

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

2.1.1 Definisi

Aterosklerosis merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskuler seperti infark miokard, gagal jantung, dan stroke, yang menjadi permasalahan terbesar yang dihadapi bagi negara maju maupun negara berkembang (Boudi, 2010). Aterosklerosis adalah kondisi yang merupakan suatu respon peradangan kronik terhadap deposisi lipoprotein pada dinding arteri. Jenis lipoprotein yang berperan adalah *Low Density Lipoprotein* (LDL). Konsentrasi LDL dalam plasma yang tinggi merupakan faktor risiko utama penyakit aterosklerosis (Kumar *et al.*, 2013). Definisi lain menyebutkan bahwa aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis yang diawali dengan terjadinya disfungsi endotel (Lau *et al.*, 2005).

Plak aterosklerosis berada di intima arteri menyebabkan dinding arteri menjadi kaku dan mengeras (Hansson, 2005). Plak aterosklerosis terdiri dua bagian, yang pertama yaitu *lipid core*. *Lipid core* merupakan bagian tengah berstruktur halus, berwarna kuning, berisi lemak terutama mengandung kolesterol. Bagian kedua yaitu *fibrous cap* yang terdiri dari sel otot polos, sel busa, makrofag, serat kolagen, elastin dan proteoglikan. Plak aterosklerosis mengalami perubahan dan meluas secara progresif karena kematian sel, degenerasi, sintesis dan degradasi dari matriks ekstraseluler serta pembentukan trombus atau rupturnya *fibrous cap* (Kumar *et al.*, 2003). Distribusi plak

aterosklerosis pada manusia sering terdapat pada pembuluh darah besar, seperti aorta (McGill *et al.*, 2000).

Aterosklerosis mulai terjadi pada awal masa kehidupan, semakin progresif dan asimtomatis hingga dewasa. Manifestasi klinis yang dapat muncul adalah penyakit jantung iskemik, jantung koroner, infark miokardium, stroke, dan penyakit arteri perifer lainnya (Mcgill *et al.*, 2000).

2.1.2 Perkembangan Plak Aterosklerosis

Proses pembentukan plak aterosklerosis, terjadi pada awal kehidupan. Dimulai dengan terbentuknya lesi berupa bintik lemak yang dapat dilihat secara mikroskopis yang disebut sebagai lesi tipe I. Lesi tipe I ini sering ditemukan pada bayi dan anak-anak usia < 3 tahun dan diidentifikasi pada orang dewasa yang tidak memiliki faktor risiko aterosklerosis. Lesi tipe I berkembang menjadi garis lemak berwarna kuning yang disebut dengan garis lemak atau lesi tipe II. Lesi tipe II, ditemukan hampir 99% pada anak usia 5 sampai 15 tahun. Meskipun terus berkembang, lesi ini tidak selalu menjadi aterosklerosis, ada kalanya tidak menimbulkan gejala apapun hingga akhir hayat. Lesi tipe III terdiri dari kolesterol, makrofag, dan sel busa yang dapat membentuk inti lipid. Inti lipid dilapisi oleh sel otot polos dan matriks intraselular yang terjadi penebalan disebut *fibrous cap*. Lesi tipe III mulai terjadi pada umur 23-29 tahun. Selanjutnya, plak berkembang menjadi *atheroma* atau Lesi tipe IV. Lesi tipe IV ini dapat menyebabkan komplikasi berupa penyumbatan pembuluh darah dan infark jaringan. Selanjutnya manifestasi klinis muncul dalam bentuk penyakit jantung iskemik, jantung koroner, infark miokardium, stroke, gangren, dan penyakit arteri perifer lainnya (McGill *et al.*, 2000).

2.1.3 Faktor Risiko Aterosklerosis

Faktor risiko yang dapat memicu terbentuknya plak aterosklerosis yaitu:

1. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan kadar *Low Density Protein* (LDL). Hiperlipidemia akan memicu stress oksidatif dengan sekresi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menyebabkan aterosklerosis. Hiperlipidemia dapat memfasilitasi adhesi monosit di sel endotel sehingga monosit bermigrasi ke subendotel menjadi makrofag. Makrofag akan menfagositosis LDL teroksidasi (Ox-LDL) sehingga terbentuk sel busa. Pembentukan sel busa berkontribusi pada aterosklerosis (Drechsler *et al.*, 2010., Kumar *et al.*, 2003., Tate, 2007).

2. Obesitas

Obesitas merupakan suatu kondisi dimana terjadi penumpukan lemak pada tubuh. Penumpukan sel lemak akan meningkatkan asam lemak bebas dari hasil lipolisis, yang akan menurunkan sensitifitas reseptor insulin. Peningkatan asam lemak di hepar dapat meningkatkan gluconeogenesis yang dapat meningkatkan produksi glukosa sehingga terjadi hiperinsulinemia. Penumpukan sel lemak menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan peningkatan asam lemak di hepar akan menyebabkan hiperinsulinemia. Proses tersebut memicu terjadinya stress oksidatif, yang merupakan penyebab aterosklerosis (Rohman, 2007).

3. Usia dan Jenis Kelamin

Usia dan jenis kelamin merupakan faktor risiko aterosklerosis. Wanita yang berusia kurang dari 50 tahun mempunyai risiko terkena aterosklerosis yang lebih rendah dibandingkan pria yang berusia kurang dari 50 tahun. Namun, risiko ini meningkat pada wanita yang berusia lebih dari 50 tahun terutama pada wanita yang *post menopause*. Estrogen dapat menghambat konversi *intermediate density lipoprotein* (IDL) menjadi *high density protein* (HDL) dan *uptake* HDL di hepar, sehingga menurunkan kadar LDL dalam plasma dan meningkatkan kadar HDL di plasma. Pada wanita *post-menopause*, produksi estrogen tidak terjadi sehingga meningkatkan kadar LDL dan menurunkan kadar HDL dalam plasma, yang merupakan penyebab aterosklerosis (Akhisita, 2004).

4. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus tipe 1 menginduksi peningkatan petanda peradangan, seperti CRP, ligan CD40, dan IL-6. Selain itu, diabetes mellitus tipe 1 menginduksi pengeluaran sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1, dan IL-8. Sitokin proinflamasi ini memicu proses peradangan yang menyebabkan aterosklerosis (Kanter *et al.*, 2008). Sedangkan, diabetes mellitus tipe 2 dapat meningkatkan risiko aterosklerosis dengan memicu stres oksidatif yang menyebabkan disfungsi vaskuler. Selain itu diabetes mellitus tipe 2 dapat mengaktifkan faktor transkripsi NF-kB yang menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi sehingga terjadi peradangan (Collins, 2001).

5. Hipertensi

Hipertensi dapat mengaktifkan angiotensin II yang berfungsi sebagai vasokonstriktor. Hipertensi dapat menyebabkan aterosklerosis dengan memicu aktivitas lipoxigenase otot polos, di mana dapat meningkatkan peradangan dan oksidasi dari *Low Density Protein* (LDL). Angiotensin II juga mempunyai mekanisme peradangan dengan meningkatkan pembentukan hidrogen peroksida dan radikal bebas seperti anion superoksida dan radikal hidroksil di plasma. Senyawa tersebut mengurangi pembentukan *Nitric Oxide* (NO) di sel endotel, meningkatkan adhesi monosit, dan meningkatkan resistensi perifer. Angiotensin II juga dapat menginduksi sitokin peradangan seperti IL-6 di mana dapat meningkatkan angiotensinogen di hepar. Peningkatan angiotensinogen di hepar mengaktifkan sistem renin angiotensin yang memproduksi angiotensin II yang mempunyai efek sinergis pada oksidasi LDL yang memicu respons peradangan dan menginduksi disfungsi endotel sehingga menyebabkan aterosklerosis (Brasier, 2002).

6. Merokok

Merokok dapat meningkatkan faktor risiko aterosklerosis. Merokok dapat memicu terjadinya stres oksidatif, yang menginduksi terjadinya aterosklerosis. Rokok mengandung nikotin yang merupakan komponen radikal bebas dan memicu stress oksidatif. Stres oksidatif akan mengaktifkan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) dan memicu disfungsi endotel dan menyebabkan aterosklerosis (Pittilo, 2000).

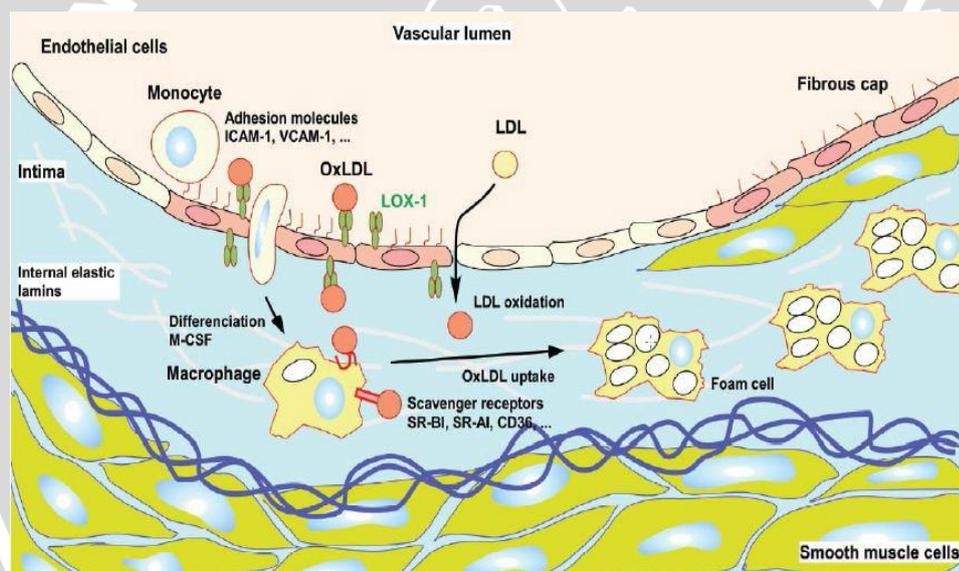
2.1.4 Patogenesis Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah penyakit yang progresif dan berkembang lambat yang dimulai sejak usia muda. Salah satu penyebab aterosklerosis diperantai oleh proses peradangan. Awal dari aterosklerosis adalah terjadinya disfungsi endotel yang diperantarai oleh proses peradangan. Profil lemak menyebabkan aliran darah mencederai endotel sehingga endotel yang cedera tersebut akan mengekspresi molekul adesi secara berlebihan. Disfungsi endotel dan molekul adhesi yang terjadi peningkatan menyebabkan masuknya lipid ke dalam plak aterosklerosis sehingga sel – sel keradangan akan melepaskan berbagai sitokin (Crowther, 2005).

Patogenesis aterosklerosis merupakan suatu proses interaksi yang kompleks. Pada **Gambar 2.1** patogenesis aterosklerosis diawali dengan oksidasi LDL. Ox-LDL kemudian berinteraksi dengan LOX-1 pada permukaan sel endotel yang menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan memfasilitasi adhesi monosit menuju sel endotel dan migrasi menuju subendotel. Monosit akan berubah menjadi makrofag apabila berada pada subendotel. Makrofag akan menguptake Ox-LDL melalui *scavenger reseptor*. Reseptor ini hanya mengenali LDL dalam bentuk yang sudah teroksidasi. Uptake Ox-LDL melalui *scavenger reseptor* menyebabkan makrofag kesulitan bergerak sehingga memicu akumulasi sel yang memuat lemak ini di intima pembuluh darah yang akhirnya menjadi sel busa. Sel busa secara makroskopik dapat terlihat sebagai bercak lemak (*fatty streak*) yang merupakan lesi aterosklerotik paling awal (Price, 2005). Sel busa mensekresi berbagai macam sitokin dan mediator inflamasi (Crowther, 2005).

Dampak aktifitas sel busa adalah rekrutmen semakin banyak monosit dan sel busa, memperparah disfungsi endotel serta proliferasi sel otot polos.

(Crowther, 2005). Adanya proliferasi otot polos dapat menambah ketebalan pembuluh darah dan terbentuk plak aterosklerosis (Tate, 2007). Perkembangan plak aterosklerosis ditandai dengan pembesaran plak yang bertahap karena akumulasi daris sel busa, proliferasi sel otot polos serta perluasan jaringan ikat dan matriks protein interseluler yang membentuk *fibrous plaque* (plak matur). Pembesaran plak ini dapat mengganggu aliran darah karena lumen yang semakin menyempit sehingga dapat memicu penyakit kardiovaskuler (Crowther, 2005).



Gambar 2.1 Pembentukan *Fatty Streak* (Tate, 2007)

Keterangan : Pembentukan *fatty streak* berperan penting dalam patogenesis aterosklerosis. Dimana, dimulai dengan terjadinya disfungsi endotel yang menyebabkan masuknya LDL ke intima pembuluh darah. Hal ini diikuti migrasi makrofag ke dalam intima dan pelepasan sitokin proinflamasi yang menyebabkan LDL teroksidasi (Ox-LDL). Ox-LDL akan difagosit oleh makrofag dan terbentuklah sel busa. Semakin lama sel akan mati dan nekrosis. Adanya migrasi dan proliferasi otot polos dapat menambah ketebalan pembuluh darah dan terbentuklah plak aterosklerosis.

2.1.5 Respon Imun Aterosklerosis

Pada aterosklerosis, makrofag memperantai respons imun. Makrofag adalah pusat mediator dari imunitas innate untuk melindungi tubuh dari infeksi. Makrofag menginisiasi oksidasi LDL, *uptake* Ox-LDL oleh makrofag sehingga terbentuk sel busa, di mana ini merupakan peristiwa penting dalam pembentukan plak aterosklerosis. *Uptake* OxLDL oleh makrofag melalui SR menyebabkan upregulasi dari SR, sekresi sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1, IL-6), kematian sel, sekresi molekul adhesi (VCAM-1, ICAM-1) (Abbas *et al.*, 2004).

Infiltrasi sel T selalu ada pada lesi aterosklerosis, terutama sel T CD4+ yang mengenali protein antigen yang dipresentasikan pada molekul *Major Histocompatibility Complex Class II* (MHC kelas II). Sel T CD4+ reaktif pada antigen bakteri patogen, Ox-LDL dan sel yang mengalami apoptosis. Antigen yang terikat dengan MHC kelas I berperan penting dalam proses aterosklerosis menyebabkan aktivasi dari CD8+ di mana akan mempercepat lesi aterosklerosis (Krieg, 2002).

Sel B mempunyai fungsi ateroprotektif, walaupun jumlahnya tidak banyak dalam lesi aterosklerosis. Sehingga, sel B dapat berfungsi untuk inhibitor dalam proses pembentukan plak aterosklerosis (Krieg, 2002). Natural antibodi yang dihasilkan sel B dapat berfungsi menghambat *uptake* Ox-LDL oleh makrofag. Sehingga, antibodi alamiah yang dihasilkan sel B dapat menghambat pembentukan sel busa yang berkontribusi dalam aterosklerosis (Schenkein *et al.*, 2000).

2.2 Oksidasi LDL

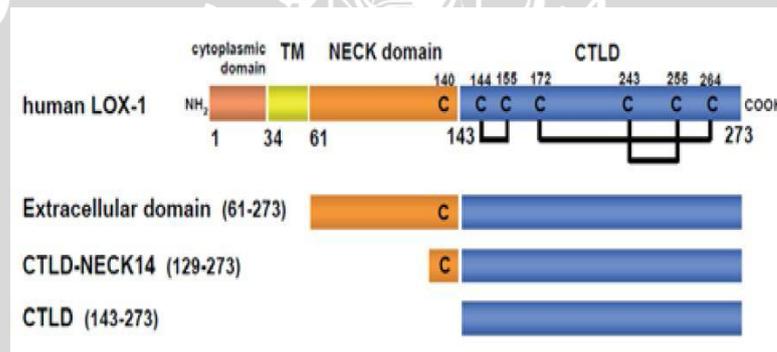
Proses oksidasi LDL terjadi di dalam subendotel arteri, di mana terdapat proteoglikan dan matriks intraseluler yang berfungsi meretensi LDL dan melindungi LDL dari plasma antioksidan (Collins *et al.*, 2009). Oksidasi LDL tidak terjadi di dalam sirkulasi karena adanya konsentrasi antioksidan yang tinggi dan akan dengan cepat dibersihkan oleh *reticuloendotelial* (RE) (Sinha, 2005). Mekanisme LDL teroksidasi (Ox-LDL) diperantarai oleh enzim-enzim *NADPH oxidase*, *myeloperoxidase*, *cytochrome P450*, *mitochondrial electron transport chain*, *peroxynitrite*, *xanthine oxidase*, *caeruloplasmin*, *lipoxigenase*, dan *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang dihasilkan oleh makrofag, sel otot polos, dan sel endotel di dalam lesi aterosklerosis. Oksidasi LDL oleh enzim-enzim tersebut menyebabkan LDL mengalami proses peroksidasi lipid (Anita *et al.*, 2000). Proses peroksidasi lipid diawali dengan modifikasi *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang terdapat pada fosfolipid LDL yang selanjutnya menjadi *lipid hydroperoxide*. *Lipid hydroperoxide* selanjutnya akan mengalami degradasi menjadi fragmen-fragmen seperti *malondialdehyde* (MDA). MDA ini akan berinteraksi dengan derivat lysine dari proses degradasi Apolipoprotein B (ApoB) dan merupakan komponen protein dari LDL. Karena, interaksi inilah Ox-LDL dapat dikenali makrofag melalui SR (Su, 2009).

2.3 Lectin Like Oxidized LDL Receptor 1 (LOX-1)

2.3.1 Definisi

Dalam aterosklerosis, pembentukan sel busa dipengaruhi oleh beberapa reseptor Ox-LDL (Oksidasi LDL). Sawamura *et al* (1997) menemukan tipe reseptor Ox-LDL pada sel endotel pembuluh darah yang dinamakan *Lectin Like*

Oxidized LDL Receptor 1 (LOX-1). LOX-1 merupakan *scavenger reseptor* Ox-LDL pada sel endotel pembuluh arteri manusia. Reseptor OxLDL lainnya terdapat pada makrofag, seperti SR-AI/II, MARCO, CD36, SR-BI, CD68 dan SREC dimana jumlahnya sangatlah kecil dan bahkan tidak ditemukan pada permukaan sel endotel. Struktur LOX-1 pun berbeda dengan SR lainnya dimana LOX-1 diklasifikasikan sebagai *C-type lectin-like protein* dengan orientasi tipe II dan terdiri dari 4 domain seperti yang terdapat pada **Gambar 2.2**: sitoplasma, transmembran, NECK dan *C-type lectin-like domain (CTLD)*. CTLD diidentifikasi sebagai *Ox-LDL binding domain* dari penelitian Tate (2007).



Gambar 2.2 Domain Penyusun Protein LOX-1 manusia (Tate, 2007).

Keterangan: Domain penyusun protein LOX-1 manusia diklasifikasikan sebagai *C-type lectin like protein* LOX-1 terdiri dari 4 domain yaitu domain sitoplasma, domain transmembran, domain NECK dan *C-type lectin-like domain (CTLD)*.

2.3.2 Peran LOX-1 Dalam Aterosklerosis

LOX-1 secara *in vivo* terekspresi pada pembuluh darah arteri yang besar seperti aorta, arteri koroner, dan vena yang merupakan tempat terbentuknya aterosklerosis. LOX-1 terekspresi di makrofag, sel otot polos (SMC), platelet, dan

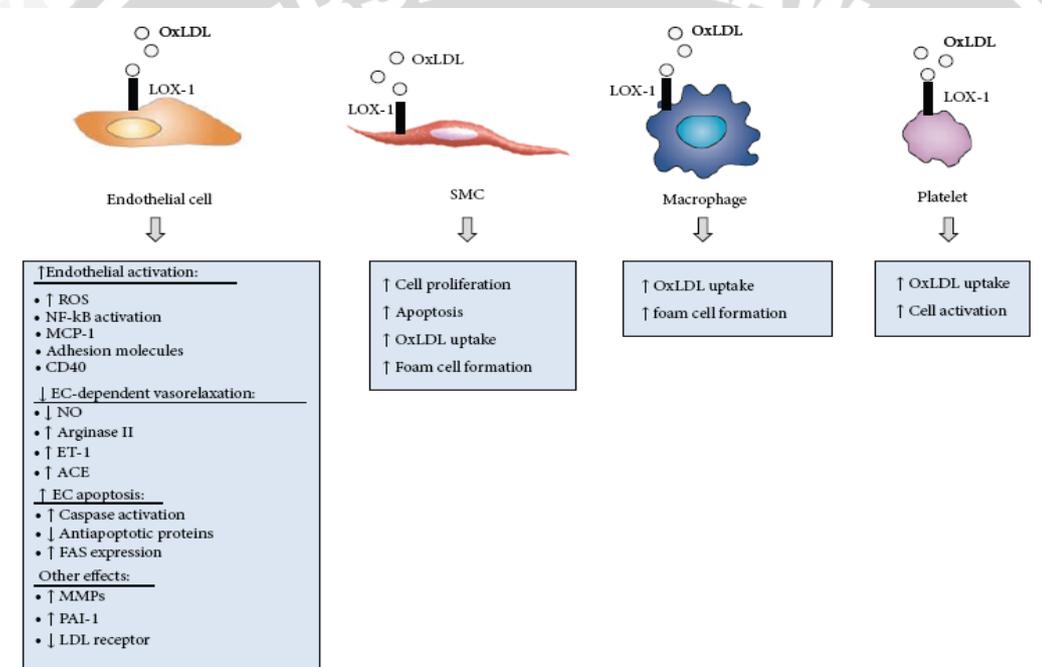
vaskuler sel endotel seperti terdapat pada **Gambar 2.3**, yang berperan penting dalam perkembangan aterosklerosis. Ox-LDL dan reseptor utama dari Ox-LDL yaitu LOX-1 berperan penting dalam patogenesis aterosklerosis (Elio *et al.*, 2013)

Interaksi antara LOX-1 dengan Ox-LDL akan memicu terjadinya upregulasi dari LOX-1. Upregulasi ekspresi LOX-1 ditemukan pada lesi aterosklerosis manusia dan pada hewan coba penelitian. Upregulasi LOX-1 dalam aterosklerosis akan mempengaruhi aktivasi endotel, SMC, mengaktifkan makrofag dan platelet. Pada jaringan aorta yang normal LOX-1 tidak terdeteksi. LOX-1 terdeteksi pada tahap awal aterosklerosis dimana lesi mulai terbentuk. (Elio *et al.*, 2013).

Interaksi LOX-1 dan Ox-LDL memicu upregulasi LOX-1 yang menyebabkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga mengaktifkan NF- κ B serta menginduksi molekul adhesi [*Vascular cell Adhesion molecule* (VCAM-1), *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1)] yang menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan mengaktifkan makrofag, di mana makrofag dapat menguptake Ox-LDL melalui *scavenger reseptor* sehingga terbentuk sel busa (Pirillo *et al.*, 2013). Sel busa akan berintegrasi dalam pembuluh darah dan menyebabkan penebalan pembuluh darah yang diperantarai oleh migrasi sel otot polos sehingga membentuk plak aterosklerosis (Tate, 2007).

LOX-1 dapat memperantarai uptake Ox-LDL ke dalam sel endotel. Proses di mana LOX-1 dapat memperantarai *uptake* Ox-LDL akan mengarah pada disfungsi endotel dan merupakan peristiwa aterogenesis fase awal. Secara *in vitro*, ekspresi LOX-1 diinduksi dengan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), *interleukin-1* (IL-1), dan *interferon-gamma* (IFN γ);

angiotensin II, endothelin-1, OxLDL dan lipoprotein modifikasi; radikal bebas dan *fluid shear stress*. Secara *In vivo*, ekspresi LOX-1 di-upregulasi di dalam kondisi patologik, termasuk aterosklerosis, hipertensi, dan diabetes. Dalam proses lesi aterosklerosis manusia, LOX-1 diekspresikan secara berlebihan di dalam sel endotel khususnya pada proses aterogenesis tahap awal, di mana terjadi sebelum pembentukan plak aterosklerosis (Pirillo *et al.*, 2013).



Gambar 2.3 Peran LOX-1 dalam Aterosklerosis (Pirillo *et al.*, 2013).

Keterangan: Ox-LDL *binding* terhadap LOX-1 mempengaruhi aktivasi dan disfungsi endotel, mendukung pembentukan leukosit yang bersirkulasi, pemicu pembentukan sel busa, dan meneruskan migrasi dan proliferasi sel otot halus (SMCs), lalu berkontribusi terhadap perkembangan plak atherosclerosis. Selanjutnya, interaksi OxLDL-LOX-1 juga akan berkontribusi ke destabilisasi plak melalui pengaruh apoptosis SMCs dan mengeluarkan *matrix degrading enzymes* (MMPs).

2.4 Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B)

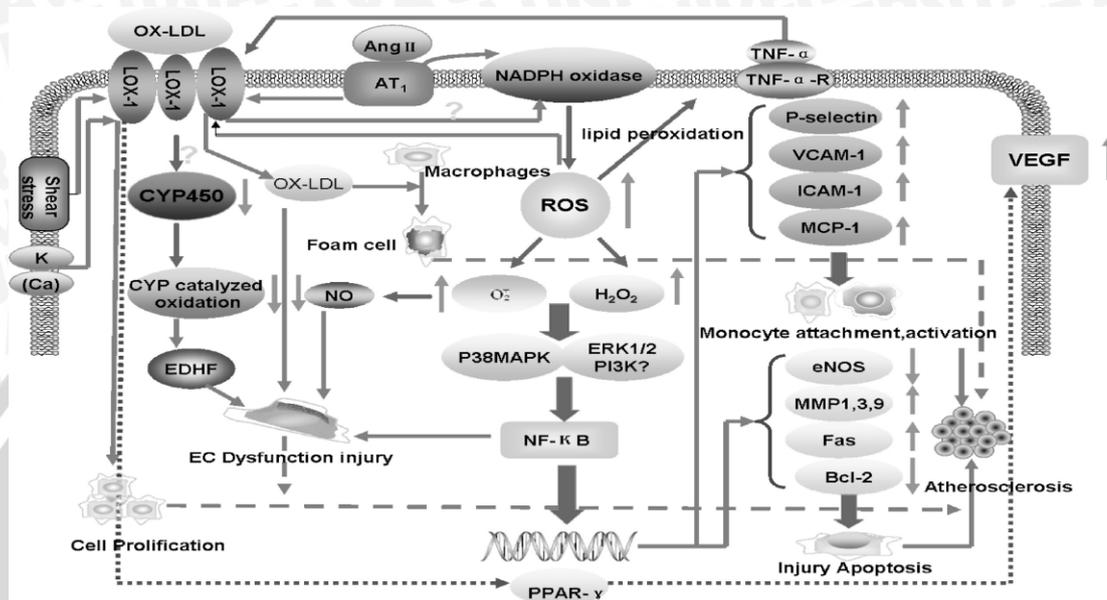
2.4.1 Hubungan NF- κ B dalam Aterosklerosis

Nuclear Factor Kappa B adalah protein yang mengatur transkripsi, respon peradangan dan respon imun. NF- κ B berada dalam sitoplasma dalam keadaan non aktif, yang terdiri dari dua protein heterodimer yaitu p50 dan p65, serta berikatan dengan inhibitor kappa B(I κ B). NF- κ B translokasi dari sitoplasma ke inti sel dan berikatan dengan DNA spesifik dan mengawali transkripsi (Rastini dkk., 2010, Li *et al.*, 2000).

NF- κ B teraktivasi terdeteksi dalam sel endotel, sel otot polos, dan makrofag dalam plak aterosklerosis (Kanter *et al.*, 2003). NF- κ B dapat teraktivasi dalam aterosklerosis dimulai dengan LDL teroksidasi (Ox-LDL) berinteraksi dengan LOX-1 dapat memicu stres oksidatif yang dapat meningkatkan produksi radikal superoksida misalnya ROS dalam sel endotel sehingga dapat mengaktivasi NF- κ B (Cominacini *et al.*, 2000). Jika mengalami stimulasi dari luar, seperti timbulnya ROS akibat Ox-LDL, I κ B yang semula berikatan dengan p50-p65 terfosforilasi dan mengalami ubiquitinasi sehingga terjadi degradasi proteasom 26S. Hal ini menyebabkan terbebasnya dimer NF- κ B (p50-p65) dari kompleks sitoplasmik NF- κ B-I κ B menuju nukleus. NF- κ B kemudian terikat pada gen target dan menginduksi transkripsi dan gen mengkode respon peradangan. Aktivasi NF- κ B pada **Gambar 2.4.** meningkatkan ekspresi dari molekul adhesi E-selectin, VCAM-1 dan ICAM-1, dan sintesis sitokin seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 dan juga COX-2 yang memicu aterosklerosis (Rastini dkk., 2010).

Pada tikus yang diberikan diet aterogenik dapat meningkatkan LDL sehingga dapat mengaktivasi NF- κ B pada proximal aorta yang memicu kondisi aterosklerosis (Hajra *et al.*, 2000). Pada tikus yang diberikan diet aterogenik,

dapat mengaktifasi NF- κ B sehingga memicu disfungsi endotel, dimana merupakan proses awal dalam aterosklerosis (Gareus *et al.*, 2008).



Gambar 2.4 Jalur Signaling LOX-1, NF- κ B (Chen *et al.*, 2007).

Keterangan: LOX-1 yang berikatan dengan Ox-LDL akan melalui jalur NADPH oxidase akan mengaktifasi ROS yang selanjutnya mengaktifkan NF- κ B. Aktivasi NF- κ B akan mengekspresikan P-selectin, VCAM-1, ICAM-1 MCP-1 sehingga teraktivasinya monosit. Aktivasi NF- κ B juga akan mengekspresikan eNOS, MMP1, 3, 9, Fas, Bcl-2 yang menginduksi kematian sel. Kematian sel akan menginduksi pembentukan plak aterosklerosis.

2.5 Terapi Preventif

Ada beberapa terapi preventif untuk aterosklerosis yaitu dengan terapi farmakologi dan terapi non farmakologi. Terapi farmakologi dan terapi non farmakologi untuk aterosklerosis adalah:

2.5.1 Terapi Farmakologi yang diberikan adalah:

1. Statin

Statin merupakan golongan antihiperlipidemia. Statin mempunyai mekanisme kerja menghambat enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase* yang berperan menurunkan pembentukan kolesterol di hati dan dengan demikian terjadi penurunan kolesterol. Selain itu, statin juga menurunkan kadar koenzim Q10, vitamin E dan beta karoten dalam darah. Q10 dan Vitamin E merupakan antioksidan utama yang melindungi LDL teroksidasi (Ox-LDL) dan timbulnya aterosklerosis (Tjay, 2002). Statin dalam aterosklerosis mempunyai mekanisme kerja antitrombosis, antikeradangan dengan menghambat sitokin-sitokin seperti TNF- α , IL-1, IL-8, menghambat abnormalitas fungsi endotel dan proliferasi sel otot polos. Golongan statin yang digunakan untuk aterosklerosis adalah simvastatin, pravastatin, atorvastatin. Atorvastatin dosis 80 mg dapat menurunkan peradangan yang memicu aterosklerosis (Vaughan *et al.*, 2000; Tawakol *et al.*, 2011).

2. Antiplatelet

Antiplatelet yang dapat digunakan sebagai terapi aterosklerosis misalnya aspirin. Aspirin mempunyai mekanisme kerja menghambat tromboxan-A₂ (TxA₂) dari asam arakidonat yang dilepaskan dari senyawa esternya dengan *fosfolipida* (dalam membran sel) oleh enzim fosfolipase. Aspirin dapat menginaktivasi enzim *cyclo-oxygenase I* (COX-1) yang mengubah asam arakhidonat menjadi endoperoksida. TxA₂ berperan dalam agregasi trombosit (Tjay, 2002). Menurut Lu *et al* aspirin dapat menghambat progresivitas dari plak aterosklerosis

dengan menghambat faktor transkripsi proses peradangan yaitu NF- κ B (Lu *et al.*, 2010).

2.5.2 Terapi Non farmakologi yang diberikan adalah (IAS,2011):

1. Modifikasi diet

Modifikasi diet yang dapat dikonsumsi adalah:

- a. Mengurangi lemak jenuh hingga < 7% energi total
- b. Mengurangi diet kolesterol hingga <200 mg/hari
- c. Mengurangi asam lemak trans
- d. Mengonsumsi minimal lima buah dan sayur dalam sehari
- e. Meningkatkan konsumsi asam folat 400-1000 mcg/hari
- f. Meningkatkan konsumsi serat hingga 10 g/hari
- g. Menghindari konsumsi alkohol.

2.6 Vaksin

2.6.1 Prinsip Kerja

Vaksin dapat menginduksi imunitas dengan stimulasi pembentukan antibodi. Penginduksian vaksin diperantarai secara primer oleh limfosit B yang menghasilkan antibodi. Antibodi yang dihasilkan dapat menetralkan virus, menginaktivasi toksin serta menginduksi fagositosis bakteri. Pemanfaatan vaksin tidak hanya pada pencegahan infeksi namun pada beberapa penyakit yang melibatkan reaksi imun. Respons limfosit B diperantarai oleh limfosit T. Limfosit T menginduksi produksi antibodi, dimulai dari IgM secara primer serta igG dalam waktu lama yang dapat menginduksi memori. Vaksin terkonjugasi menggunakan karier protein dapat menginduksi antibodi lebih banyak dikarenakan terjadi pembentukan kompleks yang meningkatkan berat molekul protein. Penggunaan

ajuan dalam vaksin digunakan untuk menambah respons imun (Kliegman *et al.*, 2007).

Dalam mengembangkan vaksin, desain, metode, waktu pemberian vaksin berperan dalam menginduksi pembentukan antibodi sehingga efektif dalam mencegah aterosklerosis. Pemberian vaksin dilakukan dengan memberikan induksi primer dengan beberapa booster untuk memperoleh antibodi yang bertahan jangka lama (Kliegman *et al.*, 2007). Setelah pemberian vaksin, diharapkan tubuh dapat menstimulasi sel B yang selanjutnya memproduksi antibodi untuk pencegahan terhadap aterosklerosis (McGill *et al.*, 2000).

2.6.2 Aluminium Hidroksida

2.6.2.1 Deskripsi dan Identifikasi

Deskripsi dan identifikasi aluminium hidroksida adalah sebagai berikut (Farmakope Indonesia V, 1995):

- Rumus Kimia : $\text{Al}(\text{OH})_3$
- Deskripsi : Gel aluminium hidroksida adalah suspensi dari aluminium hidroksida bentuk amorf, sebagian hidroksida disubstitusi dengan karbonat. Mengandung aluminium hidroksida setara dengan tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % $\text{Al}(\text{OH})_3$ dari jumlah yang tertera di etiket. Dapat mengandung permen, gliserol, sorbitol, sukrosa, sakarin, atau penambah rasa lain dan dapat mengandung bahan antimikroba yang sesuai.
- Pemerian : Suspensi kental, putih, jika dibiarkan akan terjadi sedikit cairan jernih yang memisah.
- pH : 5,5-8,0

- Wadah dan penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari pembekuan.

2.6.2 Pengembangan Vaksin Aterosklerosis

Seiring berjalannya tahun, muncul penelitian terbaru yang telah mencoba mengembangkan vaksin untuk menginduksi imun protektif terhadap aterosklerosis. Penelitian Calliguri *et al* (2007), berfokus pada pembentukan antibodi spesifik terhadap *phosphorylcholine* (PC) pada Ox-LDL sehingga diharapkan mampu mencegah terbentuknya plak aterosklerosis (Calliguri *et al.*, 2007).

Di Indonesia sendiri pernah dikembangkan penelitian vaksin aterosklerosis menggunakan bakteri *Salmonella thypimurium* dengan target yang sama pada penelitian sebelumnya, yaitu pembentukan melalui pembentukan antibodi anti-PC. Hasil penelitian ini menunjukkan *Salmonella Thypimurium* menurunkan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta (Nugraha, 2011).

Pada tahun 2008, Frederikson *et al* mengembangkan vaksin aterosklerosis dengan target menginduksi autoantibodi apolipoprotein B-100. Vaksin menggunakan protein 50 µg protein, 50 µg karier terkonjugasi dengan *cationized Bovine Serum Albumine* (cBSA) dan adjuvan menggunakan alum. Pada penelitian ini vaksinasi menggunakan tikus berusia 6 minggu yang dibooster 2 kali yaitu minggu ke-3 dan ke -5. Dari penelitian ini, didapatkan hasil bahwa apo B-100 dapat mengurangi perkembangan aterosklerosis sebanyak 66 % (Frederikson *et al.*, 2008).

Pada tahun 2009, Wigren *et al* mengembangkan vaksin aterosklerosis dengan adjuvan alum dapat bersifat ateroprotektif pada mencit yang diberikan

diinduksi diet aterogenik. Dari penelitian ini, didapatkan hasil bahwa penambahan ajuvan alum dapat menurunkan pembentukan plak dan respon peradangan.



