

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindroma Metabolik

2.1.1 Sejarah Sindroma Metabolik

Konsep tentang sindroma metabolik telah ada sejak 80 tahun yang silam. Diawali tahun 1923 oleh Kylin, seorang dokter Swedia yang menggambarkan suatu sindroma yang melibatkan hipertensi, hiperglikemia, dan hiperuresemia. Pada tahun 1949 Vague menulis tentang obesitas abdominal dan distribusi lemak mengenai hubungannya terhadap diabetes dan kelainan-kelainan lainnya. Pada tahun 1965 sebuah abstrak dipresentasikan pada pertemuan tahunan *European Assosiation for Study of Diabetes* oleh Avogaro dan Crepaldi yang menggambarkan lagi suatu sindroma mengenai hipertensi, hiperglikemia, dan obesitas (Chaniago, S.L, 2007).

Selanjutnya pengenalan sindroma ini terus berkembang secara signifikan mengikuti *Banting Lecture* tahun 1988 yang disampaikan oleh Gery Reaven. Reaven menggambarkan “sekelompok faktor-faktor resiko untuk diabetes dan penyakit kardiovaskuler” dan menyebutnya “Sindroma X”. Kontribusi utama dari Reaven adalah pengenalan konsep resistensi insulin. Reaven memperkenalkan istilah “Sindroma X” untuk kumpulan beberapa kelainan yang terdiri dari hipertensi, intoleransi glukosa, tingginya kadar trigliserida (TG), dan LDL (low density lipoprotein) serta rendahnya kadar HDL (high density lipoprotein) di dalam darah. Reaven menjelaskan bahwa hal yang mendasari terjadinya kelainan tersebut adalah adanya resistensi terhadap aksi insulin (Reaven, 2006). Oleh karena itu, beberapa peneliti juga sering menyebut sindroma X ini sebagai

sindroma resistensi insulin. Sindroma ini merupakan faktor risiko yang paling dominan terhadap terjadinya penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung koroner.

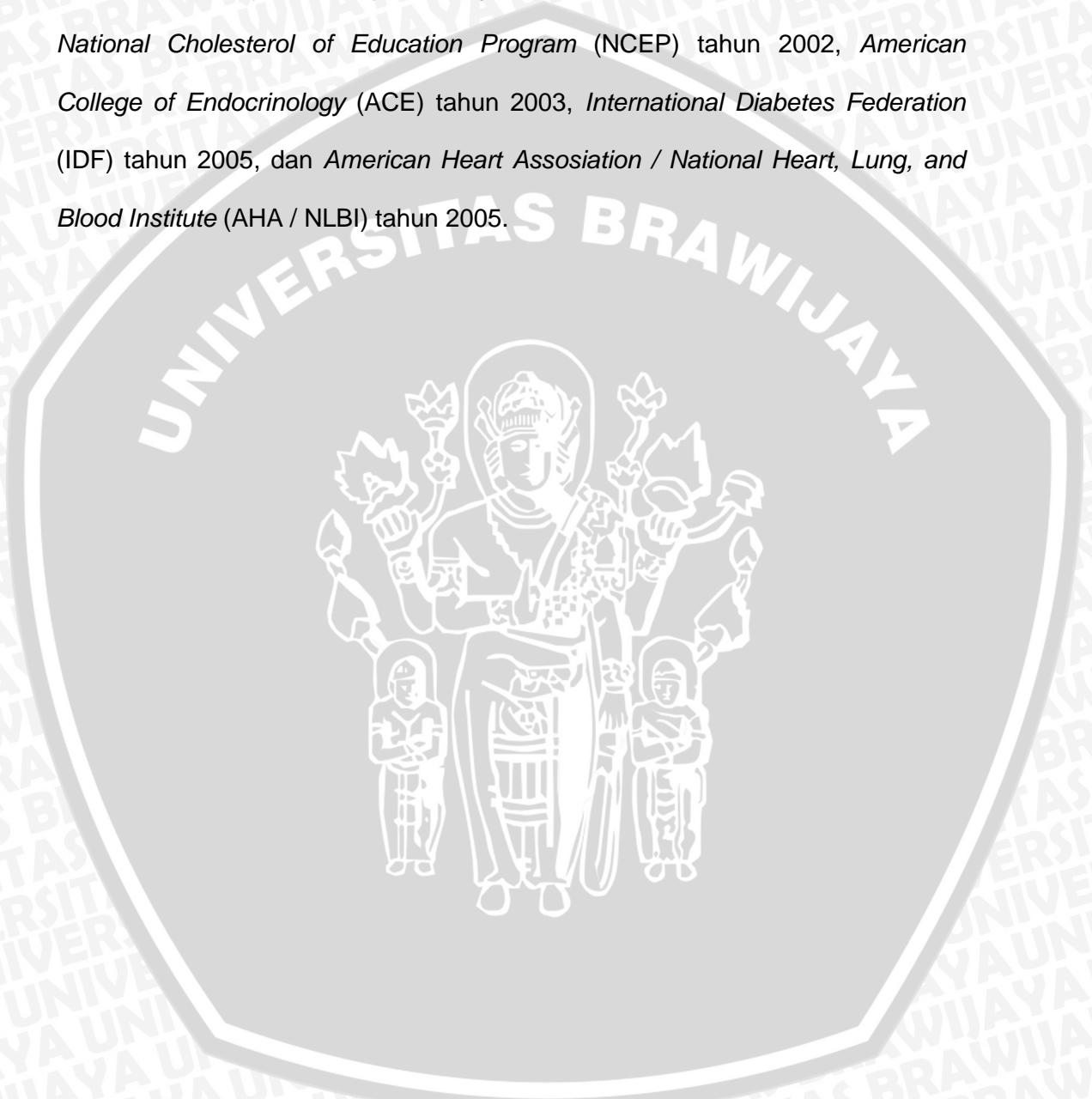
Pada tahun 1989 Kaplan menamai kembali sindroma tersebut menjadi "The Deadly Quartet" yaitu kuartet yang mematikan atau sindroma dismetabolik, dan pada tahun 1992 kembali dinamai ulang Sindroma Resistensi Insulin. Pada tahun 1999 oleh *World Health Organization* diresmikanlah istilah Sindroma Metabolik yang sekarang telah dikenal luas dan tetap menjadi deskripsi yang paling umum dari sekelompok kelainan metabolik ini (Chaniago, S.L, 2007).

National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Treatment Panel III (NCEP ATP III) juga menggunakan istilah sindroma metabolik untuk menggantikan sindroma X. Hal tersebut dikarenakan untuk menghindari pengertian bahwa resistensi insulin merupakan satu-satunya penyebab, karena terdapat pula beberapa kelainan metabolik selain yang telah ditemukan Reaven pada tahun 1988, yakni obesitas abdominal, tingginya kadar apolipoprotein B, *small dense* LDL, dan kelainan dalam proses fibrinolisis dan koagulasi. NCEP ATP III mengidentifikasi paling tidak terdapat enam komponen dari sindroma metabolik yang berhubungan dengan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, antara lain: obesitas abdominal, dislipidemia, peningkatan tekanan darah, resistensi insulin, kondisi proinflamasi, dan kondisi protrombotik (Grundy, *et al.*, 2004).

2.1.2 Definisi Sindroma Metabolik

Definisi sindroma metabolik dalam perkembangannya, telah berkembang beberapa kriteria yang sebenarnya mempunyai tujuan yang sama yaitu mengenal sedini mungkin gejala gangguan metabolik sebelum seseorang

menjadi sakit. Pada Tabel 2.1 dapat dilihat beberapa kriteria diagnosis sindroma metabolik yang diambil dari sumber yaitu *World Health Organization* (WHO) tahun 1999, *European Group for study of Insulin Resistance* (EGIR) tahun 1999, *National Cholesterol of Education Program* (NCEP) tahun 2002, *American College of Endocrinology* (ACE) tahun 2003, *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2005, dan *American Heart Assosiation / National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA / NLBI) tahun 2005.



Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Penyakit Sindroma Metabolik

Unsur Sindroma Metabolik	WHO	NCEP ATP III	EGIR	ACE	IDF	AHA / NLBI
Hipertensi	- Sedang dalam terapi anti hipertensi dan/atau TD > 140/90 mmHg	- Pengobatan TD <i>atau</i> - TD 130/85 mmHg	SBP ≥ 140 mmHg, dan/atau DBP ≥ 90 mmHg	TD > 130/85 mmHg	↑ SBP ≥ 130 mmHg atau DBP ≥ 85 mmHg, atau pengobatan HT	- Pengobatan TD - TD ≥ 130/85 mmHg
Dislipidemia	Plasma TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) dan/atau HDL-C < 0,9 mmol/l (40 mg/dl)	- Plasma TG > 150 mg/dl - HDL-C L < 40 mg/dl P < 50 mg/dl	- Plasma TG > 2,0 mmol/l (180 mg/dl) - HDL-C < 1.0 mmol/l (40 mg/dl), dan/atau terapi dislipidemia	- Plasma TG > 150 mg/dl - HDL-C L < 40 mg/dl P < 50 mg/dl	↑ TG level > 150 mg/dl (1,7 mmol/l), atau terapi khusus gangguan lipid ↓ HDL-C L < 40 mg/dl (0,9 mmol/l) P < 50 mg/dl (1,1 mmol/l), atau terapi khusus gangguan lipid	- Plasma TG ≥ 150 mg/dL - HDL-C L < 40 mg/dL P < 50 mg/dL
Obesitas	IMT > 30 kg/m ² dan/atau WHR L > 0,90 P > 0,85	WC L > 102 cm P > 88 cm	Lingkar pinggang L > 94 cm P ≥ 80 cm		Obesitas sentral (WC)* Asia: L ≥ 90 cm ; P ≥ 80 cm (nilai tergantung etnis)	Lingkar pinggang L > 102 cm P > 88 cm
Gangguan Metabolisme Glukosa	- DMT 2 - IGT	FBG > 110 mg/dl	FBG ≥ 6,1 mmol/l (110 mg/dl)	- FBG 110-125 mg/dl - 2-HPP 140-200 mg/dl	↑ FBG ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) atau didiagnosis DMT 2	GD puasa ≥ 100 mg/dl
Lain-lain	Mikroalbuminuria = kadar UAC semalaman > 20 µg/min (30 mg/g Cr) → rasio albumin kreatinin		Hiperinsulinemia (konsentrasi insulin puasa > kuartil atas populasi non diabetes)			
Kriteria Diagnosis	DMT 2 atau IGT dan 2 kriteria di atas. Jika toleransi glukosa normal, diperlukan 3 kriteria	Minimal 3 kriteria	DMT 2 atau IGT dan 2 kriteria di atas. Jika toleransi glukosa normal, diperlukan 3 kriteria		Obesitas sentral ditambah 2 kriteria di atas	Minimal 3 kriteria

* Bila IMT > 30 kg/m² obesitas abdominal dapat dipastikan dan tidak perlu dilakukan pengukuran lingkar pinggang

Keterangan: TD = Tekanan Darah; L = Laki-laki; P = Perempuan; TG = Trigliserida; HDL-C = Kolesterol HDL; IMT = Indeks Massa Tubuh; DM = Diabetes Melitus; IGT = Indeks Toleransi Glukosa

Terganggu; GD = Gula Darah; WC = Obesitas sentral; SBP = Tekanan Darah Sistolik; DBP = Tekanan Darah Diastolik

2.1.3 Epidemiologi Sindroma Metabolik

Berdasarkan kriteria NCEP ATP III, prevalensi sindroma metabolik diperkirakan sekitar 22% pada populasi orang dewasa di Amerika Serikat dan mencapai 45% pada usia di atas 60 tahun baik pada pria maupun wanita (Ford, 2004). Di Indonesia, data mengenai prevalensi sindroma metabolik masih belum tersedia namun komplikasi dari sindroma metabolik, yakni diabetes melitus tipe II dan penyakit kardiovaskular termasuk dalam 10 penyebab morbiditas dan mortalitas yang tertinggi (Depkes, 2008). Tabel 2.2a menurut kriteria WHO dan 2.2b menurut kriteria NCEP III menunjukkan prevalensi sindroma metabolik berdasarkan kelompok umur dan jenis kelamin di beberapa negara (Cameron, *et al.*, 2004).

Tabel 2.2a Prevalensi Sindroma Metabolik Menurut Kriteria WHO

Negara	Kelompok Umur (tahun)	Prevalensi (%)	
		Pria	Wanita
India	20-75	36,4	46,5
Iran	> 20	24,0	42,0
Mexico	20-69	Total 26,6	
Skotlandia	45-64	26,2	-
Turki	>31	27,0	38,6
Australia	>24	19,5	17,2
Mauritius	>24	10,6	14,7
Perancis	30-64	10,0	7,0
Amerika Serikat (Amerika asli)	45-49	43,6	56,7
Amerika Serikat (Filipina-Amerika)	50-69	-	34,5
Amerika Serikat (Ford, dkk)	>19	24,2	23,5
Amerika Serikat (Meigs, dkk)	30-79	26,9	21,4
Amerika Serikat (Amerika non hispanik)	30-79	24,7	21,3
Amerika Serikat (Meksiko-Amerika)	30-79	29,0	32,8

Tabel 2.2b Prevalensi Sindroma Metabolik Menurut Kriteria NCEP III

Negara	Kelompok Umur (tahun)	Prevalensi (%)	
		Pria	Wanita
Australia	>35	25,2	16,7
Inggris (Balkau, dkk)	40-65	>44,8	>33,9
Inggris (Balkau, dkk)	40-75	>12,6	>13,3
Perancis (Balkau, dkk)	30-65	>23,5	> 9,6
Perancis (Marques-Vidal, dkk)	35-64	23,0	12,0
Belanda	20-60	>19,2	> 7,6
Mauritus	>24	20,9	17,6
Amerika Serikat (Ford, dkk)	40-74	41,3	32,7
Amerika Serikat (Meigs, dkk)	30-79	30,3	18,1
Amerika Serikat (Amerika non hispanik)	30-79	24,7	17,2
Amerika Serikat (Meksiko-Amerika)	30-79	32,0	28,3

2.1.4 Etiologi Sindroma Metabolik

Etiologi penyakit sindroma metabolik belum dapat diketahui secara pasti, tetapi kemungkinan karena multifaktor autogenetik yang dipicu oleh adiposit visceral, gaya hidup santai, dan asupan diet tinggi kalori yang kemudian berinteraksi dengan faktor lingkungan dan genetik. Kemudian menyebabkan resistensi insulin, obesitas, dan inflamasi kronis (Garber, 2004).

Suatu hipotesis menyatakan bahwa penyebab primer dari sindroma metabolik adalah resistensi insulin. Resistensi insulin mempunyai korelasi dengan timbunan lemak visceral yang dapat ditentukan dengan pengukuran lingkaran pinggang atau *waist to hip ratio*. Hubungan antara resistensi insulin dan penyakit kardiovaskular diduga dimediasi oleh terjadinya stres oksidatif yang menimbulkan disfungsi endotel yang akan menyebabkan kerusakan vaskular dan pembentukan atheroma. Hipotesis lain menyatakan bahwa terjadi perubahan

hormonal yang mendasari terjadinya obesitas abdominal. Suatu studi membuktikan bahwa pada individu yang mengalami peningkatan kadar kortisol di dalam serum (yang disebabkan oleh stres kronik) mengalami obesitas abdominal, resistensi insulin dan dislipidemia. Para peneliti juga mendapatkan bahwa ketidakseimbangan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal yang terjadi akibat stres akan menyebabkan terbentuknya hubungan antara gangguan psikososial dan infark miokard (Shahab, A., diakses pada tanggal 10 Maret 2014).

2.1.5 Komponen Sindroma Metabolik

Komponen utama dari sindrom metabolik yaitu meliputi resistensi insulin, obesitas abdominal / sentral, hipertensi, dislipidemia yaitu dengan peningkatan kadar trigliserida dan kadar LDL kolesterol, juga penurunan kadar HDL kolesterol.

Sindroma metabolik disertai dengan keadaan proinflamasi atau prothrombotik yang dapat menimbulkan peningkatan kadar *C-reactive* protein, disfungsi endotel, hiperfibrinogenemia, peningkatan agregasi platelet, peningkatan kadar PAI-1, peningkatan kadar asam urat, mikroalbuminuria dan peningkatan kadar LDL kolesterol. Akhir-akhir ini diketahui pula bahwa resistensi insulin juga dapat menimbulkan Sindrom Ovarium Polistik dan *Non Alcoholic Steato Hepatitis* (NASH), (Lamarche, *et al.*, 1998).

2.1.6 Patogenesis Sindroma Metabolik

Patogenesis dari sindroma metabolik merupakan suatu proses yang kompleks dan melibatkan interaksi dari berbagai macam faktor genetik dan faktor lingkungan. Beberapa hal yang mempengaruhi terjadinya sindroma metabolik adalah kurangnya aktivitas fisik dan diet atherogenik (tinggi lemak jenuh, asam

lemak trans, dan tinggi gula) (Bays, 2004). *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) bekerja sama dengan *American Heart Association* (AHA), mengidentifikasi tiga macam etiologi yang potensial untuk terjadinya sindroma metabolik, antara lain: obesitas dan gangguan jaringan adiposa, resistensi insulin, dan gabungan dari faktor-faktor independen (hepatik, vaskular, dan sistem imun) yang menyebabkan timbulnya komponen spesifik dari sindroma metabolik (Grundy, *et al.*, 2004).

Beberapa peneliti menyatakan bahwa kondisi obesitas merupakan faktor utama yang mengakibatkan terjadinya sindroma metabolik. Obesitas merupakan suatu yang terjadi akibat adanya ketidakseimbangan antara kalori yang diterima dan kalori yang dibuang sehingga mengakibatkan penumpukan lemak yang berlebihan di dalam tubuh sebagai jaringan adiposit. Adiposit merupakan organ endokrin yang mensekresi berbagai protein yang menimbulkan berbagai efek. Hiperplasia dan hipertrofi adiposit yang terjadi pada obesitas menyebabkan peningkatan produksi leptin, *tumor necrosis alpha factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-6, resistin, dan banyak protein lain, serta penurunan produksi adiponektin. Perubahan tingkat produksi protein-protein tersebut akan berakibat pada timbulnya sindroma metabolik. Sebaliknya, penurunan berat badan dan mobilisasi jaringan adiposa visceral terbukti memperbaiki profil metabolik (Qatanani, 2007).

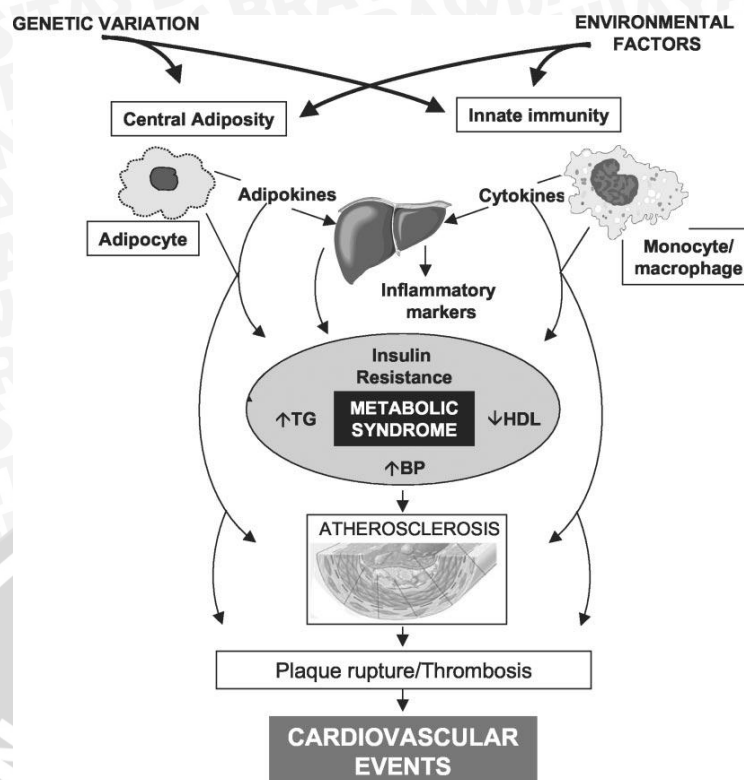
Peningkatan kadar protein yang berasal dari adiposa atau disebut adipositokin tersebut berkontribusi terhadap berbagai macam kelainan pada sindroma metabolik, antara lain resistensi leptin, aterosklerosis, resistensi insulin, dan gangguan lainnya. Leptin merupakan suatu hormon yang dihasilkan oleh adiposa yang berfungsi sebagai penyeimbang antara kalori yang masuk dan

kalori yang dibuang. Leptin yang dihasilkan oleh adiposa akan memasuki otak melewati *blood brain barrier* (BBB) dan menginduksi zat-zat anoreksik yang dapat menginduksi munculnya perasaan kenyang apabila terdapat kelebihan kalori di dalam tubuh. Akan tetapi, adipositokin yang banyak dihasilkan ketika terjadi hipertrofi dan hiperplasi adiposa mengakibatkan leptin tidak dapat masuk ke dalam otak dan mengakibatkan leptin tidak dapat bekerja dalam meregulasi kalori di dalam tubuh. Hipotesis yang dikemukakan sementara ini yang dapat menjelaskan keadaan tersebut dimungkinkan karena adanya *C-reactive protein* (CRP) yang banyak diinduksi oleh IL-6 di dalam darah. CRP tersebut nantinya akan berikatan dengan leptin dan mengakibatkan leptin tidak dapat menembus BBB. Kondisi dimana leptin tidak dapat bekerja inilah yang disebut kondisi resistensi leptin yang dapat berkontribusi terhadap progresivitas obesitas (Antunes, *et al.*, 2008).

Penurunan sensitivitas insulin atau resistensi insulin pada sindroma metabolik dikarenakan berbagai faktor. Pertama, kondisi obesitas mengakibatkan terjadinya pelepasan asam lemak bebas yang banyak ke dalam sirkulasi. Asam lemak bebas tersebut berasal dari lipolisis TG pada adiposa. Semakin banyak jaringan adiposa maka semakin banyak pula asam lemak yang dilepaskan ke sirkulasi. Masuknya asam lemak bebas berlebih ke dalam otot akan mengakibatkan resistensi insulin. Mekanisme lengkap mengenai peningkatan asam lemak ke dalam otot yang dapat menimbulkan resistensi insulin masih belum sepenuhnya dipahami dan diduga masuknya asam lemak bebas dapat menghambat oksidasi glukosa. Penelitian yang dilakukan Shulman (2000) menunjukkan bahwa pada otot terjadi peningkatan kadar diasilgliserol yang akan merangsang fosforilasi serin reseptor insulin dan akhirnya menghambat kerja

insulin normal. Kedua, kondisi inflamasi kronis pada obesitas yang ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi di dalam darah mampu menurunkan sensitivitas insulin dengan cara menurunkan produksi adiponektin dari adiposit. Adiponektin merupakan suatu protein yang dihasilkan oleh adiposa dan memiliki berbagai macam efek protektif terhadap sindroma metabolik, antara lain: meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan kadar HDL di dalam darah, dan menurunkan penumpukan TG pada jaringan adiposa (Panagopolou, *et al.*, 2008; Jeffery, *et al.*, 2008).

Selain obesitas, kondisi lain yang terjadi pada sindroma metabolik adalah terjadinya dislipidemia yang ditandai dengan peningkatan kadar LDL dan TG serta penurunan kadar HDL di dalam darah. LDL yang tertumpuk di dalam darah akan menginfiltrasi tunika intima pembuluh darah dan mengalami proses oksidasi menjadi *oxidized* LDL (Ox-LDL). Oksidasi LDL ini mengakibatkan LDL mengalami peroksidasi lipid yang berawal dari modifikasi *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), bagian dari fosfolipid LDL, menjadi lipid hydroperoxide. Lipid hydroperoxide ini mengalami degradasi menjadi malondialdehyde (MDA) dan 1-palmytoyl-2-(5-oxovaleroyl)-sn-3-phosphorylcholine (POVPC) yang lebih dikenal dengan nama *phosphorylcholine* (PC). PC merupakan pembentuk dari Ox-LDL yang mengakibatkan Ox-LDL dikenali oleh scavenger *receptor* (SR) pada makrofag sehingga dilakukan proses fagositosis terhadap Ox-LDL. Proses ini nantinya akan menghasilkan foam cell yang akan menjadi lipid core pada plak atherosklerosis (Tsimikas, *et al.*, 2005).



Gambar 2.1 Patofisiologi Penyakit Kardiovaskular dan Atherosklerosis pada Sindroma Metabolik (Reilly dan Rader, 2003)

Oxidized LDL yang ditemukan meningkat di dalam darah tersebut juga memberikan kontribusi terhadap patogenesis sindroma metabolik. Ox-LDL dapat mengakibatkan penumpukan jaringan adiposa. Hal tersebut dikarenakan Ox-LDL mampu menginduksi proliferasi dari sel adiposit baik secara langsung atau tidak melalui meningkatkan infiltrasi dari monosit/makrofag yang dapat meningkatkan adipogenesis. Selain itu, Ox-LDL dapat menginduksi ekspresi dari mRNA Pref-1 (*pre adipocyte factor-1*) yang merupakan faktor yang berperan dalam diferensiasi preadiposit menjadi adiposit matur selama adipogenesis. Ox-LDL juga menginduksi peningkatan produksi TG dengan penginduksian ekspresi lipoprotein lipase dan menginduksi akumulasi asam lemak bebas pada jaringan adiposa. Bahkan, asam lemak bebas mampu untuk menginduksi akumulasi dari ceramide yang berkontribusi terhadap terjadinya hiperplasia adiposa. Selain itu, Ox-LDL juga dapat mengakibatkan penurunan ekspresi adiponektin. Ox-LDL

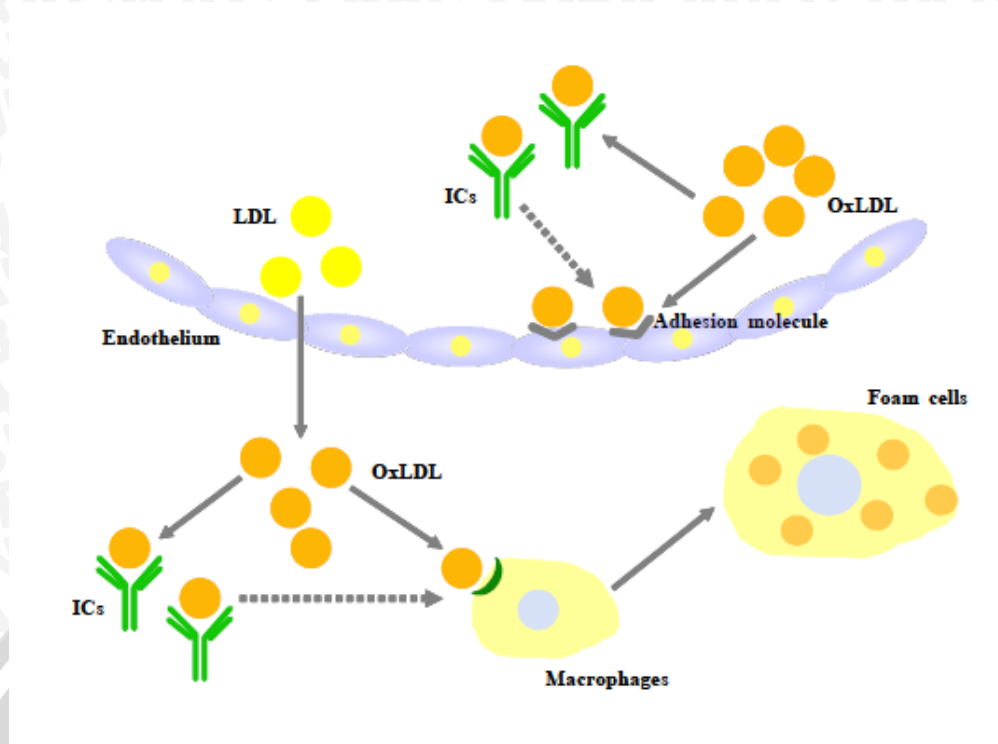
juga berhubungan dengan terjadinya kondisi hiperglikemia dan resistensi insulin pada sindroma metabolik. Hal tersebut dikarenakan Ox-LDL dapat menurunkan insulin *signaling* dan menurunkan *uptake* dari glukosa. Selain itu, Ox-LDL dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel islet pada pankreas (Holvoet, *et al.*, 2008).

2.1.7 Komplikasi Sindroma Metabolik

Beberapa komplikasi sindroma metabolik adalah penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, dan komplikasi lain meliputi peningkatan terjadinya resiko fibrilasi atrium, tromboembolisme vena, dan kematian mendadak serta penurunan fungsi kognitif.

2.1.8 Keterlibatan Imun dalam Sindroma Metabolik

Sistem imun memiliki peranan penting dalam patogenesis sindroma metabolik. Beberapa penelitian membuktikan bahwa *humoral immunity* berperan sebagai sistem protektif terhadap atherosklerosis yang merupakan salah satu kelainan pada sindroma metabolik. Sistem imun humoral diperankan oleh antibodi yang dihasilkan oleh sel limfosit B. Antibodi ini akan mengikat Ox-LDL dan membentuk imun kompleks. Proses pengikatan ini mencegah uptake Ox-LDL oleh reseptor CD36 pada membran sel adiposit. Hambatan uptake Ox-LDL oleh reseptor CD36 akan menghambat Pref-1 mRNA sehingga terjadi hambatan proliferasi adiposit. (Masella, *et al.*, 2006; Guilherme, *et al.*, 2008).



Gambar 2.2 Peranan Antibodi dalam Mengikat Ox-LDL (Su, 2009)

Ox-LDL juga menginduksi peningkatan produksi TG dengan penginduksian ekspresi lipoprotein lipase dan menginduksi akumulasi asam lemak bebas pada jaringan adiposa. Bahkan, asam lemak bebas mampu untuk menginduksi akumulasi dari *ceramide* yang berkontribusi terhadap terjadinya hiperplasia adiposa. Selain itu, Ox-LDL juga dapat mengakibatkan penurunan ekspresi adiponektin. Ox-LDL juga berhubungan dengan terjadinya kondisi hiperglikemia dan resistensi insulin pada sindroma metabolik. Hal tersebut dikarenakan Ox-LDL dapat menurunkan insulin *signaling* dan menurunkan *uptake* dari glukosa. Selain itu, Ox-LDL dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel islet pada pankreas (Holvoet, *et al.*, 2008).

2.1.9 Penatalaksanaan Sindroma Metabolik

Saat ini belum adanya studi acak terkontrol yang khusus tentang penatalaksanaan sindroma metabolik. Berdasarkan studi klinis, penatalaksanaan agresif terhadap komponen-komponen sindroma metabolik dapat mencegah atau memperlambat onset diabetes, hipertensi dan penyakit kardiovaskular. Semua pasien yang didiagnosis dengan sindrom metabolik hendaklah dimotivasi untuk merubah kebiasaan makan dan latihan fisiknya sebagai pendekatan terapi utama. Penurunan berat badan dapat memperbaiki semua aspek sindroma metabolik, mengurangi semua penyebab dan mortalitas penyakit kardiovaskular. Namun kebanyakan pasien mengalami kesulitan dalam mencapai penurunan berat badan. Latihan fisik dan perubahan pola makan dapat menurunkan tekanan darah dan memperbaiki kadar lipid, sehingga dapat memperbaiki resistensi insulin (Deen, 2004).

Terhadap pasien-pasien yang mempunyai faktor resiko dan tidak dapat ditatalaksana hanya dengan perubahan gaya hidup, intervensi farmakologik maka diperlukanlah untuk mengontrol tekanan darah dan dislipidemia (Deen, 2004). Penggunaan obat aspirin dan statin dapat menurunkan kadar *C-reactive* protein dan memperbaiki profil lipid sehingga diharapkan dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular. Intervensi farmakologik yang agresif terhadap faktor-faktor resiko telah terbukti dapat mencegah penyulit kardiovaskular pada penderita DM tipe 2 (Deen, 2004).

The US Preventive Services Task Force merekomendasikan mengenai konsultasi diet intensif terhadap pasien dewasa yang mempunyai faktor-faktor resiko untuk terjadinya penyulit kardiovaskular. Para dokter keluarga lebih efektif dalam membantu pasien menerapkan kebiasaan hidup sehat. *The Diabetes*

Prevention Program telah membuktikan bahwa intervensi gaya hidup yang ketat pada pasien prediabetes dapat menghambat progresivitas terjadinya diabetes lebih dari 50% (Deen, 2004).

2.2 Penelitian tentang Vaksin Atherosklerosis

2.2.1 Obesitas dan Ox-LDL

Obesitas adalah suatu kondisi yang ditandai oleh penumpukan lemak yang berlebih di dalam tubuh. Kondisi tersebut biasa diukur menggunakan *body mass index* (BMI) dimana pada individu obesitas memiliki BMI lebih dari 30 kg/m². Pada tubuh yang terdapat kelebihan lemak, maka lemak akan disimpan dalam bentuk TG di jaringan adiposa akan dipecah menjadi FFA dan gliserol kembali dengan bantuan enzim *adipose triglyceride lipase* (ATGL) dan *hormone sensitive lipase* (HSL) (Albright dan Stem, 1998).

Ox-LDL mampu menginduksi obesitas baik secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung, Ox-LDL mampu untuk menginduksi proliferasi dari sel adiposit dan memperparah terjadinya penumpukan adiposit (Masella, *et al.*, 2006). Secara tidak langsung, Ox-LDL yang diuptake melalui SR atau CD36 akan menginduksi pengeluaran dari sitokin *monocyte chemoattractan protein-1* (MCP-1) yang berperan dalam proses infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa (Holvoet, *et al.*, 2008).

2.2.2 Obesitas dan Sitokin Inflamasi

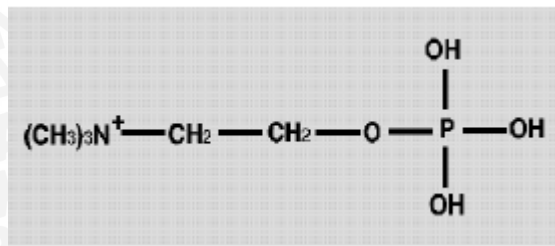
Pada pasien obesitas, kadar dari IL-6, TNF- α , dan CRP mengalami peningkatan sedangkan kadar IL-10 dan adiponektin mengalami penurunan (Gregor, 2007). TNF- α dan IL-6 memiliki efek menimbulkan disfungsi endothel yang mengakibatkan atherosklerosis atau penyempitan pembuluh darah dan

hipertensi. Selain itu, sitokin inflamasi tersebut juga mengakibatkan munculnya resistensi insulin yang merupakan kondisi pada pasien DM tipe II (Lyon, 2003).

TNF- α dan IL-6 mampu untuk menghambat keluarnya adiponektin dari jaringan adiposa yang bersifat protektif terhadap komplikasi akibat obesitas (Jeffery, *et al.*, 2008). Sitokin inflamasi tersebut akan mengakibatkan semakin progresifnya penumpukan lemak di jaringan adiposit melalui penurunan ekspresi HSL dan ATGL serta terjadinya resistensi leptin (Antunes, *et al.*, 2008; Chen, 2006).

2.2.3 Phosphorylcholine (PC)

Phosphorylcholine (PC) dideteksi pertama kali tahun 1967 pada bakteri Gram positif *Streptococcus Pneumoniae*, dimana PC merupakan komponen polisakarida yang ditemukan pada dinding sel bakteri. Selanjutnya, PC ditemukan pada berbagai bakteri Gram positif seperti *Clostridium* spp., *Lactococcus* spp., *Bacillus* spp. PC berfungsi untuk mempertahankan bentuk, ukuran, dan fisiologi sel normal. PC juga berfungsi dalam pertumbuhan dan pembelahan sel (Gmur, *et al.*, 2009). PC merupakan bagian hidrofilik dari fosfolipid (Karp, 2009). PC merupakan bagian dari *platelet-activating factor*. Perlakuan pada dinding sel oleh enzim tertentu, seperti fosfolipase A2 membuat PC terekspos ke *external aqueous phase*, dan pada akhirnya dapat dikenali oleh sistem imun. Antibodi yang melawan PC ada autoantibodi yang terbentuk secara alami oleh sel CD5+/B-1 B dan dikenal sebagai autoantibodi non-patogen (Hardy, 2008).



Gambar 2.3 Struktur Kimia *Phosphorylcholine* (PC) (Su, 2009)

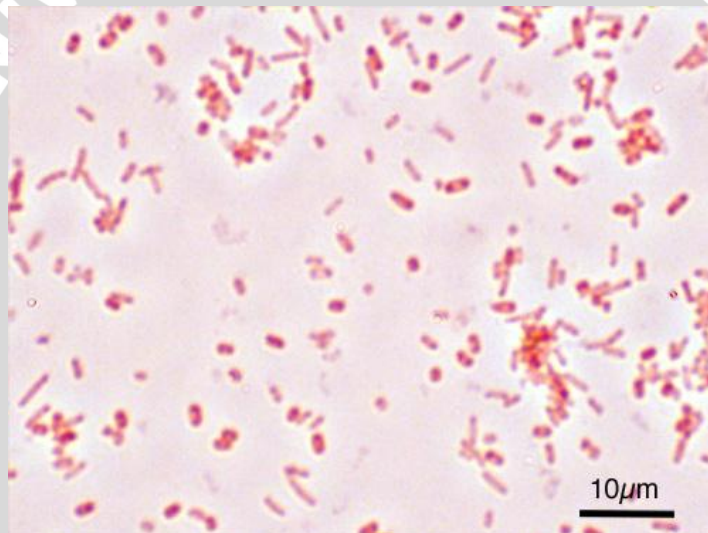
Modifikasi oksidatif dari fosfolipid pada membran LDL menyebabkan perubahan yang nantinya membentuk phosphorylcholine (PC) pada membran LDL yang teroksidasi (Ox-LDL). Mimikri molekuler secara *in vivo* antara PC pada dinding sel polisakarida bakteri dan PC pada fosfolipid yang teroksidasi terdapat pada Ox-LDL dan sel terapotosis (Chang, *et al.*, 2003). Oleh karena itu, antibodi yang ditujukan pada PC dari bakteri akan efektif membentuk antibodi protektif terhadap atherosklerosis karena sifat mimikri molekuler dari PC tersebut.

2.2.4 *Salmonella* Typhimurium

S. Typhimurium merupakan bakteri batang Gram negatif yang cukup pendek dengan panjang 1–1,5 mikrometer. Bakteri tersebut tidak membentuk spora. Ciri-ciri morfologi lainnya sangat erat hubungannya dengan genus lain dalam family *Enterobacteriaceae*. Dapat menjadi bentuk non motile dan motile yang bergerak dengan *peritrichious flagella*. Dapat memfermentasikan glukosa, maltose, mannitol, dan sorbitol, tetapi tidak memfermentasikan laktosa, sukrosa, atau salicin. Bakteri ini tidak membentuk indol, susu koagulat, atau gelatin cair (Damianus, 2000).

Klasifikasi *Salmonella* Typhimurium (Todar, 2011):

Kingdom	: Bacteria
Phylum	: Proteobacteria
Class	: Gamma Proteobacteria
Order	: Enterobacteriales
Family	: Enterobacteriaceae
Genus	: Salmonella
Spesies	: <i>Salmonella</i> Typhimurium

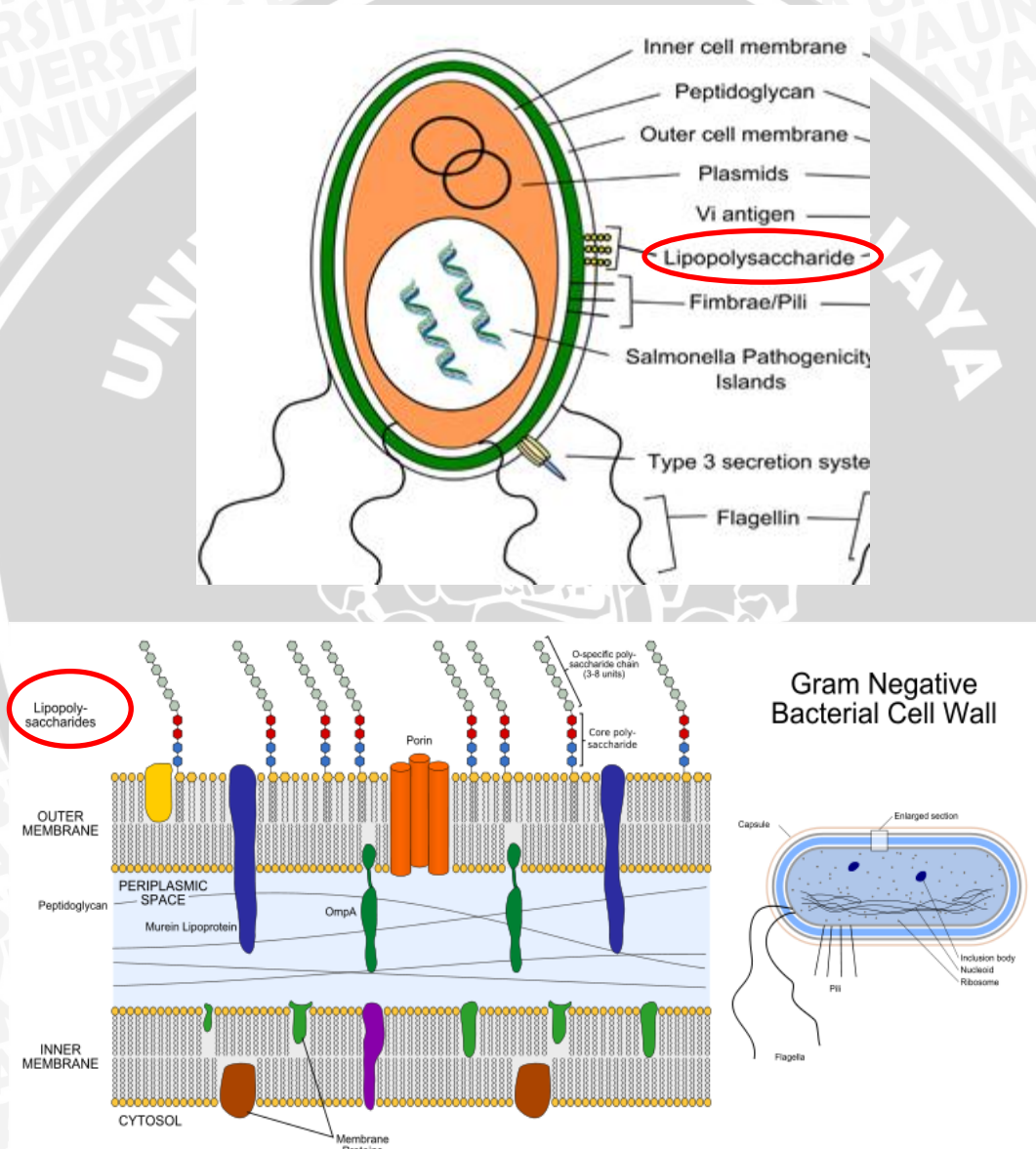


Gambar 2.4 Bentuk Morfologi Sel *Salmonella* Typhimurium dengan Perbesaran 1000x Pewarnaan Gram Bentuk Sel Batang (Tambe, Y., 2005)

Bakteri ini juga memproduksi H_2S yang membantu dalam proses identifikasi. Bakteri ini menyebabkan *gastroenteritis* dan *typical paratyphoid* yang penularannya melalui makanan atau *per oral* (Bennasar, *et al*, 2000; Brooks, 2007). Bakteri tersebut mengekspresikan *phosphorylcholine* (PC) pada dinding selnya yang terbukti dapat meningkatkan respon imun humoral (Gmur, *et al.*, 2009). *S. Typhimurium* mampu menginduksi sel limfosit B yang banyak

diekspresikan pada rongga peritoneal untuk memproduksi antibodi IgM-anti PC, IgG, IgA-anti PC (Pecquet, 1992).

Pada *S. Typhimurium* PC ditemukan di dinding sel bakteri di bagian lipopolisakarida (Su, 2009).



Gambar 2.5 PC yang terdapat di Lipopolisakarida pada *S. Typhimurium* (De Jong HK, 2012; Dahl J, 2008)

2.2.5 Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)

Tikus galur Wistar merupakan tikus albino spesies *Rattus Norvegicus* yang dikembangkan di Institut Wistar pada tahun 1906 untuk digunakan dalam biologi dan penelitian medis. Karakteristik dari tikus Wistar sendiri yaitu kepala lebar, telinga panjang, dan memiliki ekor panjang yang selalu kurang dari panjang tubuhnya. Tikus Wistar dewasa berumur 3 bulan memiliki berat badan 200-400 gram. Tikus Wistar merupakan model hewan coba yang digunakan untuk studi atherosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Tikus Wistar jantan lebih sering dipilih sebagai model hewan coba dibandingkan tikus Wistar betina dikarenakan pada tikus Wistar betina diduga adanya estrogen yang mempengaruhi atherosklerosis (Clause, 2004).

Berikut ini merupakan data biologis *Rattus Norvegicus* (Tabel 2.3):

Tabel 2.3 Data Biologis *Rattus Norvegicus* strain Wistar (Clause, 2004)

Lama Hidup	
Di dalam kandang	2 - 3,5 tahun
Hidup bebas	< 1 tahun
Berat Badan	
Lahir	5 – 6 gram
Pubertas	150 – 200 gram
12 minggu	150 – 270 gram
Dewasa	250 – 400 gram
Konsumsi Makanan	
Konsumsi makanan per hari	5 gram / 100 gram BB
Konsumsi air per hari	8 – 11 ml / 100 gram BB

2.2.6 Vaksinasi

Vaksin merupakan antigen yang diadministrasikan ke dalam tubuh dengan tujuan untuk menginduksi respon imun protektif terhadap suatu penyakit tertentu. Antigen vaksin dapat berupa seluruh mikroorganisme inaktif, beberapa bagian dari organisme, kapsul polisakarida, mikroorganisme yang dilemahkan, dan toxoid, yaitu toksin bakteri yang dimodifikasi dan dibuat non-toksin tetapi masih dapat untuk menginduksi respon imun aktif untuk melawan toksin (Kliegman, *et al.*, 2007).

Vaksin mengandung beberapa variasi kandungan selain antigen utama untuk vaksin. Di antaranya adalah cairan suspensi berupa air steril atau *saline* yang mengandung beberapa protein dan kandungan lain yang berasal dari sistem biologis yang digunakan untuk pertumbuhan immunobiologik. Selain itu, digunakan juga *preservative*, *stabilizer*, dan *antimicrobial agent* untuk mencegah degradasi antigen dan untuk menghambat pertumbuhan bakteri lain. Untuk meningkatkan respon imun tubuh terhadap vaksin digunakanlah *adjuvan* (Kliegman, *et al.*, 2007).

Prinsip kerja dari vaksin adalah dengan menginduksi sistem imun protektif melalui stimulasi dari pembentukan antibodi, imunitas seluler, maupun keduanya. Perlindungan yang diinduksi oleh vaksin dimediasi secara primer oleh limfosit B, yang menghasilkan antibodi. Antibodi tersebut dapat menginaktivasi toksin, menetralkan virus, mencegah ikatan ke reseptor seluler, memfasilitasi fagositosis, berinteraksi oleh komplemen untuk melisis bakteri dan mencegah adhesi bakteri ke permukaan mukosa (Abbas dan Andrew, 2004).

Aktifasi sel limfosit B dapat melalui jalur limfosit T dependen dan T independen. Vaksin dengan bahan protein atau turunannya mampu mengaktifasi

jalur limfosit T dependen sehingga dihasilkan antibodi baik IgM yang bersifat jangka pendek maupun IgG yang bersifat jangka panjang. Selain itu, vaksin juga dapat memebentuk sel memori sehingga memberikan kekebalan dalam waktu yang lama. Aktifasi sel memori memerlukan paparan antigen ulang dalam injeksi vaksin *booster*. Dengan vaksinasi *booster*, sel memori akan berproliferasi dan menghasilkan antibodi yang lebih efektif dibandingkan vaksinasi pertama. Sedangkan vaksin dengan antigen polisakarida akan mengaktifasi sel limfosit B melalui jalur limfosit T independen, yang hanya menghasilkan imunitas jangka pendek. Pengukuran respon imun terhadap vaksin dilakukan melalui pemeriksaan serum antibodi. Deteks dari serum antibodi pada level yang dirasa protektif setelah vaksinasi dapat diindikasikan timbulnya imunitas. Serum antibodi dapat dideteksi 7-10 hari setelah injeksi antigen. Antibodi awal yang terbentuk adalah IgM dan akan menurun seiring dengan peningkatan IgG. Serum IgG mengalami puncak sekitar satu bulan setelah vaksinasi primer. Setelah vaksinasi *booster*, serum IgG akan meningkat pesat untuk memberikan imunitas jangka panjang (Abbas dan Andrew, 2004).

2.2.7 Ajuvan Vaksin Freund's

Ajuvan vaksin *Freund's* merupakan ajuvan yang berbahan emulsi air yang terdapat di dalam minyak (emulsi W/O). Terdiri dari dua macam ajuvan yaitu *Incomplete Freund's Adjuvant* (IFA) yang di dalamnya tidak terdapat mycobacteria dan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) yang di dalamnya ditambahkan mycobacteria (O'Hagan, 2000).

Mekanisme kerja masih belum sepenuhnya dimengerti untuk menginduksi sistem imun. Tetapi pada beberapa penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ajuvan tersebut bekerja meningkatkan reaksi imun terhadap

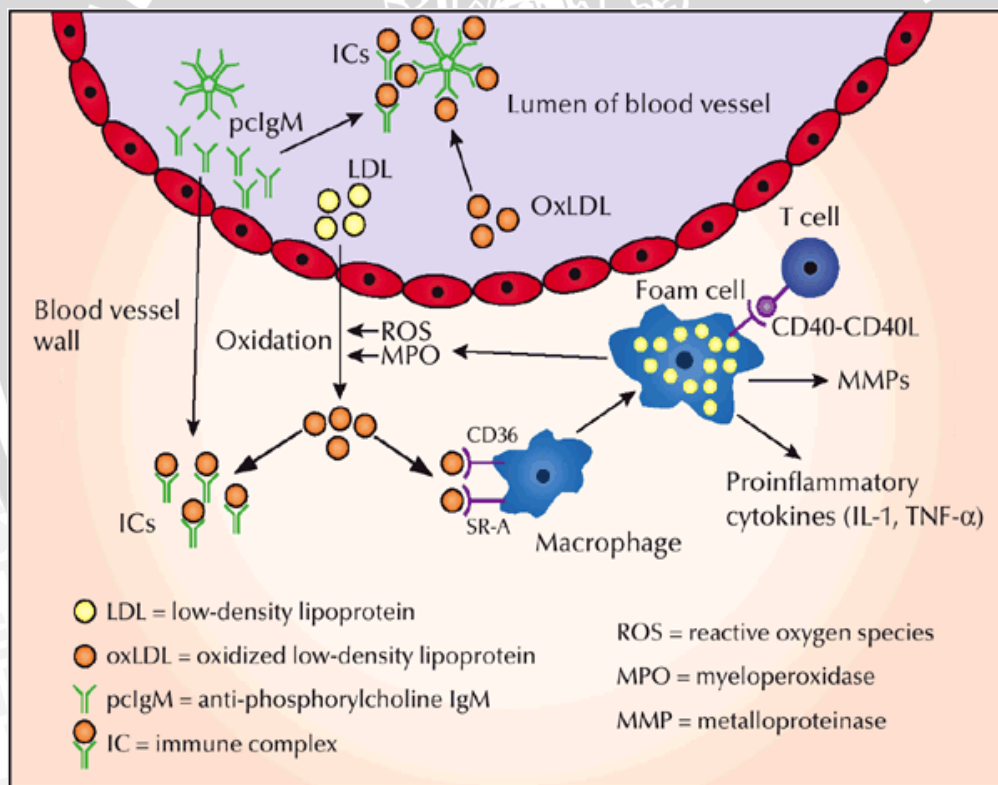
antigen, antara lain dengan mekanisme sebagai berikut: sebagai kemokin makrofag dan limfosit reaktif menuju tempat deposisi dari antigen, melokalisasi antigen pada tempat inflamasi, mencegah katabolisme antigen, membantu metabolisme APC, dan untuk meningkatkan interaksi sel limfoid (Sell dan Max, 2001). Meskipun demikian, efektor sistem imun yang terstimulasi ternyata berbeda antara pemberian CFA dan IFA. Pemberian IFA ternyata lebih menstimulasi terbentuknya sistem imun T *helper* 2 (Th2) sedangkan pemberian CFA lebih menstimulasi terbentuknya sistem imun T *helper* 1 (Th1). Hal tersebut diakibatkan adanya komponen mycobacteria pada CFA sedangkan pada IFA tidak ada (O'Hagan, 2000).

Penelitian yang membuktikan hubungan antara pemberian CFA dan IFA terhadap atherosklerosis pernah dilakukan sebelumnya pada hewan coba mencit strain Balb/c. Pada penelitian tersebut dibuktikan bahwa pemberian ajuvan CFA-IFA memiliki efek protektif terhadap atherosklerosis karena dapat menginduksi antibodi MDA-LDL yang dapat mencegah progresivitas dari atherosklerosis (Binder, *et al.*, 2003).

Penelitian yang dilakukan oleh Zaka (2011) membuktikan hubungan antara pemberian vaksin *S. Typhimurium* ditambah ajuvan CFA-IFA dapat menurunkan ekspresi *foam cell* aorta dan ketebalan dinding aorta akibat atherosklerosis pada tikus Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak. Selain itu, pemberian vaksin *S. Typhimurium* ditambah ajuvan CFA-IFA mampu menurunkan lemak visceral abdomen dan berat badan tikus Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

2.3 Hubungan *Phosphorylcholine* (PC) dengan Atherosklerosis dan Obesitas

Vaksin *heat killed S. Typhimurium* yang mengandung PC diharapkan dapat bekerja dengan menginduksi antibodi yang spesifik terhadap PC. Antibodi anti-PC tersebut akan bereaksi silang dengan PC pada Ox-LDL. Hal tersebut dapat mengakibatkan proses *uptake* Ox-LDL oleh makrofag di subintima maupun sel adiposit melalui reseptor CD36 akan terganggu, sehingga diharapkan progresivitas atherosklerosis dan obesitas dapat dihambat.



Gambar 2.6 Induksi Antibodi Spesifik terhadap PC (Rashid, 2012)