

**PERBEDAAN PROFIL LIPID SERUM  
DAN PERKEMBANGAN LESI ATEROSKLEROTIK  
AORTA ABDOMINALIS ANTARA KELOMPOK YANG DIBERI PERASAN  
PARE (*MOMORDICA CHARANTIA*) DAN KONTROL**

*(The differences of serum lipid and the progression of atherosclerotic lesion in abdominal aortic between the Momordica charantia juice and control group)*

*(Penelitian eksperimental laboratorik pada tikus Wistar yang diinduksi aterosklerosis)  
(A laboratoric-experimental study on Wistar induced Atherosclerosis)*



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai derajat sarjana S-2

Magister Ilmu Biomedik

**Arina Maliya**

**G4A0030026**

**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
Maret, 2006**

**TESIS**  
**PERBEDAAN PROFIL LIPID SERUM**  
**DAN PERKEMBANGAN LESI ATEROSKLEROTIK**  
**AORTA ABDOMINALIS ANTARA KELOMPOK YANG DIBERI PERASAN**  
**PARE (*MOMORDICA CHARANTIA*) DAN KONTROL**

*(The differences of serum lipid and the progression of atherosclerotic lesion in abdominal aortic between the Momordica charantia juice and control group)*

(Penelitian eksperimental laboratorik pada tikus Wistar yang diinduksi aterosklerosis)  
*(A laboratoric-experimental study on Wistar induced Atherosclerosis)*

Disusun oleh:

**Arina Maliya**

**G4A003026**

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

Pada tanggal 20 Maret 2006

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,  
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota

Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, Sp.PA(K), FIAC

NIP. 130 368 076

dr. Awal Prasetyo, M.Kes

NIP. 132 163 893

Mengetahui

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Pasca Sarjana universitas Diponegoro

Prof. Dr. H. Soebowo, Sp.PA (K)

NIP. 130 352 549

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang , Maret 2006

Arina Maliya

G4A003026

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Arina Maliya  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Tanggal Lahir : Surakarta, 13 Oktober 1971  
Kewarganegaraan : Indonesia  
Status Perkawinan : Menikah dengan Muhammad Mukhlis Sujudi  
Anak : Muh. Nawa Shidiqy (6 th) dan Nabila Muna Nasika (4 th)

### ALAMAT

Kantor : Jurusan Keperawatan Fakultas Ilmu Kedokteran  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Jl. A.Yani Tromol Pos I Pabelan Kartasura Surakarta  
Rumah : Jl. Basuki Rahmat No. 74 Jajar Solo, Telp. 0271 723804

### POSISI SEKARANG

Staf pengajar di Jurusan Keperawatan Fakultas Ilmu Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta.

### RIWAYAT PENDIDIKAN

<u>Sekolah/Institusi</u>	<u>Lokasi</u>	<u>Ijazah</u>	<u>Tahun</u>
SDN Jajar I Solo	Solo	Berijazah	1978-1984
SMP Batik	Solo	Berijazah	1984-1987
SMAN 2	Sukoharjo	Berijazah	1987-1990
AKPER UMS	Surakarta	Beijazah	1993-1996
D IV Perawat UNDIP	Semarang	Berijazah	1998-1999

## KATA PENGANTAR

Puji syukur ke Hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, karena atas rahmat, karunia hidayahNya, tesis ini akhirnya dapat selesai disusun.

Ungkapan terima kasih penulis atas bantuan, bimbingan, dorongan dan motivasi dari pembimbing, para dosen, bagian akademik dan administrasi, serta rekan-rekan mahasiswa Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Penghargaan dan ungkapan terima kasih khusus penulis haturkan kepada kedua pembimbing Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, SpPA(K), FIAC dan dr. Awal Prasetyo, M.Kes, atas perhatian, bimbingan, arahan dan dorongan, serta waktu yang diberikan kepada penulis, selama proses persiapan proposal, seminar, pelaksanaan penelitian dan ujian, sampai dengan akhir penulisan tesis ini.

Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada para penguji dr. Parno Widjoyo, Sp.FK, drg. Henry Setyawan, MSc, dr. Pudjadi, SU dan kepada para narasumber dr. Lisyani Suromo, Sp.PK, dr. Indra Widjaya, Sp.PA, atas pertanyaan, diskusi, kritikan, masukan dan saran perbaikan sehingga tesis ini semakin baik.

Ucapan terima kasih juga penulis tujukan kepada Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA (K) dan kepada dr. Edi Dharmana, PhD, Sp.ParK dan atas perhatian, dorongan, perhatian dan bantuan yang memacu penyelesaian tesis ini.

Rektor Universitas Muhammadiyah Surakarta, Dekan Fakultas Ilmu Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta, Sekretaris Program Studi Jurusan

Keperawatan, terimakasih atas kesempatan studi, beasiswa dan fasilitas yang telah diberikan kepada penulis.

Untuk seluruh staf dosen jurusan Keperawatan Fakultas Ilmu Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta, terimakasih atas arahan, kepedulian dan kerjasamanya.

Kepada suamiku tercinta Muh. Mukhlis Sujudi serta anak-anakku tersayang Muh. Nawa Shidiiqy dan Nabila Muna Nasika, atas ketabahan, pengertian, dorongan, kesabaran dan pengorbanan, serta Ayahanda Drs. Asyhuri dan Ibunda Sudarwiki terimakasih atas dukungan dan doanya.

Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan hidayahNya, khususnya atas budi baik yang telah diberikan kepada penulis.

Semarang, Maret 2006

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul .....	i
Halaman Persetujuan .....	ii
Pernyataan Keaslian Penelitian .....	iii
Riwayat Hidup .....	iv
Kata Pengantar .....	v
Daftar Isi .....	vii
Daftar Singkatan .....	x
Daftar Tabel .....	xi
Daftar Gambar .....	xii
Daftar Lampiran .....	xiii
Abstrak .....	xiv
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>7</b>
2.1. Aterosklerosis dan Berbagai Faktor Risikonya .....	7
2.2. Patogenesis dan Tipe Lesi Aterosklerosis .....	9
2.3. Penatalaksanaan Aterosklerosis dan Disfungsi Endotel .....	12
2.3.1. Efek Antioksidan Terhadap Aterosklerosis .....	12
2.3.2. Perasan Pare Sebagai Bahan Anti Aterogenesis .....	13
2.4. Potensi Pare ( <i>Momordica Charantia</i> ) Sebagai Bahan Tradisional .....	14
<b>BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP dan HIPOTESIS..</b>	<b>17</b>
3.1. Kerangka Teori .....	17
3.2. Kerangka Konsep .....	18
3.3. Hipotesis .....	18

<b>BAB 4. METODE PENELITIAN</b> .....	19
4.1. Rancangan Penelitian .....	19
4.2. Populasi dan Sampel .....	19
4.2.1. Populasi .....	19
4.2.2. Sampel .....	19
4.3. Kriteria Inklusi, Eksklusi dan <i>Drop Out</i> .....	20
4.3.1. Kriteria Inklusi .....	20
4.3.2. Kriteria Eksklusi .....	20
4.3.3. Kriteria Drop Out .....	20
4.4. Variabel Penelitian .....	20
4.4.1. Klasifikasi Variabel .....	20
4.4.2. Definisi Operasional .....	21
4.5. Alat dan Bahan .....	22
4.5.1. Alat .....	22
4.5.2. Bahan .....	22
4.6. Prosedur Penelitian .....	23
4.7. Prosedur Pemeriksaan dan Pengukuran .....	24
4.8. Tempat dan Waktu Penelitian .....	25
4.9. Cara Pengumpulan Data .....	25
4.10. Alur Penelitian .....	28
4.11. Analisis Data .....	28
4.11.1. Analisis Deskriptif .....	29
4.11.2. Analisis Analitik .....	29
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b> .....	30
5.1. Analisis Deskriptif Kadar Lipid .....	30
5.1.1. Kolesterol Total .....	32
5.1.2. Kolesterol HDL .....	32
5.1.3. Kolesterol LDL .....	33
5.1.4. Trigliserida .....	35



5.1.5. Jumlah Sel Busa .....	35
5.1.6. Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis .....	36
5.2. Uji Hipotesis .....	37
5.2.1. Kolesterol Total .....	37
5.2.2. Kolesterol HDL .....	38
5.2.3. Kolesterol LDL .....	39
5.2.4. Kadar Trigliserida .....	39
5.2.5. Jumlah Sel Busa .....	39
5.2.6. Ketebalan Aorta .....	40
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b> .....	41
6.1. Pengaruh Diet Perasan Pare Terhadap Profil Lipid dan Lesi Aterosklerosis.	41
6.1.1. Pengaruh Diet Perasan Pare Terhadap Profil Lipid .....	41
6.1.2. Pengaruh Diet Perasan Pare Terhadap Lesi Aterosklerosis .....	42
6.2. Pengaruh Lama Pemberian Perasan Pare Terhadap Profil Lipid dan Lesi Aterokslerosis .....	43
6.2.1. Pengaruh Lama Pemberian Perasan Pare Terhadap Profil Lipid .....	43
6.2.2. Pengaruh Lama Pemberian Perasan Pare Terhadap Lesi Aterosklerosis .	44
6.3. Profil Lipid dan Perkembangan Lesi Aterosklerosis pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan Kuning Telor .....	45
6.3.1. Profil Lipid pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan Kuning Telor .....	45
6.3.2. Perkembangan Lesi Aterosklerosis pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan Kuning Telor .....	46
6.4. Keterbatasan Dalam Penelitian .....	46
<b>BAB VII SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	48
DAFTAR PUSTAKA .....	50
LAMPIRAN	

## DAFTAR SINGKATAN

LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LDL-oks	: LDL teroksidasi
CPK	: <i>C Protein Kinase</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleat Acid</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ScR	: <i>Scavanger Receptor</i>
AIN-93	: <i>American Institute of Nutrition 93M</i>
CHOD-PAP	: <i>Cholesterol oksidase-PAP</i>
GPO-PAP	: <i>Gliserolphosphat oksidase-PAP</i>
HE	: <i>Haematoxylin Eosin</i>
SD	: <i>Standard Deviasi</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
Tabel 5.1 . Nilai median dan mean kolesterol total, HDL, LDL, trigliseridaa, jumlah sel busa dan ketebalan aorta pada tikus kelompok I, II, III, IV, V dan VI .....	31
Tabel 5.2. Uji beda kadar kolesterol total, HDL, LDL, Trigliseridaa, jumlah sel busa, dan ketebalan aorta kelompok I, II, III, IV, V dan V .....	39

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1 Desain Rancangan Penelitian .....	20
Gambar 5.1 Kadar Kolesterol Total Serum Tikus Wistar .....	32
Gambar 5.2 Kadar Kolesterol HDL Serum Tikus Wistar .....	33
Gambar 5.3 Kadar Kolesterol LDL Serum Tikus Wistar .....	34
Gambar 5.4 Kadar Trigliseridaa Serum Tikus Wistar.....	36
Gambar 5.5 Jumlah Sel Busa pada Aorta Abdominalis Tikus Wistar ...	37
Gambar 5.6 Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis Tikus Wistar .....	38

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1 Gambar Sel Busa Kelompok P1

Lampiran 2 Gambar Sel Busa Kelompok P2

Lampiran 3 Gambar Sel Busa Kelompok P3

Lampiran 4 Gambar Sel Busa Kelompok P4

Lampiran 5 Gambar Sel Busa Kelompok P5

Lampiran 6 Gambar Sel Busa Kelompok P6

Lampiran 7 Gambar Zona Pengukuran Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Pare (*momordica charantia*) mempunyai efek antiaterogenik, sehingga diharapkan memperbaiki profil lipid dan menghambat lesi aterosklerotik. Penelitian ini bertujuan membandingkan profil lipid darah (PLD) dan perkembangan lesi aterosklerotik antara tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis dan diberi diet kuning telur dan perasan pare dengan tikus yang diberi diet perasan pare saja.

**Metode:** Desain studi *randomized post-test control group*, pada 30 Wistar jantan, 20 minggu, sehat, diberi pakan standar serta minum *ad libitum*, dibagi acak menjadi enam kelompok. Kelompok I dan II diberi pakan standar dan diet kuning telur selama 3 dan 6 minggu. Kelompok III dan IV diberi perasan pare saja selama 3 dan 6 minggu. Kelompok V dan VI diberi kuning telur dengan perasan pare 3 dan 6 minggu. PLD (kolesterol total, HDL, LDL dan trigliserida) diukur secara enzimatik. Jumlah sel busa (JSB) dan ketebalan dinding aorta (KDA) dihitung dari sediaan jaringan yang telah dipulas dengan pewarnaan HE. Beda *mean* diuji dengan *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney* dengan SPSS versi 12.0

**Hasil:** *Mean* kadar kolesterol total tertinggi pada kelompok II (251,1±5,8), terendah pada kelompok IV (116,5±6,6). *Mean* kadar HDL tertinggi pada kelompok V (100,1±3,5), terendah pada kelompok IV (59,1±5,2). *Mean* kadar LDL tertinggi pada kelompok II (117,9±1,1), terendah pada kelompok III (30,8±0,7). *Mean* kadar trigliserida tertinggi pada kelompok II (205,8±5,1), terendah pada kelompok IV (118,4±5,9). *Mean* JSB tertinggi pada kelompok II (69,0±6,1), terendah pada kelompok IV (14,2±3,6). *Mean* KDA tertinggi pada kelompok II (237,8±23,1), terendah pada kelompok IV (138,7±10,8). Uji *Kruskal Wallis* variabel kolesterol total ( $p<0,0001$ ), HDL ( $p=0,001$ ), LDL ( $p<0,0001$ ), trigliserida ( $p=0,001$ ), JSB ( $p<0,0001$ ) dan KDA ( $p=0,001$ ). Uji *Mann-Whitney U test* kelompok I vs III memiliki perbedaan bermakna pada kolesterol total, LDL, JSB dan KDA ( $p=0,009$ ); kelompok II vs IV memiliki perbedaan bermakna pada kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida, JSB dan KDA ( $p=0,009$ ); kelompok III vs IV memiliki perbedaan bermakna pada kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida ( $p=0,009$ ); kelompok V vs VI memiliki perbedaan bermakna pada kolesterol total dan HDL ( $p=0,009$ ); kelompok III vs V memiliki perbedaan bermakna pada kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida, JSB dan KDA ( $p=0,009$ ); kelompok IV vs VI memiliki perbedaan bermakna pada kolesterol total, HDL, JSB dan KDA ( $p=0,009$ ).

**Simpulan:** Diet perasan pare menurunkan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, meningkatkan HDL, mengurangi JSB dan menurunkan KDA abdominalis. Terdapat kecenderungan menurun pada profil lipid darah, JSB dan KDA abdominalis tikus pada pemberian perasan pare dengan jangka waktu 6 minggu dibanding 3 minggu. Terdapat perbedaan bermakna pada kolesterol total, HDL, LDL secara bermakna pada kelompok pare plus kuning telur dibanding kelompok pare saja, serta terdapat kecenderungan meningkat secara bermakna terhadap JSB dan KDA.

**Kata Kunci :** *pare, profil lipid darah, perkembangan lesi aterosklerotik*

## ABSTRACT

**Background:** *Momordica charantia* (MC) has anti-atherogenic effect that hoped may repair the blood lipid profile (BLP) and inhibit the atherosclerotic lesion. The aim of this study was compare the BLP, foam cells and the thickness of aortic walls (TAW) of Wistar induced atherosclerotic lesion, added with egg yolk and MC juice with MC juice only dietary.

**Methods:** The research design was randomized post-test control group of 30 male Wistar, 20 weeks, health, fed with standard diet, drink water ad libitum, divided randomly into six groups. Group I and II only fed with standard food and egg yolk for three and six weeks. Group III and IV fed with only MC juice for three and six weeks. Group V and VI fed with egg yolk and MC juice for three and six weeks. The BLP (total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride) were measured by enzymatic methods. The foam cells were counted as well as the TAW by HE-staining. The mean data were compared with Kruskal Wallis and Mann Whitney tests, by SPSS 12.0.

**Results:** The highest mean of total cholesterol in Group II (251,1±5,8), the lowest in Group IV (116,5±6,6). The highest mean of HDL in Group V (100,1±3,5), the lowest in Group IV (59,1±5,2). The highest mean of LDL in Group II (117,9±1,1), the lowest in Group III (30,8±0,7). The highest mean of triglyceride in Group II (205,8±5,1), the lowest in Group IV (118,4±5,9). The highest mean of foam cells in Group II (69,0±6,1), the lowest in Group IV (14,2±3,6). The highest mean of TAW in Group II (237,8±23,1), the lowest in Group IV (138,7±10,8). The Kruskal Wallis test for total cholesterol was  $p < 0,0001$ , HDL  $p = 0,001$ , LDL  $p < 0,0001$ , triglyceride  $p = 0,001$ , foam cells  $p < 0,0001$  and TAW  $p = 0,001$ . The Mann-Whitney U test between Group I vs III have significantly differences in total cholesterol total, LDL, foam cells and TAW ( $p = 0,009$ ); Group II vs IV have significantly differences in total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, foam cells and TAW ( $p = 0,009$ ); Group III vs IV have significantly differences in total cholesterol, HDL, LDL, and triglyceride ( $p = 0,009$ ); Group V vs VI have significantly differences in total cholesterol and HDL ( $p = 0,009$ ); Group III vs V have significantly differences in total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, foam cells and TAW ( $p = 0,009$ ); Group IV vs VI have significantly differences in total cholesterol, HDL, foam cells and TAW ( $p = 0,009$ ).

**Conclusion:** The MC juice may decrease the LDL, total cholesterol, and triglyceride, increase the HDL, reduce the foam cells as well as TAW. There was a trend of decreasing in BLP, the foam cells and TAW for 6 and 3 weeks dietary. There was significantly difference in total cholesterol, HDL, LDL between Group with MC juice only, as well as significant- increasing trend in the foam cells and TAW.

**Key Words:** *Momordica charantia*, blood lipid profile, the progression of atherosclerotic lesion





# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian terbesar di dunia. Data WHO (1995) mencatat bahwa di seluruh dunia terdapat 50 juta kematian tiap tahun, dimana 39 juta terdapat di negara sedang berkembang, dan 50% kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler. Penyakit jantung koroner adalah manifestasi klinis tersering dan terbanyak dari penyebab kematian akibat penyakit kardiovaskuler.<sup>1</sup>

Penyakit jantung koroner terjadi akibat proses aterosklerosis, yang merupakan manifestasi patologis utama dari penyakit ini. Aterosklerosis ditandai dengan adanya *atheroma* pada arteri ukuran sedang sampai besar, yang mengganggu absorpsi nutrien oleh sel-sel endotel penyusun lapisan dinding dalam pembuluh darah, dan menyumbat aliran darah. Menurut Prasetyo (2002), inisiasi lesi aterosklerotik dapat dipicu dengan injeksi adrenalin intra vena dan diet kuning telur dalam waktu dua minggu. Beberapa penelitian lain pada tikus juga berhasil membuktikan bahwa pemberian injeksi adrenalin yang disertai dengan diet kuning telur dapat mempengaruhi perubahan profil lipid dan menambah jumlah sel busa di tunika intima, serta mempertebal aorta abdominalis.<sup>2-4</sup>

Langkah pertama dalam proses terbentuknya lesi aterosklerotik pada dinding arteri, terjadi akibat jejas pada sel-sel endotel ditambah akumulasi lipid pada

pembuluh darah yang melapisi lumen arteri. Jejas pada sel-sel endotel mencetuskan reaksi inflamasi, sehingga terjadi pelepasan peptida-peptida vasoaktif, memicu penimbunan makrofag dan trombosit di arteri. Pada aterosclerosis, aktivasi makrofag berkaitan dengan proliferasi sel otot polos, dimana faktor yang dikeluarkan dari *platelet* atau monosit yang teraktivasi, dapat menyebabkan migrasi sel otot polos dan kemudian menjadi awal sintesis substansi matriks ekstrasel. Apabila jejas dan peradangan terus berlanjut, maka agregasi trombosit meningkat dan mulai terbentuk bekuan darah (*trombus*). Sebagian dinding pembuluh darah diganti jaringan parut, sehingga strukturnya berubah, dengan hasil akhir berupa penimbunan kolesterol dan lemak, pembentukan jaringan parut, pembentukan bekuan yang berasal dari trombosit dan proliferasi sel otot polos. Sel otot polos dapat mengakumulasi kolesterol seperti makrofag dan sel busa dalam plak.<sup>2,5</sup>

Berbagai upaya pengobatan untuk pencegahan terjadinya aterosclerosis telah banyak diupayakan, antara lain dengan menggunakan obat-obatan tradisional. Kustiyah (2003) membuktikan bahwa pemberian *Morinda citrifolia* dapat mengurangi jumlah sel busa dan menurunkan ketebalan dinding aorta abdominalis. Sementara itu, Sampurno (2003) juga menunjukkan efek yang sama pada pemberian *Allium sativum*.<sup>12,13</sup>

Salah satu obat tradisional lain yang diduga memiliki pengaruh antiaterogenik adalah pare (*Momordica charantia*).<sup>6</sup> Berbagai studi telah melaporkan penggunaan buah pare sebagai anti diabetik, dimana buah pare mempunyai efek menurunkan kadar gula darah.<sup>6-8</sup> Potensi pare dalam mereduksi

kadar kolesterol, trigliserida, gula darah, menyeimbangkan kadar glukosa, sebagai anti inflamasi dan meningkatkan imunitas, secara jelas dihasilkan oleh kandungan *lectin, saponin, flavonoid, polifenol, vitamin C* (antioksidan kuat), *glikosida cucurbitacin, momordicin, dan charantin*.<sup>6,8,9</sup>

Sejauh ini, berbagai penelitian terhadap buah pare lebih banyak dilakukan untuk melihat kemampuan buah pare dalam menurunkan kadar gula darah, kadar kolesterol, trigliserida, LDL.<sup>6,7</sup> Namun, sampai saat ini tidak ditemukan data mengenai gambaran histopatologik lesi aterosklerotik dan profil lipid pada hewan coba yang diinduksi aterosklerotik dengan pemberian buah pare, sehingga muncul pertanyaan; Apakah terdapat perbedaan profil lipid dan perkembangan lesi aterosklerotik pada aorta abdominalis tikus akibat pemberian pare, antara kelompok perlakuan dan kontrol?

Penelitian ini adalah salah satu bagian dari penelitian “payung” untuk membuktikan potensi pare dan membandingkan potensi pare dengan statin, dalam perkembangan lesi aterosklerosis. Beberapa referensi menyebutkan bahwa penelitian aterosklerosis banyak dilakukan pada hewan coba, oleh karena proses perubahan pada dinding pembuluh darah dapat diikuti, sedangkan pada manusia masih sulit dilakukan.<sup>10</sup> Penelitian Prasetyo A., dkk. (2000) telah berhasil membuat model aterosklerosis pada hewan coba tikus Wistar yang diinduksi dengan injeksi inisial adrenalin dan diet kuning telur.<sup>11</sup> Penelitian ini mengacu penelitian Prasetyo A., dkk. (2000) tentang teknik induksi lesi aterosklerotik dengan injeksi inisial adrenalin dan diet kuning telur selama 2 minggu, dan penelitian Kustiah I. (2003), dkk. yang melihat pengaruh berbagai variasi dosis

ekstrak *Morinda citrifolia* terhadap kadar lipid serum dan perkembangan lesi aterosklerotik pada aorta abdominalis tikus Wistar, serta penelitian Sampurno (2003) yang membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *Allium sativum* terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta tikus Wistar yang telah diinduksi adrenalin intra vena dan diet kuning telur. Penelitian ini memakai pare dalam bentuk perasan buah segar, oleh karena diharapkan berefek lebih efektif dan memudahkan terjadinya proses penyerapan dalam tubuh, serta kandungan zat aktif pare belum banyak yang hilang.<sup>14</sup> Dosis pemberian perasan pare mengacu pada studi yang telah dilaporkan untuk kelinci sebesar 6 cc/kg/BB per oral per hari, atau bila dikonversikan pada manusia menjadi sebanyak 50 sampai 100 mililiter (3 sampai 6 sendok makan) per oral per hari.<sup>8,14</sup> Pemberian perasan pare dilakukan selama 3 minggu dan 6 minggu setelah induksi lesi aterosklerotik.

Pare (*Momordica charantia*) yang mengandung *saponin*, *flavonoid*, *poliferol*, dan vitamin C berfungsi sebagai antioksidan yang mampu mencegah LDL teroksidasi dan memperkuat dinding arteri oleh karena kemampuannya dalam mensintesis kolagen.<sup>8,15,16</sup> Pare juga mengandung *lectin* yang mempunyai aktifitas lipogenik dan antilipolitik.<sup>6</sup> Berdasarkan potensi kandungan zat aktifnya tersebut, maka pare diharapkan dapat menurunkan kolesterol serum dan menghambat perkembangan lesi aterosklerotik.

## 1.2. Rumusan Masalah

Belum didapatkannya hasil penelitian tentang pengaruh perasan *Momordica charantia* terhadap lesi aterosklerotik secara langsung, maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut;

- 1.2.1. Apakah pemberian perasan *Momordica charantia* dapat memperbaiki profil lipid, mengurangi jumlah sel busa dan menghambat ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis (injeksi inisial adrenalin intra vena dan dilanjutkan diet kuning telur)?
- 1.2.2. Apakah lamanya pemberian perasan pare dapat memperbaiki profil lipid, mengurangi jumlah sel busa dan menghambat ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis?
- 1.2.3. Apakah terdapat perbedaan profil lipid, jumlah sel busa serta ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus Wistar yang diberi perasan pare, antara kelompok yang tetap mendapat diet kuning telur dengan kelompok tanpa diet kuning telur lagi?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian perasan *Momordica charantia* terhadap profil lipid dan perkembangan lesi aterosklerotik pada aorta abdominalis tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Menganalisa kadar kolesterol total, LDL, HDL, trigliserida, ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa pada tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis dan diberi diet perasan pare.
- b. Mengetahui pengaruh lamanya pemberian perasan pare terhadap profil lipid, dan lesi aterosklerosis tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis.

- c. Menghitung perbedaan kadar kolesterol total, LDL, HDL, trigliserida, ketebalan dinding aorta dan jumlah sel busa pada tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis dan diberi diet perasan pare dengan tikus Wistar yang diberi diet perasan pare plus kuning telur.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan pengaruh pare terhadap profil lipid dan lesi aterosklerotik pada tikus Wistar, sehingga dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan pemakaian *Momordica charantia* terhadap penghambatan dan regresi lesi aterosklerotik.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Aterosklerosis dan Berbagai Faktor Risikonya

Aterosklerosis adalah penyakit akibat respon peradangan pada pembuluh darah (arteri besar dan sedang), bersifat progresif, yang ditandai dengan deposit massa kolagen, lemak, kolesterol, produk buangan sel dan kalsium, disertai proliferasi miosit yang menimbulkan penebalan dan pengerasan dinding arteri, sehingga mengakibatkan kekakuan dan kerapuhan arteri<sup>5,10,17-19</sup>.

Aterosklerosis sangat dipengaruhi kadar kolesterol yang tinggi (khususnya LDL), merokok, tekanan darah tinggi, diabetes mellitus, obesitas, dan kurang aktivitas fisik.<sup>18</sup> Tingginya kadar homosistein darah, fibrinogen, dan lipoprotein-a juga dilaporkan sebagai faktor risiko terjadinya aterosklerosis.<sup>20</sup> Ada empat faktor risiko biologis yang tak dapat diubah, yaitu; usia, jenis kelamin, ras dan riwayat keluarga (genetik).<sup>21</sup> *Helicobacter pylori* dan *Chlamydia pneumoniae*, juga bisa menimbulkan infeksi atau transformasi miosit atau endotel, yang akan memicu lesi aterosklerosis.<sup>22</sup>

Hiperglikemia dapat memacu aktifitas *protein kinase C* (CPK). Peningkatan aktivitas CPK akan meningkatkan ekspresi *transforming growth factor-beta* (*TGF-β*). Peningkatan ekspresi *TGF-β* menimbulkan kekakuan dan abnormalitas struktural pembuluh darah.<sup>23</sup>

Populasi dengan hiperlipemia lebih banyak terkena aterosklerosis dibanding kelompok orang dengan kadar lipid rendah. Populasi dengan hiperlipemia ini

lebih signifikan berhubungan dengan gejala aterosklerosis dan kematian oleh karena komplikasi aterosklerosis koroner. Tingginya kolesterol darah, trigliserida dan LDL berhubungan dengan stenosis koroner. Sementara kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) berhubungan dengan menurunnya insiden penyakit aterosklerotik, karena HDL dapat mengembalikan kolesterol dari jaringan untuk dimetabolisme di hepar.<sup>10,24</sup>

Kadar kolesterol LDL yang tinggi menjadi penjejas utama sel endotel dan miosit. Kolesterol LDL dapat mengalami oksidasi, agregasi, dan berikatan dengan proteoglikan atau menyatu dengan kompleks imun.<sup>5</sup>

Pada kondisi hipertensi juga berperan agen proinflamasi, yang meningkatkan formasi hidrogen peroksida (hidroksi radikal) dan radikal bebas (anion superoksida) dalam plasma. Substansi itu mereduksi pembentukan nitrit oksida oleh endotel, meningkatkan adesi leukosit, dan peningkatan resistensi perifer. Selanjutnya formasi radikal bebas mengakibatkan efek hipertensi dan hiperkolesterolemia.<sup>5</sup>

Hipertensi dapat disebabkan oleh karena stres psikologis, dimana pada kondisi ini akan diproduksi hormon adrenalin dari medulla adrenal. Pelepasan adrenalin akan mengaktivasi reseptor  $\beta$ -adrenergik. Aktivasi reseptor  $\beta$  ini, pada jantung akan meningkatkan influks kalsium ke dalam sel jantung sehingga mengakibatkan denyut jantung meningkat, dan berhubungan dengan adanya peningkatan tekanan sistolik. Keadaan ini mengakibatkan perubahan hemodinamik, sehingga menimbulkan jejas endotel yang merupakan awal aterosklerosis.<sup>25</sup> Penderita hipertensi sering mengalami peningkatan kadar



angiotensin II, yang merupakan vasokonstriktor poten dengan menstimulasi perkembangan miosit, sehingga memperberat aterogenesis.<sup>5</sup> Angiotensin II berikatan dengan reseptor spesifik miosit, menghasilkan aktivasi *fosfolipase C* yang dapat meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler dan kontraksi miosit, meningkatkan sintesis protein dan hipertrofi miosit, serta meningkatkan aktivitas lipoksigenase yang dapat meningkatkan inflamasi dan oksidasi LDL.<sup>5</sup>

## **2.2. Patogenesis dan Tipe Lesi Aterosklerotik**

Mekanisme terjadinya aterosklerosis dapat dipelajari dengan pendekatan berbagai teori seperti; teori disfungsi endotel, teori infiltrasi lipid, teori radikal bebas, teori trombogenik dan teori inflamasi.<sup>5,10,26</sup>

Pada teori infiltrasi lipid menyatakan bahwa aterosklerosis berkembang sebagai reaksi dinding pembuluh terhadap peningkatan filtrasi lipid dan protein plasma darah. Sedangkan pada teori trombogenik, aterosklerosis terjadi sebagai akibat episode berulang trombotik mural dan organisasinya, sehingga mengakibatkan pembentukan bercak yang menonjol.<sup>26</sup>

Aterogenesis dimulai saat terjadi jejas pada endotel akibat berbagai faktor risiko dengan berbagai intensitas. Salah satu penjejas utama endotel adalah LDL plasma yang tinggi. LDL akan mengalami oksidasi menjadi LDL-oks yang mudah sekali menempel dan menumpuk pada dinding pembuluh darah, menjadi deposit lipid. Penumpukan ini menyebabkan jejas pada endotel.<sup>26</sup> Pada keadaan terjejas, endotel normal akan menjadi endotel yang hiperpermeabel, yang ditunjukkan dengan terjadinya berbagai proses eksudasi (misalnya; protein, glukoprotein) dan infiltrasi monosit ke dalam lapisan pembuluh darah, akibat

peningkatan adhesivitas terhadap lipoprotein, leukosit, platelet dan kandungan plasma lain.<sup>10</sup> Selain itu, endotel terjejas juga memiliki prokoagulan yang lebih banyak dibanding antikoagulan, serta mengalami pemacuan molekul adesi leukosit seperti *L-selektin*, *integrin*, *platelet-endothelial-cell adhesion molecule (PECAM)-1* dan molekul adesi endotel seperti *E-selektin*, *P-selektin*, *intracellular cell adhesion molecule (ICAM-1)* dan *vascular-cell adhesion molecule (VCAM-1)*.<sup>5,27</sup> Keadaan ini mengakibatkan makromolekul lebih mudah menempel pada dinding pembuluh darah, sehingga mengakibatkan jejas pada endotel.<sup>10</sup>

Sel endotel berfungsi sebagai vasodilator, anti trombotik dan anti inflamasi. Sel endotel, paling sedikit mensintesis tiga faktor vasodilator yang berbeda; *Nitric Oxide (NO)*, Prostaglandin (*PGI<sub>2</sub>*) dan EDHF (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*) yang belum teridentifikasi. Pada beberapa kondisi patologis, sel endotel juga mensintesis beberapa faktor vasokonstriksi (*EDCF—endothelium-derived constriction factor*) termasuk *endothelin*, superoksida dan prostaglandin vasokonstriktor.<sup>28,29</sup>

Respon inflamasi yang terjadi pada aterosclerosis diperantarai oleh makrofag derivat monosit dan limfosit T, yang apabila berlanjut akan meningkatkan jumlah makrofag dan limfosit yang bermigrasi. Aktivasi makrofag dan limfosit menimbulkan pelepasan enzim hidrolitik, sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan, yang dapat menginduksi kerusakan lebih lanjut, dan akhirnya menimbulkan nekrosis fokal.<sup>5,23</sup> Respon inflamasi ini apabila terus berlanjut akan menstimulasi migrasi dan proliferasi miofibril yang saling bercampur pada area inflamasi dan membentuk lesi intermedia. Apabila inflamasi tidak mereda, maka

arteri akan mengalami *remodeling*, yaitu penebalan dan pelebaran dinding arteri secara bertahap hingga lumen arteri tidak dapat berdilatasi kembali.<sup>5,28,29</sup>

Klasifikasi lesi aterosklerotik dapat dibagi menjadi enam tipe, yaitu;

- 1) Lesi tipe I (lesi inisial) memperlihatkan perubahan paling dini, dan hanya terdapat pada anak-anak yang dapat dideteksi secara mikroskopis dan kimiawi. Secara seluler ditandai adanya penimbunan sejumlah sel busa pada tunika intima arteri serta penebalan adaptif,
- 2) Lesi tipe II (garis lemak), merupakan lesi yang pertama kali dapat terlihat dengan mata telanjang, berupa bercak dan bintik serta garis lemak lemak berwarna kuning pada intima. Secara mikroskopis ditemukan adanya kumpulan lapisan sel busa, miosit berisi butiran lemak, sel limfosit T dan sel mast pada tunika intima,
- 3) Lesi tipe III disebut juga tipe intermedia, transisional atau preateroma dan merupakan bentuk peralihan dari lesi tipe II dan lesi tipe lanjut (tipe IV). Pada tipe ini ditandai dengan timbunan butiran dan partikel lipid ekstrasel pada tunika intima disekitar lapisan miosit yang mengalami penebalan adaptif. Di sekitar sel busa dan makrofag juga ditemukan timbunan lipid yang tebal memisahkan miosit,
- 4) Pada tipe lanjut (tipe IV, V dan VI) didefinisikan sebagai akumulasi lipid di intima yang berkaitan dengan disorganisasi dan penebalan intima, deformitas dinding arteri, dan sering disertai komplikasi fisura, hematoma, dan trombosis. Pada lesi ini terdapat deposit lipid ekstrasel yang cukup besar untuk merusak intima, sedangkan pada stadium yang amat lanjut, deposit lipid memodifikasi tunika media dan adventitia di bawahnya. Pada lesi tipe ini juga terjadi mekanisme trombotik yang lebih menonjol dalam mempercepat aterosklerosis.<sup>10,22,30</sup>

### 2.3. Efek Pare Sebagai Bahan Anti Aterogenesis

Senyawa antioksidan adalah senyawa yang memberikan elektronnya ke sekitar sehingga molekul lain misalnya DNA dan LDL terlindungi dari kerusakan<sup>31</sup>. Ada dua jenis antioksidan, pertama berupa enzim; misalnya SOD (*superoxide dismutase*) yang diaktifkan oleh *seng*, *copper*, dan *mangan*; serta *Glutathione peroxidase*, merupakan enzim yang diaktifkan oleh *selenium*. Kedua adalah bukan enzim yaitu berupa vitamin C, vitamin E, *beta karoten* dan mineral misalnya selenium, *seng*.<sup>16,31</sup> Antioksidan bersifat mengurangi aterosklerosis dengan cara menghambat metabolisme LDL dalam lesi aterosklerosis sekunder untuk mencegah oksidasi LDL pada lesi aterosklerotik. Penghambatan aterosklerosis melalui penghambatan oksidasi LDL ditunjukkan oleh sekresi VCAM-1 pada endotel akibat LDL teroksidasi, sebagian dapat dicegah melalui pemberian antioksidan (seperti vitamin E dan *probucol*) pada sel endotel.<sup>19</sup> Antioksidan juga mengurangi toksisitas LDL yang teroksidasi terhadap sel endotel, sel otot polos dan makrofag, dan antioksidan juga mengurangi degradasi oksidatif akibat nitrit oksida, membatasi vasokonstriksi serta mengurangi tekanan darah.<sup>19</sup>

Antioksidan telah banyak dilaporkan terdapat pada vitamin C, E dan *beta caroten*, mampu mencegah aterosklerosis melalui penghambatan LDL-oks.<sup>32</sup> Vitamin E adalah antioksidan yang berperan mencegah terjadinya oksidasi LDL, juga dapat menghentikan proliferasi sel otot polos yang distimulasi oleh LDL-oks.<sup>19</sup> Sedangkan vitamin C berperan dalam metabolisme kolesterol, melalui; 1) peningkatan laju ekskresi kolesterol yang dibuang dalam bentuk asam

empedu, 2) peningkatan kadar HDL, 3) penurunan penyerapan kembali asam empedu dan konversinya menjadi kolesterol, juga berperan dalam pembentukan kolagen, sehingga mampu mencegah aterosklerosis.<sup>33</sup>

Vitamin C membantu mencegah aterosklerosis dengan cara menguatkan dinding arteri melalui sintesis kolagen, dan dengan mencegah adesi lekosit yang mengakibatkan kerusakan arteri.<sup>15</sup> Vitamin C sebagai antioksidan juga berperan penting dalam mencegah pembentukan radikal hidroksil.<sup>16</sup>

Terapi dengan antioksidan saja (vitamin E, C, beta karoten dan selenium), dapat menurunkan kadar HDL-2 (suatu komponen HDL), sedangkan pemberian antioksidan yang dikombinasi dengan agen penurun kolesterol (*niacin dan simvastatin*) dapat mencegah penyakit arteri koroner<sup>32</sup>, sehingga pemberian antioksidan lebih ditujukan pada penderita bukan dengan kadar HDL rendah.

Pare mempunyai efek anti aterogenesis, karena adanya kandungan *saponin, flavonoid, polifenol* dan vitamin C, dimana bahan-bahan ini mempunyai aktivitas antioksidan sangat kuat yang mampu mencegah terbentuknya LDL-oks.<sup>7,14,19</sup> Antioksidan bersifat mengurangi aterosklerosis dengan cara menghambat metabolisme LDL dalam lesi aterosklerosis sekunder untuk mencegah oksidasi LDL pada lesi aterosklerotik.<sup>19</sup> Antioksidan juga mengurangi toksisitas LDL yang teroksidasi terhadap sel endotel, sel otot polos dan makrofag, lebih lanjut antioksidan mengurangi degradasi oksidatif akibat nitrit oksida, membatasi vasokonstriksi dan mengurangi tekanan darah.<sup>19</sup> Selain itu, perasan *Momordica charantia* juga mempunyai kandungan *lectin* yang berefek antilipolitik dan lipogenik<sup>8,34</sup>, sehingga lemak yang telah terbentuk tidak mudah untuk dipecah dan

nantinya akan memacu peningkatan kadar kolesterol, akan tetapi lemak yang terkumpul akan dijadikan sebagai cadangan energi.<sup>20</sup>

#### **2.4. Potensi Pare (*Momordica Charantia*) Sebagai Bahan Tradisional**

Tumbuhan pare atau *Momordica charantia* terdapat di daerah-daerah tropis dan tumbuh subur di dataran rendah dan tidak banyak sinar matahari. Tumbuhan ini terdapat di Amazon, Afrika Selatan, Asia, Karibia, Australia.<sup>31,35</sup> Juga banyak ditemukan di India, Indonesia, Suriname dan Thailand.<sup>8</sup> Tanaman setahun, merambat dengan alat pembelit atau sulur yang banyak cabang. Daunnya berbulu, berlekuk-lekuk, dan bertangkai sepanjang kira-kira 10 cm. Batangnya berbulu agak kasar. Buah bulat memanjang, dengan 8-10 rusuk memanjang, berbintil-bintil tak beraturan, panjangnya 8-30 cm dan rasanya pahit. Warna buah hijau muda, bila masak menjadi orange. Bijinya banyak, coklat kekuningan, bentuknya pipih memanjang dan keras. Ada tiga macam tanaman pare, yaitu pare gajah, pare kodok dan pare hutan.<sup>36,37</sup>

Secara umum didalam tanaman pare terdapat kandungan; *alkaloid, charantin, charine, crytoxantin, cucurbitins, cucurbitacins, erythrodiol, galaturonic acids, gentisic acid, goyaglycosides, goyasaponins, guanylate cyclase inhibitors, gypsogenin, hydroxytryptamines, karounidiols, lanosterol, linoleic acid, linolenic acid, momorcharasides, momorcharins, momordenol, momordicilin, momordicinin, momordicosides, momordin, multiflrenol, nerolidol, oleanolic acid, oleic acid, oxalic acid, pentadecans peptides, petroselinic acid, polypeptides, protein, ribosome inactivating proteins, rosmarinic acid, rubixanthin, spinasterol, steroidal glycosides, stigmasta-diols, stigmasterol,*

*taraxerol trehalose, trypsin inhibitors, uracil, vasine, v-insulin, verbascoside, visine, zeatin, zeatin riboside, zeaxanthin dan zeinoxanthin.*<sup>31</sup>

Zat penting yang terkandung dalam *momordica charantia* terdapat dalam buah, daun, biji maupun akarnya. Di dalam buah segar terdapat kandungan; *charantin, peptida, cucurbitacin, vicine*, dua buah protein *momorcharin alpha dan beta (MAP 30), luteolin* vitamin C, vitamin A, dan B1, berbagai asam amino bebas : *aspartic acid, serine, glutamic acid, threonine, alanin, g- amino butyric acid, ascorbigen, pipecolic acid.*<sup>7-9</sup> Di dalam buah yang belum matang terdapat kandungan; *saponin, flavonoid, polifenol dan lectin*. Buah dan akarnya juga mengandung *a polipeptide*. Di dalam biji buah pare terdapat kandungan *momordicin, polypeptide, v-insulin*, dan pada akar terdapat *urease dan alkaloid.*<sup>7-9,31</sup>

Berdasarkan pengalaman empirik, berbagai penyakit dapat diatasi dengan pare, antara lain; diabetes mellitus, kanker, cacangan, HIV, peningkatan kadar kolesterol, dan lain-lain.<sup>8,31,36-38</sup> Pare juga dilaporkan penggunaannya dalam infertilitas, aborsi, pengobatan katarak dan pankreatitis.<sup>9,31,38</sup> Bagian-bagian tanaman pare yang memiliki efek farmakologis adalah akar, daun, biji dan buah. Pada buah pare mengandung *flavonoid, polifenol* serta vitamin C yang berfungsi sebagai antioksidan yang mampu mencegah pembentukan LDL oksidasi.<sup>7,14,19</sup> *Lectin* mempunyai efek sebagai antilipolitik dan mempunyai aktivitas lipogenik.<sup>8,34</sup> *Vicine, charantin dan polipeptide-P* mampu meningkatkan *glucosa uptake* dan sintesis glikogen di hati, otot dan jaringan adiposa, serta memperbaiki toleransi glukosa<sup>8</sup>, dengan jalan mereduksi aktivitas *glukosa 6-phosphatase* dan

*fructose-1,6-bisphosphatase* serta meningkatkan oksidasi glukosa dengan jalur G6PDH (*Glucose 6-phosphate Dehydroxynase*).<sup>8</sup> Pada studi 100 sampel tikus in vivo memperlihatkan penurunan kadar gula dalam darah, penurunan total kolesterol dan kadar trigliserida pada tikus diabetik.<sup>31</sup>

Perasan daun, buah maupun bijinya yang mengandung alkaloid, urease dapat digunakan sebagai *anthelmentic*.<sup>8,9,37</sup> Protein alfa dan beta *momorcharin* atau pada protein MAP30 (*Momordica Antiviral Protein 30*) mampu mengatur aktifitas limfosit T dan B serta menekan aktivitas makrofag dan merusak DNA virus.<sup>38,39</sup> *Momordica charantia* sebagai anti kanker ini karena mampu mempertinggi fungsi imun melalui penekanan proliferasi limfosit dan makrofag serta aktivitas limfosit dan meningkatkan produksi interferon dan aktivitas natural killer cell, sehingga pare digunakan untuk pengobatan anti virus misalnya HIV, psoriasis, herpes dan Epstein-barr.<sup>31,38,39</sup>

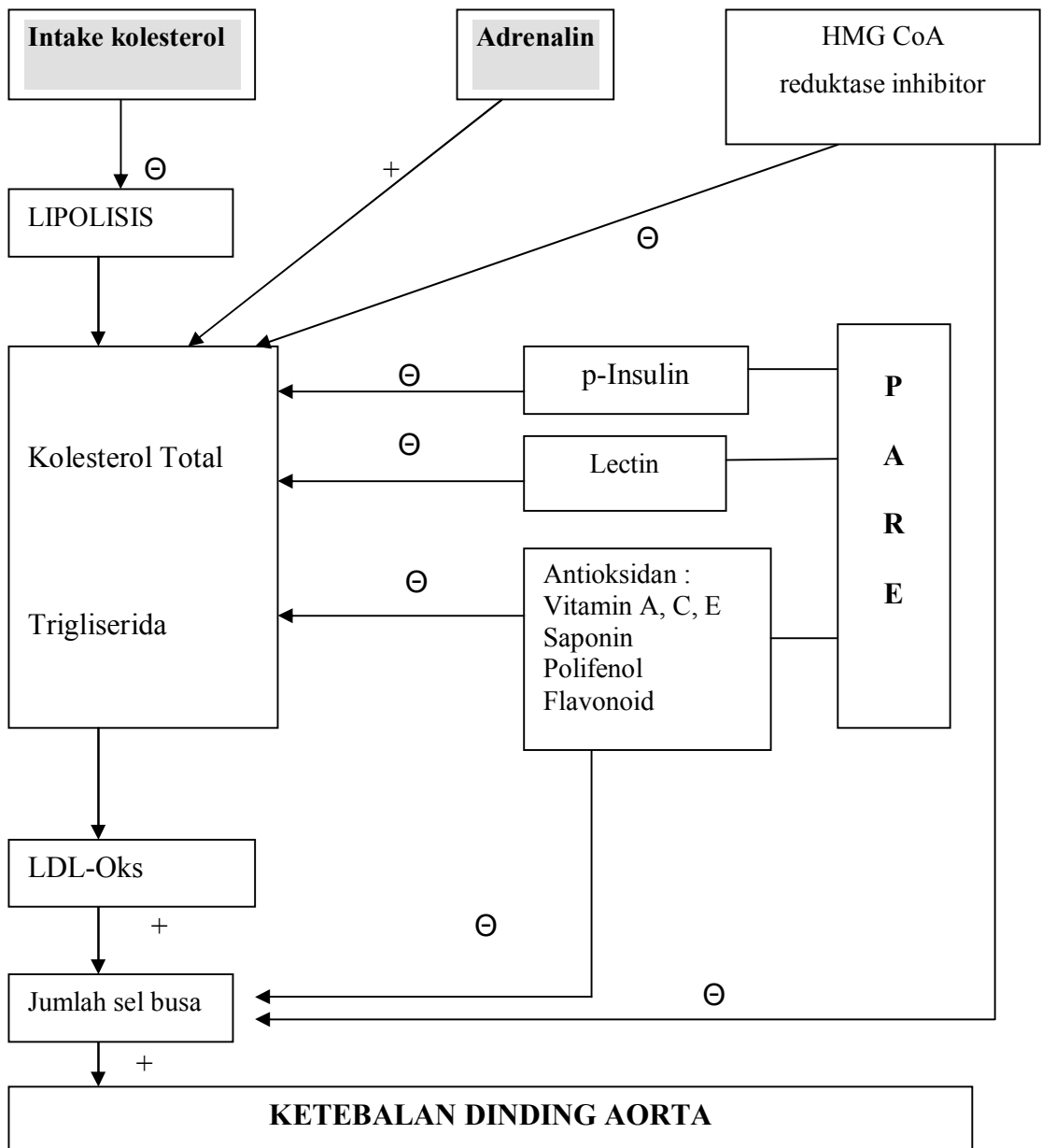




### BAB 3

#### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

##### 3.1. Kerangka Teori



Catatan : ⊖ = mengurangi/menghambat    + = meningkatkan / menambah

### 3.2. Kerangka Konsep



### 3.3. Hipotesis

3.3.1. Pemberian perasan pare (*Momordica charantia*) dapat memperbaiki profil lipid (kolesterol total menurun, HDL meningkat, LDL menurun, trigliserida menurun), mengurangi jumlah sel busa serta ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus Wistar yang telah diinduksi aterosklerosis dan diberi diit perasan pare.

3.3.2. Pemberian perasan pare dengan jangka 6 minggu, lebih memperbaiki profil lipid, dan mengurangi jumlah sel busa serta ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar, dibanding 3 minggu.

3.3.3. Pemberian pare saja (tanpa diet kuning telur berlanjut) lebih memperbaiki profil lipid, dan mengurangi jumlah sel busa serta ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar, dibanding pare plus diet kuning telur

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *post test-only control group*.<sup>40</sup> Subyek dipilih secara acak ke dalam kelompok-kelompok yang diekspose sebagai variabel independen dan diberi *post test*. Nilai-nilai *posttest* kemudian dibandingkan untuk menentukan keefektifan perlakuan. Desain terdapat pada gambar 4.1 dibawah ini.

		<i>Pretest</i>	Perlakuan	<i>Posttest</i>
Kontrol	R	-	X1	O2
Eksperimen	R	-	X3	O4
Eksperimen	R	-	X5	O6

Keterangan :

R : Randomisasi sampel

X : Manipulasi variabel eksperimen

O : Observasi atau tes

Cara pengambilan sampel dengan randomisasi sederhana

**Gambar 4.1.** Desain Rancangan Penelitian

#### 4.2. Populasi dan Sampel

##### 4.2.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus galur Wistar.

##### 4.2.2. Sampel

Sampel penelitian ini ditentukan menurut rumus Federrer *cit* Kustiyah dan Prasetyo (2003), yaitu;  $(t-1)(n-1) > 15$ , dimana (t) adalah kelompok perlakuan, dan

(n) adalah jumlah sampel perkelompok perlakuan. Tikus Wistar dibagi dalam dua kelompok kontrol perlakuan dan empat kelompok perlakuan, dan jumlah sampel per kelompok lima ekor, sehingga didapat jumlah sampel 30 ekor tikus.<sup>11-12</sup>

### **4.3. Kriteria Inklusi, Eksklusi dan *Drop Out***

#### **4.3.1. Kriteria inklusi**

- a. Berat tubuh 180-200 gram pada umur 20 minggu, jenis kelamin jantan
- b. Kondisi sehat yang ditandai dengan nafsu makan baik.

#### **4.3.2. Kriteria eksklusi**

- a. Tikus mengalami diare selama masa penelitian yang ditandai dengan feses tidak berbentuk dan atau mengalami penurunan berat badan.
- b. Tikus mati selama masa perlakuan

#### **4.3.3. *Drop out***

Tikus dinyatakan *drop-out*, apabila sesuai kriteria eksklusi dan diganti tikus lain yang sesuai dengan kriteria inklusi, sehingga didapat jumlah tikus sesuai ketentuan sampel.

### **4.4. Variabel Penelitian**

#### **4.4.1. Klasifikasi Variabel**

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

#### 4.4.2. Definisi Operasional

- a. Injeksi adrenalin i.v adalah pemberian satu kali injeksi adrenalin bitratras pada hari pertama perlakuan secara intra vena, lewat vena di ekor tikus, dengan dosis 0,006 mg, skala nominal, dengan nilai 1 jika diberi injeksi adrenalin dan 0 jika tidak diberi injeksi adrenalin.
- b. Diet kuning telur adalah pemberian 5 gram kuning telur melalui sonde lambung, setiap hari sekali. Skala nominal, dengan nilai 1 jika diberi diet kuning telur dan 0 jika tidak diberi kuning telur.
- c. Pemberian perasan *Momordica charantia* adalah pemberian hasil perasan buah pare segar yang dimasukkan ke alat juicer, dengan dosis 1,5 cc yang didapatkan dari rumus konversi kelinci dengan berat 1,5 kilogram ke tikus. Skala nominal, dengan nilai 1 jika diberi diet perasan pare dan 0 jika tidak diberi perasan pare.
- d. Profil lipid adalah kadar kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida serum darah, yang diukur secara enzimatik dengan spektrofotometer, skala rasio.
- e. Jumlah sel busa adalah hitung sel busa di tunika intima dan media secara kuantitatif pada potongan melintang aorta abdominalis setebal 5 mikron dengan metode potong beku yang dipulas dengan pengecatan *HE*, skala rasio.
- f. Ketebalan dinding aorta abdominalis adalah pengukuran ketebalan aorta dari tunika intima sampai tunika media (pada potongan penampang melintang aorta abdominalis dalam satuan ukuran mikron, yang dipulas

dengan *Hematoksin Eosin*), diamati dengan mikroskop yang dilengkapi *ocular micrometer*, dilihat berapa persen penebalan di delapan zona, skala rasio.

#### **4.5. Alat dan Bahan**

##### **4.5.1. Alat**

- a. Untuk pemeliharaan dan pemberian perlakuan adalah kandang hewan dan sonde lambung.
- b. Untuk pemeriksaan kadar lipid adalah spektrofotometer Metertex, centrifuge, tabung reaksi, pipet *ependorf*, pipet hematokrit.
- c. Untuk pembuatan sediaan histopatologi adalah inkubator suhu 56<sup>0</sup>C, mikrotom, kaca obyek dan kaca penutup serta mikrotom potong beku.
- d. Untuk pemeriksaan histopatologi berupa; formalin *buffer* 10%, alkohol 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, alcohol absolut, larutan *xylol*, *paraffin* cair (histoplates), albumin, bahan pulasan HE, balsam *Canada* dan *entelan*.
- e. Bahan pemeriksaan potong beku, dan bahan pulasan *HE*.

##### **4.5.2. Bahan**

- a. Kuning telur yang dipisahkan dari putihnya dan dibuat emulsi dengan cara mengocok perlahan.
- b. Pakan standar AIN-93 serta air minum
- c. Adrenalin bitartras injeksi
- d. Perasan buah pare segar yang diambil melalui alat *juicer*, diambil sarinya dan dibuang ampasnya (seratnya).

- e. Bahan-bahan untuk prosesi jaringan terdiri atas formalin *buffer* 10%, alkohol bertingkat, alcohol absolute, larutan *xylol*, *paraffin* cair, albumin, bahan pulasan HE, balsam *Canada* dan *entelan*.
- f. Bahan pemeriksaan potong beku dan bahan pewarnaan *Sudant Black*

#### 4.6. Prosedur Penelitian

Ransum pakan dibuat berdasarkan diet murni dari AIN (*American Institute of Nutrition*) 93M, dan pemberian minuman dilakukan secara *ad libitum*. Ransum pakan standar ini diberikan pada semua tikus selama penelitian.

Injeksi adrenalin dilakukan secara intra vena pada ekor tikus, yang dilakukan dengan cara; 1) masukkan tikus ke dalam kotak berlobang, sehingga ekor bisa ditarik keluar, 2) kompres ekor tikus dengan kapas yang dibasahi air hangat selama sekitar lima menit agar terjadi vasodilatasi vena, 3) injeksi vena dengan kemiringan 15 derajat, lalu diaspirasi. Apabila telah yakin jarum sudah masuk ke dalam vena (*sput* terdapat darah saat diaspirasi), maka injeksi perlahan dilakukan.

Diet kuning telur dibuat dengan cara; 1) memisahkan kuning telur dari putihnya, 2) membuat emulsi kuning telur dengan cara mengocok perlahan, 3) menimbang emulsi kuning telur. Diet kuning telur ditentukan sebesar 3-4% BB tikus atau sekitar 5 gram, diberikan lewat sonde lambung setiap hari. Diet kuning telur ini diberikan pada semua tikus mulai hari kedua sampai dengan hari terakhir perlakuan sebelum dilakukan dekapitasi.

Pemberian perasan *Momordica charantia* dilakukan dengan cara menghaluskan buah pare segar dengan alat *juicer*. Kemudian ditentukan dosis



pemberian melalui dosis konversi yaitu; pada kelinci dengan berat 1,5 kilogram sebesar 6 cc/kg berat badan, maka bila dikonversi pada tikus dengan berat 200 gram didapatkan 0,25 dari 6 cc/kg berat badan yaitu 1,5 cc/kg berat badan.<sup>15</sup> Pemberian perasan pare ini diberikan dua jam setelah pemberian pakan standar plus diet kuning telur, dan diberikan satu hari sekali satu dosis.

#### **4.7. Prosedur Pemeriksaan dan Pengukuran**

Teknik pemeriksaan dan penghitungan kadar lipid dengan cara; 1) mengambil 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 trigliseridaa, metode CHOD-PAP untuk pengukuran kadar kolesterol total, HDL dan LDL, 3) penentuan intensitas kadar lipid secara fotometrik.

Teknik penghitungan sel busa dan pengukuran ketebalan aorta abdominalis dengan cara; tikus didekapitasi, dan diambil aorta abdominalis sepanjang 5 cm (dibawah *arteri renalis* sampai percabangan *arteri iliaca* termasuk *bifurcatio aorta*), kemudian potongan aorta abdominalis dilakukan potong beku dengan *cryostat* dan dipotong setebal 4 mikron, diletakkan di atas kaca obyektif dan dipulas dengan *HE*, ditutup dengan kaca penutup. Sel busa dilihat di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x, dihitung jumlah sel busa di tunika intima dan media pada penampang melintang aorta. Penghitungan sel busa pada penelitian ini menggunakan pewarnaan HE.

Pengukuran ketebalan aorta abdominalis ditentukan dengan cara; 1) pemrosesan jaringan dan pembuatan blok *paraffin*, sesuai standar pemeriksaan

histopatologi, 2) prosedur pengecatan HE, 3) pemeriksaan dengan mikroskop dengan pembesaran 400x (okuler 10x, obyektif 40x), 4) mengukur ketebalan penampang lintang aorta, dari tunika intima sampai tunika adventitia pada 8 zona (jam 12.00, 13.30, 15.00, 16.30, 18.00, 19.30, 21.00 dan 22.30), cara penghitungannya yaitu (jumlah skala : 400) X 1000 mikron, atau skala X 2,5 mikron, ketebalan aorta dikonversi dalam persen (dengan membandingkan ukuran ketebalan aorta dengan kelompok kontrol), menghitung nilai mean dan SD, untuk mendapatkan nilai ketebalan normal. Bila lebih dari normal, disebut dinding menebal. Pengukuran ketebalan aorta dilakukan pada delapan zona, dan dihitung berapa persen bagian yang menebal (pada penampang melintang aorta).

#### **4.8. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini berlangsung selama sembilan minggu, dari bulan Maret sampai Mei 2005. Pemeliharaan hewan coba, induksi aterosklerosis dan pemberian diet kuning telur, perasan pare dilakukan di Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan UGM Yogyakarta. Pengukuran kadar lipid dilakukan di laboratorium PAU Bagian Biotek UGM. Serta prosesing jaringan dan pewarnaan dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi FK UGM. Penghitungan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK UNDIP Semarang.

#### **4.9. Cara Pengumpulan Data**

Data yang dikumpulkan adalah profil lipid, meliputi kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, dan trigliserida. Selain itu juga dikumpulkan

data jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis. Data-data dikumpulkan melalui dua tahap yaitu pada akhir minggu ke-3 perlakuan dan akhir minggu ke-6 sebagai berikut;

Tahap pertama:

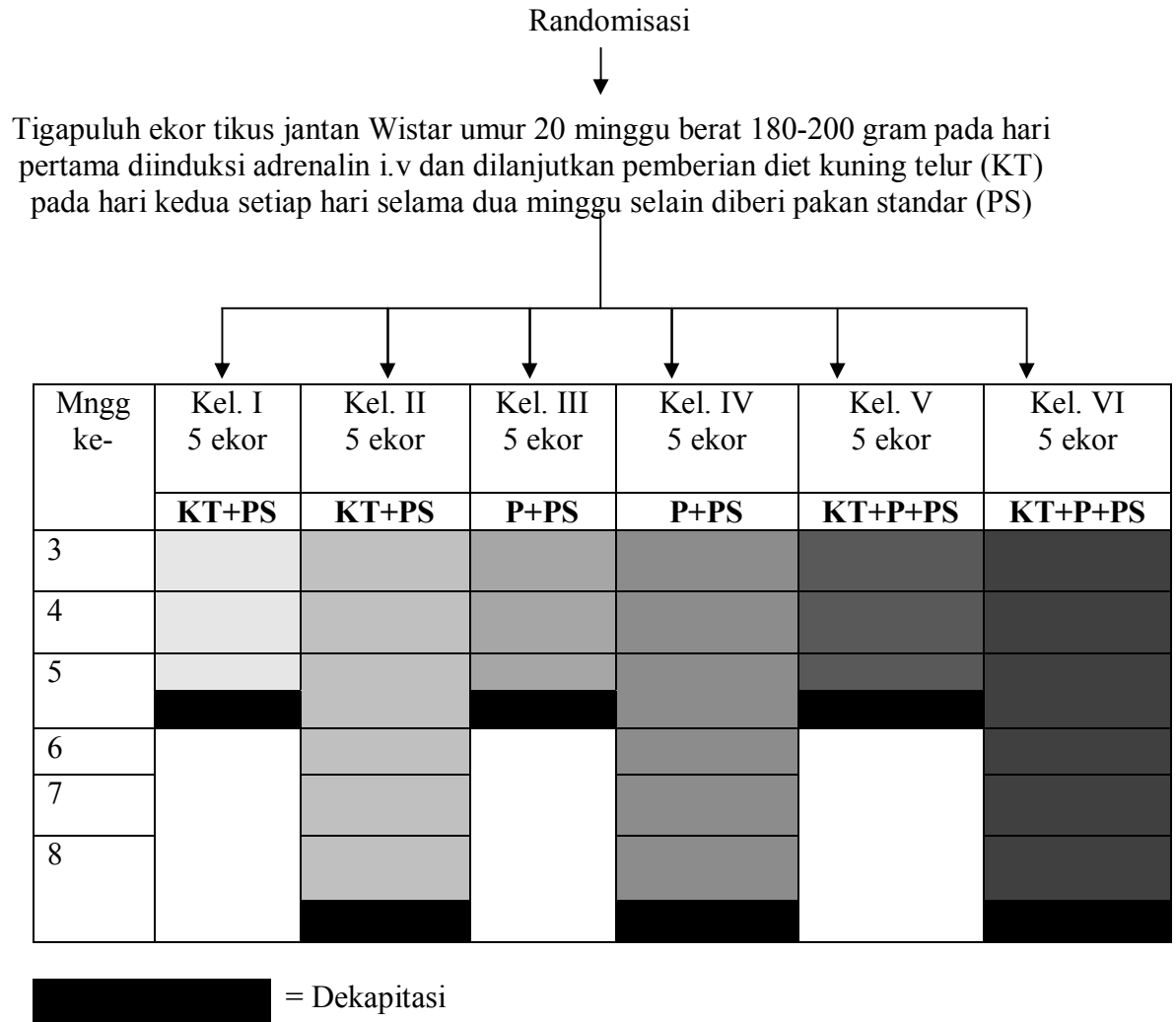
- a. Kelompok I, kelompok kontrol perlakuan (P1) yang diberi pakan standar dan diet kuning telur selama tiga minggu, kemudian didekapitai pada akhir minggu ke-3 perlakuan.
- b. Kelompok III, kelompok perlakuan (P3) yang diberi pakan standar, dan perasan pare selama tiga minggu, didekapitasi pada akhir minggu ke-3 perlakuan.
- c. Kelompok V, kelompok perlakuan (P5) yang diberi pakan standar, diet kuning telur dan perasan pare selama tiga minggu, didekapitasi pada akhir minggu ke-3 perlakuan.

Tahap kedua:

- a. Kelompok II, kelompok kontrol perlakuan (P2) yang diberi pakan standar dan diet kuning telur selama enam minggu, kemudian didekapitasi pada akhir minggu ke enam perlakuan.
- b. Kelompok IV, kelompok perlakuan (P4) yang diberi pakan standar, dan perasan pare selama enam minggu, didekapitasi pada akhir minggu ke enam perlakuan.
- c. Kelompok VI, kelompok perlakuan (P6) yang diberi pakan standar, diet kuning telur dan perasan pare selama enam minggu, didekapitasi pada akhir minggu ke enam perlakuan.

Pengamatan dilakukan pada akhir minggu ketiga perlakuan, untuk melihat efek pemberian perasan pare dengan perasan pare plus diet kuning telur terhadap profil lipid serum dan perkembangan lesi aterosklerosis pada dinding aorta abdominalis pada lesi awal, sedangkan pengamatan pada akhir minggu keenam perlakuan adalah untuk melihat efek pemberian perasan pare dengan perasan pare plus kuning telur terhadap profil lipid dan lesi aterosklerosis tahap lanjut.

#### 4.10. Alur Penelitian



#### Catatan:

1. Kelompok I dibanding III, II dibanding IV, III dibanding V, menjawab tujuan khusus 1
2. Kelompok III dibanding IV, V dibanding VI, menjawab tujuan khusus 2
3. Kelompok III dibanding V, IV dibanding VI, menjawab tujuan khusus 3

#### 4.11. Analisis Data

Data-data yang telah terkumpul yaitu profil lipid serum (kadar kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliseridaa), jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada masing-masing kelompok, kemudian

dilakukan *editing*, *coding* dan *entering* ke dalam file komputer program SPSS versi 12.0, selanjutnya dilakukan *cleaning* dan *organizing* untuk persiapan analisis data.

#### 4.11.1. Analisis deskriptif

Dilakukan analisis univariat dengan menampilkan gambaran data, mean, median dan standar deviasi dari masing-masing variabel dalam bentuk tabel dan diagram *boxplot*, dengan menggunakan program olah data SPSS versi 12.0.

#### 4.11.2. Analisis statistik inferensial

Uji normalitas *Shapiro-Wilk* digunakan disebabkan  $n < 50$ . Pada penelitian ini hasil yang didapatkan distribusi data hampir seluruhnya tidak normal, maka uji statistik analisis inferensial untuk membandingkan beda mean profil lipid serum (kadar kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliserida), jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada masing-masing kelompok menggunakan analisis non parametrik *Kruskal-Wallis*. Sedangkan untuk mengetahui beda mean dua kelompok yang akan dibandingkan, dilanjutkan dengan analisis non parametrik *Mann-Whitney U test*.



## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1. Analisis Sampel

Sampel penelitian ini berjumlah 30, dimana masing-masing kelompok terdiri atas lima ekor tikus Wistar jantan umur 20 minggu. Sampel yang memenuhi kriteria eksklusi, yaitu berat badan menurun, sebanyak satu ekor, terdapat pada kelompok dengan kuning telur dan perasan pare (KT+P) selama enam minggu. Sampel yang mati sebanyak satu ekor, terdapat pada kelompok dengan diet kuning telur (KT) selama enam minggu. Sampel yang mati maupun yang memenuhi kriteria eksklusi diganti dengan tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan diperlakukan sama dengan kelompok tikus tersebut.

#### 5.2. Analisis Deskriptif Kadar Lipid

Hasil penelitian berupa kadar kolesterol total, HDL, LDL dan trigliserida dilakukan analisis deskripsi dan dimasukkan dalam Tabel 5.1. serta dibuat grafik *box plot*.

Data Tabel 5.1. menunjukkan bahwa rata-rata kadar kolesterol total serum tikus Wistar yang diberi injeksi adrenalin intravena pada hari pertama dan kemudian dilanjutkan diet kuning telur (KT) setiap hari dan pakan standar selama 8 minggu (Kelompok perlakuan II) sebesar  $249 \pm 5,8$  mg/dl, lebih tinggi dibandingkan kelompok I. Gambar 5.1. memperlihatkan median kadar kolesterol total untuk kelompok II lebih tinggi dibandingkan median kelompok I.



Rata-rata kadar kolesterol total kelompok II (tikus yang diberi injeksi inisial adrenalin intra vena dan pakan standar selama 2 minggu, plus KT selama 6 minggu sebesar  $249 \pm 5,8$  mg/dl lebih tinggi dibandingkan kelompok IV, V dan VI.

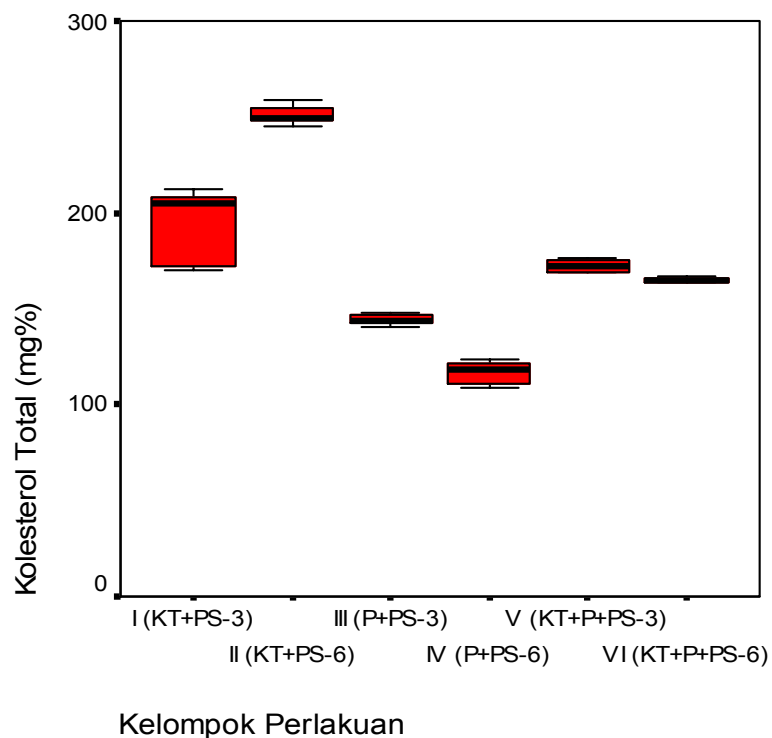
**Tabel 5.1.** Nilai *median* dan *mean* kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida sel busa dan ketebalan aorta pada tikus kel. I, kel II, III, IV, V dan VI

Kelompok (n=5)	Kol. Total (mg%)	HDL (mg%)	LDL (mg%)	Trigliserida (mg%)	Sel busa (sel)	Ketebalan Aorta ( $\mu$ )
I (KT+PS) (3 mg)						
Median	204,8	77,9	52,0	126,7	56,0	212,5
Mean $\pm$ SD	193,5 $\pm$ 20,4	79,7 $\pm$ 21,1	68,2 $\pm$ 25,8	140,3 $\pm$ 22,0	52,8 $\pm$ 14,3	214,5 $\pm$ 18,8
II (KT+PS) (6 mg)						
Median	249,0	89,7	117,6	202,6	71,0	241,3
Mean $\pm$ SD	251,1 $\pm$ 5,8	92,0 $\pm$ 4,7	117,9 $\pm$ 1,1	205,8 $\pm$ 5,1	69,0 $\pm$ 6,1	237,8 $\pm$ 23,1
III (P+PS) (3 mg)						
Median	144,0	83,6	30,8	147,8	19,0	116,3
Mean $\pm$ SD	144,3 $\pm$ 2,9	83,9 $\pm$ 3,0	30,8 $\pm$ 0,7	148,1 $\pm$ 3,0	19,6 $\pm$ 4,0	141,8 $\pm$ 39,5
IV (P+PS) (6 mg)						
Median	118,7	61,7	33,7	120,6	14,0	140,0
Mean $\pm$ SD	116,5 $\pm$ 6,6	59,1 $\pm$ 5,2	33,8 $\pm$ 0,6	118,4 $\pm$ 5,9	14,2 $\pm$ 3,6	138,7 $\pm$ 10,8
V (KT+P+PS) (3 mg)						
Median	172,7	100,4	47,6	123,5	43,0	210,0
Mean $\pm$ SD	172,4 $\pm$ 3,3	100,1 $\pm$ 3,5	47,5 $\pm$ 0,9	123,6 $\pm$ 3,5	50,4 $\pm$ 14,2	230,5 $\pm$ 37,9
VI (KT+P+PS) (6 mg)						
Median	164,9	93,4	47,3	117,7	46,0	251,3
Mean $\pm$ SD	162,5 $\pm$ 6,6	92,3 $\pm$ 3,5	45,2 $\pm$ 6,9	124,9 $\pm$ 16,5	46,4 $\pm$ 9,9	230,0 $\pm$ 32,1
<i>p</i>	<0,0001*	0,001*	<0,0001*	0,001*	<0,0001*	0,001*

\*Kruskal Wallis,  $p < 0,05$

### 5.2.1. Kolesterol total

Rata-rata kadar kolesterol total kelompok IV (tikus yang diinjeksi adrenalin iv dan pakan standar selama 2 minggu pertama dan diteruskan pakan standar plus pare selama 6 minggu sebesar  $118,73 \pm 6,6$  mg/dl, lebih rendah dibandingkan kelompok III, V dan VI.

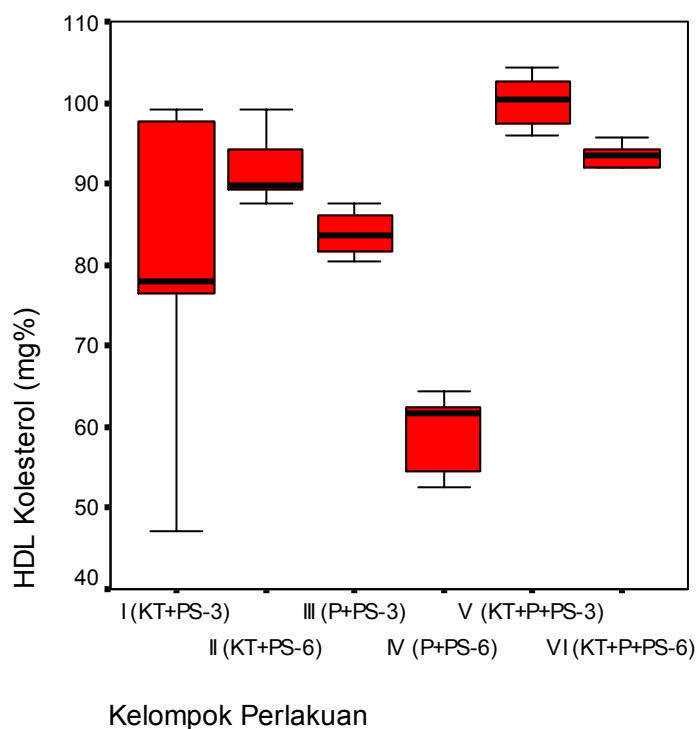


**Gambar 5.1.** Kadar kolesterol total serum tikus Wistar

### 5.2.2. Kolesterol HDL

Data pada Tabel 5.1. menunjukkan bahwa rata-rata kolesterol HDL yang diinjeksi inisial adrenalin plus KT selama 8 minggu (kelompok II) sebesar  $89,71 \pm 4,74$  mg/dl, lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol perlakuan I. Rata-rata kadar HDL tikus yang diberi injeksi adrenalin hari pertama selanjutnya diberi diit KT setiap hari selama 2 minggu dan dilanjutkan pare plus KT

selama 3 minggu kemudian (kelompok V) kadar HDLnya paling tinggi sebesar  $100,37 \pm 3,5$  mg/dl dibandingkan kelompok III, IV dan VI.



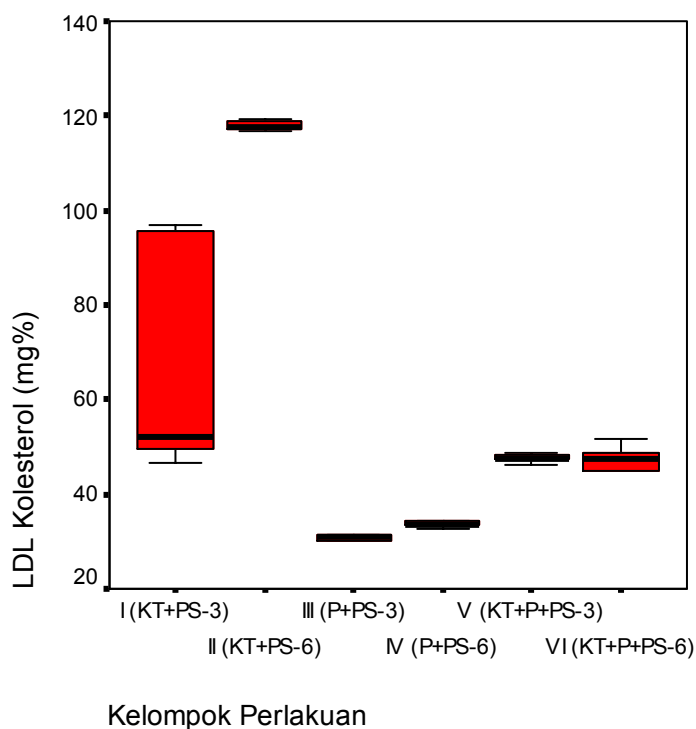
**Gambar 5.2.** Kadar kolesterol HDL serum tikus Wistar

Rata-rata HDL kelompok IV (tikus yang diberi injeksi inisial adrenalin i.v dilanjutkan pakan standar plus KT selama 2 minggu pertama, kemudian dilanjutkan pakan standar plus pare selama 6 minggu berikutnya) sebesar  $61,74 \pm 5,2$  mg/dl, lebih rendah dibandingkan kelompok kelompok III, V dan VI.

### 5.2.3. Kolesterol LDL

Gambar 5.3 memperlihatkan bahwa tikus yang diinjeksi inisial adrenalin i.v dilanjutkan pakan standar plus KT selama 8 minggu (Kelompok kontrol perlakuan II) nilai median kadar LDLnya lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol perlakuan I. Rata-rata kadar LDL tikus yang diberi injeksi

adrenalin iv hari pertama dan dilanjutkan diit KT plus pakan standar selama 8 minggu (kelompok II) sebesar  $117,6 \pm 1,05$  mg/dl, lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol perlakuan I.

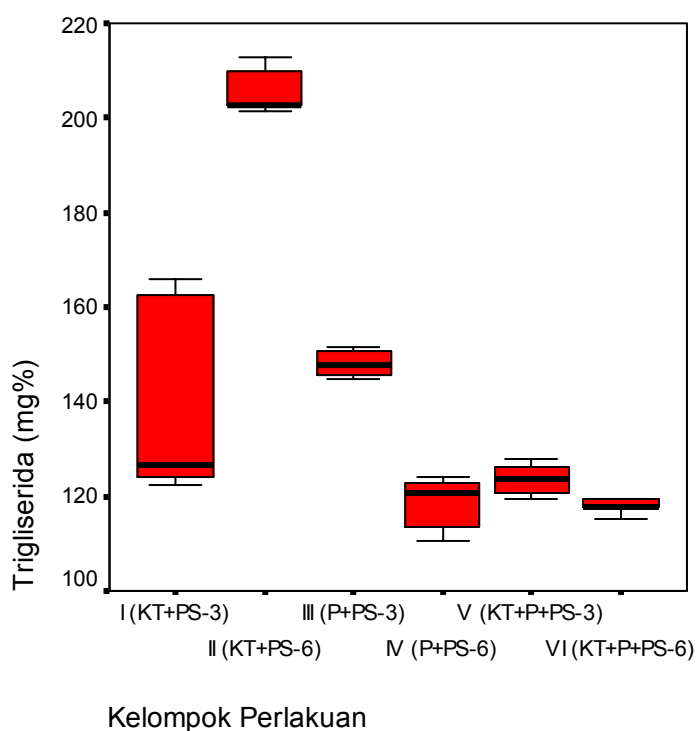


**Gambar 5.3.** Kadar kolesterol LDL serum tikus Wistar

Rata-rata kadar LDL tikus kelompok V (tikus diberi injeksi inisial adrenalin iv dilanjutkan pakan standar plus KT selama 2 minggu, dan 3 minggu berikutnya dilanjutkan pakan standar plus KT dan pare sebesar  $47,63 \pm 0,94$  mg/dl, lebih tinggi dibandingkan kelompok III, IV dan VI. Rata-rata kadar LDL kelompok III (tikus yang diberi injeksi inisial adrenalin i.v dilanjutkan pakan standar plus KT selama 2 minggu pertama, 3 minggu berikutnya diteruskan pakan standar plus pare) sebesar  $30,84 \pm 0,69$  mg/dl lebih rendah dibandingkan kelompok IV, V dan VI.

#### 5.2.4. Triglicerida

Tabel 5.1. menunjukkan bahwa rata-rata kadar trigliserida tikus yang diberi injeksi adrenalin iv hari pertama dan dilanjutkan diit KT dan pakan standar selama 8 minggu (kelompok kontrol perlakuan II) sebesar  $202,57 \pm 5,14$  mg/dl lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol perlakuan I. Rata-rata kadar trigliserida kelompok III lebih tinggi dibandingkan kelompok IV, V dan VI yaitu sebesar  $147,79 \pm 2,97$  mg/dl. Rata-rata kadar trigliserida kelompok VI sebesar  $117,68 \pm 16,49$  mg/dl lebih rendah dibandingkan kelompok III, IV dan V.

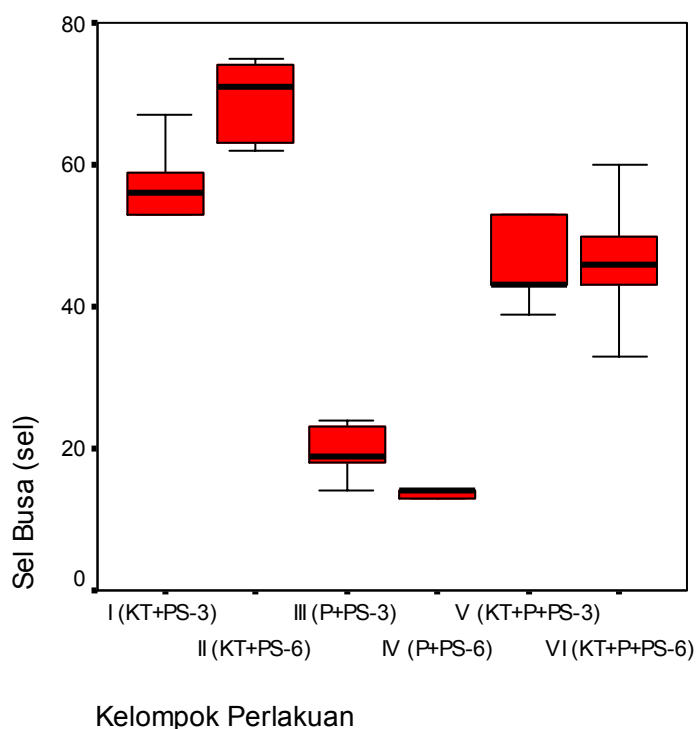


**Gambar 5.4.** Kadar trigliserida serum tikus Wistar

#### 5.2.5. Jumlah sel busa

Tabel 5.1 dan Gambar 5.5 menunjukkan bahwa rata-rata jumlah sel busa kelompok II sebesar  $71,0 \pm 6,12$  mg/dl lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol

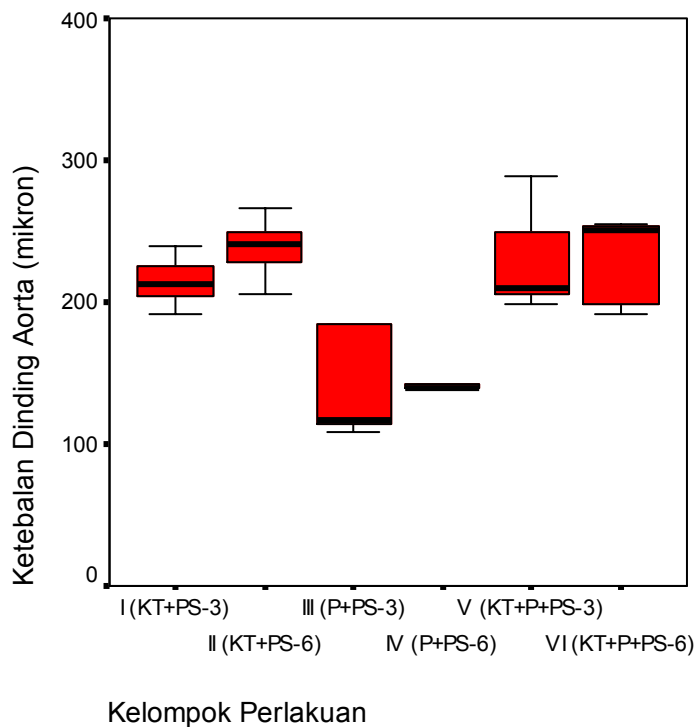
perlakuan I. Gambar 5.5 menggambarkan bahwa nilai median jumlah sel busa kelompok IV lebih rendah dibandingkan kelompok III,V dan VI. Jumlah sel busa kelompok IV juga jelas masih lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol perlakuan I dan II.



**Gambar 5.5.** Jumlah sel busa pada aorta abdominalis tikus Wistar

### 5.2.6. Ketebalan dinding aorta abdominalis

Rata-rata ketebalan dinding aorta kelompok II sebesar  $237,8 \pm 23,1$  persen, lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol perlakuan I maupun kelompok perlakuan III, IV, V dan VI. Gambar 5.6 menggambarkan bahwa rata-rata persentase ketebalan aorta kelompok IV lebih rendah dibandingkan kelompok III, V dan VI, demikian juga jelas lebih rendah dibandingkan kelompok I dan II.



**Gambar 5.6.** Ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar

### 5.3. Uji Hipotesis

#### 5.3.1. Kolesterol total

Untuk menguji lebih dari dua sampel yang bersifat bebas satu dengan yang lain, maka dilakukan uji *Kruskal Wallis* terhadap kadar kolesterol total dalam kelompok perlakuan, dan hasilnya dimuat pada Tabel 5.1. Kadar kolesterol total dalam kelompok perlakuan  $p < 0,0001$  atau berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ). Setelah uji ini, maka dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* (Tabel 5.2.) untuk memperlihatkan bahwa kadar kolesterol total kelompok I berbeda bermakna dengan kelompok II, III (0,009), sedangkan dengan kelompok V tidak berbeda bermakna (0,175), demikian juga kadar kolesterol total untuk kelompok II dengan

IV, kelompok II dengan IV, kelompok III dengan IV serta kelompok III dengan V, juga kelompok V dengan VI serta kelompok IV dengan VI, yaitu 0,009.

**Tabel 5.2 .** Uji beda kadar kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida, sel busa dan ketebalan aorta kelompok I, II, III, IV, V dan VI

Kelompok	<i>p</i>	Kol. Total (mg%)	HDL (mg%)	LDL (mg%)	Trigliserida (mg%)	Sel Busa (sel)	Ketebalan Aorta ( $\mu$ )
I dan II	<i>p</i>	0,009*	0,402	0,009*	0,009*	0,028*	0,076
I dan III <sup>1)</sup>	<i>p</i>	0,009*	0,602	0,009*	0,602	0,009*	0,009*
I dan V	<i>p</i>	0,175	0,76	0,76	0,176	0,528	0,602
II dan IV <sup>1)</sup>	<i>p</i>	0,009*	0,009*	0,009*	0,009*	0,009*	0,009*
II dan VI	<i>p</i>	0,009*	0,834	0,009*	0,009*	0,009*	0,917
III dan IV <sup>2)</sup>	<i>p</i>	0,009*	0,009*	0,009*	0,009*	0,072	0,600
V dan VI <sup>2)</sup>	<i>p</i>	0,009*	0,009*	0,754	0,141	0,916	1,000
III dan V <sup>1,3)</sup>	<i>p</i>	0,009*	0,009*	0,009*	0,009*	0,009*	0,009*
IV dan VI <sup>3)</sup>	<i>p</i>	0,009*	0,009*	0,076	0,917	0,009*	0,009*

*Mann-Whitney U test* \* $p < 0,05$

**Catatan:**

<sup>1)</sup>Menjawab tujuan khusus 1

<sup>2)</sup>Menjawab tujuan khusus 2

<sup>3)</sup>Menjawab tujuan khusus 3

### 5.3.2. Kolesterol HDL

Uji beda kadar HDL pada kelompok perlakuan adalah 0,001 atau berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ). Uji beda HDL kelompok I tidak berbeda bermakna dengan kelompok II ( $p = 0,402$ ), demikian juga dengan kelompok III ( $p = 0,602$ ) serta dengan kelompok V ( $p = 0,76$ ). Uji beda untuk kelompok II dengan kelompok VI juga tidak berbeda bermakna yaitu  $p = 0,834$ . Uji beda untuk kelompok II dengan kelompok IV adalah berbeda bermakna, demikian juga untuk kelompok III dengan IV, kelompok V dengan VI, kelompok III dengan V, serta kelompok IV dengan VI.



### 5.3.3. Kolesterol LDL

Uji beda kadar LDL pada kelompok perlakuan adalah  $p < 0,0001$  atau berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ). Uji beda kadar LDL pada kelompok I berbeda bermakna dengan kelompok II dan III (0,009) sedangkan dengan kelompok V tidak terdapat perbedaan yang bermakna (0,76), demikian juga antara kelompok II dengan IV serta kelompok II dengan VI. Tabel 5.2 juga menunjukkan bahwa kelompok III dengan IV serta III dengan V berbeda bermakna. Sedangkan uji beda untuk kadar LDL kelompok V dengan VI tidak berbeda bermakna ( $p = 0,754$ ), demikian juga untuk kelompok IV dengan VI juga tidak berbeda bermakna ( $p = 0,076$ ).

### 5.3.4. Kadar trigliserida

Uji beda kadar trigliserida dalam kelompok perlakuan adalah  $p = 0,001$  atau berbeda bermakna. Sementara uji beda kadar trigliserida (Tabel 5.2) menunjukkan perbedaan bermakna dengan  $p < 0,05$ , dengan perbandingan antara kelompok I dengan II ( $p = 0,009$ ), kelompok II dengan IV ( $p = 0,009$ ), kelompok II dengan VI ( $p = 0,009$ ), kelompok III dengan IV ( $p = 0,009$ ) serta kelompok III dengan V ( $p = 0,009$ ). Uji beda menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok I dengan III ( $p = 0,602$ ), kelompok I dengan kelompok V (0,176), demikian juga kelompok V dengan VI ( $p = 0,141$ ) serta kelompok IV dengan VI ( $p = 0,917$ ).

### 5.3.5. Jumlah sel busa

Tabel 5.1 memperlihatkan uji *Kruskal Wallis* dalam kelompok perlakuan adalah  $p < 0,0001$  atau berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ). Sedangkan Tabel 5.2.

memperlihatkan uji beda jumlah sel busa antara kelompok I dengan II ( $p=0,028$ ), kelompok I dengan III ( $p=0,009$ ), kelompok II dengan IV ( $p=0,009$ ) begitu juga kelompok II dengan VI, untuk kelompok III dengan V dan kelompok IV dengan VI juga berbeda bermakna ( $p=0,009$ ). Sedangkan untuk kelompok I dengan V ( $0,528$ ), dan kelompok III dengan IV uji beda tidak berbeda bermakna ( $p=0,72$ ), demikian juga untuk kelompok V dengan VI ( $p=0,916$ ).

#### **5.3.6. Ketebalan aorta**

Uji beda tampak pada Tabel 5.1 menunjukkan perbedaan dua sampel terhadap ketebalan aorta dengan nilai  $0,001$  atau berbeda bermakna ( $p<0,05$ ). Pada Tabel 5.2 menunjukkan uji beda ketebalan aorta didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok I dengan III, kelompok II dengan IV, kelompok III dengan V, kelompok IV dengan VI yaitu  $p=0,009$ . Sedangkan untuk kelompok I dengan II ( $p=0,076$ ), kelompok I dengan kelompok V ( $0,602$ ), juga kelompok II dengan VI ( $p=0,917$ ), kelompok III dengan IV ( $p=0,600$ ) serta kelompok V dengan VI ( $p=1,000$ ) tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Pare (*Momordica charantia*) mempunyai efek menurunkan kadar gula darah, mereduksi kadar kolesterol, trigliserida, gula darah, menyeimbangkan kadar glukosa, sebagai anti inflamasi dan meningkatkan imunitas, akibat kandungan zat aktifnya, yaitu; *lectin, saponin, flavonoid, polifenol, vitamin C* (antioksidan kuat), *glikosida cucurbitacin, momordicin, dan charantin*.<sup>6,8,9</sup>

Berbagai penelitian terhadap buah pare lebih banyak dilakukan untuk melihat kemampuan buah pare dalam menurunkan kadar gula darah, kadar kolesterol, trigliserida, LDL.<sup>6,7</sup> Pare (*Momordica charantia*) yang mengandung *saponin, flavonoid, poliferol*, dan vitamin C berfungsi sebagai antioksidan yang mampu mencegah LDL teroksidasi dan memperkuat dinding arteri oleh karena kemampuannya dalam mensintesis kolagen.<sup>8,15,16</sup> Pare juga mengandung *lectin* yang mempunyai aktifitas lipogenik dan antilipolitik.<sup>6</sup> Berdasarkan potensi kandungan zat aktifnya tersebut, maka pare diharapkan dapat menurunkan kolesterol serum dan menghambat perkembangan lesi aterosklerotik.

#### **6.1. Pengaruh Diet Perasan Pare Terhadap Profil Lipid dan Lesi Aterosklerotik**

##### **6.1.1. Pengaruh diet perasan pare terhadap profil lipid**

Pemberian diet pare selama tiga minggu maupun enam minggu, kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida lebih rendah dari kelompok kontrolnya. Dimana telah terjadi penurunan profil lipid yang diharapkan,

sedangkan untuk kolesterol HDL pada pemberian perasan pare selama tiga minggu mengalami peningkatan dibandingkan dengan kelompok kontrolnya dan pada tikus yang diberi perasan pare plus kuning telur juga selama tiga minggu juga mengalami peningkatan yang cukup signifikan dari kelompok kontrolnya. Hasil ini sesuai dengan yang diharapkan, dimana aktifitas pare sebagai antiaterogenik<sup>6</sup>.

Penelitian Biyani dan kawan-kawan dengan menggunakan tikus yang mengalami hiperglikemi dengan pemberian ekstrak pare mampu kadar kolestrol total, kolesterol LDL dan trigliserida serta meningkatkan kolesterol HDL, dengan pemberian pare selama empat minggu<sup>41</sup>.

Kandungan *Lectin* dalam pare mampu menghambat sintesis protein di dalam dinding usus<sup>42</sup> serta vitamin C sebagai antioksidan yang terkandung didalamnya bersifat mengurangi resiko aterosklerosis dengan cara menghambat metabolisme LDL dalam lesi aterosklerosis sekunder untuk mencegah oksidasi LDL pada lesi aterosklerotik.<sup>17</sup> Vitamin C juga berperan dalam metabolisme kolesterol, melalui; 1) peningkatan laju kolesterol yang dibuang dalam bentuk asam empedu, 2) peningkatan kadar HDL, 3) penurunan penyerapan kembali asam empedu dan konversinya menjadi kolesterol, juga berperan dalam pembentukan kolagen, sehingga mampu mencegah aterosklerosis.<sup>30</sup>

### **6.1.2. Pengaruh Diet Perasan Pare Terhadap Lesi Aterosklerosis**

Pemberian diet perasan pare selama tiga minggu pada tikus coba, jumlah sel busanya lebih banyak dibandingkan pada tikus yang diberikan perasan pare selama enam minggu, dan berbeda bermakna dengan kelompok kontrolnya. Hal

ini kemungkinan disebabkan kandungan antioksidan yang terkandung dalam *saponin, flavonoid, polifenol*, vitamin A, E dan C dalam pare berperan mampu mencegah aterosklerosis melalui penghambatan LDL-oks<sup>32</sup>. Antioksidan bersifat mengurangi aterosklerosis dengan cara menghambat metabolisme LDL dalam lesi aterosklerosis sekunder untuk mencegah oksidasi LDL pada lesi aterosklerotik. Penghambatan aterosklerosis melalui penghambatan oksidasi LDL ditunjukkan oleh sekresi VCAM-1 pada endotel akibat LDL teroksidasi, sebagian dapat dicegah melalui pemberian antioksidan (seperti vitamin E dan *probucol*) pada sel endotel.<sup>19</sup> Antioksidan juga mengurangi toksisitas LDL yang teroksidasi terhadap sel endotel, sel otot polos dan makrofag, dan antioksidan juga mengurangi degradasi oksidatif akibat nitrit oksida, membatasi vasokonstriksi serta mengurangi tekanan darah.<sup>19</sup>

Vitamin E adalah antioksidan yang berperan mencegah terjadinya oksidasi LDL, juga dapat menghentikan proliferasi sel otot polos yang distimulasi oleh LDL-oks.<sup>19</sup> Vitamin C membantu mencegah aterosklerosis dengan cara menguatkan dinding arteri melalui sintesis kolagen, dan dengan mencegah adhesi leukosit yang mengakibatkan kerusakan arteri<sup>15</sup>. Vitamin C sebagai antioksidan juga berperan penting dalam mencegah pembentukan radikal hidroksil<sup>16</sup>.

## **6.2. Pengaruh Lama Pemberian Perasan Pare Terhadap Profil Lipid dan Lesi Aterosklerosis**

### **6.2.1. Pengaruh Lama Pemberian Perasan Pare Terhadap Profil Lipid**

Pada penelitian ini, pemberian pare selama enam minggu dengan penghentian diet KT menghasilkan menghasilkan penurunan kolesterol total,

kolesterol LDL, dan trigliserida secara bermakna, penurunan kolest. Demikian juga apabila pemberian pare dilanjutkan sampai 6 minggu menghasilkan penurunan profil lipid yang cukup bermakna. Pada kelompok tikus yang diberi pare plus kuning telur selama 3 minggu terjadi penurunan kadar kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliserida. Sedangkan apabila pemberian pare plus kuning telur selama 6 minggu menghasilkan penurunan kolesterol total dan HDL secara bermakna dan kolesterol LDL dan trigliserida walaupun tidak terlalu bermakna.

Keadaan ini dimungkinkan disebabkan oleh pemberian pare yang kurang lama dan apabila pemberian pare dibarengi dengan diet kuning telur kurang berpengaruh dalam menurunkan profil lipid. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Masanobu (2000) bahwa pemberian pare pada tikus yang hiperkolestreolemia selama 14 hari mampu menurunkan kadar kolesterol LDL, kolesterol total dan trigliserida serta meningkatkan kolesterol HDL<sup>43</sup>.

#### **6.2.2. Pengaruh Lama Pemberian Perasan Pare Terhadap Lesi Aterosklerosis**

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian pare selama 3 minggu menunjukkan pengurangan ketebalan aorta abdominalis secara bermakna dan semakin terjadi pengurangan setelah pemberian pare selama 6 minggu. Namun hal demikian tidak terjadi pada kelompok tikus yang diberi perasan pare disertai kuning telur, walaupun waktunya diperpanjang sampai 6 minggu penipisan ketebalan aorta tidak begitu bermakna. Hal ini dimungkinkan disebabkan pemberian kuning telur yang tetap dilanjutkan mempengaruhi efektifitas kerja pare sebagai antiaterogenik.

Berkurangnya jumlah sel busa pada pemberian pare selama 6 minggu ini terjadi karena peran *flavonoid* dan *polifenol*, selain sebagai antioksidan, juga sebagai anti peradangan<sup>31</sup>, yang dapat menghambat migrasi sel-sel neutrofil ke jaringan yang selanjutnya dalam jaringan akan menjadi makrofag.

### **6.3. Profil Lipid dan Perkembangan Lesi Aterosklerosis pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan Kuning Telor**

#### **6.3.1. Profil Lipid pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan Kuning Telor**

Pada penelitian ini, tikus yang diberi perasan pare saja selama 3 minggu terjadi penurunan kolesterol total, kolesterol HDL, trigliserida dan LDL yang cukup bermakna, sedangkan pada pemberian pare plus kuning telur selama 3 minggu menghasilkan penurunan kadar kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan penurunan kadar trigliserida.

Pada tikus yang diberi pare selama 6 minggu terjadi penurunan kadar kolesterol total, kolesterol HDL, secara bermakna, sedangkan kadar kolesterol LDL, dan trigliserida terjadi peningkatan tetapi tidak cukup bermakna. Keadaan ini tidak sesuai dengan pola penurunan profil lipid yang diharapkan, dimana penurunan kadar HDL disebabkan karena efek pemberian pare yang mengandung vitamin C serta adanya perbedaan metabolisme di hepar pada tikus wistar<sup>32</sup>. Sementara pada kelompok tikus dengan pemberian pare saja selama 3 minggu maupun 6 minggu mampu memberikan efek yang optimal dibandingkan dengan pemberian pare plus kuning telur.

### **6.3.2. Perkembangan Lesi aterosklerosis pada Tikus yang Diberi Diet Perasan Pare dengan Diet Perasan Pare dan Kuning Telor**

Pada tikus yang diberi pare selama 3 minggu dibandingkan dengan tikus yang diberi pare plus kuning telur selama 3 minggu, jumlah sel busa pada kelompok tikus yang diberi pare plus kuning telur mengalami peningkatan dan penebalan pada dinding aorta secara bermakna. Demikian pula pada kelompok tikus dengan pemberian pare selama 6 minggu dibandingkan dengan pemberian pare plus kuning telur selama 6 minggu, pada kelompok pare plus kuning telur juga mengalami peningkatan jumlah sel busa dan penebalan dinding aorta secara bermakna.

Penebalan dinding aorta pada tikus yang diberi pare plus kuning telur yang berlanjut ini, merupakan akibat langsung dari bertambah banyaknya jumlah sel busa. Disamping itu oksidasi lipoprotein dapat dihambat oleh senyawa-senyawa antioksidan<sup>31</sup> dalam pare, efek anti inflamasi dalam pare dapat mengatasi migrasi yang berlebihan dari lipoprotein ke sub intima. Hal ini mengakibatkan tidak terjadinya penangkapan kembali LDL yang teroksidasi oleh makrofag melalui reseptor ScR yang terus menerus, akibatnya makrofag menjadi sel busa dan LDL teroksidasi yang bersifat sitotoksik, merusak dinding sel busa yang mengakibatkan penumpukan kolesterol ekstrasel<sup>18</sup>.

### **6.4. Keterbatasan dalam Penelitian**

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan, antara lain; a) penelitian ini tidak menggunakan variasi berbagai dosis pare, sehingga tidak dapat dinilai



"*dose effect relationship*", b) waktu pemberian pare hanya 12 minggu, sehingga pengaruh timbulnya lesi ateroklerotik belum begitu nampak.



## BAB 7

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. SIMPULAN

Beberapa simpulan yang dapat ditarik dari penelitian ini, adalah;

- a) Pemberian perasan pare (*Momordica charantia*) dapat menurunkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, meningkatkan kadar HDL, dan mengurangi jumlah sel busa, serta ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus Wistar yang telah diinduksi lesi aterosklerotik.
- b) Pemberian perasan pare dengan jangka waktu yang lebih lama (6 minggu), lebih memperbaiki profil lipid, mengurangi jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar yang telah diinduksi lesi aterosklerotik, dibanding pemberian perasan pare dengan jangka waktu yang lebih singkat (3 minggu).
- c) Pemberian pare plus kuning telur selama 3 minggu menghasilkan penurunan kadar kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliserida. Pemberian pare plus kuning telur selama 6 minggu menghasilkan penurunan kolesterol total dan HDL secara bermakna dan kolesterol LDL dan trigliserida walaupun tidak terlalu bermakna.

Pemberian pare selama 3 dan 6 minggu mengalami peningkatan jumlah sel busa dan peningkatan ketebalan dinding aorta yang lebih besar secara bermakna, dibanding tikus yang diberi pare plus kuning telur.

## 7.2. SARAN

Beberapa saran untuk penelitian selanjutnya, adalah;

- a) Pengembangan penelitian serupa dapat dilakukan dengan masa perlakuan pemberian perasan pare yang lebih lama, dengan induksi aterosklerosis yang lebih lama pula, sehingga dapat diperoleh gambaran tentang pengaruh perasan pare pada lesi aterosklerotik tahap lanjut.
- b) Penelitian dengan mempertimbangan “dose effect relationship” pada perasan pare, untuk mendapatkan gambaran pengaruh perasan pare pada berbagai variasi dosis, sekaligus mengkaji toksisitasnya.
- c) Penelitian selanjutnya dengan menggunakan pare dalam bentuk ekstrak dapat dilakukan, sehingga aplikasi klinik akan semakin dimungkinkan, khususnya menuju tahapan uji klinik.

## DAFTAR PUSTAKA

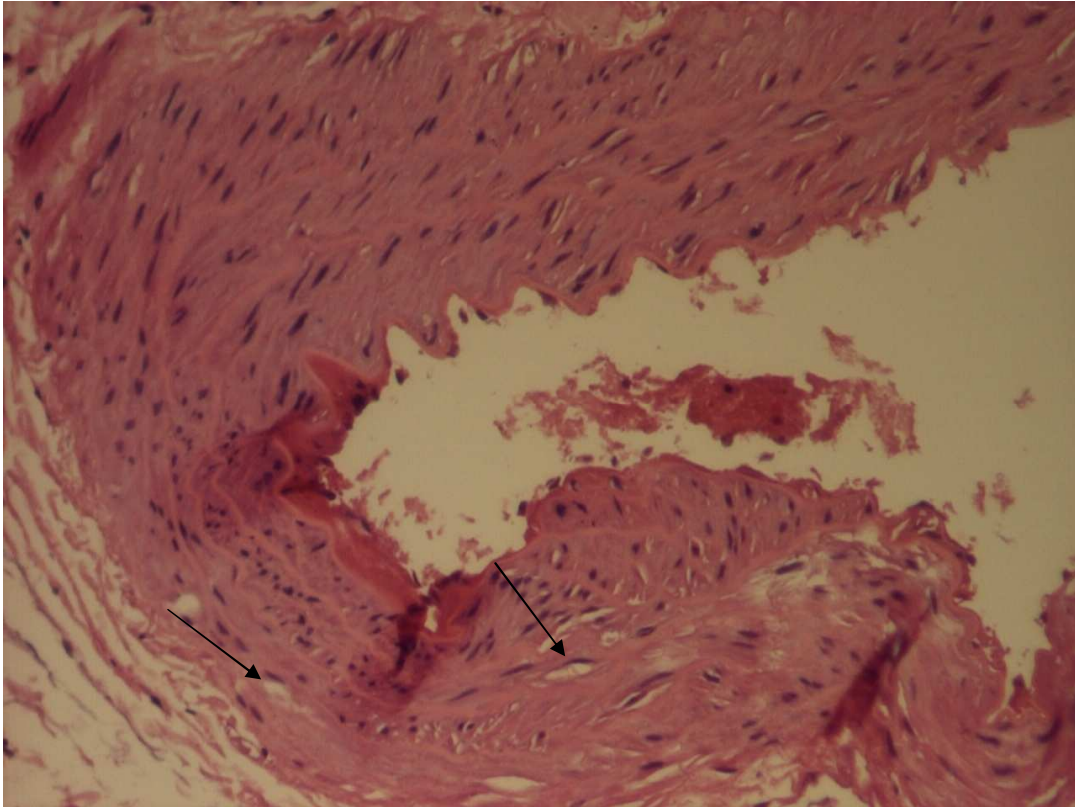
1. Darmojo Boedi. Martono Hadi. Geriatri. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 1999. 242
2. Brown Earl. Basic Concepts in Pathology : a student's survival guide, The McGraw-Hill Companies. 1998. 15:284-293
3. Anonimous. Nutritional Atherosclerosis Control. *Available from* : <http://www.full-health.com/partone.htm>. 1998
4. Smeltzer C. Suzanne. Bare G. Brenda. Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner & Suddarth's. Volume 2. Edisi 8. EGC. Jakarta. 2002. 776
5. Ross Russell. Atherosclerosis An inflammatory disease. *Available from* : <http://content.nejm.org/cgi/content/full/340/2/115>. 1999
6. Jayasooriya AP. Sakono M. Yukizaki C. Kawano M. Yamamoto K. Fukuda N. Effects of Momordica charantia powder on serum glucose level and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free a cholesterol-enriched diets. *Available from* : <http://www.amsar.com/momordica.htm>, September 2000
7. Anonimous. Kompas Cyber Media, Melawan Wabah Diabetes Dunia dengan Buah Pare. *Available from* : <http://www.pmila.com/artikel/diabetes>, Juli 2002
8. Anonimous. Momordica Charantia Database. Information on Momordica Charantia-Bitter Melon for More Scientific Information Visit : PubMedLink. *Available from* : <http://www.momordica charantia database.htm>
9. Anonimous. Karela Momordica Charantia Bitter Gourdin Melon. *Available from* : <http://www.Herbforever.com/herbs/karela.asp>, 2002
10. Constantinides. P. The commonest causes of anoxic necrosis. Dalam : General Pathobiology. Norwalk Connecticut : Appleton & Lange. 1994; 59-116
11. Prasetyo A. Udadi S. Ika PM, Profil lipid dan ketebalan dinding arteri abdominalis tikus wistar pada injeksi inisial adrenalin intra vena dan diet

- kuning telur intermitten. Penelitian Pendahuluan. Dalam : Media Medika Indonesia. Vol 35 No. 3. 2000; 149-57
12. Kustiyah I, Prasetyo A, Sarjadi, Pengaruh berbagai variasi dosis ekstrak *Morinda citrifolia* terhadap kadar lipid serum dan perkembangan lesi aterosklerotik pada aorta abdominalis tikus wistar. Dalam : Media Medika Indonesia. Vol 38 No. 4. 2003; 193-202
  13. Sampurno. Pengaruh pemberian ekstrak *allium sativum* terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta tikus wistar yang telah diinduksi adrenalin iv dan diet kuning telur. Tesis. Semarang. 2003
  14. Knekt Paul, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *American journal of clinical nutrition*. vol.76. no.3. Sept 2002. 560-568
  15. Larsen HR. Vitamin C: Your Ultimate Health Insurance. *Available from* : <http://www.com/healthnews/vitamin-C.html>
  16. Free radical Scavenging system. *Available from* : <http://www.full-health.com/partthreeB.htm>
  17. Anonymous. Atherosclerosis. *Available from* : <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=228>. 11 November 2004
  18. Anonymous. Atherosclerosis. *Available from* : <http://www.pharmrev.aspetjournals.org/content/full/52/4/673>. 25 Oktober 1998
  19. Safitri Ratu. Sayuran dan Buah-buahan Pencegah Penyakit Jantung. *Available from* : <http://lemlit.mis-unpad.net/index.php?fuseaction=news.newsdetail&id=80>. 2004
  20. Anonymous. Unclog your arteries nutritionally. Control atherosclerosis risk factors, *Available from* : <http://www.fullhealth.com/partone.htm>. 2004
  21. Anderson Sylvia. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Terjemahan, Cetakan I. Penerbit Buku Kedokteran EGC. 1995
  22. Libby P. Debra Egan. Sonia S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997.96:4095-4103

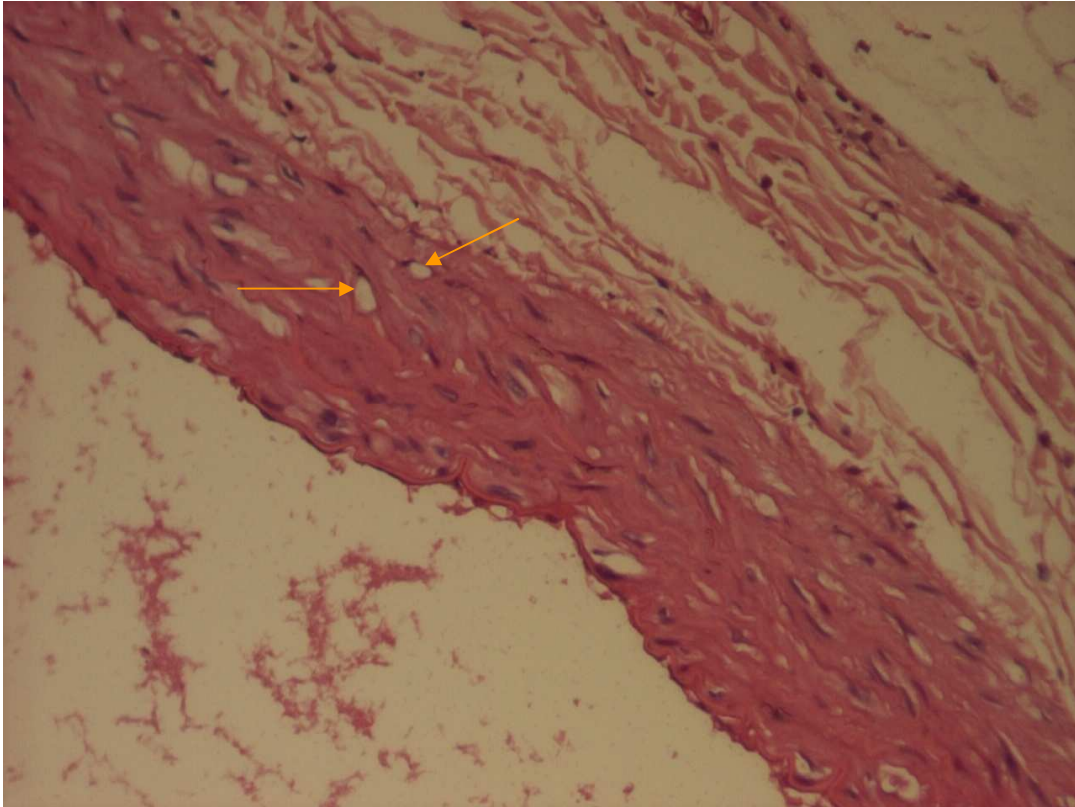
23. Tuveri M. Pathophysiological aspects of vascular Disease. Role hemodynamic factor. Biomedical application group. METDST 1999. September 2;18:51:14
24. Mayes. Peter A. Pengangkutan dan penyimpanan lipid. Dalam Biokimia Harper; 254-269 Edisi 25. Terjemahan. Penerbit EGC. Jakarta 2003
25. Potnios AV. Severina D'Mello. Essential hypertension. A review. *Available from* : [http://www.bhj.org/journal/1996/3801\\_jan/reviews\\_127.htm](http://www.bhj.org/journal/1996/3801_jan/reviews_127.htm)
26. Kumar V MD. Cotran R MD, Robins ZL MD. Basic Pathology. MB Saunders Co. Philadelphia. 1997. 282-92
27. Graves DT. Yanling Jiang, Anthony J.V. The expression of monocyte chemoattractant protein-1C (MCP-1) and other chemokines by osteoblast. *Frontiers in Bioscience* 4 July1. 1999.d571-580
28. Shimokawa. H. Clinical assessment of endothelial function. *Available from* : <http://www.j.circ.or.jp/englishsessions/repots/64th-ss/shimokawa.htm>
29. Carr.C Sandra. Vasana Cheanvechai. Histology and clinical significance of the carotid atherosclerosis plaque: implications for endovascular treatment. *Journal of Endovascular Therapy* vol.4.No.4.pp 321-325
30. Stary H.C. et al. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on atherosclerosis. American Heart Association, *Available from* : <http://www.americanheart.org/scientific/statements/1994/059401/html>
31. Bitter Melon (*Momordica charantia*). Tropical plants Database. *Available from* : <http://www.rain-tree.com/bitmelon.htm>. 2003
32. Barrett Stephen. Antioxidants and other Phytochemicals:current scientific Perspective. *Available from* : <http://www.quackwatch.org/o3HealthPromotion/antioxidants.html>
33. Vitamin C dan E Cegah Penyakit Jantung. *Available from* : <http://www.kompas.com/kesehatan/news/0206/05/234849.htm>. 5 juni 2002

34. Complementary and alternative medicine. Bitter melon. Bitter Gourd (Momordica charantia). *Available from* : <http://www.intellhealth.com/IH/WSIHW000/8513/31402/348736.html?>
35. Leung SO. Yeung HW. Leung KN, Immunosuppressive activity of Momordica charantia seeds. journal of naturopathic medicine. vol.1. number 1- healthWorld online
36. Pare untuk Cacingan. *Available from* : <http://www.suamerdeka.com/cybernews/sehat/obatalami/obat-alami30.html>. 2004
37. Pare (Momordicacharantia). *Available from* : [http://www.asiamaya.com/jamu/isi/pare\\_momordicacharantia.htm](http://www.asiamaya.com/jamu/isi/pare_momordicacharantia.htm). 2000
38. Supply Bitter Melon P.E. *Available from* : <http://www.1stholistic.com/Hol-Disc/0000076a.htm>
39. Sullivan Krispin, The Lectin Report, *Available from* : <http://www.krispin.com/lectin.html>.2000
40. Satroasmoro S. Ismael Sofyan. Dasar-dasar Metodologi penelitian klinis. Binarupa Aksara. 1995. 109-125
41. Biyani M K. Banavalikar M M, Suthar A C. Shahani S. Sivakami S. Antihyperglycemic Effects of Three Extracts from Momordica Charantia. Journal Ethnopharmacology 88. pp.1077-111. 2003
42. Basch E W, Gabardi S. Ulbricht C. Bitter Melon (Momordica charantia): A Review of Efficacy and Safety. Am J Health Syst Pharm Vol 60, Februari 15. 2003
43. Masanabu. Yukizaki C. Kawano M, Yamamoto K. Jayasooriya AP. Fukuda N. Effect of Momordica charantia Powder on Serum Glucose Levels and Various Lipid Parameters in Rats fed with Cholesterol-Free and Cholesterol-Enriched Diets. Journal of Ethnopharmacology 72 pp.331-336. 2000

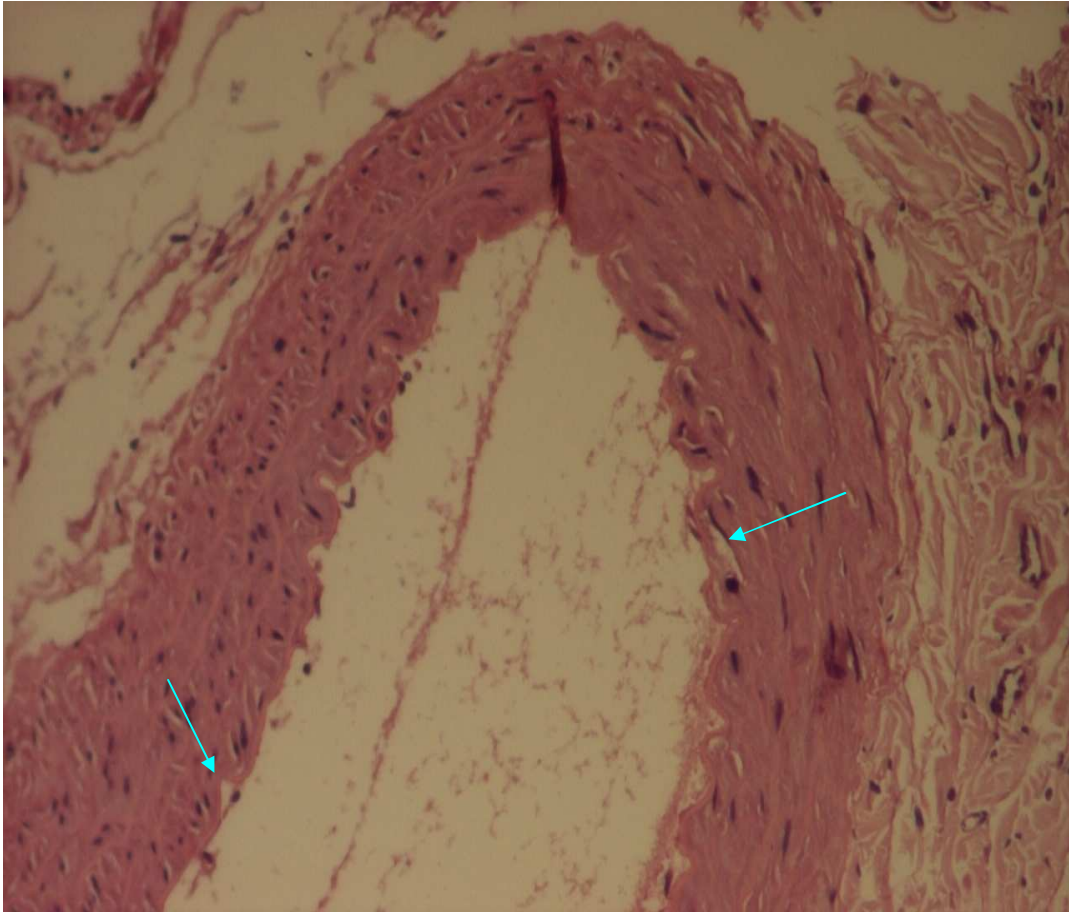




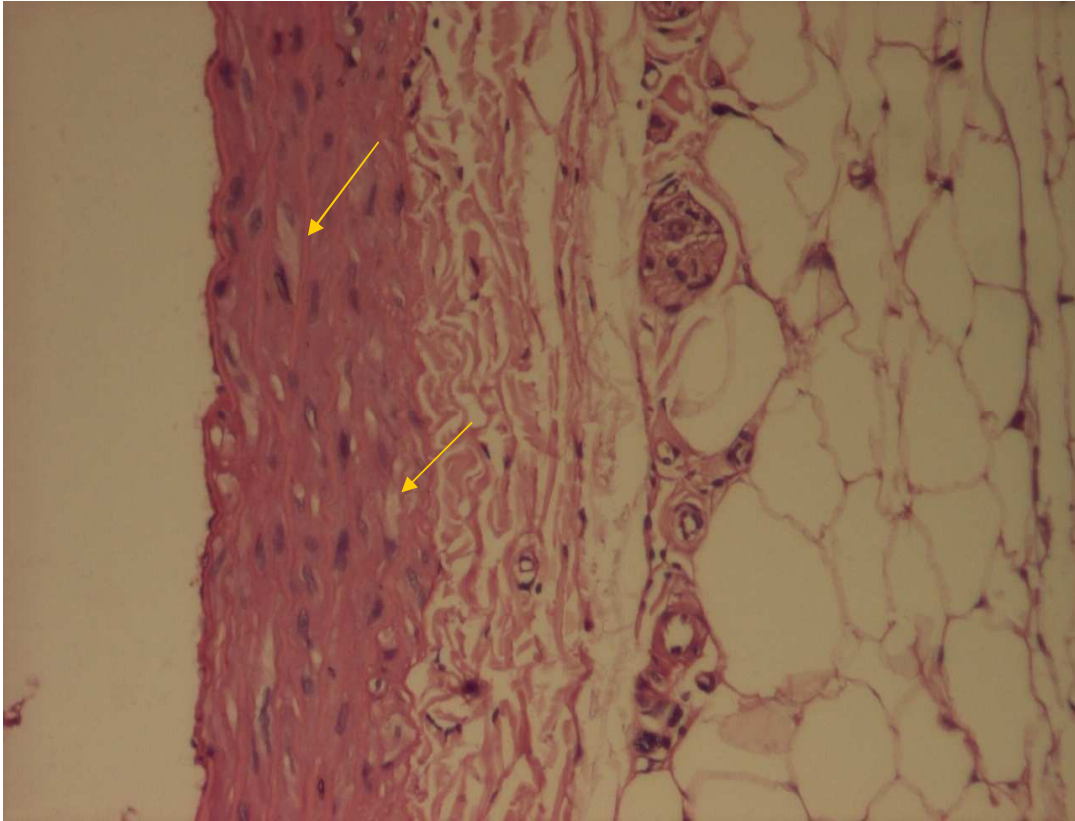
**Lampiran 1.** Sel busa aorta abdominalis tikus Wistar setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu dan dilanjutkan perlakuan pemberian diet kuning telur selama 3 minggu (kelompok kontrol perlakuan P1). Menggunakan pewarnaan HE dengan pembesaran 100x



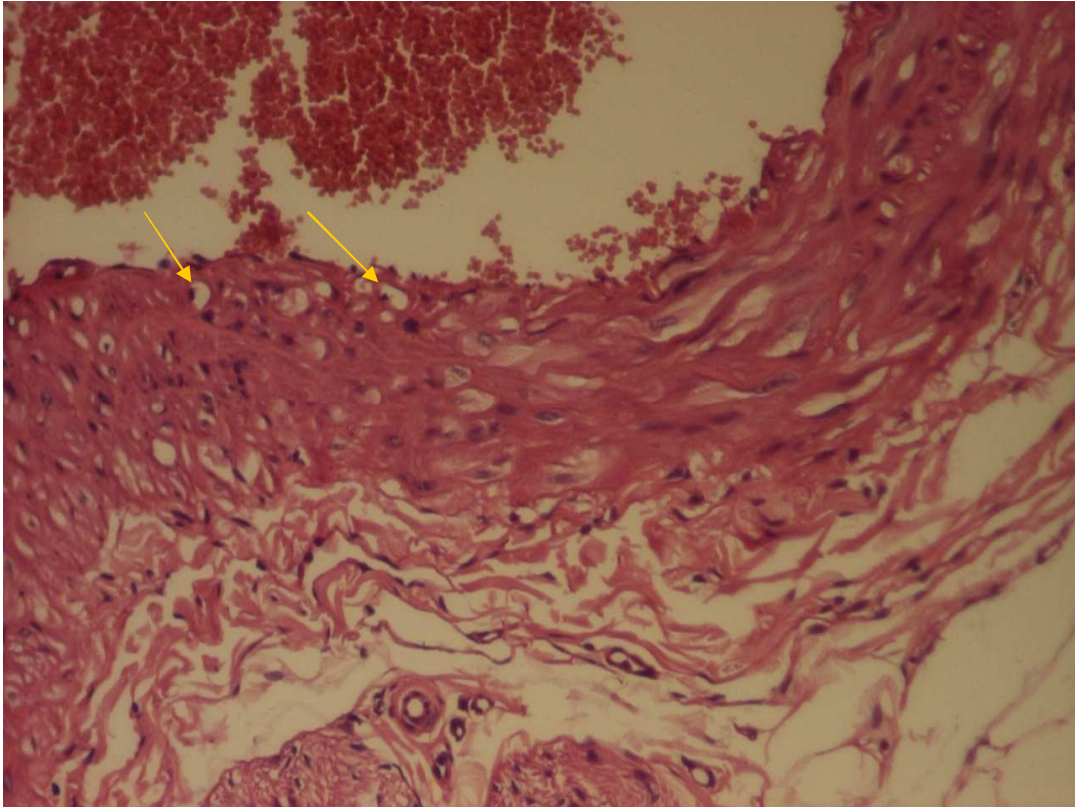
**Lampiran 2.** Sel busa aorta abdominalis tikus Wistar setelah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur selama dua minggu dan dilanjutkan perlakuan pemberian diet kuning telur selama 6 minggu (kelompok kontrol perlakuan P2). Menggunakan pewarnaan HE dengan pembesaran 100x



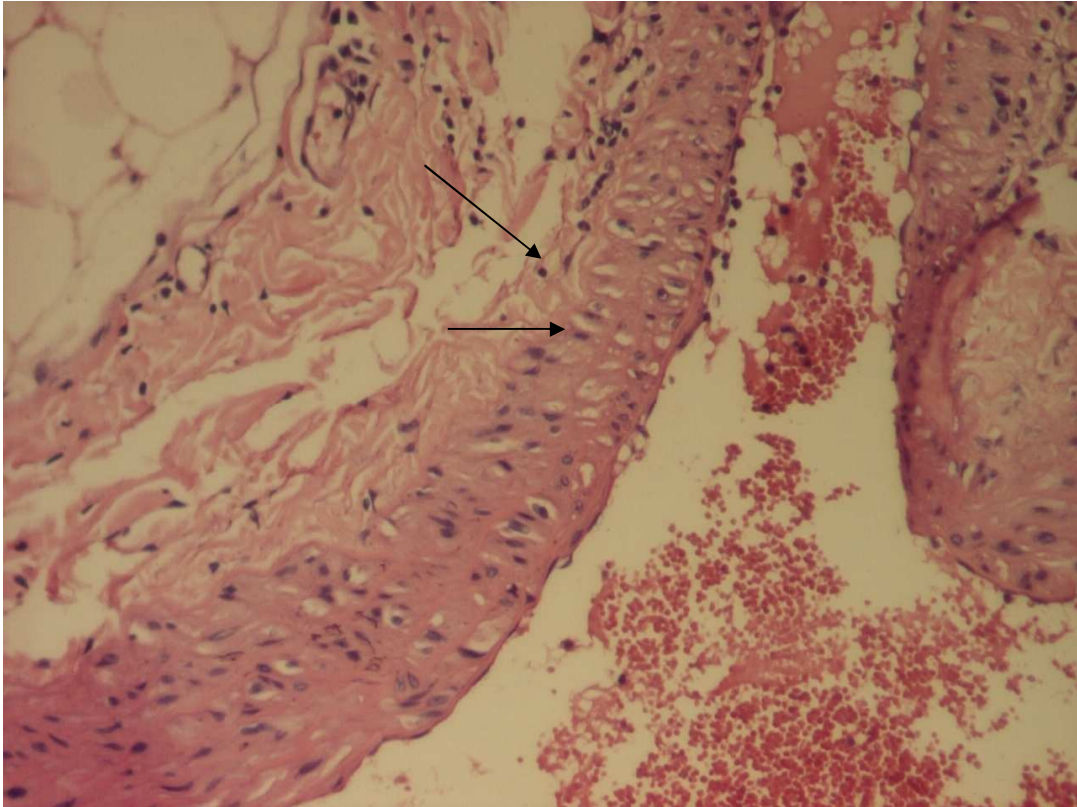
**Lampiran 3.** Sel Busa aorta abdominalis tikus Wistar, setelah diinduksi aterosklerosis selama dua minggu, dilanjutkan pemberian perasan pare selama 3 minggu (kelompok perlakuan P3). Menggunakan pewarnaan HE dan pembesaran 100x



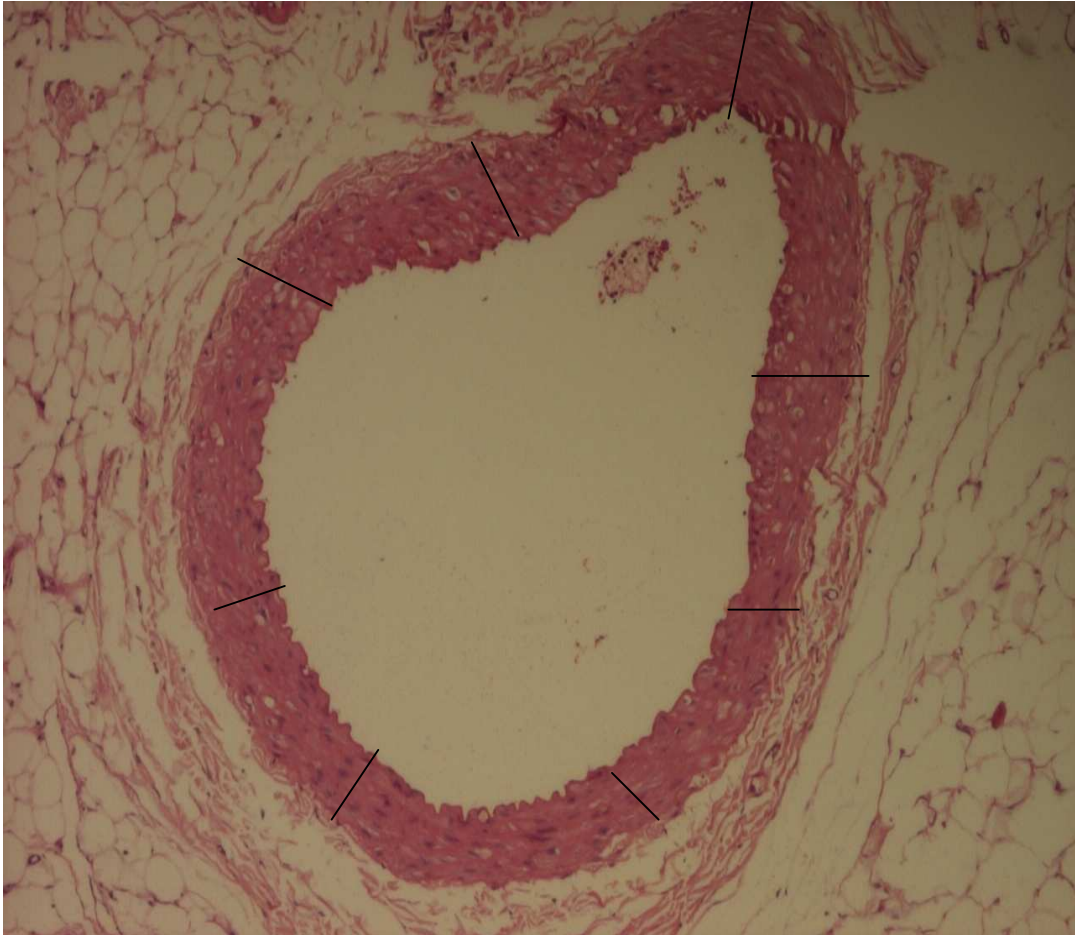
- Lampiran** 4. Sel busa aorta abdominalis tikus Wistar, setelah diinduksi aterosklerosis selama dua minggu, dilanjutkan pemberian perasan pare selama 6 minggu (kelompok perlakuan P4). Menggunakan pewarnaan HE dan pembesaran 100x



**Lampiran 5.** Sel busa aorta abdominalis tikus Wistar, setelah diinduksi aterosklerosis selama dua minggu, dilanjutkan pemberian perasan pare plus diet kuning telur selama 3 minggu (kelompok perlakuan P5). Menggunakan pewarnaan HE dan pembesaran 100x



**Lampiran 6.** Sel busa aorta abdominalis tikus Wistar, setelah diinduksi aterosklerosis selama dua minggu, dilanjutkan pemberian perasan pare plus diet kuning telur selama 6 minggu (kelompok perlakuan P6). Menggunakan pewarnaan HE dan pembesaran 100x



**Lampiran 7** Gambar zona pengukuran ketebalan dinding aorta abdominalis

## LAMPIRAN ; PEMBUATAN PERASAN PARE

### ALAT ;

1. Baskom
2. Sendok
3. Pisau
4. Juicer Extractor Cosmos CJ.355
5. Botol bersih
6. Lemari pendingin

### BAHAN ;

Pare segar yang berwarna hijau, jenis gajah dari swalayan ADA Banyumanik

### CARA PEMBUATAN ;

1. Pare dicuci bersih di bawah air mengalir sampai bebas dari binatang serangga dan kotoran yang menempel
2. Pare kemudian dibelah menjadi dua
3. Bagian tengah pare (bijinya) dibuang dengan sendok
4. Kemudian iris panjang kira-kira 1 x 3 cm
5. Masukkan irisan pare ke dalam juicer extractor Cosmos CJ.355
6. Tombol power dihidupkan dan pencet tombol kecepatan dan dilanjutkan kecepatan 2
7. Tuangkan hasil perasan pare ke dalam botol bersih
8. Kemudian botol diberi label tanggal dan dimasukkan ke dalam lemari pendingin
9. Perasan pare disimpan di lemari pendingin paling lama 3 (tiga) hari
10. Perasan pare yang dipakai harus berwarna hijau, berbau pare segar, tidak berlendir dan tidak berubah warna
11. Kocok lembut botol perasan pare sebelum dimasukkan ke dalam sonde