

**UJI EFEK ANTI-ATEROSKLEROSIS DARI FRAKSI AKTIF
ETIL ASETAT HERBA CIPLUKAN (*Physalis angulata* L.) DENGAN
MENGUNAKAN MENCIT (*Mus musculus*) MODEL
HIPERKOLESTEROLEMIA**

SKRIPSI

**Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**



**ANDRIAWAN
N111 06 648**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012**

**UJI EFEK ANTI-ATEROSKLEROSIS DARI
FRAKSI AKTIF ETIL ASETAT HERBA
CIPLUKAN (*Physalis angulata* L.)
DENGAN MENGGUNAKAN MENCIT (*Mus
musculus*) MODEL
HIPERKOLESTEROLEMIA**

**ANDRIAWAN
N11106648**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012**

PERSETUJUAN

**UJI EFEK ANTI-ATEROSKLEROSIS DARI FRAKSI AKTIF
ETIL ASETAT HERBA CIPLUKAN (*Physalis angulata* L.)
DENGAN MENGGUNAKAN MENCIT (*Mus musculus*)
MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA**



**ANDRIAWAN
N111 06 648**

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pemimbing Pertama,

**Prof.Dr.rer.nat. Hj. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002**

**Dr. Mufidah, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19730309 199903 2 002**

Desember 2012

Pada ta'

HALAMAN PENGESAHAN

**UJI EFEK ANTI-ATEROSKLEROSIS DARI FRAKSI AKTIF
ETIL ASETAT HERBA CIPLUKAN (*Physalis angulata* L.)
DENGAN MENGGUNAKAN MENCIT (*Mus musculus*)
MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA**

**ANDRIAWAN
N111 06 648**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi



**Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal 2012**

Panitia Penguji Skripsi :

1. Ketua : Drs. Kus Haryono, MS., Apt.
2. Sekretaris : Dr. Hj. Sartini, M.Si., Apt.
3. Anggota : Subehan, S.Si., M.Pharm.Sc., PhD.,
Apt
4. Ex. Officio : Prof.Dr.rer.nat.Hj.Marianti
A.Manggau, Apt
5. Ex. Officio : Dr.Mufidah, S.Si., M.Si., Apt.

**Mengetahui,
Dekan Fakultas
Farmasi
Universitas
Hasanuddin**

**Prof. Dr. Elly
Wahyudin, DEA, Apt.
NIP. 19560114 198601
2 001**

PERNYATAAN

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

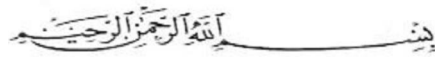
Apabila di kemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh, batal demi hukum.

Makassar,
Desember 2012

Penyusu
n,

ANDRIAWAN

UCAPAN TERIMA KASIH



Segala puji bagi Allah *'azza wa jalla* dengan sebaik-baik pujian, puji yang tidak bisa diungkapkan dengan kata. Bagi-Mu puji atas iman dan islam yang Engkau anugerahkan. Maha mulia Engkau, Maha suci nama-nama-Mu. Shalawat dan salam semoga tetap dilimpahkan kepada Muhammad SAW dan keluarganya, dan para sahabatnya.

Dalam penyusunan skripsi ini, banyak kendala yang penulis hadapi. Namun berkat dorongan dan bantuan moril dari berbagai pihak, maka akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis

menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Ayahanda dan ibunda tercinta (H.Machmud (alm) dan Hj.St.Halijah), penulis haturkan terima kasih atas segala pengorbanan, kasih sayang, dan ketulusan hati dalam mendoakan penulis sehingga bisa menyelesaikan kuliah sampai saat ini.
2. Prof. Dr.rer.nat. Hj. Marianti A. Manggau, Apt., sebagai pemimbing utama dan Dr. Mufidah S.Si., M.Si., Apt., sebagai pemimbing pertama yang telah meluangkan waktu dalam memberi petunjuk, nasehat, motivasi membangun, pelajaran berharga, menyumbangkan pikiran dan tenaga dalam membimbing mulai saat perencanaan penelitian sampai selesainya penulisan skripsi ini.
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt., Pembantu Dekan I Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt., Pembantu Dekan II Prof. Dr.rer.nat. Hj. Marianti A. Manggau, Apt., dan Pembantu Dekan III Drs. Abd. Muzakkir Rewa, M.Si., Apt.
4. Drs. Abd. Muzakkir Rewa, M.Si., Apt., sebagai Penasehat Akademik yang telah meluangkan waktu dan memberi petunjuk serta nasehat dalam menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Seluruh dosen dan staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

6. Tidak lupa pula ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada staf Pegawai Balai Besar Laboratorium Veteriner Maros yang telah membantu proses penelitian, terkhusus kepada drh. Sri Wahyuni.
7. Saudara penulis (Andriani, ST) terima kasih atas dukungannya dan kasih sayang selama ini. Semoga kita senantiasa menjadi anak yang sholeh, memberikan yang terbaik untuk orang tua kita.
8. Kakak-kakak di Laboratorium biofarmasi (Habibie S.Si., Apt., M. Akbar Bahar S.Si., Apt., Ismail S.Si., Apt., Sukanto S. Mamada S.Si., Apt., Andi Arjuna, S.Si., Apt., Muh. Nur Amir, S.Si., Apt., Syamsiah), terima kasih atas dukungan, motivasi dan bantuannya selama ini. Semoga kebaikan kalian bernilai ibadah di sisi Allah *'azza wa jalla*.
9. Lukman Muslimin, S.Si., Apt., terima kasih atas dukungan, motivasi, dan arahnya. Semoga Allah *'azza wa jalla* senantiasa membalas-Nya dengan kebaikan.
10. Teman-teman angkatan 06 (ekstrak), terima kasih atas dukungannya Selama ini. Canda tawa, susah senang kita lalui sama-sama. Maafkan atas segala khilaf selama ini. Semoga Allah *'azza wa jalla* memberikan yang terbaik dan senantiasa memudahkan urusan-urusan kalian.
11. Wa Ode Syariah, S.Si., Apt., Resky Syamsu, S.Si., Apt., Fitri Ariani, S.Si., Apt., Novanita Cisillia. L., S.Si., Apt., Wiro Ratupanrita, S.Si., Akbar Awaluddin, S.Si., Mirnawati Salampe, S.Si., Apt., terima kasih atas semua

pengertian, bantuan dan dukungannya selama ini.

Semoga persahabatan kita akan terjalin selamanya.

12. Kepada Pihak yang tidak sempat disebut namanya, penulis mohon maaf dan semoga Allah S.W.T membalas semua kebaikan kalian selama ini.

Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Namun kiranya karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Semoga apa yang telah dilakukan bernilai ibadah di sisi Allah dan kita senantiasa mendapatnya ridhaNya. Amin.

Makassar,
Desember 2012

Andriawan

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian anti-aterosklerosis dengan menggunakan mencit (*Mus musculus*) sebagai model hiperkolesterolemia dari fraksi aktif etil asetat herba ciplukan (*Physalis angulata* L.). Penelitian ini bertujuan menguji efek anti-aterosklerosis dari fraksi aktif ekstrak etil asetat herba *P. angulata*. Pada penelitian ini herba ciplukan (*Physalis angulata* L.) diekstraksi menggunakan metanol dengan metode maserasi. Ekstrak metanol yang diperoleh dipartisi pelarut etil asetat. Pemberian fraksi aktif bersamaan dengan kolesterol dan diet tinggi lemak. Penelitian ini menggunakan mencit sebanyak 30 ekor yang dibagi dalam 6 kelompok yaitu kelompok I sebagai kelompok sehat, kelompok II diberi NaCMC 1%, kelompok III diberi gemfibrozil[®] 2,925 mg/kgBB, kelompok IV, V dan VI diberi fraksi aktif dengan dosis 5, 10, dan 15 mg/ml. Pemberian sediaan uji dilakukan secara peroral. Hasil uji statistik Chi-Square menunjukkan ada hubungan bermakna antara derajat aterosklerosis dengan jenis perlakuan fraksi aktif etil asetat herba ciplukan terhadap penghambatan hiperplasia dan akumulasi lipid mencit (*Mus musculus*). Fraksi aktif herba ciplukan dengan dosis 15 mg/ml dapat menghambat hiperplasia dan penimbunan lemak pada mencit yang hiperkolesterolemia.

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Hasil histopatologi	30
2. Tabulasi hasil berdasarkan jumlah hewan dengan skoring aterosklerosis	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur umum dari lapisan pembuluh darah	6
2. Struktur dari kolesterol ester	7
3. Patogenesis aterosklerosis	14
4. Disfungsi endotel (lesi inisial) pada aterosklerosis	16
5. Pembentukan (<i>fatty streaks</i>) pada aterosklerosis	17
6. Pembentukan lesi lanjut pada aterosklerosis	19
7. Mikroskopik (20x) aorta mencit (sehat)	43

8. Mikroskopik (20x) aorta mencit (kontrol negatif)
43
9. Mikroskopik (20x) aorta mencit (kontrol positif)
44
10. Mikroskopik (20x) aorta mencit (fraksi 5mg/ml)
44
11. Mikroskopik (20x) aorta mencit (fraksi 10mg/ml)
45
12. Mikroskopik (20x) aorta mencit (fraksi 15mg/ml)
45
13. Foto alat mikrotom knife (*sakura*)
50
14. Foto alat processing jaringan
51
15. Foto alat embedding
51
16. Foto alat floating bath
52
17. Foto alat dishwarmer
52
18. Foto alat mikroskop Nikon PFX
53
19. Foto tumbuhan ciplukan (*Physalis angulata* L.)
53

BAB I

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler (PKV) merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Data yang diperoleh dari *American Heart Association* (AHA) menunjukkan bahwa penderita PKV memiliki satu hingga tiga jenis tipe PKV. Insiden mortalitas menunjukkan angka sebesar 35,3 % (864.480 orang dari 2.448.017 orang yang meninggal) pada tahun 2005 atau satu dari 2,8 kematian di Amerika (1). Di Indonesia, prevalensi PKV meningkat sangat pesat. Pada tahun 2002, data yang diperoleh dari WHO di dalam *Mortality Country Fact Sheet* menunjukkan bahwa penyakit jantung iskemik menempati urutan pertama 10 besar penyebab kematian di Indonesia sebesar 14% (2). Prevalensi penyakit jantung di Indonesia menunjukkan angka sebesar 7,2% (3). Salah satu penyebab utamanya adalah aterosklerosis (3,4).

Salah satu penyebab aterosklerosis adalah oksidasi LDL. Semakin tinggi konsentrasi LDL dalam darah semakin tinggi kemungkinan akan mengalami modifikasi, seperti LDL yang teroksidasi (ox-LDL) atau glycated LDL (gly-LDL) (5). Oksidasi LDL akan menyebabkan migrasi makrofag, proliferasi

dari sel otot polos (6). Oksidasi LDL juga menyebabkan terganggunya fungsi endotel untuk memproduksi endotelin dan nitrit oksida sebagai vasodilator (7,9,10) serta dapat menyebabkan agregasi trombosit (8-10). Antioksidan diduga mempunyai peranan untuk menghambat oksidasi LDL sehingga penghambatan oksidasi LDL penting untuk mencegah aterosklerosis pembuluh darah.

Salah satu tanaman yang mempunyai efek antioksidan yakni herba ciplukan (*Physalis angulata* L.). Herba *P. angulata* adalah tanaman yang mengandung senyawa-senyawa kimia antara lain senyawa antioksidan polifenol, flavonoid, asam klorogenat, fisalin, dan asam malat (11,12). Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa herba *P. angulata* dapat menangkap radikal bebas DPPH (1,1-diphenil-2-picril-hidrasyl) dengan nilai IC_{50} sebesar 10 μ g (13,14). Ekstrak etil asetat herba *P. angulata* memiliki daya penghambatan radikal bebas nitrit oksida (NO^{\cdot}) dengan IC_{50} sebesar 232,26 bpj (15) serta ekstrak tidak larut etil asetat herba *P. angulata* memiliki daya IC_{50} sebesar 445,78 bpj (16). Penelitian lanjutan diperoleh fraksi aktif ekstrak etil asetat herba *P. angulata* yang memiliki aktivitas penghambatan radikal bebas (NO^{\cdot}) yang lebih tinggi di bandingkan dengan fraksi lainnya yang ditunjukkan dengan IC_{50} sebesar 119,23 bpj (17). Selain itu ekstrak etanol, larut etil asetat, serta tidak larut etil asetat dari herba *P. angulata* dilaporkan dapat menghambat pembentukan ox-LDL (18). Karena telah di uji memiliki efek antioksidan maka diduga

herba *P. angulata* berefek anti-aterosklerosis di mana aterosklerosis dapat terjadi jika LDL mengalami oksidasi.

Tujuan penelitian adalah menguji efek anti-aterosklerosis dari fraksi aktif ekstrak etil asetat herba *P. angulata* dengan berdasarkan pada hasil pemeriksaan histopatologi yaitu berupa hiperplasia dan akumulasi lipid yang terjadi pada aorta mencit (*Mus musculus*) yang dibuat dalam model hiperkolesterolemia. Penelitian ini adalah studi eksperimental dengan menggunakan mencit sebagai hewan uji.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Uraian Tumbuhan

II.1.1 Taksonomi Tumbuhan (19, 21)

Regnum	: Plantae
Divisio	: Spermathophyta
Subdivisio	: Angiospermae
Class	: Dicotyledoneae
Subclass	: Sympetalae
Ordo	: Solanales
Familia	: Solanaceae
Genus	: Physalis
Species	: <i>Physalis angulata</i> Linn.

II.1.2 Morfologi Tumbuhan (12, 20)

Tumbuhan ini umumnya merupakan tumbuhan tropis Amerika, dimana tumbuhan ini dapat ditemukan di sekitar tanah kosong ataupun di sepanjang jalan dan dapat tumbuh hingga 1 m.

Ciplukan (*Physalis angulata* L.) merupakan tera yang tumbuh semusim, memiliki akar, batang, daun, bunga, buah dan biji. Tanaman ciplukan (*Physalis angulata* L.) ini memiliki dua forma, yaitu forma yang berbatang hijau, dengan tangkai daun hijau, tulang daun utama agak lembayung, dan relatif tidak berambut, serta forma yang berbatang lembayung, dengan pucuk batang dan tangkai daun lembayung, berambut pendek putih.

II.1.3 Kandungan Kimia (12, 19, 22)

Kandungan kimianya adalah asam klorogenat, asam sitrat, physalin, asam malat, alkaloid, tannin, kriptoxantin, vitamin C, asam elaidat, fisalin sterol atau terpen, myricetin,

ixocarpanolide, phygrine, vamonolide, withaminimin, withangulatin A, withanolide D, withanolide T dan withaphysanolide.

II.1.4 Kegunaan Tumbuhan (19, 23)

Penyakit influenza, demam, sakit tenggorokan, batuk, bronchitis, gondok, Orkitis (inflamasi kantung testis), diuretik, diabetes, hepatitis, asma, malaria, reumatik, penyakit kulit / dermatitis dan ginjal.

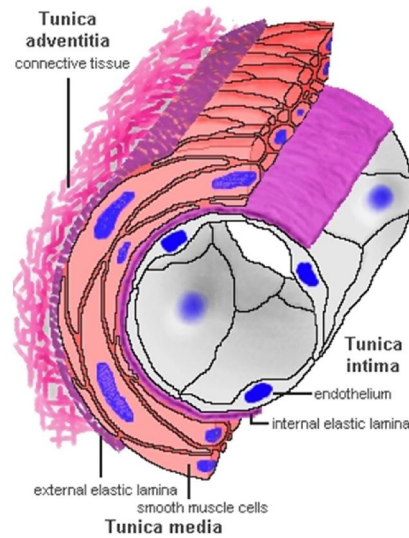
II.2. Anatomi Pembuluh darah (24,26,27)

Pembuluh darah pada sistem kardiovaskuler untuk lebih mudahnya diklasifikasikan menjadi arteri (bersifat elastis dan memiliki otot), pembuluh beresistensi (arteri kecil dan arteriol), kapiler, venula dan vena.

II.3. Lapisan Pembuluh Darah (24, 25, 26, 27)

Pada seluruh bagian sistem arteri, diketahui adanya tiga lapisan. Lapisan sebelah dalam, *intima*, tersusun sebagai satu lapisan endotelium dengan kerangka penyokong yang tipis dari jaringan ikat. Lapisan sebelah tengah, *media*, dipisahkan dari lapisan intima oleh lamina elastika interna. Lapisan media aorta terutama kaya dengan jaringan elastik, tetapi pada arteri berukuran sedang, seperti arteri koronaria, yang menonjol adalah otot polosnya. Lapisan sebelah luar, *adventisia*, merupakan jaringan ikat fibrosa. Pembuluh darah kecil vasa vasorum, masuk dari adventisia dan memasok lapisan media.

Lapisan intima dan bagian media yang berdekatan langsung mendapat makanan melalui difusi langsung dari lumen pembuluh darah.



Gambar 1. Struktur umum lapisan pembuluh darah (Sumber : Blue Histology – Vascular System. School of Anatomy and Human Biology , The University of Western Australia.)

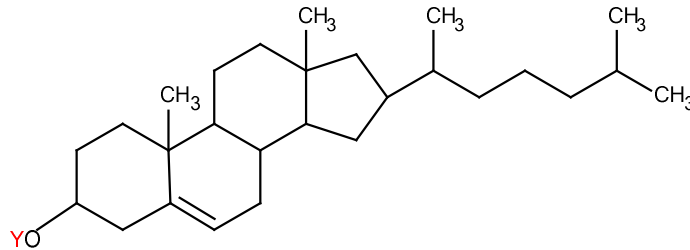
dari

II.4. Uraian Umum Kolesterol

II.4.1 Kolesterol (29)

Kolesterol, terdapat pada makanan semua orang, dan dapat di absorpsi lambat dari saluran pencernaan ke saluran limfa. Kolesterol sangat mudah larut dalam lemak namun sukar larut dalam air. Kolesterol secara spesifik mampu membentuk ester dengan asam lemak. Tentu saja, sekitar 70

% kolesterol dalam lipoprotein plasma dalam bentuk kolesterol ester.



Kolesterol (Y = H)

Kolesterol Ester (Y = R-COO-)

Gambar 2. Struktur dari kolesterol dan kolesterol ester (Sumber : R. Roy Baker & Robert K. Murray, MD. *PDQ Biochemistry*. Toronto. Ontario : BC Decker Inc; 2001. hal 59. Available as PDF file.)

II.4.2 Jenis Lipoprotein (29)

Di samping kilomikron, yang merupakan lipoprotein yang sangat be-sar, terdapat 4 tipe utama dari lipoprotein, diklasifikasikan berdasarkan kela-rutannya yang diukur dalam ultrasentrifuge : (1) *Very Low Density Lipo-protein*, yang mengandung trigliserida konsentrasi tinggi dan kolesterol dan fosfolipid konsentrasi sedang; (2) *Intermediate Density Lipoprotein*, yang merupakan lipoprotein berdensitas sangat rendah dari bagian trigliserida yang telah dihilangkan, sehingga konsentrasi kolesterol dan fosfolipid me-ningkat; (3) *Low Density Lipoprotein* yang berasal dari IDL oleh penghilangan hampir semua dari trigliserida, meninggalkan kolesterol dalam konsentrasi tinggi dan fosfolipid dengan konsentrasi cukup tinggi; (4) *High Density Lipo-protein* yang mengandung protein dengan konsentrasi tinggi (sekitar 50 %)

namun memiliki kolesterol dan fosfolipid dengan konsentrasi terkecil.

II.4.3 Pengangkutan Kolesterol (31)

Lipid dalam darah diangkut dengan dua cara yaitu :

1. Jalur eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas sebagai kilomikron. Kilomikron ini akan diangkut dalam saluran limfe lalu ke dalam darah via duktus torasikus. Di dalam jaringan lemak, trigliserid dalam kilomikron mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan sel endotel. Akibat hidrolisis ini maka akan terbentuk asam lemak bebas akan menembus endotel dan masuk ke dalam jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali (cadangan) atau dioksidasi (energi). Sedangkan kilomikron remnant akan dibersihkan oleh hati dari sirkulasi dengan mekanisme endositosis oleh lisosom.

2. Jalur endogen

Trigliserid dan kolesterol yang disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL kaya trigliserid dan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi partikel lipoprotein yang lebih yaitu IDL dan LDL. LDL mengalami katabolisme sehingga kadar kolesterol

plasma meningkat. Peningkatan kadar kolesterol plasma sebagian disalurkan ke dalam makrofag yang akan membentuk sel busa (*foam cell*) yang berperan menjadi aterosklerosis.

II.5. Hiperlipidemia dan aterosklerosis

II.5.1 Hiperlipidemia (32,33)

Hiperlipidemia adalah penyebab utama dari aterosklerosis dan kondisi aterosklerosis terkait, seperti penyakit jantung koroner (PJK), penyakit serebrovaskular iskemik, dan penyakit pembuluh darah perifer.

Hiperlipidemia (peningkatan kadar trigliserida atau kolesterol) dan mengurangi tingkat HDL terjadi sebagai akibat dari beberapa faktor yang saling terkait yang mempengaruhi konsentrasi dari berbagai lipoprotein plasma. Faktor-faktor ini mungkin gaya hidup atau perilaku (misalnya, diet atau olahraga), genetik (misalnya, mutasi pada gen yang mengatur kadar lipoprotein), atau metabolisme (misalnya, diabetes mellitus atau kondisi lain yang mempengaruhi metabolisme lipoprotein plasma).

Kadar kolesterol serum yang lebih tinggi dari 265 mg/dl (6,85 mmol/L) pada orang yang berusia 35-40 tahun meningkatkan resiko penyakit jantung koroner hingga lima kali lipat bila dibandingkan dengan nilai < 220 mg/dl (5,7 mmol/L). sekitar 70% dari kolesterol ini akan ditranspor dalam bentuk lipoprotein berdensitas rendah (LDL) dan pembentukan

aterosklerosis berhubungan erat dengan peningkatan kadar LDL.

II.5.2 Aterosklerosis (5, 24, 34)

Aterosklerosis adalah suatu penyakit progresif yang ditandai dengan adanya akumulasi lipid dan diikuti oleh pembentukan jaringan ikat pada dinding pembuluh arteri. Felix Marchand adalah orang pertama yang memperkenalkan istilah aterosklerosis pada tahun 1904, dan menunjukkan bahwa aterosklerosis yang bertanggung jawab terhadap semua proses penyumbatan di arteri. Pada tahun 1908, A.I. Ignatowski di Rusia melaporkan ada kaitan antara makanan kaya kolesterol dengan kejadian aterosklerosis.

Aterosklerosis dimulai saat masa kanak-kanak dengan akumulasi lipid yang terlokalisasi dalam intima arteri, yang disebut *fatty streak* (garis-garis lemak). Sampai dengan usia paruh baya beberapa *fatty streak* ini berkembang menjadi plak aterosklerotik, lesi fokal di mana dinding arteri jelas abnormal.

Patogenesis Aterosklerosis

Resiko perkembangan aterosklerosis sebagian ditentukan secara genetik. Insidensi dari konsekuensi klinis aterosklerosis seperti penyakit jantung iskemik meningkat seiring usia, terutama setelah usia 40 tahun. Aterosklerosis jauh lebih umum terjadi pada pria dibandingkan wanita. Perbedaan ini kemungkinan karena efek protektif dari

estrogen, dan secara progresif menghilang setelah menopause.

Hipotesis mengenai patogenesis aterosklerosis yang paling banyak diterima untuk adalah bahwa aterosklerosis diinisiasi oleh cedera atau disfungsi endotel. Seluruh sistem sirkulasi tubuh dilapisi oleh selapis sel endotel yang berkesinambungan, yang dikenal sebagai endotelium vaskuler (vascular endothelium). Pada aorta dan cabang-cabang utamanya seperti arteri koroner, jaringan transparan ini bersamaan dengan sejumlah jaringan matriks ekstraselluler akan membentuk bagian vaskuler yang disebut sebagai tunika intima. Plak cenderung terbentuk pada area yang memiliki berbagai stres regangan hemodinamik (misalnya di tempat percabangan arteri atau bifurkasi).

Endotel terutama rentan terhadap kerusakan pada lokasi tersebut, seperti yang dibuktikan dengan peningkatan pergantian (turnover) sel endotel dan permeabilitas. Disfungsi endotel memacu adhesi monosit, sel darah putih yang tertimbun di bawah lapisan monolayer endotel, dan menjadi makrofag. Makrofag dalam keadaan normal berperan penting selama inflamasi, merupakan respons tubuh terhadap cedera dan infeksi. Makrofag melakukan peran tersebut dengan bekerja sebagai sel pengangkut (*scavenger cells*) untuk mengangkut sel mati dan benda asing, dan juga melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan untuk memacu penyembuhan. Namun demikian, seperti yang dijelaskan di atas, makrofag

dalam dinding arteri dapat teraktivasi secara abnormal, menyebabkan suatu tipe reaksi inflamasi lambat, yang akhirnya menghasilkan plak lanjut dan berbahaya secara klinis.

LDL Teroksidasi, Makrofag, dan Aterogenesis

Lipoprotein mentranspor kolesterol dan lipid lain dalam aliran darah. Peningkatan kadar satu jenis lipoprotein, lipoprotein berdensitas rendah (LDL), berhubungan dengan aterosklerosis. LDL murni tidak bersifat aterogenik. Namun demikian, modifikasi oksidatif LDL oleh oksidan yang berasal dari makrofag dan sel endotel serta sel otot polos dapat menyebabkan pembentukan LDL teroksidasi yang sangat aterogenik dalam dinding vaskular.

LDL teroksidasi diduga dapat memacu aterogenesis melalui beberapa mekanisme (gambar 3). LDL teroksidasi bersifat kemotaktik (menarik) terhadap monosit dalam sirkulasi, dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi sel endotel yang menjadi tempat perlekatan monosit. Selanjutnya monosit berpenetrasi ke lapisan monolayer endotel, menumpuk di bawahnya, dan mengalami maturasi menjadi makrofag. Ambilan selular terhadap LDL murni normalnya sangat teratur. Namun demikian, sel-sel tertentu termasuk makrofag, tidak mampu untuk mengontrol ambilan LDL teroksidasi, yang terjadi melalui reseptor pengangkut (*scavenger receptor*). Begitu berada di dalam dinding vaskuler,

makrofag selanjutnya mengakumulasi sejumlah besar LDL teroksidasi, yang akhirnya menjadi sel busa berisi kolesterol yang membentuk *fatty streak*.

Seperti yang ditunjukkan pada (gambar 3), stimulasi

makrofag dan sel-sel endotel oleh LDL teroksidasi

menyebabkan sel-sel ini melepaskan sitokin. Limfosit T juga

dapat memasuki dinding vaskular dan melepaskan sitokin.

Sitokin tambahan juga dilepaskan oleh trombosit yang

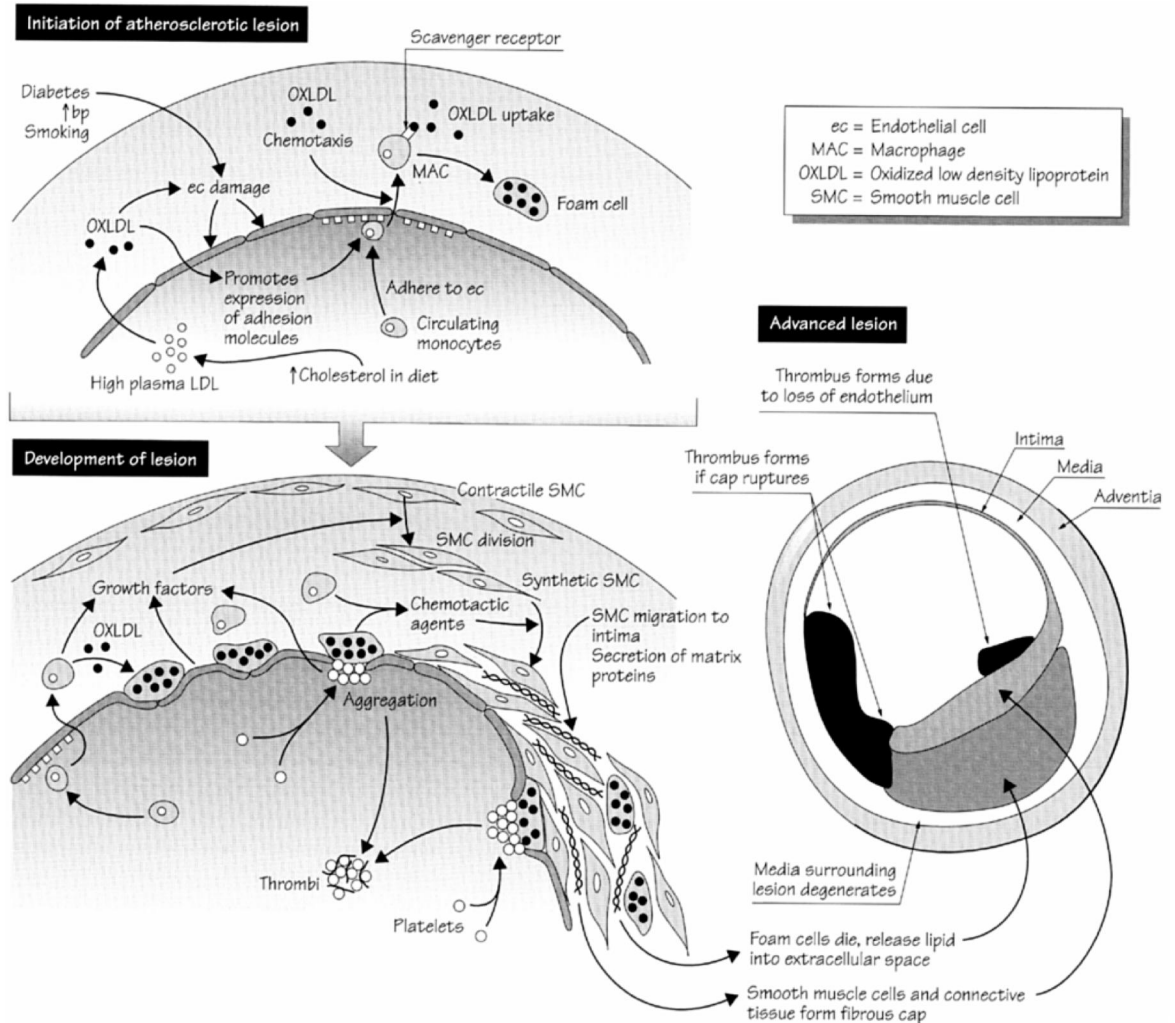
beragregasi pada endotel pada lokasi di mana trombosit

dirusak oleh LDL teroksidasi dan substansi toksik lainnya yang

dilepaskan oleh sel-sel busa (*foam cells*). Sitokin bekerja pada

sel-sel otot polos vaskular pada media, kemudian sitokin

bermigrasi ke dalam intima, berproliferasi, dan menyekresi sejumlah kolagen dan protein jaringan ikat lain secara abnormal. Seiring dengan waktu, akumulasi sel otot polos dan jaringan ikat pada intima membentuk selubung fibrosa pada



bagian dalam dinding arteri. Bagian bawah Selubung ini, pembentukan dan perburukan sel busa (*foam cells*) yang terus terjadi akan membentuk lapisan lipid ekstraseluler (terutama kolesterol ester dan kolesterol ester) dan debris seluler. Sel-sel busa yang tetap aktif seringkali terlokalisasi pada tepi atau bahu lesi. Di bawah lipid, lapisan medial sel otot polos melemah dan mengalami atrofi.

Gambar 3. Patogenesis Aterosklerosis (Sumber : Philip. I, Aaronson & Jeremy P.T. Ward. *The Cardiovascular System at a Glance*. United Kingdom. Blackwell Publishing Ltd; 2007. pp 72. Available as PDF file)

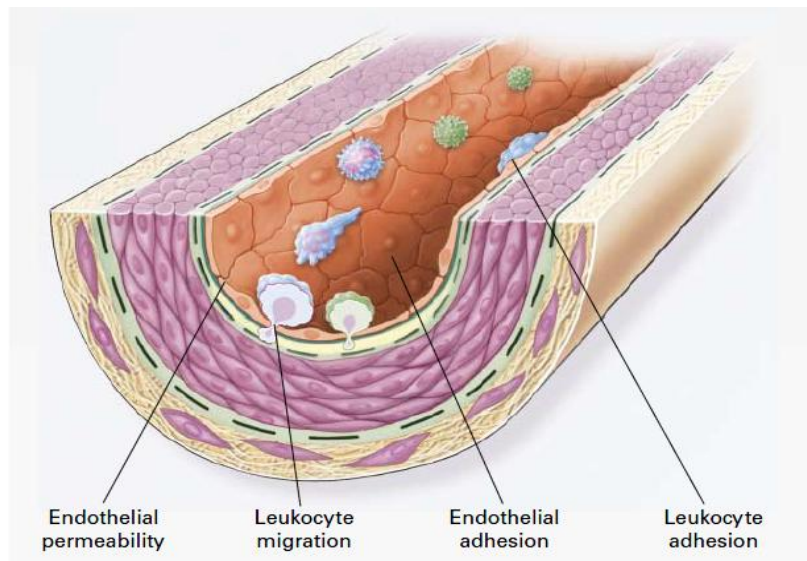
Berbagai Tipe Lesi Aterosklerotik

Lesi aterosklerotik, terutama terjadi pada arteri elastis berukuran sedang dan besar serta arteri muskularis, dapat menimbulkan iskemi jantung, otak atau ekstremitas yang menyebabkan terjadinya infark. Lesi aterosklerotik bisa terjadi sepanjang kehidupan manusia, bahkan Napoli (1997) berpendapat bahwa pembentukan *fatty streak* sudah terjadi selama masa pertumbuhan janin.

The American Heart Association Committee on Vascular Lesions menentukan klasifikasi baru perkembangan lesi aterosklerotik menjadi 6 (enam) fase. Sistem klasifikasi ini mengaitkan fase klinik evolusi plak dengan tipe lesi yang tampak secara patologis.

1. Lesi aterosklerotik tipe I

Lesi aterosklerotik tipe I (lesi inisial) memperlihatkan perubahan paling dini yang pertama kali bisa terdeteksi secara mikroskopik dan kimiawi. Secara seluler di tandai dengan penambahan sejumlah sel busa di tunika intima arteri dan penebalan adaptif tunika intima, terutama di bagian yang mudah terkena.



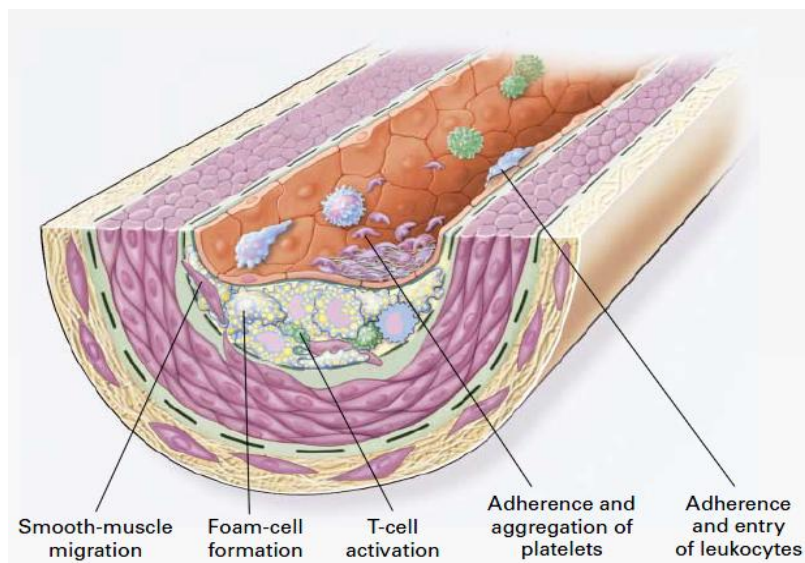
Gambar 4. Disfungsi endotel (lesi inisial) pada aterosklerosis (Sumber : Ross, R. *Atherosclerosis – an Inflammatory Diseases*. N Engl. J Med. 1999. 340. pp. 117)

2. Lesi aterosklerotik tipe II

Lesi tipe II (garis lemak), merupakan lesi yang pertama kali bisa dilihat dengan mata telanjang, berupa garis-garis, bercak atau bintik berwarna kuning di permukaan intima arteri. Namun, gambaran mikroskopis yang memperlihatkan bahwa lesi aterosklerotik dikategorikan dalam lesi tipe II, tidak semuanya menampakkan adanya garis lemak, sehingga penentuan lesi tipe II adalah dengan melihat komposisi mikroskopiknya. Gambaran mikroskopis lesi aterosklerotik tepi

II terdiri dari atas; sel busa berlapis, miosit berisi butiran lemak, sejumlah besar makrofag tanpa butiran lemak, sel limfosit T dan sel mast di tunika intima, disertai butiran heterogen lipid ekstrasel.

Garis lemak mulanya terdiri atas makrofag, monosit dan limfosit T yang mengandung lipid (sel busa). Selanjutnya, sel-sel tersebut bergabung dengan sejumlah miosit. Tahapan pembentukan garis lemak (Gambar 5) meliputi : 1) migrasi miosit yang distimulasi oleh PDGF, FGF 2 dan TGF- β , 2) aktivasi sel T yang diperantarai oleh LDL-ox, MCSF, TNF- α , IL-1, 4) adherensi dan agregasi platelet yang dirangsang oleh integrin, P-selektin, fibrin, tromboksan A2, faktor jaringan dan faktor lain yang bertanggung jawab terhadap adherensi dan migrasi leukosit.



Gambar 5. Pembentukan garis lemak (fatty streaks) pada aterosklerosis (Sumber : Ross, R. *Atherosclerosis – an Inflammatory Diseases*. N Engl. J Med. 1999. 340. pp.118)

3. Lesi aterosklerotik tipe III

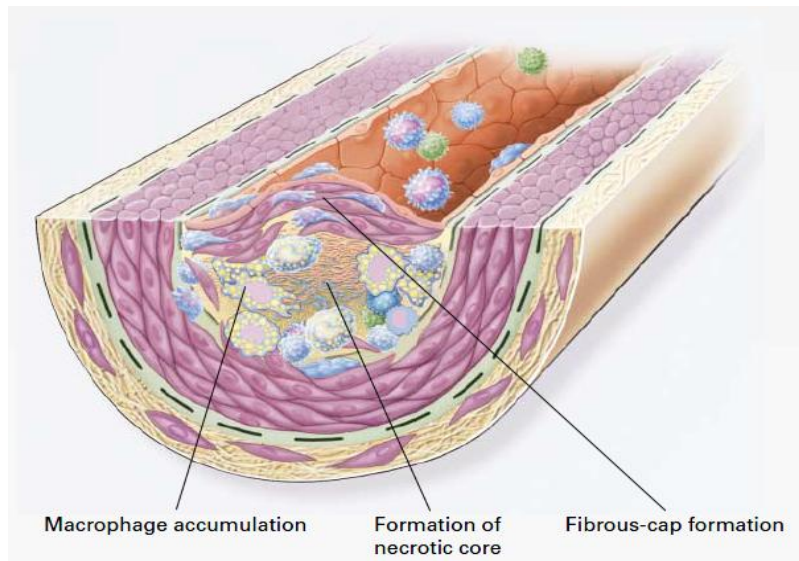
Lesi tipe III (intermedia, transisional, preateroma) merupakan jembatan morfologis dan kimiawi antara lesi tipe II dan lesi tipe lanjut (tipe IV). Gambaran histopatologinya khas, ditandai timbunan butiran dan partikel lipid ekstrasel yang identik dengan lesi tipe II, disekitar lapisan miosit di era tertentu yang mengalami penebalan adaptif tunika intima. Timbunan lipid yang lebih banyak dan tebal terletak tepat di bawah lapisan makrofag dan sel busa, menggantikan matriks dan serabut proteoglikan intrasel, serta mendorong dan memisahkan miosit.

4. Lesi aterosklerotik tipe lanjut (IV, V dan VI)

Lesi lanjut yang terbagi menjadi tipe IV, V dan VI, di definisikan sebagai akumulasi lipid ekstrasel massif yang berkaitan dengan disorganisasi dan penebalan intima,

deformatis dinding arteri dan sering disertai komplikasi berupa fisura, hematoma dan thrombosis. 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 terjadinya aterosklerosis.

Saat proses pembentukan lesi lanjut (Gambar 6), lesi cenderung membentuk sumbat fibrosa yang memisahkan lesi dengan lumen arteri, yang merupakan proses penyembuhan atau respon fibrosis terhadap jejas. Sumbat fibrosa menutupi campuran leukosit, lipid dan debris yang membentuk inti nekrotik. Pinggiran lesi meluas akibat adesi dan masuknya leukosit yang terus berlangsung, disebabkan oleh faktor penyebab yang sama seperti (Gambar 4 dan 5). Faktor utama yang berhubungan dengan akumulasi makrofag meliputi MCSF, MCP-1 dan LDL-ox. Inti nekrotik merupakan akibat terjadinya apoptosis dan nekrosis, peningkatan aktivitas proteolitik dan akumulasi lipid. Sumbat fibrosa terbentuk akibat meningkatnya aktivitas PDGF, TGF- β , IL-1, TNF- α , dan osteopontin, serta degradasi jaringan ikat.



Gambar 6. Pembentukan lesi lanjut pada aterosklerosis (Sumber : Ross, R. *Atherosclerosis – an Inflammatory Diseases*. N Engl. J Med. 1999. 340. pp. 119)

II.6. Obat-obat yang menurunkan kadar lipoprotein serum (35)

Obat-obat antihiperlipidemia ditujukan untuk masalah kenaikan lipid serum (pada hiperlipidemia primer atau sekunder) dengan strategi; beberapa obat ini menurunkan produksi lipoprotein karier kolesterol dan triasilgliserol, sedangkan lainnya meningkatkan pemecahan lipoprotein. Ada

pula obat yang langsung meningkatkan bersihan kolesterol dari tubuh. Obat-obat dapat digunakan tunggal atau kombinasi, tetapi harus disertai kadar lipid dalam diet yang rendah, terutama kolesterol dan lemak jenuh dan nilai kalori diet dimonitor dengan ketat.

1. Niasin (asam nikotinat)

Niasin merendahkan kadar plasma kolesterol dan triasilgliserol. Karena itu, obat ini berguna pada pengobatan hiperlipoproteinemia tipe IIb (hiperlipidemia kombinasi familial) dan IV (hipertrigliseridemia famili-al), dengan VLDL dan LDL naik. Niasin juga digunakan untuk pengobatan hiperkolesterolemia lain yang berat, sering dengan kombinasi anti-hiperlipidemia lain. Selain itu, obat ini merupakan obat antihiperlipidemia paling poten untuk meningkatkan kadar HDL plasma.

2. Fibrat-fibrat dan gemfibrozil

Fibrat digunakan dalam pengobatan hipertrigliseridemia, menyebabkan penurunan yang signifikan pada kadar triasilgliesrol plasma. Klofibrat dan gemfibrozil amat berguna dalam mengobati hiperlipidemia tipe III (disbetalipoproteinemia), dengan penumpukan partikel lipoprotein densitas sedang (IDL). Pasien dengan hipertrigliseridemia yang tidak responsif dengan diet atau obat lain dapat mengambil manfaat dari obat-obat ini.

3. Resin

Resin yang mengikat asam empedu (sering dikombinasi dengan diet atau niasin) adalah obat-obat pilihan dalam mengobati hiperlipidemia tipe IIa dan IIb. Kolestiramin juga dapat meringankan pruritus akibat akumulasi asam empedu pada pasien dengan obstruksi biliar.

4. Probukol

Probukol berguna dalam mengobati hiperkolesterolemia tipe IIa dan IIb, meskipun kurang dari resin yang mengikat asam empedu. Karena resiko kadar HDL yang rendah dan LDL yang meningkat memberikan resiko aterosklerosis yang sama, maka obat ini baru digunakan jika antihiperlipidemia lain tidak efektif.

5. Inhibitor HMG-CoA reduktase

Inhibitor HMG-CoA reduktase bekerja dengan cara :

- a. Inhibisi HMG-CoA reduktase: obat-obat ini adalah analog 3-hidroksi-3-metilglutarat, suatu prekursor kolesterol. Lovastatin dan simvastatin adalah lakton yang dihidrolisis menjadi obat aktif. Pravastatin dan fluvastatin aktif dengan cara demikian. Karena afinitasnya yang kuat terhadap enzim, semua efektif berpacu menghambat HMG-CoA reduktase, tahapan terbatas dalam sintesis kolesterol. Dengan menghambat sintesis kolesterol de novo, obat akan menghabiskan simpanan kolesterol intraseluler.