

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus adalah suatu penyakit metabolik kronis yang terjadi ketika pankreas tidak lagi mampu memproduksi insulin, atau ketika tubuh tidak dapat memanfaatkan insulin yang dihasilkannya. Hal ini menyebabkan kadar glukosa darah meningkat sehingga dapat menyebabkan kerusakan tubuh, kegagalan berbagai organ serta jaringan (*International Diabetes Federation*, 2015). Klasifikasi Diabetes Mellitus menurut PERKENI (2011) terdiri dari Diabetes Mellitus tipe 1 yaitu karena destruksi sel beta pankreas yang disebabkan oleh idiopatik atau penyakit autoimun, Diabetes Mellitus tipe 2 yaitu karena resistensi insulin disertai defisiensi insulin, Diabetes Mellitus tipe lain dan Diabetes Mellitus Gestasional (Dimas et al., 2014). Tahun 2014 terdapat 9% orang dewasa usia ≥ 18 tahun menderita diabetes Mellitus. Tahun 2012 sebanyak 1,5 juta jiwa meninggal akibat diabetes mellitus, dimana 90% penderita diabetes di dunia adalah Diabetes Mellitus tipe 2. Lebih dari 80% kematian terjadi di Negara dengan berpenghasilan rendah atau menengah (*World Health Organization*, 2015).

Penyakit Diabetes Mellitus tipe 2 dapat menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati jika dibiarkan dan tidak dikelola dengan baik. Perubahan dasar/difungsi terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah, maupun pada sel mesangial ginjal, yang kemudian akan menyebabkan terjadinya komplikasi

vaskular diabetes seperti terjadinya plak aterosklerosis pada daerah subintimal pembuluh darah. (Sarwono,2014)

Aterosklerosis merupakan suatu penyakit akibat respon peradangan pada pembuluh darah yang bersifat progresif. Aterosklerosis tersebut disebabkan oleh multifaktor salah satunya yaitu kebiasaan merokok dan kenaikan kadar LDL dalam darah (Jannah et al., 2013). Aterosklerosis merupakan penyakit yang banyak mendapat perhatian akan tetapi prevalensi aterosklerosis sulit ditentukan, hal ini dikarenakan sebagian besar bersifat asimtomatis. Proses aterosklerosis dimulai sejak anak-anak, dan sejak itu perkembangan *fatty streak* tetap berlangsung. Pernah ditemukan lesi aterosklerotik di aorta bayi, dan dikatakan lesi berkembang setelah umur 8-18 tahun, menjadi lesi bentuk lanjut pada umur 25 tahun, dan biasanya manifestasi klinik penyakit akan muncul pada umur 50-60 tahun, yang disebabkan karena terjadinya disrupsi plak (Co-investigator, 2013).

Aterosklerosis diawali dengan jejas endotel kronis yang menyebabkan disfungsi endotel, menimbulkan peningkatan permeabilitas, perlekatan leukosit, dan kemungkinan thrombosis. Salah satu faktor yang mengakibatkan jejas endotel adalah Diabetes Mellitus yang memicu hiperkolesterolemia yang secara langsung mengganggu fungsi sel endotel melalui peningkatan pembentukan radikal bebas oksigen yang mendeaktivasi nitrat oksida, yang merupakan faktor pelepas endotel utama.(Kumar, 2012)

Perubahan kimiawi kolesterol yang dipicu oleh radikal bebas yang dihasilkan oleh makrofag atau sel endotel di dinding arteri akan menghasilkan LDL teroksidasi. LDL yang teroksidasi memiliki reseptor Lp-PLA2 dan akan berikatan pada Lp-PLA2 membentuk 2 mediator lipid yang bioaktif yaitu Lyso-PC dan oxFA yang berperan penting dalam proses aterosklerosis (Immanuel &

Tjiptaningrum, 2010). Selain itu, LDL teroksidasi tersebut akan ditelan oleh makrofag melalui scavenger receptor yang berbeda dengan reseptor LDL sehingga terbentuk sel busa. Sel busa akan meningkatkan akumulasi monosit di lesi dan merangsang pengeluaran factor pertumbuhan dan sitokin. Hal ini bersifat sitotoksik bagi sel endotel dan sel otot polos dan dapat menyebabkan disfungsi endotel. Makrofag juga menghasilkan *IL-1* dan faktor nekrosis tumor yang meningkatkan perlekatan leukosit, beberapa kemokin yang dihasilkan makrofag dapat semakin merekrut leukosit ke dalam plak. Makrofag menghasilkan spesies oksigen toksik yang menyebabkan oksidasi LDL di lesi, dan sel ini mengeluarkan faktor pertumbuhan yang mungkin berperan menyebabkan proliferasi sel otot polos. Proliferasi otot polos dan pengendapan matriks ekstraseluler oleh otot polos di intima mengubah bercak perlemakan menjadi ateroma fibrofatty matang dan menyebabkan pertumbuhan progresif lesi aterosklerotik. Jika hal ini sudah terjadi maka plak akan terbentuk sempurna disertai dengan pembentukan inti lemak. (Kumar, 2012)

Sel otot polos intima akan berproliferasi dan diiringi dengan hilangnya kemampuan berkontraksi. Sel Otot Polos ini dapat kembali ke keadaan non proliferasi apabila lapisan endotel di atasnya telah kembali terbentuk setelah cedera akut atau rangsangan kronis berhenti. Namun respon penyembuhan yang berlebihan menyebabkan penebalan intima yang dapat mempersempit pembuluh darah ukuran sedang atau kecil. (Kumar, 2012). *American Heart Association* merekomendasikan pengukuran ketebalan tunika intima media sebagai metode paling baik untuk mengidentifikasi aterosklerosis pada penyakit kardiovaskular. Keadaan dinding arteri karotis mencerminkan keadaan dinding arteri koroner

(Muis & Murtala, 2011). Aterosklerosis dimulai di aorta abdominalis dan kemudian melibatkan arteri karotis (Davis et al., 2010).

Darapladip adalah inhibitor lipoprotein terkait fosfolipase lipase A2. Pada penelitian babi dengan model atherosclerosis, darapladip dapat mengurangi tingkat lipoprotein terkait fosfolipase A2 dalam plak, mengurangi nekrotik daerah inti, dan menghambat perkembangan lesi pada arteri koroner. Darapladip juga telah terbukti dapat mengurangi aktivitas lipoprotein terkait fosfolipase A2 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 uraian diatas, maka perlu dilakukan pembuktian tentang pengaruh darapladib terhadap perubahan ketebalan intima media aorta pada tikus aterosklerosis dengan Diabetes Mellitus tipe 2.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah darapladip dapat menurunkan ketebalan intima media pada aterosklerosis akibat Diabetes Mellitus tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Membuktikan efektivitas darapladib dalam menurunkan ketebalan intima media pada aterosklerosis akibat Diabetes Mellitus tipe 2.

1.3.2 Khusus

1. Mengukur ketebalan intima media pada kelompok tikus dengan diet standart.

2. Mengukur ketebalan intima media pada kelompok tikus dengan Diabetes Mellitus Tipe 2.
3. Mengukur ketebalan intima media pada kelompok tikus model Diabetes Mellitus dengan pemberian darapladib.
4. Menganalisis perbedaan ketebalan intima media pada setiap kelompok.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Data penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk wawasan ilmu pengetahuan dan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan yang berkaitan dengan aterosklerosis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis penelitian ini dapat digunakan sebagai penunjang informasi lebih lanjut terhadap kegunaan Darapladib sebagai inhibitor Lp-PLA₂ sebagai salah satu pencegahan awal terjadinya aterosklerosis.