

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis adalah penyakit arteri berukuran besar maupun sedang yang terdiri dari arteri koroner, arteri karotis dan arteri elastis besar yang meliputi aorta thorak dan aorta abdominal (Abdelhalim et al. 2012). Selain itu aterosklerosis ditandai oleh disfungsi endotel, inflamasi pembuluh darah, dan penumpukan dari lemak, kolesterol, kalsium, serta debris seluler di dalam intima dari dinding pembuluh darah. Penumpukan ini mengakibatkan pembentukan plak, remodeling pembuluh darah, gangguan aliran darah dan berkurangnya suplai oksigen ke target organ (Boudi dan Ahsan.,2014). Penyakit kardiovaskular akibat aterosklerosis merupakan penyebab utama kematian di dunia (PERKI, 2013). Data terakhir dari WHO (*World Health Organization*) menyebutkan 17.3 juta orang meninggal akibat penyakit jantung. WHO memprediksi jumlah penyakit jantung akan meningkat menjadi 23,6 juta orang pada tahun 2030 (WHO, 2015). Prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia sendiri menurut data kementerian kesehatan Republik Indonesia tahun 2013, berdasarkan diagnosis dokter sebesar 0.5 % atau diperkirakan sekitar 883.447 orang. Sedangkan berdasarkan gejala sebesar 1.5% atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang (Risikesdas, 2014).

Predisposisi dari aterosklerosis berhubungan dengan sekelompok faktor resiko. Faktor resiko tersebut dibedakan menjadi faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi (umur, jenis kelamin, keturunan atau ras) dan faktor resiko yang

dapat dimodifikasi (merokok, tinggi kolesterol dalam darah, hipertensi, kurang aktivitas fisik dan diabetes melitus) (Baniar et al. 2015) . Salah satu faktor resiko utama yang dapat dimodifikasi adalah dislipidemia (Robbins, 2007). Dislipidemia merupakan kelainan pada metabolisme lipid yang ditandai dengan adanya peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama meliputi kenaikan kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida dan penurunan HDL (Priantoro et al, 2014).

Kecenderungan perubahan gaya hidup dengan pola makan yang tinggi kandungan lemak dan kolesterol menyebabkan kadar lemak dan kolesterol di dalam darah menjadi lebih tinggi dari normal. Peninggian kadar kolesterol dalam darah disertai peninggian kadar LDL, dimana 65%-75% kolesterol total plasma diangkut oleh LDL. LDL sangat rentan membentuk LDL teroksidasi yang bersifat aterogenik (Nasution, 2013).

Disfungsi endotel yang disebabkan oleh dislipidemia, rokok dan lain-lain merupakan awal dari perkembangan aterosklerosis (Dessi et al. 2013). Sekali deposit di dinding pembuluh darah arteri, lipoprotein bisa mendorong aterosklerosis secara langsung dengan mempengaruhi fungsi endotel. Perubahan LDL mejadi asam lemak teroksidasi meningkatkan molekul adesi dan chemokines untuk merekrut leukosit dalam dinding pembuluh darah. LDL di dalam pembuluh darah juga dimodifikasi oleh mekanisme lain, termasuk oksidasi oleh leukosit, yang mana mempromosikan pengambilan LDL oleh makrofag kemudian mengeluarkan chemokines, cytokines dan Lp-PLA2. *Foam cells* yang terakumulasi pada dinding pembuluh darah menyebabkan pembesaran *lipid pool* dan pembentukan plak aterosklerosis (M.G. Davies et al. 2011)

Sel-sel inflamasi seperti monosit, makrofag, sel T dan sel mast akan

menyekresikan Lp-PLA₂ yang kemudian akan berikatan dengan LDL teroksidasi. Kemudian, di dalam plak aterosklerosis, Lp-PLA₂ akan menghidrolisa partikel LDL teroksidasi untuk membentuk LysoPC dan OxNEFA. LysoPC dan OxNEFA menyebabkan plak menjadi tidak stabil melalui pembentukan proses inflamasi terus menerus dan berkontribusi terhadap disfungsi endotel, nekrosis dan apoptosis (Steen, et al., 2014).

Telah diduga bahwa penebalan dinding arteri karena deposisi lipid dan kolesterol, proliferasi dari sel-sel otot polos dan formasi matriks jaringan ikat (collagen, elastic fibers dan proteoglycan) di dalam intima atau media dari dinding arteri (Abdelhalim et al. 2012). *American Heart Association* merekomendasikan pengukuran intima-media sebagai metode paling baik untuk mengidentifikasi aterosklerosis pada penyakit kardiovaskular. Keadaan dinding arteri karotis mencerminkan keadaan dinding arteri koroner (Mirna Muis et al, 2011).

Darapladib adalah *inhibitor* Lp-PLA₂. Pada penelitian babi dengan model aterosklerosis, darapladib dapat mengurangi tingkat Lp-PLA₂ dalam plak, mengurangi nekrotik daerah inti, dan menghambat perkembangan lesi pada arteri koroner. Darapladib juga telah terbukti dapat mengurangi aktivitas Lp-PLA₂ di karotis manusia. Pada *Integrated Biomarker and Imaging Study 2 (IBIS 2)* yang melibatkan pasien dengan penyakit jantung koroner, darapladib dibandingkan dengan placebo dapat menghentikan progresi plak arteri koroner yang mengalami nekrotik yang ditentukan melalui *intravascular ultrasonography virtual histology analysis* dalam periode 12 bulan (Investigators 2014).

Berdasarkan penjelasan diatas maka perlu penyelidikan lebih lanjut bagaimanakah peran darapladib terhadap penebalan intima-media pada kondisi dislipidemia.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan Masalah dalam penelitian ini adalah :

- 1.2.1 Apakah pemberian darapladib berpengaruh terhadap penurunan ketebalan intima-media aorta pada tikus *Sprague-dawley* model aterosklerosis dengan dislipidemia.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- 1.3.2 Membuktikan adanya pengaruh darapladib terhadap penurunan ketebalan intima-media aorta tikus *Sprague-dawley* model aterosklerosis dengan dislipidemia.

1.3.3 Tujuan Khusus

1. Mengukur ketebalan intima-media aorta pada kelompok tikus dengan diet normal.
2. Mengukur ketebalan intima-media aorta pada kelompok tikus dengan dislipidemia.
3. Mengukur ketebalan intima-media aorta pada kelompok tikus dengan dislipidemia yang telah diberikan darapladib.
4. Menganalisa perbedaan ketebalan intima-media aorta pada tiap kelompok.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.2 Secara Teoritis

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya dalam hal pencegahan dan pengobatan aterosklerosis menggunakan darapladib.

1.4.2 Secara Praktis

Dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan dan pengembangan tentang pencegahan dan pengobatan aterosklerosis akibat dislipidemia.

