

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Atherosklerosis merupakan suatu kondisi pada pembuluh darah dimana terjadi penyumbatan akibat terbentuknya lesi lemak (plak ateromatus) yang terjadi karena adanya proses inflamasi dan membentuk sumbatan pembuluh darah, baik trombus (sumbatan yang diam) maupun embolus (sumbatan yang bergerak). Atherosklerosis mengakibatkan penebalan dinding dan penyempitan lumen pembuluh darah yang menghalangi darah yang membawa nutrisi untuk mencapai jaringan yang memerlukan nutrisi tersebut (Guyton, 2008). Dewasa ini, penyakit kardiovaskuler / *cardiovascular disease* (CVD) yang bersumber dari atherosklerosis menyebabkan lebih dari 80% kematian di negara berkembang dan juga mengakibatkan kematian sebesar 42% pada wanita di bawah usia 75 tahun dan 38% pada pria 42% berusia di atas 75 tahun (Perk, *et al.*, 2012). Menurut *European Society of Cardiology* (ESC) dan *European Atherosclerosis Society* (EAS), atherosklerosis yang terjadi karena adanya gangguan metabolisme lemak/ lipid (dislipidemia) merupakan faktor risiko untuk terjadinya berbagai komplikasi kardiovaskuler, seperti penyakit jantung koroner, *Peripheral Arterial Disease* (PAD), gagal jantung/ *heart attack*, dan gangguan metabolik yang lebih kompleks yaitu Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 (Reiner, *et al.*, 2011).

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang memiliki efek sistemik pada seluruh fungsi fisiologis tubuh. Menurut *American Diabetes Association* (ADA), diabetes diartikan sebagai sekumpulan gangguan metabolik yang terjadi sebagai akibat dari

abnormalitas sekresi insulin, kerja dari insulin maupun keduanya. Karakteristik dari diabetes tersebut adalah tingginya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) yang berperan dalam proses terjadinya resistensi insulin (*American Diabetes Association*, 2013). Sedangkan menurut *Canadian Diabetes Association*, diabetes ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi dalam waktu yang lama (kronis) dengan meningkatnya risiko terjadinya gangguan kardiovaskuler dan kerusakan mikrovaskuler dalam tubuh yang mengenai berbagai macam organ, antara lain mata, ginjal, dan saraf (Goldenberg dan Punthakee, 2013).

Prevalensi Diabetes Mellitus (DM) yang diketahui saat ini adalah sekitar 18,8 juta penduduk Amerika Serikat terdiagnosis sebagai penderita DM. Terdapat 7 juta penduduk lainnya yang menderita diabetes yang tidak terdeteksi dan masih ada pula 79 juta orang dengan level gula darah yang dapat dikategorikan sebagai prediabetes atau dalam risiko terkena DM (Haas *et al.*, 2012). Data yang didapatkan di Indonesia adalah sekitar 5,7 persen penduduk perkotaan menderita DM. Selain itu terdapat 73,7 persen penduduk Indonesia yang tidak terdiagnosis dan 10,2 persen penduduk masuk dalam kategori toleransi glukosa terganggu. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa penduduk Indonesia pada tahun 2030 yang menderita DM adalah sebanyak 21,3 juta dan menyebabkan Indonesia menjadi negara ke-empat dengan jumlah penderita DM terbanyak di dunia (Ririh, 2012).

Diabetes Mellitus (DM) dapat dibagi menjadi dua bentuk penyakit yang memiliki karakteristik khasnya masing-masing, yaitu Diabetes Mellitus (DM) tipe 1 dan DM tipe 2. Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 merupakan tipe diabetes yang berasal dari resistensi hormon insulin dalam tubuh sehingga

fungsi penyerapan glukosa sebagai sumber energi terganggu dan menyebabkan konsentrasi glukosa atau gula darah meningkat di atas level normal (Ismail-Beigi, 2012). Komplikasi makrovaskuler dari DM adalah terjadinya proses atherosklerosis yang disebabkan oleh inflamasi kronis pada dinding arteri dan pembuluh darah koroner maupun perifer. Kondisi inflamasi dari endotel pembuluh darah melibatkan berbagai sel dan mediator inflamasi berujung pada terbentuknya plak atherosklerosis yang dapat menyebabkan obstruksi pembuluh darah (Fowler, 2011). Proses terbentuknya plak dan kerusakan endotel ini dimulai terlebih dahulu dengan sel busa (*foam cell*) yang berasal dari makrofag yang melakukan fagositosis terhadap akumulasi lipid endotel dan dapat dijadikan sebagai indikator terjadinya kerusakan vaskuler akibat DM (Kushiyama, *et al.*, 2011).

Selama ini, terapi yang digunakan untuk menangani DM tipe 2 dapat dikategorikan menjadi dua kelompok, yaitu terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non farmakologi yang dapat dilaksanakan untuk penderita DM tipe 2 antara lain dengan meningkatkan aktivitas fisik (olahraga) (Inzucchi, *et al.*, 2013) dan terapi farmakologi berupa obat-obatan seperti biguanid, sulfonilurea, meglitinid, dan banyak macam obat-obatan lainnya (Olokoba, Obateru, dan Olokoba, 2012). Terapi tersebut di atas berpusat pada pengendalian kadar glukosa darah dan terjadinya resistensi insulin. Diperlukan suatu mekanisme yang secara spesifik mengatasi proses kerusakan endotel oleh radikal bebas. Radikal bebas merupakan substansi yang secara normal akan terus diproduksi oleh tubuh. Terdapat berbagai macam jenis radikal bebas yang memiliki konsentrasi tinggi pada kondisi stres oksidatif, antara lain *Reactive Oxygen*

Species (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS). ROS yang meningkat dalam tubuh dapat semakin meningkatkan terjadinya oksidasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang melekat pada pembuluh darah dan mengalami fagositosis oleh makrofag dan membentuk sel busa (*foam cell*) (Rizzo, *et al.*, 2010). Stres oksidatif yang meningkat karena adanya peningkatan ROS membutuhkan antioksidan untuk mengikat dan menghentikan kerja radikal bebas dalam merusak endotel.

Salah satu antioksidan yang diduga bermanfaat dalam menangani peningkatan ROS dalam tubuh yaitu Peptida Polisakaria (PsP). Peptida Polisakarida (PsP) merupakan ekstrak polisakarida terikat protein yang dapat diperoleh dari proses ekstraksi pada berbagai tumbuhan dan jamur dengan berbagai manfaat medis. PsP dapat ditemukan pada spesies jamur *Ganoderma lucidum* dengan manfaat terapeutiknya meningkatkan berat badan, serum insulin, dan *High Density Lipoprotein* (HDL) serta menurunkan glukosa darah puasa (GDP), kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida (Li, Zhang, dan Zhong, 2011). Potensi PsP *Ganoderma lucidum* yang besar dalam menghambat kerusakan endotel yang diakibatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) menginspirasi penulis untuk membuktikan manfaat dari PsP terhadap disfungsi endotel. Diharapkan terdapat perbedaan jumlah sel busa (*foam cell*) pada kondisi dimana terdapat pemberian PsP *Ganoderma lucidum* dengan kondisi tanpa PsP *Ganoderma lucidum* untuk dapat dijadikan sebagai pembuktian akan aktivitas PsP dalam mencegah proses inflamasi kronis pembuluh darah (de-Faria, *et al.*, 2011).

1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam tugas akhir ini antara lain:

- 1.2.1 Apakah pemberian Peptida Polisakarida (PsP) dari jamur *Ganoderma lucidum* dapat menurunkan jumlah sel busa (*foam cell*) pada tikus model DM tipe 2?

1.3 Tujuan dan Manfaat

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penulisan tugas akhir ini yaitu:

- 1.3.1.1 Mengetahui efek pemberian Peptida Polisakarida (PsP) jamur *Ganoderma lucidum* terhadap jumlah sel busa (*foam cell*) dari tikus yang diinduksi HFD dan Streptozotocin (STZ).

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus yang terdapat dari tugas akhir ini adalah:

- 1.3.2.1 Menghitung jumlah sel busa pada tikus yang diberikan diet standard.
- 1.3.2.3 Menghitung jumlah sel busa pada tikus yang diberikan diet aterogenik (*High Fat Diet*) pada kontrol positif.
- 1.3.2.4 Menghitung jumlah sel busa pada tikus yang diberikan diet aterogenik (*High Fat Diet*) dan juga diberikan ekstrak Polisakarida Peptida (PsP) jamur *Ganoderma lucidum*.
- 1.3.2.5 Menganalisis perbedaan jumlah sel busa (*foam cell*) pada masing-masing kelompok perlakuan (kelompok dengan PsP dosis 50 mg/kgBB, 150mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB).
- 1.3.2.6 Menganalisis korelasi antara pemberian dosis PsP *Ganoderma lucidum* terhadap jumlah sel busa dan dosis yang adekuat untuk menimbulkan penurunan sel busa.

1.3.3 Manfaat Praktis

Manfaat praktis yang diperoleh dari dilaksanakannya penelitian tugas akhir tersebut adalah:

1.3.3.1Memperluas pengetahuan dan menambah wawasan mengenai potensi tumbuhan dan jamur sebagai obat herbal yang bermanfaat bagi terapi Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 di masa depan.

1.3.4 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis yang diperoleh dari penelitian tugas akhir ini adalah:

1.3.4.1Meningkatkan wawasan dan motivasi dalam penggalian manfaat dari Peptida Polisakarida (PsP) jamur *Ganoderma lucidum* sehingga dapat dilakukan riset yang lebih mendetail di masa depan.

