

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular menempati urutan pertama penyebab kematian di dunia, baik di negara maju maupun berkembang. Jumlah pasien meninggal akibat penyakit jantung setiap tahunnya, mencapai lebih dari 17 juta orang di seluruh dunia, yang merupakan 29% dari keseluruhan penyebab kematian (WHO, 2013). Walaupun sudah terdapat berbagai cara diagnosis awal dan pilihan terapi kardiovaskular, American College of Cardiology masih memprediksi bahwa akan ada 25 juta kasus hanya di Amerika Serikat (Silva, Mello, et Damasceno, 2011). Menurut data dari American Heart Association (AHA), estimasi prevalensi penyakit kardiovaskular pada orang dewasa di Asia dan Kepulauan Pasifik mencapai 4,3% apabila dibandingkan dengan 6.4% penduduk di dunia (Go, 2013). Prevalensi jantung koroner dari pasien yang pernah didiagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,5%, dan pasien yang baru saja didiagnosis dokter atau hanya diagnosis gejala sebesar 1,5%. Di Jawa Timur, prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan diagnosis anamnesis dokter sebesar 0,5% dan berdasarkan gejala yang meningkat seiring dengan bertambahnya umur sebesar 1,3% (Riskesdas, 2013).

Penyakit jantung koroner umumnya disertakan dengan adanya plak aterosklerosis yang menghambat aliran darah dalam satu atau lebih pada arteri berkaliber kecil di jantung. Lebih dari 80% semua kematian akibat penyakit kardiovaskular adalah aterosklerosis (WHO, 2013). Aterosklerosis merupakan penyebab penyakit masa kini yang berhubungan dengan perubahan gaya hidup.

Karakteristik dari aterosklerosis adalah plak aterosklerosis matur yang kemudian berkalsifikasi di pembuluh koroner jantung (Thompson, 2013). Aterosklerosis dapat terjadi diberbagai arteri dalam tubuh termasuk jantung, otak, lengan, kaki, pinggang dan ginjal. Sehingga, berbagai macam penyakit dapat berkembang berdasarkan letak arteri yang terkena. Berbagai penyakit tersebut adalah penyakit jantung koroner, penyakit arteri karotis, penyakit arteri perifer dan penyakit ginjal kronis (NIH, 2014).

Faktor risiko predisposisi aterosklerosis telah diidentifikasi melalui berbagai studi prospektif, terutama studi Frammingham dan uji coba intervensi faktor risiko multipel. Faktor risiko dibagi menjadi dua berdasarkan dapat atau tidaknya untuk dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah umur tua, jenis kelamin pria, dan genetik. Sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah merokok, kegemukan, kurang beraktifitas, gangguan lipid, hipertensi, stres, dan diabetes (Keche et al, 2012). Penyakit arteri koroner di Asia seringkali dikarenakan dislipidemia yang disebabkan oleh nilai tinggi dari ApoB, trigliserida, Lipoprotein(a), indeks tetra lipid, dan kolesterol *Low-Density Lipoprotein* (LDL) ambang batas tinggi. Namun rendah pada kolesterol *High-Density Lipoprotein* (HDL) dan ApoA1 (Prajapati et al, 2012). Diabetes mellitus (DM) dapat dihubungkan dengan peningkatan berat badan berlebih, obesitas terpusat, dan dislipidemia (Purnell et al, 2014). Sindroma metabolik merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang dikarakteristik dengan obesitas, hipertensi, dislipidemia, hiperglikemia, dan resistensi insulin yang sering didapatkan pada pasien Diabetes Mellitus (Baraka et al, 2014).

DM didefinisikan sebagai peningkatan kadar gula darah puasa dan postprandial, dan peningkatan haemoglobin A1c (Shaw et al, 2010). Faktor risiko

orang terkena DM tipe 2 yaitu adanya riwayat keluarga terkena DM, berat badan berlebih, makanan tidak sehat, kurang beraktivitas, umur bertambah, hipertensi, ras, resistensi insulin, riwayat diabetes gestasional, dan nutrisi buruk saat dalam kehamilan (IDF, 2014). Diabetes tidak hanya menjadi faktor risiko namun juga dapat memperparah efek dari faktor risiko yang lain seperti, meningkatkan kadar kolesterol, menaikkan tekanan darah, merokok, dan obesitas (George, 2010).

Pasien dengan DM memiliki risiko 10 kali lebih besar untuk terkena penyakit jantung (Siracuse et Chaikof, 2012). Estimasi prevalensi DM pada 2030 mencapai 439 juta dewasa di dunia (Shaw et al, 2010). DM tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling banyak terjadi saat ini yaitu sekitar 90% diabetes di dunia adalah DM tipe 2 (WHO, 2013). Penyakit tersebut menjadi masalah kesehatan masyarakat global dan menurut *Internasional Diabetes Federation* (IDF) pemutakhiran ke-5 tahun 2012, jumlah penderita bertambah dengan 4,8 juta orang meninggal akibat penyakit metabolik ini (Riskesdas, 2013). Negara Asia berkontribusi pada prevalensi diabetes mellitus lebih dari 60% dari seluruh populasi dunia yang dimana prevalensi ini selalu meningkat pada setiap tahunnya (Ramachandran, 2012). Prevalensi diabetes di Indonesia yang terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 2,1%. Di Jawa Timur prevalensi diabetes yang didiagnosis dokter sebesar 2,1% dan yang menunjukkan gejala sebesar 2,5% (Riskesdas, 2013).

DM tipe 2 merupakan salah satu karakteristik sindroma metabolik yang merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Adapun secara keseluruhan, karakteristik sindroma metabolik adalah obesitas, hipertensi, dislipidemia, hiperglikemia, dan resistensi insulin yang sering didapatkan pada pasien Diabetes Mellitus (Baraka *et al*, 2014). Keadaan hiperglikemia akibat obesitas akan meningkatkan konsentrasi insulin. Konsentrasi insulin yang tinggi

secara kronis mengakibatkan reseptor insulin berupaya melakukan pengaturan sendiri (*self regulation*) dengan menurunkan jumlah reseptor atau *down regulation*. Hal ini membawa dampak pada penurunan respon reseptornya dan lebih lanjut mengakibatkan resistensi insulin (Wahyuni, 2011).

Untuk mengetahui pengaruh darapladib terhadap dalam pembentukan aterosklerosis, digunakan ketebalan PVAT sebagai variabel. Ketebalan PVAT selain dipengaruhi oleh aterosklerosis, juga dipengaruhi oleh resistensi insulin pada DM tipe 2. Dikarenakan banyaknya prevalensi DM tipe 2 di Indonesia, digunakanlah model DM tipe 2 pada penelitian ini untuk memperkuat kejadian aterosclerosis pada penelitian ini. Hasil akhir pada penelitian ini adalah akan mengetahui pengaruh darapladip terhadap perubahan ketebalan PVAT terhadap aterosklerosis pada penyakit DM tipe 2.

## 1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam tugas akhir ini antara lain:

- 1.2.1 Apakah ada pengaruh pemberian Darapladip terhadap peningkatan ketebalan PVAT pada tikus *Sprague Dawley* model DM tipe 2

## 1.3 Tujuan dan Manfaat

### 1.3.1 Tujuan Umum

- 1.3.1.1 Mengetahui pengaruh pemberian Darapladib terhadap perubahan ketebalan PVAT pada tikus *Sprague Dawley* model DM tipe 2

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus yang terdapat dari tugas akhir ini adalah:

- 1.3.2.1 Mengukur ketebalan PVAT pada tikus *Sprague Dawley* normal

1.3.2.2 Mengukur ketebalan PVAT pada tikus *Sprague Dawley* model DM tipe 2

1.3.2.3 Mengukur ketebalan PVAT pada tikus *Sprague Dawley* model DM tipe 2 yang diberikan Darapladib

1.3.2.4 Menganalisis perbedaan perubahan ketebalan PVAT pada masing-masing kelompok

### 1.3.3 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis yang diperoleh dari penelitian tugas akhir ini adalah:

1.3.3.1 Mengembangkan konsep dalam patomekanisme aterosklerosis dengan PVAT

### 1.3.4 Manfaat Praktis

Manfaat praktis yang diperoleh dari penelitian tugas akhir ini adalah :

1.3.4.1 Menambah wawasan dan pengetahuan pada potensi Darapladib sebagai pilihan pengobatan aterosklerosis pada penyakit diabetes mellitus tipe 2

1.3.4.2 Mengembangkan darapladip sebagai terapi pilihan dalam pengobatan aterosklerosis pada penyakit diabetes mellitus tipe 2

1.3.4.3 Menambah wawasan dan pengetahuan efek Darapladib pada perubahan ketebalan PVAT pada model tikus diabetes mellitus tipe 2 untuk penelitian berikutnya.