

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskuler seperti infark miokard, gagal jantung, dan stroke, yang menjadi permasalahan terbesar yang dihadapi bagi negara maju maupun negara berkembang (Boudi, 2010). Aterosklerosis merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia termasuk Indonesia. Dari data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan tahun 2007 diketahui bahwa, 31,9% kematian di Indonesia disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler yang terjadi akibat aterosklerosis. Dari data Departemen Kesehatan Republik Indonesia (DEPKES RI) tahun 2010, Indonesia memiliki angka kematian akibat aterosklerosis sebanyak 50% yang mengarah pada kematian akibat penyakit kardiovaskuler. Menurut Tate (2007), dinyatakan bahwa jumlah kematian akibat aterosklerosis justru lebih besar jika dibandingkan dengan jumlah kematian akibat kanker. Diperkirakan sekitar 17,1 juta orang (29% dari jumlah seluruh kematian di dunia) meninggal karena aterosklerosis. Pada tahun 2030, diperkirakan hampir 23,6 juta orang akan meninggal karena aterosklerosis (WHO, 2011).

Aterosklerosis adalah kondisi respons peradangan kronik terhadap deposisi lipoprotein pada dinding arteri. Stres oksidatif merupakan penyebab sentral dari aterosklerosis (Harrison *et al.*, 2003), di mana stres oksidatif menyebabkan modifikasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) sehingga terjadi produksi LDL teroksidasi (Ox-LDL) yang merupakan molekul utama yang berperan dalam perkembangan aterosklerosis (Tate, 2007). Ox-LDL berinteraksi

dengan *Lectin like Oxidized LDL receptor 1* (LOX-1), di mana LOX-1 merupakan salah satu *scavenger receptor* yang terdapat pada sel endotel yang secara aktif berkontribusi dalam semua tahap aterosclerosis. Pada aterosclerosis terjadi peningkatan ekspresi LOX-1 yang berlebihan pada endotel. LOX-1 memperlancar *uptake* Ox-LDL ke dalam tunika intima sehingga mengarah kepada disfungsi sel endotel yang merupakan rangkaian peristiwa aterosclerosis *fase awal* (Pirillo *et al.*, 2013). Disfungsi endotel menyebabkan aktivasi makrofag sehingga terjadi akumulasi Ox-LDL di dalam sel dan membentuk sel busa. Aktivasi sel busa menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, sekresi faktor pertumbuhan, dan induksi apoptosis sehingga terbentuk plak aterosclerosis. Adanya plak aterosclerosis pada intima arteri menyebabkan dinding arteri menjadi kaku dan mengeras. Plak aterosclerosis akan mengalami perubahan dan meluas secara progresif karena kematian sel, degenerasi, sintesis, dan degradasi matriks ekstraseluler (Hansson, 2005; Kumar *et al.*, 2003; Young *et al.*, 2001).

Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) merupakan protein yang mengatur transkripsi dan respon peradangan yang aktivasinya dipicu oleh pengikatan Ox-LDL dengan LOX-1 (Pirillo *et al.*, 2013). Ox-LDL yang berikatan LOX-1 memicu terjadinya stress oksidatif sehingga meningkatkan aktivasi dari *reactive oxygen species* (ROS) dan menyebabkan peningkatan aktivasi NF- κ B pada inti sel. Peningkatan aktivasi NF- κ B akan mengaktifkan makrofag dan sitokin proinflamasi sehingga memicu terjadinya disfungsi endotel yang berkontribusi dalam aterosclerosis (Morawietz, 2007).

Terapi preventif penyakit aterosclerosis saat ini menggunakan obat antihiperlipidemia, antiplatelet yang bekerja menghambat produksi mediator

keradangan. Tetapi, obat - obat tersebut hanya bekerja menghambat progresifitas plak aterosklerosis yang ada, tidak mencegah pembentukan plak aterosklerosis (Curtiss, 2009). Terapi preventif obat antihiperlipidemia seperti statin, hanya dapat menurunkan risiko kurang dari sama dengan 40% (Nisson *et al.*, 2009). Tindakan preventif seperti pola hidup sehat, konsumsi antioksidan dan vitamin dapat menurunkan risiko aterosklerosis (Brown *et al.*, 2001). Tindakan preventif sering kali terlambat dikarenakan aterosklerosis mulai berkembang pada awal masa kehidupan dan progresif tanpa menunjukkan gejala (Caligiuri *et al.*, 2007).

Untuk itu, dibutuhkan usaha preventif lainnya untuk meminimalisasi terjadinya penyakit kardiovaskuler dengan mengidentifikasi sistem imun yang berperan pada aterosklerosis yaitu dengan metode vaksinasi menggunakan protein LOX-1. Namun hingga saat ini belum ada penelitian yang mengembangkan LOX-1 sebagai bahan vaksin. LOX-1 merupakan target terapi aterosklerosis. LOX-1 sangat tinggi diekspresikan pada arteri yang berukuran besar yaitu merupakan daerah tersering terjadinya aterosklerosis. LOX-1 diekspresikan pada sel endotel pembuluh darah, sel otot polos dan makrofag yang berperan dalam perkembangan aterosklerosis (Chen *et al.*, 2007; Elio *et al.*, 2013). NF- κ B yang teraktivasi dalam sel endotel berperan penting dalam pembentukan plak aterosklerosis (Winther *et al.*, 2005). Penelitian Fredrikson *et al.*, tahun 2008 mengembangkan vaksin aterosklerosis dengan target menginduksi autoantibodi apolipoprotein B-100, didapatkan hasil bahwa apo B-100 dapat mengurangi perkembangan aterosklerosis sebanyak 66 %. Penelitian vaksin aterosklerosis menggunakan bakteri *Salmonella Thypimurium* dengan target yang sama pada penelitian sebelumnya yaitu pembentukan melalui

pembentukan antibodi anti-PC, didapatkan hasil bahwa pembentukan antibodi anti-PC menurunkan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta (Nugraha, 2011).

Penelitian menggunakan hewan coba tikus *Sprague Dawley* digunakan dalam menginduksi aterosklerosis (Welch-White et al, 2013). Penelitian tentang hewan coba untuk menginduksi aterosklerosis pernah dilakukan oleh Murwandik, 2006 yang menggunakan hewan coba (*Rattus novergicus*) galur Wistar. Sehingga, peneliti mengembangkan suatu kandidat vaksin aterosklerosis menggunakan protein LOX-1 dan menguji potensinya terhadap aktivasi NF- κ B pada hewan coba tikus (*Rattus novergicus*) galur Wistar yang diberi diet aterogenik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian protein *Lectin-like oxidized LDL receptor 1* (LOX-1) dapat menurunkan aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) pada tikus (*Rattus novergicus*) galur Wistar yang diberi diet aterogenik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan bahwa pemberian protein *Lectin-like oxidized LDL receptor 1* (LOX-1) dapat mencegah terjadinya aterosklerosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian bertujuan untuk menentukan bahwa pemberian protein *Lectin-like oxidized LDL receptor 1* (LOX-1) dapat menurunkan aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) pada tikus (*Rattus novergicus*) galur Wistar yang diberi diet aterogenik .

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Akademik

Manfaat akademik penelitian ini adalah sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya tentang pencegahan aterosklerosis menggunakan kandidat vaksin aterosklerosis berbasis protein *Lectin-like oxidized LDL receptor 1* (LOX-1).

1.4.2 Masyarakat

Manfaat praktis dalam penelitian ini adalah dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan perusahaan industri vaksin untuk menciptakan suatu alternatif baru dalam pencegahan terhadap aterosklerosis, khususnya vaksin aterosklerosis menggunakan protein *Lectin-like oxidized LDL receptor 1* (LOX-1) sebagai bahan vaksin.

