

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan inflamasi kronis pada pembuluh darah yang menyebabkan faktor resiko utama penyakit kardiovaskuler. Penyakit kardiovaskuler berkaitan dengan jantung koroner, *cerebrovaskuler*, *peripheral artery disease* (PAD), rheumatik jantung, jantung kongenital, embolisme pulmonari dan thrombosis pembuluh vena (Mendis, *et al.*, 2011). Menurut *World Health Organization* (WHO, 2015) dinyatakan bahwa pada tahun 2012 penyebab kematian penyakit kardiovaskuler disebabkan oleh penyakit jantung koroner sekitar 7,4 juta, dan 6,7 juta akibat stoke. Sedangkan menurut diagnosis dokter di Indonesia, pada tahun 2013 prevalensi penyakit jantung koroner sekitar 1,5% dan stroke 57,9% dari total penderita kardiovaskuler (RISKESDAS, 2013). Hal ini membuktikan bahwa kematian akibat adanya aterosklerosis menimbulkan penyakit kardiovaskuler sangat tinggi.

Aterosklerosis terjadi akibat deposisi lipoprotein berupa plak, sehingga menimbulkan pengerasan, penebalan dinding arteri, dan elastisitasnya menurun. Berdasarkan *American Heart Association* (AHA, 2015) plak aterosklerosis menyebabkan aliran darah dan suplai oksigen menjadi menurun, jika tersumbat di jantung maka akan terjadi penyakit jantung koroner, sedangkan di aliran darah ke otak akan terjadi stroke. Aterosklerosis merupakan penyakit multifaktorial

yang digolongkan menjadi 2 faktor penyebab yaitu minor dan mayor, faktor minor terdiri dari stress, diet nutrisi, alkohol, sedangkan faktor mayor dipengaruhi oleh dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi, merokok, umur, dan genetik.

Dislipidemia merupakan faktor resiko utama terjadinya penyakit kardiovaskuler (Nelson, 2013). Menurut data dari PERKI 2013, menyatakan bahwa pada tahun 2007 penderita dislipidemia di Indonesia dengan kadar kolesterol total >200mg/dL sejumlah 39,8%. Dislipidemia merupakan kenaikan kadar LDL, kolesterol total, kadar trigliserida serta menurunnya kadar HDL (Jellinger, *et al.*, 2012). Kenaikan kadar LDL merupakan faktor utama terjadinya aterosklerosis (Tomkin dan Owens, 2012). Disfungsi endotel terjadi akibat produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) meningkat, menyebabkan sejumlah protein sebagai target sinyal transduksi salah satunya adalah *Nuclear Factor Kappa Beta* (NFkB). NFkB berperan dalam proses aterosklerosis dalam proses inflamasi, sistem imun, proliferasi, apoptosis sel (Bonizzi, 2004). Pada keadaan ROS meningkat juga mengakibatkan LDL akan teroksidasi menjadi OxLDL (Pirillo, *et al.*, 2013). Proses inflamasi oleh NFkB akan meningkatkan rekrutmen dan aktivasi sel inflamasi pada dinding pembuluh darah dengan mengundang sitokin proinflamasi (*Interleukin-6* (IL-6), *Tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α) dan meningkatnya molekul adhesi seperti *Vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), dll. Kemudian monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan berikatan dengan OxLDL menjadi sel busa (Itabe, *et al.*, 2011), dan terjadi migrasi otot polos yang merangsang pembentukan plak aterosklerosis. Monosit, makrofag, limfosit T, dan sel mast akan mensekresikan *Lipoprotein associated phospholipase A₂* (Lp-PLA₂) yang akan berikatan dengan LDL teroksidasi menyebabkan reseptor Lp-PLA₂ menjadi

aktif dan akan menghidrolisis *Oxidized Phosphatidylcholine* (OxPC) menghasilkan senyawa bioaktif yaitu *Lysophosphatidylcholine* (Lyso-PC) dan *Oxidized Non-esterified Fatty Acids* (Ox-NEFA) yang merangsang progresifitas inflamasi dalam perkembangan plak (Koenig, *et al.*, 2006). Lp-PLA₂ dikenal sebagai marker penanda awal terjadinya perkembangan plak aterosklerosis, dan berpotensi sebagai target terapi (Karakas dan Koenig, 2010).

Lp-PLA₂ merupakan enzim independen Ca²⁺, dengan plasma yang beredar dalam bentuk aktif 45-kDa protein. Nama lain dari Lp-PLA₂ yaitu PAF-AH (*Platelet Activating Factor Asetilhydrolase*) sebagai enzim proses aterosklerosis yang banyak berikatan pada apoB dari LDL (Detopoulou, *et al.*, 2009). Lp-PLA₂ terikat LDL sekitar 80%, sedangkan sisanya terikat VLDL dan HDL (Iribaren, 2006). Enzim ini akan mengaktivasi LysoPC untuk memicu proses kemoatraktan, sehingga monosit bermigrasi dari sirkulasi ke subendotel, berubah menjadi makrofag dan mengakibatkan perkembangan plak aterosklerosis (Ley, *et al.*, 2011). Pada proses inflamasi terjadi hipoksia sel, lalu seiring dengan perkembangan plak menyebabkan hipoksia jaringan dengan ditandai adanya *Diffuse Intimal Thickening* (DIT) yang menyebabkan lapisan intima *Internal Elastic Lamina* (IEL), akibat proliferasi sel dan produksi matrik yang sangat meningkat. Akibatnya sel bagian intima *External Elastic Lamina* (EEL) dan lapisan media dalam jaringan mengalami hipoksia akibat jarak difusi meningkat (Subbotin, 2012). Hal ini terjadi akibat aktivasi HIF-1 α ditekan, menyebabkan HIF-1 α terakumulasi di dalam nucleus menghasilkan transkripsional sitokin seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Kemudian VEGF berperan dalam menstimulasi angiogenesis vasa vasorum guna memberikan suplai nutrisi akibat hipoksia jaringan terhadap plak aterosklerosis.

Proses angiogenesis vasa vasorum menginfiltrasi ke luar lapisan media dan intima EEL yang bertujuan memberikan nutrisi dan suplai oksigen sehingga mencegah kematian seluler. Namun, angiogenesis akan berkontribusi dalam perkembangan plak, stabilisasi lesi awal, dan terjadi infiltrasi sel inflamatori dalam memproduksi sitokin pro-angiogenik. Hal ini menyebabkan proliferasi *microvessel neointima* yang tidak terkontrol, *immature*, tidak teratur, rapuh sehingga neovaskularisasi vasa vasorum mengalami *hemorrhage intraplaque* dan terjadi peningkatan sel-sel proinflamasi di intima (Zhonghua, 2014). Vasa vasorum juga berhubungan dengan kematian pasien sindrom koroner akut akibat perdarahan plak aterosklerosis (Ritman dan Lerman, 2007). Oleh sebab itu peningkatan jumlah vasa vasorum menunjukkan hipoksia jaringan, dan progrevitas plak meningkat.

Penanganan aterosklerosis sangat dibutuhkan agar tidak terjadi komplikasi kardiovaskuler yang semakin memburuk. Upaya yang harus segera dilakukan secara dini yaitu dengan mengenali marker aterosklerosis. Penghambatan dengan mengenali Lp-PLA₂ akan mengurangi sekresi monosit-makrofag, limfosit dan mast sel, sehingga dapat meminimalisir proses aterosklerosis yaitu dengan pemberian Darapladib (Karakas dan Koenig, 2010).

Darapladib merupakan selektif inhibitor enzim Lp-PLA₂ yang digunakan untuk mencegah produksi Lp-PLA₂ sehingga dapat mengurangi penimbunan plak (Serruys, *et al.*, 2008). Pemberian Darapladib dapat menurunkan resiko terjadinya komplikasi kardiovaskuler, sehingga prevalensi kematian akibat aterosklerosis semakin berkurang. Dengan menghambat aktivasi enzim Lp-PLA₂ progresifitas plak atherogenetik menjadi berkurang (Heriansyah, *et al.*, 2015). Darapladib juga dapat menghambat volume *necrotic core* plak koroner

(Rosenson dan Stafforini, 2009). Hal ini membuktikan bahwa Darapladib sebagai inhibitor Lp-PLA₂ yang dapat menurunkan komplikasi penyakit kardiovaskuler. Hal inilah yang menyebabkan banyaknya penelitian ingin mengetahui lebih lanjut mengenai manfaat Darapladib dalam bidang kesehatan. Pemberian Darapladib diharapkan mampu menurunkan proses neovaskularisasi angiogenesis vasa vasorum, sehingga mampu mengurangi terjadinya perkembangan plak aterosklerosis. Pada penelitian ini penulis ingin membuktikan pengaruh pemberian Darapladib dalam menghambat enzim Lp-PLA₂ terhadap jumlah vasa vasorum aorta tikus *Sprague-Dawley*

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian Darapladib sebagai inhibitor Lp-PLA₂ dapat berpengaruh terhadap penurunan jumlah vasa vasorum aorta tikus *Sprague-Dawley* model aterosklerosis dengan diet dislipidemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian Darapladib sebagai inhibitor Lp-PLA₂ terhadap penurunan jumlah vasa vasorum pada aorta tikus *Sprague-Dawley* model aterosklerosis dengan diet dislipidemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung jumlah vasa vasorum pada aorta tikus *Sprague-Dawley* dengan diet normal.
2. Menghitung jumlah vasa vasorum pada aorta tikus *Sprague-Dawley* dengan diet dislipidemia.
3. Menghitung jumlah vasa vasorum pada aorta tikus *Sprague-Dawley* dengan diet dislipidemia yang diberi darapladib.
4. Menganalisis perbedaan jumlah vasa vasorum pada masing-masing kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai dasar teori dalam menambah khasanah ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan tentang kegunaan Darapladib sebagai inhibitor Lp-PLA₂.

1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk memberikan informasi kepada kalangan perindustrian obat tentang kegunaan Darapladib sebagai inhibitor Lp-PLA₂ sebagai salah satu pencegahan awal terjadinya aterosklerosis.