

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Hipertensi merupakan penyakit kronik yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik melebihi 140 mmHg dan atau, tekanan darah diastolik melebihi 90 mmHg (JNC VIII, 2013). Target organ yang dapat mengalami kerusakan akibat hipertensi yaitu otak, retina mata, jantung, dan ginjal sehingga dapat menimbulkan komplikasi berupa iskemia serebri, glaucoma, stroke, infark miokard, dan gagal ginjal kronis. Menurut Riskesdas (2013) di Indonesia, penderita hipertensi pada penduduk berusia lebih dari 18 tahun adalah 25.8% dan bahkan 62.3% dari penderita hipertensi tersebut tidak mengetahui telah menderita hipertensi.

Sampai saat ini penanganan hipertensi masih terbatas pada obat-obatan yang harus dikonsumsi secara terus menerus dalam jangka waktu yang lama guna menjaga kestabilan tekanan darah. Hal tersebut tentunya memungkinkan timbulnya efek samping. Selain itu karena harus dikonsumsi secara terus menerus dalam jangka waktu yang panjang, pengobatan bisa menjadi tidak adekuat apabila tingkat kepatuhan pasien rendah.

Salah satu faktor penyebab hipertensi adalah *reactive oxygen species* (ROS). *Reactive oxygen species* merupakan suatu molekul yang memiliki reaktivitas tinggi dan dapat merusak struktur sel seperti karbohidrat, asam nukleat, lipid, protein dan dapat mengganggu fungsi sel tersebut. *Reactive*

oxygen species terbagi menjadi dua yaitu radikal bebas dan non radikal (Birben *et al.*, 2012).

Pada tikus model hipertensi yang diinduksi garam DOCA didapatkan peningkatan ROS akibat aktivasi dari NADPH oksidase sehingga memicu terjadinya stress oksidatif (Iyer *et al.*, 2010). Stress oksidatif diketahui berperan dalam patogenesis dari penyakit terkait gaya hidup seperti aterosklerosis, hipertensi, diabetes mellitus, penyakit iskemik dan keganasan (Yoshikawa dan Naito, 2002).

Tekanan darah bertanggung jawab pada stress mekanik terhadap dinding sel pembuluh darah. *Vascular smooth muscle cell* (VSMC) merupakan salah satu dari tiga komponen penting penyusun pembuluh darah. Pada saat tekanan darah melebihi batas normal, sel otot polos akan beradaptasi dengan menginduksi proses proliferasi, apoptosis, dan pertukaran fenotip (Mantella *et al.*, 2015).

Proliferasi dari VSMC berperan penting dalam patogenesis penyakit vaskular seperti aterosklerosis yang masih belum diketahui pasti mekanismenya (Mantella *et al.*, 2015). Pada keadaan hipertensi berkepanjangan, pembuluh darah akan mendapatkan tekanan yang tinggi secara terus menerus sehingga lama kelamaan pembuluh darah akan beradaptasi. Salah satu adaptasi dari pembuluh darah yaitu proliferasi. Proliferasi adalah peningkatan jumlah sel. Proliferasi pada VSMC akan menyebabkan penebalan pada bagian tunika media pembuluh darah dan berakibat pada penyempitan lumen pembuluh darah.

Banyaknya komplikasi dan pengobatan hipertensi yang masih kurang maksimal memunculkan suatu gagasan untuk membuat suatu terapi baru berupa vaksin berbahan dasar *outer membrane protein* (OMP) bakteri *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*). Komponen *P. gingivalis* yaitu lipopolisakarida (LPS) dan

arginine specific gingipain (Rgp) yang terdapat dalam OMP merupakan faktor virulensi yang berpengaruh dalam patogenesis penyakit kardiovaskular (Mysak *et al.*, 2014).

Arginine specific gingipain diketahui memiliki kemiripan dengan *malondialdehyde-modified low density* lipoprotein (MDA-LDL) yang merupakan faktor penyebab disfungsi endotel (Turunen *et al.*, 2012). Pada tikus model hipertensi yang diinduksi DOCA akan terjadi peningkatan aldosterone sehingga menyebabkan upregulasi NADPH oksidase yang akan meningkatkan ROS. Peningkatan ROS akan memicu stress oksidatif melalui proses peroksidasi lipid yang menghasilkan MDA-LDL. *Malondialdehyde-modified low density* lipoprotein (MDA-LDL) akan berikatan dengan reseptor CD36 yang menyebabkan terbentuknya sitokin inflamasi. Sitokin inflamasi tersebut akan mendestabilisasi mRNA *endotelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS). Penurunan eNOS akan berujung pada disfungsi endotel yang lama kelamaan akan berakibat pada kenaikan tekanan darah. *Shear stress* pada pembuluh darah akibat kenaikan tekanan darah akan berujung pada proliferasi VSMC (Bautista *et al.*, 2005; Susanti, 2012).

Pada umumnya vaksin terdiri dari antigen dan ajuvan. Antigen merupakan suatu komponen yang berinteraksi dengan produk respon imun yang dirangsang oleh imunogen spesifik seperti antibodi dan atau TCR (Baratawidjaja, 2010). Pada penelitian ini, antigen yang digunakan adalah OMP *P.gingivalis* yang diharapkan dapat menginduksi terbentuknya antibodi terhadap Rgp yang dapat mengikat faktor penyebab disfungsi endotel. Ajuvan merupakan suatu zat yang ditambahkan guna meningkatkan respon imun. Peningkatan respon imun ajuvan melalui peningkatan akumulasi APC di tempat pajanan antigen dan ekspresi ko

stimulator serta sitokin oleh APC agar terjadi aktivasi sel T (Baratawidjaja, 2010).

Ajuvan yang digunakan pada penelitian ini adalah CFA/IFA.

Ada berbagai macam ajuvan, yang paling sering digunakan pada hewan coba adalah Freund's Adjuvant. Terdapat 2 jenis Freund's Adjuvant yaitu Complete Freund's Adjuvant (CFA) dan Incomplete Freund's Adjuvant (IFA). Complete Freund's Adjuvant (CFA hanya diberikan pada injeksi pertama karena mengandung *mycobacterium* yang sering menimbulkan efek samping pada hewan coba seperti ulser kulit dan perubahan struktur limfonodi. Pada injeksi ulangan atau booster biasanya diberikan IFA untuk mengurangi efek samping karena tidak mengandung *mycobacterium*.

Berdasarkan penelitian Triadmajani pada tahun 2013 diketahui bahwa injeksi vaksin berbasis OMP *P.gingivalis* dapat menurunkan kadar MDA-LDL pada tikus yang diinduksi diet aterogenik. Namun kadar MDA-LDL yang lebih rendah didapatkan pada tikus yang diberi vaksin OMP *P.gingivalis* saja daripada yang diberi vaksin OMP *P.gingivalis* + CFA/IFA. Oleh karena itu pada penelitian ini akan diuji pengaruh vaksin OMP *P.gingivalis* dan OMP *P.gingivalis* + CFA/IFA terhadap proliferasi VSMC aorta abdominalis tikus model hipertensi yang diinduksi DOCA.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan proliferasi VSMC yang diberi OMP *P.gingivalis* dan OMP *P.gingivalis* + CFA/IFA pada aorta tikus model hipertensi yang diinduksi DOCA?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan perbedaan proliferasi VSMC yang diberi OMP *P.gingivalis* dan OMP *P.gingivalis* + CFA/IFA pada aorta tikus model hipertensi yang diinduksi DOCA.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur proliferasi VSMC pada tikus model hipertensi setelah pemberian vaksin OMP *P.gingivalis*.
2. Mengukur proliferasi VSMC pada tikus model hipertensi setelah pemberian vaksin OMP *P.gingivalis* + CFA/IFA.
3. Membandingkan proliferasi VSMC pada tikus model hipertensi yang diberi vaksin OMP *P.gingivalis* dan OMP *P.gingivalis* + CFA/IFA.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan dan dasar untuk pengembangan penelitian lebih lanjut, khususnya OMP *P.gingivalis* sebagai kandidat untuk vaksin hipertensi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Mendapatkan kandidat vaksin untuk hipertensi.