

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pola makan modern yang banyak mengandung kolesterol, disertai intensitas makan yang tinggi, stres yang menekan sepanjang hari, obesitas dan merokok serta aktivitas yang kurang membuat kadar kolesterol darah sangat sulit dikendalikan dan dapat menimbulkan hiperlipidemia. Hiperlipidemia merupakan suatu keadaan patologis akibat kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan fraksi lipid di dalam darah. Hiperlipidemia dikenal juga dengan dislipoproteinemia atau gangguan pada lipoprotein karena lipid berikatan dengan protein sebagai mekanisme transport dalam darah. (Adam, 2009; Price, 2006; Stone N.J, 2013).

Lipoprotein yang memiliki kadar kolesterol tertinggi adalah *Low Density Lipoprotein* (LDL). Seiring bertambahnya usia, dengan pola makan yang tidak sehat dan tinggi kolesterol secara terus menerus seperti pada lemak hewani dan kuning telur, akan menyebabkan kadar LDL melebihi batas normal di dalam darah (*Hiper Low Density Lipoproteinemia*). Peningkatan kadar LDL sebagai penanda hiperlipidemia ini merupakan indikator terbaik untuk risiko terjadinya aterosklerosis. Semakin tinggi kadar LDL (*Hiper Low Density Lipoproteinemia*) maka akan semakin tinggi risiko terjadinya aterosklerosis (Daugherty, et al, 2005; Legein, B, 2013; Pradono, 2004).

Berdasarkan data epidemiologi, hiperlipidemia merupakan faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis ini. Semakin tinggi prevalensi hiperlipidemia, maka akan semakin meningkat insidensi aterosklerosis yang berdampak terhadap kematian (Nindrea, 2015).

Di Amerika Serikat, aterosklerosis merupakan penyebab kematian yang utama (Siregar J, 2010) meskipun prevalensi aterosklerosis sudah mengalami penurunan 33% karena perubahan

pola makan, tingkat kesadaran dan kemajuan teknologi kedokteran dan pengobatan. Di beberapa negara berkembang seperti Afrika, India dan Asia Tenggara justru memperlihatkan peningkatan mortalitas dan morbiditas penyakit jantung akibat aterosklerosis ini (Robbins, 2015; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2007). Peningkatan kejadian aterosklerosis di Asia Tenggara didominasi oleh hiperlipidemia sebagai faktor risiko utama aterosklerosis (Nindrea, 2015).

Indonesia juga mengalami transisi epidemiologi yang sama sejak satu dekade terakhir. Penyebab kematian terbanyak dari penyakit infeksi bergeser ke penyakit degeneratif akibat perubahan gaya hidup yang meniru masyarakat barat serta pola makan yang tidak sehat dan tinggi kolesterol (Robbins, 2015). Di Indonesia dalam satu tahun terdapat 500.000 kasus baru dan 125.000 meninggal dunia akibat aterosklerosis (Wijaya, 2011). Hiperlipidemia menjadi faktor utama penyebab aterosklerosis ini. Prevalensi hiperlipidemia di Indonesia meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2008 tercatat sebesar 35,1%. Kemudian pada tahun 2013 meningkat menjadi 35,9% (WHO, 2013).

Di kota Padang, terkait dengan pola makan masyarakat minang yang tinggi lemak dan kolesterol, semakin memberikan peluang untuk kejadian hiperlipidemia yang berujung pada aterosklerosis. Penelitian pada 4 kota di Indonesia (Jakarta, Bandung, Yogyakarta dan Padang) didapatkan keadaan hiperlipidemia berat pada usia diatas 55 tahun paling banyak di kota Padang >56% dan > 45 % disertai obesitas (Kamsu,S,dkk, 2007).

Dari data-data epidemiologi diatas diperlihatkan tingkat kejadian penyakit jantung akibat aterosklerosis dengan faktor risiko hiperlipidemia akan terus meningkat apabila tidak diimbangi dengan gaya hidup dan pola makan yang sehat. Penyakit ini akan terus mengancam dan menjadi penyebab utama kematian di dunia (*World Health Organization*, 2013).

Keadaan hiperlipidemia dapat memicu kerusakan pada endotel dan menyebabkan LDL mudah menembus sub endotel dan mengalami oksidasi. Endotel akan mengekspresikan molekul adhesi sehingga monosit dan limfosit bermigrasi menembus endotel ke dalam tunika intima. Monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan memakan LDL yang teroksidasi (ox-LDL) sehingga membentuk *Foam cells* dan mensekresikan sitokin-sitokin proinflamasi yang akan meningkatkan terjadinya aterosklerosis. Sedangkan sel T dari limfosit akan berdiferensiasi menjadi sitokin proinflamasi. Sel-sel seperti makrofag, *Nature Killer* (sel NK), *Smooth Muscle Cells* (SMC) dan sel imun lainnya juga merangsang sitokin proinflamasi lain sehingga mempercepat terbentuknya aterosklerosis (Robbins, 2015).

Selama ini diketahui sitokin proinflamasi yang berperan dalam aterogenesis adalah IL-1 dan TNF- α . Tetapi setelah teridentifikasinya sitokin *Interleukin 17* (IL-17) ternyata memiliki kaitan erat dalam patogenesis aterosklerosis. dan mengubah paradigma Th1/Th2 (Gistera, 2013).

Terekspresinya sitokin IL-17 ini dipengaruhi oleh sel-sel T regulator (Treg) yang sangat penting untuk mempertahankan homeostasis dari subset sel yang terlibat dalam imunitas adaptif dengan cara melepaskan sitokin anti-inflamasi, *Interleukin 10* (IL-10) dan *Transforming Growth Factor β* (TGF- β). (Dong, 2008).

Transforming Growth Factor β (TGF- β) merupakan suatu protein *growth factor* yang diduga terlibat dalam kejadian penyakit kardiovaskular. Namun perannya juga masih menjadi perdebatan. Kontribusi TGF- β pada perkembangan lesi aterosklerosis ini sangatlah kompleks. Karena TGF- β dihasilkan oleh berbagai sel yang berbeda dan mampu menempel pada beberapa reseptor (Grainger, 2007).

Berbagai penelitian mengenai diet tinggi kolesterol TGF- β dan IL-17 jaringan pada aterosklerosis telah diteliti. Dengan pemberian diet tinggi kolesterol selama 16 minggu telah

terbentuk plak aterosklerosis yang ditandai peningkatan kadar IL-17 di jaringan (Gao *et al*, 2010 ; Zhao, 2014) dan pemutusan sinyal TGF- β dari sel T pada tikus hiperkolesterolemia ternyata mempercepat kejadian aterosklerosis (Robertson, 2003). Hasil penelitian Jeon, *et al* (2015) menyatakan bahwa pemberian diet lemak kambing didalam diet aterogenik selama 4 minggu akan mulai meningkatkan kadar interleukin 17 jaringan dan mengalami puncaknya pada minggu ke 16. Sedangkan penelitian pada manusia didapatkan bahwa sel-sel Th17 dan kadar IL-17 mengalami peningkatan pada pasien dengan angina tidak stabil dan infark miokard akut (Cheng X, *et al*, 2008).

Walaupun telah ada beberapa penelitian mengenai keterkaitan TGF- β dan IL-17 pada aterosklerosis yang diinduksi diet tinggi lemak baik pada hewan coba ataupun langsung kepada manusia yang terindikasi aterosklerosis ataupun penyakit jantung lainnya namun penelitian mengenai IL-17 pada kondisi *hiper-Low Density Lipoproteinemia* sebagai penanda hiperlipidemia sebelum terjadinya aterosklerosis masih jarang diteliti, begitu juga keterkaitannya dengan TGF- β sebagai imunoregulator, sehingga deteksi dini terjadinya aterosklerosis masih sulit diketahui (Taleb, 2009).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar *Low Density Lipoprotein* terhadap kadar TGF- β dan IL-17 pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) strain *Wistar*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Apakah terdapat pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar LDL serum tikus ?

2. Apakah terdapat pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar sitokin TGF- β tikus ?
3. Apakah terdapat pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar sitokin *Interleukin 17* tikus ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar *Low Density Lipoprotein*, kadar TGF- β dan IL-17 pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) strain Wistar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar LDL serum tikus
2. Mengetahui pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar TGF β serum tikus
3. Mengetahui pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar IL-17 serum tikus

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi akademis

1. Mengetahui Peran TGF- β pada hiperlipidemia akibat *hiper Low Density Lipoproteinemia*
2. Mengetahui peran *Interleukin 17* pada hiperlipidemia akibat *hiper Low Density Lipoproteinemia*

3. Sebagai prediktor dini timbulnya aterosklerosis dan target terapi untuk pencegahan aterosklerosis

1.4.2 Manfaat bagi masyarakat

1. Memberikan informasi bagi masyarakat bahwa mengonsumsi makanan tinggi kolesterol dapat menyebabkan *hiper-Low Density Liporoteinemia* yang berdampak terhadap aterosklerosis.
2. Memberikan informasi kepada masyarakat bahwa pola makan yang tidak sehat dan tinggi kolesterol akan menurunkan imunitas tubuh dan berdampak terhadap penyakit seperti aterosklerosis.

