

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

2.1.1 Definisi

Penyakit aterosklerosis, terutama infark miokard dan stroke, adalah salah satu dari penyebab utama kematian di dunia. Aterosklerosis adalah sebuah respon peradangan kronik terhadap deposisi lipoprotein pada dinding arteri sehingga terjadi penebalan dinding pembuluh darah. Proses perjalanan dari aterosklerosis tidak terlihat dan tidak menimbulkan gejala selama bertahun-tahun dan langsung dapat mengakibatkan komplikasi hingga kematian sehingga dijuluki sebagai *silent killer* (Luk & Gotlieb, 2014).

Berdasarkan teori stress oksidatif, aterosklerosis merupakan hasil dari oksidasi *low density lipoprotein* (LDL) pada dinding arteri oleh *reactive oxygen species* (ROS). Hasil – hasil penelitian menunjukkan bahwa faktor – faktor resiko pada aterosklerosis meningkatkan resiko produksi dari ROS bebas, tidak hanya dari sel endotel, namun juga bisa berasal dari sel otot polos maupun sel adventisia. Hiperkolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensi arteri, merokok, penuaan serta intoleransi nitrat dapat meningkatkan produksi dari ROS bebas. Faktor – faktor resiko ini dapat merangsang beberapa proses aterosklerosis terutama dalam proses terbentuk dan berkembangnya lesi atau plak aterosklerosis, diantaranya yaitu peningkatan ekspresi dari molekul adesi, proliferasi dan migrasi dari sel otot polos, apoptosis dari sel endotel, oksidasi dari

sel lipid, serta aktivasi dari enzim metalloproteinase dan peningkatan aktivitas dari vasomotor (Vogiatzi *et al*, 2009).

Plak aterosklerosis pada intima pembuluh darah akan menyebabkan kekakuan dinding pembuluh darah dan penebalan intima sehingga dapat mempersempit lumen pembuluh darah (Crowther, 2005). Pembentukan dan perkembangan plak 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 Patofisiologi

Patogenesis dari aterosklerosis dikarakterisasi oleh faktor genetik, lingkungan, dan sistemik yang mempengaruhi jalur molekular fisiologi normal tubuh yang berakibat pada aktivasi dari sel fenotip yang spesifik yang mempengaruhi fungsi sel. Proses utama dari aterosklerosis meliputi peradangan, metabolisme lemak, nekrosis, perbaikan dan remodeling jaringan, dan trombotosis. Komponen seluler yang berpengaruh dalam proses aterosklerosis meliputi sel endotel, sel otot polos yang berada pada tunika media arteri, makrofag, sel dendritik, limfosit, dan sel mast (Luk & Gotlieb, 2014).

Awal mula patologi dari aterosklerosis diawali adanya gangguan pada sel endotel pada dinding pembuluh darah arteri yang mengakibatkan sel endotel teraktivasi dan merangsang adesi leukosit dari darah menuju sel endotel. Leukosit yang masuk ke lapisan terdalam arteri (tunika intima) ini akan mengalami maturasi dan berubah menjadi makrofag dan menjadi dasar awal dari terbentuknya sel busa. Lesi awal dari dinding pembuluh darah pada tunika intima ini kemudian akan memperluas lesinya sampai pada bagian lapisan tengah arteri

(tunika media) sebagaimana semakin membesarnya plak aterosklerosis (Libby *et al.*, 2011).

Perkembangan lesi melibatkan migrasi sel otot polos dari tunika media menuju tunika intima, proliferasi sel otot polos dan sintesis makromolekul matriks ekstraseluler seperti kolagen, elastin, dan proteoglikan. Makrofag dan sel otot polos dapat mengalami apoptosis seiring perkembangan lesi. Derivat lipid ekstraseluler dari sel yang mati terakumulasi pada daerah sentral plak, yaitu merupakan inti lipid (*lipid core*). Plak yang berkembang juga mengandung kristal kolesterol dan mikrovaskuler. Jika terjadi pemecahan dari *fibrous cap* pada plak maka dapat menyebabkan koagulasi komponen darah dan terbentuknya trombus. Jika trombus ini lepas ke pembuluh darah, maka terjadi penghambatan aliran darah yang memicu terjadinya penyakit kardiovaskuler (Crowther, 2005).

Beberapa proses yang terjadi dalam aterogenesis yaitu, disfungsi endotel, akumulasi lipid, migrasi monosit, dan pertumbuhan sel otot polos pembuluh darah (Lakhanpal & Rai, 2007; Wang *et al.*, 2012).

1. Disfungsi endotel

Disfungsi endotel merupakan tahapan paling awal dalam proses aterogenik dan merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan perubahan anti-inflamasi dan antikoagulan, dan gangguan kemampuan untuk meregulasi tonus vaskular (Pirillo *et al.*, 2013). Faktor risiko termasuk hiperlipidemia, hipertensi, diabetes, merokok, semuanya berkaitan dengan produksi berlebihan dari ROS atau peningkatan *stress oxidative* sehingga merusak sel endotel, menyebabkan terjadinya peradangan dan perubahan struktur pembuluh darah (Lakhanpal & Rai, 2007).

Pada disfungsi endotel terdapat penurunan dari vasodilator *Nitric Oxide* (NO) sehingga dapat meningkatkan ekspresi molekul adesi sehingga terjadi infiltrasi makrofag, sedangkan *endothelin-derived contracting factors* meningkat yang merupakan vasokonstriktor. Ketidakseimbangan ini mengakibatkan kegagalan vasodilatasi, meningkatkan aktivasi endotel yang ditandai dengan kondisi proliferasi, proinflamasi, prokoagulasi, dan mengarah pada aterosclerosis (Lakhanpal & Rai, 2007).

2. Akumulasi lipid

Disfungsi endotel dan molekul adesi yang mengalami peningkatan menyebabkan masuknya lipid ke dalam sirkulasi dan intima menjadi prekursor aterosclerosis yang disebut dengan *fatty streak* (Wang *et al.*, 2012). Pada pembentukan *fatty streak*, kapasitas eliminasi LDL terbatas karena menurunnya *microvasculature* di area tersebut. LDL di intima akan mengalami beberapa perubahan, yaitu agregasi, oksidasi, dan degradasi dari komponennya (Elio *et al.*, 2013). LDL akan mengalami oksidasi menjadi OxLDL oleh beberapa enzim lipoksigenase, mieloperoksidase, *nicotamide adenine dinucleotide phosphat oxidase* (NADPH-oxidase) dan *nitric oxide syntase* (NOS) yang bersifat sitotoksik sehingga terjadi kerusakan dan nekrosis endotel (Wang *et al.*, 2012).

OxLDL akan berinteraksi dengan *lectin-like oxidized LDL receptor* 1 (LOX-1), yaitu *scavenger receptor* OxLDL pada permukaan sel endotel. Interaksi antara OxLDL dan LOX-1 akan memicu terjadinya disfungsi endotel sehingga terjadi adesi monosit pada sel endotel dan migrasi menuju subendotel, monosit tersebut akan mengalami maturasi

menjadi makrofag saat berada di subendotel. OxLDL akan di-uptake oleh scavenger receptor pada makrofag melalui mekanisme endositosis dan ditransfer ke lisosom untuk didegradasi. Akan tetapi, akan terjadi transisi makrofag menjadi sel busa yang berintegrasi membentuk garis lemak karena OxLDL sangat sulit untuk didegradasi (Tate, 2007).

3. Migrasi monosit

Peningkatan adhesi monosit terhadap sel endotel juga dihubungkan dengan perkembangan dan progresi aterosklerosis pada manusia (Lakhanpal & Rai, 2007). Kemokin yang diekspresikan di lesi aterosklerosis salah satunya adalah *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang berfungsi untuk mengaktifasi integrin leukosit sehingga dapat meningkatkan kemampuan penempelan monosit pada sel endotel. Monosit akan mengalami maturasi menjadi makrofag setelah memasuki daerah subendotel. OxLDL yang memasuki tunika intima akan di-uptake oleh makrofag menjadi sel busa. Lesi aterosklerosis akan terus berkembang menjadi fibroateroma yang menstimulasi proliferasi dan migrasi sel otot polos (McLaren *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2012).

4. Pertumbuhan sel otot polos pembuluh darah

Proliferasi otot polos pembuluh darah adalah karakteristik aterosklerosis dan diinduksi oleh ROS. Peningkatan pertumbuhan sel otot polos pembuluh darah oleh ROS terjadi akibat stimulasi ekspresi *fibroblast growth factors* (FGF), *fibroblast growth factor receptor-1* (FGFR-1), *Insulin like growth factor-1* (IGF-1), *Insulin-like growth factor-1 receptor* (IGF-1R), dan *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Selain itu, juga

terjadi peningkatan ROS melalui aktivasi NADPH oxidase yang berperan dalam hipertrofi dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah diinduksi Ang II. Adanya proliferasi otot polos dapat menambah ketebalan pembuluh darah dan terbentuk plak aterosklerosis (Tate, 2007; Lakhanpal & Rai, 2007).

Perkembangan dan pertumbuhan plak aterosklerosis berlangsung secara pelan dan bertahap, mulai dari akumulasi lipid dalam *foam cell*, proliferasi sel otot polos serta perluasan jaringan ikat dan matriks intraseluler yang membentuk *definitive fibrous plaque*. Pembesaran plak ini dapat mengganggu aliran darah karena lumen pembuluh darah yang semakin menyempit sehingga dapat memicu penyakit kardiovaskuler (Crowther, 2005)

2.1.3 Perkembangan Lesi 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 intraseluler 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).

Proses pembentukan plak aterosklerosis mulai terjadi pada masa awal kehidupan. Lesi atau plak aterosklerosis dapat berkembang secara histologi ketika terjadi akumulasi lipid, sel, dan komponen matriks seperti mineral, disertai dengan disorganisasi struktur, perbaikan dan penebalan intima yang disebut sebagai deformitas dinding arteri. *American Heart Association* (AHA) mengklasifikasikan lesi aterosklerosis menjadi enam tipe, yaitu lesi inisial (tipe I), garis lemak (tipe II), intermediet (tipe III), dan tipe lanjut (tipe IV, V dan VI), seperti yang terdapat pada Gambar 2.3 (Stary *et al.*, 1995).

Perubahan vaskuler yang pertama kali terlihat secara mikroskopik adalah penebalan intima (lesi tipe I). Secara seluler, lesi ini ditandai dengan adanya penimbunan sejumlah sel busa pada tunika intima arteri serta penebalan adaptif (Stary *et al.*, 1995). Lesi ini sering ditemukan pada bayi dan anak-anak usia < 3 tahun dan juga diidentifikasi pada orang dewasa yang tidak memiliki faktor risiko aterosklerosis (McGill, 2000). Selanjutnya, lesi ini akan berkembang menjadi garis lemak berwarna kuning yang disebut dengan *fatty streak* atau *intimal xanthoma* (lesi tipe II). Secara mikroskopis ditemukan adanya kumpulan lapisan sel busa, miosit berisi butiran lemak, sel limfosit T, sel mast dan proteoglikan pada tunika intima (Stary *et al.*, 1995). Lesi ini hampir 99% ditemukan 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 (McGill, 2000).

2.1.4 Faktor Risiko

Beberapa faktor yang berperan dalam terjadinya aterosklerosis adalah usia, jenis kelamin, rokok, diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia dan obesitas.

1. Usia dan jenis kelamin

Wanita yang berusia kurang dari 50 tahun mempunyai risiko terkena penyakit kardiovaskuler yang lebih rendah dibandingkan pria yang berusia kurang dari 50 tahun. Namun, risiko ini dapat meningkat pada wanita yang berumur lebih dari 50 tahun, terutama pada wanita *post-menopause*. Estrogen dinyatakan dapat menstimulasi aktivitas reseptor LDL hepatic dan meningkatkan *uptake* LDL oleh hati sehingga terjadi penurunan kadar LDL plasma. Selain itu, estrogen menghambat konversi *intermediate density lipoprotein* (IDL) menjadi *high density lipoprotein* (HDL) dan *uptake* HDL oleh hati sehingga terjadi penurunan kadar LDL plasma dan peningkatan kadar HDL plasma. Estrogen juga dinyatakan dapat menghambat oksidasi LDL. Pada wanita *post-menopause*, tidak terjadi produksi estrogen sehingga terjadi peningkatan kadar LDL dan penurunan HDL yang menjadi risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler (Akhisita, 2004).

2. Rokok

Peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler akibat rokok bersifat *dose-dependent*. Mekanisme rokok dalam menginduksi terjadinya aterosklerosis adalah dengan merusak endotel, meningkatkan proliferasi sel otot polos pada lesi aterosklerosis, menurunkan vasodilatasi koroner, ,

menurunkan kadar HDL, meningkatkan kadar lipid dan peradangan (Griendling and Fitzgerald, 2003). Rokok dapat meningkatkan penempelan platelet pada endotel dan agregasi platelet dimana platelet merupakan faktor utama rokok dalam menyebabkan penyakit kardiovaskuler. Rokok menyebabkan terjadinya disfungsi endotel sehingga terjadi penurunan sintesis *nitric oxide* (NO) yang secara normal dapat menghambat aktivasi platelet dan menyebabkan gangguan pelepasan *tissue plasminogen activator* (tPA) koroner serta peningkatan pelepasan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) sehingga terjadi gangguan dalam fibrinolisis (Prasad *et al.*, 2009). Selain itu, rokok juga dapat meningkatkan kadar *intracellular adhesion molecul-1* (ICAM-1) plasma, *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), *interleukin-6* (IL-6) dan peningkatan *C-reactive protein* (CRP) sehingga terjadi penurunan kadar adinopektin yang kemudian menyebabkan disfungsi endotel (Gaal *et al.*, 2006).

3. Diabetes melitus

DM tipe I dapat menyebabkan peningkatan marker peradangan yang tersirkulasi seperti CRP, ligan CD40, IL-6 dan S100A9. Selain itu, DM tipe 1 dapat menyebabkan peningkatan status peradangan pada monosit yang melibatkan peningkatan IL-6, IL-8, IL-1 α dan *chemokine (C-C motif) ligand 2* (MLL2). Pada DM tipe I terjadi *upregulasi* S100A pada monosit/makrofag dimana S100A9 merupakan marker *acute coronary syndrome* (ACS) pada manusia (Devaraj *et al.*, 2006). Sedangkan pada DM tipe II, terjadi pelepasan asam lemak jenuh yang dihasilkan oleh adiposit, seperti palmitat, yang menstimulasi pelepasan sitokin dari

makrofag sehingga terjadi peradangan. Peningkatan glukosa dan lipid, seperti asam lemak jenuh atau lipoprotein yang termodifikasi dapat meningkatkan peradangan, aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler (Mazzone *et al.*, 2008).

4. Dislipidemia dan Obesitas

Obesitas dapat menginduksi pelepasan beberapa sitokin dan marker peradangan yang berperan dalam patogenesis penyakit kardiovaskuler. Obesitas dapat menginduksi peningkatan ICAM-1 dan pelepasan sitokin oleh jaringan adipose yang meliputi leptin, adinopektin, IL-6 dan TNF- α yang berperan dalam homeostasis berat badan, resistensi insulin, diabetes, kadar lipid, tekanan darah, koagulasi, fibrinokisis, peradangan dan aterosklerosis (Lau *et al.*, 2005).

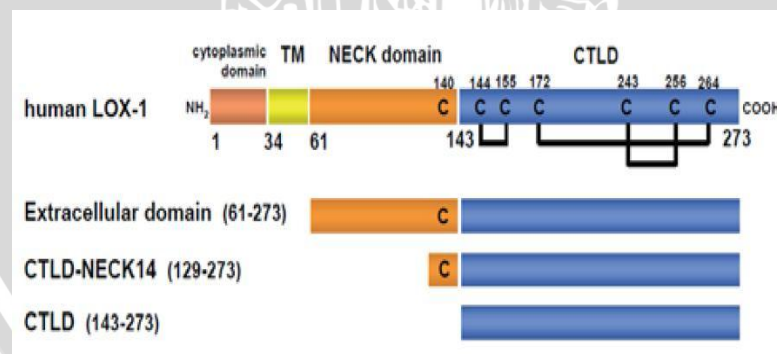
Dislipidemia merupakan faktor risiko utama aterosklerosis. Dislipidemia pada obesitas ditandai dengan peningkatan *very low density protein* (VLDL), triasilgliserol dan kolesterol total, peningkatan *small dense LDL* (sdLDL) dan penurunan HDL. sdLDL dapat memasuki daerah subendotel dimana peradangan dan pembentukan plak terjadi. LDL yang teroksidasi (OxLDL) akan di-uptake *scavenger receptor* pada makrofag sehingga terjadi pembentukan sel busa (Gaal *et al.*, 2006)

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

2.2.1 Definisi LOX-1

Aterosklerosis diawali oleh proses upregulasi dari Ox-LDL yang masuk ke dalam tunika intima dan memulai proses terjadinya sel busa. Upregulasi dari Ox-LDL ini difasilitasi oleh beberapa reseptor. Pada tahun 2007, Sawamura *et al*

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* utama Ox-LDL pada sel endotel pembuluh arteri manusia. Terdapat beberapa reseptor lain dari Ox-LDL, seperti SR-AI/II, MARCO, CD36, SR-BI, CD68 dan SREC, namun jumlahnya sangatlah kecil dan bahkan tidak ditemukan pada permukaan sel endotel. Selain Ox-LDL, LOX-1 juga berikatan terhadap beberapa macam ligand, diantaranya *C-Reactive Protein* (CRP), leukosit, platelet dan debris dari sel apoptosis (Hermonat *et al*, 2011). Struktur LOX-1 pun berbeda dengan *scavenger receptor* yang terdapat pada makrofag dimana LOX-1 diklasifikasikan sebagai *C-type lectin-like protein* dengan orientasi tipe II dan terdiri dari 4 domain (**gambar 2.1**): domain sitoplasma, domain transmembran, domain NECK dan *C-type lectin-like domain* (CTLD). CTLD merupakan OxLDL binding domain dari penelitian menggunakan LOX-1 mutan (Tate, 2007).



Gambar 2.1 Domain Penyusun Protein LOX-1 manusia (Tate, 2007)

Keterangan: kristalisasi dua bentuk domain ekstraseluler LOX-1 dimana bentuk yang pertama hanya mengandung domain CTLD (residu 143-273) dan bentuk lainnya mengandung domain CTLD dan NECK (residu 129-273), yaitu CTLD-NECK14.

2.2.2 Peran LOX-1 dalam Proses Aterosklerosis

LOX-1 secara *in vitro* terekspresi pada sel endotel melalui banyak stimulus yang berhubungan dengan aterosklerosis, termasuk diantaranya adalah sitokin – sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), *interleukin-1* (IL-1), dan *interferon gamma* (IFN γ); *angiotensin II*; *endothelin-1*; Ox-LDL dan beberapa lipoprotein termodifikasi lainnya; radikal bebas; dan *fluid shear stress* (Pirillo *et al*, 2013).

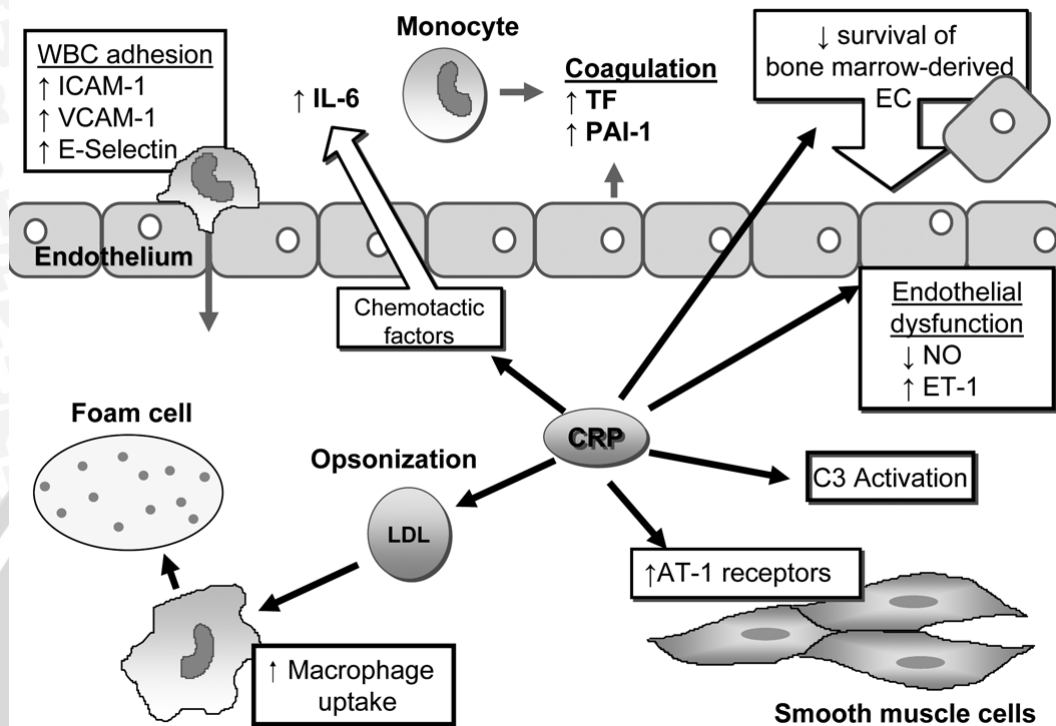
Ikatan antara LOX-1 dengan Ox-LDL mampu melakukan upregulasi dari LOX-1 itu sendiri yang berperan dalam aktivasi sel endotel, transformasi sel – sel otot polos, akumulasi lemak pada makrofag melalui induksi sitokin – sitokin proinflamasi dan beberapa mekanisme lainnya sehingga berakibat pada kerusakan sel – sel yang memfasilitasi terjadinya perkembangan dari aterosklerosis. Selain menginduksi aktivasi, interaksi antara Ox-LDL dengan LOX-1 juga mampu mengganggu relaksasi, menginduksi apoptosis, meningkatkan stress oksidatif, dan memediasi ekspresi gen – gen yang berhubungan dengan aterosklerosis pada sel endotel (Chen *et al*, 2007)

2.3 C-Reactive Protein (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) adalah protein plasma yang berperan dalam respon sistemik terhadap peradangan. Saat terjadi peradangan akut, CRP akan dibentuk oleh hepatosit yang diregulasi sitokin IL-6, dimana IL-6 ini dirangsang terlebih dahulu oleh *interleukin – 1 beta* (IL-1 β). Kedua sitokin ini mengontrol ekspresi dari banyak protein fase akut pada level transkripsi melalui faktor transkripsi STAT3, *C/RBP family*, dan juga protein *Rel* (NF- κ B) (Black *et al*, 2004).

Struktur CRP berbentuk *pentraxin*, yaitu terdiri dari 5 protomer identik berukuran 23 kDa yang berhubungan secara non-kovalen yang dibentuk secara simetris di sekitar daerah inti. Masing – masing protomer memiliki lokasi ikatan *phosphocholine* pada permukaan, yang terdiri dari dua ion kalsium yang berdekatan dengan sebuah kantung yang hidrofobik. Struktur *co – crystal* dari CRP dengan *phosphocholine* menunjukkan bahwa *Phe-66* dan *Glu-81* merupakan dua residu kunci yang menjembatani ikatan antara *phosphocholine* dengan CRP (Thompson *et al*, 1999).

CRP, bersama dengan *vascular-cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *monocyte chemotactic protein – 1* (MCP-1), dan CD40, dipercaya berperan sebagai mediator peradangan kunci yang berperan dalam inisiasi dan perkembangan dari penyakit aterosklerosis (Osman *et al*, 2006). CRP memiliki peran aktif dalam proses disfungsi endotel serta pembentukan dan perkembangan dari plak aterosklerosis. CRP menurunkan regulasi dari *endothelial nitric oxide* (NO) *syntase* (eNOS) melalui penghambatan transkripsi pada sel endotel dan destabilisasi mRNA dari eNOS sehingga menurunkan pelepasan NO ke dalam pembuluh darah. Penghambatan dari produksi NO akan memfasilitasi terjadinya apoptosis dari sel endotel dan blockade pembentukan pembuluh darah baru (*angiogenesis*) (Szmítko *et al*, 2003).



Gambar 2.2 Peran CRP pada Aterogenesis (Osman *et al.*, 2006)

Keterangan: CRP berperan dalam berbagai tahapan yang terjadi dalam inisiasi awal pembentukan plak hingga tahapan perkembangannya.

CRP juga meningkatkan regulasi dari molekul – molekul adesi seperti VCAM-1, ICAM-1 dan *E-selectin* melalui *upregulasi* dari NF- κ B yang juga mampu meningkatkan dan memfasilitasi gen – gen proaterogenik lainnya. Selain melalui NF- κ B, CRP yang terdapat ligannya pada LOX-1, juga mampu menyebabkan disfungsi endotel melalui jalur LOX-1 yaitu dengan meningkatkan regulasi dari LOX-1 secara langsung (Chu *et al*, 2013).

Mekanisme lain yang dapat dilakukan oleh CRP diantaranya (**gambar 2.2**) CRP mampu memfasilitasi *uptake* dari LDL dan makrofag melalui opsonisasi dan mengaktifasi komplemen C3 sehingga menginisiasi terjadinya pembentukan

plak. CRP juga dapat menginduksi produksi dari *endothelin-1* (ET-1) yang merupakan sebuah vasokonstriktor *endogenous* yang terdapat pada sel – sel otot polos untuk semakin mempersempit aliran darah dan merangsang terjadinya disfungsi endotel. CRP juga menstimulasi produksi dari IL-6 pada pembuluh darah, dimana IL-6 ini sendiri juga memiliki *feedback* positif untuk menstimulasi produksi CRP oleh hati. (Osman *et al.*, 2006)

2.4 Vaksinasi

2.4.1 Prinsip Kerja

Imunitas adalah kemampuan tubuh manusia untuk mentoleransi kehadiran materi yang berasal dari tubuh itu sendiri (*self*), dan mengeliminasi materi asing (*nonself*). Hal ini menyebabkan tubuh memiliki kemampuan untuk melindungi diri dari penyakit – penyakit infeksi dan dalam perkembangan untuk penyakit – penyakit non-infeksi. (CDC, 2015)

Vaksinasi atau imunisasi aktif adalah sebuah perlindungan yang dibentuk oleh tubuh itu sendiri. Kemampuan imunitas dari vaksinasi ini mampu bertahan selama bertahun – tahun, bahkan sering hingga sepanjang usia. Vaksinasi akan menstimulasi sistem imun terhadap suatu antigen untuk menghasilkan imunitas seluler dan imunitas humoral melalui pembentukan antibodi. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi munculnya respons imun terhadap vaksinasi, diantaranya adanya antibodi maternal, dosis antigen, rute pemberian, dan penggunaan adjuvan. Aktivitas antibodi yang dihasilkan dari vaksinasi terus dikembangkan pemanfaatannya sehingga pada saat ini tidak hanya terbatas pada pencegahan pada infeksi namun juga pada beberapa penyakit yang melibatkan reaksi imunologis tertentu (Kliegman *et al.*, 2007).

Efektivitas vaksin dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti bahan yang digunakan, metode, pemberian, waktu pemberian, maupun pengemasan dan penggunaan ajuvan. Pengemasan dan pemberian vaksin secara baik dan tepat dapat merangsang sistem imun dalam tubuh secara adekuat untuk membentuk antibodi sendiri dan merangsang sel B memori sehingga dapat digunakan sebagai pencegahan terhadap agen penyakit yang akan menyerang. (Abbas *et al.*, 2004)

2.4.2 Aluminium Hidroksida

2.4.2.1 Deskripsi dan Identifikasi

Berikut adalah deskripsi dan identifikasi aluminium hidroksida menurut Farmakope Indonesia IV (Depkes, 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 pada 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 terdapat sedikit cairan jernih yang memisah.
- pH : 5,5 – 8,0
- Wadah dan penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari pembekuan.

2.4.2.2 Penggunaan Aluminium Hidroksida sebagai Ajuvan

Pada beberapa jenis vaksin, pemberian antigen saja terkadang kurang mampu merangsang sistem imun dikarenakan terjadinya penurunan imunogenitas dari antigen. Oleh karena itu dalam pemberiannya, antigen tersebut ditambahkan ajuvan vaksin yang dapat bekerja secara tidak spesifik untuk meningkatkan respon imun spesifik terhadap antigen yang diberikan. Ajuvan bekerja dengan merangsang respon antigen spesifik dari sel T untuk menguptake antigen melalui *antigen presenting cell* (APC) serta merangsang sel dendritik dan sel helper sehingga imunogenitas antigen menjadi meningkat dan terbentuk respon imun humoral yang adekuat (Brewer, 2006).

Aluminium hidroksida merupakan ajuvan yang paling sering digunakan pada vaksin yang diperuntukkan untuk manusia. Faktanya, hanya ajuvan garam aluminium (aluminium hidroksida dan aluminium fosfat) yang disetujui oleh *United States Food and Drug Administration* (USFDA) sebagai ajuvan vaksin untuk manusia (Braun *et al.*, 2009). Komponen aluminium sangat ampuh digunakan sebagai ajuvan untuk vaksin tetanus dan difteri. Aluminium hidroksida memiliki kapasitas absorpsi yang tinggi dan memiliki sifat absorpsi yang baik untuk antigen –antigen pada pH yang netral (O'Hagan, 2000).