

## BAB II

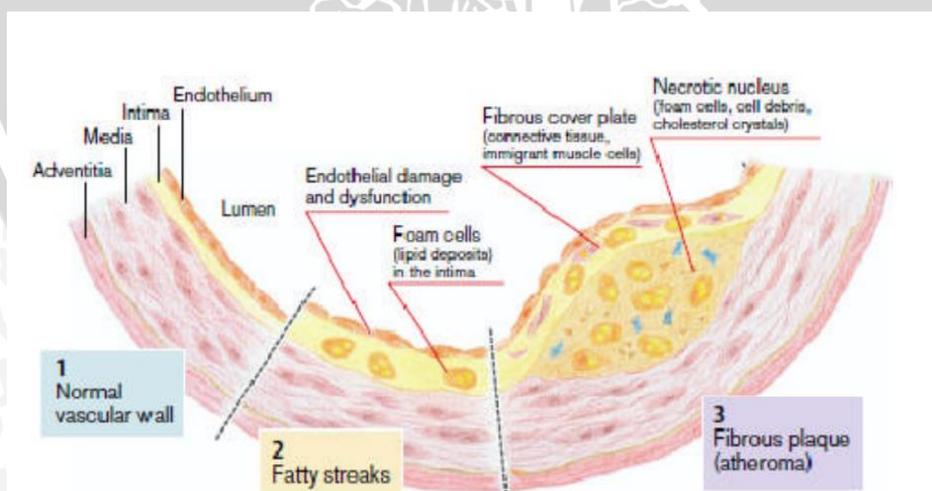
### TINJAUAN PUSTAKA

Untuk memahami lebih lanjut mengenai aterosklerosis, berikut ini akan dibahas definisi, epidemiologi dan patogenesis.

#### 2.1 Aterosklerosis

##### 2.1.1 Definisi

Aterosklerosis merupakan suatu penyakit akibat respon peradangan pada pembuluh darah yang bersifat progresif (Jannah, et al., 2013). Proses peradangan ini menyebabkan pengerasan dan penebalan dinding pembuluh darah arteri yang terjadi karena proses pengendapan lemak, kompleks karbohidrat dan produk darah, yang selanjutnya akan mengakibatkan hilangnya elastisitas arteri, disertai perubahan degenerasi lapisan tunika media dan intima pembuluh darah (Iriani Bahar, et al., 2011). Aterosklerosis dapat menyerang arteri pada otak, jantung, dan organ vital lainnya. Bila terjadi pada arteri yang mensuplai darah ke otak maka akan menimbulkan stroke, dan bila terjadi pada arteri koroner dapat menimbulkan iskemia pada jantung yang dapat menyebabkan kematian (Lumongga, 2007).



Gambar 2.1 Proses Aterosklerosis

### 2.1.2 Epidemiologi

Aterosklerosis merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular pada umumnya (Frostegard, 2005). Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian nomor satu didunia, berdasarkan WHO (2011) sedikitnya 17,5 juta jiwa atau setara dengan 30,0% kematian didunia disebabkan oleh penyakit jantung (Sumarti, 2011). Di Asia dan Afrika, telah terjadi kecenderungan peningkatan kasus dan kematian dari Penyakit Jantung Koroner (PJK). Di Singapura dan Malaysia, angka kejadian telah meningkat dari yang tidak bermakna menjadi penyebab 10% dari seluruh kematian yang terjadi dikedua Negara tersebut (Dinie,2008 : Schoen, 2010).

Sedangkan di Indonesia, menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan Republik Indonesia menyatakan bahwa peningkatan penyakit kardivaskular sebagai penyakit kematian semakin meningkat. Berdasarkan SKRT tahun 1972 kematian akibat penyakit kardiovaskular menempati urutan ke-11 sebesar 5,9% dan meningkat pada tahun 1986 menjadi urutan ke-3 sebesar 9,1%. Penyakit kardiovaskuler menempati urutan pertama pada tahun 1992 sebesar 16,0%, tahun 1995 meningkat menjadi sebesar 19,0%. Hasil tahun 2001 angka kejadian penyakit jantung koroner sebesar 26,3% dan sampai saat ini penyakit jantung iskemik juga merupakan penyebab utama kematian dini pada sekitar 40 % dari kematian laki - laki usia menengah. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2007, angka kematian pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan besar akibat penyakit jantung iskemik 8,7% (Heru, 2010).

### 2.1.3 Patogenesis

### 2.1.3.1 Disfungsi Endotel

Langkah pertama dalam terbentuknya aterosklerosis adalah jejas pada sel – sel endotel (karena akumulasi lipid pada pembuluh darah) yang melapisi lumen arteri (Maliya, 2008). Hilangnya aktivitas dari *Nitric Oxide* (NO) merupakan tanda awal dari terjadinya disfungsi endotel pada penyakit vaskuler. NO sendiri pada kondisi normal mempunyai banyak efek pada dinding pembuluh darah, diantaranya yaitu merelaksasi dan menghambat proliferasi dari sel otot polos vaskular, menghambat aktivasi dan agregasi platelet, serta menghambat adhesi dan migrasi dari sel-sel inflamasi (Douglas et al., 2010).

Disfungsi endotel juga berhubungan dengan peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS), khususnya superoksida. NO bereaksi secara cepat terhadap superoksida radikal untuk membentuk *peroxynitrite* (ONOO<sup>-</sup>). Superoksida ini mempunyai efek merusak pada protein dan lipid, serta menghilangkan NO dari pembuluh darah sebelum dapat berikatan dengan guanilat siklase larut. (Douglas et al., 2010).

LDL dapat terakumulasi di dalam lapisan sub-endothel dari pembuluh darah. LDL ini rentan terhadap modifikasi, terutama oksidasi, yang mengakibatkan terbentuknya *oxidized* LDL (oxLDL). Timbulnya oxLDL ini menstimulasi disfungsi pembuluh darah, menyebabkan ekspresi dari gen-gen pro inflamasi, seperti molekul adhesi, dan perekrutan monosit ke dalam subendotel (Douglas et al., 2010).

### 2.1.3.2 Inflamasi

Ekspresi *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) pada permukaan endotel merupakan langkah awal dalam proses inflamasi pada patogenesis

aterosklerosis. VCAM-1 akan meningkatkan perekrutan monosit dan sel T ke tempat dimana terjadi disfungsi endotel. Selanjutnya, leukosit melepaskan *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) yang memperbesar kaskade inflamasi dengan mengaktifkan dan merekrut lebih banyak leukosit, serta menyebabkan perekrutan dan proliferasi dari sel-sel otot polos (Crowther, 2005).

Sebagai respon dari sinyal yang dihasilkan, monosit kemudian melekat pada dan bermigrasi melalui endotel dan membran basement dengan bantuan enzim *matrix metalloproteinase* (MMP) yang mendegradasi matriks jaringan ikat. Proses ini lebih ditingkatkan lagi oleh pelepasan lokal *Monocyte-Colony Stimulating Factor* (M-CSF), yang menyebabkan aktivasi dan proliferasi lokal monosit dan oksidasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) (Crowther, 2005). Selain itu diekspresikan juga IFN- $\gamma$  yang memicu perkembangan plak dan pembentukan sel busa (Wang et al., 2012).

Ketika memasuki lapisan sub-endothel, monosit dapat berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi makrofag yang kemudian mengeluarkan sitokin proinflamasi dan memfagosit oxLDL dan kolesterol sehingga menyebabkan terbentuknya sel busa dan perkembangan plak aterosklerosis (Douglas et al., 2010). Saat plak berkembang menjadi fibroatheroma, makrofag, sel T, dan sel mast dapat menginfiltrasi *cap edges* dan menstimulasi proliferasi dan migrasi dari *Vascular Smooth Cells* (VSMC) melalui produksi dari sitokin proinflamasi. Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-18, dan Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) merupakan sitokin yang umum dalam proses ini dan mengurangi stabilitas plak. IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  yang dihasilkan oleh sel T yang teraktivasi dapat menginduksi apoptosis

dari makrofag, sehingga memberikan kontribusi dalam agregasi debris seluler dari inti nekrotik (Wang et al., 2012).

TNF- $\alpha$  juga meregulasi ekspresi *Cellular Adhesion Molecule* (CAM) dan menstimulasi migrasi VSMC. IL - 1 merupakan auto inflamasi yang terlibat dalam peningkatan level TNF- $\alpha$ , CAM, kemokin dan IL-6. IL-6 terlibat dalam angiogenesis, re-vaskularisasi, dan induksi dari ekspresi *C-Reactive Protein* (CRP) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). IL-18 merangsang proliferasi dan migrasi VSMC melalui mekanisme *aMMP-9 dependent*. Jadi berbagai macam sel-sel inflamasi dan sitokin terlibat pada semua tahap aterosklerosis (Wang et al., 2012).

#### **2.1.3.3 Migrasi Vascular Smooth Cell (VSMCs)**

VSMC juga mempunyai peran penting dalam patogenesis aterosklerosis. Dari penelitian dengan menggunakan hewan coba, VSMC tikus mempunyai kemampuan untuk berubah menjadi dua kondisi fenotip, yaitu 'kontraktil' dan 'sintetik' sebagai respon dari *extracellular matrix* (ECM), sitokin, *shear stress*, ROS dan juga lipid. Sintetik VSMC berperan dalam pertumbuhan plak melalui produksi ECM dan pembentukan cap fibrotik. VSMC mengekspresikan molekul adhesi, termasuk VCAM-1 untuk memfasilitasi migrasi monosit dan limfosit. Selain itu, VSMC juga memproduksi sitokin, diantaranya yaitu *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor-B* (TGF-b), *Macrophage Inhibitory Factor* (MIF), IFN- $\gamma$ , dan MCP-1. Sitokin-sitokin ini menyebabkan aktivasi leukosit, induksi proliferasi VSMC, mengembangkan disfungsi endotel, serta stimulasi produksi dari ECM (Wang et al., 2012).

Migrasi VSMC juga dipengaruhi oleh faktor fisik, seperti aliran darah, shear stress, dan kekakuan matriks. *Of note*, PDGF dan osteopontin juga dianggap sebagai agen yang memicu migrasi VSMC. PDGF mengaktivasi *smooth muscle progenitor cells* yang bermigrasi dan membentuk pembuluh darah, dan juga menginduksi sintesis *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan *Fibroblast Growth Factor-2* (FGF-2), keduanya juga meningkatkan migrasi sel. Sedangkan Osteopontin meningkatkan migrasi VSMC via *avb3 integrin signaling* (Wang et al., 2012).

Dalam perkembangan lesi aterosklerosis, VSMC memproduksi proteoglikan dan fibronectin yang mengakibatkan terakumulasinya ECM pada lesi. Proteoglikan pada dinding pembuluh darah mempunyai kemampuan untuk menjebak LDL dan mengoksidasinya menjadi oxLDL, yang kemudian akan menstimulasi VSMC untuk mengeluarkan lebih banyak proteoglikan dan meningkatkan afinitas terhadap LDL. VSMC juga mempunyai peran dalam remodeling pembuluh darah sebagai respon terhadap aterosklerosis. Apoptosis dan migrasi dari VSMC, bersama dengan metabolisme matriks, menyebabkan ekspansi dari lumen pembuluh darah sehingga mengakomodasi pertumbuhan dari plak aterosklerosis. (Wang et al., 2012).

#### **2.1.3.4 Stabilitas Plak Aterosklerosis**

Kebanyakan plak aterosklerosis sifatnya diam dan asimtomatik. Plak terdapat dibawah *fibrous cap* dari ECM dan VSMC serta tidak mengganggu diameter lumen. Pertumbuhan plak bisa membuat *positive remodeling* dari arteri itu sendiri, sehingga lumen tidak menyempit secara signifikan dan lesinya tetap asimtomatik. Plak tetap akan stabil selama endotel dan *fibrous cap* tetap intak,

sehingga menyebabkan lipid trombogenik terisolasi dari sirkulasi darah. Namun, plak dapat menjadi tidak stabil karena terjadinya perubahan dari komposisi dan strukturnya secara cepat. Plak yang tidak stabil memiliki inti lemak besar dan *fibrous cap* yang tipis yang mengandung jumlah makrofag yang lebih besar dibandingkan dengan VSMC dan kolagen. Karakteristik ini membuat cap menjadi lemah. Ketidakstabilan plak disebabkan karena adanya erosi endotel ditambah faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi. Erosi endotel dan/atau melemahnya *fibrous cap* dimediasi oleh:

1. Peningkatan sekresi sitokin pro inflamasi dan sintesis molekul prokoagulan.
2. Produksi MMP yang akan mendegradasi kolagen pada *fibrous cap* dan membran basal sel endotel.
3. Apoptosis VCMC.

Erosi atau ruptur plak membuat darah dapat berhubungan langsung dengan inti yang sangat trombogenik, sehingga menyebabkan agregasi platelet dan formasi trombus (Douglas et al., 2010).

## 2.2 Dislipidemia

### 2.2.1 Definisi

Dislipidemia merupakan kelainan metabolik lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama yaitu kenaikan kadar kolesterol total, kenaikan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL), kenaikan kadar *Trigliserida* (TG) serta penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) (Bahri, 2004). Dislipidemia bukan penyakit, lebih tepat disebut sebagai kekacauan sekunder akibat dari beberapa macam penyakit dan ini kemudian akan berdampak pada terjadinya aterosklerosis dan

selanjutnya akan menyebabkan penyakit kardiovaskular (Dahlia, 2014). Kegemukan (overweight dan obesitas) merupakan faktor risiko tak langsung yang sering dihubungkan dengan kejadian penyakit kardiovaskular (Agrawal et al., 2014).

Dislipidemia biasanya tidak menimbulkan gejala, kadar LDL tinggi dapat menyebabkan xantelasma kelopak mata, arcus cornea dan penumpukan LDL pada tendon achilles, siku dan tendon lutut serta sendi metakarpofalangealis, dalam jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis. Trigliserida tinggi dapat menyebabkan pankreatitis akut. (Bays et al., 2013). Dislipidemia bila terdapat kadar level plasma, total kolesterol  $\geq 240\text{mg/dl}$ , LDL  $\geq 160\text{mg/dl}$ , trigliserida  $\geq 200\text{mg/dl}$ , atau HDL  $< 40\text{mg/dl}$ . Angka patokan kadar lipid yang memerlukan pengelolaan, penting dikaitkan dengan terjadinya komplikasi kardiovaskular. Dari berbagai penelitian jangka panjang di negara - negara barat, yang dikaitkan dengan besarnya risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular (PKV), dikenal patokan kadar kolesterol sebagai berikut (Bahri, 2004) :

**Tabel 2.1 Pedoman Klinis untuk Menghubungkan Profil Lipid dengan Resiko Terjadinya Penyakit Kardiovaskular (Bahri, 2004).**

	Diinginkan ( mg/dl )	Diwaspadai ( mg/dl )	Berbahaya ( mg/dl )
Kolesterol Total	< 200	200 - 239	≥ 240
Kolesterol LDL			
- Tanpa PKV	< 130	130 - 159	≥ 160
- Dengan PKV	< 100		
Kolesterol HDL	≥ 45	36 - 44	≤ 35
Trigliserida			
- Tanpa PKV	≤ 200	200 - 399	≥ 400
- Dengan PKV	< 150	250 - 499	≥ 500

### 2.2.2 Epidemiologi

Banyak penelitian hingga saat ini menemukan bahwa dislipidemia sebagai penyebab morbiditas, mortalitas, dan biaya pengobatan yang tinggi. Selain itu, dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko penting terjadinya aterosklerosis yang berlanjut menjadi penyakit jantung koroner dimana merupakan penyebab kematian utama di Amerika Serikat. World Health Organization (WHO) memperkirakan dislipidemia mempunyai berhubungan dengan terjadinya kasus penyakit jantung iskemik secara luas, serta menyebabkan 4 juta kematian per tahun didunia (Pradmastimaya, 2013). Sementara menurut World Health Report mengindikasi bahwa kadar kolesterol plasma yang tinggi menyebabkan 56% terjadinya CHD dan 18% (Cetin, et al., 2010).

Di Indonesia, angka kejadian hiperkolesterolemia penelitian MONICA (Monitoring trends and determinants of Cardiovascular Disease) di Jakarta 1988

menunjukkan bahwa kadar rata-rata kolesterol total pada wanita 206,6 mg/dl dan pria 199,8 mg/dl. Terlihat pula kecenderungan meningkatnya angka rata-rata dan prevalensi hiperkolesterolemia ( $>6,5$ mmol/l) dengan bertambahnya umur. Pada penelitian tersebut juga ditemukan overweight (BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) pada 12,5% responden dan hanya 4,9% responden dengan BMI lebih dari 30 kg/m<sup>2</sup>. Olahraga dan latihan fisik yang teratur dilakukan oleh 22,5% responden dengan jalan - jalan, senam, jogging merupakan latihan fisik yang banyak digemari (Setiono, 2012).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sudijanto Kamso pada tahun 2004 terhadap 656 responden di 4 kota besar di Indonesia (Jakarta, Bandung, Yogyakarta, dan Padang) didapatkan keadaan dislipidemia berat (total kolesterol  $>240$  mg/dl) pada orang berusia diatas 55 tahun didapatkan paling banyak di Padang dan Jakarta ( $>56\%$ ), diikuti oleh mereka yang tinggal di Bandung (52,2%) dan Yogyakarta (27,7%). Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa prevalensi dislipidemia lebih banyak didapatkan pada wanita (56,2%) dibandingkan pada pria (47%). Dari keseluruhan wanita yang mengidap dislipidemia tersebut ditemukan prevalensi dyslipidemia terbesar pada rentang usia 55-59 tahun (62,1%) dibandingkan yang berada pada rentang usia 60-69 tahun (52,3%) dan berusia diatas 70 tahun (52,6%) (Setiono, 2012).

### **2.2.3 Triad Lipid Ideal**

#### **2.2.3.1 Kolesterol total dan kolesterol LDL**

Kolesterol merupakan salah satu dari komponen lemak itu sendiri. Kehadiran lemak sendiri dalam tubuh kita sesungguhnya memiliki fungsi sebagai zat gizi yang sangat diperlukan oleh tubuh disamping zat gizi lainnya seperti karbohidrat, protein, vitamin dan mineral yang mempunyai fungsi dalam tubuh

yaitu untuk melapisi dinding sel tubuh, membentuk asam empedu, membentuk hormone seksual, berperan dalam pertumbuhan jaringan saraf dan otak. Kolesterol sebanyak 75% dibentuk di organ hati sedangkan 25% diperoleh dari asupan makanan. Kenaikan kadar kolesterol di atas nilai normal diantaranya disebabkan oleh berlebihnya asupan makanan yang berasal dari lemak hewani, telur dan serta makanan - makanan yang dewasa ini disebut sebagai junkfood (Rizzo, et al., 2005).

LDL disebut juga  $\beta$ -lipoprotein yang mengandung 21% protein dan 78% lemak. LDL dikatakan kolesterol jahat karena LDL berperan membawa kolesterol ke sel dan jaringan tubuh, sehingga bila jumlahnya berlebihan, kolesterol dapat menumpuk dan mengendap pada dinding pembuluh darah dan mengeras menjadi plak. Plak dibentuk dari unsur lemak, kolesterol, kalsium, produk sisa sel dan materi-materi yang berperan dalam proses pembekuan darah. Hal inilah yang kemudian dapat berkembang menjadi menebal dan mengerasnya pembuluh darah yang dikenal dengan nama aterosklerosis (Agrawal et al., 2014).

#### **2.2.3.2 Triglicerida (TG)**

Triglicerida adalah asam lemak dan merupakan jenis lemak yang paling banyak di dalam darah. Kadar triglicerida yang tinggi dalam darah (hipertriglisericemia) juga dikaitkan dengan terjadinya penyakit jantung koroner. Tingginya triglicerida sering disertai dengan keadaan kadar HDL rendah. Sementara yang lebih mengerikannya lagi, ditemukan pula pada kadar triglicerida diatas 500 mg/dl dapat menyebabkan peradangan pada pankreas. Kadar triglicerida dalam darah banyak dipengaruhi oleh kandungan karbohidrat makanan dan kegemukan (Agrawal et al., 2014).

### 2.2.3.3 Kolesterol HDL

HDL disebut juga  $\alpha$ -lipoprotein mengandung 30% protein dan 48% lemak. HDL dikatakan kolesterol baik karena berperan membawa kelebihan kolesterol di jaringan kembali ke hati untuk diedarkan kembali atau dikeluarkan dari tubuh. HDL ini mencegah terjadinya penumpukkan kolesterol di jaringan, terutama dipembuluh darah. Kadar HDL menurun biasanya terlihat pada pria, obesitas, diabetes melitus, hipertrigliseridemia, dan lipoproteinemia sedangkan peningkatan HDL terjadi pada wanita, penurunan berat badan, olahraga teratur, dan berhenti merokok (Agrawal et al., 2014).

Fungsi HDL antara lain:

1. Meningkatkan sintesis reseptor LDL
2. Diduga sebagai sumber bahan pembentukan prostasiklin yang bersifat anti trombosis
3. Sebagai sumber apoprotein untuk metabolisme VLDL remnant dan kilomikron remnant (Ahmad, et al., 2013)

### 2.2.4 Dislipidemia sebagai Penyebab Aterosklerosis

Dislipidemia dapat menimbulkan PJK karena pada dislipidemia terjadi peningkatan konsentrasi kolesterol LDL, trigliserida, kolesterol total, dan penurunan kolesterol HDL yang bersifat anti-aterogenik, anti oksidan, dan anti inflamasi, dimana keseluruhan proses tersebut akan mengurangi cadangan anti oksidan alamiah. Kondisi kekurangan anti oksidan ini akan membuat pembuluh darah lebih rentan mengalami cedera endotel, yang merupakan cikal bakal terjadinya aterosklerosis pada PJK (Pradmastimaya, 2013).

Apabila telah terjadi cedera pada endotel, maka akan terjadi peningkatan paparan molekul adhesi pada sel endotel dan akan terjadi penurunan kemampuan endotel tersebut dalam melepaskan nitric oxide dan zat lain yang membantu mencegah perlekatan makromolekul, trombosit, dan monosit. Setelah itu monosit dan lipid (kebanyakan berupa LDL) yang beredar mulai menumpuk di tempat yang mengalami kerusakan, lalu terbentuklah plak atheroma pada pembuluh darah tersebut (Pradmastimaya, 2013).

### **2.3 Perivascular Adipose Tissue (PVAT)**

#### **2.3.1 Definisi**

PVAT didefinisikan sebagai jaringan adiposa yang mengelilingi pembuluh darah, khususnya arteri dan vena yang memiliki diameter lebih dari 100  $\mu\text{m}$  di seluruh tubuh. PVAT terdiri dari adiposit, fibroblas, *stem cell*, *mast cell*, dan saraf (Meijer et al., 2011). Secara anatomi, PVAT terletak berbatasan dengan tunika adventitia pembuluh darah. Pada awalnya, PVAT dipercaya hanya mempunyai fungsi utama sebagai rangka dari pembuluh darah, namun sekarang telah diketahui bahwa jaringan ini memiliki efek penting pada fungsi vaskuler (Britton et al., 2011). Saat ini, PVAT tidak lagi hanya dianggap sebagai jaringan pasif, tetapi sebagai produsen faktor vasoaktif, sitokin dan tempat sel-sel inflamasi (Eringa et al., 2012).

#### **2.3.2 Adipokin**

PVAT aktif secara metabolik dalam mensekresi berbagai macam zat bioaktif yang disebut adipokin. Adipokin merupakan substansi-substansi yang disekresikan oleh jaringan adiposa, ini termasuk sitokin, kemokin dan hormon yang mempunyai fungsi endokrin atau parakrin. PVAT mensekresikan berbagai macam adipokin, frekuensi sekresinya berbeda-beda tergantung pada letaknya pada cabang vaskular (Meijer et al., 2011). Sekresi adipokin oleh PVAT penting untuk regulasi pembuluh darah pada kondisi normal (Britton et al., 2011).

### 2.3.2.1 Adiponektin

Adiponektin merupakan protein pada sirkulasi manusia yang berhubungan dengan metabolisme glukosa, peningkatan sensitivitas insulin, dan untuk memperbaiki fungsi vaskular (Koenig et al., 2006). Selain itu, adiponektin juga dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi, memperbaiki perfusi jaringan, dan juga mempengaruhi jalur sinyal insulin (Tilg et al., 2006). Telah diketahui bahwa PVAT pada jantung dan jaringan adiposa lainnya memproduksi adiponektin. Ekspresi adiponektin hanya sebatas pada jaringan adiposa, namun kadarnya menurun pada pasien *coronary artery disease* dan obesitas. Defek ini diperkirakan karena adanya mediator inflamasi, diantaranya TNF- $\alpha$  dan IL-6 (Luo et al., 2010).

### 2.3.2.2 Sitokin dan Kemokin

Beberapa studi menunjukkan bahwa PVAT merupakan sumber dari sitokin dan kemokin. Jumlah sitokin yang disekresikan PVAT tidak berkorelasi dengan konsentrasi sitokin plasma. Penemuan ini menunjukkan pentingnya lokasi jaringan adiposa dan konsentrasi sistemik dari adipokin bukan merupakan representative dari konsentrasi lokal pada jaringan. Selain sitokin, PVAT juga merupakan sumber kemokin seperti IL-8 dan MCP-1 (Meijer et al., 2011).

### 2.3.2.3 Adventitia-derived Relaxing Factor (ADRF)

Studi sebelumnya menunjukkan adanya penurunan respon terhadap vasokonstriktor epinefrin saat PVAT masih ada dibanding dengan PVAT yang sudah dihilangkan dari aorta pada hewan coba. Penurunan respon vasokonstriksi ini dikarenakan adanya adipokin yang disekresikan oleh PVAT yang disebut *Adventitia-Derived Relaxing Factor* (ADRF) (Britton et al., 2011). ADRF ini memediasi efek relaksasi langsung pada otot polos vaskular, sehingga terjadi penghambatan respon vasokonstriksi. Namun belum diketahui apakah ADRF ini diekspresikan pada PVAT manusia (Meijer et al., 2011).

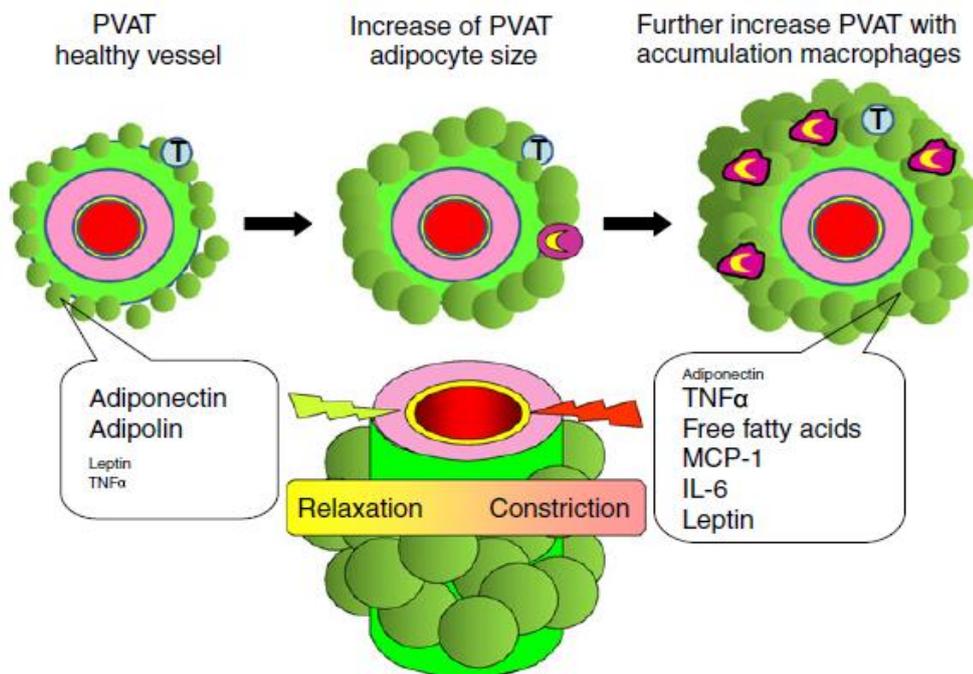
### 2.3.2.4 Leptin

Leptin adalah salah satu adipokin yang telah banyak dikenal yang ditemukan pada tahun 1994. Defisiensi aktivitas leptin menyebabkan resistensi insulin berat dan disfungsi vaskular pada hewan coba. Leptin juga diketahui dapat meningkatkan produksi NO saat adanya insulin (Meijer et al., 2011). PVAT mengekspresikan leptin meskipun lebih sedikit daripada jaringan adiposa

subkutan dan perirenal. Sekresi leptin juga meningkat saat obesitas (Lee et al., 2013).

### 2.3.3 Patogenesis Keterlibatan PVAT dalam Aterosklerosis

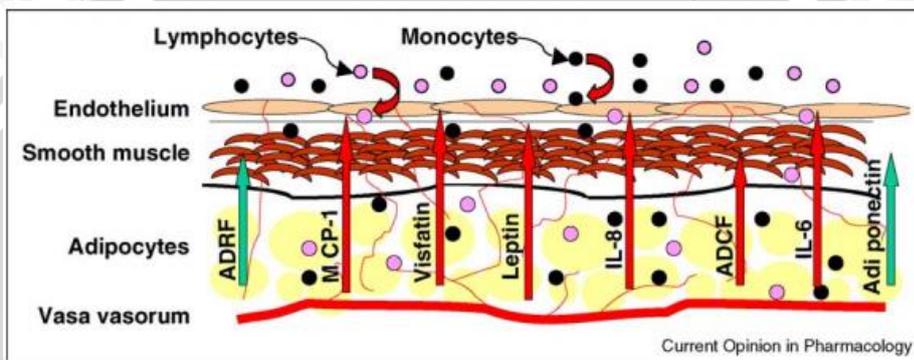
PVAT merupakan jaringan stabil yang sudah ada sejak perkembangan embrio. Pada keadaan sehat (tidak terjadi obesitas), PVAT mengatur efek respon pembuluh darah. Adiponektin dan ADRF dilepaskan oleh PVAT untuk mengurangi respon kontraktile dari agen vasokonstriktif sehingga membuat pembuluh darah tetap dilatasi dan mencegah terjadinya hipertensi (Lee et al., 2013). Namun sebaliknya, pada kondisi obesitas, PVAT menjadi tidak stabil serta akan mengalami inflamasi dan berekspansi sehingga massanya bertambah (Eringa et al., 2012). Ekspansi PVAT ini berhubungan dengan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS), pelepasan FFA (*Free Fatty Acid*), dan stress fisik (Gustafson, 2010). ROS dapat mengaktifasi *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ* (PPAR- $\gamma$ ) yang merupakan *master regulator* dari adipogenesis (Liu et al., 2012). Aktivasi PPAR- $\gamma$  memicu diferensiasi dan infiltrasi dari preadiposit sehingga terjadi peningkatan jumlah adiposit yang kemudian menyebabkan terjadinya disfungsi PVAT. Proses ini dapat dihambat oleh jalur sinyal *Wnt* (Meijer et al., 2011).



**Gambar 2.2 Mekanisme Ekspansi Jaringan Perivaskular Adipose (Eringa et al., 2012).**

Pada disfungsi atau kelebihan PVAT, diduga dapat terjadi induksi inflamasi pada arteri yang berdekatan dan dapat dihipotesiskan bahwa PVAT juga terlibat dalam patogenesis aterosklerosis, aterosklerosis dan pecahnya plak (Verhagen et al., 2011). Mekanisme keterlibatan PVAT dalam proses aterosklerosis yaitu dengan meningkatkan produksi adipokin dan sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- $\alpha$ ,

yang kemudian meningkatkan produksi dari MCP-1 dan IL-6 (Eringa et al., 2012). Kemudian sitokin pro-inflamasi dari PVAT ini dapat berdifusi ke struktur di sekitarnya dan dapat menimbulkan efek pada dua tempat, yaitu pada endotel dan jaringan lain yang berdekatan. Efek pada endotel yaitu terjadinya disfungsi endotel (karena menurunnya produksi NO), hiperkoagulabilitas (karena peningkatan regulasi faktor jaringan dan *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1)), peningkatan kemotaksis dan adhesi monosit ke endotel (akibat peningkatan regulasi MCP-1 dan ekspresi molekul adhesi). Sedangkan pada jaringan yang berdekatan, sitokin dan adipokin menyebabkan masuknya makrofag jaringan ke dalam dinding arteri dan proliferasi sel-sel otot polos (Verhagen et al., 2011).



**Gambar 2.3 Peningkatan Sitokin dan Adipokin dalam Menginduksi Monosit dan Limfosit (Rajsheker, et al., 2010)**

### 2.3.4 Metode Pengukuran ketebalan PVAT

Metode pengukuran ketebalan PVAT diawali dengan persiapan preparat. Sampel yang digunakan untuk membuat preparat adalah dari potongan aorta. Pembuatan preparat menggunakan prosedur Paraffin Block. Proses selanjutnya adalah pengecatan preparat aorta. Berbagai pengecatan dapat digunakan untuk Pengecatan untuk sampel aorta tersebut menggunakan pengecatan hematoksilin-eosin. Pengamatan dan pengukuran sediaan menggunakan mikroskop binokuler (Tambunan, et al., 2014).

Perkembangan teknologi menghasilkan kemudahan bagi peneliti untuk mendapatkan gambaran preparat dengan pembesaran yang tinggi. Kemudahan ini berupa *virtual slide microscopy*. *Virtual slide microscopy* tidak membatasi pengguna seperti konvensional mikroskop biasa. *Virtual slide microscopy* mengubah hasil pembacaan mikroskop konvensional menjadi bentuk digital. Untuk menghasilkan digital slide mikroskopik dibutuhkan *software dot-slide system* dengan hardware khusus (Chen et al, 2008).

Dot-slide OlyVIA merupakan software produksi Olympus untuk melihat hasil scan dari dot-slide system yang dikembangkan Soft Imaging System GmbH (Olympus Deutschland GmbH, Hamburg, Jerman). Hardware yang digunakan dalam sistem ini terdiri atas 4 komponen utama seperti yang dapat dilihat pada Gambar 2.5.1 yakni : (1) mikroskop cahaya; (2) kamera color digital; (3) penampang yang dapat dikontrol ke semua arah menggunakan joystick dan software; dan (4) PC atau komputer yang diinstal dengan image acquisition software (Chen *et al*, 2008).

### 2.5.2 Penggunaan High Fatty Diet (HFD)

Kebiasaan pola makan yang tinggi lemak dapat menyebabkan hiperlipidemia, oleh karena itu untuk menginduksi keadaan hiperkolesterol pada penelitian ini makan pakan yang digunakan yaitu pakan High Fat Diet (HFD) (Fitriani, *et al.*, 2011).



Tabel 2.2 Komposisi HFD (Murwani *et al.*, 2013).

Bahan Pakan	Pakan				
	Normal	I	II	III	IV
Confeed PAR-S	225 gr	200 gr	200 gr	200 gr	200 gr
Terigu	100 gr	100 gr	100 gr	100 gr	100 gr
Kolesterol	-	4 gr	8 gr	8 gr	8 gr
Asam kolat	-	0,4 gr	0,4 gr	0,8 gr	0,8 gr
Minyak babi	-	10 ml	10 ml	10 ml	40 ml
Air	100 ml	85,6 ml	81,6 ml	81,2 ml	51,2 ml

Asam kolat ditambahkan pada PARS karena tanpa penambahan asam kolat, pemberian diet tinggi lemak selama 8 minggu tidak dapat meningkatkan kadar kolesterol dan terbentuknya sel busa secara bermakna, sehingga untuk menginduksi terjadinya proses aterosklerosis diperlukan tambahan asam kolat pada diet yang diberikan untuk tikus. (Murwani *et al.*, 2013). Pemberian diet tinggi lemak dipercayai oleh ahli gizi dapat meningkatkan level kolesterol darah,

sehingga beberapa peneliti membuat hewan coba model hiperkolesterolemia berdasarkan prinsip tersebut (Murwani *et al.*, 2013). Diet tinggi lemak akan menyebabkan terjadinya hiperlipidemia dan kolesterolemia. Peningkatan kolesterol tersebut, dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal oksigen (ROS) dan lipid peroksidasi pada jaringan (Fitriani, *et al.*, 2011). Peningkatan ROS inilah yang memicu terjadinya disfungsi PVAT yang kemudian dapat berdampak pada terjadinya proses aterosklerosis.

Sedangkan komposisi pakan HFD yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

**Tabel 2.3 Komposisi HFD dalam Penelitian ini**

Bahan Pakan	Berat (gram)
Pars	620
Tepung	200
Asam Kolat	2
Kolesterol	10
Kurvet	168
Total	1000