

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindroma metabolik merupakan suatu penyakit yang terdiri dari berbagai macam kelainan, antara lain: obesitas, atherosklerosis, resistensi insulin, protrombotik, dan hipertensi. Kelainan-kelainan tersebut merupakan kondisi yang sangat berhubungan satu sama lainnya dan seringkali kelainan tersebut muncul bersamaan pada penderita sindroma metabolik. Patogenesis utama yang menimbulkan kelainan tersebut disebabkan karena adanya penumpukan jaringan adiposa di dalam tubuh. Adiposa merupakan suatu organ endokrin yang dapat mensekresikan berbagai macam protein, seperti: leptin, resistin, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *interleukin* (IL)-6, dan berbagai macam protein lainnya. Pada kondisi obesitas yang ditandai dengan adanya hipertrofi dan hiperplasi adiposa, kadar protein yang dihasilkan oleh adiposa akan meningkat dan protein-protein tersebut akan berkontribusi terhadap munculnya kelainan pada sindroma metabolik (Qatanani, 2007).

Pada keadaan obesitas dengan perlemakan perut, terjadi beberapa perubahan kondisi dalam tubuh, dimana pada keadaan ini, terjadi peningkatan kadar dari *oxidized* LDL (Ox-LDL). Tingginya kadar Ox-LDL merupakan penyebab obesitas baik secara langsung dan tidak langsung. Secara langsung, Ox-LDL mampu untuk menginduksi proliferasi dari sel adiposit (Masella, *et al.*, 2006). Secara tidak langsung, Ox-LDL yang akan diuptake oleh makrofag akan menginduksi pelepasan sitokin inflamasi yang berperan dalam proses infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa (Holvoet, *et al.*, 2008). Ox-LDL merupakan

lemak yang teroksidasi dan berperan penting dalam pathogenesis sindroma metabolik. Ox-LDL dapat mengakibatkan penumpukan jaringan adiposa dan meningkatkan sitokin proinflamatori seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α).

TNF- α merupakan salah satu sitokin atau mediator proinflamasi yang memediasi suatu keterkaitan antara inflamasi dengan keadaan metabolik yang abnormal pada sindroma metabolik. TNF- α menurunkan supresi insulin terinduksi dari produksi glukosa hepatic, meningkatkan asam lemak, dan sintesis kolesterol, serta meningkatkan produksi *very low density lipoprotein* (VLDL) hepatic dan meningkatkan lipolisis adiposa.

Hingga saat ini, terapi untuk sindroma metabolik meliputi obat-obat yang hanya bekerja dalam mengobati resistensi insulin dan obat-obat yang dapat menurunkan kadar kolesterol dan *low density lipoprotein* (LDL) di dalam darah (Grundy, *et al.*, 2004). Meskipun demikian, obat-obat tersebut seringkali terlambat dalam mengobati sindroma metabolik karena penyakit ini merupakan suatu penyakit yang tidak bergejala dan tidak jarang penderitanya sudah mengalami berbagai macam komplikasi seperti stroke dan penyakit jantung koroner (Brown, *et al.*, 2001). Oleh karena itu, tindakan preventif lebih diutamakan daripada tindakan kuratif. Tindakan preventif tersebut antara lain adalah berolahraga secara teratur, diet rendah lemak, dan konsumsi makanan yang banyak mengandung antioksidan. Namun, tindakan preventif yang dilakukan membutuhkan tingkat kepatuhan dan kedisiplinan yang tinggi sehingga tindakan ini seringkali gagal dan tidak efektif.

Penelitian terbaru telah mencoba mengembangkan vaksin untuk menginduksi imunitas protektif terhadap atherosklerosis, yang merupakan salah satu penanda sindroma metabolik, dengan menginduksi antibodi spesifik

terhadap *phosphorylcholine* (PC) pada *oxidized* LDL (Ox-LDL) (Caligiuri, *et al.*, 2007). Penelitian tentang pengembangan vaksin sebagai metode pencegahan sindroma metabolik masih jarang dilakukan. Hal ini dikarenakan konsep vaksinasi selama ini hanya digunakan sebagai metode pencegahan penyakit infeksi bukan penyakit metabolik (Kliegman, *et al.*, 2007).

Bakteri merupakan bahan dasar yang sering digunakan sebagai vaksin. Bakteri *Salmonella* Typhimurium (*S. Typhimurium*) merupakan bakteri batang Gram negatif yang sering mengakibatkan penyakit demam tifoid pada manusia. Bakteri tersebut memiliki kemiripan dengan Ox-LDL dimana memiliki struktur PC pada struktur luarnya. Karena memiliki kemiripan struktur dengan Ox-LDL, pemberian vaksin menggunakan *S. Typhimurium* akan dapat menginduksi antibodi protektif yang bereaksi silang dengan Ox-LDL (Schenkein, *et al.*, 2001).

Penelitian oleh Zaka (2011) mengenai pengembangan vaksin atherosklerosis, menunjukkan bahwa vaksin menggunakan bakteri *S. Typhimurium* mampu menurunkan ekspresi sel *foam* dan ketebalan dinding arteri pada tikus Wistar yang diinduksi diet atherogenik. Bahkan, vaksin tersebut menurunkan berat badan dan penumpukan adiposa *visceral* secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Karena upaya pencegahan atherosklerosis berhubungan dengan kejadian sindroma metabolik yang lain, maka penelitian ini bertujuan untuk memperoleh bukti bahwa vaksin menggunakan *heat killed S. Typhimurium* mampu untuk mencegah sindroma metabolik selain atherosklerosis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah vaksin *heat killed S. Typhimurium* mampu menurunkan kadar TNF- α serum pada tikus Wistar jantan yang diberikan diet tinggi lemak?

1.3 Tujuan Penelitian

Membuktikan bahwa vaksin *heat killed S. Typhimurium* mampu menurunkan kadar TNF- α serum pada tikus Wistar jantan yang diberikan diet tinggi lemak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya tentang pencegahan sindroma metabolik dengan menggunakan vaksin.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan perusahaan industri obat untuk menciptakan suatu alternatif baru dalam pencegahan terhadap sindroma metabolik, khususnya vaksin sindroma metabolik menggunakan *heat killed S. Typhimurium*.