

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular atau *Cardiovascular Disease* (CVD) yang didasari oleh aterosklerosis merupakan penyebab utama kematian di dunia dalam beberapa tahun terakhir. Beberapa contoh CVD yang disebabkan oleh aterosklerosis antara lain adalah penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke. Menurut survey yang dilakukan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015, PJK dan stroke telah mengakibatkan lebih dari 17,5 juta kematian atau merupakan 31% dari total kematian di seluruh dunia. CVD yang didasari oleh aterosklerosis juga telah berkembang menjadi pembunuh utama di Indonesia. Data dari WHO menyebutkan bahwa 37% kematian di Indonesia disebabkan oleh CVD (WHO, 2014).

Aterosklerosis merupakan kondisi inflamasi kronis dimana terjadi akumulasi progresif sel inflamasi, sel otot polos, lipid, dan jaringan ikat pada lapisan intima arteri (Rubin, et al., 2009). Beberapa tipe sel yang terlibat pada proses terjadinya aterosklerosis antara lain adalah monosit, sel otot polos pembuluh darah (VSMC), dan sel endotel. Proliferasi VSMC memiliki peran signifikan dalam perkembangan lesi lanjutan aterosklerosis, sedangkan adanya jejas lapisan endotel dinding arteri berperan penting dalam proses inisiasi aterosklerosis. Adanya jejas endotel yang terjadi secara kronis akan mengakibatkan komplikasi dari aterosklerosis, antara lain PJK dan stroke.

Jejas endotel dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, antara lain hiperkolesterolemia, hipertensi, merokok, penurunan imunitas, dan diabetes.

Terjadinya jejas endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas membran, adhesi dan infiltrasi monosit (Deanfield, et al., 2007). Inflamasi juga memegang peranan penting dalam terjadinya aterosklerosis melalui perannya dalam memediasi seluruh tahap dari progresivitas aterosklerosis. Substansi yang berperan sebagai inisiator terjadinya progresivitas inflamasi pada aterosklerosis adalah *Oxidized Low Density Lipoprotein (Ox-LDL)* plasma (Kumar, et al., 2007).

Aterosklerosis memiliki berbagai macam faktor risiko, baik yang tidak dapat di kontrol maupun yang dapat dikontrol. Faktor risiko yang tidak dapat dikontrol antara lain usia, jenis kelamin, serta riwayat aterosklerosis pada keluarga. Faktor risiko yang dapat dikontrol antara lain adalah merokok, hipertensi, obesitas, inaktivitas tubuh, penyakit ginjal, penyakit diabetes, stress, alkohol, serta keadaan dislipidemia (Jaggi dan Kerns, 2012).

Dislipidemia merupakan faktor risiko terpenting dari terjadinya aterosklerosis (Kobe dan Hirano, 2011). Salah satu penyebab utama terjadinya dislipidemia adalah kebiasaan hidup tidak sehat seperti diet tinggi lemak. Dislipidemia akan menyebabkan terjadinya akumulasi lipid pada lapisan endotel arteri. Lipid, dalam hal ini LDL yang terakumulasi di lapisan endotel arteri akan berpindah memasuki intima arteri. Di intima, LDL akan mengalami perubahan oksidatif sehingga menjadi Ox-LDL plasma plasma. Proses perubahan oksidatif ini dikatalis oleh sel-sel utama pada lesi arterial, seperti makrofag dan sel endotel (Kumar, et al., 2007).

Ox-LDL plasma merupakan salah satu faktor penting dalam terjadinya progresi lesi aterosklerosis. Salah satu proses yang terjadi dalam modifikasi oksidatif LDL adalah modifikasi dari *apolipoprotein B-100 lysine groups* sehingga menyebabkan peningkatan muatan negatif pada Ox-LDL plasma. Peningkatan

muatan negatif ini menyebabkan Ox-LDL plasma menjadi lebih rentan terambil oleh makrofag melalui beberapa *scavenger receptor pathways*. Ox-LDL plasma yang telah terambil dan terselembungi oleh makrofag akan membentuk sel busa (*foam cell*). Pembentukan dari *foam cell* merupakan salah satu faktor penting dalam perkembangan awal aterosclerosis (Shashkin, et al.,2007). Selain itu, Ox-LDL plasma juga berperan dalam peningkatan rekrutmen monosit menuju endotel (Kumar,et al.,2007).

Walaupun pengaruh Ox-LDL plasma terhadap aterosclerosis telah banyak diketahui, efek Darapladib terhadap kadar Ox-LDL plasma hingga saat ini belum diketahui secara pasti. Hingga kini masih terdapat kontroversi apakah pemberian Darapladib dapat benar-benar berpengaruh terhadap kadar Ox-LDL plasma dan progresi dari aterosclerosis. Oleh karena itu diperlukan penelitian tentang efek pemberian Darapladib terhadap kadar Ox-LDL plasma pada tikus Sprague-Dawley yang diberi HFD (*High Fat Diet*).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah efek pemberian Darapladib terhadap kadar Ox-LDL plasma pada tikus Sprague-Dawley yang diberi HFD .

1.3 Tujuan dan Manfaat

1.3.1. Tujuan

1. Mengetahui efek Darapladib terhadap kadar Ox-LDL plasma pada tikus Sprague-Dawley yang diberi HFD (High Fat Diet).
2. Menganalisis kadar Ox-LDL plasma pada tiap-tiap kelompok perlakuan

1.3.2. Manfaat akademis

Mengembangkan pengetahuan tentang patomekanisme aterosclerosis yang berhubungan dengan Ox-LDL plasma dan Lp-PLA₂

1.3.3. Manfaat Praktis

Mengembangkan penatalaksanaan aterosklerosis melalui hubungannya dengan Ox-LDL plasma dan Lp-PLA2



