

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan proses inflamasi yang mempengaruhi pembuluh darah berukuran sedang dan besar system kardiovaskular. Salah satu proses patologis utama aterosklerosis menyebabkan serangan jantung (penyakit jantung koroner) dan stroke (penyakit serebrovaskular) (Mendis et al., 2011). Menurut WHO, penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian diseluruh dunia. Diperkirakan 17,3 juta orang meninggal karena CVD pada tahun 2008, dari jumlah kematian tersebut, diperkirakan 7,3 juta disebabkan oleh penyakit jantung koroner dan 6,2 juta disebabkan oleh stroke (WHO, 2017). Di Indonesia, prevalensi penyakit jantung koroner pada tahun 2013 diperkirakan sekitar 883.447 orang, sedangkan berdasarkan diagnosis dokter/gejala sekitar 2.650.340 orang. Di Jawa Timur jumlah penderita penyakit jantung koroner termasuk tinggi, yaitu sekitar 375.127 orang (INFODATIN, 2015).

Aterosklerosis adalah proses penimbunan plak di dalam arteri yang terbentuk dari kolesterol, zat lemak, produk limbah seluler, kalsium dan fibrin. Saat plak terbentuk, dinding arteri menjadi lebih tebal. Hal ini menyebabkan aliran darah dan suplai oksigen ke sel berkurang. Jika arteri yang memberikan suplai oksigen pada jantung atau otak tersumbat, maka akan terjadi serangan jantung atau stroke. Jika sumbatan terjadi pada arteri yang mensuplai oksigen ke ekstremitas tersumbat, bisa terjadi gangren (AHA,2017). Orang dengan riwayat keluarga penyakit kardiovaskular memiliki peningkatan risiko aterosklerosis. Namun, faktor risiko lain untuk aterosklerosis dapat meliputi Kolesterol darah

tinggi (terutama LDL atau kolesterol lebih dari 100 mg / dL), Merokok dan paparan asap rokok (bahan kimia dalam rokok dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah yang mempercepat perkembangan aterosklerosis), Tekanan darah tinggi (merusak lapisan pembuluh darah sehingga membuat mereka rentan terhadap aterosklerosis), Diabetes mellitus, Obesitas dan kelebihan berat badan, aktivitas fisik yang kurang.

Dislipidemia merupakan faktor risiko utama terjadinya penyakit kardiovaskular (Nelson, 2013). Data di Indonesia berdasarkan Laporan Riskesdas Bidang Biomedis tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia atas dasar konsentrasi kolesterol total >200 mg/dL adalah 39,8% (PERKI, 2013). Secara global, sepertiga dari penyakit jantung iskemik disebabkan kolesterol tinggi. Kolesterol tinggi diperkirakan menyebabkan 2,6 juta kematian dan 29.700.000 ketidakmampuan mencapai usia hidup. rata-rata kolesterol total berubah sedikit antara tahun 1980 dan 2008, turun kurang dari 0,1 mmol / L per dekade pada pria dan wanita. (WHO,2008). Hiperlipidipemia atau dislipidemia telah ditemukan berhubungan dengan terjadinya disfungsi endotel. Disfungsi endotel ditandai aktivasi pro-inflamasi yang mendukung tahapan aterogenesis. Telah dibuktikan bahwa pada tahap awal dalam proses ateriosklerotik, *Low-density lipoprotein* (LDL) dimodifikasi secara oksidatif menjadi *Ox-LDL* (Cullen et al., 2005). Monosit, makrofag, limfosit T, dan sel mast akan mensekresikan *Lipoprotein associated phospholipase A₂* (Lp-PLA₂) yang berikatan dengan LDL teroksidasi mengaktifkan reseptor Lp-PLA₂ (Koenig et. al, 2006).

Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) diduga memainkan peran kausal dalam pengembangan aterosklerosis dan memberikan kontribusi

untuk ketidakstabilan plak melalui jalur yang terkait dengan inflamasi (O'donoghue et al., 2014). Pada proses inflamasi terjadi hipoksia sel yang dapat menjadi hipoksia jaringan seiring dengan berkembangnya plak pada proses aterosklerosis (Subbotin, 2012). Hipoksia adalah keadaan rendahnya konsentrasi oksigen di dalam sel atau jaringan yang dapat mengancam kelangsungan hidup sel. Salah satu respons sel terhadap kondisi hipoksia adalah peningkatan kadar protein *Hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) (Ziello et al., 2007). HIF-1 adalah faktor transkripsi yang memegang peranan penting dalam menjaga keseimbangan oksigen baik pada tingkat seluler maupun pada tingkat sistemik (Mobasheri et al., 2005). Dalam kondisi hipoksia, Ekspresi HIF-1 α menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi VEGF, demikian pula sebaliknya, bila terjadi penurunan ekspresi HIF-1 α maka akan terjadi penurunan pada VEGF (Kalim et al., 2013). Kemudian VEGF berperan dalam menstimulasi angiogenesis vasa vasorum guna memberikan suplai nutrisi akibat hipoksia jaringan terhadap plak aterosklerosis (Karakas dan Koeing, 2010). Lp-PLA₂ dikenal sebagai penanda awal terjadinya perkembangan plak aterosklerosis, dan berpotensi menjadi target terapi. Penghambatan Lp-PLA₂ dapat meminimalisir proses aterosklerosis dengan cara pemberian Darapladib (Karakas dan Koeing, 2010).

Darapladib merupakan selektif inhibitor enzim Lp-PLA₂ (*lipoprotein-associated phospholipase A₂*) yang digunakan untuk mencegah produksi Lp-PLA₂ sehingga dapat mengurangi penimbunan plak (Serruys et al., 2008). Obat ini memiliki nilai IC₅₀ 0,25 nM dengan nama IUPAC N-[2-(diethylamino)-ethyl]-2-[2-[(4-fluorophenyl)methylsulfanyl]-4-oxo-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin-1-yl]-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]phenyl]methylacetamide (Heriansyah et al., 2016). Pemberian Darapladib dapat menurunkan resiko terjadinya komplikasi

kardiovaskuler, sehingga prevalensi kematian akibat aterosklerosis semakin berkurang. Dengan menghambat aktivasi enzim Lp-PLA₂ progresivitas plak atherogenetik menjadi berkurang (Heriansyah et al., 2015). Hal inilah yang menyebabkan banyaknya peneliti ingin mengetahui lebih lanjut mengenai manfaat darapladib dalam bidang kesehatan. Pemberian darapladib diharapkan mampu menurunkan ekspresi HIF dan VEGF dalam proses inflamasi yang selanjutnya mampu mengurangi terjadinya proses aterosklerosis. Pada penelitian ini penulis ingin membuktikan Perbedaan ekspresi HIF-1 α dan VEGF pada tikus Sprague dawley model dislipidemia setelah pemberian darapladib.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: Apakah terdapat perubahan ekspresi HIF-1 α dan VEGF pada tikus *Sparague dawley* model dislipidemia setelah pemberian Darapladib?

1.3. Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Berdasarkan rumusan masalah tersebut diatas, tujuan utama penelitian ini adalah: mengetahui perubahan ekspresi HIF-1 α dan VEGF pada tikus Sprague dawley model dislipidemia setelah pemberian darapladib.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengukur pengaruh pemberian diet tinggi lemak terhadap berat badan dan profil lipid tikus *Sparague dawley* pada Kelompok 8 dan 16 minggu
2. Mengukur ekspresi HIF-1 α pada setiap kelompok perlakuan (Normal, DL, dan DLDP) 8 dan 16 minggu

3. Mengukur ekspresi VEGF pada setiap kelompok perlakuan (Normal, DL, dan DLDP) 8 dan 16 minggu
4. Menganalisis perbedaan ekspresi HIF-1 α dan VEGF pada setiap kelompok

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Mengembangkan konsep patogenesis aterosklerosis sehingga dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lanjutan di lingkup Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
2. Mengembangkan konsep mekanisme Darapladib sebagai penghambat selektif Lp-PLA₂ dalam mempengaruhi ekspresi HIF-1 α dan VEGF sehingga dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lanjutan di lingkup Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

1.4.2. Manfaat Praktis

Menambah pengetahuan dan wawasan mengenai mekanisme Darapladib sebagai penghambat Lp-PLA₂ untuk salah satu pencegahan awal terjadinya aterosklerosis.