

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular pada umumnya (Frostegard, 2005). Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia. Ini dibuktikan dengan tingginya angka kematian akibat penyakit kardiovaskular di dunia, yaitu mencapai 30,4% dari total seluruh kematian akibat penyakit menular maupun tidak. Pada tahun 2011, terdapat 16,5 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskular, angka ini termasuk 7 juta orang karena penyakit jantung iskemik, dan 6,2 juta orang karena stroke. Sedangkan pada Asia Tenggara, 3,6 juta orang meninggal karena penyakit ini (WHO, 2013). Di Indonesia sendiri, prevalensi penyakit jantung pada tahun 2007 mencapai 7,2% dan prevalensi cenderung akan bertambah seiring dengan bertambahnya usia,. Angka proporsi kematian akibat stroke sebesar 15,4% dan penyakit jantung iskemik sebesar 5,1%. Berdasarkan data ini, stroke masih merupakan penyebab kematian nomor satu di Indonesia (Depkes, 2008).

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi yang bersifat progresif pada dinding arteri muskuler besar hingga sedang dan arteri elastik besar (Libby et al., 2011). Aterosklerosis menyebabkan penebalan dan pengerasan dinding arteri, sehingga menyebabkan penurunan aliran darah dan suplai oksigen ke jaringan (AHA, 2013). Aterosklerosis dapat menyerang arteri pada otak, jantung, dan

organ vital lainnya. Bila terjadi pada arteri yang mensuplai darah ke otak maka akan menimbulkan stroke, dan bila terjadi pada arteri koroner dapat menimbulkan penyakit jantung iskemik yang dapat menyebabkan kematian (Lumongga, 2007).

Pada tahap awal, proses aterosklerosis ditandai oleh gangguan dalam fungsi endotel atau biasa disebut disfungsi endotel. Disfungsi endotel ini terjadi pada lapisan sel endotel yang mengalami kerusakan atau stress metabolik. Hilangnya aktivitas dari *Nitric Oxide* (NO) dan terbentuknya *oxidized LDL* (oxLDL) merupakan tanda awal dari terjadinya disfungsi endotel pada penyakit vaskuler (Douglas et al., 2010). Kemudian akan timbul ekspresi *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) pada permukaan endotel yang merupakan langkah awal dalam proses inflamasi pada patogenesis aterosklerosis. Selanjutnya, leukosit akan melepaskan *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) yang memperbesar kaskade inflamasi dengan mengaktifkan dan merekrut lebih banyak leukosit, serta menyebabkan perekrutan dan proliferasi dari sel-sel otot polos hingga lama kelamaan dapat terbentuk plak aterosklerosis (Crowther, 2005).

Salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya proses aterosklerosis adalah adanya disfungsi *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT), yaitu penambahan ukuran dan jumlah sel adiposit sehingga menyebabkan peningkatan massa PVAT (Verhagen et al., 2010). Mekanisme keterlibatan PVAT dalam proses aterosklerosis yaitu dengan meningkatkan produksi adipokin dan sitokin pro-inflamasi (Eringa et al., 2012). Peningkatan adipokin

dan sitokin proinflamasi ini akan menimbulkan efek pada endotel yaitu terjadinya disfungsi endotel, hiperkoagulabilitas, peningkatan kemotaksis dan adhesi monosit ke endotel (Verhagen et al., 2010). Penyebab terjadinya disfungsi PVAT ini salah satunya berhubungan dengan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Gustafson, 2010).

ROS dan radikal bebas merupakan senyawa oksigen reaktif yang dihasilkan pada proses metabolisme oksidatif dalam tubuh dan jika diproduksi dalam jumlah yang normal penting untuk fungsi biologis. Namun dalam keadaan tertentu, produksi ROS dan radikal bebas yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif ini dapat menyebabkan gangguan metabolik dan seluler (Daulay, 2011). Pola makan tinggi lemak merupakan salah satu faktor yang dapat memicu terjadinya peningkatan ROS dan radikal bebas, yang kemudian dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif vaskuler dan peningkatan sitokin proinflamasi (Fernandez-Alfonso et al., 2013). Pada proses pembentukan plak aterosklerosis, ROS dapat mengaktifasi *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ* (PPAR- γ) yang merupakan *master regulator* dari adipogenesis sehingga menyebabkan terjadinya ekspansi dan disfungsi PVAT (Liu et al., 2012).

Peningkatan ROS dapat dicegah dengan pemberian antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa kimia yang dapat menangkap ROS dan radikal bebas lainnya (Widiastuti, 2010). Terdapat dua macam antioksidan, yaitu antioksidan sintetis dan alami. Namun antioksidan sintetis memiliki efek samping yang cukup berbahaya yaitu dapat menyebabkan karsinogenesis,

sehingga antioksidan alami merupakan alternatif yang sangat dibutuhkan. (Suyoso, 2011). PSP merupakan *protein-bound polysaccharide* yang dapat diisolasi dari berbagai macam jenis jamur (Chan et al., 2005). Pemberian PSP pada hewan coba menunjukkan penurunan lipid peroksida yang berhubungan dengan peningkatan aktivitas dari SOD (*Superoxide Dismutase*) dan CAT (*Catalase*). Peningkatan aktivitas enzim ini menunjukkan bahwa PSP mempunyai aktivitas penangkap ROS dan radikal bebas (Jia et al., 2008).

Berdasarkan penjelasan diatas, PVAT merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan terjadinya disfungsi endotel yang merupakan langkah awal dalam proses aterosklerosis. Oleh karena itu, penelitian ini ingin membuktikan pengaruh PSP sebagai antioksidan terhadap penurunan ketebalan PVAT sebagai salah satu upaya dalam pencegahan proses aterosklerosis.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah pemberian PSP berpengaruh terhadap penurunan ketebalan PVAT pada tikus *Rattus norvegicus* galur wistar yang diberikan diet tinggi lemak.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Mengetahui pengaruh pemberian PSP terhadap penurunan ketebalan PVAT pada tikus *Rattus norvegicus* galur wistar yang diberikan diet tinggi lemak.

1.3.2 Khusus

1. Mengukur ketebalan PVAT pada kelompok tikus yang diberikan diet normal.
2. Mengukur ketebalan PVAT pada kelompok tikus yang diberikan diet tinggi lemak.
3. Mengukur ketebalan PVAT pada kelompok tikus yang diberikan diet tinggi lemak dan PSP dengan dosis 50, 150, dan 300 mg/kgBB.
4. Menganalisis perbedaan ketebalan PVAT pada tiap kelompok tikus.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah ilmu pengetahuan dan sebagai dasar ataupun acuan bagi penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan khususnya mengenai pencegahan aterosklerosis menggunakan PSP.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan farmakologi untuk pengembangan alternatif baru dalam pencegahan aterosklerosis, khususnya dalam hal pemanfaatan PSP.