

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular atau *Cardiovascular Disease* (CVD) merupakan penyebab kematian nomor satu didunia, berdasarkan WHO (2011) sedikitnya 17,5 juta jiwa atau setara dengan 30,0% kematian didunia disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler (Sumarti, 2011). Sementara itu di Indonesia menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan Republik Indonesia menyatakan bahwa peningkatan penyakit kardivaskular sebagai penyakit kematian semakin meningkat tiap tahunnya yakni dibuktikan dengan hasil survey yang menyatakan adanya peningkatan kematian akibat penyakit jantung pada tahun 1972 sebesar 5,9% dan pada tahun 2001 sebesar 26,3% (Heru, 2010). Sementara berdasarkan survei yang dilakukan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes) pada tahun 2014 mengenai 10 penyebab kematian diIndonesia didapatkan kematian akibat kardiovaskuler sebesar 34% yang terdiri dari kematian penyebab stroke sebanyak 21,1% dan penyakit jantung dan pembuluh darah menduduki peringkat kedua dari seluruh penyebab kematian dengan presentase 12,9%.

Penyebab terjadinya penyakit kardiovaskular pada umumnya yaitu Aterosklerosis (Frostegard, 2005). Aterosklerosis adalah pengerasan dan penebalan dinding pembuluh darah arteri yang terjadi karena proses pengendapan lemak, kompleks karbohidrat dan produk darah. Keadaan ini akan mengakibatkan hilangnya elastisitas arteri, disertai perubahan degenerasi lapisan media dan intima pembuluh darah (Bahar, et al., 2011). Faktor resiko yang menyebabkan aterosklerosis dibagi menjadi dua yaitu faktor yang tidak dapat dirubah / faktor

bawaan meliputi usia, jenis kelamin, genetik dan faktor yang dapat dirubah meliputi merokok, obesitas, aktivitas fisik, hipertensi, diabetes dan gangguan lemak / dislipidemia (Keche, et al., 2012). Dari beberapa faktor tersebut dislipidemia dapat dikatakan sebagai faktor resiko utama terjadinya aterosklerosis karena berkontribusi besar dalam terjadinya aterosklerosis (Anwar, 2004).

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). Banyak sekali faktor yang bisa menyebabkan dislipidemia, namun obesitas dan konsumsi *High Fat Diet* (HFD) merupakan penyebab paling besar dari insiden terjadinya dislipidemia (Sorace, et.al., 2006).

Pada tahap awal aterosklerosis ditandai dengan gangguan dalam fungsi endotel atau biasa disebut disfungsi endotel. Disfungsi endotel ini terjadi karena akumulasi lipid pada pembuluh darah sehingga lapisan sel endotel mengalami kerusakan atau stress metabolik (Douglas et al., 2010). Proses terjadinya aterosklerosis diawali dengan masuknya LDL ke dalam lapisan pembuluh darah (lapisan intima). LDL yang terperangkap di pembuluh darah akan teroksidasi menjadi ox – LDL karena peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*), sehingga memicu pelepasan senyawa yang menyebabkan komponen sel inflamasi masuk ke pembuluh darah untuk memfagosit ox-LDL (Nurahmi, et al., 2006). Peningkatan dari ROS juga memicu proses adipogenesis sehingga jaringan lemak disekitar pembuluh darah atau lebih dikenal dengan sebutan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) akan menebal dan mengalami disfungsi (Lie et al., 2012).

Pada kondisi normal PVAT mempunyai peran mengatur efek respon pada pembuluh darah yaitu dengan membuat pembuluh darah tetap dilatasi dan mencegah hipertensi (Lee et al., 2013). Penebalan atau disfungsi PVAT ini merupakan salah satu yang berperan terhadap patogenesis terjadinya aterosklerosis (Verhagen et al., 2010). Mekanisme keterlibatan PVAT dalam proses aterosklerosis yaitu dengan meningkatkan produksi adipokin dan sitokin pro-inflamasi (Eringa et al., 2012). Kemudian sitokin pro-inflamasi dari PVAT ini dapat menimbulkan efek pada dua tempat, yaitu pada endotel dan jaringan yang berdekatan. Efek pada endotel yaitu terjadinya disfungsi endotel, hiperkoagulabilitas, peningkatan kemotaksis dan adhesi monosit ke endotel. Sedangkan pada jaringan yang berdekatan, sitokin dan adipokin menyebabkan masuknya sel –sel inflamasi ke dalam dinding arteri (Verhagen et al., 2011).

Berdasarkan penjelasan diatas, maka penelitian ini ingin membuktikan pengaruh Darapladip terhadap ketebalan PVAT sebagai salah satu upaya dalam penghambat progresivitas aterosklerosis.

1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam tugas akhir ini antara lain:

- 1.2.1 Apakah pemberian darapladip berpengaruh terhadap penurunan ketebalan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) pada tikus *Sparague-Dawley* model dislipidemia yang diberikan *High Fat Diet* (HFD).

1.3 Tujuan dan Manfaat

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penulisan tugas akhir ini yaitu:

- 1.3.1.1 Mengetahui efek pemberian darapladip terhadap penurunan ketebalan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) pada tikus

Sparague-Dawley model dislipidemia yang diberikan *High Fat Diet* (HFD).

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus yang terdapat dari tugas akhir ini adalah:

1.3.2.1 Mengukur ketebalan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) pada tikus

Sparague-Dawley yang diberikan diet standar.

1.3.2.2 Mengukur ketebalan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) pada tikus

Sparague-Dawley yang diberikan *High Fat Diet* (HFD).

1.3.2.3 Mengukur ketebalan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) pada tikus

Sparague-Dawley yang diberikan *High Fat Diet* (HFD).

1.3.2.4 Menganalisis perbedaan ketebalan *Perivascular Adipose Tissue*

(PVAT) pada masing-masing kelompok

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Mengembangkan konsep patomekanisme aterosklerosis dan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) sebagai pengembangan ilmu pengetahuan dan dapat dijadikan acuan bagi penelitian dibidang kesehatan.

1.4.1 Manfaat Praktis

Dapat dijadikan sebagai alternatif baru dalam penghambat progresivitas aterosklerosis dan menjadikan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) sebagai indikator penyebab