

Potensi Cabai sebagai Anti-Aterosklerosis

M Ricky Ramadhian¹, Niken Rahmatia²

¹Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Aterosklerosis merupakan penyakit dimana terjadi proses pembentukan plak di dalam lumen pembuluh darah arteri. Penyebab pasti terbentuknya plak aterosklerosis belum diketahui namun faktor resiko mayor seperti hiperkolesterolemia, obesitas, hipertensi, merokok, diabetes berperan dalam proses pembentukan dan perkembangan plak. Obat-obatan penurun kolesterol sering digunakan dalam terapi aterosklerosis. Cabai, tanaman dari genus *capsicum* yang memiliki zat aktif kapsaisin. Zat aktif kapsaisin ini sudah banyak diteliti di bidang kesehatan karena memiliki banyak manfaat bagi tubuh, salah satunya pada sistem kardiovaskuler, terutama pada atherogenesis. Penelitian pada hewan percobaan membuktikan bahwa aktivasi TRPV1 oleh zat kapsaisin dapat menurunkan kadar kolesterol darah dengan cara penurunan serapan kolesterol dan peningkatan efluks dari kolesterol, serta berfungsi melindungi endotel pembuluh darah dengan regulasi peningkatan zat vasodilator seperti nitrit oksida. Potensi cabai sebagai anti-aterosklerosis alami telah dibuktikan pada penelitian hewan percobaan, namun data percobaan pada manusia masih minimal.

Kata Kunci: aterosklerosis, cabai, kapsaisin, kolesterol

The Potential of Chili Pepper as an Anti-Atherosclerosis

Abstract

Atherosclerosis is a disease which occurs the process of plaque formation in the lumen of the arteries. The exact cause of atherosclerosis plaque formation is unknown but major risk factors such as hypercholesterolemia, obesity, hypertension, smoking, diabetes play a role in the process of formation and development of plaque. Cholesterol-lowering drugs are often used in the treatment of atherosclerosis. Chili pepper, plants of the genus *capsicum* which has the active substance called capsaicin, have been studied extensively in the health field as it has many benefits for the body, one of them on the cardiovascular system, especially in atherogenesis. Animal studies prove that the activation of TRPV1 by capsaicin can lower blood cholesterol levels by means decreased uptake of cholesterol and increased efflux of cholesterol, and also serve to protect the vascular endothelium, by increasing regulatory substances such as nitric oxide as a vasodilator. Chili potential as a natural anti-atherosclerosis has been proven in experimental animal studies, but the experimental data in humans are minimal.

Keywords: atherosclerosis, capsaicin, chili pepper, cholesterol.

Korespondensi: Niken Rahmatia, Alamat Jl. Harapan 1a Way Halim, HP 081312463626, e-mail rahmatianiken@gmail.com

Pendahuluan

Aterosklerosis adalah penyakit dimana terbentuknya plak di dalam arteri. Arteri merupakan pembuluh darah yang membawa darah kaya oksigen menuju jantung dan organ lain di dalam tubuh. Plak terbentuk dari lemak, kolesterol, kalsium dan substansi lain yang ada di dalam darah. Seiring dengan berjalannya waktu plak tersebut akan mengeras dan lumen arteri akan menyempit. Penyempitan lumen arteri ini mengakibatkan aliran darah menuju jantung dan organ lain di seluruh tubuh berkurang, kurangnya aliran darah akan menyebabkan hipoksia, kondisi ini akan menimbulkan masalah yang serius di lokasi organ yang mengalami hipoksia seperti serangan jantung mendadak, *stroke* dan bahkan kematian. Penyebab pasti aterosklerosis tidak diketahui. Teori

mengatakan aterosklerosis dimulai ketika beberapa faktor merusak lapisan dalam (endotel) dari arteri. Faktor-faktor tersebut meliputi merokok, kadar lemak dan kolesterol yang tinggi di dalam darah, tekanan darah yang tinggi dan tingginya kadar gula darah akibat resistensi insulin atau diabetes.¹

Gaya hidup sehat merupakan cara yang tepat untuk mengobati aterosklerosis, seperti berolahraga teratur, menjaga berat badan ideal, diet rendah lemak, tidak merokok dan hindari stress. Kadar lemak yang tinggi terkadang membutuhkan intervensi farmakologis, penggunaan obat - obat anti dislipidemia digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol darah.²

Cabai, tanaman yang sering digunakan untuk bahan masakan karena rasanya yang khas dan tajam. Tanaman cabai mengandung

zat aktif kapsaisinoid, dimana zat ini dapat berfungsi sebagai anti-aterosklerosis alami, tidak hanya dapat menurunkan kadar kolesterol darah tetapi zat ini dapat menjaga fungsi endotel pembuluh darah dari kerusakan oksidatif.³

Isi

Aterosklerosis adalah perubahan dinding arteri yang ditandai adanya akumulasi lipid ekstra sel, rekrutmen dan migrasi monosit, pembentukan sel busa dan deposit matriks ekstraseluler, akibat pemicuan multifaktor berbagai patogenesis yang bersifat akut maupun kronis, serta menimbulkan penebalan dan kekakuan arteri.⁴

Aterosklerosis dapat menyerang arteri pada otak, jantung, ginjal, organ vital lainnya dan ekstremitas. Bila aterosklerosis terjadi pada arteri yang mensuplai darah ke otak (arteri karotis) maka akan menimbulkan *stroke* dan bila terjadi pada arteri koronaria dapat menimbulkan penyakit jantung iskemia yang dapat menyebabkan kematian. Dasar dari kelainan aterosklerosis adalah penimbunan lipid kompleks di dalam tunika intima pembuluh darah. Penyebab yang pasti dari kelainan ini belum diketahui, tetapi ada sejumlah faktor resiko yang dapat menimbulkan aterosklerosis. Faktor resiko aterosklerosis terbagi menjadi dua, yaitu faktor resiko mayor dan faktor resiko minor. Faktor resiko mayor terdiri dari (1) hiperkolesterolemia, bercak aterosklerotik klasik mengandung lemak yang kaya akan kolesterol dan ester kolesterol, yang pada penelitian terbukti berasal dari kolesterol darah (2) hipertensi, pada individu dibawah umur 45 tahun, hiperkolesterolemia menjadi faktor resiko paling utama, sedangkan hipertensi sebagai faktor resiko pada individu yang lebih tua (3) merokok (4) Diabetes mellitus, dapat mengakibatkan peningkatan kadar lemak darah yang selanjutnya akan menimbulkan aterosklerosis. Faktor resiko minor terdiri dari (1) kurangnya gerak fisik atau olahraga yang teratur (2) stress emosional (3) pemakaian kontrasepsi oral dan (4) obesitas.⁵

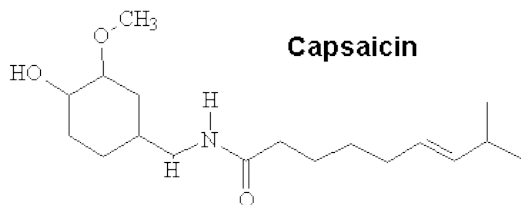
Pembentukan plak aterosklerosis terdiri dari beberapa fase yang saling berhubungan. Fase awal terjadi akumulasi dan modifikasi lipid dan modifikasi lipid (oksidasi, akumulasi, agregasi dan proteolisis) dalam dinding arteri yang selanjutnya mengakibatkan aktivasi

inflamasi endotel.⁶ Pada fase selanjutnya terjadi rekrutmen elemen-elemen inflamasi seperti monosit ke dalam tunika intima. Awalnya monosit menempel pada endotel, penempelan endotel ini dimediasi oleh beberapa molekul adhesi pada permukaan sel endotel yaitu *inter cellular adhesin molecule -1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule -1* (VCAM-1) dan *selectin*. Molekul adhesi ini diatur oleh sejumlah faktor, yaitu produk bakteri lipopolisakardia, prostaglandin dan sitokin. Setelah berikatan dengan endotel kemudian monosit berpenetrasi ke lapisan lebih dalam dibawah lapisan intima. Monosit-monosit yang telah memasuki dinding arteri ini akan berubah menjadi makrofag dan memfagosit zat lemak yaitu *low density lipoprotein* (LDL) yang telah dioksidasi melalui reseptor *scavenger*. Hasil fagositosis ini menghasilkan sel busa atau *foam cell* dan selanjutnya akan menjadi *fatty streaks*. Aktivasi ini akan menghasilkan sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan yang akan merangsang proliferasi dan migrasi sel-sel otot polos di tunika media ke tunika intima dan penumpukan molekul matriks ekstraseluler seperti elastin dan kolagen, yang mengakibatkan pembesaran plak dan terbentuk *fibrous cap*. Pada tahap ini proses aterosklerosis sudah sampai pada tahap lanjut dan disebut sebagai plak aterosklerosis.⁷

Di Amerika, Eropa dan banyak negara barat, aterosklerosis ini merupakan penyebab kematian paling banyak. Hal ini diduga berkaitan dengan perubahan pada pola makan dan kurangnya olahraga. Aterosklerosis sering terjadi pada usia diatas 40 tahun tetapi bisa juga terjadi pada usia lebih muda. Penyakit ini sebenarnya diawali sebagai perubahan yang tidak nyata pada pembuluh darah usia anak-anak dan tanpa gejala. Sejalan dengan bertambahnya umur maka baru menunjukkan manifestasi klinis pada usia pertengahan sampai lanjut usia. Pada pasien dengan kondisi hiperkolesterolemia atau hipertrigliseridemia berat, pasien resiko tinggi yang asimtomatik, pasien yang sudah didiagnosis aterosklerosis, sangat sulit untuk menurunkan kadar kolesterol darah hanya dengan perubahan gaya hidup, terapi farmakologi dibutuhkan. Obat-obatan digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol darah yang tinggi, obat-obatan yang sering di pakai yaitu statin dan fibrat. Statin merupakan *inhibitor coenzyme HMG-CoA*

reductase yaitu enzim yang mengkatalisis proses sintesis kolesterol di hepar. Fibrat yaitu derivat dari asam fibrat yaitu terbukti menurunkan kadar trigliserida darah 30-50% dan meningkatkan kadar HDL 6 %.⁸

Cabai, tanaman ini masuk dalam genus *capsicum*, mengandung kapsaisin, alkaloid, zat aktif ini yang kita rasakan sebagai rasa yang khas dan tajam saat kita memakan cabai. Tanaman dari genus *capsicum* memproduksi banyak sekali substansi yang berhubungan dengan kapsaisin. Zat yang memiliki kemiripan dengan kapsaisin ini dikelompokkan dalam satu *family* bernama *capsaicinoids*, meliputi *dihidrocapsaicin*, *nonhidrocapsaicin*, *homohidrocapsaicin*, dan *homocapsaicin*. Zat *capsaicin* (trans-8-metyl-N-vanilyl-6 non anemide) yang memiliki formula molekuler $C_{18}H_{27}NO_3$, seperti pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur kimia zat capsaicin⁹

Zat kapsaisin memiliki struktur fenolik non polar dengan demikian zat ini tidak larut dalam air, dan dapat diabsorpsi baik secara topical dan oral yaitu sekitar 94%. Zat ini bersifat sangat mudah menguap, tajam, hidropobik, tidak berwarna dan tidak berbau. Sintesis kapsaisin oleh buah cabai yaitu dengan menambahkan rantai cabang asam lemak ke dalam *vanillylamine*, kapsaisin juga berperan penting dalam germinasi biji dan bersifat protektor, keengganan untuk memakan kapsaisin dalam jumlah yang banyak oleh hewan akibat rasa yang tajam menjaga tanaman cabai ini terhindar dari penyakit. Kadar kapsaisin tidak tersebar merata pada seluruh bagian buah cabai, kandungan kapsaisin tertinggi terdapat di bagian sekeliling biji.⁹

Aterosklerosis merupakan proses inflamasi dan proses akumulasi lemak di dalam lapisan endotel arteri. Otot polos vaskular berperan sebagai reseptor penerima kolesterol dan *transporterreverse cholesterol* yang meliputi *LDL receptor*, *LDL receptor related protein 1* (LRP1) dan transporter *ATP binding*

cassette A1 (ABCA 1). Penumpukan lemak pada otot polos vaskuler berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis.¹⁰

Dalam penelitian Zhiming, *transient receptor potential vanilloid type 1* (TRPV1) terdistribusi di dalam pembuluh darah, kanal TRPV1 teraktivasi oleh agonis spesifik, kapsaisin, yaitu komponen aktif pada cabai. TRPV1 yang teraktivasi dapat mengurangi tumpukan lemak pada sel yang dikultur dengan mekanisme peningkatan efluks kolesterol dikarenakan peningkatan ekspresi ABCA1 dan mengurangi serapan lipid ke otot polos vaskuler akibat penurunan ekspresi LRP1. Pada percobaan in vivo administrasi TRPV1 agonis kapsaisin meningkatkan ekspresi ABCA1 dan mengurangi ekspresi LRP1 dan akhirnya mengurangi simpanan lemak pada otot polos vaskuler dan penurunan pembentukan lesi aterosklerosis pada percobaan tikus ApoE positif, tetapi tidak pada aorta tikus percobaan, sehingga TRPV1 berkontribusi pada pencegahan aterosklerosis pada tikus dengan diet tinggi lemak.¹⁰ Aktivasi TRPV1 dapat menurunkan kumpulan lemak pada otot polos vaskuler, hal ini dikarenakan meningkatnya kadar kalsium sistolik yang menekan akumulasi lemak intraseluler dan kadar trigliserida di sel adiposit. Meningkatnya kadar kalsium lemak dapat menambah efluks kolesterol dan menurunkan influk kolesterol dengan meningkatkan kadar ABCA1 dan menurunkan ekspresi LRP1 pada sel otot polos vaskuler yang di kultur, sebagai hasil lipid intraseluler dan lipid pada otot polos vaskuler berkurang.¹¹ Aktivasi TRPV1 juga mempengaruhi autoregulasi vaskuler, mengakibatkan vasokonstriksi dan vasodilatasi tergantung kondisi fisiologi. Aktivasi TRPV1 mengakibatkan tersekresinya substansi P yang merupakan neurokinin, neurokinin tersebut akan berikatan dengan reseptor NK1 yang berdampak vasokonstriksi pembuluh darah, aktivasi TRPV1 ini juga mengakibatkan tersekresinya *calcitonin gene related peptide* (CGRP), yang merupakan zat vasodilator kuat yang berperan penting dalam regulasi tekanan darah dalam kondisi fisiologi maupun patologi. Aktivasi TRPV1 ini juga membuat tersekresinya protein kinase A dan NO sintase dimana akan menghasilkan zat nitrit oksida yang memiliki efek vasodilatasi pembuluh darah. TRPV1 juga berperan dalam menghambat agregasi

trombosit dengan mekanisme pengenceran membran trombosit.¹²

Dalam penelitian Linag *et al.*, pada percobaan hewan hamster yang berikan *lard* 5% kolesterol 0,1%, konsumsi kapsaisin didapatkan penurunan serum triglesirida, LDL penurunannya mencapai 16-26%. Kolesterol yang berlebih pada mamalia akan akan dibuang lewat cairan empedu. Peningkatan dalam ekskresi asam empedu merupakan mekanisme utama dalam penurunan trigliserida oleh kapsaisinoid. Konsumsi kapsaisinoid dihubungkan dengan peningkatan ekskresi asam empedu 36-64%. Kapsaisinoid berperan menaikkan regulasi ekspresi gene CYP7A1, enzim yang berperan dalam sintesis asam empedu. Kapsaisinoid juga berperan dalam peningkatan eksresi sterol pada feses. Penelitian membuktikan bahwa setelah mengonsumsi kapsaisinoid kadar rasio *campesterol* / *cholesterol* serum menurun. kapsaisinoid pada lumen usus dapat menghambat absorpsi kolesterol, karena sifat kapsaisinoid yang hidropobik, interaksi antara kapsaisinoid dan kolesterol dalam lumen usus membuat kolesterol terhambat diabsorpsi kembali masuk ke dalam tubuh.¹³

Kapsaisinoid juga dapat meningkatkan relaksasi endotel dan menurunkan konstiksi endotel, dan dapat menghambat pembentukan plak atherosclerosis dikarenakan aktivitas antioksidan yang dapat menghambat oksidasi LDL. Kapsaisinoid juga bersifat protektif terhadap endotel pembuluh darah, karena zat ini dapat menekan tersekresinya COX2, regulasi COX2 berhubungan dengan disfungsi endotel dan pembentukan plak aterosklerosis. Konsumsi kapsaisinoid 0,010% atau sekitar 7mg/kg/BB/hari dapat mengaktifkan penurunan kadar kolesterol dan memperbaiki fungsi endotel.¹⁴

Ringkasan

Aterosklerosis merupakan penyakit dimana terbentuknya plak pada lumen pembuluh darah arteri. Etiologi pasti dari terbentuknya plak belum diketahui namun faktor resiko seperti hiperkolesterolemia, hipertensi, merokok, diabetes dapat memicu terbentuknya plak pada endotel pembuluh darah arteri. Penggunaan obat-obatan penurunan kolesterol sering digunakan dalam terapi aterosklerosis.

Cabai, tanaman dari genus *capsicum* memiliki kandungan kapsaisin sebagai zat aktif yang memberikan rasa yang khas dan tajam. Capsaicin ini hampir dimiliki oleh semua tanaman berjenis *capsicum* yang memiliki potensi sebagai anti-aterosklerosis alami dengan mekanisme menurunkan serapan kolesterol pada otot polos vaskuler darah dan peningkatan efluks kolesterol, menghambat oksidasi LDL sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol darah. Selain penurunan kadar kolesterol darah capsaicin juga berfungsi sebagai proteksi endotel yaitu dengan meningkatkan ekspresi zat-zat vasodilator pada endotel pembuluh darah.

Simpulan

Cabai tanaman dari genus *capsicum* berpotensi sebagai anti-aterosklerosis alami. Potensi ini telah dibuktikan dalam penelitian terhadap hewan percobaan namun data percobaan pada manusia masih sangat terbatas.

Daftar Pustaka

1. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of Inflammation in Atherosclerosis. *J Nucl Med*. 2007;48(11):1800–15.
2. National Heart Lung and Blood Institute. At a glance: atherosclerosis. US: Department of Health and Human Services; 2009.
3. Chen KS, Chen PN, Hsieh YS, Lin CY, Lee YH, Chu SC. Capsaicin Protects Endothelial Cells and Macrophage against Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Injury by Direct Antioxidant Action. 2015;228:35–45.
4. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. 2013;22(6):399–411.
5. Libby, Ridker, Hansson GK. Progress and Challenges in translating the biology of atherosclerosis. 2011;473:317–25.
6. Tomkin GH, Owens D. LDL as a cause of atherosclerosis. 2012;5(1):13–21.
7. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):0–5.
8. Handelsman Y, Mechanick JL, Dagogo JS, Davidson J. AACE Guidelines. 2011;17(2):1–35.
9. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms

- and clinical uses of capsaicin. 2013;720(3):55–62.
10. Ma L, Zhong J, Zhao Z, Luo Z, Ma S, Sun J, et al. Activation of TRPV1 reduces vascular lipid accumulation and attenuates atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2011;92(3):504–13.
 11. Fattori V, Hohmann M, Rossaneis A, Pinho RF, Verri W. Capsaicin: Current Understanding of its mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. 2016;21(7):844.
 12. McCarty MF, Dinicolantonio JJ, Keefe JH. Capsaicin may have important potential for promoting vascular and metabolic health. 2015;2(1): 262.
 13. Liang YT, Tian XY, Chen JN, Peng C, Ma KY, Zuo Y, et al. Capsaicinoids lower plasma cholesterol and improve endothelial function in hamsters. *Eur J Nutr*. 2013;52(1):379–88.
 14. Li B-H, Yin YW, Liu Y, Pi Y, Guo L, Cao X-J, et al. TRPV1 activation impedes foam cell formation by inducing autophagy in oxLDL-treated vascular smooth muscle cells. 2014;5(4): 1182.