

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama kematian di dunia, baik pada negara maju maupun negara berkembang. Pada tahun 2008 jumlah kematian di dunia akibat penyakit kardiovaskuler mencapai 30% dari total kematian di dunia atau sekitar 17,3 juta jiwa (WHO, 2011b). Angka tersebut diestimasikan akan meningkat menjadi 23,3 juta jiwa pada tahun 2030 dan tetap menjadi penyakit utama penyebab kematian di dunia (WHO, 2011a).

Penyebab utama terjadinya penyakit kardiovaskuler adalah aterosklerosis. Di Indonesia, aterosklerosis menyebabkan penyakit kardiovaskuler yang mengakibatkan 31,9% kematian berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan pada tahun 2007. Sedangkan menurut data Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2010, Indonesia memiliki angka kematian akibat aterosklerosis sebanyak 50% yang mengarah pada kematian akibat penyakit kardiovaskuler (Depkes RI, 2010).

Aterosklerosis adalah kondisi peradangan kronis yang progresif sebagai respon terhadap akumulasi lipoprotein pada dinding arteri (Habets *et al.*, 2010). Proses aterosklerosis dapat dimulai sejak anak – anak dan dapat menjadi semakin progresif akibat faktor – faktor resiko yang ada seperti hiperkolesterolemia, hipertensi, merokok, serta peningkatan usia (Xu *et al.*, 2007). Aterosklerosis dihasilkan dari modifikasi oksidatif dari *Low Density Lipoprotein* (LDL) menjadi LDL teroksidasi (Ox-LDL) pada dinding arteri akibat

stress oksidatif dalam bentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Vogiatzi *et al.*, 2009). Ox-LDL yang terbentuk akan mengalami *uptake*, internalisasi, dan masuk melewati sel endotel menuju tunika intima dinding arteri dengan difasilitasi oleh beberapa reseptor *scavenger*. *Lectin – like Oxidized LDL Receptor 1* (LOX-1) merupakan reseptor *scavenger* utama dari Ox-LDL pada permukaan sel endotel yang berperan penting dalam *uptake*, internalisasi, dan degradasi dari Ox-LDL yang akan menuju tunika intima (Chen *et al.*, 2007). Ox-LDL akan mengaktifasi dan meningkatkan regulasi LOX-1 dan menginduksi disfungsi atau apoptosis sel endotel yang merupakan salah satu perubahan biologis utama yang terjadi pada vaskuler sebagai awal dari proses pembentukan aterosklerosis (Mehta *et al.*, 2006). Disfungsi endotel ini dapat menyebabkan terjadinya ekspresi dari molekul – molekul adhesi seperti *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) dan *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), dimana hal ini dapat menyebabkan terjadinya ikatan dan perekutan dari monosit atau makrofag menuju tunika intima untuk melakukan *uptake* Ox-LDL yang akan menjadi awal dari terbentuknya suatu plak sebagai salah satu ciri khas dari proses terjadinya aterosklerosis. (Hermonat *et al.*, 2011). Plak yang mengandung LDL, sel otot polos yang rusak, jaringan fibrosa, kumpulan trombosit dan kolesterol ini akan meluas secara progresif dan menyebabkan hilangnya lapisan otot polos pada pembuluh darah dan memicu terjadinya pembentukan thrombus yang merupakan awal dari berbagai macam komplikasi pada aterosklerosis. (Tate, 2007)

. *C-Reactive Protein* (CRP) adalah sebuah *prototype* dari protein fase akut pada manusia (Manolov *et al.*, 2003) dan digunakan sebagai marker peradangan serta telah terbukti dari beberapa studi prospektif untuk memprediksi kejadian – kejadian kardiovaskuler pada orang – orang yang terlihat sehat

maupun pada orang – orang yang mempunyai prognosis yang buruk setelah terkena *acute coronary syndrome* (ACS). Selain sebagai marker kardiovaskuler, CRP berperan dalam proses terjadinya aterosklerosis pada manusia (Venugopal, 2002). CRP berperan aktif dalam proses terjadi disfungsi endotel dengan menurunkan regulasi dari berbagai faktor yang dapat menyebabkan vasodilatasi pada vaskuler. CRP juga meningkatkan regulasi dari molekul – molekul adhesi melalui peningkatan regulasi dari Nuclear Factor Kappa B (NFkB) yang juga berperan dalam transkripsi beberapa gene pro-atherogenesis (Osman *et al*, 2006). CRP secara aktif juga berpartisipasi dalam pembentukan plak aterosklerosis dengan memfasilitasi *uptake* LDL oleh makrofag dengan cara opsonisasi sehingga memudahkan terbentuknya sel busa (Zwaka *et al*, 2001).

Pengobatan aterosklerosis untuk saat ini adalah obat yang bekerja dengan melakukan penurunan lipid sebagai dasar proses aterosklerosis dengan dikombinasikan dengan terapi – terapi anti inflamasi yang dapat memperlambat progresifitas dari proses aterosklerosis namun tetap tidak dapat secara penuh menghambat pembentukan dan kemajuan pergerakan dari lesi aterosklerosis (Jager dan Kuiper, 2011). Terapi preventif seperti statin dengan pemberian yang intensif hanya dapat menurunkan sedikit progresifitas dari aterosklerosis koroner (Nissen *et al.*, 2004). Oleh karena itu, tindakan preventif seperti pola hidup sehat, menjaga asupan makanan, konsumsi obat anti dislipidemia serta antioksidan dan vitamin penting dalam pencegahan kejadian aterosklerosis (Brown *et al.*, 2001), namun hal ini juga menjadi terlambat dikarenakan proses aterosklerosis yang dapat mulai berkembang sejak dari anak – anak dan berjalan tanpa disadari karena tidak menunjukkan gejala (asimptomatis) pada masa awal perkembangannya (Xu *et al.*, 2007).

Salah satu strategi yang paling efektif dari berbagai macam penyakit lain adalah dengan melakukan vaksinasi, dimana tubuh akan ditantang dengan protein dari mikro-organisme penyebab penyakit tersebut sebagai antigen untuk menciptakan respon imun yang sangat spesifik terhadap penyakit tersebut. Beberapa penelitian tentang vaksinasi terhadap aterosklerosis telah mulai dikembangkan dengan berbagai macam sel atherogenesis sebagai antigen dasar pembuatannya, diantaranya *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP) sebagai pengatur regulasi profil lipoprotein, Ox-LDL serta bagian-bagiannya, *Heat Shock Proteins* (HSP) sebagai penjaga dari respon stress seluler, sitokin dan *Growth Factor* (GF) sebagai respon inflamasi terhadap proses aterosklerosis, sel endotel, serta beberapa faktor metabolik yang berperan dalam proses aterosklerosis. (Jager dan Kuiper, 2011).

Beberapa studi terbaru yang meneliti tentang LOX-1 menyatakan bahwa LOX-1 merupakan target yang menjanjikan untuk terapi aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler, salah satunya adalah penelitian dari Hu *et al.* (2008) yang menyatakan bahwa delesi dari gen LOX-1 dapat menurunkan akumulasi kolagen pada plak aterosklerosis pada tikus yang reseptor LDL-nya dihilangkan dan diberi diet tinggi kolesterol. Namun hingga saat ini belum ada penelitian yang mengembangkan LOX-1 sebagai bahan vaksin sehingga berdasarkan data-data yang ada, penulis mencoba untuk mengembangkan vaksin berbasis protein LOX-1 untuk mencegah terjadinya aterosklerosis.

Dalam penelitian ini dibentuk desain pencegahan aterosklerosis berbasis vaksinasi melalui induksi protein LOX-1 yang ditambahkan dengan adjuvan berupa alum atau aluminium hidroksida ( $Al(OH)_3$ ) dan diuji potensinya terhadap

kadar CRP pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan yang diberi diet aterogenik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian protein *Lectin-like oxidized LDL receptor 1* (LOX-1) dapat mencegah peningkatan kadar *C – Reactive Protein* (CRP) pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diberi diet aterogenik?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan bahwa pemberian protein *Lectin-like oxidized LDL receptor 1* (LOX-1) dapat mencegah terjadinya aterosklerosis.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian bertujuan untuk menentukan bahwa pemberian protein *Lectin-like oxidized LDL receptor 1* (LOX-1) dapat mencegah peningkatan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diberi diet aterogenik .

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Akademik

Manfaat akademik penelitian ini adalah sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan sekaligus sebagai dasar untuk

pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya tentang pencegahan aterosklerosis menggunakan kandidat vaksin aterosklerosis berbasis protein *Lectin-like oxidized LDL receptor 1* (LOX-1).

#### 1.4.2 Masyarakat

Manfaat praktis dalam penelitian ini adalah dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan perusahaan industri vaksin untuk menciptakan suatu alternatif baru dalam pencegahan terhadap aterosklerosis, khususnya vaksin aterosklerosis menggunakan protein *Lectin-like oxidized LDL receptor 1* (LOX-1) sebagai bahan vaksin.

