

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan respon inflamasi kronik terhadap deposisi kolesterol pada dinding pembuluh darah arteri. Penyakit kardiovaskuler, terutama penyakit jantung koroner, menempati peringkat pertama penyebab kematian di dunia dengan angka kematian sebesar 29,34% dari seluruh penyebab kematian (*American Heart Association*, 2010). Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang diperoleh dari hasil wawancara, pada tahun 2007 prevalensi aterosklerosis di Indonesia adalah sebesar 1,1% dan meningkat hampir dua kalinya pada tahun 2013 menjadi 2,1% (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Faktor risiko aterosklerosis yang paling umum adalah riwayat keluarga, hiperlipidemia, diabetes mellitus, merokok, dan hipertensi. pengembangan lesi dini ditandai dengan retensi lipid dengan aktivasi molekul adhesi endotel. Makrofag inflamasi memainkan peran penting di seluruh tahap perkembangan aterosklerosis; infiltrasi intima arteri oleh makrofag adalah salah satu perubahan patologis yang terjadi paling awal (Ladich, 2012). Diabetes Mellitus akan memberikan suatu dampak sistemik berupa hyperglycemia, Peningkatan *free fatty acid*, dan resistensi insulin. Hal - hal tersebut akan memicu terjadinya stress oksidatif, aktivasi, protein kinase C, maupun aktivasi *Receptor for Advanced Glycation End product (RAGE)*. Ketiga hal ini akan mengakibatkan perubahan di endotelium yang berupa terjadinya vasokonstriksi, inflammasi, dan juga trombosis yang akan mempercepat suatu proses aterogenesis (Beckman, 2002).

Oksidasi terhadap kolesterol jenis *low density lipoprotein* (LDL) memegang peranan penting dalam proses pembentukan plak aterosklerosis. Oksidasi LDL tersebut menyebabkan terbentuknya *reactive aldehydes*, terutama *malondialdehyde* (MDA) yang akan berikatan dengan *lysine residue* dari apolipoprotein B pada LDL sehingga LDL tidak dikenali lagi oleh tubuh dan dianggap sebagai benda asing. MDA pada LDL yang telah teroksidasi (OxLDL) kemudian akan berikatan dengan reseptor CD36 pada makrofag sehingga mengalami fagositosis dan di bawa oleh makrofag menuju subendotel pembuluh darah yang selanjutnya akan menjadi sel foam. Sel foam yang teraktivasi akan menyebabkan sekresi sitokin proinflamasi, sekresi faktor pertumbuhan, dan menginduksi kematian sel. Selanjutnya plak aterosklerosis akan terus berkembang menjadi lesi yang semakin progresif karena proses inflamasi dan menimbulkan berbagai macam komplikasi terutama penyakit jantung koroner yang dapat berujung pada kematian (Hansson, 2005).

Diabetes Mellitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi karena resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Kahl and Roden, 2012).. Diperkirakan 250 juta orang di dunia menderita diabetes, angka ini terus bertambah di negara berkembang, terbukti dengan Indonesia saat ini menduduki urutan keempat setelah Amerika Serikat, China, dan India (WHO, 2012). Di Amerika Serikat, diabetes tercatat sebagai penyebab utama kematian ketujuh di tahun 2007, perkiraan baru-baru ini menunjukkan bahwa diabetes adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia kelima dan bertanggung jawab atas hampir 4 juta kematian pada tahun 2010 (6,8% dari kematian dikaitkan dengan

diabetes di seluruh dunia) (Longo, et.al. 2012). Saat ini Indonesia dengan jumlah penduduk terbesar telah masuk dalam 5 besar negara dengan penderita DM terbanyak dan menempati urutan keempat dunia (WHO,2012).

Oxidized LDL (oxLDL) dapat terbentuk oleh berbagai sebab, salah satunya adalah melalui glikasi non enzimatik. Proses glikasi dapat terjadi pada Apo B maupun fosfolipid kolesterol LDL. *Advanced glycosylation end products* (AGEs) yang terbentuk akibat stres oksidatif dan hiperglikemia dapat mengoksidasi kolesterol LDL. Kolesterol LDL yang terglykasi akan berikatan dengan reseptor scavenger makrofag menyebabkan terbentuknya sel busa (*foam cell*) yang mendasari terbentuknya lesi aterosklerotik (Faulin, 2009). *Oxidized* LDL terlibat dalam perkembangan lesi aterosklerotik tahap dini melalui pembentukan sel busa. Sel busa merupakan lesi aterosklerotik yang mengandung sejumlah *droplet* lipid berbentuk busa pada sitoplasmanya. Makrofag mengekspresikan reseptor terhadap oxLDL yang dapat mengikat oxLDL (Itabe, 2003).

Ada banyak metode yang dilakukan sebagai langkah terapi kuratif terhadap Diabetes Mellitus type 2. Salah satunya adalah melalui penghambatan terhadap *Lipoprotein-associated Phospholipase A2* (Lp-PLA2). Lp-PLA2 sangat spesifik terhadap peradangan pembuluh darah dan memiliki peran penyebab dalam peradangan plak aterosklerosis. Lp-PLA2 termasuk dalam kelompok enzim intraseluler yang mensekresikan *phospholipase* untuk menghidrolisis ikatan ester *sn-2 phospholipid* pada membran sel dan lipoprotein. Enzim Lp-PLA2 dibentuk oleh makrofag dan sel busa di plak aterosklerosis, dan berhubungan terutama dengan partikel LDL dalam darah. Lp-PLA2 yang terikat pada LDL adalah satu-satunya enzim yang

bertanggung jawab dalam proses hidrolisis dari phospholipid teroksidasi (oxPL) pada partikel LDL. Plak aterosklerotik stabil mengandung beberapa sel inflamasi dan sejumlah kecil Lp-PLA2. Temuan baru menunjukkan bahwa Lp-PLA2 bisa menjadi faktor risiko yang penting dalam pembentukan plak aterosklerosis dan juga dalam proses rupturnya. Penghambatan pada Lp-PLA2 dikaitkan dengan penurunan sitokin (Sertić, 2010). Salah satu jenis obat yang bekerja melalui penghambatan selektif terhadap *Lipoprotein-associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2)* adalah darapladib (Mohler, 2008). Darapladib merupakan obat yang memiliki sifat menghambat enzim Lp-PLA2.

Tikus *Sprague-dawley* (SD) merupakan tikus yang memiliki sifat yang jinak sehingga lebih mudah saat akan diberikan perlakuan. Tikus SD tumbuh lebih perlahan dibandingkan tikus jenis wistar (Mary, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Levin et al pada 1983 menunjukkan bahwa obesitas yang diinduksi oleh diet terjadi pada 50-60% tikus sprague-dawley jantan yang diberi diet yang relatif tinggi kalori selama 90 hari. Sehingga tikus ini lebih mudah mengalami kondisi penyakit metabolik.

Penelitian tentang mekanisme penghambatan darapladib terhadap kejadian aterosklerosis sudah dilakukan. Namun penelitian tentang efek dari pemberian darapladib terhadap kejadian aterosklerosis dengan faktor risiko Diabetes Mellitus tipe 2 belum pernah dilakukan. Peneliti ingin mengetahui efek dari pemberian darapladib terhadap perubahan kadar Ox-LDL pada model in vivo Diabetes Mellitus type 2.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah :

Bagaimanakah efek dari pemberian darapladib terhadap penurunan kadar Ox-LDL pada tikus *Sprague-Dawley* model Diabetes Mellitus type 2 ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah :

Mengetahui efek dari pemberian darapladib terhadap perubahan kadar Ox-LDL pada tikus *Sprague-Dawley* model Diabetes Mellitus type 2

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1.3.2.1 Mengukur kadar Ox-LDL dari *sprague dawley* yang diberi diet standar.

1.3.2.2 Mengukur kadar Ox-LDL dari *sprague dawley* model Diabetes Mellitus type 2 yang diberi pakan High Fat Diet (HFD).

1.3.2.3 Mengukur kadar Ox-LDL dari *sprague dawley* model Diabetes Mellitus type 2 yang diinduksi darapladib dan diberi pakan High Fat Diet (HFD).

1.3.2.4 Menganalisa perbedaan kadar Ox-LDL dari setiap kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat teoritis

Manfaat teoritis dari penelitian ini adalah :

Mengembangkan konsep tentang patomekanisme aterosklerosis dengan faktor resiko Diabetes Mellitus type 2 yang berhubungan dengan Ox-LDL dan *Lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA2).

1.4.2 Manfaat praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah :

Mengembangkan tatalaksana serta diagnosis aterosklerosis dengan faktor resiko Diabetes mellitus type 2 melalui hubungannya dengan Ox-LDL dan *Lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA2).

