

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Aterosklerosis

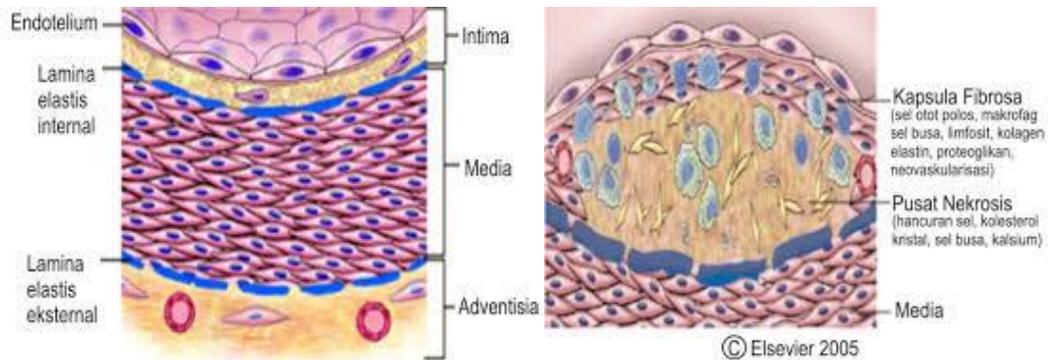
1. Definisi Aterosklerosis

Arteri adalah pembuluh yang mengalirkan darah keluar dari jantung untuk diedarkan ke paru-paru atau ke seluruh tubuh. Strukturnya terdiri atas tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia yang dibatasi dengan interna elastik lamina dan eksterna elastik lamina (Gambar 2A). Berhadapan dengan lumen arteri, terdapat sel endotelium. Tunika media mayoritas diisi oleh sel-sel otot polos.

Aterosklerosis merupakan suatu proses inflamasi sehingga didapatkan pembuluh arteri yang kaku. Hal tersebut secara patofisiologi melibatkan lipid, thrombosis, dinding vaskuler dan sel-sel imun. Umumnya aterosklerosis diawali dengan disfungsi endotel dan inflamasi. Keadaan tersebut menyebabkan endotel vaskuler secara homeostasis mengeluarkan zat-zat yang dapat menyebabkan pengumpulan (*clotting*) atau anti pengumpulan (*anti clotting*). Keluarnya zat-zat tersebut disebabkan oleh karena faktor perlindungan dari endotel yang telah rusak. Pelindung tersebut adalah nitrogen monoksida (NO), bahan antiaterogenik yang utama dihasilkan oleh endotel.²⁷

Aterosklerosis didefinisikan oleh Ross (1999) sebagai pengerasan dan penyempitan arteri secara progresif akibat timbunan lemak dengan disertai peradangan. Pengerasan arteri ini disebabkan oleh adanya pusat nekrosis yang berisi sel-sel busa, sisa-sisa seluler, kolesterol kristal, kalsium, dan dikelilingi oleh

kapsula fibrosa (*fibrous cap*) yang berisi sel-sel otot polos, makrofag, sel busa, limfosit, kolagen, elastin, proteoglikan, dan neovaskulerisasi (Gambar 1 B).

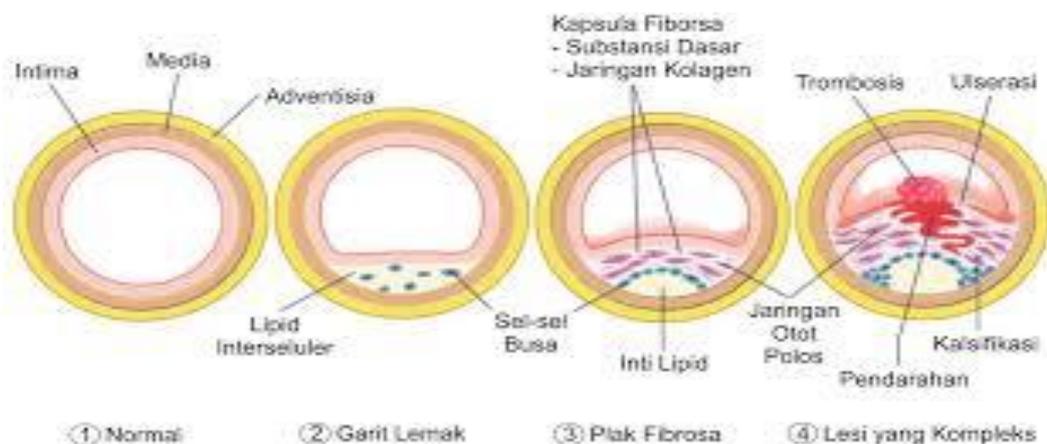


(A) (B)

Gambar 1 (A) Diagram melintang arteri normal yang terdiri dari tunika intima, tunika media, dan tunika advensia,²⁸ (B) arteri yang mengalami aterosklerosis yang ditunjukkan dengan penebalan tunika intima berisikan pusat nekrosis dan kapsula fibrosa²⁹

2. Aterogenesis

Aterogenesis merupakan segmentasi perkembangan plak aterosklerosis, mulai dari arteri normal, kemudian berkembang menjadi garit lemak (*fatty streak*), ateroma atau plak fibrosa (*fibrous plaque*), dan komplikasi lesi (*lesi complication*).



Gambar 2 Aterogenesis yang menggambarkan segmentasi terbentuknya plak aterosklerosis, mulai dari arteri normal, muncul garit lemak, menjadi plak fibrosa (ateroma), dan berkembang menjadi komplikasi lesi aterosklerosis (adaptasi dari Ross 1999)²⁸

3. Patogenesis Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan sekumpulan kompleks yang melibatkan darah dan kandungan materi didalamnya, endotel vaskuler dan vasa vasorum. Daerah yang sering terjadi yaitu di daerah aorta dan arteri koronaria. Prosesnya diawali dengan perubahan kolesterol LDL yang mengalami oksidasi menjadi LDL yang teroksidasi (Ox LDL). Kemudian hal tersebut akan semakin berisiko jika pada pembuluh darah terdapat kemungkinan kerusakan dari nitrogen monoksida (NO) yang berfungsi untuk melindungi dinding endotel pembuluh darah dari bahan-bahan yang berisiko menempel dan membentuk trombus seperti Ox LDL, trombosit dan monosit yang berubah menjadi makrofag. Jika terdapat kerusakan, maka endotel dapat menjadi aktif dan mengalami gangguan fungsi kemudian dapat terjadi deendotelisasi dengan atau tanpa disertai proses adesi trombosit. Berdasarkan ukuran dan konsentrasinya, molekul plasma dan molekul lipoprotein bisa melakukan ekstravasasi melalui endotel yang rusak dan masuk melalui ruang sub endotelial. Ox LDL yang bertahan akan berubah menjadi bersifat sitotoksik, proinflamasi, kemotaktik dan proaterogenik. Karena keadaan tersebut, endotel sulit untuk menghasilkan NO sebagai pelindung serta fungsi dilatasi pun berkurang.²⁷

NO yang berkurang juga mengakibatkan keluarnya sel-sel adesi (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1, Interceluler Adhesion Molecule, E selectin, P selectin*) dan menangkap monosit sel T. Kemudian monosit tersebut melewati endotel memasuki lapisan intima dinding pembuluh dan berdiferensiasi menjadi makrofag yang selanjutnya mencerna tumpukan Ox LDL dan berubah menjadi sel busa (*foam cell*). *Foam cell macrophage* kemudian menjadi satu pada pembuluh darah dan

membentuk *fatty streak* yang nampak. Jika dibiarkan terus menerus, *fatty streak* akan bertambah besar seiring berjalannya waktu bersamaan dengan berpoliferasinya jaringan ikat fibrosa dan jaringan otot polos disekitarnya sehingga membentuk plak yang makin lama makin membesar. Plak yang membesar menonjol kearah dalam lumen arteri sehingga mengurangi aliran darah dan menyebabkan timbunan sejumlah besar jaringan ikat padat dan arteri pun menjadi lebih kaku dan tidak lentur. Selanjutnya, garam kalsium seringkali mengendap bersamaan dengan kolesterol dan lipid yang lain sehingga menyebabkan arteri mengeras akibat klasifikasi.³⁰

Dinding plak akan mengalami degenerasi sehingga mudah sekali untuk robek. Pada robekan tersebut memungkinkan untuk trombosit menempel pada permukaan tersebut sehingga dapat membentuk suatu bekuan darah dan sewaktu-waktu dapat menyumbat aliran darah sehingga aliran darah dapat terhenti secara tiba-tiba.³⁰

Pada intinya, mekanisme aterosklerosis menjelaskan proses terjadinya dan berkembangnya lesi aterosklerosis sampai timbul komplikasi dan kematian. Menurut Hansson (2009), aterosklerosis bermula dari akumulasi LDL, pengaktifan endotelium, serta perekrutan sel-T dan monosit. Monosit mengalami diferensiasi menjadi makrofag agar dapat melakukan fagositosis lipoprotein termodifikasi dan berkembang menjadi sel busa. Sel-T bertugas mengenal adanya antigen lokal, kemudian mengundang respons sel *Helper-1* agar terlibat dalam peradangan lokal dan pertumbuhan lesi aterosklerosis. Sejalan dengan sinyal itu yang bersifat anti-peradangan muncul, sehingga terjadi pengaturan sistem kekebalan. Aktivasi

peradangan secara intensif mengakibatkan terjadinya komplikasi berupa proteolisis lokal, kerusakan plak, formasi trombus, iskhemia, dan infark.³¹

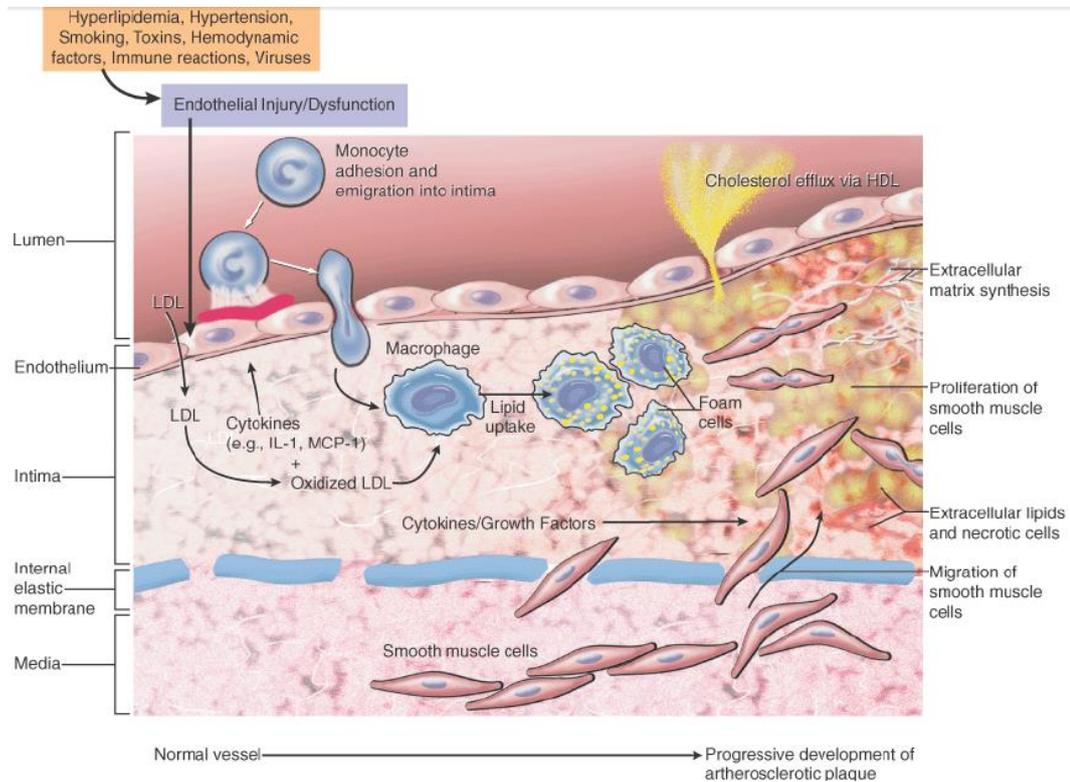
Penjelasan Hansson (2009) tersebut secara tidak langsung merangkum beberapa teori penyebab aterosklerosis seperti teori lipid, teori peradangan, teori kepekaan mesenkim, teori perlukaan, ataupun disfungsi endotel. Teori-teori ini menghasilkan beberapa hipotesis, tentang timbulnya plak aterosklerosis dan komplikasinya.³¹ Williams & Tabbas (1995) menjelaskan bahwa pengembangan hipotesis ini umumnya berdasarkan pada temuan komponen plak aterosklerosis seperti komponen seluler (elastin dan kolagen), komponen lipid (kolesterol, intra dan ekstraseluler lipid), dan komponen klasifikasi.³² Adapun hipotesis yang sering digunakan untuk menjelaskan mekanisme aterosklerosis meliputi hipotesis disfungsi endotelium, hipotesis respon peradangan kronis, hipotesis migrasi sel otot polos (dari media ke intima), hipotesis poliferasi sel otot polos (dalam rangka meghasilkan matriks elastin dan kolagen pada intima), serta hipotesis terjadinya akumulasi lipid. Berdasarkan hipotesis poliferasi sel otot polos, *growth factor*, *cytokines*, vasoaktif, *postaglandins*, *leukotrienes*, dan matriks ekstraseluler yang ikut memengaruhi aktivitas sel-sel otot polos disajikan pada Tabel 2:

Tabel 2. *Growth Factor cytokines, vasoaktif, prostaglandins, leukotrienes, dan matriks ekstraseluler yang ikut memengaruhi aktivitas sel-sel otot polos (diadaptasi dari Reines & Ross 1993).³³*

<i>Growth factors dan cytokines</i>	<i>Agen Vasoaktif, prostaglandins, dan leukotriens</i>	<i>Matriks Ekstraseluler</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Epidermal growth factor (EGF)</i> • <i>Basic Fibroblast growth factor (bFGF)</i> • <i>Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF)</i> • <i>Insulin growth factor-I (IGF-I)</i> • <i>Interferon- (IFN-)</i> • <i>Interleukin-1 (IL-1)</i> • <i>Interleukin-6 (IL-6)</i> • <i>Platelet-derived growth factor (PDGF)</i> • <i>Thrombin</i> • <i>Transforming growth factor-fl (TGF-fl)</i> • <i>Tumour necrosis factor-a (TNF-α)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Angiotensin II (A-II)</i> • <i>Atrial natriuretic polypeptide (ANP)</i> • <i>Endothelium-derive d relaxing factor-nitric oxide (EDRF-NO)</i> • <i>Endothelin (ET-1)</i> • <i>Adrenaline/nonadrenaline</i> • <i>1-2 hydroxy-eicosatetraenoic acid (1 2 HETE)</i> • <i>Leukotriene B4 (LTB 4)</i> • <i>Prostacyclin (PGI)</i> • <i>Prostaglandin E (PGE)</i> • <i>Serotonin</i> • <i>Substance</i> • <i>Vasopressin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fibronectin (FN)</i> • <i>Heparin</i> • <i>Laminin</i> • <i>Osteonectin (SPARC)</i> • <i>Tenascin (TN)</i> • <i>Thrombospondin (TSP)</i>

Berdasarkan teori endotel, menjelaskan bahwa hiperlipidemia, toksin, hipertensi, merokok, faktor hemodinamik, reaksi imun, dan virus menyebabkan perlukaan pada sel endotel, sehingga sel *cytokines* seperti Interleukin1 (IL-1), MCP-1, dan M-CSF untuk memicu adesi monosit pada endotel bermigrasi sebagai makrofag pada tunika intima, dan melakukan fagositosis LDL, kemudian teroksidasi menjadi sel busa. Bersamaan dengan proses ini, sel-sel otot polos bermigrasi menembus elastin lamina interna dan berpoliferasi pada tunika intima

untuk menyusun matriks elastin, kolagen, dan proteoglikan menggantikan ekstraseluler dan intraseluler lipid yang terdeposit pada tunika intima.



Gambar 3 Mekanisme aterosklerosis berdasarkan teori disfungsi/perluasan endotel (adaptasi dari Ross 1999b) ²⁸

Modulasi Makrofag. Dass et al (2011) menjelaskan bahwa dalam proses perkembangan lesi dari garit lemak sampai terbentuk plak, plasminogen berperan sebagai prekursor bagi *serine protease plasmin* serta sebagai modulator bagi makrofag dalam pembentukan sel-sel busa. Dalam hal ini, plasminogen yang memiliki kemampuan memecah matriks protein selama proses fibrinolisis dan migrasi sel, berperan menjadi perantara antara permukaan makrofag dengan aktivitas katalis. Secara teknis, plasminogen memengaruhi ekspresi CD36 dengan

mematangkan ikatan oksidasi dengan cara mengatur sekresi *leukotiene* B4 oleh makrofag.

Penamaan lesi aterosklerosis. Menurut Finn et al (2010), penamaan lesi aterosklerosis dari sejak awal sampai terjadi komplikasi adalah sebagai berikut. Garit lemak (*fatty streak*) adalah lesi yang pertama kali terlihat dalam perkembangan aterosklerosis. Ateroma (*atheroma*) adalah akumulasi sel atau runtuhan sel yang berisikan lipid, kalsium, dan jaringan ikat fibrosa yang terlihat di antara deretan endotelium dan dinding arteri yang didapati sel-sel otot polos. Plak (*plaque*) adalah deposit lemak di dalam dinding pembuluh darah. Ada pula istilah fibroateroma dengan kapsula tipis (*thin-cap fibroatheroma*, TCFA), yaitu, kapsula fibrosa yang mengalami infiltrasi makrofag dan limfosit, dengan sel-sel otot polos yang jarang dan mengalami nekrosis pada inti deposit lipid. Dijelaskan oleh Finn et al (2010) bahwa TCFA merupakan lesi aterosklerosis yang mudah pecah dan mengalami trombosis.³⁴

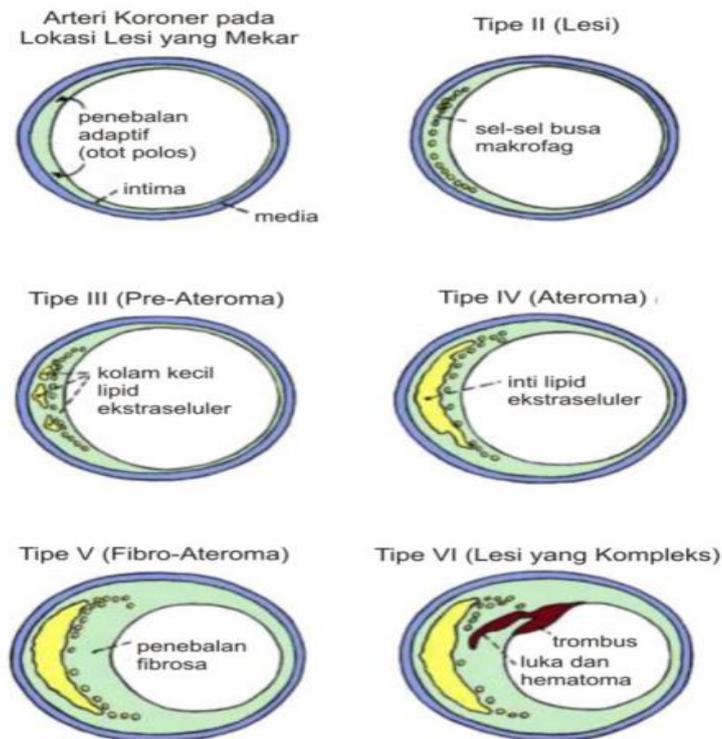
Kerapuhan lesi aterosklerosis. Menurut Finn et al (2010) konsep tentang kerapuhan aterosklerosis berkembang dari masa ke masa. Konsep ini pertama kali dicetuskan pada tahun 1844 dengan ditemukannya pecahan plak pada arteri yang mengalami aterosklerosis. Pada tahun 1858 istilah ateroma diperkenalkan sebagai masa lipid yang diseliputi kapsula fibrosa. Pada tahun 1970-an diperkenalkan istilah *intramural atheromus abcess*. Pada masa ini diperkenalkan peran *intraplague angiogenesis and hemorrhage* sebagai plak yang tidak stabil. Pada tahun 1985 diperkenalkan peran pecahan plak sebagai penyebab trombosis koroner. Pada masa ini disusun konsensus *American Heart Association* (AHA) yang berkaitan dengan

skema klasifikasi untuk awalan dan perkembangan lesi aterosklerosis. Pada tahun 1987 diperkenalkan konsep *remodeling* arteri sejalan dengan perkembangan lesi aterosklerosis. Pada tahun 1989 dilakukan pengelompokan kondisi hemodinamik yang secara nyata berisiko terhadap munculnya plak yang rapuh. Pada tahun 1994-1999 dilaporkan proses penyempitan lumen arteri akibat silih berganti proses peradangan. Pada masa ini dilaporkan peran sitokin dan proteolisis pada mekanisme pecahnya kapsula fibrosa maupun peran keping darah koagulasi pada mekanisme trombotik. Pada masa ini juga dilaporkan definisi lesi yang rapuh berdasarkan ketebalan fibrosa ($<65 \mu\text{m}$). Pada tahun 2000 diperkenalkan istilah *thin-cap fibroatheroma* (TCFA) sebagai konsensus AHA berkenaan dengan lesi yang rapuh dan mekanisme trombotik. Sampai pada tahun 2003 dilaporkan adanya ciri-ciri morfologi, kejadian, dan tepatnya lokasi TCFA. Pada masa ini juga dijelaskan tentang konsep *erythrocyte-derived cholesterol and necrotic core expansion* sebagai mekanisme kerapuhan lesi aterosklerosis.³⁴

Aterosklerosis koroner. Arteri dapat berkembang pada arteri koroner seperti LAD, LCX, dan RCA, serta dapat menimbulkan komplikasi penyakit jantung koroner seperti *thrombotic coronary occlusion*, *myocardial infarctions*, *keluhan acute coronary syndrome*, dan umumnya pasien berakhir dengan kematian.³⁵

4. Grading Ateroskleris Koroner

American Heart Association mengembangkan tahap-tahap (*grading*) perkembangan aterosklerosis menjadi enam tipe plak aterosklerosis. Tipe-I ditandai dengan munculnya garit lemak, perubahan minor formasi otot polos, dan penyesuaian ketebalan dinding arteri baik pada intima maupun media. Tipe-II atau tipe lesi di tandai dengan tanda-tanda seperti pada tipe-I, akumulasi makrofag, dan adanya sel busa. Tipe-III atau tipe preateroma memiliki tanda seperti yang ditemukan ada tipe-II, dan juga ditandai dengan adanya kolam-kolam kecil yang berisi lipid ekstraseluler. Pada tipe-IV atau tipe ateroma, selain adanya tanda – tanda seperti pada tipe-III, terdapat pula pusat lipid ekstraseluler. Pada tipe-V atau tipe fibroateroma, selain adanya tanda-tanda seperti pada tipe-IV juga diandai dengan adanya penebalan fibrosa. Pada tipe-VI atau tipe lesi komplikasi, selain ditemukan tanda-tanda seperti pada tipe-V, ditemukan juga adanya komplikasi lesi berupa trombus, fisura, dan hematoma.



Gambar 4 Grading formasi enam tipe aterosklerosis menurut American Heart Association ³⁶

5. Klasifikasi Lesi Aterosklerosis

Aterosklerosis dapat mengenai semua pembuluh darah sedang dan besar, namun yang paling sering adalah aorta, pembuluh koroner, dan pembuluh darah otak, sehingga *infark miokard* dan *infark* otak merupakan dua akibat utama proses ini. Proses aterosklerosis dimulai sejak usia muda berjalan perlahan dan jika tidak terdapat faktor risiko yang mempercepat proses ini, aterosklerosis tidak akan muncul sebagai penyakit sampai usia pertengahan atau lebih. Aterosklerosis merupakan penyakit sampai usia pertengahan atau lebih. Lesi utamanya berbentuk plak menonjol pada tunika intima yang mempunyai inti berupa lemak (terutama kolesterol dan ester kolesterol) dan ditutupi oleh *fibrous cap*.

- a. Lesi aterosklerosis awal berupa *fatty streak* (lapisan lemak). *Fatty streak* adalah area yang berwarna kuning pada pembuluh darah arteri, membentuk bercak < 1 mm atau garis selebar 1-2 mm dan panjang mencapai 1 mm. Secara mikroskopis *fatty streak* merupakan akumulasi subendotelial dari sel yang dipenuhi lipid intra sel yang memberi gambaran berbusa sebagai *foam cell's*. *Foam cell's* berasal dari makrofag yang telah menelan lemak, walaupun beberapa berasal dari otot polos (*smooth uscle*). Lesi ini tidak bermakna secara klinis, namun *fatty streak* adalah precursor untuk terjadinya plak fibrosa yang lebih membahayakan.³⁷
- b. Plak fibrosa adalah lesi patologis aterosklerosis yang paling berbahaya karena memiliki bentuk yang tegas, pucat atau abu-abu yang menebal dapat menonjol ke lumen arteri. Jika plak membesar dapat menyebabkan turunnya aliran darah. Secara mikroskopis, perubahan arteri banyak terjadi di tunika intima, dimana terjadi akumulasi monosit, limposit, *foam cell's* dan jaringan ikat. Pada beberapa lesi , inti nekrosis dari sel debris, *foam cell's* dan kristal kolesterol dapat terlihat. Plak fibrosa tidak terdistribusi homogen diseluruh pembuluh darah, terbanyak di aorta abdominalis, arteri koroner, arteri poplitea, aorta torasikus desenden, arteri karotis interna, dan pembuluh darah *sircullus willisi* di otak.³⁷ Di dalam klinik yang penting adalah komplikasi yang dapat membatasi aliran darah atau mempengaruhi integritas dinding pembuluh darah, seperti hal-hal berikut:

- 1) Klasifikasi plak fibrosa menyebabkan *pipe like rigiditas* dinding pembuluh darah yang meningkatkan flagilitas.
- 2) Jika plak bercelah atau berulserasi, terjadi pembentukan *super impose* materi trombus pada tempat tersebut. Trombus dapat menyumbat lumen pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan myokard infark atau stroke.
- 3) Pada pembuluh darah besar seperti aorta, fragmen trombus dapat terdorong dan embolisasi ke pembuluh darah perifer.
- 4) Perdarahan ke plak dapat disebabkan rupturnya lapisan endotel yang menutupinya atau kapiler kecil yang memvascularisasi plak sehingga beberapa hematome dapat mempersempit pembuluh darah.
- 5) Plak fibrosa dapat menyebabkan atrofi dan menyebabkan dilatasi aneurisma pembuluh darah.³⁷

6. Epidemiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah penyakit yang menjadi masalah kesehatan paling besar, terutama untuk negara-negara yang sudah maju dan negara-negara yang sedang menuju ke arah negara industri. Pada tahun 2030, aterosklerosis diramalkan sebagai penyebab utama morbiditas dan mortalitas di masyarakat yang sedang berkembang dikarenakan adanya suatu perubahan pola hidup yang tidak sehat.³⁸ Hampir seluruh kematian yang ada di Amerika Serikat dan Eropa disebabkan oleh trombosis pada daerah lain seperti otak, hati, ginjal, saluran pencernaan, anggota gerak dan lain.³⁰

Di Indonesia dalam sepuluh tahun terakhir di 8 rumah sakit umum pusat di Indonesia didapatkan data bahwa prevalensi penyakit jantung koroner telah menggeser penyakit jantung reumatik sebagai penyakit jantung yang paling banyak ditemukan. Hal tersebut juga terlihat di negara-negara Asia Tenggara serta Afrika, Di Singapura dan Malaysia, kematian penyakit jantung koroner meningkat dari yang tadinya tidak bermakna menjadi sekurangnya 10% dari semua kematian.³⁹

7. Faktor Risiko Aterosklerosis

Pada dasarnya aterosklerosis adalah penimbunan lipid di dalam tunika intima pembuluh darah. Penyebab yang pasti belum diketahui namun ada sejumlah faktor risiko yang memungkinkan terjadinya aterosklerosis.

a. Faktor risiko major

1) Hiperkolesterolemia

Hiperlipidemia adalah tingginya kadar lemak (kolesterol, trigliserida maupun keduanya) dalam darah. Kadar lemak yang abnormal dalam sirkulasi darah (terutama kolesterol) bisa menyebabkan masalah jangka panjang. Risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit arteri koroner atau penyakit arteri karotis meningkat pada seseorang yang memiliki kadar kolesterol total yang tinggi. Tidak semua kolesterol meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung. Kolesterol yang dibawa oleh LDL (disebut juga kolesterol jahat) menyebabkan meningkatnya risiko, kolesterol yang dibawa oleh HDL (disebut juga kolesterol baik) menyebabkan menurunnya risiko dan menguntungkan. Idealnya, kadar kolesterol LDL tidak boleh lebih dari 130 mg/dL dan kadar kolesterol HDL tidak boleh

kurang dari 40 mg/dL. Kadar HDL harus meliputi lebih dari 25% dari kadar kolesterol total.⁴⁰

Adapun beberapa penyebab hiperlipidemia menjadi faktor risiko pertama pada kejadian aterosklerosis:

- Pada pembuluh darah, terdapat bercak yang mengandung kolesterol dan ester kolesterol. Hal ini terbukti berasal dari kolesterol darah.
- Diet yang mengandung banyak kolesterol seperti lemak hewan, kuning telur, dan butter meningkatkan kolesterol plasma.
- Risiko terkena penyakit jantung koroner makin meningkat pada keadaan dimana kolesterol plasma makin tinggi.⁴¹

2) Hipertensi

Pada penelitian membuktikan bahwa peningkatan tekanan sistole maupun diastole merangsang pembentukan aterosklerosis. Hal ini akan meningkatkan risiko aterosklerosis seiring dengan peningkatan derajat dari hipertensi. Pada individu yang lebih tua, risiko ini akan bertambah parah dikarenakan kekakuan dari pembuluh darah pada individu diatas usia 45 tahun.⁴¹

3) Merokok

Menghisap rokok dengan kadar nikotin rendah tidak menurunkan risiko ini, namun risiko ini secara bermakna akan berkurang apabila berhenti merokok samasekali. Penyebab yang mungkin adalah nikotin yang menyebabkan terangsangnya sistem saraf sipatis, oksigen yang digantikan dalam molekul Hb dengan karbon monoksida, peningkatan daya lekat trombosit dan peningkatan permeabilitas endotel yang dirangsang oleh unsur pokok yang ada dalam rokok.

4) Diabetes Melitus

Diabetes melitus dapat menjadi penyebab terjadinya PJK. Hal ini akibat dari peningkatan kadar lemak sehingga meningkatkan faktor risiko terjadinya aterosklerosis.⁴¹

5) Inflamasi

Inflamasi berkaitan erat dengan aterogenesis melalui aktivasi dan proliferasi makrofag, sel endotel, dan sel otot polos pembuluh darah. Pada individu yang sehat, makrofag tersebar di semua jaringan. Inflamasi umumnya berawal dari cedera endotel yang diakibatkan oleh suatu mekanisme *Vaskuler Cell Adhesi Molekul 1* (VCAM-1) sehingga terdapat banyak di dinding endotel yang cedera atau rusak. Dengan adanya VCAM-1, maka monosit akan menempel di VCAM-1 kemudian masuk ke sel endotel yang rusak. Saat itu monosit mengaktifkan sitokin dan berubah menjadi makrofag.

Makrofag berfungsi sebagai pertahanan di wilayah yang rusak dengan berpindah melalui jaringan. Setelah berpindah, makrofag akan menelan dan membunuh patogen. Makrofag dirancang untuk menangkap patogen karena permukaan mereka yang tidak teratur dengan reseptor yang secara khusus mendeteksi, mengikat, dan menginternalisasi target tersebut. Makrofag dilapisi dengan reseptor untuk menangkap dan mencerna sel-sel mati dan berbagai macam puing-puing seluler yang mereka temukan di sekitar mereka. Relevan dengan aterosklerosis, makrofag memiliki reseptor khusus untuk mengidentifikasi dan dimodifikasi (teroksidasi, asetat) partikel lipoprotein.⁴²

b) Faktor risiko minor

1) Obesitas

Obesitas memicu terjadinya inflamasi tingkat rendah. Stress Oksidatif juga ikut berperan penting dalam obesitas terkait dengan terjadinya efek metabolik yang merugikan. Hal tersebut menyebabkan terjadinya disregulasi adinopektin dan inflamasi sehingga terjadinya disfungsi endotel yang berpengaruh dalam fase awal aterosklerosis. Pembentukan aterosklerosis berhubungan dengan profil lipid dalam darah dimana keadaan lemak darah yang dapat ditinjau dari kandungan total kolesterol dan LDL dalam darah yang tinggi. Hal tersebut akan memicu awal terbentuknya aterosklerosis.⁴³

Obesitas dimengerti sebagai kondisi gemuknya badan akibat asupan kalori yang melebihi keperluan tubuh. Istilah ini juga digunakan untuk seseorang yang bobot badannya lebih berat 30% atau lebih dari bobot badan normal.⁴⁴ Terdapat dua kriteria obesitas, yaitu kelebihan bobot badan dan obes. Disebut obes jika sudah menderita sakit dan memiliki dampak patologis. Sebagaimana disinyalir oleh WHO (2005), pada tahun 2015 diperkirakan 2,3 miliar orang dewasa mengalami kelebihan bobot badan dan 700 juta di antaranya menderita obes.⁴⁵

Faktor pengendali obesitas meliputi faktor genetik, tingkah laku, lingkungan, fisiologi, sosial, dan budaya.⁴⁶ Dalam dua dekade terakhir, obesitas lebih banyak disebabkan oleh faktor tingkah laku dan lingkungan.⁴⁵ Faktor genetik diperkirakan memberikan kontribusi perubahan Indeks Massa Tubuh (IMT) sebanyak 50-90%.⁴⁶ Menurut WHO (2005), seseorang disebut kelebihan bobot badan jika IMT-nya lebih dari 25 dan disebut menderita obesitas jika IMT-nya lebih dari 30.⁴⁵

Diperkirakan terdapat lebih dari 200 gen faktor genetik obesitas. Gen-gen faktor genetik obesitas tersebut meliputi *Melanocortin 4 Receptor* (MC4R), *Proopiomelanocortin* (POMC), leptin dan reseptor leptin, *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPARY), *Uncoupling Proteins* (UCP1, UCP2, UCP3), *Fatty Acid Binding Protein 2* (FABP2), *melanocortin receptors* (MC3R, MC4R, MC5R), *neuropeptide Y* (NPY), *hormone sensitive lipase* (HSL), *lipoprotein lipase* (LPL), *insulin responsive substrate-1* (IRS-1), *membrane glycoprotein/plasma cell differentiation factor* (PC-1), dan *skeletal muscle glycogen synthase*.

2) Stres emosional

Stres berhubungan dengan aliran darah lokal yaitu aliran darah relatif lambat tetapi mengalami oksilasi cepat yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan dan berlanjut pada disfungsi endotel yang merupakan cikal bakal aterosklerosis. Mudah rupturnya plak dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti : plak yang eksentrik non klasifikasi, tipisnya *fibrous cap*, luasnya plak, jumlah sel radang yang berinfiltrasi, neovaskularisasi, dan hemodinamik lokal.

3) Kurangnya gerak fisik

Aktivitas fisik terutama aerobik atau gerak badan isotonic (berlari, jalan kai, senam *aerobik low impact* dll), akan meningkatkan aliran darah yang bersifat gelombang yang mendorong peningkatan produksi nitrit oksida (NO) serta merangsang pembentukan dan pelepasan *endotelial derive*. Selain itu olahraga juga dapat merangsang pelebaran pembuluh darah sehingga aliran darah menjadi lebih lancar. Hal tersebut akan berbanding terbalik jika olahraga yang dilakukan kurang.⁴⁷

4) Hiperuricemia

Asam urat adalah hasil akhir dari metabolisme purin. Hal tersebut diperantarai oleh Xantin sebagai prekursor langsung dari asam urat yang diubah menjadi asam urat oleh reaksi enzimatik yang melibatkan xantin oksidase. Peningkatan kadar asam urat berpengaruh dengan terjadinya disfungsi endotel, anti proliferasi, stress oksidatif yang tinggi, pembentukan radikal bebas dan pembentukan trombus, yang kesemuanya itu mengakibatkan proses aterosklerosis. Disfungsi endotel adalah mekanisme utama dimana hiperurisemia dapat meningkatkan kejadian aterosklerosis.⁴⁸

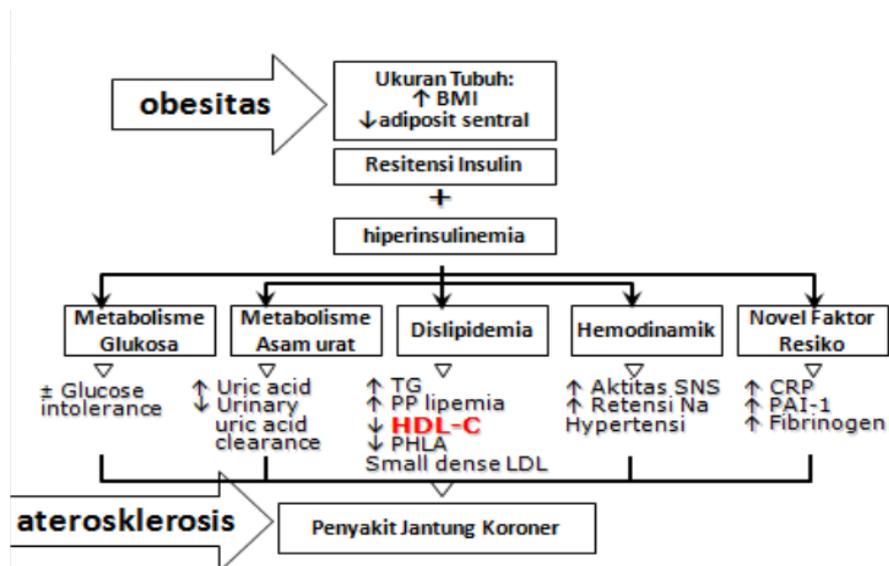
5) Sindrom metabolik

Sindrom metabolik adalah kumpulan gejala atau tanda klinis yang mengarah pada terjadinya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner di kemudian hari. Selain terdapat resistensi insulin dan hiperinsulinemia, terdapat tambahan empat gejala atau tanda klinis yang menjadi prasyarat untuk disebut adanya sindrom metabolik. Hal yang menarik adalah adanya perbedaan prasyarat gejala klinis antara WHO dan National Institutes of Health (NIH) sebagaimana dijelaskan pada Tabel 3:

Tabel 3 Prasyarat sindrom metabolik menurut WHO dan NIH Amerika Serikat

<p style="text-align: center;"><i>World Health Organization</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Rasio pinggang-pinggul > 0.85 pada wanita dan > 0.9 pada pria atau indeks masa tubuh > 30 kg/m²2. Trigliserida > 150 mg% dan/atau HDL-cholesterol < 35 mg% (pria) atau < 40 mg% (wanita)3. Tekanan Darah > 140/90 mm Hg4. Peningkatan sekresi albumin dalam urin <p style="text-align: center;"><i>National Institutes of Health</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Obesitas abdominal: lingkaran pinggang > 35 inci pada wanita atau 40 inci pada pria2. Trigliserida > 150 mg%3. HDL-cholesterol < 50 mg% pada wanita atau < 40 mg% pada pria4. Tekanan Darah > 130/85 mm Hg5. Plasma glukosa puasa > 110 mg%

Prespektif sindrom metabolik mengalami perkembangan dari tahun ke tahun. Pada awalnya (sebelum tahun 1980), sindrom metabolik hanya menjelaskan hubungan antara resistensi insulin dengan diabetes melitus tipe-2. Sepuluh tahun kemudian (sekitar tahun 1990-an), perspektif ini berkembang kearah faktor risiko obesitas, yaitu berdasarkan ukuran tubuh dan IMT, dihubungkan dengan resistensi insulin dan hiperinsulinemia maupun faktor risiko penyakit jantung koroner. Secara rinci, faktor risiko tersebut meliputi dislipidemia, gangguan metabolisme glukosa, gangguan metabolisme asam urat, gangguan hemodinamik, dan hal-hal yang berkaitan dengan peningkatan *C-reactive protein (CRP)*, *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* dan fibrinogen. Secara singkat, dapat dikatakan bahwa untuk setiap peningkatan bobot badan besar 1 kg, risiko penyakit jantung kardiovaskuler meningkat sebesar 3,1%. Perspektif sindrom metabolik tersebut digambarkan oleh Reaven (2001) sebagaimana Gambar 5.



Gambar 5 Diagram alir perspektif sindrom metabolik dengan pemicu obesitas dengan faktor risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (modifikasi dari Reaven 2001)⁴⁹

Untuk mengatasi sindrom metabolik, diperlukan pendekatan yang komprehensif. Membangun gaya hidup yang sehat seperti latihan fisik, perbaikan diet, maupun penggunaan obat seperti penurunan lipid, antidiabetik, antiobesitas atau antihipertensi, menjadi kebutuhan yang tidak dapat dihindarkan. Kelebihan asam lemak bebas (FFAs) dan gula darah (hiperglikemia) yang menyebabkan resistensi insulin dan munculnya lipotoksisitas dan glukotoksisitas sedapat mungkin dihindarkan.⁵⁰

8. Pencegahan dan Penatalaksanaan Aterosklerosis

Sebelum menjadi penyakit vaskuler yang serius, ada beberapa tindakan penting yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya aterosklerosis. Hal tersebut ialah:

- a. Bertahan dengan berat badan yang ideal, beraktivitas fisik secara aktif, konsumsi bahan makanan yang mengandung lemak tak jenuh dan sedikit kolesterol
- b. Mengontrol hipertensi dengan melakukan diet yang sehat serta aktivitas fisik yang rutin bila perlu ditambah dengan obat-obatan anti hipertensi
- c. Mengontrol kadar gula darah dengan cara yang sama
- d. Menghindari rokok³⁰

Pada dasarnya penatalaksanaan aterosklerosis dapat dibagi menjadi 2 yaitu terapi secara non medikamentosa. Terapi secara non medikamentosa bertumpu pada perubahan gaya hidup serta ditambah dengan diet yang mengandung tinggi antioksidan. Hal tersebut bertujuan untuk menahan terbentuknya radikal bebas yang berlebihan didalam tubuh.

Untuk terapi medikamentosa ada dua cara yang dapat digunakan yaitu dengan menurunkan kadar kolesterol LDL dan dengan memberikan obat-obatan anti inflamasi. Ada beberapa obat yang dapat diberikan berkaitan dengan mekanismenya untuk menghambat terbentuknya kolesterol LDL yaitu:

- a. Statin merupakan obat pilihan utama untuk menurunkan kadar kolesterol LDL. Statin dapat menurunkan kadar LDL lebih dari 55% dan trigliserida (TG) lebih dari 30%, dengan demikian diharapkan menaikkan kadar HDL lebih dari 15%. Target terapi harus sudah tercapai dalam 6 minggu. Dapat terjadi efek samping liver namun jarang terjadi, sebaiknya tetap dikontrol fungsi liver pada pasien.
- b. Fibrat merupakan obat kombinasi yang paling efektif untuk menurunkan kadar TG yang terlampaui tinggi. Obat ini bisa sebagai obat tambahan jika setelah penggunaan statin TG masih tetap tinggi. Efek samping yang sering muncul yaitu pada gastrointestinal serta batu empedu. Obat ini mudah berinteraksi dengan obat lain sehingga penggunaannya dapat diganti dengan fenofibrat yang cenderung lebih kecil interaksi dengan obat lain.
- c. Niasin (asam nikotinat) adalah salah satu pilihan lain dari obat penurun kolesterol. Niasin dapat menurunkan TG maupun LDL lebih dari 25%. Niasin dapat diminum tunggal ataupun sebagai kombinasi dengan statin untuk pasien dengan dislipidemia aterogenik. Efek samping berupa kemerahan dimuka (*flushing*) dan di badan, juga terdapat efek samping gastrointestinal. Dengan meningkatkan dosis secara perlahan akan mengurangi efek samping tersebut.
- d. *Bile acid sequestrant* bekerja di intestinum meningkatkan asam empedu dan tidak di absorpsi. Obat ini aman untuk anak-anak, wanita hamil dan menyusui. Obat ini tidak dianjurkan untuk pasien yang memiliki kadar

TG yang tinggi dikarenakan obat ini menurunkan kadar LDL namun dapat meningkatkan kadar TG. Obat yang biasa digunakan yaitu *Ezetemibi* dapat digunakan untuk pasien yang tidak bisa menggunakan statin. Obat ini sangat baik untuk menurunkan kadar LDL bila dikombinasikan dengan statin. Selain itu obat ini memiliki efek samping yang minimal.²⁷

Aterogenesis dapat berlanjut disebabkan karena adanya proses inflamasi vaskuler. Ada yang menyebutkan bahwa proses inflamasi berkaitan dengan kadar kolesterol yang tinggi, namun bisa juga disebabkan oleh karena kuman. Dari penelitian telah dibuktikan bahwa penyakit aterosklerosis penyakit inflamasi yang disebabkan oleh reaksi imun (*immune-mediated inflammatory disease*). Dengan demikian, pemberian obat-obatan anti inflamasi diharapkan sangat berperan penting untuk menghambat menjadi proses lebih lanjut. Beberapa obat yang dapat digunakan antara lain :

- a. Statin. Memiliki efek utama yaitu menurunkan kadar kolesterol darah. Namun statin juga memiliki efek anti oksidan sistemik yang kuat, anti inflamasi dan anti proliferatif. Hal tersebut menjadikan statin menjadi obat yang dapat mengurangi kejadian kardiovaskuler.
- b. *Angiotensine Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)* dan *Angiotensin Receptor Bloker (ARB)*. Memiliki mekanisme kerja anti-oksidan, anti-inflamasi dan anti-proliferatif yang bekerja secara langsung.

- c. Aspirin. Bekerja dengan menurunkan aktifitas trombosit. Selain itu dapat juga menurunkan aktifitas mediator inflamasi (misalnya; CRP, TNF, IL-6 dan I-CAM) dan menghambat proliferasi sel otot polos vaskuler.
- d. *Agonist Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ* (Agonist PPAR- γ). Bekerja dengan menurunkan IL-4, IL-5 dan IL-3 serta menurunkan ekspresi gen proinflamatori.
- e. Suplemen anti-oksidan. Diyakini pemakaiannya dapat menurunkan radikal bebas yang ada di dalam tubuh. Namun antioksidan yang ada selama ini dosisnya masih kecil sehingga manfaatnya belum jelas.²⁷

B. Stres Oksidatif

Stres Oksidatif adalah suatu keadaan akibat ketidakseimbangan antara oksidan (senyawa reaktif yang dapat memindahkan elektron dari molekul lain dan menghasilkan oksidasi) dan antioksidan dengan kadar oksidan yang lebih dominan.⁷ Stres oksidatif terjadi dalam sebuah sistem seluler saat produksi dari radikal bebas melampaui kapasitas antioksidan dari sistem tersebut. Jika antioksidan seluler tidak memindahkan radikal bebas, maka radikal bebas tersebut akan menyerang dan merusak protein, *lipid* dan asam nukleat. Makrofag pada lesi aterosklerotik menginduksi LDL, dan memproduksi ROS berupa O_2^- yang berlebihan.⁵¹

Pembentukan ROS dalam pembuluh darah sebagian besar dimulai dengan reduksi satu elektron pada molekul oksigen untuk membentuk anion superoksida O_2^- yang pembentukannya semakin meningkat pada proses aterosklerosis. Beberapa sumber penghasil anion superperoksida O_2^- dalam pembuluh vaskuler antara lain

sel-sel fagosit (monosit dan makrofag) berinfiltrasi ke dalam subendotel, sel endotel vaskuler, sel-sel otot polos vaskuler (*vascular smooth muscle cells*) dan fibroblas.⁵²

Stres oksidatif memacu perpindahan monosit karena telah menginisiasi terjadinya disfungsi endotel dengan mengekspresikan molekul adesi dan kemokin. Oksidasi LDL akan merangsang pengeluaran VCAM-1 dan MCP-1 (kemoatraktan monosit yang potensial) untuk memacu migrasi monosit masuk ke dalam intima. Stres oksidatif juga menurunkan ekspresi eNOS, sehingga meningkatkan proses pembentukan sel busa.⁵³

Parameter untuk mengetahui stres oksidatif yang ditimbulkan oleh radikal bebas dapat berupa pengukuran kadar *malondialdehyde* (MDA). Kadar MDA yang tinggi dalam plasma, menggambarkan sel sedang mengalami stres oksidatif karena MDA merupakan produk hasil akhir dari proses peroksidasi *lipid* dalam tubuh dan terdapat dalam bentuk bebas. Reaksi ionisasi senyawa-senyawa radikal bebas juga dapat membentuk MDA.⁷

Malondialdehyde merupakan produk akhir peroksidasi *lipid*, berwujud senyawa dialdehyde di dalam tubuh yang terbentuk dari asam lemak tidak jenuh jamak *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang mengalami proses peroksidasi dan dekomposisi menjadi peroksida *lipid*.^{7,54} MDA Bereaksi dengan komponen nukleofilik, elektrofilik dan berikatan dengan berbagai molekul biologis seperti protein, asam nukleat, dan amino *fosfolipid* secara kovalen.⁷ Kadar produk peroksidasi lipid (MDA) pada dislipidemia meningkat hingga 1,33 dan 2,48 kali pada subjek dengan dislipidemia dibandingkan kontrol. Peningkatan stres oksidatif juga semakin tajam seiring dengan semakin tingginya derajat dislipidimia.

Lipid merupakan molekul yang tidak memiliki membran pelindung sehingga sangat mudah terdegradasi oleh radikal bebas. *Lipid* dikelompokkan menjadi dua berdasarkan ikatan rangkapnya, yaitu asam lemak jenuh yang tidak memiliki ikatan rangkap dan asam lemak tak jenuh yang memiliki ikatan rangkap ganda. Asam lemak tak jenuh memiliki ikatan atom karbon rangkap yang mudah terurai dan bereaksi dengan senyawa lain, sampai mendapatkan komposisi yang stabil berupa asam lemak jenuh. *Poly unsaturated fatty acids* (PUFA) yang terdapat pada membran sel menjadi target utama oksidan, karena sangat rentan terhadap terjadinya autokatalisis peroksidasi.⁷

Proses peroksidasi diawali dengan terbentuknya *carbon centered lipid radical* pada lapisan *fosfolipid* dan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal bebas peroksi yang berdampak pada menambah jumlah peroksidasi pada membran *lipid*. Reaksi ini dapat terjadi secara alami di dalam tubuh yang diakibatkan oleh pembentukan radikal bebas secara endogen dari proses metabolisme di dalam tubuh. Peroksidasi *lipid* diinisiasi oleh radikal bebas seperti radikal anion superoksida, radikal hidroksil dan radikal peroksil.⁷

Radikal bebas secara berkesinambungan dapat dibuat oleh tubuh kita. Setiap radikal bebas yang terbentuk oleh tubuh dapat memulai suatu reaksi berantai yang akan terus berlanjut sampai radikal bebas ini dihilangkan oleh radikal bebas lain dan oleh sistem antioksidan tubuh. Produk akhir dari peroksidasi *lipid* yang dihasilkan dari reaksi antara oksidan dengan stres oksidatif diantaranya adalah: *reactive carbonyl compounds* (RCCs) seperti *aldehid* dan *dikarbonil*, *hidroksialkane*, *akrolein*, MDA, *glyoxal* dan *methylglyoxal* yang merupakan

produk dengan variasi yang luas dan produk yang lebih stabil seperti *keton* dan *alkane*.^{7,8}

Aldehyde yang dapat terbentuk pada peroksidasi *lipid* adalah *malondialdehyde* (MDA) dan *4-hidroksinonenal* (4-HNE). MDA terbentuk selama biosintesis *eicosanoid* dan merupakan hasil utama peroksidasi asam *arakhidonat*, *docosahexaenoic* dan *eicosapentaenoic*. MDA bersifat toksik, mutagenik, karsinogenik. MDA terbentuk secara konstan dan proporsional dalam proses peroksidasi *lipid* sehingga merupakan indikator yang baik untuk mengetahui adanya peroksidasi *lipid* dan berfungsi sebagai sebuah penanda kerusakan seluler akibat radikal bebas serta sebagai pertanda biologik stres oksidatif.^{7,55}

Nilai normal MDA tergantung metode yang digunakan, lebih dari 4 $\mu\text{mol/l}$ dengan mengukur TBAR dengan metode kolorimetri, kadar normal hingga 2,5 $\mu\text{mol/l}$ dengan metode fluorometri, dan kadar 0,60 – 1 $\mu\text{mol/l}$ dengan metode HPLC (*high performance liquid chromatography*) dan metode ini yang saat ini menjadi pilihan untuk sebagai petanda biologis stres oksidatif.

MDA dapat diukur dengan menggunakan *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS), tes ini digunakan untuk mengukur peroksidasi yang terjadi pada membran *lipid*. Prinsipnya adalah adanya dekomposisi *lipid* peroksida akibat pengaruh asam dan panas dan membentuk warna merah muda. Perubahan warna ini diukur melalui spektrofotometri pada panjang gelombang 532 nm.⁷

C. Sel Busa dan Tunika Intima

1. Sel Busa

Sel busa adalah sel yang berbentuk seperti busa, yang merupakan hasil dari makrofag yang memakan dan menghancurkan LDL yang teroksidasi dengan jalan membungkusnya sehingga menjadi penuh dengan LDL yang teroksidasi. Sel busa merupakan cara tubuh untuk menghilangkan LDL yang teroksidasi dari plak pembuluh darah tetapi makrofag sering kali tidak mampu mengatasinya. Sehingga menjadi bagian dari plak itu sendiri. Sel busa bila dilihat di bawah mikroskop dengan pewarnaan *oil red O* akan terlihat sel yang lebih besar dari sel yang ada di sekitarnya dengan sitoplasma berwarna merah (lemak yang telah dicat dengan *oil red O*) dan inti sel yang berwarna agak gelap. Sel busa yang diwarnai dengan HE akan terlihat inti sel berwarna kebiruan dan tepi yang kosong karena lemaknya lepas dengan pewarnaan HE (terlihat ada ruang kosong diantara inti sel dengan membran sel lainnya). Jumlah sel busa yang ada di sel endotel perlapangan pandang pada pembesaran 100 kali dihitung jumlahnya. Sampel diambil dari potongan melintang dinding pembuluh darah yang telah beku dengan alat mocrptome (*cryo-cut*) setipis 3-5 mikron dan telah diperlakukan untuk pewarnaan *oil red O*. Penghitungan sel busa dilakukan dengan pembesaran 400 kali, untuk mengidentifikasi sel busa pada lapisan tunika intima dan sub endotel dilakukan pemeriksaan dengan lapang pandang besar sehingga hasilnya lebih akurat dan representatif.

2. Tunika Intima

Penebalan intima merupakan respon terhadap jejas intima vaskuler yang merangsang pertumbuhan sel otot polos dengan mengganggu keseimbangan faali antara inhibisi dan stimulasi.⁵⁶ Selama proses penyembuhan, di intima sel otot polos mengalami perubahan yaitu kehilangan kemampuan berkontraksi dan mempunyai kemampuan membelah diri serta dapat kembali ke dalam keadaan non poliferatif apabila lapisan endotel di atasnya telah terbentuk kembali setelah proses rangsangan atau cedera berhenti.⁵⁷

Pemulihan dinding vaskuler yang mengalami cedera menggambarkan suatu respon penyembuhan fisiologik dengan pembentukan neointima yang sel otot polosnya bermigrasi dari media ke intima, bermultiplikasi sebagai sel otot polos intima dan membentuk serta mengeluarkan matriks ekstrasel.⁵⁸ Respon penyembuhan yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya penebalan intima yang berdampak pada penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah. Ketebalan tunika intima media (*intima media thickness*) pada arteri dapat merefleksikan terjadinya proses aterosklerosis secara umum.^{56,57}

Meningkatnya *monocyte chemocontractant protein-1* dan reseptornya menyebabkan terjadinya penebalan dan invasi sel otot polos ke dalam intima, terjadi pula peningkatan ekspresi dan aktivasi *multifunctional growth factor*, *transforming growth factor-B1* di intima.⁵⁹ Faktor pertumbuhan inilah yang mengatur replikasi dan sintesis komponen matriks ekstra sel dan memberikan respon terhadap *injury*, hal ini berimplikasi terhadap patogenesis proses aterosklerosis.⁶⁰ Jejas pada pembuluh darah atau disfungsi sel endotel kronis akan

merangsang pertumbuhan sel otot polos dengan mengganggu keseimbangan faali antara inhibisi dan stimulasi.⁶¹

Pemulihan dinding vaskuler yang cedera mencerminkan suatu respon penyembuhan fisiologik dengan pembentukan neo intima yang sel otot polosnya dengan bermigrasi dari media ke intima, bermultiplikasi sebagai sel otot polos intima dan membentuk serta mengeluarkan matriks ekstra sel. Selama respons penyembuhan, sel otot polos mengalami perubahan yang mirip dengan dideferensiasi.⁵⁸ Di intima, sel otot polos kehilangan kemampuan berkontraksi dan memperoleh kemampuan membelah diri. Sel otot polos intima dapat kembali ke keadaan non profileratif apabila lapisan endotel di atasnya telah kembali terbentuk setelah cedera akut atau rangsangan kronis berhenti. Namun, respons penyembuhan yang berlebihan menyebabkan penebalan intima, yang dapat mempersempit atau menyumbat pembuluh darah ukuran kecil dan sedang.⁶¹

D. Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang memberikan elektronnya kepada molekul yang berada disekitarnya sehingga molekul tersebut terlindungi dari kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas (*reactive oxygen spesies*). Ada dua jenis antioksidan, pertama berupa enzim merupakan sistem pertahanan utama (primer) terhadap kondisi stres oksidasi. Salah satu indikator yang dipakai untuk menentukan stres oksidatif adalah pengukuran kadar MDA yang merupakan hasil peroksidasi *lipid* di dalam tubuh akibat radikal bebas.^{11,62}

Enzim-enzim tersebut merupakan *metaloenzim* yang aktivitasnya sangat tergantung pada adanya ion logam. Seperti SOD yang diaktifkan oleh seng, *copper* dan mangan, enzim katalase bergantung pada Fe serta *glutathione peroxidase*, yang merupakan enzim yang diaktifkan oleh *selenium*.⁶² Antioksidan enzimatis bekerja dengan cara mencegah terbentuknya senyawa radikal bebas baru. Kedua berupa senyawa nutrisi maupun non nutrisi atau antioksidan sekunder karena dapat diperoleh dari asupan bahan makanan, seperti vitamin C, E A dan β -karoten. *Glutation*, asam urat, bilirubin, albumin, mineral seperti selenium serta senyawa fitokimia (*Karotenoid, isoflavon, saponin, polifenol*).⁶³

Antioksidan menghambat oksidasi LDL dalam lesi dengan mengurangi degradasi oksidatif akibat nitrit oksida, mengurangi toksisitas LDL yang teroksidasi terhadap sel endotel, sel otot polos dan makrofag, sekresi VCAM-1 pada endotel, membatasi vasokonstriksi serta mengurangi tekanan darah.^{11,62}

1. Antioksidan enzimatik (Endogen)

Antioksidan dibuat oleh tubuh seperti berupa enzim, antara lain *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathion peroxidase* (Gpx), *glutathion reduktase* (GR), *Superoxide dismutase* (SOD) merupakan enzim yang bekerja bila ada pembantunya, yaitu berupa mineral-mineral seperti tembaga dan mangan. *Glutathione peroxidase* merupakan senyawa tripeptida (asam amino glisin, sistein dan asam glutamat), berperan aktif sebagai pertahanan intrasel terhadap adanya kerusakan oksidatif (H_2O_2) atau *lipid* peroksida diberbagai jaringan.⁷ *Glutathione peroxidase* bersama mendukung enzim SOD menjaga konsentrasi oksigen agar tetap stabil dan tidak berubah menjadi prooksidan dan mempergunakannya untuk

merubah *glutathione* (GSH) menjadi *glutathione* teroksidasi (GSSG) dengan reaksi:



Katalase diproduksi oleh sel di bagian badan mikro (perioksisom bagi sel), berfungsi melindungi bagian dalam sel dari kondisi oksidatif, mendukung aktivitas enzim SOD, mengurai hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen serta mengurai zat-zat oksidatif lainnya (fenol, asam format, maupun alkohol) yang dapat membahayakan bagi tubuh manusia. Katalase sangat membutuhkan mineral-mineral penyusun seperti *copper* (Cu), *zinc* (Zn), *selenium* (SE), mangan (Mn), dan besi (Fe) dalam melakukan aktifitasnya sebagai enzim.

2. Antioksidan dari luar tubuh (Eksogen)

Tubuh memerlukan antioksidan dari luar tubuh (oksigen) guna melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Antioksidan eksogen terdiri dari vitamin E, betakaroten, vitamin C, seng dan *selenium*. Secara alamiah vitamin E banyak terdapat pada biji-bijian, ikan, daging serta sayur dan buah-buahan. Betakaroten terdapat pada wortel, apricot, peach, bayam, mengkudu, brokoli, serta asparagus. *Selenium* dan seng terdapat dalam kerang dan daging serta kacang-kacangan.

E. Mengkudu

1. Klasifikasi Mengkudu

Filum : Angiospermae

Sub Filum : Dicotyledones

Divisi : Lignosae

Famili : Rubiaceae

Genus : *Morinda*

Spesies : *citrifolia*

Nama ilmiah : *Morinda citrifolia*

2. Morfologi dan Habitat

Mengkudu (pace) dikenal dengan nama ilmiah *Morinda citrifolia* termasuk keluarga *Rubiaceae*. Di Kepulauan Hawaii dan sekitarnya dikenal dengan nama *Noni*. Tanaman mengkudu merupakan jenis pohon tropis yang dapat ditemukan di Australia, New Zealand, Hawaii, Tahiti, India, Karibia, Indonesia, Malaysia dan Philipina.^{18,64,65} Pohon mengkudu mencapai tinggi 4-8 meter. Batangnya berkayu, bulat, kasar, dengan daun tunggal berwarna hijau. Bunganya berwarna putih, majemuk. Buah mengkudu berbenjol-benjol, permukaan tidak teratur, panjang 5-10 cm. Bila masih muda buah berwarna hijau, semakin tua menjadi kekuningan dan berbau tidak sedap. Biji mengkudu berbentuk segitiga, keras, coklat kemerahan. Akar mengkudu berwarna coklat kehitaman dan lapisan bagian dalam berupa jaringan kayu berwarna agak kuning, berjenis akar tunggang. Batang berwarna coklat dengan dahan yang kaku kasar. Pada umumnya tanaman ini tumbuh liar di

pantai, ladang, hutan, di pinggir-pinggir jalan atau sengaja ditanam orang di pekarangan rumah sebagai tanaman sayur dan obat.¹⁷

3. Kandungan Tanaman Mengkudu

Zat-zat penting yang dikandung pada setiap bagian tanaman mengkudu, antara lain,¹⁷ 1) akarnya, mengandung; *alzarin, chloroubin, dammachantul, hexose, morindadiol, morindanigrine, morindine, morindone, mucilaginous matter, nordamna-canthal, pentose, rubiadine, soranijidol, sterols, antaraquinone, glycoside*, 2) buahnya, mengandung; *I-butanol, I-hexanol, glycoside, asam asetat, asam benzoat, alkohol benzol, asam butanoit, asam kaprit, asam kaproit, asam kaprilik, asam dekanoit, ethyl decamoate, ethyl hexanoate, ethyl octanoate, ethyl palmitate, eugenol, glucosa, asam heptanoic, hexanol, hexanamide, asam lenoleic, polisakarida, potassium, scopoletin, selenium, sodam, xeromine, asam asperulosidic, asam askorbat, calcium, I-arganine, iron, niacin, thiamin, β carotene, alanine* 3) daunnya, mengandung: *asam askorbat, calcium, I-arganin, iron, niacin, thiamin, β carotene, alanine, asam aspartic, citrifolinoside A, cystein, cystine, asam glutamic, glysin, histidin, isoleusin, leusin, methionin, phenylalanin, prolin, riboffafin, serine, threonin, tryptofan, vulin, β -sitosterol.*

4. Kegunaan Buah Mengkudu

Tanaman mengkudu dikenal juga sebagai *Magic plant*, karena dipercaya dapat mengobati berbagai macam penyakit. Dr. Solomon, (1998) mendukung pernyataan tersebut dan menguji efek mengkudu terhadap 10.000 penderita berbagai penyakit dan sukarelawan dengan berkerjasama dengan 50 orang dokter.^{12,15}

Berdasarkan pengalaman klinik, berbagai penyakit dapat diatasi dengan mengkudu, antara lain; diabetes mellitus, hipertensi, obesitas, stroke, insomnia, penyakit jantung, aterosklerosis, ulkus gaster dan duodenum, kanker, dan lain-lain.^{12,14,15,17,18}

Bagian-bagian tanaman mengkudu yang memiliki efek farmakologis yaitu: akar, daun dan buah. Efek farmakologis produk akar mengkudu meliputi: *domnacanthal* yang dapat menstimulasi apoptosis. Pada dosis tinggi, ekstrak akar mengkudu dapat menginduksi waktu tidur. *Citrifolinoside* yang dikandung dalam daun mengkudu mempunyai efek menghambat aktivitas protein aktivator pada kultur sel, dan berefek anti cacing (*Ascaris lumbricoides*). Akar dan daun mengkudu mengandung protein yang masing-masing mengandung asam amino esensial. Buah mengkudu merupakan bagian yang paling banyak dipilih untuk pengobatan, antara lain dapat digunakan untuk mencegah perkembangan kanker pada tahap awal (dengan mencegah perlekatan DMBA-DNA/DNA karsinogen). Hirazumi dan Furusawa menyatakan buah mengkudu mengandung substansi kaya polisakarida yang berefek anti tumor dalam model *Lewis lung peritoneal carcinomatosis* (LCC). Hirazumi juga melaporkan bahwa buah mengkudu mampu menstimulasi pelepasan beberapa mediator seperti *TNF- α* , *IL-1b*, *IL-10*, *IL-12p70*, interferon gamma dan *NO*. Buah mengkudu juga mengandung *L-arginine* sebagai bahan baku *NO*. Adanya *L-arginine*, *TNF- α* dan *IL-1b* yang dapat menstimuli kerja *NOS*, menyebabkan perbaikan jalur *L-arginine NO*.¹⁷ *L-arginine* selain berfungsi untuk *NO*, juga dapat menurunkan kolesterol sekuat *HMG CoA reductase*.⁶⁶

Burke melaporkan bahwa mengkudu juga dapat merangsang sel endotel *invitro* untuk melepaskan NO, yaitu suatu zat yang sangat penting untuk tubuh dan kesehatan karena dapat melawan radikal bebas, dan mencegah penempelan platelet serta menyebabkan dilatasi pembuluh darah.¹³⁻¹⁵

Secara kimiawi, mengkudu mengandung berbagai asam organik, berbagai vitamin (*beta-carotene, niacin, riboflavin, thiamine, ascorbic acid*), beberapa mineral, besi dan kalsium.^{17,67} Vitamin dapat berperan sebagai antioksidan yang dapat mencegah dan mengatasi oksidasi lipid, sehingga diharapkan dapat mengurangi progresifitas aterosklerosis.⁶⁸ Efek terapi tanaman mengkudu juga dapat berasal dari buah, bunga, daun maupun akarnya.^{14,17,65}

Penggunaan buah mengkudu dalam penelitian ini didasari oleh hasil penelitian sebelumnya terhadap ekstrak buah mengkudu tentang aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode DPPH menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan ekstrak buah mengkudu dalam kategori sedang. Besarnya aktivitas antioksidan menggunakan nilai IC₅₀, yaitu konsentrasi sampel yang dibutuhkan untuk menghambat 50 % aktivitas radikal bebas dibanding kontrol melalui suatu persamaan garis regresi linier. Semakin kecil IC₅₀ berarti semakin kuat kemampuannya sebagai antioksidan.

Buah mengkudu berusia 4-6 minggu diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% memperlihatkan aktivitas antioksidan buah mengkudu kuat (nilai IC₅₀ : 25,70 µg/mL). Buah mengkudu mengandung senyawa flavonoid dan fenolik yang berperan sebagai antioksidan. Senyawa ini mampu menetralkan terbentuknya radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron

yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai. Hal ini didukung oleh hasil penelitian Anwar dan Triyasmono (2016) yang membuktikan bahwa mengkudu memiliki senyawa fenolik dan flavonoid. Kadar total fenolik pada ekstrak etanol buah mengkudu sebesar $14,44 \pm 0,82$ mg ekuivalen pirogalol (PE)/gr, sedangkan kadar total flavonoid sebesar $5,69 \pm 0,21$ mg ekuivalen rutin (RE)/gr.⁶⁹

5. Proses Ekstraksi Buah Mengkudu

Proses ekstraksi buah mengkudu dalam penelitian ini mengacu pada penelitian sebelumnya. Yaitu dibuat dari buah mengkudu usia 4-6 minggu yang dikeringkan dengan metode *freeze drying*. Buah mengkudu yang telah dikeringkan dan dihaluskan, dimaserasi dengan pelarut etanol 96% dengan beberapa kali pengadukan, kemudian disaring menggunakan kertas saring. Proses ini dilakukan selama 2x24 jam. Cairan hasil penyaringan (filtrat) kemudian dipekatkan dengan *vacum rotary evaporator* pada suhu 45° C sampai 50° C selama 24 jam untuk mendapatkan ekstrak etanol 90% buah mengkudu.

6. Penentuan Dosis ekstrak buah mengkudu pada penelitian aterosklerosis

Penentuan variasi dosis pada penelitian ini yaitu sebagai berikut:

- a. 26 mg/KgBB/hari
- b. 52 mg/KgBB/hari
- c. 104 mg/KgBB/hari

Bila di konversikan ke manusia (70 Kg) maka dosis yang diberikan menjadi:

- a. 4,16 mg/KgBB/hari
- b. 8,32 mg/KgBB/hari
- c. 16,64 mg/KgBB/hari

7. Cara Pemberian Pakan Kuning Telur dan Ekstrak Mengkudu

Pemberian pakan aterogenik (Kuning telur) dilakukan dengan cara di sonde sesuai dengan komposisi yang telah ditentukan dalam penelitian dan pemberiannya dibagi menjadi 2 waktu yaitu jam 07.00 WIB dan 17.00 WIB.

Pemberian ekstrak buah mengkudu juga dilakukan dengan cara disonde dengan ukuran jarum sonde 27 gauge yang dihubungkan dengan spuit 20 cc. Penggunaan sonde diharapkan semua ekstrak buah mengkudu dapat masuk kedalam lambung hewan coba secara keseluruhan sehingga dosis yang diberikan sesuai dengan yang telah ditentukan dalam penelitian dan diberikan pada pagi hari setelah diberi pakan kuning telur (diet aterogenik) (\pm jam 09.00 WIB).

Ekstrak buah mengkudu tersebut agar mudah untuk disondekan maka terlebih dahulu dilarutkan dengan menggunakan aquadest. Hitungan konsentrasi ekstrak buah mengkudu dengan larutan dengan aquadest adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi I} & : 26 \text{ mg/KgBB} : 26 \text{ mg} \times 200 \text{ gr (BB tikus)}/1000 \text{ gr.} \\ & 52 \text{ mg/ml} = 104 \text{ mg/ml} = 2080 \text{ mg}/15 \text{ ml.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi II} & : 52 \text{ mg/KgBB} : 52 \text{ mg} \times 200 \text{ gr (BB tikus)}/1000 \text{ gr.} \\ & 104 \text{ mg/ml} = 208 \text{ mg/ml} = 3120 \text{ mg}/15 \text{ ml.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi III} & : 104 \text{ mg/KgBB} : 104 \text{ mg} \times 200 \text{ gr (BB tikus)}/1000 \text{ gr.} \\ & 208 \text{ mg/ml} = 416 \text{ mg/ml} = 6240 \text{ mg/ml.} \end{aligned}$$

$$\text{Jadi konsentrasi totalnya} : 2080 \text{ mg} + 3120 \text{ mg} + 6240 \text{ mg} = 11440 \text{ mg.}$$

a. Dosis Perlakuan 3 (P3)

Aquades yang dibutuhkan untuk melarutkan ekstrak buah mengkudu agar memperoleh dosis perlakuan 3 adalah : $(11440 \text{ mg} \times 1 \text{ ml})/416 = a$ maka $a = 27,5 \text{ ml}$, jadi 11440 mg ekstrak buah mengkudu dilarutkan dengan aquades sampai volumenya menjadi 27,5 ml. Diambil 15 ml untuk perlakuan dengan dosis 3 (P3), sehingga larutan ekstrak menjadi 12,5 ml.

b. Dosis Perlakuan 2 (P2)

Konsentrasi III \times 12,5 ml = konsentrasi II \times V_2 , maka $416 \times 12,5 = 208 V_2$

Jadi $V_2 = (416 \times 12,5)/208 = 25 \text{ ml}$

Sisa larutan ekstrak buah mengkudu pada dosis 3 sebanyak 12,5 ml diencerkan hingga volumenya menjadi 25 ml. Diambil 15 ml untuk perlakuan dengan dosis 2 (P3) sehingga sisa larutan ekstrak menjadi 10 ml.

c. Dosis Perlakuan 1 (P1)

Konsentrasi II \times 10 ml = konsentrasi I \times V_1 , maka $208 \times 10 = 2080 V_1$

Jadi $V_1 = (208 \times 10)/104 = 20 \text{ ml}$.

Sisa larutan ekstrak buah mengkudu dosis 2 sebanyak 10 ml diencerkan hingga volumenya menjadi 20 ml. Larutan ekstrak buah mengkudu sebanyak 20 ml ini diberikan untuk dosis perlakuan kelompok 1 (P1).