

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan salah satu penyakit kronis yang memiliki berbagai dampak buruk pada berbagai organ dalam tubuh dan memiliki berbagai macam faktor risiko. Berikut merupakan tinjauan mengenai definisi, etiologi, faktor risiko, serta patogenesis tentang aterosklerosis.

2.1.1 Definisi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit dimana terjadi timbunan plak pada arteri. Plak ini tersusun atas lemak, kolesterol, dan substansi-substansi lain dalam darah. Seiring berjalannya waktu, plak akan mengeras dan mempersempit arteri. Hal ini menyebabkan menurunnya aliran oksigen pada arteri yang mengalir organ-organ dalam tubuh. (Kumar, et al., 2007). Aterosklerosis dapat menyebabkan berbagai macam masalah kesehatan yang serius seperti serangan jantung, stroke, dan bahkan kematian. Aterosklerosis merupakan penyakit dengan penyebab multifaktorial. Adanya interaksi antara inflamasi kronis pada lapisan endotel arteri dan adanya faktor risiko pada seseorang akan mempercepat proses terjadinya aterosklerosis.

2.1.2 Epidemiologi Aterosklerosis

Penyakit kardiovaskular atau *Cardiovascular Disease* (CVD) yang didasari oleh aterosklerosis telah menjadi masalah besar di dunia. Menurut survei yang dilakukan oleh WHO pada tahun 2008, 31 % dari seluruh kematian di dunia disebabkan oleh CVD. CVD merupakan penyakit tunggal yang memiliki kontribusi terbesar terhadap kematian di seluruh belahan dunia, dan nampaknya tren ini

masih akan terus berlanjut dan meningkat di masa depan. Para peneliti di dunia memproyeksikan bahwa pada tahun 2030, penyakit *Non-Communicable Disease* (NCD) termasuk CVD akan menyebabkan 75 persen dari total kematian di dunia (Beaglehole dan Bonita, 2008).

CVD juga telah berkembang menjadi masalah serius di Asia. Diperkirakan sekitar setengah dari total kasus CVD di seluruh dunia berasal dari kawasan Asia. Lebih dari 80 persen kasus CVD terjadi di negara dengan pendapatan rendah hingga sedang (WHO,2009), termasuk Indonesia

Di Indonesia sendiri, CVD telah berkembang menjadi salah satu pembunuh utama. Data dari WHO menyebutkan bahwa 17,05 % kematian di Indonesia disebabkan oleh PJK (WHO, 2011). Salah satu provinsi di Indonesia dengan tingkat kejadian PJK yang tinggi adalah provinsi Jawa Timur (Jatim), dengan prevalensi sebesar 1,3 % (Kemenkes, 2013). Hal ini membuat Jatim menempati urutan keempat sebagai provinsi dengan tingkat prevalensi PJK tertinggi di Indonesia.

2.1.3 Etiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan suatu penyakit yang melibatkan proses multifaktorial. Beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya aterosklerosis antara lain adalah terbentuknya *fatty streak*, terjadinya disfungsi endotel, proses inflamasi, proliferasi dan migrasi VSMC, serta faktor-faktor risiko antara lain usia, genetik, jenis kelamin, diet tinggi lemak, hipertensi, diabetes mellitus, kebiasaan merokok, dan alkohol. Terjadinya interaksi dari faktor-faktor diatas akan berpengaruh pada progresivitas aterosklerosis.

2.1.4 Faktor Risiko Aterosklerosis

Faktor risiko atau risk factor, merupakan suatu faktor yang dapat meningkatkan kemungkinan seseorang untuk terjangkit suatu penyakit. Aterosklerosis memiliki beberapa faktor risiko yang dibagi menjadi tiga macam, yaitu *Non-modifiable Risk Factors*, *Established Modifiable Risk Factors*, dan *Emerging Modifiable Risk Factors* (Lam, 2012).

2.1.4.1 *Non-modifiable Risk Factors*

Non-modifiable Risk Factor merupakan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. *Non-modifiable Risk Factors* berperan penting dalam terjadinya aterosklerosis. Pada aterosklerosis, yang termasuk dalam *Non Modifiable Risk Factor* antara lain adalah jenis kelamin pria, riwayat keluarga, dan usia (Lam, 2012).

Pria lebih rentan dibanding wanita untuk terkena aterosklerosis dan CVD. Hal ini disebabkan karena wanita memiliki suatu hormon yang bersifat protektif terhadap aterosklerosis, yaitu estrogen. Peran protektif estrogen terhadap aterosklerosis diperoleh melalui beberapa mekanisme, antara lain melalui efek antioksidan langsung, peningkatan produksi NO, serta melalui pencegahan apoptosis pada sel vaskular (Chakrabarti, et al., 2008).

Risiko seseorang terkena aterosklerosis akan meningkat bila terdapat riwayat penyakit jantung pada keluarga dekatnya. Faktor genetik yang mendasari adanya inheritas dari aterosklerosis antara lain adalah adanya mutasi dan polimorfisme gen. Kedua hal ini berperan dalam modulasi beberapa faktor aterosklerosis antara lain kadar lipoprotein plasma dan inflamasi (Biros, et al., 2008).

Seseorang akan lebih rentan terkena aterosklerosis seiring dengan bertambahnya usia. Pertambahan usia seseorang akan menyebabkan pula penuaan lapisan endotel. Penuaan lapisan endotel akan mengakibatkan hilangnya elastisitas dari pembuluh darah. Selain itu, lapisan endotel yang mengalami penuaan akan menyebabkan peningkatan ekspresi dari leukocyte adhesion molecules. Peningkatan ekspresi ini akan menyebabkan peningkatan proses migrasi monosit dan uptake lipoprotein aterogenik, yaitu kedua hal yang merupakan kunci terjadinya aterosklerosis (Wang dan Bennet, 2012).

2.1.4.2. Established Modifiable Risk Factor

Established Modifiable Risk Factors merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi atau dicegah. *Established Modifiable Risk Factors* memang telah terbukti berperan dalam terjadinya suatu penyakit. Pada aterosklerosis, yang termasuk dalam *Established Modifiable Risk Factors* antara lain adalah Dislipidemia, Diabetes Mellitus, hipertensi, dan rokok (Lam, 2012).

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelainan metabolik beretiologi multipel. DM merupakan suatu kondisi dimana terjadi peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) sehingga meningkatkan risiko terjadinya jejas mikrovaskular. DM berkaitan erat dengan penurunan angka harapan hidup, penurunan kualitas hidup, serta terjadinya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Beberapa komplikasi makrovaskular yang dapat terjadi antara lain adalah penyakit jantung iskemik, stroke, dan *peripheral vascular disease*.

Hiperglikemia akan menyebabkan akumulasi diasilgliserol serta aktivasi protein kinase C pada sel vaskular. Selain itu, hiperglikemia akan meningkatkan aliran glukosa melalui *aldose reductase pathway*. *Pathway* ini kemudian akan mengaktivasi nuclear factor k-B (NF-kB) (Chair dan Bornfeldt, 2009). Aktivasi dari

NF- κ B akan meningkatkan ekspresi gen-gen proliferasi seperti molekul adesi yang kemudian akan meningkatkan adesi monosit pada lapisan endotel (Piga, et al.,2007).

Hipertensi merupakan keadaan tingginya tekanan darah arteri secara persisten (Dorland, 2011). Hipertensi berpengaruh dalam terjadinya aterosklerosis melalui suatu mekanisme tertentu. Salah satu enzim yang berkontribusi akan terjadinya aterosklerosis pada keadaan hipertensi adalah Angiotensin II. Angiotensin II merupakan suatu enzim yang dikeluarkan oleh tubuh yang berfungsi untuk meningkatkan tekanan darah sebagai mekanisme akan keadaan hipotensi pada tubuh. Hipertensi juga akan meningkatkan *shear stress* yang akan mengakibatkan jejas pada lapisan endotel.

Rokok berperan dalam terjadinya aterosklerosis. Salah satu substansi yang terkandung dalam rokok, yaitu nikotin dapat menurunkan kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL), meningkatkan kadar fibrinogen plasma, dan meningkatkan kadar leukosit (Rubin, et al.,2009). Penurunan kadar HDL dan peningkatan kadar fibrinogen plasma dan leukosit dapat meningkatkan risiko seseorang terkena aterosklerosis.

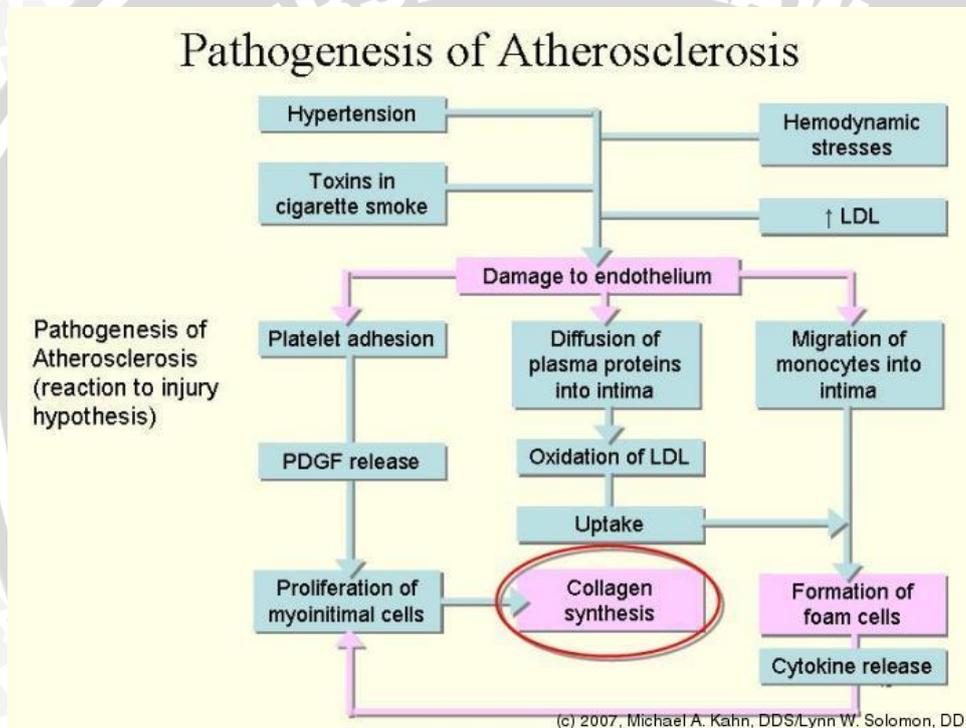
2.1.4.3. Emerging Modifiable Risk Factors

Selain *Nonmodifiable Risk Factors* dan *Established Modifiable Risk Factors*, saat ini terdapat beberapa faktor risiko yang kemungkinan juga berperan dalam terjadinya aterosklerosis. Faktor risiko itu digolongkan ke dalam kategori *Emerging Modifiable Risk Factors*. Beberapa faktor yang tergolong ke dalam *Emerging Modifiable Risk Factors* antara lain adalah alkohol, obesitas, dan infeksi *Chlamydia pneumoniae* (Lam, 2012).

2.1.5 Patogenesis aterosklerosis

Besarnya kepentingan klinis dari aterosklerosis telah menstimulasi kajian tentang patogenesis dari penyakit tersebut. Salah satu teori patogenesis aterosklerosis yang banyak diterima saat ini adalah *response-to-injury hypothesis* (La Morte, 2014).

Berikut merupakan penjelasan beberapa aspek penting dalam patogenesis aterosklerosis dengan menggunakan pendekatan *response-to-injury hypothesis*.



Gambar 2.1. Patogenesis Aterosklerosis Menurut *Response-to-Injury Hypothesis* (Kahn, 2007). Aterosklerosis dimulai dengan adanya jejas endotel yang kemudian akan mengakibatkan reaksi inflamasi kronis yang membentuk sebuah *vicious cycle* berkelanjutan.

2.1.5.1 Endotel dan Jejas endotel

Response-to-injury hypothesis menyatakan bahwa patogenesis dari aterosklerosis dimulai oleh adanya jejas dari lapisan endotel. Endotel merupakan lapisan sel epitel yang melapisi lumen pembuluh darah (Dorland, 2011) dan memiliki fungsi penting dalam proses homeostasis vaskular. Adanya substansi NO



pada lapisan endotel akan mencegah komponen-komponen seluler darah melakukan adhesi dan menimbulkan kerusakan pada lapisan endotel (Tousoulis, et al., 2012). Namun demikian, terjadinya jejas pada endotel yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor lama-kelamaan akan menurunkan efek protektif dari sistem antiinflamasi endogen di dalam sel endotel (Deanfield, et al., 2007). Hal tersebut akan menyebabkan lapisan endotel mengalami suatu keadaan yang biasa disebut dengan disfungsi endotel. Terdapat tiga penyebab utama terjadinya jejas endotel, yaitu gangguan hemodinamik, dislipidemia, dan inflamasi

Gesekan antara aliran darah dan lapisan endotel pada lumen arteri akan menimbulkan suatu gaya yang disebut dengan *shear stress*. *Shear stress* merupakan suatu gaya yang disebabkan oleh gesekan antara suatu benda dengan suatu substansi cair yang mengalirinya (FSL, 2006). Lapisan endotel yang melapisi arteri sangat sensitif akan *shear stress*. Disturbansi aliran darah pada beberapa daerah arteri seperti percabangan, bifurkasio, dan lengkungan akan mengakibatkan *shear stress* yang kompleks dan akhirnya mengakibatkan jejas pada endotel (Davies, 2009). Adanya hipertensi juga dapat meningkatkan *shear stress* sehingga berakibat pada terjadinya jejas endotel.

Hiperlipidemia kronis, dalam hal ini hiperkolesterolemia, dapat secara langsung mengganggu fungsi sel endotel dengan cara meningkatkan percepatan pemecahan NO. Percepatan pemecahan ini akan mengakibatkan berkurangnya aktivitas vasodilator NO yang pada akhirnya meningkatkan *shear stress* lokal pada lapisan endotel (Kumar, et al., 2007). Akibat lain dari hiperkolesterolemia adalah akumulasi lipoprotein dalam intima. Lipoprotein, dalam hal ini LDL, yang terakumulasi kemudian akan mengalami modifikasi oksidatif dan membentuk Ox-LDL plasma (Kumar, et al., 2007). Ox-LDL plasma yang telah terambil dan

terselembungi oleh makrofag akan membentuk sel busa (*foam cell*). *Foam cell* akan meng-uptake lipid yang ada pada intima. Akumulasi *foam cell* yang mengandung lipid ini akan membentuk suatu lesi yang disebut *fatty streak* (La Morte, 2014).

Fatty streak merupakan lesi pada tahap awal aterosklerosis. Proses pembentukan *fatty streak* sebenarnya telah terjadi sesaat setelah seseorang lahir. Walaupun demikian, dibutuhkan sekitar 20 hingga 30 tahun untuk menyebabkan *fatty streaks* ini berkembang menjadi suatu lesi lain yang dapat menimbulkan manifestasi klinis (Rubin, et al., 2009). Adanya faktor-faktor risiko dari aterosklerosis akan mempercepat perkembangan lesi *fatty streak* menjadi suatu lesi lain yang lebih berbahaya.

2.1.5.2. Inflamasi

Inflamasi merupakan respon jaringan yang bersifat protektif terhadap cedera atau penghancuran jaringan, yang berfungsi menghancurkan, megencerkan, atau mengurung agen yang menyebabkan cedera maupun jaingan yang cedera itu (Dorland, 2011). Inflamasi turut berperan dalam seluruh tahapan aterosklerosis, termasuk dalam terjadinya jejas endotel.. Lapisan endotel dalam keadaan normal tidak dapat berikatan dengan sel-sel inflamasi. Namun demikian, pada awal fase patogenesis aterosklerosis, lapisan endotel yang mengalami disfungsi ternyata mengekspresikan molekul yang dapat meningkatkan adhesi monosit. Molekul itu antara lain adalah *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1) dan *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1). Setelah mengalami adhesi pada endotel pembuluh darah, monosit ini akan bermigrasi menuju intima (Kumar, et al.,2007). Monosit yang bermigrasi ini akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag selanjutnya akan mengalami proses aktivasi Makrofag yang

telah teraktivasi akan menghasilkan berbagai macam produk proinflamasi antara lain sitokin dan ROS

Sitokin adalah sebuah *chemical messenger* yang dikeluarkan oleh sel-sel imun untuk saling berkomunikasi (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, 2008). Beberapa sitokin yang dikeluarkan oleh makrofag yang telah teraktivasi pada intima antara lain adalah *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan *interleukin 1* (IL-1) (Kumar, et al.,2007). TNF- α dan IL-1 berperan dalam meningkatkan rekrutmen dan adhesi monosit melalui peningkatan ekspresi VCAM-1 dan ICAM-1. Selain itu TNF- α juga dapat menurunkan bioavailabilitas dari NO (Zhang, 2008).

Selain sitokin, makrofag yang telah teraktivasi juga memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berperan dalam progresivitas aterosklerosis. ROS merupakan ion bersifat sangat reaktif yang disebabkan oleh adanya elektron tak berpasangan pada susunannya. ROS memberikan efek merusak bagi fungsi vaskular melalui beberapa mekanisme. Pertama, ROS dapat secara langsung merusak membran sel dan nukleus. ROS juga menyebabkan proses peroksidasi pada komponen lipid dan pada akhirnya akan membentuk Ox-LDL plasma (Bonomini, et al., 2008).

Ox-LDL plasma berperan penting dalam proses terjadinya aterosklerosis. Ox-LDL plasma yang telah mengalami migrasi dari lumen menuju intima akan mengalami *uptake* oleh makrofag.. Ox-LDL plasma yang telah mengalami *uptake* oleh makrofag akan membentuk sel busa (*foam cell*). Pembentukan dari *foam cell* merupakan salah satu faktor penting dalam perkembangan awal aterosklerosis. Selain itu, Ox-LDL plasma juga berperan dalam peningkatan rekrutmen monosit menuju endotel (Kumar,et al.,2007)

Di samping sitokin dan *Reactive Oxygen Species*, makrofag yang teraktivasi juga memproduksi *Lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA₂), yaitu suatu enzim proaterogenik (Zalewski & Macphee, 2005). Lp-PLA₂ akan menghidrolisis Ox-LDL plasma menjadi produk-produk proinflamasi. Produk-produk proinflamasi ini akan menyebabkan beberapa hal yang akan mempercepat progresivitas aterosklerosis, antara lain peningkatan rekrutmen monosit dan apoptosis sel-sel dalam intima. Lp-PLA₂ baru-baru ini diteliti sebagai target intervensi yang menjanjikan dalam bidang pengobatan aterosklerosis (Karakas, & Koenig, 2010).

Sel-T limfosit juga berperan dalam progresi penyakit aterosklerosis. Interaksi antara makrofag dan sel-T limfosit dalam intima dapat menyebabkan kondisi inflamasi kronik, yang akan mengaktivasi leukosit dan dinding pembuluh darah untuk menghasilkan *growth factors* yang akan menstimulasi proliferasi sel otot polos endotel dan sintesis ekstraselular matriks (Kumar, et al., 2007).

2.1.5.3. Proliferasi, Migrasi, dan Deposisi *Extacellular Matrix* oleh *Vascular Smooth Muscle Cells* (VSMC).

Proses proliferasi dan migrasi *Vascular Smooth Muscle Cells* (VSMC) melibatkan beberapa mekanisme. Beberapa *growth factors* terlibat dalam proliferasi dan migrasi VSMC, antara lain adalah *platelet-derived growth factor* (PDGF). PDGF akan menginduksi *phenotype switching* VSMC dari *contractile state* menjadi *proliferative state* yang akan mengakibatkan proliferasi VSMC (Zhao, et al., 2011). PDGF juga akan menginduksi migrasi VSMC dari tunika media menuju tunika intima (De Donatis, et al., 2008). Terjadinya proses-proses di atas akan mengubah *fatty streak* menjadi sebuah lesi lanjutan, yaitu ateroma (Kumar, et al., 2007).

Ateroma merupakan suatu lesi fibroinflamasi yang berperan dalam progresivitas penyakit aterosklerosis (Rubin, et al., 2009). Aktivitas dari VSMC berperan dalam progresivitas dari ateroma. Pada ateroma terdapat deposisi lipid ekstraseluler (lipid core). Adanya extra cellular matrix (ECM) antara lain kolagen yang diproduksi oleh VSMC akan menyelubungi lipid core sehingga membentuk suatu kapsul fiber. Ateroma dengan kapsul fiber ini disebut dengan fibroateroma. Seiring berjalannya waktu, fibroateroma dapat tetap intak atau mengalami penipisan. Adanya induksi apoptosis VSMC oleh makrofag akan menurunkan sintesis kolagen sehingga menyebabkan penipisan dan perubahan fibroateroma menjadi suatu lesi yang lebih rentan akan ruptur (Moore dan Tabas, 2011). Lesi ini biasa disebut dengan *complicated lesion*. Rupturnya complicated lesion ini akan menyebabkan berbagai macam manifestasi klinis tergantung dari arteri manakah yang terkena

2.1.6. Manifestasi Klinis dan Penyakit Akibat Aterosklerosis

Plak aterosklerosis baru akan menimbulkan manifestasi klinis bila plak tersebut menimbulkan aneurisma hingga ruptur. Selain itu, manifestasi klinis dapat muncul ketika plak tersebut membesar sehingga menutupi lumen pembuluh darah maupun ketika plak tersebut ruptur dan trombus dari proses ruptur tersebut menutupi lumen pembuluh darah (Kumar, et al., 2007). Beberapa contoh penyakit yang merupakan manifestasi klinis dari aterosklerosis antara lain adalah penyakit jantung koroner, stroke, dan *peripheral artery disease*.

Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan pembunuh nomor satu baik bagi pria maupun wanita di Amerika Serikat PJK terjadi ketika plak terbentuk di arteri koroner, yaitu arteri yang menyuplai darah kaya oksigen menuju jantung. Plak yang terbentuk akan mempersempit, baik secara total maupun parsial lumen

arteri koroner sehingga menurunkan suplai oksigen bagi jantung. Jantung merupakan organ aerobik yang suplai oksigennya hanya bergantung dari perfusi arteri koroner. Terganggunya aliran oksigen pada arteri koroner akan mengakibatkan iskemia, yang dapat berkembang menjadi nekrosis (infark) miokard. Iskemik dan nekrosis dari miokard ini dapat mengakibatkan aritmia jantung, yang dapat berujung pada kematian (Homoud, 2008) .

Stroke dapat terjadi ketika plak akibat aterosklerosis terbentuk di pembuluh darah karotis, yaitu pembuluh darah yang mensuplai oksigen menuju otak . Jika suplai darah menuju otak terputus lebih dari beberapa menit, sel yang ada pada otak akan mati. Hal ini akan menurunkan fungsi dari bagian tubuh lain yang dikontrol oleh otak . Stroke dapat menyebabkan kecacatan jangka lama, seperti masalah penglihatan, paralisis, gangguan fungsi bicara, bahkan kematian .(National Heart, Lung, and Blood Institute, 2010) .

Peripheral artery disease (PAD) merupakan suatu kondisi dimana terjadi insufisiensi perfusi jaringan yang disebabkan adanya emboli atau trombus oleh aterosklerosis. PAD biasanya menyerang bifurkasio arteri femoral, arteri iliaka, aorta, dan arteri popliteal. PAD yang berkaitan dengan iskemia akut dari anggota gerak dapat cepat berprogresi menjadi keadaan yang mengancam nyawa (Stephens, 2014) .

2.2 Dislipidemia

Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis. Berikut merupakan tinjauan pustaka aspek-aspek penting dari dislipidemia

2.2.1 Definisi dan Epidemiologi Dislipidemia.

Dislipidemia merupakan keadaan dimana terjadi salah satu atau kombinasi dari peningkatan konsentrasi kolesterol total dan LDL, penurunan konsentrasi *High Density Lipid* (HDL), dan hipertrigliseridemia (Misra, et al., 2013). Menurut AHA pada tahun 2010, profil lipid yang ideal dan masih dalam keadaan normal pada manusia adalah sebesar kurang dari 200 mg/dL untuk kadar kolesterol total, kurang dari 100 mg/dL untuk kadar LDL, lebih dari 60 mg/dL untuk kadar HDL, dan kurang dari 150 mg/dL untuk kadar trigliserida. Sedangkan profil lipid dalam keadaan normal pada tikus Sprague-Dawley seperti yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebesar kurang lebih 125 mg/dL untuk kadar kolesterol total, kurang lebih 58 mg/dL untuk kadar LDL, kurang lebih 30 mg/dL untuk kadar HDL, dan kurang lebih 82,5 mg/dL untuk kadar trigliserida (Dauqan, et al., 2012). Dislipidemia telah menjadi masalah besar di Amerika Serikat dan dunia. Penelitian yang dilakukan oleh American Heart Association (AHA) pada tahun 2013 menyebutkan bahwa 98,9 juta atau hampir dari sepertiga penduduk Amerika Serikat berusia lebih dari sama dengan 20 tahun menderita dislipidemia (Go, et al., 2013). WHO memperkirakan dislipidemia berhubungan dengan lebih dari setengah total kasus *ischemic heart disease* dan 4 juta kematian per tahunnya di dunia (Smith, 2007).

2.2.2. Etiologi Dislipidemia

Penyebab terjadinya dislipidemia dibagi menjadi penyebab primer (faktor genetik) dan penyebab sekunder (dapatan) (Goldberg, 2013). Sekitar 80 persen kasus dislipidemia disebabkan oleh gaya hidup tidak sehat termasuk diet tinggi lemak jenuh, kolesterol, dan lemak trans (Goldberg, 2013). Adapun sisa 20 persen penyebab dislipidemia berhubungan dengan faktor genetik (Smith, 2007). Penyebab primer merupakan suatu defek genetik yang menyebabkan

overproduksi atau penurunan *clearance* Triglicerida (TG) dan LDL, atau penurunan produksi atau peningkatan *clearance* HDL (Goldberg, 2013). Beberapa yang termasuk penyebab primer antara lain adalah *familial hypercholesterolemia* dan *familial defective apo B-100*

Penyebab sekunder merupakan kondisi selain gangguan metabolisme lipid primer yang dapat menyebabkan terjadinya dislipidemia. Penyebab sekunder lebih sering berperan dalam terjadinya dislipidemia dibandingkan dengan penyebab primer. Salah satu penyebab sekunder terpenting terjadinya dislipidemia adalah kebiasaan diet tinggi lemak jenuh, kolesterol, dan lemak trans (Goldberg, 2013).

Diet yang tidak sehat memiliki kontribusi sebesar 80 % dalam terjadinya dislipidemia (Smith, 2007). Diet yang tidak sehat termasuk didalamnya kebiasaan diet tinggi lemak jenuh, tinggi kolesterol, tinggi lemak trans, serta tinggi kolesterol. Lemak jenuh merupakan molekul lemak yang tidak memiliki ikatan ganda diantara molekul karbo yang dimilikinya dikarenakan adanya saturasi ikatan tersebut oleh molekul hidrogen (*American Heart Association*, 2010). Adapun lemak trans merupakan lemak tidak jenuh yang telah mengalami penambahan molekul hidrogen (Goldberg, 2013). Diet tinggi lemak jenuh, kolesterol, dan lemak trans banyak ditemukan pada makanan kaleng dan makanan instan yang saat ini banyak dikonsumsi masyarakat.

Kebiasaan diet tinggi lemak dapat secara langsung meningkatkan kadar kolesterol plasma. Selain itu, kebiasaan diet tinggi lemak jenuh, tinggi kolesterol, dan tinggi trans fat dapat menyebabkan *downregulation* dari ekspresi reseptor LDL di hepar dan ekstrahepatik. Terjadinya *downregulation* ini akan mengakibatkan penurunan katabolisme LDL sehingga kadar LDL tetap tinggi pada plasma (Gardner & Shoback, 2008).

2.2.3. Patogenesis Dislipidemia

Total Cholesterol Level	Classification
Less than 200 mg/dL	Desirable
200–239 mg/dL	Borderline-high risk
240 mg/dL and above	Very high risk

LDL Cholesterol Level	Classification*
Less than 100 mg/dL	Desirable
100–129 mg/dL	Near optimal/above optimal
130–159 mg/dL	Borderline high
160–189 mg/dL	High risk
190 mg/dL and above	Very high risk

HDL Cholesterol Level	Classification
Less than 40 mg/dL for men; less than 50 mg/dL for women	Major heart disease risk factor
60 mg/dL or higher	Gives some protection against heart disease

Triglyceride Level	Classification
Less than 150 mg/dL	Desirable
150–199 mg/dL	Borderline-high risk
200–499 mg/dL	High risk
500 mg/dL or higher	Very high risk

Gambar 2.2 Klasifikasi Umum Kadar Lipid (AHA, 2010).

Dislipidemia berkaitan dengan terjadinya abnormalitas dari kadar kolesterol, LDL, TG, dan HDL pada tubuh. Adanya abnormalitas dari kadar kolesterol, LDL, TG, maupun HDL akan meningkatkan risiko seseorang terkena aterosklerosis. Kadar kolesterol ideal adalah <200 mg/dL (AHA, 2010). Kadar kolesterol di atas 200 mg/dL adalah suatu indikasi telah terjadinya dislipidemia. Berikut merupakan beberapa penjelasan tentang kolesterol dan kaitannya dengan dislipidemia

Kolesterol merupakan lipid yang memiliki 4 cincin hidrokarbon dan 8 rantai samping karbon. Kolesterol merupakan prekursor dari hormon steroid dan asam empedu serta merupakan komponen penyusun membran sel (Gardner & Shoback, 2008). Kolesterol dapat diperoleh dari diet maupun dari sintesisnya dalam tubuh.

Kadar kolesterol pada darah utamanya diatur melalui *LDL receptor pathway*. Reseptor LDL pada hepar akan berinteraksi dengan apolipoprotein milik LDL sehingga menyebabkan *hepatic uptake* LDL dan mengeliminasi kolesterol di dalamnya (Gardner & Shoback, 2008).

Tingginya konsumsi produk hewan yang tinggi kolesterol dapat secara langsung menaikkan kadar kolesterol plasma. Selain itu, diet tinggi kolesterol dapat menyebabkan *downregulation* dari ekspresi reseptor LDL di hepar dan ekstrahepatik. Terjadinya *downregulation* ini akan mengakibatkan penurunan eliminasi kolesterol dalam LDL sehingga kadar kolesterol tetap tinggi pada plasma (Gardner & Shoback, 2008) dan menimbulkan keadaan dislipidemia.

Kadar LDL plasma ideal adalah <100 mg/dL (AHA, 2010). Kadar LDL >100 mg/dL merupakan suatu indikasi telah terjadinya dislipidemia. Berikut merupakan beberapa penjelasan tentang LDL dan kaitannya dengan dislipidemia. LDL merupakan lipoprotein utama pembawa kolesterol pada plasma. Sekitar 70 % dari total kolesterol plasma terdapat dalam LDL. LDL memiliki komponen apolipoprotein Apo B-100 sebagai apolipoprotein utama dan sedikit Apo E. Apo B-100 pada LDL akan berinteraksi dan berkompetisi dengan Apo E pada kilomikron sisa, VLDL, dan *intermediate-density lipoprotein* (IDL). Apo E memiliki afinitas dengan reseptor LDL 20 kali lebih besar daripada Apo B-100. Perbedaan afinitas ini berperan dalam homeostasis kolesterol pada tubuh. (Gardner & Shoback, 2008).

Peningkatan kadar LDL plasma dapat disebabkan oleh berbagai hal. Adanya *downregulation* reseptor LDL oleh karena peningkatan diet tinggi lemak jenuh dan kolesterol akan mengakibatkan penurunan katabolisme LDL plasma. Penurunan katabolisme ini akan menyebabkan kadar LDL pada plasma tetap

tinggi. Defek genetik juga berpengaruh terhadap kadar LDL plasma. Salah satu contoh defek genetik yang dapat mempengaruhi kadar LDL plasma adalah *familial defective apo B-100*. *Familial defective apo B-100* merupakan suatu defek genetik dimana terjadi mutasi pada asam amino tunggal apo B-100 yang akan menurunkan kemampuannya berikatan dengan reseptor LDL. Defek dari apo B-100 ini akan menurunkan *clearance* LDL pada plasma. Adanya kelainan dari metabolisme LDL, baik dikarenakan penurunan katabolisme LDL maupun dikarenakan adanya defek genetik pada apo B-100 akan mengakibatkan peningkatan kadar LDL pada plasma yang menyebabkan terjadinya keadaan dilipidemia (Gardner & Shoback, 2008).

Kadar HDL plasma ideal adalah >40 mg/dL untuk pria dan >50 mg/dL untuk wanita (AHA, 2010). Kadar HDL <40 mg/dL pada pria dan 50 mg/dL pada wanita merupakan suatu indikasi telah terjadinya dislipidemia. *High-Density Lipoprotein* (HDL) adalah suatu populasi heterogen berbagai macam lipoprotein yang masing-masing memiliki perbedaan dalam hal ukuran serta komposisi. Salah satu fungsi utama HDL adalah mengedarkan kolesterol yang ada pada jaringan menuju hepar. Di hepar, kolesterol jaringan akan diubah menjadi asam empedu untuk setelahnya diekskresikan keluar tubuh. Proses ini disebut dengan *reverse cholesterol transport* (RCT). HDL juga memiliki sifat anti inflamasi, antioksidan, serta fungsi sebagai vasodilator. Sifat-sifat ini menjadikan HDL sebagai salah satu substansi yang bersifat ateroprotektif.

Salah satu kondisi dislipidemia, yaitu penurunan kadar HDL plasma, dapat disebabkan oleh beberapa hal. Kebiasaan diet tinggi lemak jenuh dan lemak trans akan meningkatkan kadar FFA plasma. Peningkatan kadar FFA akan meningkatkan produksi dari VLDL. VLDL kemudian akan mentransfer TG menuju

LDL dan HDL. Hal ini akan menyebabkan peningkatan pembentukan LDL dan peningkatan *clearance* dari HDL (Goldberg, 2013).

Kondisi yang berkaitan dengan defek genetik juga dapat berpengaruh pada kadar HDL plasma. *Familial hypoalphalipoproteinemia deficiency* merupakan salah satu defek genetik yang berkaitan dengan penurunan kadar HDL. *Familial hypoalphalipoproteinemia deficiency* adalah kondisi dimana terjadi penurunan produksi atau peningkatan katabolisme dari Apo A-I (Singh, et al., 2013). Apo A-1 merupakan komponen penting dalam proses pembentukan HDL, sehingga adanya defek pada produksi maupun katabolisme dari Apo A-1 akan mengakibatkan penurunan kadar HDL pada plasma.

2.2.4. Terapi Dislipidemia

Terapi dislipidemia bertujuan agar dislipidemia dapat diobati dan tidak berkembang lebih jauh menjadi aterosklerosis. Perubahan gaya hidup menjadi lebih sehat, seperti perubahan diet, olahraga, dan menghindari gaya hidup sedenter sebenarnya sudah cukup berperan penting dalam menurunkan risiko CVS, termasuk dislipidemia. Namun demikian, seringkali perubahan gaya hidup ini masih belum cukup untuk menurunkan kadar kolesterol LDL yang merupakan aspek penting dalam dislipidemia sehingga dibutuhkan adanya tambahan terapi dalam bentuk obat.

Salah satu obat yang sering digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol LDL pada dislipidemia adalah statin . Statin merupakan obat penurun kolesterol LDL yang paling poten, memiliki profil keamanan yang bagus, serta mempunyai efek samping yang sedikit.(Ito, 2012). Statin bekerja dengan menghambat enzim *HMG-CoA reductase*, yaitu suatu enzim penting dalam biosintesis kolesterol.

Penghambatan dari *HMG-CoA reductase* akan menurunkan kadar kolesterol sehingga keadaan dislipidemia dapat diatasi.

2.3. Dislipidemia sebagai Faktor Risiko Aterosklerosis

Dislipidemia merupakan keadaan dimana terjadi salah satu atau kombinasi dari peningkatan konsentrasi kolesterol total dan LDL, penurunan konsentrasi *High Density Lipid* (HDL), dan hipertrigliseridemia (Misra, et al.,2013). Adanya satu atau lebih dari empat keabnormalitasan kadar lipid di atas berperan sebagai faktor risiko dari aterosklerosis melalui mekanismenya masing-masing

Adanya peningkatan kadar LDL dan kolesterol pada plasma merupakan salah satu faktor risiko terjadinya aterosklerosis. LDL merupakan lipoprotein utama pembawa kolesterol pada plasma (Gardner & Shoback, 2008). Adanya peningkatan kadar kolesterol plasma juga akan meningkatkan kadar LDL plasma. LDL yang terakumulasi di daerah lapisan endotel akan berpindah memasuki intima arteri. Di intima, LDL akan mengalami perubahan oksidatif sehingga menjadi Ox-LDL plasma (Kumar, et al.,2007). Ox-LDL plasma merupakan salah satu faktor penting dalam proses pembentukan aterosklerosis.

Terjadinya penurunan kadar HDL pada plasma turut berkontribusi dalam terjadinya aterosklerosis. HDL merupakan jenis lipoprotein yang memiliki sifat ateroprotektif (Cohen, et al.,2012). Sifat ateroprotektif dari HDL ini berkaitan dengan salah satu fungsi dari HDL, yaitu *reverse cholesterol transport*. Adanya *reverse cholesterol transport* akan mengakibatkan redistribusi kolesterol menjauhi dinding arteri. Sifat ateroprotektif lain dari HDL adalah perannya dalam inhibisi adhesi monosit dan sebagai penghasil antioksidan antara lain paraoxonase dan Lp-PLA₂. Antioksidan yang dihasilkan oleh HDL ini berperan dalam penghambatan aktivitas Ox-LDL plasma (Gardner & Shoback, 2008). Adanya penurunan kadar

HDL akan menimbulkan berkurangnya sifat ateroprotektif HDL dan meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis.

Hipertrigliseridemia merupakan faktor risiko prevalen dari CVD (Talayero dan Sacks, 2012). termasuk aterosklerosis. TG sebenarnya secara langsung tidak memiliki sifat aterogenik. Sifat aterogenik TG timbul melalui hubungannya dengan *atherogenic remnant particles*. Beberapa jenis dari *triglyceride-rich lipoproteins* (TRLs) contohnya VLDL, sisa VLDL, dan sisa kilomikron akan terhidrolisis secara parsial oleh LPL. Hasil dari proses hidrolisis ini adalah *atherogenic remnant particles* yang akan terakumulasi di lapisan endotel. *Atherogenic remnant particles* yang telah terakumulasi kemudian akan diaserap oleh makrofag sehingga membentuk *foam cell*. *Foam cell* akan mendorong pembentukan *fatty streak*, yaitu prekursor dari plak aterosklerosis (Kumar, et al., 2007).

2.4. Oxidized Low-Density Lipoprotein (Ox-LDL plasma).

Pembentukan dan aktivitas Ox-LDL plasma memiliki peran penting dalam progresivitas aterosklerosis. Pemahaman lebih lanjut tentang Ox-LDL plasma merupakan hal yang penting untuk lebih memahami proses aterosklerosis. Berikut merupakan tinjauan mengenai beberapa aspek dari Ox-LDL plasma dan hubungannya dengan aterosklerosis

2.4.1. Definisi Ox-LDL plasma

Ox-LDL plasma merupakan LDL yang telah mengalami proses modifikasi oksidatif sehingga bermuatan lebih negatif. Adanya muatan yang lebih negatif pada Ox-LDL plasma ini akan mengakibatkan Ox-LDL plasma mudah ter-*uptake* oleh makrofag (Shashkin, et al., 2007). Ox-LDL plasma yang telah ter-*uptake* ini selanjutnya akan mengalami proses-proses yang berperan penting dalam progresivitas aterosklerosis.

2.4.2. Pembentukan Ox-LDL plasma.

Pembentukan Ox-LDL plasma merupakan suatu proses penting dalam aterosklerosis. Modifikasi dari Apo B-100 millik LDL merupakan salah satu proses yang mengawali pembentukan Ox-LDL plasma. Adanya modifikasi Apo B-100 oleh sel-sel utama pada lesi arterial, seperti makrofag dan sel endotel akan menyebabkan peningkatan muatan negatif pada LDL. Proses ini akan merubah LDL menjadi bentuk lebih reaktif yang biasa disebut Ox-LDL plasma. Peningkatan muatan partikel negatif ini akan mengakibatkan Ox-LDL plasma lebih mudah dikenali oleh makrofag melalui beberapa *scavenger receptor pathways*. Ox-LDL plasma selanjutnya akan mengalami *uptake* oleh makrofag. Ox-LDL plasma yang telah ter-*uptake* ini selanjutnya akan membentuk sel busa (*foam cell*). Pembentukan dari *foam cell* merupakan salah satu faktor penting dalam perkembangan awal atherogenesis (Sashkin, et al.,2007).

2.4.3. Hubungan Ox-LDL plasma dan Aterosklerosis

Ox-LDL plasma merupakan salah satu faktor penting dalam progresivitas aterosklerosis. Ox-LDL plasma berpengaruh dalam progresivitas aterosklerosis melalui beberapa mekanisme. Salah satu mekanismenya adalah Ox-LDL plasma akan menstimulasi penyaluran sinyal inflamasi pada sel endotel yang akan menyebabkan terlepasnya protein kemotaktik antara lain Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) dan Monocyte Colony Stimulating Factor (mCSF). Terlepasnya protein-protein kemotaktik ini akan meningkatkan rekrutmen monosit menuju lapisan endotel (Kumar, et al.,2007).

Makrofag yang telah teraktivasi dan foam cell akan mengekspresikan berbagai macam sitokin seperti TNF- α , IL-1, dan Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha (MIP1 α) yang akan menstimulasi sel endotel untuk

mengekspresikan protein adhesi antara lain VCAM-1 dan ICAM-1. Protein adhesi ini akan meningkatkan proses pengikatan monosit pada lapisan endotel dan migrasinya menuju intima. Sitokin yang dilepaskan oleh makrofag dan *foam cell* juga akan menstimulasi migrasi VSMC menuju intima. VSMC kemudian akan berproliferasi dan mensekresikan kolagen, elastin, serta proteoglikan yang akan menyebabkan terbentuknya plak yang disertai dengan kapsul fibrosa (Kumar, et al., 2007)

2.4.4. Pengukuran Kadar Ox-LDL plasma

Pengukuran kadar dari Ox-LDL plasma menjadi penting mengingat Ox-LDL plasma merupakan salah satu *marker* yang sangat berguna dalam identifikasi penyakit aterosklerosis. Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk mengukur kadar Ox-LDL plasma. Salah satu metode pengukuran Ox-LDL plasma yang banyak digunakan adalah dengan menggunakan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). ELISA merupakan suatu teknik biokimia untuk mengukur kadar partikel tertentu pada sebuah sampel dengan cara melalui pengukuran antibodi dari partikel yang sedang dicari (Sino Biological Inc, 2014).

Selain menggunakan ELISA, ada beberapa cara yang dapat digunakan untuk mengukur kadar Ox-LDL plasma, antara lain dengan menghitung *lag times* dan *propagation rates* dari Ox-LDL plasma (Shimada, et al., 2004). Namun demikian, pengukuran kadar Ox-LDL plasma dengan menggunakan metode ELISA tetap menjadi pilihan utama oleh karena tingginya sensitivitas dan spesifisitas dari metode ini (USCN, 2015).

2.5. Pembuatan Model Dislipidemia

Dalam penelitian ini penulis menggunakan dua modalitas utama dalam pembuatan model dislipidemia, yaitu tikus *Sprague Dawley* dan HFD (*High Fat Diet*). Berikut merupakan tinjauan mengenai tikus *Sprague Dawley* dan HFD.

2.5.1. Tikus Sprague-Dawley

Tikus Sprague-Dawley (SD) merupakan salah satu tikus yang sering digunakan sebagai model penelitian. SD pertama kali dikembangkan oleh R. W. Dawley pada tahun 1925. SD berwarna putih dan memiliki karakteristik kepala yang kecil dan memanjang. Tingkat produktivitas SD termasuk tinggi (Johnson, 2012). Rentang usia SD adalah antara 2,5-3,5 tahun. Rentang berat tikus dewasa jantan berkisar antara 450-520 gram dan tikus betina antara 250-300 gram (Sage Labs, 2014). Beberapa kelebihan dari SD adalah sifatnya yang tenang sehingga memudahkan dalam memberikan perlakuan (Johnson, 2012). Dalam penelitian ini penulis memilih menggunakan SD karena SD terbukti telah banyak dipakai sebagai hewan coba dalam bidang metabolisme (River, 2014).

2.5.2. HFD (*High Fat Diet*)

Pemberian diet tinggi lemak atau disebut juga HFD merupakan cara yang sering digunakan dalam pembuatan model hewan coba dislipidemia. HFD yang biasa digunakan pada hewan coba adalah diet dengan proporsi kadar kalori dari lemak sebesar 32-62 % dari total kalori (Gajda, et al., 2008). Pada penelitian ini penulis menggunakan diet dengan komposisi kalori berasal 40 % lemak, 38 % karbohidrat, dan 12 % protein yang terdiri dari 620 gram tepung PARS, 200 gram tepung terigu, 10 gram kolesterol, 2 gram asam kolat, dan 168 gram kurvet.

