

## 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 lekosit, 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 trombosis 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*, *intraceluler 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>

