

RESEARCH STUDY

Versi Bahasa

OPEN ACCESS

Kadar Apo-B dan Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis Tikus Hiperkolesterolemia dengan Perlakuan Buah Jambu Biji Merah

Apo-B Levels and Abdominal Aortic Wall Thickness in Hypercholesterolemic Rats Treated with Red Guava Fruit

Sugeng Maryanto*¹, Dian Oktianti²¹Program Studi Gizi, Universitas Ngudi Waluyo, Semarang, Indonesia²Program Studi Farmasi, Universitas Ngudi Waluyo, Semarang, Indonesia**INFO ARTIKEL**

Received: 26-03-2022

Accepted: 06-09-2022

Published online: 03-03-2023

***Koresponden:**

Sugeng Maryanto

sugengmaryanto99@gmail.com

DOI:

10.20473/amnt.v7i1.2023.112-119

Tersedia secara online:<https://e-journal.unair.ac.id/AMNT>**Kata Kunci:**

Apo-B, Dinding aorta abdominalis, Hiperkolesterolemia, Jambu biji merah

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit jantung koroner (PJK) sangat berkaitan dengan hiperkolesterolemia. Terkadang PJK terjadi pada orang dengan kolesterol normal, oleh karena itu diperlukan pemeriksaan faktor lain penyebab PJK, yaitu apolipoprotein B (apo-B). Aterosklerosis adalah petanda adanya PJK yang ditandai dengan penebalan dinding serta penyempitan pembuluh darah. Pengelolaan PJK dapat dilakukan secara non-farmakologis, yaitu dengan mengonsumsi makanan tinggi serat dan antioksidan, misalnya buah jambu biji merah.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian buah jambu biji merah terhadap kadar Apo-B dan ketebalan dinding aorta abdominalis tikus hiperkolesterolemia.

Metode: Penelitian ini dilakukan menggunakan rancangan *randomized pre-test post-test control group design* terhadap 50 ekor tikus Sprague Dawley jantan hiperkolesterolemia. Perlakuan utama menggunakan buah jambu biji merah sebagai kelompok perlakuan mengacu pada kebutuhan serat sejumlah 38 g/hari, dan simvastatin sebagai kelompok kontrol positif berdasarkan dosis manusia sebesar 10 mg/hari, konversi dosis manusia ke tikus menurut *Laurence-Bacarach* sebesar 0.018. Kelompok kontrol negatif adalah tikus hiperkolesterolemia. Tikus diberi pakan menggunakan standar AIN93. Pengukuran kadar apo-B menggunakan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For apoB Rattus norvegicus, catalog No. E92003Ra, produced by Usn Life Science Inc.* Aorta diambil setelah melalui anestesi total dan *thoracotomy*. Selanjutnya aorta diproses untuk pembuatan preparat histologi dengan pewarnaan hematoxylin-eosin (HE) untuk mengamati perubahan histopatologi. Pengamatan ketebalan dinding aorta menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400 X.

Hasil: Pemberian buah jambu biji merah dan simvastatin dapat menurunkan kadar apo-B masing-masing sebesar 6% dan 7%.

Kesimpulan: Pemberian buah jambu biji merah menunjukkan gambaran ketebalan dinding aorta abdominalis tikus hiperkolesterolemia yang setara dengan pemberian simvastatin.

PENDAHULUAN

Kesehatan kardiovaskular adalah kumpulan faktor risiko infark miokard dan stroke, fungsi fisiologis jantung, arteri, dan vena. Penyakit kardiovaskular atau *cardiovascular disease* (CVD) adalah dasar utama kematian secara global. Lebih dari 75% kematian diakibatkan oleh penyakit jantung, ini terjadi di negara miskin dan berkembang¹. Tiga puluh lima persen kematian di Indonesia disebabkan oleh CVD². Penyakit kardiovaskular meliputi 1) penyakit jantung koroner (PJK) yang ditunjukkan oleh angina pectoris atau infark miokard atau *myocardial infarction* (MI), 2) penyakit serebrovaskular yang ditunjukkan oleh serangan iskemik dan stroke, 3) tekanan darah tinggi, 4) penyakit arteri

perifer, dan 5) kematian oleh salah satu penyebab di atas³. Hipertensi, merokok, diabetes melitus, peningkatan kadar kolesterol, dan obesitas adalah enam penyebab kematian tertinggi secara global akibat PJK⁴ dan merupakan penyebab utama kematian (37%) di Indonesia, terutama di masyarakat miskin⁵, kasus tertinggi ada di Kalimantan Utara⁶.

Sebagian besar kasus stroke dan MI terkait dengan timbunan lemak di bagian dinding pembuluh darah yang memasok oksigen ke otak atau jantung. Biasanya, stroke dan MI disebabkan oleh kombinasi faktor risiko, seperti obesitas⁷; merokok⁸; alkohol; hipertensi⁹; diabetes¹⁰; dan hiperlipidemia¹¹. Penyebab utama penyakit jantung dan stroke adalah plak

kolesterol yang berkembang menjadi aterosklerosis¹². Untuk mengurangi risiko PJK, deteksi dini harus diterapkan untuk mengembangkan penatalaksanaan terbaik. Biasanya dilakukan dengan tes kolesterol, yaitu pengukuran kadar lemak dalam darah yang dapat menunjukkan risiko penyakit jantung. Orang dengan PJK memiliki kadar trigliserida, kolesterol total, dan kolesterol LDL yang lebih tinggi, tetapi kadar kolesterol HDL lebih rendah daripada orang normal¹³. Namun, banyak serangan jantung terjadi pada orang dengan kadar kolesterol normal. Risiko CVD secara ekspresif tinggi untuk orang dengan tingkat LDL-C ≥ 70 mg/d L yang diobati dengan statin¹⁴.

Penanda lain yang dapat digunakan untuk diagnosis dan prognosis beberapa penyakit adalah apolipoprotein. Apolipoprotein mengatur metabolisme lipoprotein dan penyerapannya dalam jaringan melalui kofaktor enzim, ligan reseptor, dan pembawa transfer lipid¹⁵. Ada banyak kelompok utama Apolipoprotein: Apo-A, Apo-B, dan Apo-C, Apo-D, Apo-E, Apo-H, dan Apo-J. Pengelompokan ini didasarkan pada karakteristik, fungsional, dan lokasi kromosom. Variasi pada lokus Apo-Aa berkorelasi dengan kerentanan PJK karena konsentrasi lipoprotein dan Lpa memiliki hubungan dengan genesis, progresi, dan komplikasi aterosklerosis dan trombotik¹⁶.

Apolipoprotein B (Apo-B) adalah apolipoprotein utama yang membawa kilomikron, lipoprotein densitas rendah (LDL), lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), lipoprotein densitas menengah (IDL), dan lipoprotein a. Apo-B tidak terdeteksi pada lipoprotein densitas tinggi (HDL), Apo-B juga merupakan penanda untuk deteksi dini kejadian PJK¹⁷. *Apolipoprotein-related Mortality Risk Study* (AMORIS) melaporkan bahwa sebagai penanda dini serangan jantung, Apo-B lebih baik dibandingkan kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida sehingga pemeriksaan Apo-B dapat menggantikan standar pemeriksaan profil lipid sebagai target dalam terapi untuk risiko PJK¹⁸.

Pemeriksaan lain terhadap risiko PJK adalah perkembangan aterosklerotik yang ditandai dengan penebalan pembuluh darah aorta perut akibat pembentukan sel busa dalam proses lesi mikroskopis yang terus menerus. Kondisi ini paling sering terjadi di tempat rawan lesi aterosklerotik, terutama di cabang arteri atau sekitarnya. Oleh karena itu interpretasi ketebalan dinding aorta dapat dilakukan dengan pemeriksaan jumlah kelompok sel busa yang terbentuk pada intima dan media¹⁹.

Risiko PJK dilakukan dengan penanggulangan hiperkolesterol baik secara farmakologis maupun non farmakologis. Secara farmakologis dilakukan dengan pemberian obat-obatan kimia yang bersifat normolipidemik. Obat standar yang biasa digunakan dalam pengobatan hiperkolesterolemia adalah dari golongan simvastatin. Simvastatin merupakan obat golongan statin yang memiliki aktivitas sebagai penghambat HMG-CoA reduktase. Prinsip kerja simvastatin adalah menghambat pembentukan mevalonat, yang pada tahap selanjutnya menghambat pembentukan lanosterol. Proses terakhir adalah penghambatan perubahan lanosterol melalui jalur NADPH menjadi kolesterol, sehingga kolesterol yang

dihasilkan berkurang²⁰. Statin diduga menyebabkan stabilisasi plak dengan menurunkan migrasi dan proliferasi sel otot polos serta memodifikasi fungsi endotel. Stabilisasi plak ini terlepas dari efek penurunan kolesterol statin, mungkin dapat menghambat timbulnya emboli yang berkaitan dengan ateroma yang berhubungan dengan ateroma yang luas²¹. Tremblay melaporkan bahwa pemberian simvastatin 40 mg dapat menurunkan kadar apo-B melalui penurunan Kolesterol LDL²². Penggunaan obat ini dalam jangka waktu lama perlu diperhatikan terkait kemungkinan munculnya efek samping yang tidak diinginkan seperti rhabdomyolysis, dengan gejala umum kelemahan otot dan mudah merasa lelah²³.

Pola makan yang dianjurkan untuk pencegahan hiperkolesterolemia adalah mengurangi konsumsi lemak total, lemak jenuh, dan memperbanyak konsumsi serat. Makanan sebagai sumber serat terbesar adalah sayuran dan buah-buahan²⁴. Buah-buahan yang mengandung serat, terutama dengan pektin dan antioksidan yang tinggi, dan polifenol, misalnya jambu biji merah, yang memiliki serat paling tinggi di antara buah-buahan lokal²⁵. Kandungan nutrisi buah jambu biji adalah asam folat tingkat sedang, vitamin C tinggi dan serat makanan. Vitamin C pada jambu biji merah 257% lebih tinggi dibandingkan jambu biji putih, namun kandungan kalornya lebih rendah. Kecukupan asupan vitamin C harian dari jambu biji merah, lima kali lebih tinggi dibandingkan jeruk²⁶. Kandungan antioksidan jambu biji merah sangat tinggi, antara lain betakaroten, likopen, betakriptosantin, dan polifenol yang baik sebagai antioksidan. β -karoten menangkap radikal bebas, terutama radikal peroksil, hidroksil. β -karoten berinteraksi secara sinergis dengan vitamin C dan E²⁷. Kandungan antioksidan lain dalam jambu biji merah adalah quercetin, guajaverin, leucocyanidin, dan asam elagic. Aktivitas antioksidan quercetin, flavonoid, lebih kuat dari vitamin C dan vitamin E, antioksidan ini mampu mencegah oksidasi LDL¹³. Konsumsi 250 ml jus jambu biji merah selama 21 hari mampu menurunkan konsentrasi *toll collectors* dari malondialdehid (MDA)²⁸. Antioksidan ini mampu mencegah oksidasi LDL yang ditandai dengan peningkatan kadar MDA. Penurunan proses oksidasi LDL ini berdampak pada penghambatan progresi aterosklerosis²⁹. Kemampuan buah jambu biji dalam memperbaiki profil lipid disebabkan oleh kandungan utama jambu biji adalah serat larut air (pektin). Secara teori, serat pangan menurunkan kolesterol melalui beberapa mekanisme antara lain, (i) serat pangan menghambat penyerapan kolesterol, (ii) serat pangan menurunkan avaiabilitas kolesterol sehingga transfer ke aliran darah berkurang, (iii) serat pangan mampu mencegah sintesis kolesterol, (iv) serat pangan mampu menurunkan densitas energi pangan sehingga menurunkan sintesis kolesterol dan (v) Serat pangan mampu meningkatkan ekskresi empedu³⁰.

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis konsekuensi pemberian buah jambu biji merah terhadap kadar Apo-B, dan ketebalan dinding aorta abdominal pada tikus hiperkolesterolemia dibandingkan dengan simvastatin.

METODE

Penelitian ini menggunakan 50 ekor tikus jantan Sprague Dawley dewasa berumur 2 bulan 150-160 g yang berasal dari LPPT UGM. Tikus diadaptasi di laboratorium PSPG UGM selama 3 hari, diberi pakan standar AIN 93, dilanjutkan dengan diet standar tinggi kolesterol selama 14 hari hingga bobot mencapai 200 g. Pada hari ke-14 tikus mengalami hiperkolesterolemia (173,25 mg/dL), sedangkan kadar kolesterol tikus yang diberi AIN normal adalah 103,9 mg/dL, sehingga terjadi perbedaan peningkatan kolesterol sebesar 67%, kemudian pengacakan dan pengelompokan dilakukan dalam kandang. Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus Federer (1966) yaitu 9,65 yang dipenuhi menjadi 10 individu³¹. Tikus hiperkolesterolemia jantan Sprague Dawley yang diberi perlakuan buah jambu biji merah dan dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi obat normolipidemic simvastatin. Dosis simvastatin diberikan berdasarkan konversi dosis manusia menjadi dosis tikus 200 g. Rancangan kelompok kontrol *pre* dan *post-test* acak dikembangkan untuk penelitian ini. K₀ adalah tikus yang diberi pakan standar AIN 93 dengan komposisi sedang L-Cystine, pati jagung, maltodekstrin, sukrosa, minyak kedelai, selulosa, mineral mix S10022M, vitamin mix V10037, choline bitartrate, TBHQ, antioksidan, sebagai kontrol negatif. K₁ merupakan tikus yang diberi pakan kolesterol tinggi sebagai kontrol positif. Pakan tinggi kolesterol menggunakan pakan standar AIN 93 ditambah kristal kolesterol 1% dan natrium kolat. Perlakuan dengan buah jambu biji merah dan dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi obat normolipidemic simvastatin. Rancangan kelompok kontrol *pre* dan *post-test* acak dikembangkan untuk penelitian ini. K₀ adalah tikus yang diberi pakan standar sebagai kontrol negatif. Kelompok K₁, K₂, dan K₃ diberi pakan berkolesterol tinggi berbasis AIN93. Tikus diberi diet tinggi kolesterol selama 4 minggu, setelah itu dilakukan pemeriksaan kolesterol untuk memastikan tikus benar-benar hiperkolesterolemia³². Kebaruan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas buah jambu biji dalam menurunkan kadar Apo-B. P₁ adalah tikus yang diberi simvastatin 10 mg/hari. P₂ adalah tikus yang diberi tepung buah jambu biji merah 38 g/hari berdasarkan ADA (*American Dietetic Association*)³³. Pemberian pakan dilakukan secara *ad libitum*, sedangkan dosis untuk manusia sesuai acuan ADA, sedangkan untuk tikus harus dikonversi menjadi tikus dengan berat 200 g. Pengobatan jambu biji dan simvastatin diberikan sonde³⁴. Kadar simvastatin dan buah jambu biji dikonversi

menurut Laurence-Bacharach sebesar 0,018 untuk tikus. Perlakuan dijalankan selama 8 minggu.

Analisis kadar Apo-B diukur dari sampel darah yang diambil melalui sinus retro-orbital tikus menggunakan pipet hematokrit. Analisis dilakukan secara enzimatis berdasarkan prinsip imunoturbidimetri menggunakan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For apo-B Rattus norvegicus*, katalog No. E92003Ra, produk Uscn Life Science Inc. Pemeriksaan enzimatis ini dilakukan di laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran, UGM.

Terminasi dilakukan dengan cara pembiusan menggunakan kloroform, dimasukkan ke dalam wadah tertutup hingga mati, kemudian dilakukan pembedahan untuk mengambil aorta abdominalis. Jaringan aorta perut diambil untuk persiapan histoanatomi. Pengamatan dilakukan dengan mengukur ketebalan dinding aorta abdominalis tikus menggunakan mikroskop cahaya Olympus BX51 dengan pembesaran 400. Pemeriksaan histoanatomi dilakukan di Laboratorium Mikro Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan UGM. Analisis data dilakukan secara kualitatif terhadap ketebalan dinding aorta abdominalis secara visual. Hasilnya kemudian dianalisis secara statistik menggunakan uji t berpasangan dan ANOVA untuk uji perbedaan antar kelompok³⁵.

Penelitian ini dilakukan setelah mendapat ijin etik dari Komisi Bioetika Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang No. 395/XII/2020/Komisi Bioetika.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Konsekuensi Perlakuan Buah Jambu Biji Merah terhadap Kadar Apo-B

Berdasarkan penelitian ini, tikus hiperkolesterolemia yang mengkonsumsi buah jambu biji merah selama 8 minggu memiliki konsentrasi Apo-B (16,63 mg/dl) lebih rendah dibandingkan dengan tikus yang tidak mengkonsumsi buah jambu biji merah (kontrol positif 16,68), (Tabel 1). Perbedaan kadar Apo-B yang signifikan terlihat antara tikus yang diberi pakan standar (K₀) dengan tikus hiperkolesterolemia (K₁). Perbedaan signifikan ini juga terjadi pada konsentrasi Apo-B antara K₁ dengan P₁ dan P₂ (Tabel 1). Namun P₁ dan P₂ secara statistik tidak berbeda nyata. Artinya perlakuan dengan buah jambu biji merah sama dengan simvastatin dalam menurunkan konsentrasi Apo-B pada tikus hiperkolesterolemia.

Tabel 1. Hasil uji-t Apo-b tikus setelah perlakuan

Kelompok	Rata-rata (mg/dl)	SD	P Anova
K ₀	13,98 ±	1,22 ^a	< 0,001
K ₁	18,68 ±	1,68 ^b	
P ₁	16,58 ±	1,17 ^c	
P ₂	16,63 ±	1,54 ^c	

Catatan: Angka yang diikuti huruf superskrip yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan antar perlakuan

K₀: kelompok kontrol negatif pakan standar; K₁: kelompok pakan kontrol positif kolesterol tinggi

P₁: kelompok pengobatan simvastatin; P₂: kelompok perlakuan jambu biji

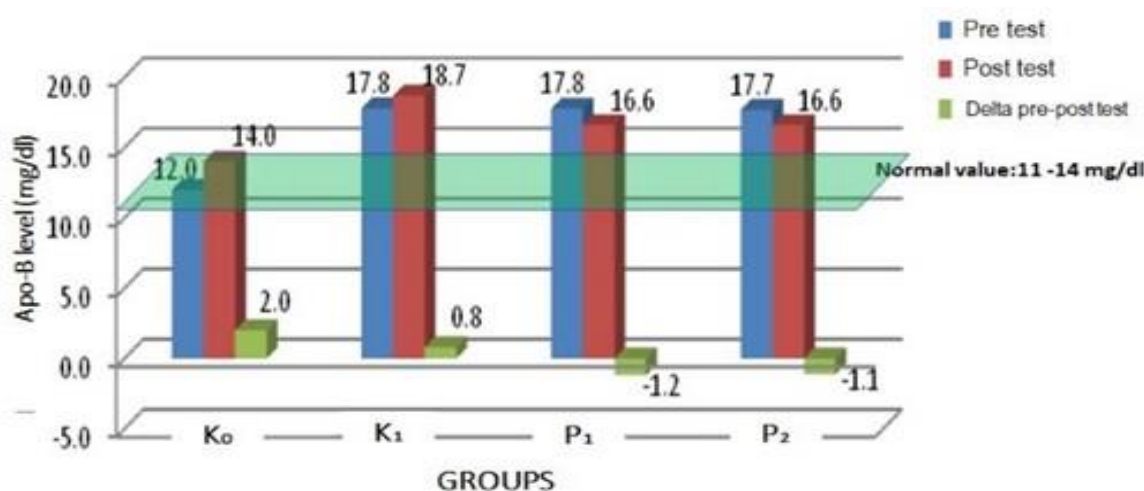
Untuk kontrol negatif (K_0), tikus dengan pakan standar selama 8 minggu, konsentrasi Apo-B (K_0) meningkat 2 mg/dl tetapi masih dalam batas normal 11-14 mg/dl. Namun pada kontrol positif (K_1), konsentrasi Apo-B pada awal percobaan adalah 17,8 mg/dl dan meningkat menjadi 18,7 mg/dl selama 8 minggu. Konsentrasi Apo-B tikus yang diberi perlakuan simvastatin (P_1) turun 1,2 mg/dl, sedangkan tikus yang diberi perlakuan buah jambu biji merah (P_2) turun 1,1 mg/dl (Gambar 1). Hal ini menunjukkan bahwa konsumsi simvastatin dan buah jambu biji merah telah menurunkan konsentrasi Apo-B.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa obat simvastatin P_1 dan buah jambu biji merah P_2 secara signifikan menurunkan kadar Apo-B serum tikus hiperkolesterolemia dengan $p < 0,001$ $\delta = 1,2$ dan $\delta = 1,1$ (Gambar 1). Penurunan ini berada di atas level Apo-B normal, namun lebih rendah dari kontrol. Hiperkolesterolemia menginduksi peningkatan LDL yang ditunjukkan dengan peningkatan Apo-B³⁶.

Hasil uji beda antar kelompok menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara P_1 dan P_2 , namun baik P_1 maupun P_2 berbeda dengan kelompok K_0 dan K_1 (Tabel 1). Berdasarkan analisis statistik, buah jambu biji merah memiliki efek yang sama dengan simvastatin dalam menurunkan Apo-B tikus hiperkolesterolemia. Mekanisme penurunan Apo-B oleh serat larut (pektin) pada buah jambu biji merah terjadi secara tidak langsung yaitu dengan penghambatan sintesis kolesterol³⁷. Serat larut dalam usus besar akan difermentasi oleh bakteri, menghasilkan asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acids* (SCFA) seperti asetat, propionat, dan butirat. Asam propionat berperan dalam menghambat sintesis kolesterol, terjadi pada tahap penghambatan aktivitas HMG-coA. Enzim³⁸. Penghambatan sintesis kolesterol ini mengakibatkan penurunan sintesis partikel pro-aterogenik, yang sangat terkait dengan *Fractional*

Esterification Rate (FER). FER sangat terkait dengan perubahan HDL, trigliserida, dan Apo-B. Konsentrasi trigliserida yang tinggi berkorelasi dengan keberadaan partikel VLDL dan *small dense* LDL. Peningkatan konsentrasi trigliserida plasma berkorelasi dengan peningkatan kejadian PJK, yang disertai dengan peningkatan populasi *small dense* LDL dan peningkatan massa ester kolesterol HDL transfer ke Apo-B³⁹.

Apo-B adalah glikoprotein besar, yang berperan dalam metabolisme lipoprotein dan transportasi lipid manusia. Gen manusia yang berperan penting dalam sintesis Apo-B terletak pada kromosom 2 di lengan pendek kromosom p23 hingga p24. Gen tersebut memberikan perintah dalam proses penerjemahan trigliserida menjadi lipoprotein kaya trigliserida yang kemudian ditranskripsi menjadi 2 bentuk partikel Apo-B. Pada proses transkripsi trigliserida menjadi Apo-B, hanya 48% di usus yang disebut Apo-B-48, sedangkan 100% di hati yang disebut Apo-B-100⁴⁰. Pemeriksaan Apo-B lebih dini diperlukan bagi orang yang terindikasi memiliki risiko PJK karena peningkatan Apo-B dalam tubuh berpotensi dapat meningkatkan pembentukan partikel aterosklerotik melalui peningkatan produksi sitokin dan reaksi inflamasi¹⁸. Keuntungan Apo-B dalam perawatan pengurangan lipid adalah pada oligonukleotida antisense untuk menargetkan mRNA protein dalam metabolisme kolesterol. Uji coba awal oligos antisense Apo-B telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam penurunan kadar Apo-B 50%, kadar LDL 30%, dan risiko kardiovaskular¹⁷. Sasaran baru pedoman *National Cholesterol Education Program* (NCEP) 2018 adalah keberadaan Apo-B > 130 mg/dL merupakan faktor peningkat risiko dan perlu penilaian dalam protokol pengobatan pencegahan primer. Ini adalah langkah penting menuju analisis Apo-B untuk risiko kardiovaskular⁴¹.



Gambar 1. Konsentrasi Apo-B (P_1 : simvastatin, P_2 : jambu biji merah, K_0 : pakan standar, K_1 : pakan berkolesterol tinggi)

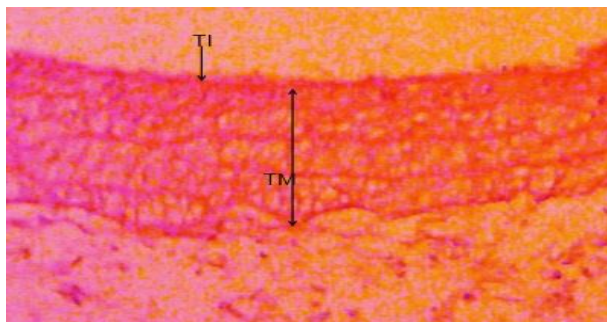
Konsekuensi Perlakuan Buah Jambu Biji Merah pada Aorta Abdominalis

Terdapat perbedaan struktur aorta abdominal antara tikus normal, tikus hiperkolesterolemia, dan tikus

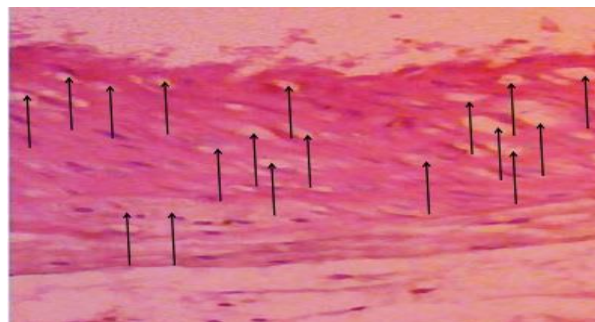
yang diberi perlakuan simvastatin dan jambu biji. Histo-anatomi normal aorta abdominal dengan umpan standar AIN93 ditunjukkan pada Gambar 2. Lapisan tunica intima (TI) dan tunica media (TM) berada dalam urutan yang

baik. Tidak ditemukan sel inflamasi pada dinding (Gambar 2), bentuk jaringan TM tampak normal, tidak tampak lemak pada aorta tikus normal. Pada tikus

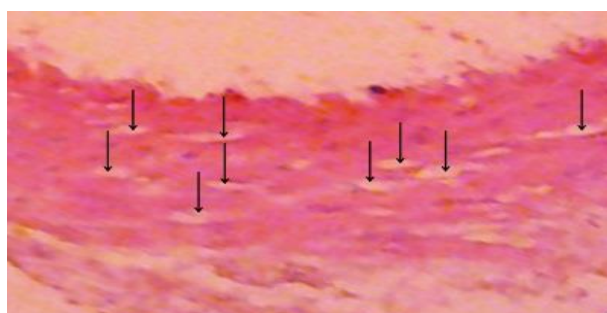
hiperkolesterolemia (K_1), terdapat banyak sel busa hampir di TM seperti yang ditunjukkan dengan panah (Gambar 3).



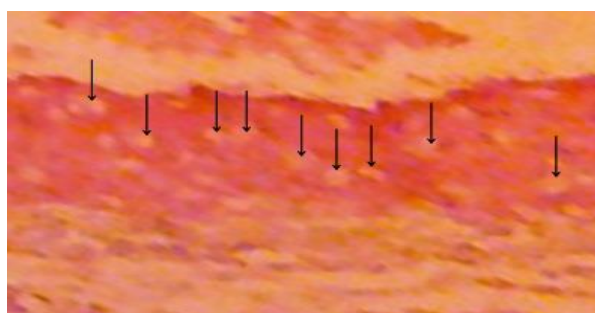
Gambar 2. Histoanatomi aorta tikus normal (K_0) perbesaran 400x,
TI = tunica intima, TM = tunica media



Gambar 3. Histoanatomi aorta tikus hiperkolesterolemia (K_1) perbesaran 400x



Gambar 4. Histoanatomi aorta tikus hiperkolesterolemia yang diberi simvastatin (P_1), perbesaran 400x.



Gambar 5. Histoanatomi aorta tikus hiperkolesterolemia yang diberi jambu biji merah (P_2), perbesaran 400x.

Infiltrasi sel inflamasi disebabkan oleh oksidasi LDL, yang memulai proses inflamasi akut, diikuti oleh vasodilatasi. TM pada tikus hiperkolesterolemia yang diterapi dengan simvastatin (P_1), terdapat foam cell pada TM, namun ukurannya lebih kecil dibandingkan hiperkolesterolemia tanpa perlakuan (K_1) (Gambar 4). Kondisi ini juga mirip dengan tikus hiperkolesterolemia yang diobati dengan buah jambu biji (Gambar 5).

Peningkatan kadar LDL dapat memicu oksidasi LDL dan menimbulkan reaksi peradangan pada dinding pembuluh darah. Reaksi inflamasi dimulai sel imunokompeten seperti limfosit, neutrofil, monosit, dan makrofag. Gambaran histoanatomi aorta yang paling jelas dari hiperkolesterolemia adalah infiltrasi oleh makrofag dan limfosit. Monosit dalam darah masuk melalui celah endotel dan masuk ke dalam tunica media, diikuti dengan pembentukan timbunan lemak. Kerusakan ini disebabkan oleh keadaan hiperkolesterolemia yang memicu radikal bebas dan menimbulkan reaksi inflamasi serta menimbulkan perlemakan pada tunica media⁴².

Reaksi imunologi dan cedera endotel menyebabkan vasodilatasi, akibatnya sel endotel terganggu dan permeabilitas sel endotel terhadap berbagai bahan dalam plasma meningkat. Bahan-bahan yang diinduksi ini memiliki akses ke arteri. Luka yang terjadi pada sel endotel mengakibatkan reaksi inflamasi dan imunitas. Cedera endotel tersebut akan memicu *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang kemudian berikatan

dengan LDL dalam darah dan terjadi proses oksidasi LDL. Luka endotel meningkatkan peptida vasoaktif yang menginduksi peningkatan permeabilitas endotel, sehingga membentuk rongga antar sel, infiltrasi lemak dan sel inflamasi terjadi di tunika media. Reaksi inflamasi direspon tubuh dengan mengeluarkan sel inflamasi berupa makrofag, neutrofil, dan limfosit, dimana makrofag merupakan penanda paling jelas terjadinya hiperkolesterolemia. Sel radang yang pertama kali muncul adalah neutrofil karena radang yang terjadi adalah radang akut. Neutrofil menghambat adanya infeksi dengan melepaskan prostaglandin. Kehadiran prostaglandin menyebabkan peningkatan vasodilatasi dan permeabilitas pembuluh darah. Hal ini menyebabkan penimbunan lemak pada endotelium yang masuk melalui celah endotel ke dalam tunika media⁴³.

Pemberian buah jambu biji merah yang mengandung antioksidan tinggi menunjukkan efek histoanatomi aorta yang baik. Hiperkolesterolemia telah menginduksi peningkatan LDL dan Apo-B, yang pada gilirannya, menginduksi peningkatan *fatty streak* dan perkembangan sel busa pada TI dan TM¹⁹, dan meningkatkan penebalan dinding pembuluh darah (Gambar 3)⁴⁴. Simvastatin, golongan statin, menghambat enzim HMG co-A reduktase, menurunkan sintesis kolesterol yang berdampak pada penurunan kolesterol. Efek lain dari statin adalah menurunkan konsentrasi LDL dan Apo-B yang ditunjukkan dengan berkurangnya sel

busa, dan berkurangnya penebalan dinding pembuluh darah (Gambar 4)⁴⁵. Terlihat bahwa sel inflamasi berkurang yang diikuti dengan penurunan lemak pada TI dan TM. Keadaan aorta lebih baik dengan hilangnya jaringan lemak dan penurunan sel inflamasi pada TI untuk tikus hiperkolesterolemia yang diberi simvastatin (Gambar 4) dan tikus hiperkolesterolemia yang diberi jambu biji merah (Gambar 5). Senyawa dalam jambu biji yang berperan dalam menghambat progresi penebalan dinding aorta adalah pektin dan antioksidan. Antioksidan dalam buah jambu biji merah memiliki efek menghambat oksidasi LDL dengan menurunkan ROS dan meningkatkan HDL dengan meningkatkan Apoprotein A1, sehingga proses inflamasi dan oksidasi LDL berkurang. Antioksidan dalam jambu biji merah, seperti vitamin C, vitamin E dan flavonoid diduga menyebabkan stabilisasi plak dengan menurunkan migrasi dan proliferasi sel otot polos serta memodifikasi fungsi endotel. Stabilisasi plak tersebut, terlepas dari efek antioksidan penurun kolesterol⁴⁶, kemungkinan dapat menyebabkan proses penyumbatan pembuluh darah/embolisasi yang berhubungan dengan ateroma yang luas⁴⁷. Serat tidak larut dalam buah jambu biji merah mampu mengikat lemak di usus, dan dikeluarkan melalui feses, sehingga tidak terjadi penyerapan lemak di usus, sehingga lemak dalam darah berkurang³⁷, mengakibatkan penurunan infiltrasi lemak pada TM.

Keunggulan dari penelitian ini adalah adanya temuan baru bahwa pemberian jambu biji merah terbukti dapat menurunkan resiko penyakit jantung koroner dengan menurunkan kadar Apo-B dan meningkatkan kinerja tunica media. Penelitian ini masih terbatas pada dinding aorta abdominalis, dan belum pada pembuluh darah jantung, sehingga hanya menunjukkan risiko PJK, sehingga tidak secara langsung menggambarkan kejadian PJK yang sebenarnya.

KESIMPULAN

Buah jambu biji merah dapat diaplikasikan untuk menurunkan resiko PJK dengan menurunkan kadar Apo-B dan ketebalan dinding aorta abdominalis setara dengan simvastatin. Buah jambu biji merah memiliki kinerja yang baik dalam perbaikan kerusakan TM sebaik simvastatin. Oleh karena itu, buah jambu biji merah dapat diaplikasikan untuk menurunkan resiko PJK.

ACKNOWLEDGMENT

Terima kasih kepada Universitas Ngudi Waluyo yang telah mendanai penelitian ini melalui kontrak penelitian nomor: 002/KTR-PENELITIAN/LPPM/UNW/VI/2020.

Konflik Kepentingan dan Sumber Pendanaan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini. Dukungan dana dalam penelitian ini diberikan oleh Universitas Ngudi Waluyo, berdasarkan kontrak nomor 002/KTR- PENELITIAN /LPPM/UNW/VI/2020

REFERENSI

1. World Health Organization (WHO). Hipertensi. (2021). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. World Health Organization (WHO). Profil Negara

3. Penyakit tidak Menular 2018. (2018). https://scholar.google.co.id/scholar?q=WHO.+Noncommunicable+diseases+country+profiles+2018.+2018&hl=id&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar
3. Benyamin, EJet *al.* Pembaruan Statistik Penyakit Jantung dan Stroke-2019: Laporan dari American Heart Association. Sirkulasi vol. 139 (2019). <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2019/02/15/14/39/aha-2019-heart-disease-and-stroke-statistics#:~:text=Setiap%2040%20detik%20pada%20rata-rata,karena%20sampai%20perilaku%20risiko%20faktor>
4. Wong, ND Penilaian Risiko Kardiovaskular: Landasan Kardiologi Preventif. *J. Cardiol.* **1**, 100008 (2020).doi:10.1016/j.ajpc.2020.100008
5. Institut George. *Laporan Tahunan 2019 untuk Kesehatan Global.* (2019). <https://www.george-health.com/the-george-institute-annual-report-2019-2020/>
6. Kementan-RI. Riskesdas 2018. (2018). <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-riskesdas/>
7. Dippe Jr., T. & Julio Cerci, R. Obesitas: Penanda Risiko atau Faktor Risiko Independen untuk Penyakit Arteri Koroner? *Int. J. Kardiovaskular. Sains.* **33**, 55–56 (2020). DOI:10.36660/ijcs.20190210
8. World Health Organization (WHO). Tembakau Menghancurkan Hati. Pilih kesehatan, bukan tembakau. (2018). <https://www.who.int/europe/news/item/30-05-2018-tobacco-breaks-hearts-choose-health-not-tobacco>
9. Fuchs, FD & Whelton, PK Tekanan Darah Tinggi dan Penyakit Kardiovaskular. *Hipertensi* 285–292 (2020) doi:10.1161/HIPERTENSIAHA.119.14240. doi:10.1161/HIPERTENSIAHA.119.14240
10. Hajar, R. Diabetes sebagai “setara risiko penyakit arteri koroner”: Sebuah perspektif sejarah. *Mendengar. Tampilan* **18**, 34 (2017). DOI:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_37_17
11. Hedayatnia, M.*et al.* Dislipidemia dan Risiko Penyakit Kardiovaskular di Antara Populasi Studi MASHAD. *Kesehatan Lipid Dis.* **19**, 1–11 (2020). doi: 10.1186/s12944-020-01204-y
12. Koskinas, KC Apa Peran Lipid dalam Aterosklerosis dan Seberapa Rendah Kita Harus Menurunkan Kadar Lipid? *e-Journal Cardiol. Praktek.* **19**, 1–15 (2021). <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/what-is-the-role-of-lipids-in-atherosclerosis-and-how-low-should-kami-menurunkan-bibir>
13. Kumar, L. & Das, AL. Penilaian Profil Lipid Serum pada Pasien Penyakit Arteri Koroner: Studi Kasus-Kontrol. *Int. J. Contemp. Kedokteran Res. [IJCMR]* **5**, 59–62 (2018).DOI: <http://dx.doi.org/10.21276/ijcmr.2018.5.5.42>
14. Khalil, S., Khayyat, S., Al-Khadra, Y. & Alraies, MC Haruskah Semua Pasien Diabetes Menggunakan

- Terapi Statin Terlepas dari Kadar Kolesterol Serum? *Pakar Pdt. Kardiovaskular. Ada.* **17**, 237–239 (2019). DOI:10.1080/14779072.2019.1590198
15. Renee Ruhaak, L., van der Laarse, A. & Cobbaert, CM profil Apolipoprotein sebagai Pendekatan yang Dipersonalisasi Untuk Diagnosis dan Pengobatan Dislipidemia. *Ann. Klinik. Biokimia.* **56**, 338–356 (2019). doi:10.1177/0004563219827620
 16. Labudovic, D. *et al.* Lipoprotein(a) - Penghubung antara Aterogenesis dan Trombosis. *Praha Med. Rep.* **120**, 39–51 (2019). doi:10.14712/23362936.2019.9
 17. Devaraj S, Semaan JR, Biokimia Jl, Apolipoprotein B. (2020). PENGENAL:NBK538139
 18. Walldius, G. *et al.* Profil Kelompok: Kelompok AMORIS. *Int. J. Epidemiol.* **46**, 1103-1103i (2017). doi: 10.1093/ije/dyw333
 19. Skilton, MRet Al. Riwayat Alami Aterosklerosis dan Ketebalan Intima-Media Aorta Perut: Dasar Pemikiran, Bukti, dan Praktik terbaik untuk Mendeteksi Aterosklerosis Pada Anak Muda. *J. Clin. Kedokteran* **8**, (2019). doi: 10.3390/jcm8081201
 20. Botham KM dan Mayes PA. Harper's Illustrated Biochemistry, edisi ke-28. pada tahun 704 (Mc Graw Hill, 2009). https://www.academia.edu/41125226/Harpers_Illustrated_Biochemistry_28th_Edition
 21. Nemoto, M. *et al.* Statin Mengurangi Ateroma Aorta yang Luas pada Pasien dengan Aneurisma Aorta Abdomen. *Ann. Vasc. Dis.* **6**, 711–717 (2013). doi:10.3400/avd.oa.13-00065
 22. Tremblay, AJ, Lamarche, B., Hogue, JC & Couture, P. Efek Ezetimibe dan Simvastatin pada Metabolisme Apolipoprotein B Pada Pria dengan Hiperlipidemia Campuran. *J. Lipid Res.* **50**, 1463–1471 (2009). DOI:10.1194/jlr.P800061-JLR200
 23. Nersesjan, V., Hansen, K., Krag, T., Duno, M. & Jeppesen, TD Palbociclib dalam Kombinasi Dengan Simvastatin Menginduksi Rhabdomyolysis Parah: Laporan Kasus. *Neurol BMC.* **19**, 1–8 (2019). <https://bmcneurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12883-019-1490-4.pdf>
 24. la Peña, MM de, Odriozola-Serrano, I., Oms-Oliu, G. & Martín-Belloso, O. Serat Makanan dalam Buah dan Sayuran. *Makanan Eng. Ser.* **13**, 123–152 (2020). DOI: 10.1007/978-3-030-38654-2_6
 25. Angulo-López JE, Flores-Gallegos AC, Torres-León C, Ramírez-Guzmán KN, MG dan AC Guava (Psidium guajava L.) Buah dan Valorisasi Produk Sampingan Industrialisasi. *Proses* **9**, 1–17 (2021). <https://doi.org/10.3390/pr9061075>
 26. Data nutrisi. Fakta Nutrisi Jambu Biji Biasa. (2020). <https://nutritiondata.self.com/facts/fruits-and-fruit-juices/1927/2>
 27. Mousa, RMA Pengembangan Simultan Stabilitas Awan dan Pengawetan Antioksidan dalam Jus Jambu Biji Keruh Menggunakan Kombinasi Hidrokoloid. *Int. Makanan Res. J.27*, 762–774 (2020). <http://agris.upm.edu.my:8080/dspace/handle/0/18863>
 28. Anugrah, RM, Maryanto, S., Tjahjono, K. & Kartasurya, MI Jus Jambu Biji Merah (Psidium guajava L.) Mengurangi Stres Oksidatif Kolektor Gerbang Tol. *agriTECH* **39**, 333 (2019). <https://doi.org/10.22146/agritech.23030>
 29. Khutami, C., Sumiwi, SA, Khairul Ikram, NK & Muchtaridi, M. Pengaruh Antioksidan dari Produk Alami terhadap Obesitas, Dislipidemia, Diabetes dan Mekanisme Pensinyalan Molekulernya. *Int. J. Mol. Sains.* **23**, (2022). DOI:10.3390/ijms23042056
 30. Maryanto, S. & Marsono, Y. Pengaruh Jambu Biji terhadap Peningkatan Profil Lipid pada Tikus Hiperkolesterolemia. *Konferensi TIO Ser. Lingkungan Bumi. Sains.* **276**, (2019). <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/276/1/012054/pdf>
 31. Federer, Pengacakan WT dan Ukuran Sampel dalam Eksperimen. *Stat Administrasi Obat Makanan. Sem.* **1–14** (1966). <https://ecommons.cornell.edu/bitstream/handle/1813/32334/BU-236-M.pdf?sequence=1>
 32. Klurfeld, DM, Gregory, JF & Fiorotto, ML Haruskah Rumus Diet Hewan Pengerat AIN-93 Direvisi? *J.Nutr.* **151**, 1380–1382 (2021).
 33. James G. Fox, Stephen W. Barthold, Muriel T. Davisson, Christian E. Pendatang baru, Fred W. Quimby, *ALS Tikus dalam Penelitian Biomedis.* (Elsevier, 2007). <https://www.elsevier.com/books/the-mouse-in-biomedical-research/fox/978-0-12-369456-0>
 34. Suckow MA, Danneman P, Brayton C. Laboratorium Tikus. (CRC Press, 2001). <https://www.routledge.com/The-Laboratory-Mouse/Danneman-Suckow-Brayton/p/book/9781439854211>
 35. Tunai, P. & Stankovic, T. *Philip Cash, Tino Stankovic, Mario Štorga-Penelitian Desain Eksperimental_ Pendekatan, Perspektif, Aplikasi-Springer* (2016). https://www.researchgate.net/publication/306401302_Experimental_Design_Research_-_Approaches_Perspectives_Applications
 36. Perak AM, Hongyan N, Kit BK, Ferranti SD, Van Horn LV, Wilkins JT, L.-JD Tren Tingkat Lipid dan Apolipoprotein B pada Remaja AS Berusia 6 hingga 19 Tahun, 1999-2016. *JAMA* **321**, 1895–1905 (2019). doi:10.1001/jama.2019.4984
 37. Maryanto, S., Fatimah, S. & Marsono, Y. Efek Pemberian Buah Jambu Biji Merah terhadap Produksi Sefa dan Kolesterol dalam Caecum Tikus Hiperkolesterolemia. *agriTECH* **33**, 334–339 (2013). <https://doi.org/10.22146/agritech.9556>
 38. Hara, H., Haga, S., Aoyama, Y. & Kiriya, S. Asam Lemak Rantai Pendek Menekan Sintesis Kolesterol di Hati dan Usus Tikus. *J. Nutr.* **129**, 942–948 (1999). DOI:10.1093/jn/129.5.942
 39. Liu, J. *et al.* Laju Esterifikasi Pecahan Kolesterol dalam High-Density Lipoprotein Berhubungan dengan Risiko Penyakit Jantung Koroner.

- Kesehatan Lipid Dis. 16, 1–7 (2017).DOI 10.1186/s12944-017-0545-
40. Niu, C. *et al.* Asosiasi polimorfisme APOB rs693 dan rs17240441 dengan APOB plasma dan kadar lipid: Sebuah meta-analisis. *Kesehatan Lipid Dis.* **16**, 1–20 (2017). DOI:10.1186/s12944-017-0558-7
41. Wilson, PWF *et al.* Tinjauan Sistematis untuk Pedoman AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018 tentang Pengelolaan Kolesterol Darah: Laporan dari American College of Cardiology/American Heart Association Task Force tentang Pedoman Praktek Klinis. *Sirkulasi* **139**, E1144–E1161 (2019). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000626>
42. Farias-Itao DS, Pasqualucci CA, Nishizawa A, Ferraz da Silva LF, Campos FM, Bittencourt MS, Souza da Silva KC, Leite REP, Grinberg LT, Ferretti-Rebustini REL, Jacob-Filho W and Suemoto C KFarias-Itao DS, Pasqualucci CA, Nishizawa A, Ferraz da Silva LF, Ca, JW dan SCK B Limfosit dan Makrofag dalam Jaringan Adiposa Perivaskular Berhubungan Dengan Aterosklerosis Koroner: Studi Otopsi. *Selai. Asosiasi Hati.* **8**, e013793 (2019).doi:10.1161/JAHA.119.013793
43. Ke, Y. *et al.* Efek Mediator Lipid Prostaglandin pada Permeabilitas dan Peradangan Endotel Paru yang Diinduksi Agonis. *J. Physiol. - Sel Paru. Mol. Fisik.* **313**, L710–L721 (2017). DOI:10.1152/ajplung.00519.2016
44. Milutinović, A., Šuput, D. & Zorc-Pleskovič, R. Patogenesis Aterosklerosis pada Tunica Intima, Media, dan Adventitia Arteri Koroner: Tinjauan Yang Diperbarui. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dasar Bosniavol.* **20** 21–30 (2020). <https://doi.org/10.1155/2020/5245308>
45. Khatana, C. *et al.* Wawasan Mekanistik ke dalam Aterosklerosis Terinduksi Lipoprotein Densitas Rendah Teroksidasi. *Oksida. Kedokteran Sel. Longev* (2020). DOI:10.1155/2020/5245308
46. Malekmohammad, K., Sewell, RDE & Rafieian-Kopaei, M. Antioksidan dan aterosklerosis: Aspek mekanistik. *Biomolekul* **9**, 1–19 (2019). doi:10.3390/biom9080301
47. Adedapo, KS, Adepoju, S. & Olusanya, TO. Efek Antioksidan Terpilih pada Aterosklerosis pada Tikus Wistar Hiperlipidemia. *Asian J. Med. Sembuh.* 1–8 (2019) doi:10.9734/ajmah/2019/v16i430150.