

BAB 1

Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler sampai saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan yang paling banyak dibicarakan. Menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia, total jumlah kematian pertahun akibat penyakit kardiovaskuler mencapai 17 juta pertahun, kira-kira 29% dari jumlah kematian di dunia. Angka ini masih lebih besar jika dibandingkan dengan penyakit lain seperti diabetes mellitus, kanker, maupun penyakit respirasi. Di negara-negara berkembang seperti contohnya Indonesia, jumlah kasus penyakit infeksi yang mulai mengalami penurunan justru diikuti dengan peningkatan kasus penyakit kardiovaskuler, sehingga diproyeksikan pada tahun 2025 sekitar 80 – 90% dari kasus kardiovaskuler di dunia akan terjadi di negara-negara berkembang dengan tingkat pendapatan rendah sampai menengah (Salim et al, 2002). Penduduk Asia diketahui memiliki tingkat kematian tertinggi akibat penyakit CVD yaitu 33,3% pada pria dan 34,1% pada wanita. Di Indonesia sendiri, menurut data dari Ditjen Bina Yanmedik, hingga Agustus 2009, penyakit sistem sirkulasi darah menempati urutan pertama sebagai penyakit utama penyebab kematian di rumah sakit, baik pada tahun 2007 maupun 2008. Aterosklerosis sebagai salah satu penyakit pada sistem sirkulasi darah menjadi salah satu penyebab terbesar terjadinya penyakit kardiovaskuler. Pada perkembangannya aterosklerosis dapat berkembang menjadi penyakit-penyakit pada pembuluh darah seperti penyakit jantung koroner, stroke, dll.

Aterosklerosis adalah penyakit inflamasi kronis yang berkembang melalui akumulasi dari kolesterol pada *arterial intima* yang dilanjutkan dengan pembentukan plak atherosklerotik. Aterosklerosis umumnya terjadi pada arteri dengan ukuran sedang hingga besar. Faktor risiko yang berperan dalam aterosklerosis adalah hipertensi, *hyperglycemia*, dan *hypercholesterolemia*. Manifestasi klinis dari penyakit aterosklerosis antara lain penyakit jantung koroner (CHD) dan penyakit pembuluh

darah otak (CVD). Penyakit jantung koroner merupakan salah satu komplikasi yang terjadi apabila aterosklerosis berada di arteri-arteri yang menyuplai darah, oksigen, dan nutrisi ke jantung.

Patogenesis dari aterosklerosis dimulai dari adanya kerusakan kronis pada dinding endotel yang kemudian menyebabkan akumulasi dari lipoprotein di dinding pembuluh darah. Setelah itu akan terjadi adesi dari sel-sel lain seperti monosit dan *platelet*. Kemudian platelet, makrofag dan sel vascular yang teraktivasi tadi akan melepaskan faktor-faktor yang memicu terjadinya migrasi sel otot polos dari media menuju ke intima. Sel-sel otot polos yang bermigrasi tadi kemudian akan mengalami proliferasi dan kemudian bersama dengan sel-sel makrofag akan memfagosit sel-sel lemak membentuk sel foam. Plak yang terbentuk ini semakin lama akan semakin parah seiring dengan meningkatnya akumulasi dari lemak ekstraseluler, proliferasi otot polos, dan deposisi kolagen.

Dalam perjalanan penyakit aterosklerosis, terdapat beberapa antigen yang berperan penting dalam pembentukan plak aterosklerosis. Antigen yang berperan penting saat pembentukan plak pada pasien dengan *hypercholesterolemia* adalah LDL yang mengalami oksidasi (oxLDL). Namun studi dari Hansson, 2002, menunjukkan bahwa antigen hsp60 juga memiliki peran penting dalam pathogenesis aterosklerosis. hsp60 adalah protein yang berfungsi melindungi protein yang belum matur selama proses maturasi intraseluler. Protein ini dilepaskan dari sel yang mengalami *injury* saat inflamasi dan protein ini mampu memicu respon autoimun. Pada aterosklerosis, sel endothel yang mengalami kerusakan mengekspresikan hsp60, yang memicu respon autoimun yang kemudian berkembang menjadi aterosklerosis.

Hingga saat ini penanganan untuk aterosklerosis masih belum efektif karena statin, sebagai obat atherosclerosis saat ini, hanya mampu mengurangi resiko kematian tidak melebihi 40%. Ditambah lagi, dua per tiga penyakit jantung, muncul meskipun sudah mendapatkan terapi. Sehingga diperlukan terapi yang mampu berpengaruh secara spesifik terhadap setiap faktor resiko aterosklerosis. Studi menunjukkan, Aterosklerosis selain merupakan penyakit inflamasi ternyata juga merupakan penyakit yang dipengaruhi oleh respon imun. Hal ini, menjadikan respon

imun sebagai target potensial dalam perkembangan obat atau vaksin terhadap aterosklerosis (Sherer and Shoenfeld, 2006).

Berdasarkan studi ternyata diketahui bahwa antigen hsp60 yang dimiliki manusia memiliki kemiripan dengan hsp65 dari *Mycobacterium tuberculosis* sehingga dapat digunakan sebagai target yang potensial dalam pengembangan vaksin aterosklerosis. Pada penelitian dimana hewan coba diinjeksikan *heat killed Mycobacterium*, ternyata antigen hsp65 mampu menginduksi terbentuknya lesi aterosklerosis seperti pada pemberian diet atherogenik. Ini membuktikan bahwa hsp65 juga memiliki efek yang mirip dengan hsp60 dan dapat dijadikan sebagai target yang potensial untuk meregulasi sistem imun pada aterosklerosis (Harats D et al., 2002)

Vaksinasi secara umum merupakan suatu tindakan yang bersifat preventif untuk mencegah terjadinya penyakit melalui regulasi sistem imun. Umumnya, vaksinasi yang biasa dilakukan pada kasus penyakit infeksi memiliki tujuan untuk menstimulasi terbentuknya imunitas terhadap antigen yang dipaparkan sehingga apabila suatu saat pasien benar-benar terpapar oleh patogen maka sistem imun tubuh sudah siap untuk memberikan respon kekebalan. Namun pada aterosklerosis yang merupakan penyakit autoimun dimana imunitas menyerang antigen dalam tubuh sendiri, diperlukan respon imun yang berbeda, yaitu respon toleransi. Vaksinasi yang digunakan pada penyakit atherosclerosis diharapkan dapat mengurangi respon autoimun dengan cara menginduksi terjadinya toleransi sehingga sel-sel imun menjadi tidak reaktif terhadap antigen dalam tubuh, yang dalam kasus ini yaitu hsp60. Toleransi sistem imun dapat dicapai melalui induksi antigen melalui mukosa. Dengan pemberian antigen dalam dosis rendah dan paparan berulang, maka akan membentuk toleransi mukosa yang spesifik antigen tertentu (Maron R et al., 2002). Dengan induksi toleransi mukosa ini, diharapkan dapat terjadi toleransi sistemik yang nantinya akan berdampak pada penurunan pembentukan plak atherosclerosis yang dapat dinilai dengan penurunan jumlah sel foam di pembuluh darah.

Untuk mengetahui peran hsp65 tersebut yang kemungkinan bersifat atheroprotektif maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut khususnya tentang peran hsp65 dalam *heat killed Mycobacterium tuberculosis* dalam menginduksi toleransi mukosa pada aterosklerosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian vaksin aterosklerosis menggunakan peptida *heat shock protein 65 Mycobacterium tuberculosis* mampu menurunkan akumulasi sel foam pada model *Mencit balb/c* yang diberikan diet atherogenik?
2. Berapakah dosis vaksin aterosklerosis *heat shock protein 65 Mycobacterium tuberculosis* yang efektif dalam menurunkan akumulasi sel foam pada model *Mencit balb/c* yang diberikan diet atherogenik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Memperoleh bukti bahwa peptida hsp65 *Mycobacterium tuberculosis* berperan dalam progresivitas lesi aterosklerosis pada model atherogenik, sehingga dapat menjadi target baru dalam pengembangan vaksin untuk pencegahan aterosklerosis.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Mengetahui pengaruh *heat shock protein 65 Mycobacterium tuberculosis* dalam progresivitas lesi aterosklerosis, sehingga dapat menjadi target baru dalam pengembangan vaksin untuk pencegahan aterosklerosis.
2. Mengetahui penurunan akumulasi sel foam pada model *Mencit balb/c* yang diberikan diet atherogenik setelah pemberian vaksin aterosklerosis menggunakan *heat shock protein 65 Mycobacterium tuberculosis*.
3. Mengetahui dosis vaksin aterosklerosis dari *heat shock protein 65 Mycobacterium tuberculosis* yang efektif dalam menurunkan akumulasi sel foam pada model *Mencit balb/c* yang diberikan diet atherogenik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik:

1. Menambah wawasan ilmu pengetahuan mengenai pencegahan aterosklerosis menggunakan vaksinasi.

2. Dasar teori untuk penelitian selanjutnya tentang penggunaan *heat shock protein 65 Mycobacterium tuberculosis* sebagai vaksin pencegah aterosklerosis pada manusia.

1.4.2 Manfaat Praktis:

1. Menambah wawasan masyarakat luas tentang metode pencegahan aterosklerosis dengan vaksin aterosklerosis dari *heat shock protein 65 Mycobacterium tuberculosis*.
2. Bahan pertimbangan perusahaan industri obat untuk menciptakan metode vaksinasi yang baru dalam menghambat aterosklerosis melalui pemberian *peptida hsp65 Mycobacterium tuberculosis*

