

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular (CVDs) adalah jenis penyakit tidak menular yang menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia. Prevalensi penyakit ini mengalami peningkatan terutama di negara-negara berkembang dan mengakibatkan berbagai hambatan aktivitas fisik di negara-negara Eropa.¹ Berdasarkan laporan dari *World Health Organization* tahun 2019, penyakit kardiovaskular menyebabkan 17,9 juta orang meninggal dunia dan mewakili 32% dari seluruh penyebab kematian secara global.² Pada tahun 2018, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan bahwa prevalensi dari penyakit kardiovaskular di Indonesia terus mengalami peningkatan setiap tahunnya, dimana terdapat 2.784.064 jiwa atau berkisar 15 dari 1000 orang di Indonesia mengidap penyakit kardiovaskular.³ Adapun Faktor risiko yang berperan penting dari penyakit kardiovaskular yaitu kurangnya aktivitas fisik, penggunaan tembakau, alkohol, serta pola makan yang tidak sehat.²

Salah satu penyebab yang mendasari terjadinya penyakit kardiovaskular yaitu aterosklerosis. Aterosklerosis terjadi karena adanya inflamasi yang bersifat progresif dengan berbagai perubahan pada lumen arteri berupa terjadinya inflamasi vaskular, adanya disfungsi endotel, terdapat debris-debris seluler disertai adanya penumpukan plak di intima yang menyebabkan terjadinya penebalan dan berkurangnya elastisitas pada lumen arteri.⁴ Aterosklerosis sering mengenai arteri yang mempunyai ukuran sedang hingga ukuran besar serta dapat juga terjadi pada arteri yang memiliki banyak percabangan dan melengkung tajam sehingga menyebabkan terjadinya gangguan aliran darah.^{5,6}

Pada daerah arteri yang memiliki banyak percabangan dan kelengkungan tajam akan menyebabkan kecepatan aliran darah menjadi berkurang dan sering terjadi turbulensi sehingga memicu aktivasi endotel dengan fenotipe proinflamasi, peningkatan stress oksidatif, serta memicu kerusakan berbagai sel.⁶ Ada beberapa arteri yang sering menjadi tempat predileksi terjadinya aterosklerosis yaitu arteri koroner, aorta, serta arteri serebral.⁷

Proses terjadinya aterosklerosis sudah dimulai sejak di dalam kandungan dengan mekanisme sangat kompleks dan membutuhkan waktu yang lama serta bersifat progresif. Ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis sendiri yang dibagi menjadi beberapa faktor risiko yaitu faktor risiko yang dapat tidak dapat diubah seperti usia seseorang, jenis kelamin, kelainan genetik, anggota keluarga yang pernah terkena serta faktor risiko yang dapat diubah, seperti mengkonsumsi rokok, hipertensi, diabetes melitus, dan peningkatan kadar CRP. Namun, ada juga faktor risiko minor yang berpotensi meningkatkan kejadian aterosklerosis seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, pasca menopause yang disebabkan karena adanya defisiensi estrogen, stress mekanik, infeksi bakteri, serta konsumsi makanan yang tinggi lemak.⁶

Seiring berjalannya waktu dan beberapa faktor risiko yang terlibat, maka proses terjadinya aterosklerosis akan semakin berkembang dan menimbulkan beberapa penyakit kardiovaskular seperti stroke, penyakit arteri ginjal, penyakit oklusi tungkai bawah, penyakit arteri perifer, penyakit jantung koroner, serta infark pada jantung.⁸ Perkembangan aterosklerosis pertama kali dipicu oleh adanya LDL yang terakumulasi di dalam arteri. Adanya berbagai tekanan oksidatif menyebabkan LDL tersebut akan teroksidasi oleh ROS dan beberapa faktor lain yaitu enzim lipoksigenase dan fosfolipase A2. Dalam kondisi tersebut, LDL akan teroksidasi menjadi Ox-LDL yang bersifat lebih aterogenik sehingga dapat dikenali oleh sistem imun bawaan seluler dan humoral yang dapat menyebabkan makrofag teraktivasi dan memfagosit Ox-LDL melalui *scavenger receptor*.⁵

Pada pembuluh darah yang menjadi tempat predileksi aterosklerosis yaitu aorta dan arteri koronaria, dimana endotel pada pembuluh darah tersebut dapat mengalami kebocoran sehingga molekul-molekul plasma dan beberapa partikel lipoprotein akan mengalami ekstravasasi ke ruang subendotelial. Hal tersebut mengakibatkan Ox-LDL tertahan sehingga akan mengalami perubahan dan bersifat menjadi sitotoksik, proaterogenik, dan menghasilkan respon inflamasi yang kuat. Adanya peristiwa tersebut akan menyebabkan terjadinya aktivasi endotel sehingga mengeluarkan sitokin dan sel-sel adhesi, yaitu ICAM-1, P-selectin, VCAM-1, E-selectin serta menangkap makrofag dan sel T. Makrofag tersebut akan melakukan

fagositosis terhadap Ox-LDL sehingga menyebabkan terbentuk *foam cells* yang dapat menimbulkan inflamasi yang bersifat kronis.⁹

Sampai saat ini, VSMCs memainkan peran penting pada semua tahap aterosklerosis dimana 30% lesi aterosklerotik setidaknya diturunkan dari VSMCs. VSMCs memiliki plastisitas yang tinggi sebagai respons terhadap cedera vaskular serta didorong oleh adanya rangsangan biologis dari sel residen atau nonresiden di dinding pembuluh darah serta sangat terkait dengan lingkungan molekular proinflamasi. VSMCs dapat menghasilkan fenotipe yang kurang berdiferensiasi dan kemudian berdiferensiasi menjadi fenotip mirip makrofag yang memainkan peran penting dalam homeostasis dan eferositosis jaringan vaskular. VSMCs seperti makrofag tersebut akan bertindak sebagai fagosit nonprofessional dan dapat menyebabkan keadaan inflamasi kronis yang progresif dilokasi dinding pembuluh darah.

Proses fagositosis nonprofessional tersebut juga dikaitkan dengan laju percepatan nekrosis dan peningkatan apoptosis. Apoptosis pada VSMCs akan menghasilkan secretome yang kaya akan sitokin, termasuk IL-6, *chemokine monosit chemotactic protein-1* dan sitokin ICAM-1 yang bersifat sangat inflamasi. Proses inflamasi tersebut akan menyebabkan terjadinya migrasi pada VSMCs serta produksi kemokin yang kuat.¹⁰ Ada beberapa hal yang dapat menyebabkan terjadinya migrasi pada VSMCs yaitu perubahan fenotipe VSMCs, interaksi antara integrin dan ligannya, MMP yang dihasilkan oleh VSMCs, serta respon terhadap aktivasi dari bFGF dan PDGF yang dikeluarkan oleh makrofag sebagai respon terhadap cedera vaskular.¹¹

Salah satu faktor yang dapat menjadi penyebab peningkatan migrasi pada VSMCs melalui aktivasi sel inflamasi seperti makrofag dan monosit yaitu Lipopolisakarida (LPS).¹² Lipopolisakarida merupakan endotoksin yang banyak terdapat pada bakteri gram negatif dan akan dilepaskan saat mikroorganisme tersebut mengalami lisis. LPS tersebut akan berinteraksi dengan fosfolipid sel manusia yang akan mengganggu membran sel sehingga menjadi tidak stabil.¹³ Lipopolisakarida secara terus menerus akan bekerja dengan waktu yang cukup lama pada sel darah yang mengalami infeksi sehingga menyebabkan peradangan kronis serta dalam beberapa waktu dapat menyebar ke bagian tubuh lain dari fokus aslinya

yaitu saluran pernapasan, gastrointestinal, serta gingiva.¹² Selain itu, LPS secara in vitro maupun in vivo akan menyebabkan aktivasi sel endotel sehingga meningkatkan permeabilitas endotel yang akan memicu terjadinya migrasi pada lapisan intima. LPS juga akan berikatan dengan berbagai reseptor sehingga menyebabkan pembentukan ROS serta juga berperan dalam mengaktifkan *signaling* intraseluler termasuk NF- κ B yang akan menghasilkan mediator inflamasi.¹⁴

Sekitar 40 % onset baru dari aterosklerosis, dikaitkan dengan terjadinya infeksi kronis yang diakibatkan oleh bakteri gram negatif (GNB) sementara infeksi kronis yang disebabkan oleh virus tidak menyebabkan perkembangan dari aterosklerosis berdasarkan investigasi yang dilakukan selama 5 tahun. Studi lain juga mengungkapkan bahwa LPS dosis rendah dapat mengaktifkan VSMCs yang akan menyebabkan pelepasan berbagai mediator inflamasi (IL-1 β , TNF- α , IL-6, dan IL-2) dan peningkatan molekul adhesi (VCAM-1 dan ICAM-1).¹²

Salah satu mediator inflamasi yang dihasilkan oleh LPS yang dapat menyebabkan terjadinya migrasi pada VSMCs yaitu IL-1 β . IL-1 β merupakan bagian protein dari IL-1 yang menjadi prediktor kuat terjadinya inflamasi sehingga sangat terkait dengan proses inflamasi akut dan kronis dibandingkan dengan mediator inflamasi lainnya. IL-1 β akan mendorong terjadinya ekspresi gen dari beberapa mediator inflamasi dan molekul adhesi sehingga dapat menyebabkan degradasi ekstraseluler matriks. Proses tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas membran sehingga dapat memicu terjadinya migrasi yang dapat memperburuk dari progresivitas aterosklerosis.^{15,16} Berdasarkan penjelasan yang telah dijabarkan diatas, penulis berkeinginan untuk melakukan penelitian mengenai ekspresi IL-1 β yang diinduksi oleh LPS penanda migrasi *vascular smooth muscle cells* sebagai mekanisme terjadinya progresivitas aterosklerosis.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian LPS terhadap peningkatan ekspresi gen IL-1 β penanda migrasi pada *vascular smooth muscle cells* dari jaringan aorta sebagai mekanisme progresivitas aterosklerosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian LPS terhadap peningkatan ekspresi gen IL-1 β penanda migrasi pada *vascular smooth muscle cells* dari jaringan aorta sebagai mekanisme progresivitas aterosklerosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rata-rata ekspresi gen IL-1 β sebagai penanda migrasi VSMCs dari jaringan aorta pada kelompok kontrol tanpa diberikan LPS.
2. Mengetahui rata-rata ekspresi gen IL-1 β sebagai penanda migrasi VSMCs dari jaringan aorta pada kelompok perlakuan yang diberikan LPS.
3. Menganalisis perbedaan ekspresi gen IL-1 β sebagai penanda migrasi pada VSMCs dari jaringan aorta antara kelompok kontrol tanpa diberikan LPS dan kelompok perlakuan yang diberikan LPS.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Mengembangkan wawasan serta pengetahuan peneliti sebagai wujud penerapan keilmuan yang telah dipelajari sebelumnya serta diharapkan hasil penelitian ini menjadi sarana untuk menambah keilmuan mengenai peningkatan ekspresi gen IL-1 β diinduksi oleh LPS yang dapat meningkatkan migrasi pada VSMCs sebagai prediktor utama aterosklerosis.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Menambah bahan pustaka dan informasi tentang faktor yang berperan dalam terjadinya migrasi pada VSMCs yang berkontribusi terhadap progresivitas aterosklerosis melalui peningkatan ekspresi gen IL-1 β diinduksi oleh LPS sehingga penelitian ini dapat menjadi pedoman untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Memberikan kontribusi dasar untuk melakukan penelitian lanjutan mengenai pengaruh ekspresi gen IL-1 β yang diinduksi oleh LPS terhadap peningkatan migrasi pada VSMCs sebagai mekanisme progresivitas aterosklerosis sehingga dapat dilakukan pengembangan dari penelitian sebelumnya yang akan menghasilkan informasi yang lebih lengkap dan terbaru serta dapat dipublikasikan secara luas.

1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Menjadi referensi atau gagasan bagi penelitian sejenis yang berkaitan dengan pengaruh ekspresi gen IL-1 β diinduksi oleh LPS terhadap peningkatan migrasi pada VSMCs sebagai mekanisme progresivitas aterosklerosis.

