga terjadi gangguan hemodinamik, berupa turbulensi aliran darah terutama pada daerah percabangan arteri. Aterosklerosis terjadi akibat adanya jejas pada endotel yang ditimbulkan oleh *Low Density Lipoprotein* teroksidasi / LDL-oks sebagai penjejas utama yang mudah menempel pada dinding pembuluh darah. Jejas pada endotel selanjutnya dapat mengakibatkan disfungsi endotel. Penempelan lemak pada dinding pembuluh darah dapat masuk melalui endotel ke tunika intima pembuluh darah kemudian difagosit oleh makrofag dan akhirnya terbentuk sel busa di intima pembuluh darah.^{4,5}

Lesi aterosklerosis bisa terjadi akibat adanya hiperlipidemia berat dengan jejas ringan atau hiperlipidemia ringan dengan jejas berat. Keadaan hiperlipidemia dapat dicapai dengan memberikan diet kuning telur.^{5,6} Pemberian adrenalin intra vena menimbulkan stres pada tikus, selain itu meningkatkan tekanan darah sistolik yang dapat menimbulkan progresivitas proses aterosklerosis pada pembuluh darah.⁵ Everson (1997) mendukung fakta ini dengan melaporkan bahwa meningkatnya stres dan tekanan darah menunjukkan aterosklerosis aorta yang lebih progresif bila mendapatkan stresor yang lebih berat.^{5,6}

Kemajuan dalam bidang farmakoterapi berupaya mengungkap faktor-faktor dan mekanisme yang berperan pada patogenesis aterosklerosis. Selain faktor risiko klasik (seperti merokok, bahan kimia eksogen, infeksi virus, imunitas, gaya hidup dan kebiasaan makan makanan tinggi lemak), faktor risiko baru juga makin bertambah banyak antara lain; homosistein, defisiensi estrogen,

hipertensi dan diabetes melitus. Hipotesis baru tentang aterogenesis juga bermunculan antara lain; disfungsi endotel, inflamasi atau infeksi, autoimun dan genetik.²

Disfungsi endotel diupayakan untuk diperbaiki dengan cara menurunkan kadar kolesterol melalui pemberian statin dan antioksidan. Statin berfungsi menurunkan kadar LDL yang menyebabkan jejas pada endotel. Jejas pada endotel mengakibatkan meningkatnya radikal bebas.⁵ Usaha untuk menghambat hal ini, diperlukan peran antioksidan (seperti vitamin C, vitamin E) dan pare yang merupakan salah satu bahan alam kaya akan antioksidan.

Pencegahan PJK dapat dilakukan dengan pemberian obat-obatan yang berfungsi untuk menurunkan kadar kolesterol, antara lain adalah golongan pengikat resin, asam nikotinat, golongan fibrat dan golongan statin.^{1,8} Statin (*3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktase inhibitor*) dapat menurunkan kolesterol LDL, melalui peningkatkan kadar kolesterol-HDL, sehingga dapat memperlambat progresivitas aterosklerosis. Statin juga memiliki efek antitrombotik.^{7,9} Statin peroral dinilai cukup efektif untuk menurunkan kolesterol, namun dari segi biaya sangat mahal.^{1,10} Oleh sebab itu perlu dicari alternatif penggunaan bahan alam yang dapat dikombinasikan untuk memperkuat efek statin, sehingga terapi penyembuhan lebih cepat dan lebih murah.

Pare (*Momordica charantia*) dapat digunakan untuk mempercepat perbaikan luka. Raza *et al* (1996) juga membuktikan bahwa pemberian jus pare dapat meningkatkan aktivitas *aniline hydroxylase* (AH) dan *ethoxyresorufin-o-deethylase* (EROD); yang mana pada kondisi tikus diabet, aktifitas AH dan EROD

menurun.^{11,13,15} Pare kaya akan β -caroten dan vitamin C. Pare mengandung saponin, flavonoid, polifenol (yang merupakan antioksidan kuat), glikosida cucurbitacin, momordicin dan charantin. Penelitian Jayasooriya (2000) yang menyatakan bahwa diet pare dapat meningkatkan kadar HDL, selain itu juga berperan dalam menurunkan kadar gula darah. Menurut Slamet Suyono (2004), HDL dapat mencegah proses aterogenesis dengan cara mengangkut kolesterol yang sudah ada di makrofag dinding pembuluh darah untuk dibawa ke hati. Selain itu, lectin dari pare memiliki aktifitas antilipolitik dan antilipogenik, yang mengindikasikan aktifitas antiaterogenik dari pare. Kandungan vitamin C, vitamin E dan polifenol dari pare yang berfungsi sebagai antioksidan.^{12,14} Kandungan antioksidan ini diharapkan mampu mengurangi radikal bebas yang meningkat pada kondisi aterosklerosis.

Pemberian pare pada penelitian ini adalah dalam bentuk perasan dimana pemanfaatan bentuk perasan atau jus ini telah dilakukan dalam studi Raza *et al* (1996) yang berjudul efek jus pare terhadap *hepatic cytochrome P450 – dependent monooxygenase dan glutathione S – transferase*.¹⁵ Pare diharapkan mampu mencegah LDL teroksidasi dan mengurangi radikal bebas. Sedangkan statin berperan dalam menurunkan kadar LDL, sebagai antiinflamasi dan mencegah proliferasi miosit.^{7,9,12} Pemberian pare bersama statin diharapkan memiliki efek yang sinergis dalam menghambat perkembangan lesi aterosklerosis.

Penelitian ini bertujuan menjelaskan apakah pemberian perasan pare bersama statin ataukah hanya pemberian statin yang lebih baik dalam menurunkan kadar lipid dan mencegah aterosklerosis. Induksi proses aterogenesis dilakukan

dengan memberikan injeksi inisial adrenalin sebagai stresor dan dilanjutkan dengan pemberian diet kuning telur. Seperti halnya penelitian Prasetyo (2002) & Kustiyah (2003), penelitian Freestone dan Everson *et al* (1997) juga melaporkan bahwa stres dapat menginduksi bertambahnya ketebalan, sedangkan penelitian Taylor (1997) mengatakan bahwa pemberian kuning telur dapat menimbulkan lesi aterosklerotik yang ditandai dengan deposit lipid dan penebalan dinding arteri. Penelitian lain yang juga mendukung hipotesis tersebut dilakukan oleh Stary *et al* (1984), Sloop dan Napoli (1999) dimana dinyatakan bahwa patogenesis aterosklerosis melibatkan makrofag yang menjadi sel busa dan ditimbun di tunika intima.^{6,21-24}

Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi perbedaan pengaruh pemberian perasan pare bersama statin dibandingkan statin, sehingga kemungkinan dapat digunakan sebagai terapi alternatif.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan rujukan berbagai penelitian diatas dan pengalaman tentang penggunaan pare, maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- a. Apakah pemberian perasan pare bersama statin memperbaiki profil lipid (menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan menaikkan HDL) dan menghambat perkembangan lesi aterosklerosis?
- b. Apakah pemberian statin memperbaiki profil lipid (menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan menaikkan HDL) dan menghambat perkembangan lesi aterosklerosis?

- c. Apakah pemberian perasan pare bersama statin lebih baik memperbaiki profil lipid (menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan menaikkan HDL) dan menghambat perkembangan lesi aterosklerosis daripada pemberian statin saja?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan perbedaan profil lipid dan perkembangan lesi aterosklerosis pada tikus Wistar yang diberi perasan pare bersama statin dan yang diberi statin.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur profil lipid (kadar kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL), ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa pada tikus yang diberi perasan pare bersama statin.
- b. Mengukur profil lipid (kadar kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL), ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa pada tikus yang diberi statin
- c. Membuktikan apakah profil lipid (kadar kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL), ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa pada tikus yang diberi perasan pare bersama statin lebih baik dibandingkan tikus yang hanya diberi statin.

1.4. Manfaat

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan rujukan untuk mengetahui peranan perasan pare bersama statin sebagai salah satu terapi dalam memperbaiki profil lipid dan mengurangi perkembangan lesi aterosklerosis. Karena penelitian ini bersifat eksperimental pada hewan coba, diharapkan hasilnya dapat memberikan informasi dan landasan bagi penelitian selanjutnya, terutama untuk uji klinik, sehingga dapat meringankan biaya pengobatan dan semakin memberdayakan bahan alam yang ada di Indonesia.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi dan Tipe Lesi Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah penyakit akibat respon peradangan pada pembuluh darah (arteri besar dan menengah), bersifat multifaktorial, kronik progresif, yang ditandai dengan deposit matriks ekstrasel (misalnya: kolagen, kalsium), disertai proliferasi miosit, yang menimbulkan penebalan dinding arteri sehingga terjadi kekakuan dan kerapuhan arteri.²⁰⁻²⁴

Beberapa tipe lesi aterosklerosis antara lain: lesi tipe 1, tipe ini memperlihatkan perubahan yang amat dini dan dikenal sebagai penambahan sejumlah makrofag intima dan terdapatnya makrofag yang penuh dengan lipid (sel busa). Pada lesi tipe 2, meliputi lesi *fatty streak*, lesi pertama yang bisa terlihat dengan mata telanjang dan ditandai dengan lapisan makrofag sel busa dan butiran lipid dalam intima sel otot polos dan butiran lipid ekstraseluler yang heterogen. Lesi tipe 3, disebut juga lesi intermedia, dimana lesi ini merupakan jembatan secara morfologi dan kimiawi antara lesi tipe 2 dan tipe lanjut. Lesi tipe 3 nampak pada beberapa penebalan intima yang adaptif dan ditandai oleh penumpukan lipid ekstrasel. Pada lesi tipe lanjut terjadi akumulasi lipid di intima yang berkaitan dengan disorganisasi dan penebalan intima, deformitas dinding arteri dan sering disertai komplikasi fisura, hematoma dan trombosis. Deposit lipid ekstrasel yang cukup besar merusak intima, dan pada stadium yang amat lanjut deposit ini memodifikasi tunika media dan adventitia dibawahnya. Lesi

tipe lanjut menimbulkan simptom, namun lesi tipe sebelumnya biasanya hanya berupa gejala.²⁵

2.2 Faktor Risiko Aterosklerosis

Aterosklerosis disebabkan oleh faktor genetik (herediter) yang berpengaruh langsung pada struktur dinding arteri dan fungsinya. Sedangkan faktor penyakit dan lingkungan secara tidak langsung dapat berpengaruh melalui penyakit misalnya hipertensi, hiperlipidemia, diabetes mellitus, obesitas dan hiperhomosisteinemia.²⁶⁻³¹

Pada keadaan hipertensi terjadi ketidakseimbangan faktor endotel mikrovaskuler yaitu penurunan aktifitas NO, perubahan permeabilitas membran melalui aktifitas enzim lisosomal, dan peningkatan aktifitas endotelial yang menyebabkan peningkatan tonus vaskuler karena adanya hambatan pelepasan *endotelium-derived relaxing factor* (EDRF) dan peningkatan produksi *endothelin*. Kondisi tersebut menghasilkan keadaan proaterosklerosis sehingga meningkatkan proses oksidasi LDL, adesi dan migrasi monosit, serta pembentukan sel busa.³²

Pelepasan hormon adrenalin yang terjadi pada kondisi hipertensi mengaktifasi reseptor β -adrenergik, sehingga meningkatkan influks kalsium ke dalam sel jantung, selanjutnya meningkatkan denyut jantung (tekanan darah sistolik). Keadaan ini menyebabkan perubahan hemodinamik sehingga timbul jejas endotel dan terjadi aterosklerosis.²⁹

Keadaan hiperglikemia memicu peningkatan aktifitas *protein kinase C* (CPK) sehingga meningkatkan ekspresi *transforming growth factor – beta* (*TGF- β*) yang pada akhirnya menimbulkan kekakuan pembuluh darah.^{33,34}

Adipositas menyebabkan resistensi insulin dalam jaringan perifer yang mengakibatkan hiperinsulinemia. Keadaan ini merangsang proliferasi sel otot polos dan menimbulkan peningkatan kerja *enzim HMG Co A reduktase* sehingga terjadi peningkatan kadar kolesterol plasma. Kadar kolesterol LDL yang tinggi adalah penjejas utama sel endotel dan miosit. LDL dapat mengalami oksidasi, agregasi, berikatan dengan proteoglikan atau menyatu dengan kompleks imun, dan keadaan ini menginduksi terjadinya aterosklerosis.^{33,34}

Pada penderita hiperhomosisteinemia, peningkatan homosistein menyebabkan kerusakan endotel dan terjadi aterosklerosis. Faktor risiko lain yang dapat memicu aterosklerosis adalah merokok, infeksi virus, faktor imunitas dan gaya hidup.^{33,36}

2.3 Patogenesis Aterosklerosis

Patogenesis aterosklerosis (aterogenesis) diawali adanya jejas pada endotel arteri akibat berbagai intensitas faktor risiko sehingga menimbulkan disfungsi endotel. Proses ini dapat dijelaskan melalui pendekatan teori inflamasi, teori infiltrasi lipid, teori disfungsi endotel, teori radikal bebas dan pengaruh berbagai faktor risiko.²⁶

Penjejas utama endotel adalah kadar LDL dalam plasma yang tinggi. Namun gangguan hemodinamik berupa *shear stress* dan aliran darah turbulen

pada pembuluh darah juga dapat menjejaskan permukaan lateral endotel dan meningkatkan permeabilitas vaskuler terhadap makromolekul. Gangguan hemodinamik juga diperoleh dari aktifitas lipolisis hormon adrenalin pada keadaan hipertensi, melalui peningkatan pemecahan trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol, sehingga kadar lipid dalam plasma meningkat dan menjejaskan endotel.^{29,37}

Pada keadaan normal, sel endotel tidak mengikat leukosit tetapi setelah mengalami jejas, endotel normal akan menjadi endotel hiperpermeabel yang memiliki prokoagulan lebih banyak dibanding antikoagulan. Endotel yang terjejas juga mengalami pemacuan molekul adesi leukosit seperti; *L-selektin*, *integrin*, *platelet-endothelial-cell adhesion molecule – I (PECAM-I)* dan molekul adesi endotel seperti; *E-selektin*, *P-selektin*, *intracellular cell adhesion molecule (ICAM-I)* dan *vascular-cell adhesion molecule (VCAM-I)*. Komponen tersebut mempermudah makromolekul menempel pada dinding pembuluh darah dan mengakibatkan jejas pada sel endotel.^{33,36,38-40}

Sel endotel merupakan selapis sel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah dan berperan sebagai penghubung antara sel-sel darah dan cairan darah dengan sel otot polos pembuluh darah. Menurut Sargowo (2003) beberapa fungsi endotel antara lain adalah; mempertahankan tonus dan struktur vaskular, regulasi pertumbuhan sel vaskular, regulasi trombosit dan fungsi fibrinolisis, mediator mekanisme inflamasi dan imun, regulasi leukosit dan adesi platelet pada permukaan, modulasi oksidasi lipid (aktivitas metabolik), regulasi permeabilitas vaskular. Jejas pada sel endotel menyebabkan disfungsi endotel ditandai dengan

berkurangnya produksi atau aktifitas *endothelium-derived relaxing factor (EDRF)*, yaitu pelepasan *nitric oxide/NO*. Hal ini akan mengganggu keseimbangan antara faktor relaksasi dan kontraksi, sehingga terjadi kekakuan arteri maupun ketidakseimbangan mediator prokoagulan dan antikoagulan yang menyebabkan jejas terus-menerus pada sel endotel.^{35,39,41,42}

2.4 Patofisiologi Disfungsi Endotel dan Aterosklerosis

Kadar kolesterol LDL digunakan sebagai penuntun terapi kolesterol untuk mencegah penyakit jantung koroner pada pasien dengan hiperkolesterolemi. Peningkatan kadar LDL adalah faktor predisposisi utama bagi aterosklerosis. LDL teroksidasi memodifikasi respon fungsional otot polos untuk menstimulasi angiotensin II. LDL teroksidasi menghambat *nitric oxide synthase* aktivitas platelet yang meningkatkan pembentukan trombus lewat peningkatan pembentukan fibrinogen ke platelet. LDL teroksidasi terikat pada *platelet activating factor*, yang merupakan regulator *pro inflammatory intraceluler*. LDL yang termodifikasi tersebut meningkatkan faktor jaringan yang ditampilkan oleh monosit, tetapi LDL menghambat aktivasi dari jalur koagulasi ekstrinsik lewat pengikatan terhadap jalur *tissue factor inhibitor*. Kadar kolesterol berkorelasi dengan *vitamin K-dependent coagulation factor* dan kadar fibrinogen, namun hubungan keduanya masih belum jelas.³⁹

Pada kondisi patologis, seperti kadar gula darah tinggi dan hiperlipidemi, selain endotel yang memberikan kontribusi terhadap peningkatan ikatan sel-sel darah, lekosit dan platelet juga meningkatkan ekspresi permukaan ligand, seperti

integrin (CD-11/18) sebagai *binding protein* pada ikatan molekul. Peningkatan ikatan lekosit dan platelet mengawali perubahan aliran darah laminar menjadi turbulen. Perubahan tersebut dipengaruhi oleh kemampuan agregasi platelet dan trombosis. Ikatan lekosit dengan endotel juga menimbulkan pengeluaran zat yang mereaktifkan O_2 .³⁹

2.4.1 Hubungan antioksidan terhadap aterosklerosis

Antioksidan adalah senyawa yang dalam kadar rendah mampu menghambat oksidasi molekul target sehingga dapat melawan atau menetralkan radikal bebas. Ada tiga kelompok antioksidan yaitu antioksidan enzimatis, antioksidan pemutus rantai dan antioksidan transisi protein. Antioksidan enzimatis antara lain *superoxide dismutase (SOD)*, *glutathione reductase (GR)*, sistein, transferin, feritin, albumin dan seruloplasmin. Mekanisme kerja antioksidan enzimatis adalah mengkatalisis pemusnahan radikal bebas dalam sel. Antioksidan pemutus rantai adalah molekul kecil yang dapat menerima atau memberi elektron dari atau ke radikal bebas, sehingga membentuk senyawa baru yang stabil. Antioksidan pemutus rantai antara lain vitamin C, vitamin E, *β -caroten*, *glutathione* dan *sistein*. Sedangkan antioksidan transisi protein adalah antioksidan yang terikat protein, bekerja mengikat ion logam dan mencegah pembentukan radikal bebas.^{43,44}

Vitamin C adalah vitamin yang larut dalam air dan merupakan antioksidan yang kuat. Vitamin C dapat menurunkan kadar kolesterol sehingga dapat digunakan dalam terapi anti aterosklerosis. Peranan vitamin C dalam mencegah

aterosklerosis yaitu dalam metabolisme kolesterol melalui cara meningkatkan laju kolesterol yang dibuang dalam bentuk asam empedu, meningkatkan kadar HDL dan mengurangi LDL, selain juga berfungsi sebagai pencahar, sehingga meningkatkan pembuangan sisa metabolisme tubuh dan menurunkan absorpsi kembali asam empedu dan konversinya menjadi kolesterol.⁴⁶

Penelitian Gaby dan Singh (1994) melaporkan bahwa jejas pada pembuluh darah mempercepat produksi prostaglandin yang disebut tromboksan. Prostaglandin menyebabkan agregasi platelet dan melekat pada dinding pembuluh darah. Pemberian vitamin C ternyata mampu mengurangi agregasi platelet dan perlekatannya, dan meningkatkan aktifitas fibrinolitik. Hal ini membantu membersihkan pembuluh darah agar tidak terjadi plak aterosklerosis.⁴⁷

Konsumsi vitamin C dengan dosis 500 mg perhari pada penderita aterosklerosis ternyata mampu memperbesar dilatasi pembuluh darah. Vitamin C juga melindungi DNA sel dari kerusakan akibat radikal bebas dan mutagen. Pemberian antioksidan pada lesi aterosklerotik akan menghambat oksidasi LDL dan mencegah stres oksidatif sehingga mengurangi timbulnya disfungsi endotel. Vitamin C diperlukan dalam sintesis kolagen dan merupakan faktor positif untuk mencegah penyakit koroner.⁴⁶⁻⁴⁹

Vitamin E (*d-alfa-tokoferol*) juga bersifat sebagai antioksidan yang kuat. Vitamin E adalah vitamin yang larut dalam lemak dan banyak terdapat pada minyak nabati seperti minyak kedelai, minyak jagung, minyak biji bunga matahari, kacang-kacangan, biji-bijian dan padi-padian. Vitamin E dapat mencegah proses oksidasi antara lain; mencegah inflamasi, penuaan, kerusakan

karena induksi obat, kanker dan penyakit kardiovaskuler. Hal ini dilakukan dengan cara memberikan elektron pada radikal bebas. Penelitian menunjukkan bahwa vitamin C dan vitamin E sebagai antioksidan dapat bekerja secara sinergis dalam menangkal radikal bebas.^{46,49}

2.4.2 Hubungan *polifenol*, *flavonoid*, *saponin* dan *lectin* dengan aterosklerosis

Buah pare mengandung *flavonoid* dan *saponin*. *Flavonoid* adalah suatu zat yang menghambat oksidasi LDL dan larut dalam air. Penelitian membuktikan bahwa pemberian vitamin C dan *bioflavonoid* dapat melindungi pembuluh darah dari jejas. Salah satu bagian *bioflavonoid* adalah *polifenol*. *Polifenol* adalah suatu zat yang dapat menurunkan produksi lipid tubuh yang dapat memicu *endothelin-1*. *Polifenol* bekerja dengan cara menghambat kerja *enzim tirosin kinase* yang berperan dalam regulasi sel tubuh, dan hambatan ini akan menekan produksi *endothelin*.^{47,48,51}

Saponin adalah pemecah alami atau sering disebut sebagai “deterjen” yang banyak terdapat pada tumbuhan. Sifat biokimiawi yang dimiliki *saponin* ini banyak dimanfaatkan pada sebagian besar industri dan digunakan untuk produk-produk seperti kosmetik dan shampo. *Saponin* adalah gabungan gula dan *sapogenin*. *Saponin* memiliki aktifitas sebagai antijamur, antibakteri, menurunkan kadar kolesterol dan menghambat pertumbuhan sel kanker. *Saponin* bekerja dengan cara berikatan dengan asam-asam empedu dan kolesterol, sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol darah. Khasiat *lectin* dalam pare dapat sebagai anti lipolitik dan anti lipogenik. Sedangkan penyebab aterosklerosis terutama adalah

tingginya kadar lipid darah terutama LDL. Oleh sebab itu, peranan *lectin* sebagai anti lipolitik dapat mengurangi pemecahan lipid dan mencegah peningkatan kadarnya dalam darah.^{16,52}

2.5 Statin

Statin adalah obat yang paling sering diresepkan untuk pengobatan hiperkolesterolemia. Saat ini dikenal beberapa jenis statin yaitu *lovastatin*, *fluvastatin*, *atorvastatin*, *pravastatin* dan *simvastatin*. Semua statin bekerja pada enzim di hati yang mengontrol produksi kolesterol. Terapi dengan *fluvastatin* dapat memperlambat progresivitas penyakit jantung koroner aterosklerosis dan menurunkan insiden morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler. *Fluvastatin* juga memiliki efek *pleiotropik* untuk stabilisasi plak (misalnya penurunan sekresi matriks *metalloproteinase* oleh makrofag), bersama dengan efek pada aktivitas trombosit, ekspresi faktor jaringan dan fungsi endotel. Kebanyakan *statin* menurunkan *C-reaktif protein*. *Statin* juga mengurangi inflamasi, yang ditandai dengan adanya VCAM-1, interleukin (IL-1 β). Penelitian menunjukkan bahwa *simvastatin* digunakan untuk mereduksi aterosklerosis. *Statin* menurunkan kadar trigliserida, meningkatkan pembersihan sisa (sel debris) pada pembuluh darah dan meningkatkan VLDL, juga meningkatkan kadar Apo AI dan HDL. *Statin* juga berperan sebagai anti trombosis dan anti proliferasi pada dinding endotel.⁵⁴⁻⁵⁹

Disfungsi endotel pada hiperlipidemia dan aterosklerosis bersifat reversibel. Penghentian diet tinggi kolesterol menyebabkan normalisasi disfungsi endotel. Tetapi dengan *HMG coenzyme A reductase inhibitor* yang menormalkan

fungsi relaksasi aorta yang tergantung pada endothelium. Pada manusia yang diinfus asetilkolin intrakoronar, terjadi penghambatan kontraksi paradoksial arteri koroner epikardial setelah 5,5 bulan terapi dengan lovastatin. Kembalinya fungsi setelah terjadi perubahan struktural dinding jantung yang aterosklerosis sangat penting untuk memperbaiki fungsi sistem koroner.³⁹

2.6. Pare (*Momordica charantia*)

Pare (*Momordica charantia*) bukanlah tanaman asli Indonesia. Tanaman ini diperkirakan berasal dari Asia tropis terutama Myanmar dan India bagian barat, tepatnya Assam. Secara umum, pare banyak tumbuh di daerah tropis termasuk di wilayah Amazon, Afrika, Asia dan Karibia. Di Indonesia, secara turun-temurun pare banyak dimanfaatkan untuk mengobati penyakit seperti diabetes, luka, dan penyakit infeksi.⁵¹

Pare merupakan jenis tanaman semak semusim yang tumbuh menjalar dengan sulur yang panjang. Tanaman ini memiliki aroma atau bau *langu* yang khas. Akarnya berupa akar tunggang berwarna putih. Struktur batangnya tidak berkayu, tegak berusuk lima dan berwarna hijau. Batang yang masih muda berambut, namun hilang setelah tua. Daun pare berbentuk bulat telur, berbulu dan berlekuk, dengan warna hijau tua pada permukaan atas dan hijau muda atau kekuningan pada permukaan bawah. Bunga pare tumbuh dari ketiak daun dan berwarna kuning. Buah pare berbentuk bulat memanjang dengan permukaan berbintil-bintil dan berasa pahit. Bagian buah yang masak berwarna jingga.

Daging buahnya tebal dan pada bagian dalam terdapat biji berbentuk bulat pipih dengan permukaan yang tidak rata dan berwarna coklat kekuningan.⁵¹

Pare dikelompokkan dalam *divisio spermatophyta, subdivisio angiospermae, class dicotyledoneae, ordo cucurbitales, family cucurbitaceae, genus momordica dan species momordica charantia.*⁵¹

Dalam buah pare mengandung senyawa; karbohidrat, *momordisin*, protein, vitamin A, vitamin B, Vitamin C, *saponin, flavonoid, steroid/triterpenoid, asam fenolat, alkaloid, karotonoid charantin, charine, cryptoxanthin, cucurbitins, cucurbitacins, cucurbitanes, cycloartenols, diosgenin, asam elaeostearik, erythrdiol, asam galakturonik, asam gentisik, goyaglycosides, goyasaponins, guanylate cyclases inhibitors, gypsogenin, hydroxytryptamines, karounidiols, lanosterol, lauric acid, asam linoleat, momorcharasides, momorcharins, momordenol, momordicilin, momordicins, momordicinin, momordicosides, momordin, multiflorenol, myristic acid, nerolidol, asam oleat, asam oksalat, pentadecans, peptides, petroselinic acid, polypeptides, ribosome-inactivating proteins, rosmarinic acid, rubixanthin, spinasterol, steroidal, glycosides, stigmasta-diols, stigmasterol, taraxerol, trehalose, trypsin inhibitors, uracil, vacine, v-insulin, verbascoside, vicine, zeatin, zeatin riboside, zeaxanthin, dan zeinozanthin.*⁵¹

Dalam agenda pengobatan tradisional, pare memberikan andil yang cukup besar bagi masyarakat. Selain kandungan gizinya yang tinggi, pare juga sering dimanfaatkan sebagai bahan ramuan jamu. Pare mengandung *charantin* dan *alkaloid* yang pahit yaitu *momordicin*. *Momordicin* banyak digunakan masyarakat

untuk penyembuhan demam dan cacing kremi. Penelitian menyebutkan bahwa air buah pare mengandung *glikosida triterpen* yang mampu menurunkan motilitas, daya tahan hidup dan konsentrasi sperma. Penelitian lain menyebutkan bahwa ekstrak buah pare sebanyak 0,5% yang dimasukkan ke dalam minuman tikus mampu menghambat perkembangan tumor pada kelenjar susu.⁵¹

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa setidaknya ada tiga komponen senyawa dalam setiap bagian tanaman pare yang secara klinis mampu menurunkan kadar gula darah. Ketiga komponen itu adalah *charantin*, *insulin* dan *alkaloid*. Efek hipoglikemik tanaman pare ini paling banyak ditemukan pada bagian buah dibanding dengan bagian tanaman yang lain. Buah pare juga memiliki efek sebagai *antiviral*, *antitumor activity* dan akarnya memiliki efek *immunosuppressive* yaitu mempengaruhi aktifitas sel T dan sel B.^{18,51}

2.7. Profil Lipid

Lemak yang diserap dari makanan dan lipid yang disintesis oleh hati serta jaringan adipose harus diangkut ke berbagai jaringan dan organ tubuh untuk digunakan serta disimpan. Lipoprotein mengangkut lipid dari intestinal sebagai kilomikron dan dari hati sebagai VLDL ke sebagian besar jaringan tubuh untuk oksidasi dan ke jaringan adiposa untuk penyimpanan. Empat kelompok utama lipid yaitu triasilgliserol, fosfolipid, kolesterol dan ester kolesterol.⁶²

Disamping asam lemak bebas, ada empat kelompok lipoprotein yaitu kilomikron yang berasal dari penyerapan triasilgliserol di usus, lipoprotein dengan densitas yang sangat rendah atau *Very Low Density Lipoprotein / VLDL* atau pre-

β - lipoprotein yang berasal dari hati untuk menghasilkan triasilgliserol, lipoprotein dengan densitas rendah atau *Low Density Lipoprotein* / LDL atau β - lipoprotein dan lipoprotein dengan densitas tinggi atau *High Density Lipoprotein* / HDL atau α -lipoprotein yang terlibat di dalam metabolisme VLDL dan kilomikron serta pengangkutan kolesterol. Triasilgliserol merupakan unsur lipid yang dominan pada kilomikron dan VLDL. Sedangkan kolesterol dan fosfolipid masing-masing dominan pada LDL dan HDL. HDL yang membantu menahan proses aterosklerosis, disintesis dalam bentuk *immature* di hati dan usus. Setelah disekresikan dalam darah akan berinteraksi dengan VLDL dan kilomikron. HDL memindahkan protein apo C11 dan apo E ke kilomikron dan VLDL. Pada saat disekresikan dalam darah, HDL berukuran kecil dan berbentuk diskoid, namun setelah HDL menyerap kolesterol dari lipoprotein dan membran sel maka HDL menjadi berukuran besar. Olahraga dan estrogen meningkatkan kadar HDL. Hal ini merupakan suatu alasan mengapa olahraga sering dianjurkan sebagai suatu alasan untuk mencegah penyakit jantung dan terapi estrogen sering diberikan kepada wanita pascamenopause.^{62,63}

Setelah dibentuk di hati, triasilgliserol kemudian dikemas bersama kolesterol dari depot simpanan kolesterol, fosfolipid dan apo B-100 menjadi VLDL dan akan disekresikan ke darah. Di dalam darah, HDL memindahkan apo C11 dan apo E serta ester kolesterol ke VLDL. Di dalam darah, VLDL diubah menjadi IDL melalui digesti triasilgliserolnya oleh lipoprotein lipase. Triasilgliserol IDL dapat mengalami penguraian menjadi LDL, atau IDL dapat kembali ke hati setelah berikatan dengan reseptor di permukaan sel.⁶³

Bila triasilgliserol pada IDL dicerna lebih lanjut baik oleh lipoprotein lipase di berbagai jaringan atau dicerna oleh triasilgliserol lipase di sinusoid hati, akan terbentuk LDL. Pencernaan di lisosom mengembalikan kolesterol LDL ke depot simpanan kolesterol hati. Endositosis dan pencernaan LDL di lisosom juga berlangsung di jaringan di luar hati yang memiliki reseptor LDL. Selain itu terjadi pula pengambilan LDL melalui scavenger reseptor misalnya makrofag.⁶³

Kolesterol terdapat di jaringan dan lipoprotein plasma. Sedikit lebih dari separuh jumlah kolesterol tubuh berasal dari sintesis (sekitar 700 mg/hari) dan sisanya dari makanan sehari-hari. Diantara unsur-unsur lipid serum, kolesterol adalah yang paling sering dianggap sebagai satu-satunya lipid yang terlibat dalam hubungan insiden aterosklerosis dengan jantung koroner. Aterosklerosis ditandai dengan deposisi kolesterol dan ester kolesteril dari lipoprotein yang mengandung apo B-100 pada jaringan ikat dan dinding pembuluh arteri. Penyakit dengan meningkatnya kadar VLDL, IDL dan sisa kilomikron atau LDL di dalam darah (misalnya penyakit diabetes mellitus, nefrosis lipid, hipotiroidisme dan hiperlipidemia) yang berkepanjangan, sering kali disertai dengan pembentukan aterosklerosis dini yang lebih berat. Diantara konsentrasi HDL (HDL₂) dan penyakit jantung koroner juga terdapat hubungan terbalik sehingga sebagian ahli beranggapan bahwa hubungan yang paling prediktif adalah rasio kolesterol LDL : HDL. Hubungan ini dapat dijelaskan dalam hal peranan HDL pada pengangkutan kolesterol ke jaringan dan peranan HDL yang bertindak sebagai *scavenger* (penangkap) kolesterol pada pengangkutan balik kolesterol. Berbagai percobaan dengan menginduksi aterosklerosis pada hewan menunjukkan variasi spesies yang

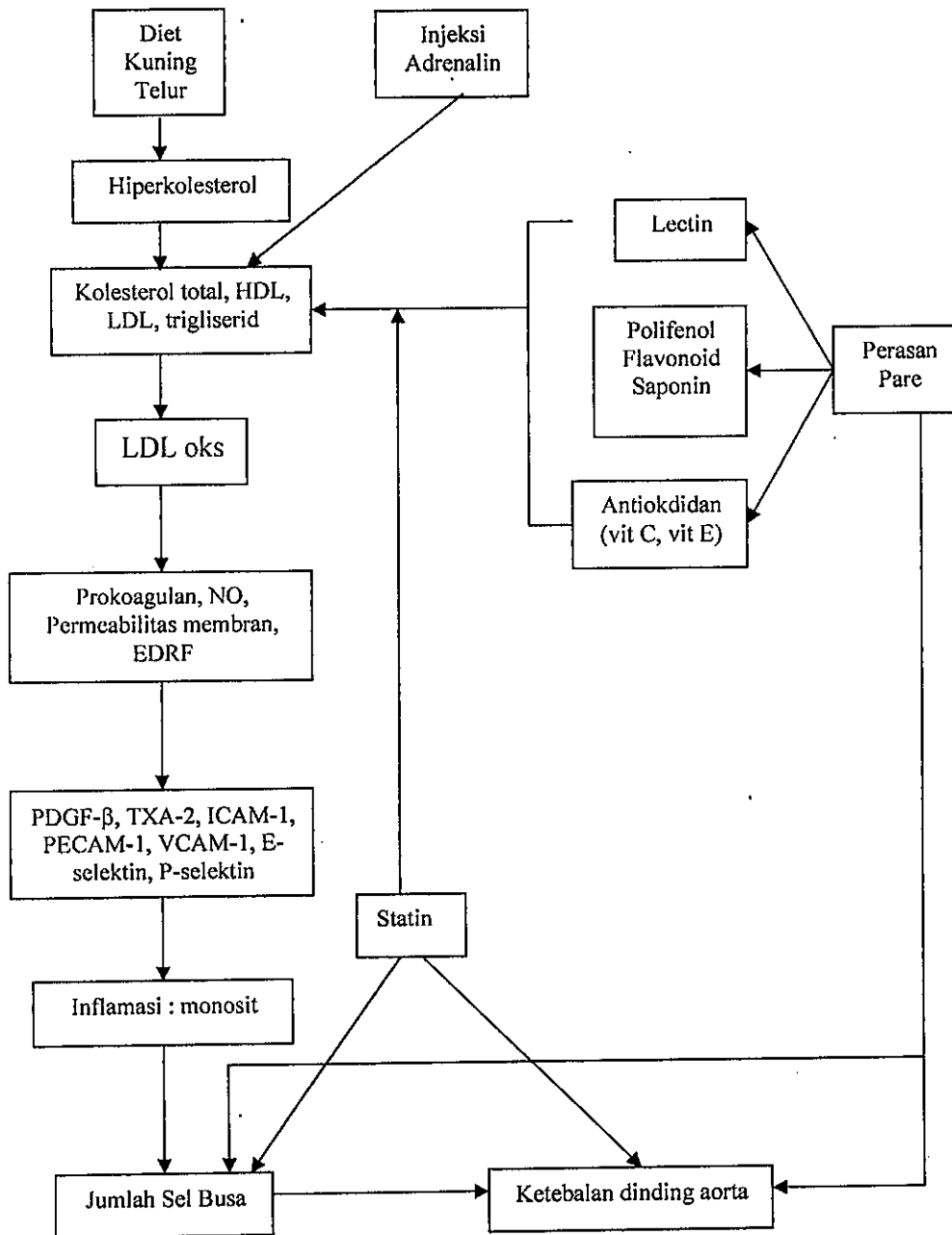
luas dalam hal kerentanannya. Aterosklerosis dapat ditimbulkan oleh makanan yang mengandung kolesterol pada spesies kelinci, babi, kera dan manusia. Tiroidektomi atau pengobatan dengan preparat tiourasil akan memudahkan timbulnya aterosklerosis pada anjing dan tikus. Kadar kolesterol darah yang rendah merupakan ciri khas penderita hipertiroid.⁶²

Kolesterol yang mengalir dalam darah dalam bentuk lipoprotein berfungsi sebagai komponen stabilisasi membran sel dan sebagai prekursor garam empedu serta hormon steroid. Kolesterol dapat dibentuk oleh sebagian besar sel di dalam tubuh dan diperoleh dari makanan hewani. Sumber utama kolesterol dalam makan adalah kuning telur dan daging, terutama daging merah dan hati. Prekursor untuk sintesa kolesterol adalah asetil Ko-A sitosol. Asetil Ko-A dihasilkan dari prekursor utamanya yaitu glukosa dan asam lemak terutama di mitokondria.⁶³

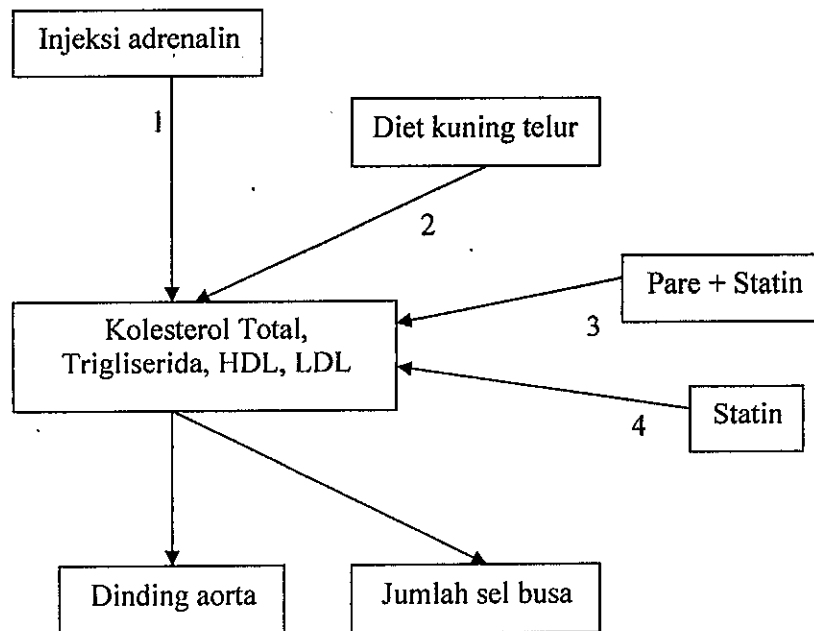
BAB 3

KERANGKA TEORI, KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis

- 3.3.1. Pemberian perasan pare bersama statin menurunkan profil lipid, mengurangi ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa.
- 3.3.2. Pemberian statin menurunkan profil lipid, mengurangi ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa.
- 3.3.2. Profil lipid, ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa pada kelompok yang diberi perasan pare bersama statin lebih rendah dibanding kelompok yang hanya mendapat statin.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan bahan alam dan merupakan bagian dari penelitian payung yang dilakukan oleh tiga orang peneliti, dilakukan secara eksperimental murni dengan rancangan *Randomized Post Test Control Group*. Setelah dilakukan randomisasi sederhana dengan menggunakan komputer, maka tikus diinduksi dengan injeksi inisial adrenalin bitatras intravena dan diet kuning telur. Penelitian ini terbagi dua kelompok yaitu kelompok eksperimental dan kelompok kontrol. Penilaian hanya dilakukan pada *post test* dengan membandingkan jumlah sel busa, ketebalan dinding aorta abdominalis dan kadar kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL pada kelompok eksperimental dan kelompok kontrol.⁵

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus jantan galur Wistar.

4.2.2 Sampel

Penentuan besar sampel pada penelitian ini didapat berdasarkan rumus Federer, yaitu $(t-1)(n-1) > 15$ dimana (t) adalah kelompok perlakuan dan (n) adalah jumlah sampel tiap kelompok perlakuan. Tikus Wistar dibagi dalam enam

kelompok yaitu: dua kelompok kontrol dan empat kelompok perlakuan, maka diperoleh jumlah sampel adalah lima ekor tikus tiap kelompok.⁵

4.3 Kriteria Inklusi

- a. Tikus jantan dengan berat tubuh 180-200 gr pada umur 20 minggu.
- b. Telah dilakukan induksi dengan injeksi inisial adrenalin bitatras intravena dan diet kuning telur.
- c. Kondisi sehat dan normal.

4.4 Kriteria Eksklusi

- a. Tikus mengalami diare sebelum masa penelitian yang ditandai dengan feses tidak berbentuk.
- b. Tikus mati dalam masa penelitian.
- c. Bila pada otopsi ditemukan kelainan bawaan yang dapat mempengaruhi hasil penelitian

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Klasifikasi Variabel

- a. Variabel bebas: variabel bebas dalam penelitian ini adalah diet kuning telur, pemberian perasan pare bersama statin dan pemberian statin
- b. Variabel tergantung: variabel tergantung pada penelitian ini adalah profil lipid darah (kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL), dan indikator lesi aterosklerosis (jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis).

4.5.2 Definisi Operasional

- a. Diet kuning telur adalah pemberian 5gr kuning telur lewat sonde lambung setiap hari sesuai dengan metode Constantinides yang dimodifikasi, skala nominal.⁵
- b. Injeksi inisial adrenalin intravena adalah satu kali injeksi adrenalin bitatras di awal perlakuan secara intravena, lewat vena di ekor tikus, dengan dosis 0,006mg skala nominal.⁵
- c. Pemberian perasan pare 1,5cc adalah lewat sonde lambung setiap hari, dosis didapatkan berdasarkan dosis penelitian yang sudah dilakukan pada kelinci, kemudian dikonversikan pada tikus, skala nominal.^{16,17}
- d. Pemberian statin (*fluvastatin*) 0,9mg adalah lewat sonde lambung setiap hari, dosis didapatkan berdasarkan dosis lazim manusia yang dikonversikan pada tikus, skala nominal.^{17,18}
- e. Kadar lipid adalah kadar kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL serum darah yang diukur secara enzimatik dengan spektrofotometer, skala rasio.⁵
- f. Jumlah sel busa adalah indikator lesi aterosklerotik dengan menghitung sel busa di tunika intima secara kuantitatif pada potongan melintang aorta abdominalis setebal 5 mikron dengan metode potong beku yang dipulas dengan pengecatan *Sudan Black*, skala rasio.⁵
- g. Ketebalan dinding aorta abdominalis adalah indikator lesi aterosklerosis dengan mengukur ketebalan aorta pada potongan penampang melintang dari tunika intima sampai tunika adventitia, dengan satuani ukuran mikron,

kemudian dilihat berapa persen penebalan di delapan zona (pulasan dengan HE, pengukuran dengan okular mikrometer), skalā rasio.⁵

4.6 Alat dan Bahan

4.6.1 Alat

- a. Untuk pemeliharaan dan pemberian perlakuan adalah kandang hewan, sonde lambung, spet ukuran 1cc, 3cc dan 5cc, perasan pare (juicer) Cosmos CJ-355 timbangan, kapas.
- b. Untuk pembuatan sediaan histopatologi adalah inkubator suhu 56⁰C, mikrotom, kaca obyek dan kaca penutup, dan mikrotom potong beku.
- c. Untuk pengukuran kadar lipid adalah spektrofotometer, sentrifuse, tabung reaksi, tabung *ependorf*, pipet mikrohematokrit.

4.6.2 Bahan

- a. Hewan coba berupa tikus jantan galur Wistar dari Pusat Pemeliharaan Hewan percobaan UGM, yang memenuhi kriteria inklusi mendapat pakan standar AIN-93M dan minum secara *ad libitum*.
- b. Bahan perlakuan dalam penelitian ini berupa:
 - Kuning telur yang telah dipisahkan dari putihnya
 - Adrenalin bitatras (epinefrin dalam bentuk ampul)
 - Daging buah pare segar yang masih hijau, tanpa biji dan tidak dikupas, kemudian diperas dengan alat juicer dan diambil perasannya. Pare diperoleh dari Pasar Swalayan ADA Setiabudi, Banyumanik.

- Statin (dalam bentuk tepung yang dilarutkan dalam aquadest).
- c. Untuk pemeriksaan histopatologi berupa formalin *buffer* 10%, alkohol 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, alkohol absolut, larutan *xylol*, *paraffin* cair (*histoplast*), albumin, polilisin, bahan pulasa HE, *Canada* balsam dan *entelan*.
- d. Untuk pengecatan potong beku digunakan *Sudan Black*.

4.7 Cara Kerja

4.7.1 Induksi Adrenalin dan Diet Kuning Telur

Induksi adrenalin intravena dilakukan dengan cara memasukkan tikus ke dalam kotak berlubang, sehingga ekornya bisa ditarik keluar. Ekor tikus dikompres dengan kapas yang dibasahi air hangat selama lima menit sampai terjadi dilatasi vena. Setelah itu dilakukan injeksi vena dengan kemiringan 15 derajat secara perlahan. Dosis adrenalin didapat dengan menggunakan konversi perhitungan dosis kelinci 0,018 sehingga didapatkan dosis pada tikus 0,006mg. Injeksi dilakukan satu kali pada awal perlakuan.

Pembuatan diet kuning telur dilakukan dengan cara; 1) dipisahkan kuning telur dari putihnya, 2) dibuat emulsi kuning telur dengan mengocok perlahan, 3) ditimbang emulsi kuning telur. Diet kuning telur ditentukan sebesar 3-4 % BB tikus atau sekitar 5gr yang diberikan setiap hari.⁵

4.7.2 Pemeriksaan Kadar Lipid

Pemeriksaan dan penghitungan kadar lipid dilakukan dengan cara; 1) diambil darah dengan tabung mikrohematokrit lewat *plexus retro-orbitalis*

sebanyak 0,5 sampai 1,0 cc; 2) pemeriksaan enzimatik dengan metode GPO-PAP untuk pengukuran kadar trigliserida, metoda CHOD-PAP untuk pengukuran kadar kolesterol total, HDL dan LDL; 3) penentuan intensitas kadar lipid secara fotometrik.⁵

4.7.3 Pengukuran Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta

Pengukuran jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis dengan cara; 1) tikus didekapitasi; 2) diambil aorta abdominalis sepanjang 5cm (dibawah *arteri renalis* sampai percabangan *arteri iliaca* termasuk *bifurcatio aorta*); 3) untuk menghitung jumlah sel busa, potongan aorta abdominalis dilakukan potong beku dengan *cryostat* dan dipotong setebal 4 mikron, diletakkan di atas kaca obyek dan dipulas dengan *Sudan Black*, ditutup dengan kaca penutup. Sel busa dilihat dibawah mikroskop dengan perbesaran 1000x, dihitung jumlah sel busa di tunika intima dan tunika media pada penampang melintang aorta; 4) untuk mengukur ketebalan dinding aorta abdominalis ditentukan dengan cara: jaringan difiksasi dalam larutan *formalin buffer* 10% selama 18-24 jam, selanjutnya dimasukkan dalam larutan *aquadest* selama satu jam untuk menghilangkan larutan fiksasi. Kemudian dilakukan dehidrasi dengan larutan alkohol bertingkat dari konsentrasi terkecil sampai terbesar. Selanjutnya dimasukkan dalam larutan *alkohol-xylol* selama satu jam, dan *xylol* murni selama dua kali dua jam. Setelah itu jaringan dimasukkan dalam *parafin* cair selama dua kali dua jam untuk impregnasi. Kemudian dilakukan *embedding* dalam *paraffin* cair yang diikuti pendinginan sampai memadat dan terbentuk blok *paraffin*. Jaringan dalam blok

paraffin dipotong dengan menggunakan mikrotom setebal 4 mikron. Potongan diletakkan di atas kaca obyek yang sebelumnya telah diolesi polilisin. Pencairan dan pembuangan *paraffin* dari potongan sediaan dilakukan dengan pemanasan dalam inkubator. Setelah bersih dilakukan pulasan HE, kemudian diberi *Canada* balsam dan ditutup dengan kaca penutup. Ketebalan aorta abdominalis diukur dibawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x; 5) ketebalan dinding aorta diukur dari tunika intima sampai tunika adventitia pada delapan zona, cara penghitungannya yaitu (jumlah skala : 400) x 1000 mikron atau jumlah skala x 2,5 mikron. Ketebalan aorta dikonversi dalam prosen (dengan membandingkan ukuran ketebalan aorta dengan kelompok kontrol) dengan lebih dulu mengukur ketebalan aorta pada kelompok kontrol, menghitung nilai mean dan SD untuk mendapat nilai ketebalan normal. Bila lebih dari normal, disebut dinding menebal. Pengukuran ketebalan aorta dilakukan pada delapan zona (jam 12.00, 13.30, 15.00, 16.30, 18.00, 19.30, 21.00 dan 22.30) dan dihitung berapa prosen bagian yang menebal (pada penampang melintang aorta).⁵

Pengukuran jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta dilakukan oleh peneliti secara membuta (*blind observation*) tanpa mengetahui preparat berasal dari kelompok mana untuk menghilangkan faktor subjektivitas dan dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali. Dalam pengukuran ini, peneliti telah mendapat *adjustment* dari seorang ahli Patologi Anatomi (di Lingkungan FK UNDIP) tentang morfologi dan ciri-ciri sel busa dan daerah pengukuran ketebalan dinding aorta (tunika intima sampai tunika adventitia).

4.8 Tempat Dan Waktu Penelitian

Penelitian ini berlangsung selama 5 (lima) bulan yaitu mulai Februari – Juni 2005. Pemeliharaan hewan coba, pemberian diet kuning telur, pemberian perasan pare bersama statin dan pemberian statin dilakukan di Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) UGM. Pemeriksaan kadar lipid serum darah dilakukan di Pusat Antar Universitas (PAU) UGM. Pembuatan sediaan histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK-UGM. Penghitungan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK-UNDIP

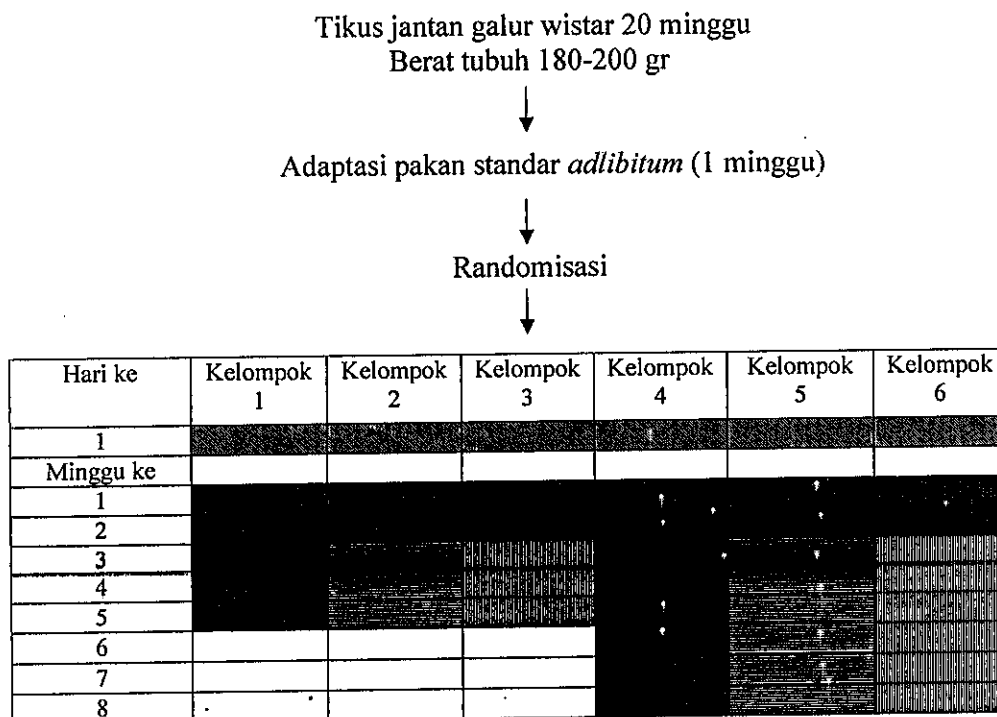
4.9 Cara Pengumpulan Data

- a. **Kelompok I (kontrol perlakuan tiga minggu)**, diinduksi aterosklerosis, selanjutnya diberi diet kuning telur (KT) dan pakan standar selama tiga minggu.
- b. **Kelompok II (perasan pare bersama statin tiga minggu)**, diinduksi aterosklerosis, kemudian diberi perasan pare bersama statin, kuning telur dan pakan standar (P + S + KT + PS) selama tiga minggu.
- c. **Kelompok III (statin tiga minggu)**, diinduksi aterosklerosis, kemudian diberi statin, kuning telur dan pakan standar (S + KT + PS) selama tiga minggu.
- d. **Kelompok IV (kontrol perlakuan enam minggu)**, diinduksi aterosklerosis, selanjutnya diberi diet kuning telur (KT) dan pakan standar selama enam minggu.

- e. **Kelompok V (perasan pare bersama statin enam minggu)**, diinduksi aterosklerosis, kemudian diberi perasan pare bersama statin, kuning telur dan pakan standar (P + S + KT + PS) selama enam minggu.
- e. **Kelompok VI (statin enam minggu)**, diinduksi aterosklerosis, kemudian diberi statin, kuning telur dan pakan standar (S + KT + PS) selama enam minggu.

4.10 Alur Penelitian

Tabel 1. Alur Penelitian



Keterangan:



Diet kuning telur dan diet standar



Injeksi inisial adrenalin



Diet kuning telur, diet standar, perasan pare dan statin



Diet kuning telur, diet standar dan statin

4.11 Analisis Data

Sampel pada penelitian ini adalah 30 ekor tikus Wistar jantan usia 20 minggu, dan selama penelitian tidak ditemukan *drop out*. Data yang diperoleh dari hasil penelitian berupa data kadar lipid (kadar kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL), jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis dari tiap-tiap kelompok, kemudian dilakukan proses *editing*, *coding* dan *entering* ke dalam program SPSS 12.0, selanjutnya dilakukan *cleaning* dan *organizing* untuk persiapan analisis data.

4.11.1 Analisis Deskriptif

Dalam analisis deskriptif dihitung nilai kecenderungan sentral (*mean* dan *median*) dan sebaran (SD) dari variabel tergantung yaitu profil lipid darah (kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL) dan indikator lesi aterosklerosis (ketebalan dinding aorta abdominalis dan jumlah sel busa). Hasilnya disajikan dalam bentuk silang. Dibuat grafik *box-plot* menurut kelompok perlakuan.

4.11.2 Analisis Statistik

Uji normalitas data menggunakan *Shapiro Wilk* dan didapatkan distribusi data normal dan tidak normal. Selain itu jumlah sampel pada penelitian ini hanya 30 maka digunakan statistik non parametrik untuk uji beda antar kelompok yaitu *Mann Whitney Test*. Untuk mengetahui adanya hubungan antar variabel maka dilakukan uji korelasi *Spearman*.

BAB 5

HASIL

5.1 Analisis Sampel

Penelitian ini menggunakan tikus Wistar jantan dengan bobot tubuh sekitar 180-200 gr pada usia 20 minggu dan dalam kondisi sehat. Sampel yang mati dilakukan penggantian dan harus memenuhi kriteria yang sama.

5.2 Analisis Deskriptif

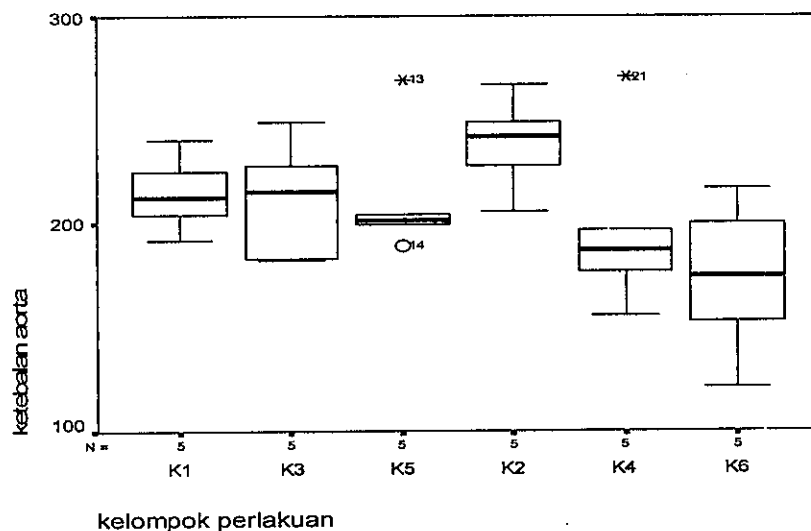
Data dari uji normalitas dengan *Sapiro Wilk* menunjukkan distribusi data yang normal dan tidak normal. Untuk itu digunakan uji beda non parametrik yaitu *Mann Whitney Test*. Hasil penelitian berupa ketebalan dinding aorta, jumlah sel busa, kadar kolesterol total, trigliserida, kadar kolesterol HDL, kadar kolesterol LDL yang diukur secara enzimatis, dideskripsikan pada tabel dan dibuat grafik *boxplot*.

Tabel 2. Hasil uji normalitas dan uji beda ketebalan dinding aorta, jumlah sel busa, kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL pada kelompok I - VI

	Ketebalan Dinding Aorta	Jumlah Sel Busa	Kolesterol Total	Trigliserida	HDL	LDL
Kel I (n=5)						
Median	212,50	56,00	174,50	126,69	97,06	52,10
Mean ±SD	214,5±18,85	52,80±14,29	185,9±18,72	140,3±21,98	89,70±11,45	68,22±25,74
Kel II (n=5)						
Median	241,25	71,00	249,00	202,57	89,71	117,59
Mean ±SD	237,75±23,04	69,00±6,12	251,07±5,79	205,79±5,14	91,98±4,74	117,94±1,06
Kel III (n=5)						
Median	215,00	27,00	146,99	149,82	84,89	31,84
Mean ±SD	210,99±29,19	32,20±17,00	147,31±2,82	150,85±2,06	85,02±2,24	32,12±0,51
Kel IV (n=5)						
Median	186,25	38,00	138,65	143,38	79,10	30,72
Mean ±SD	196,75±43,7	39,60±14,87	138,96±2,15	143,09±1,99	79,49±1,96	30,86±0,62
Kel V (n=5)						
Median	201,25	39,00	136,55	139,48	77,81	30,84
Mean ±SD	212,25±32,09	34,80±10,82	136,23±1,66	139,48±2,34	77,29±1,47	31,03±0,42
Kel VI (n=5)						
Median	173,75	29,00	132,53	131,62	70,74	35,47
Mean ±SD	172,75±37,74	27,00±4,89	136,55±9,43	138,0±12,66	73,18±5,92	35,76±1,01
Kruskal Wallis p*	0,087	0,006*	0,0001*	0,006*	0,003*	0,0001*
Mann Whitney						
P1 vs P3	0,917	0,117	0,009**	0,600	0,602	0,009**
P2 vs P4	0,117	0,009**	0,009**	0,009**	0,009**	0,009**
P1 vs P5	0,402	0,047**	0,009**	0,602	0,116	0,009**
P2 vs P6	0,016**	0,009**	0,009**	0,009**	0,009**	0,009**
P3 vs P5	0,917	0,530	0,009**	0,009**	0,009**	0,009**
P4 vs P6	0,465	0,175	0,602	0,602	0,117	0,009**

5.2.1 Ketebalan Dinding Aorta

Ketebalan dinding aorta diukur dengan menggunakan skala pada lensa objektif yang ditempelkan pada mikroskop pada perbesaran 40 x 10 dalam satuan mikron. Data hasil pengukuran dapat dilihat pada lampiran 2 sedangkan hasil analisis deskriptif terlihat pada tabel 2 dan gambar 1



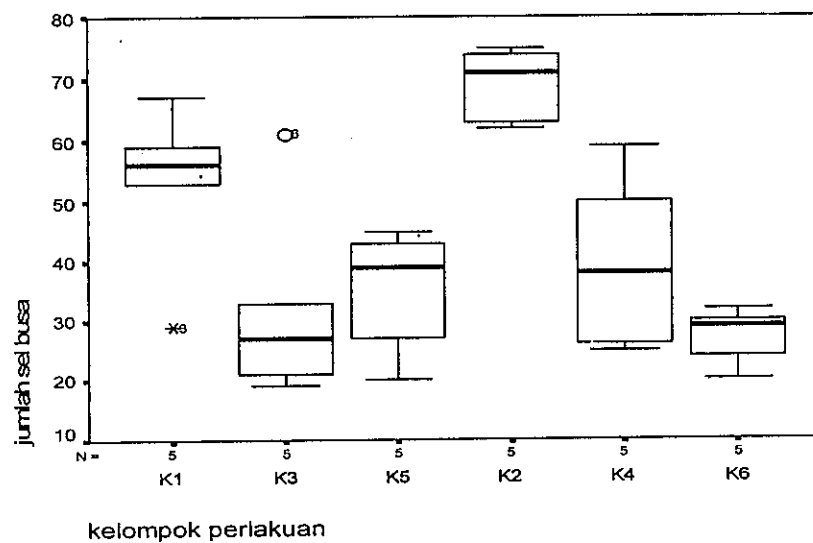
Gambar 1. Grafik *Boxplot* Ketebalan Aorta

Dari tabel 2. terlihat bahwa median ketebalan dinding aorta pada K3 (kontrol kuning telur 3 minggu) lebih tinggi dibanding K1 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 3 minggu) dan K5 (perlakuan kuning telur dan statin 3 minggu). Sedangkan median ketebalan dinding aorta pada K2 (kontrol kuning telur 6 minggu) lebih tinggi dibanding K4 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 6 minggu) dan K6 (perlakuan kuning telur dan statin 6 minggu). Median ketebalan dinding aorta tertinggi pada 3 minggu terdapat pada K3 yaitu 215,00 dan terendah pada K5 yaitu 201,25. Sedangkan ketebalan dinding

aorta tertinggi pada 6 minggu terdapat pada K2 yaitu 241,25 dan terendah pada K6 yaitu 173,75

5.2.2 Jumlah Sel Busa

Jumlah sel busa dihitung dengan mikroskop perbesaran 40 x 10 pada preparat aorta dengan pewarnaan HE. Data hasil penghitungan dapat dilihat pada lampiran 2 sedangkan hasil analisa deskriptif terlihat pada tabel 2 dan gambar 2



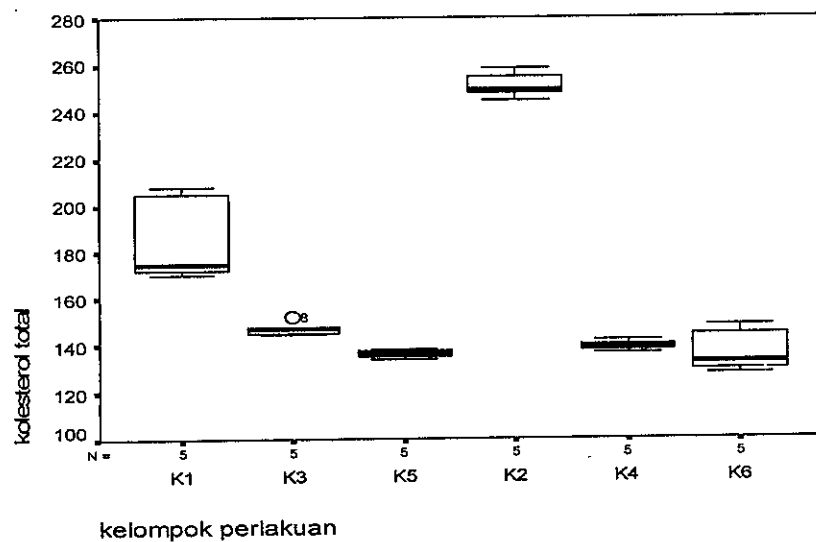
Gambar 2. Grafik *Boxplot* Jumlah Sel Busa

Dari tabel 2, terlihat bahwa median jumlah sel busa pada K1 (kontrol kuning telur 3 minggu) lebih tinggi dibanding K3 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 3 minggu) dan K5 (perlakuan kuning telur dan statin 3 minggu). Sedangkan median jumlah sel busa pada K2 (kontrol kuning telur 6 minggu) lebih tinggi dibanding K4 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 6 minggu) dan K6 (perlakuan kuning telur dan statin 6 minggu). Median

jumlah sel busa tertinggi pada 3 minggu terdapat pada K1 yaitu 56,00 dan terendah pada K3 yaitu 27,00. Sedangkan median jumlah sel busa tertinggi pada 6 minggu terdapat pada K2 yaitu 71,00 dan terendah pada K6 yaitu 29,00

5.2.3 Kolesterol Total

Kolesterol total serum darah diukur dengan menggunakan Spektrofotometer Hach DR/2000. Data hasil penghitungan dapat dilihat pada lampiran 2 sedangkan hasil analisa deskriptif terlihat pada tabel 2 dan gambar 3



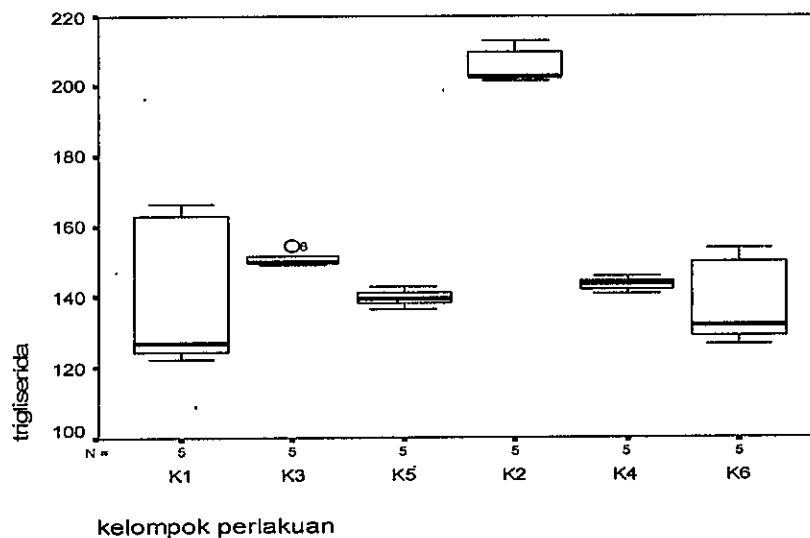
Gambar 3. Grafik *Boxplot* Kolesterol Total

Dari tabel 2. terlihat bahwa median kolesterol total pada K1 (kontrol kuning telur 3 minggu) lebih tinggi dibanding K3 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 3 minggu) dan K5 (perlakuan kuning telur dan statin 3 minggu). Sedangkan median kolesterol total pada K2 (kontrol kuning telur 6 minggu) lebih tinggi dibanding K4 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 6 minggu) dan K6 (perlakuan kuning telur dan statin 6 minggu). Median

kolesterol total tertinggi pada 3 minggu terdapat pada K1 yaitu 174,50 dan terendah pada K5 yaitu 136,55. Sedangkan median kolesterol total tertinggi pada 6 minggu terdapat pada K2 yaitu 249,00 dan terendah pada K6 yaitu 132,53

5.2.4 Triglicerida

Triglicerida serum darah diukur dengan menggunakan Spektrofotometer Hach DR/2000. Data hasil penghitungan dapat dilihat pada lampiran 1 sedangkan hasil analisa deskriptif terlihat pada tabel 2 dan gambar 4



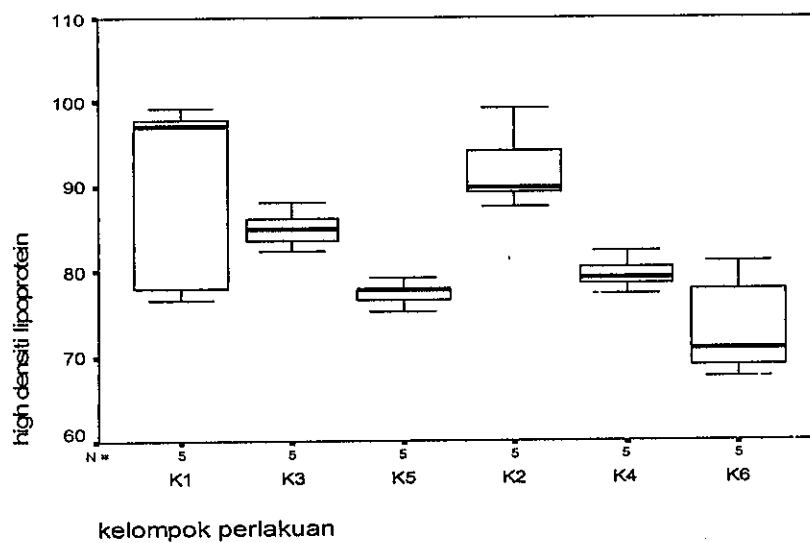
Gambar 4. Grafik *Boxplot* Triglicerida

Dari tabel 2. terlihat bahwa median triglicerida pada K1 (kontrol kuning telur 3 minggu) lebih rendah dibanding K3 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 3 minggu) dan K5 (perlakuan kuning telur dan statin 3 minggu). Sedangkan median triglicerida pada K2 (kontrol kuning telur 6 minggu) lebih tinggi dibanding K4 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 6 minggu) dan K6 (perlakuan kuning telur dan statin 6 minggu). Median triglicerida

tertinggi pada 3 minggu terdapat pada K3 yaitu 149,82 dan terendah pada K1 yaitu 126,69. Sedangkan median trigliserida tertinggi pada 6 minggu terdapat pada K2 yaitu 205,57 dan terendah pada K6 yaitu 131,62

5.2.5 Kolesterol HDL

Kolesterol HDL serum darah diukur dengan menggunakan Spektrofotometer Hach DR/2000. Data hasil penghitungan dapat dilihat pada lampiran 2 sedangkan hasil analisa deskriptif terlihat pada tabel 2 dan gambar 5



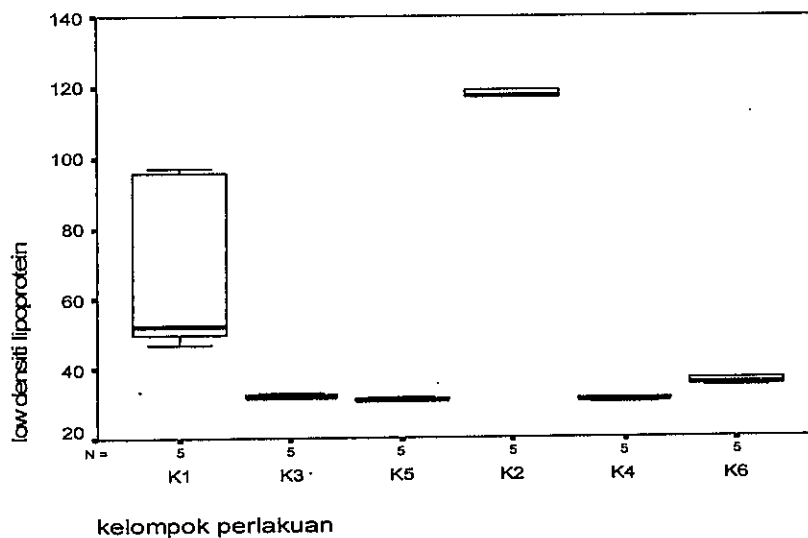
Gambar 5. Grafik *Boxplot* Kolesterol HDL

Dari tabel 2. terlihat bahwa median HDL pada K1 (kontrol kuning telur 3 minggu) lebih tinggi dibanding K3 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 3 minggu) dan K5 (perlakuan kuning telur dan statin 3 minggu). Sedangkan median HDL pada K2 (kontrol kuning telur 6 minggu) lebih tinggi dibanding K4 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 6 minggu) dan K6 (perlakuan kuning telur dan statin 6 minggu). Median HDL tertinggi pada 3 minggu terdapat

pada K1 yaitu 97,06 dan terendah pada K5 yaitu 77,81. Sedangkan median HDL tertinggi pada 6 minggu terdapat pada K2 yaitu 89,71 dan terendah pada K6 yaitu 70,74

5.2.6 Kolesterol LDL

Kolesterol LDL serum darah diukur dengan menggunakan Spektrofotometer Hach DR/2000. Data hasil penghitungan dapat dilihat pada lampiran 2 sedangkan hasil analisa deskriptif terlihat pada tabel 2 dan gambar 6



Gambar 6. Grafik *Boxplot* Kolesterol LDL

Dari tabel 2, terlihat bahwa median LDL pada K1 (kontrol kuning telur 3 minggu) lebih tinggi dibanding K3 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 3 minggu) dan K5 (perlakuan kuning telur dan statin 3 minggu). Sedangkan LDL pada K2 (kontrol kuning telur 6 minggu) lebih tinggi dibanding K4 (perlakuan kuning telur, perasan pare bersama statin 6 minggu) dan K6 (perlakuan kuning telur dan statin 6 minggu). Median LDL tertinggi pada 3 minggu terdapat

pada K1 yaitu 52,10 dan terendah pada K5 yaitu 30,84. Sedangkan median LDL tertinggi pada 6 minggu terdapat pada K2 yaitu 117,59 dan terendah pada K4 yaitu 30,72

5.3 Uji Hipotesis

5.3.1 Ketebalan Dinding Aorta

Uji beda antar kelompok perlakuan terhadap ketebalan dinding aorta (Tabel 2) didapatkan $p=0,087$ atau terdapat perbedaan yang tidak bermakna.

Uji beda dua kelompok perlakuan terhadap ketebalan dinding aorta (Tabel 2) didapatkan perbedaan yang bermakna hanya pada kelompok perbandingan 2 dan 6 yaitu $p=0,016$.

5.3.2 Jumlah Sel Busa

Uji beda antar kelompok perlakuan terhadap jumlah sel busa (Tabel 2) didapatkan $p=0,006$ atau terdapat perbedaan yang bermakna ($p<0,05$).

Uji beda dua kelompok perlakuan terhadap jumlah sel busa (Tabel 2) didapatkan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$) pada perbandingan kelompok 1 dan 2 ($p=0,028$); kelompok 1 dan 5 ($0,047$); kelompok 2 dan 4 ($0,009$); kelompok 2 dan 6 ($0,009$). Sedangkan perbedaan yang tidak bermakna terdapat pada perbandingan kelompok 3 dan 4 ($p=0,465$); kelompok 5 dan 6 ($p=0,295$); kelompok 1 dan 3 ($p=0,117$); kelompok 3 dan 5 ($p=0,530$); kelompok 4 dan 6 ($p=0,175$).

5.3.3 Kolesterol Total

Uji beda antar kelompok perlakuan terhadap kolesterol total (Tabel 2) didapatkan $p=0,0001$ atau terdapat perbedaan yang bermakna ($p<0,05$).

Uji beda dua kelompok perlakuan terhadap kolesterol total (Tabel 2) didapatkan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$) pada perbandingan kelompok 1 dan 2 ($p=0,009$); kelompok 3 dan 4 ($p=0,009$); kelompok 1 dan 3 ($p=0,009$); kelompok 1 dan 5 ($p=0,009$); kelompok 3 dan 5 ($p=0,009$); kelompok 2 dan 4 ($p=0,009$); kelompok 2 dan 6 ($p=0,009$). Sedangkan perbedaan yang tidak bermakna terdapat pada perbandingan kelompok 5 dan 6 ($p=0,602$); kelompok 4 dan 6 ($p=0,602$).

5.3.4 Trigliserida

Uji beda antar kelompok perlakuan terhadap trigliserida (Tabel 2) didapatkan $p=0,006$ atau terdapat perbedaan yang bermakna ($p<0,05$).

Uji beda dua kelompok perlakuan terhadap ketebalan dinding aorta (Tabel 2) didapatkan perbedaan yang bermakna ($p<0,050$) pada perbandingan kelompok 1 dan 2 ($p=0,009$); kelompok 3 dan 4 ($p=0,009$); kelompok 3 dan 5 ($p=0,009$); kelompok 2 dan 4 ($p=0,009$); kelompok 2 dan 6 ($p=0,009$). Sedangkan perbedaan yang tidak bermakna terdapat pada perbandingan kelompok 5 dan 6 ($p=0,602$); kelompok 1 dan 3 ($p=0,600$); kelompok 1 dan 5 ($p=0,602$); kelompok 4 dan 6 ($p=0,602$).

5.3.5 Kolesterol HDL

Uji beda antar kelompok perlakuan terhadap kolesterol HDL (Tabel 2) didapatkan $p=0,003$ atau terdapat perbedaan yang bermakna ($p<0,05$).

Uji beda dua kelompok perlakuan terhadap ketebalan dinding aorta (Tabel 2) didapatkan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$) pada perbandingan kelompok 3 dan 4 ($p=0,012$); kelompok 3 dan 5 ($p=0,009$); kelompok 2 dan 4 ($p=0,009$); kelompok 2 dan 6 ($p=0,009$). Sedangkan perbedaan yang tidak bermakna terdapat pada perbandingan kelompok 1 dan 2 ($p=1,000$); kelompok 5 dan 6 ($p=0,341$); kelompok 1 dan 3 ($p=0,602$); kelompok 1 dan 5 ($p=0,116$); kelompok 4 dan 6 ($p=0,117$).

5.3.6 Kolesterol LDL

Uji beda antar kelompok perlakuan terhadap kolesterol LDL (Tabel 2) didapatkan $p=0,0001$ atau terdapat perbedaan yang bermakna ($p<0,05$).

Uji beda dua kelompok perlakuan terhadap ketebalan dinding aorta (Tabel 2) didapatkan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$) pada semua kelompok perbandingan dengan nilai $p=0,009$

5.4 Analisis Korelasi

Uji korelasi *Spearman* dilakukan setelah didapatkan data yang tidak normal dengan uji *Shapiro Wilk* ($p<0,005$). Uji korelasi *Spearman* dilakukan untuk mengetahui apakah diantara dua variabel terdapat hubungan serta

bagaimana arah hubungan dan seberapa besar hubungan tersebut. Hasil uji korelasi *Spearman* dimuat dalam tabel berikut.

Tabel 3. Koefisien korelasi *Spearman* antara variabel kelompok perlakuan, ketebalan dinding aorta, jumlah sel busa, kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL dan kolesterol LDL.

Kel.	Kelompok Perlakuan	Ketebalan Aorta (mikron)	Jumlah Sel Busa (sel)	Kolesterol Total (mg%)	Trigliserida (mg%)	Kolesterol HDL (mg%)	Kolesterol LDL (mg%)
Perlakuan	1,000	-0,435*	-0,564**	-0,823**	-0,353	-0,720**	-0,558**
	p	-	0,016	0,001	0,000	0,056	0,000
Ketebalan							
Aorta	-0,435*	1,000	0,401*	0,371*	0,232	0,367*	0,297
	p	0,016	-	0,028	0,044	0,218	0,046
Jumlah							
Sel Busa	-0,564**	0,401**	1,000	0,627**	0,349	0,471**	0,556**
	p	0,001	0,028	-	0,000	0,059	0,009
Kolesterol							
Total	-0,823**	0,371*	0,627**	1,000	0,679**	0,805**	0,763**
	p	0,000	0,044	0,000	-	0,000	0,000
Trigliserida	-0,353	0,232	0,349	0,679**	1,000	0,343	0,435*
	p	0,056	0,218	0,059	0,000	-	0,064
Kolesterol							
HDL	-0,720**	0,367*	0,471**	0,805**	0,343	1,000	0,479**
	p	0,000	0,046	0,009	0,000	0,064	-
Kolesterol							
LDL	-0,558**	0,297	0,556**	0,763**	0,435*	0,479**	1,000
	p	0,001	0,111	0,001	0,000	0,016	0,007

Uji korelasi diuraikan sebagai berikut :

- a. Antara kelompok perlakuan dengan variabel pengukuran ketebalan dinding aorta, jumlah sel busa, kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL tidak ada korelasi.
- b. Antara variabel ketebalan dinding aorta dengan jumlah sel busa, kolesterol total dan HDL terdapat korelasi positif kuat.
- c. Antara variabel jumlah sel busa dengan ketebalan dinding aorta, kolesterol total, HDL dan LDL terdapat korelasi positif kuat.
- d. Antara variabel kolesterol total dengan ketebalan dinding aorta, jumlah sel busa, trigliserida, HDL dan LDL terdapat korelasi positif kuat.
- e. Antara variabel trigliserida dengan kolesterol total dan LDL terdapat korelasi positif kuat.
- f. Antara variabel HDL dengan ketebalan dinding aorta, jumlah sel busa, kolesterol total dan LDL terdapat korelasi positif kuat.
- g. Antara variabel LDL dengan jumlah sel busa, kolesterol total, trigliserida dan HDL terdapat korelasi positif kuat.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Kadar lipid pada tikus yang diberi perasan pare bersama statin dan tikus yang diberi statin

Penelitian ini menunjukkan bahwa injeksi inisial adrenalin yang diteruskan diet kuning telur (induksi aterosklerosis) dan kemudian dilanjutkan dengan diet kuning telur 3 minggu dan 6 minggu ternyata meningkatkan kadar kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL. Peningkatan yang bermakna terlihat pada kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL. Hal yang sama juga pernah dilaporkan oleh Kustiah (2003), Ginsberg dkk (1995) dan Vuoristo (1994). Schorr *et al* (1994) menyatakan bahwa dengan konsumsi dua butir telur sehari, akan meningkatkan kadar kolesterol total sebanyak 4% sedangkan HDL meningkat sebanyak 10%. Vuoristo dan Miettinen (1994) menyatakan bahwa diperlukan tambahan 3 kuning telur (690 mg kolesterol) per hari untuk meningkatkan kadar kolesterol total sebesar 23 mg/dl selama dua bulan, sedangkan kadar HDL naik sekitar 10 mg/dl. Penelitian ini dilakukan pada manusia sehingga peningkatan kadar kolesterol yang terjadi pada tikus Wistar yang diberi diet kuning telur tidak bisa disamakan dengan manusia.^{5,60,61}

Sejumlah hormon yang mempercepat pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa dan menaikkan kadar asam lemak bebas plasma dengan meningkatkan laju lipolisis pada simpanan triasilgliserol antara lain adalah epinefrin, norepinefrin, glukagon, adenokortikotropik (ACTH), hormon perangsang melanosit- α dan - β (MSH), hormon perangsang kelenjar tiroid (TSH),

hormon pertumbuhan (GH) dan vasopressin. Peningkatan kadar lipid ini terjadi karena adrenalin (epinefrin) bersama dengan neurotransmitter lain yang dilepaskan dapat memacu lipolisis. Adrenalin merangsang aktivitas adenilat siklase, enzim yang mengubah ATP menjadi c-AMP sehingga kadar c-AMP meningkat. Lipolisis yang terjadi pada sel lemak sebagian besar dikendalikan oleh jumlah c-AMP. Pada tikus, pemberian diet kuning telur akan sangat mempengaruhi metabolisme kadar kolesterol darah. Namun kecepatan sintesis tubuh akan semakin menurun dengan semakin banyaknya kolesterol yang diabsorpsi.^{62,65}

Pemberian pare bersama statin pada 3 minggu menurunkan kadar kolesterol total, HDL dan LDL bila dibanding tikus yang diberi diet kuning telur. Penurunan yang bermakna terhadap kontrol terlihat pada kadar kolesterol total dan LDL. Sedangkan pemberian pare bersama statin 6 minggu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL secara bermakna.

Pemberian statin 3 minggu menurunkan kadar kolesterol total, HDL dan LDL, dimana penurunan yang bermakna terlihat pada kolesterol total dan LDL. Sedangkan pemberian statin 6 minggu menurunkan kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL secara bermakna.

Statin merupakan obat yang menghambat HMG Co A menjadi mevalonat, yaitu suatu prekursor sterol, termasuk kolesterol. Penghambatan biosintesis kolesterol ini mengurangi terbentuknya kolesterol dan merangsang sintesis reseptor LDL sehingga meningkatkan ambilan partikel LDL. Pare mengandung antioksidan (vitamin C), dimana kandungan vitamin C ini juga membantu

menurunkan kadar HDL. Brown (2001) menyatakan bahwa pemberian antioksidan dapat menurunkan kadar HDL. Dalam penelitian Kustiah (2003) juga didapatkan penurunan kadar HDL pada tikus yang diberi diet mengkudu yang mengandung antioksidan.^{5,12,14,65,66}

Penelitian Ahmed 1998 menyatakan bahwa pare dapat meningkatkan sel beta pada pankreas, dimana sel ini yang memproduksi insulin. Peningkatan sel beta akan meningkatkan produksi insulin sehingga kadar gula dalam darah dapat terjaga. Marks *et al* (2000) menyatakan bila kadar glukosa berlebihan maka tubuh akan mengubahnya menjadi Asetil Ko A yang merupakan prekursor pembentukan kolesterol. Dalam hal ini pare selain mencegah diabetes, secara tidak langsung juga menjaga kadar lipid darah.⁶⁷

Penelitian Mc Kenney (1998) menyatakan bahwa efek atorvastatin dalam menurunkan kadar lipid darah dalam keadaan hiperkolesterolemi, memerlukan waktu selama 12 minggu. Sehingga diharapkan dengan pemberian pare bersama statin dengan waktu yang lebih panjang mampu menurunkan kadar lipid lebih baik.⁶⁸

6.2 Jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus yang diberi perasan pare bersama statin dan tikus yang diberi statin

Penelitian ini menunjukkan bahwa induksi aterosklerosis yang dilanjutkan diet kuning telur 6 minggu ternyata meningkatkan jumlah sel busa secara bermakna dibanding diet kuning telur 3 minggu.

Diet pare bersama statin 3 minggu mampu menurunkan jumlah sel busa tidak bermakna bila dibanding diet kuning telur (kontrol). Namun bila diteruskan

sampai 6 minggu ternyata mampu menurunkan jumlah sel busa secara bermakna. Diet statin 3 minggu menurunkan jumlah sel busa secara bermakna dan diet statin 6 minggu menurunkan jumlah sel busa namun tidak bermakna.

Statin adalah suatu enzim yang menghambat kerja dari HMG co-A. Sedangkan HMG co-A itu adalah salah satu prekursor pembentuk kolesterol. Dalam hal ini statin menghambat terbentuknya kolesterol, yang berarti juga menghambat terbentuknya LDL. Menurunnya jumlah LDL maka akan mengurangi terbentuknya LDL oks yang akan menjejaskan dinding endotel dan dapat masuk ke tunika intima yang akan dimakan oleh makrofag dan menjadi sel busa.⁷¹

Pare mengandung vitamin C yang berfungsi sebagai antioksidan sehingga dapat mengurangi sel busa. Vitamin ini termasuk golongan antioksidan pemutus rantai sehingga radikal bebas yang sudah terbentuk akan diikat sebagai katalisator reaksi hidroksilasi yang mencegah peroksidasi lipid. Pencegahan peroksidasi lipid menyebabkan tidak terbentuknya LDL-oks sehingga tidak diendositosisis oleh makrofag dan akhirnya akan mencegah pembentukan sel busa.^{17,72}

Dinding pembuluh darah aorta terdiri dari lapisan tunika intima, tunika media dan tunika adventitia. Pada aterosklerosis yang paling dini, terdapat sejumlah sel busa pada lapisan intima yang kemudian memacu proliferasi sel otot polos dan jaringan ikat fibrosa sehingga sel busa juga terdapat pada tunika media. Otot polos merupakan bagian dari lesi aterosklerosis tipe I-III, dan pada lesi aterosklerosis tipe II otot polos akan tampak meningkat. Peningkatan ini disebabkan oleh proliferasi sel tersebut yang dipacu oleh promotor pertumbuhan sel otot polos seperti PDGF dan *basic fibroblast growth factor* serta dihambatnya

kerja inhibitor pertumbuhan sel otot polos seperti heparin sulfat, NO, *interferon gamma* dan TGF- β . Adanya sel busa pada tunika intima dan media ini menyebabkan dinding pembuluh darah menebal.^{5,69,70}

Penelitian ini menunjukkan bahwa injeksi inisial adrenalin yang dilanjutkan dengan diet kuning telur (induksi aterosklerosis) yang dilanjutkan dengan diet kuning telur 6 minggu menunjukkan dinding aorta yang lebih tebal bila dibanding diet kuning telur 3 minggu, meskipun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Pada kondisi ini ditemukan adanya sel busa yang berlapis-lapis. Penelitian ini sesuai dengan pendapat Constatinides (1994) yang menyatakan bahwa pemberian kuning telur per infus pada tikus akan menyebabkan penimbunan partikel lipid dalam dinding arteri. Sedangkan Steinberg (1997) menyatakan bahwa LDL-oks berperan penting dalam proses pembentukan sel busa dan penambahan ketebalan dinding arteri. Penelitian Prasetyo (2002) juga melaporkan bahwa pemberian diet kuning telur dapat meningkatkan ketebalan aorta abdominalis.^{4,6,71}

Pemberian pare dan statin 3 minggu dan 6 minggu menurunkan ketebalan dinding aorta namun tidak bermakna. Pemberian statin 3 minggu menurunkan ketebalan dinding aorta secara tidak bermakna, namun pada pemberian statin 6 minggu mampu menurunkan ketebalan dinding aorta yang bermakna secara statistik.

Penurunan ketebalan dinding aorta sejalan dengan penurunan jumlah sel busa dan kadar kolesterol darah. Dengan berkurangnya kadar kolesterol maka kondisi hiperlipidemia diturunkan. Kadar LDL yang tinggi menyebabkan

permeabilitas endotel meningkat sehingga LDL masuk ke subendotel dan menimbulkan jejas. Endotel yang terjejas ini akan melepaskan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat menstimulasi oksidasi LDL dan merangsang endotel untuk melepaskan sitokin ICAM-1, VCAM-1 dan E-selektin yang dapat menyebabkan adherensi monosit, sehingga monosit menepi dan menepel pada endotel. Sel endotel kemudian melepaskan MCS-F yang merubah monosit menjadi makrofag. Kemudian makrofag dengan reseptor scavenger yang dimilikinya akan memfagosit LDL-oks sehingga terbentuk sel busa.⁷³

Dalam penelitian ini dapat terlihat bahwa pada kelompok kontrol yang diberi diet kuning telur, ternyata meningkat kadar LDLnya dan ditemukan banyak jumlah sel busa yang pada akhirnya meningkatkan ketebalan dinding aorta.

6.3 Perbandingan kadar lipid, jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus yang diberi perasan pare bersama statin dan tikus yang diberi statin

Dari penelitian ini terlihat bahwa ada perbedaan antar tikus yang diberi diet perasan pare bersama statin dengan yang diberi diet statin. Pada perlakuan 3 minggu ternyata pemberian diet pare bersama statin menurunkan kolesterol total, HDL dan LDL secara bermakna, namun pada perlakuan 6 minggu penurunan ini tidak bermakna secara statistik.

Jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta pada tikus yang diberi diet pare bersama statin 3 minggu lebih sedikit dibanding tikus yang diberi diet statin. Namun perbedaan ini kecil sekali pada nilai sel busa dan ketebalan dinding aorta pada tikus yang diberi diet perasan pare bersama statin dengan tikus yang diberi

diet statin hampir sama. Sedangkan pada perlakuan 6 minggu, terlihat bahwa diet statin lebih baik dalam menurunkan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta dibanding diet pare bersama statin. Hal ini mungkin karena pemberian pare bersama statin membutuhkan waktu lebih lama dalam menurunkan kadar lipid darah, sehingga masih banyak terdapat kolesterol LDL dalam sirkulasi. LDL yang banyak akan memberi peluang lebih besar pula untuk teroksidasi menjadi LDL oks. LDL oks yang berhasil menerobos intima akan ditangkap dan diendositosis oleh makrofag. Makrofag yang penuh dengan lemak ini yang disebut dengan sel busa dan sel busa yang tertimbun akan mempertebal dinding aorta.^{5,72} Selain itu, pemberian pare dan statin dilakukan secara bersamaan tanpa waktu selang. Novartis juga menyebutkan bahwa pemberian fluvastatin bersama makan atau 4 jam setelah makan tidak menampakkan efek hipolipidemik. Sehingga seharusnya pemberian diet pare dan statin diselang dalam waktu yang cukup panjang, dan statin diberikan sebaiknya pada malam hari. Karena pola biosintesis kolesterol aktif siang hari, maka penghambat reduktase diberikan pada malam hari bila diberikan dalam dosis tunggal.⁷⁴

Pemberian diet pare bersama dengan statin menimbulkan interaksi keduanya. Menurut Tjay (2002), dua obat yang digunakan pada waktu bersamaan dapat saling mempengaruhi kerja masing-masing obat yaitu memperlihatkan kerja antagonisme dan synergisme. Dari perbandingan hasil pengukuran ketebalan dinding aorta, jumlah sel busa dan kadar lipid terlihat bahwa statin lebih mampu menurunkan kadar lipid, ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa daripada pemberian pare dan statin. Hal ini memperlihatkan adanya kombinasi kompetitif

antara pare dan statin. Pare yang mengandung serat dapat mereduksi statin untuk dibuang bersama sisa pencernaan. Tjay (2002) menyatakan bahwa adakalanya terjadi interaksi obat dengan bahan makanan yang dapat mempengaruhi farmakokinetika obat. Obat dapat diikat oleh makanan sehingga absorpsinya di usus dapat diperlambat atau dikurangi dan efeknya akan menurun. Misalnya mengkonsumsi makanan yang banyak serat dapat mengadsorpsi obat seperti perintang kolesterolsintase lovastatin sehingga BA-nya menurun, sedangkan serat sendiri berdaya menurunkan kolesterol. Menurut Subahar (2004), pare memiliki kandungan serat. Serat yang terkandung dalam pare dapat mengabsorpsi statin, sehingga dapat memperlambat atau menurunkan efek statin. Selain itu, semua penghambat reduktase memiliki ekstraksi first-pass yang tinggi oleh hati. Kebanyakan dosis yang diabsorpsi diekskresi dalam empedu, sedangkan kira-kira 5-20% diekskresi dalam urin.^{51,74,75}

Pemberian diet pare dan statin hanya menggunakan dosis tunggal sehingga agak sukar untuk mengetahui pada dosis berapakah kombinasi diet perasan pare bersama statin mampu menurunkan kada lipid, mengurangi ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa lebih baik daripada pemberian statin. Menurut Basch (2003), karena banyaknya variasi tehnik, dosis optimum pare belum dapat ditentukan. Pada beberapa penelitian, pare diberikan dalam bentuk jus segar dengan dosis 50 ml atau 100 ml. Formulasi jus dilaporkan memiliki efek yang kuat pada kadar gula dan kadar Hb_{A1c} dibandingkan pare dalam bentuk tepung yang dikeringkan dengan sinar matahari.⁷⁶

6.4 Keterbatasan Penelitian

- Kadar NO, TXA-2, PDGF- β diabaikan karena keterbatasan waktu dan dana

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Diet pare bersama statin memperbaiki profil lipid (menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL), mengurangi perkembangan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta. Diet statin memperbaiki profil lipid (menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL), mengurangi perkembangan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta. Diet statin lebih mampu menurunkan kadar lipid, mengurangi ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa.

7.2 Saran

Pengecatan dengan Sudan Black tidak perlu dilakukan karena pengecatan HE sudah cukup untuk mengukur ketebalan dinding aorta dan menghitung jumlah sel busa. Pemberian statin dilakukan pada malam hari dan pemberian pare pada siang hari. Penelitian ini menjadi landasan bagi penelitian lain dengan memperpanjang waktu induksi aterosklerosis, waktu pemberian pare dan statin, serta dengan dosis bertingkat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonimus, Perlu Program Penanggulangan Penyakit Kardiovaskuler, 2004
<http://www.kompas.com/kompas-cetak/0206/04/ipitek/per119.htm>
2. Suryadipradja, R. M., Trombus Intra Arterial pada Sindrom Akut Peran Pengobatan Dengan Antikoagulan, 2002,
<http://www.interna.or.id/interna/artikel/darurat2002/dar2.05.html>
3. Anonimus, Terapi Angioplasti Pada Jantung Koroner, 2003,
<http://www.republika.co.id/berita/koran/2003/10/07/142190shtm>
4. Prasetyo, A., Pengaruh Diet Kuning Telur Omega 3R dan Kuning Telur Ayam Ras terhadap Ketebalan Aorta Abdominalis Media Medika Indonesia, 2001; 36 (4) : 186
5. Kustiah, I., Awal Prasetyo, Sarjadi, Pengaruh Berbagai Variasi Dosis Ekstrak Morinda Citrifolia terhadap Kadar Lipid Serum dan Perkembangan Lesi Aterosklerotik pada Aorta Abdominalis Tikus Wistar. Media Medika Indonesia, 2003; 38 (4) : 194
6. Constantinides, P., 1994, General Pathobiology, Appleton & Lange, pp.59-116
7. Anonimus, Kolesterol Darah, 2002,
<http://www.kompas.com/kompas-cetak/0206/17/ipitek/pend10.htm>
8. Anonimus, Menjaga Kolesterol Dalam Kadar Aman, 2003,
<http://www.indonesia.com/sripo/2003/01/02/0201/gay3.htm>
9. Anonimus, Periksa Hiperkolesterolemia Anak Sejak Dini, 2003,
<http://www.suarapembaruan.com/news/2003/09/15/kesra/kes02.htm>
10. Anonimus, Jadilah Vegetarian dalam: Kiat Aman Turunkan Kolesterol, 2004, <http://www.suarakarya-online.com/news.html>
11. Bakar, I. A., Menentukan Kadar Trigliserida, 2004,
<http://www.kompas.com/kompas-cetak/0204/18/ipitek/menu28.htm>
12. Gurbuz, I., Akyuz, C., Yesilada, E., Sener, B., Antiulcerogenic Effect of Momordica charantia L. Fruits on Various Ulcer Models in Rats, Etnopharmacol, July 2002; 71(1-2):77-82
<http://www.amsar.com/momordica.htm>

13. Jayasooriya, A. P., Sakono, M., Yukizaki, C., Kawano, M., Effect of *Momordica charantia* Powder on Serum Glucose Level and Various Lipid Parameter in Rats Feed with Cholesterol Free and Cholesterol – Enriched Diets *Etnopharmacol*, 2000;72(1-2):31–6
<http://www.amsar.com/momordica.htm>
14. Anonimus, Melawan Wabah Diabetes Dunia dengan Buah Pare, 2004,
<http://www.iptek.net>
15. Raza, H., Ahmer, I., Lakhani, M.S., Sharma, A.K., Pallot, D., Montaque, W., Effect of bitter melon (*Momordica charantia*) fruit juice on the hepatic cytochrome P450-dependent monooxygenases and glutathione S-transferases in streptozotocin-induced diabetic rat, *Biochem Pharmacol*, Nov 22, 1996;52(10):1639-42
16. Donatus, I. A., dkk, 1992, Petunjuk Praktikum Toksikologi, Edisi I, Lab Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
17. Anonimus, 2004, *Momordica charantia* Database, <http://www.momordica-charantia-database.htm>
18. Anonimus, Drug Update: Lipid Modification for Secondary Prevention of Coronary events, November 1, 2002;35(21) <http://www.stanford.edu>
19. Anonimus, Kolesterol - Faktor risiko PJK yang paling mendasar, 2004,
<http://www.prodia.co.id>
20. Underwood, JCE., Sistem Kardiovaskuler. Dalam : Patologi Umum dan Sistemik, 2000, Edisi Bahasa Indonesia, EGC, Jakarta
21. Freestone, T., Turner, R.J, Higman, D.J., Lever, M.J., Powel, J.T., Influence of hypercholesterolemia and adventitial inflammation on the development of aortic aneurysm in rabbits. *Dalam : Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology*, 1997;17:10-7
22. Sloop, G.D., Kevin, J.W., Ira Tabas, Peter, L.W., Marti, R.B., Atherosclerosis-an inflammatory disease. *The New England journal of Medicine*, June 17 1999; 340(24):1928-9
23. Napoli, C., Francesco, P.D., Francesco, P.M., Alfredo, P., Joseph, L.M., Giuseppe, P., Wulf, P., Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intima accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede

monocyte recruitment into early atherosclerosis lesion, *J.Clin.Invezt*, December 1, 1997; 100(10):2680-90

24. Stary, H.C., Chandler, A.B., Dismore, R.E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., A definition of advance types of atherosclerosis lesion and histological classification of atherosclerosis of atherosclerosis. American Heart Association *thromb Vasc Biol*, 1995;15:1512-31
25. Stary, H.C., Chandler, A.B., Dismore, R.E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., A definition of initial, fatty streak and intermediate lesion of atherosclerosis. A report from the commite on vascular lesion of the council on atherosclerosis. American Heart Association, 1995, <http://www.americanhaert.org>
26. Kumar, V., Contran, R., Robbins, Z.L., *Basic Pathology*, 1997, Saunders Co, Philadelphia.
27. Ross, R., *Atherosclerosis – An Inflammatory Disease*, *The New England Journal of Medicine*, January 14, 1999; 340(2):115-126
28. Tuveri, M., *Pathophysiological aspect of vascular disease, biomedical application group*. *MTDST* September 2, 1999; 18(51):14
29. Potnios, A.V., Severina D'Mello, *Essential hypertension-A*, 2004, Review, <http://www.bhj.org>
30. Thomas, G. Deloughery, *Atherosclerosis*, 2004, <http://www.ohsu.edu>
31. Toumilehto, J.M.D, *Diabetes as risk factor for cardiovascular disease*, 2004, <http://www.plaza.umin.ac>
32. Steinberg, D., *Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological sidnificance*, *JBC online*, August 22, 1997; 274(34):20963-6
33. Michael, A., Gimbrone, *Vascular Endothelium, hemodynamic Forces and Atherogenesis*, *American journal of pathology*, 1999; 155:1-5
34. Kumar, V., Cotran. R.S., Robbins, S.L., *Blood and vessel Dalam: Basic Pathology*, 1997, Sixth Ed, Philadelphia. WB. Saunders Co
35. Julwan, P.M., *Disfungsi endotel dan aterosklerosis koroner*, <http://www.interna.fk.ui.ac.id>

36. Constantinides, P., The Commonest causes of anoxic necrosis, Dalam: General Pathobiology, 1994, Norwalk Connecticut : Appleton & Lange, pp54-116
37. Parums, D.V., The Pathobiology of atherosclerosis, 1990, <http://www.club-03.narod.ru>
38. Joris, I., Zand, T., Nunnari, J.J., Studies on the pathogenesis of atherosclerosis. Adhesion and emigration of mononuclear cells in the aorta of hypercholesterolemic rats, American journal of pathology, 2000;133:341-358
39. Djanggan, S., Disfungsi endotel pada penyakit kardiovaskular, 2003, Edisi pertama, Bayumedia, Malang.
40. Julie, H., Campbell, Johny, I., Molecular Basis by Which Garlic Suppresses Atherosclerosis, ASNS.0022-3166/01.2001
41. De Meyer G.R.Y., Herman, A.G., Vascular endothelial dysfunction, Prog Cardiovasc dis, 1997;39:325-42
42. Vanhoutte. P.M., Endothelial dysfunction and atherosclerosis, Eur Hearth Journal 1997;18 Suppl E:E19-29
43. Hillbom, M., Oxidant, antioxidant, alcohol and stroke, 1999, Fronties in Bioscience
44. Pincemail, J., Free radicals and antioxidant in human disease, In: Analisis of free radicals in biological system, Basel, Boston-Berlin, 1995;83-98
45. Anonimus, Vitamin C, 2004, <http://www.vitacost.com>
46. Khomsan, A., Vitamin C dan E Cegah Penyakit Jantung, 2002, <http://www.kompas.com>
47. Gary Null, The Antioxidant Vitamin – Vitamin C, 2004, <http://www.hone.kc.rn.com>
48. Anonimus, Vitamin C, 2004, <http://www.lpi.oregonstate>
49. Yeon Kin, Sang Won Choi, Shin Kyo Chung., Antioxidative flavonoids from the garlic, Journal Food Science and Biotechnology, 1997; 9(4):199-203
50. Irish, A., Vitamin E The Supreme Antioxidant, 2004, <http://www.republika.com>

51. Subahar, T.S.S., Pare, 2004, Agromedia Pustaka, Jakarta
52. Anonimus, Glycosides, 2004, <http://www.friedli.com>
53. Anonimus, Polifenol pada Anggur menjaga Jantung Tetap Sehat, 2004, <http://www.kompas.com>
54. Jonathan, L. I., Renee, B., et al, Profil Keamanan Fluvastatin Atas CK yang Baik, *Journal Cardiovascular Pharmacol Therapeut*, 2000;5(3)
55. Anonimus, Statin Drugs : Potential side effects, <http://www.mayoclinis.com>
56. Alberto Corsini, Fluvastatin : Efek Lebih Jauh Dari Penurunan Kolesterol, *Journal Cardiovascular Pharmacol Therapeut*, 2000;5(3): 161-175
57. Galina, K. S., Williams, J. K., Peter, L., Statin Reduce Inflammation in Atheroma of Nonhuman primates Independent of Effects on Serum Cholesterol, In: *Atherosclerosis and Lipoprotein*, 2002, American Heart association, Inc <http://www.atvb.ahajournals>
58. Anonimus, Statin Reduce Level of Protein Linked To Inflammation Heart Attack And Stroke, 2001, American Heart Association
59. Martin, G., et al, Statin Induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR-alpha and induces HDL apoA-I, 2001, <http://www.thefutureforum.com>
60. Ginsberg, Increase in dietary cholesterol are associate wiyh modest increase in both LDL and HDL cholesterol in healthy young men, *Arterioseler Tromb Vasc Biol*, 1995;15:169-178
61. Vouristo and Miettinen., Absorption metabolism and serum concentrations of cjoolesterol in vegetarians: Effects of cholesterol feeding, *AMJ Clin Nutr*, 1994;59:1325-1331
62. Mayes, Peter, A., Pengangkutan dan Penyimpanan Lipid, dalam *Biokimia Harper*, Edisi 24, Terjemahan, Penerbit EGC, Jakarta, 1999, 260-276
63. Marks, D.B., Marks, A.D. dan Smith, C.M., *Biokimia Kedokteran Dasar*, Cetakan I, Penerbit EGC, Jakarta, 2000, 513-524
64. Granner, D.K. Hormon Korteks Adrenal, dalam *Biokimia Harper*, Edisi 24, Terjemahan, Penerbit EGC, Jakarta, 1999, 526-575

65. Novartis, Lescol ®, Obat Penurun Kadar Kolesterol
66. Brown, B.G., Zhao, Chait, A., Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins or the combination for the prevention of coronary disease, *NEJ Med* 2001, 334:1583-92
67. Ahmed, 1998, Bitter melon fruit juice result in an increase in the number of beta cells, <http://www.aimthisway.com/glucochrom-info.html>
68. Mc Kenney J.M., Mc Cormick L.S., Weiss, Koren M., Kafonek S., and Black D.M., A randomized trial of the effects of atorvastatin a niacin in patients with combined hyperlipidemia isolated hypertriglyceridemia. Collaborative Atorvastatin Study Group, *AMJ United State*, February 1998; 104(2):137-43
69. Stary HC., Proliferation of arterial cells in atherosclerosis, *Adv Exp Med Biol*, 1974;43:59-81
70. Brown, E., *Basic Concepts in Pathology*, Toronto, 1998, p:122-123
71. Steinberg, D., Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance, *JBC Online*, August 22th 1997; 272(34):20963-20966
72. Suryohudoyo, P., 2000, *Kapita Selektta Ilmu Kedokteran Molekuler*, Jakarta, hal:43-46
73. Libby, P., Inflammation and atherosclerosis, *Circulation* 2002;105:1135-1143
74. Katzung, B. G., 1998, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Cetakan I, Penerbit EGC, Jakarta
75. Tjay, T. H. & Rahadja, K., 2002, *Obat-obat Penting*, Edisi ke-5, Penerbit Elex media Komputindo, Jakarta
76. Basch, W. E. et al, 2003, Bitter melon (*Momordica charantia*) : A Review of Efficacy and Safety, *AMJ Health-Syst Pharm* 60, 15 February 2003