

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian paling umum secara global dan penyumbang beban penyakit global terbesar diantara penyakit tidak menular. Menurut *European Journal of Preventive Cardiology*, pada tahun 2019, terdapat sekitar 56,5 juta kematian di seluruh dunia, dimana penyakit kardiovaskular menyumbang sebanyak 32,9% (18,6 juta kematian).¹ Berdasarkan laporan nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, terdapat 1,5% atau sekitar 1.017.290 penduduk yang didiagnosis dengan penyakit jantung. Provinsi Sumatera Barat menduduki posisi 10 besar dengan persentase 1,6% atau sekitar 20.663 penduduk.² *Low-density lipoprotein* (LDL) merupakan sebuah molekul yang dapat menggambarkan perkembangan lesi aterosklerosis karena sifatnya yang membawa kolesterol melalui darah.³ Dari angka penduduk Indonesia dengan diagnosis penyakit jantung, pasien yang memiliki kadar LDL tinggi dan sangat tinggi adalah sekitar 9% dan 3,4% secara berurutan.² Beberapa faktor risiko yang berperan terhadap perkembangan aterosklerosis adalah diabetes melitus, merokok, dislipidemia, dan hipertensi.³

Patofisiologi aterosklerosis bersifat kompleks dan tidak hanya melibatkan infiltrasi lipid ke dalam intima.⁴ Keadaan patologis ini ditandai dengan adanya akumulasi lipid pada pembuluh darah disertai dengan proliferasi dan migrasi *vascular smooth muscle cells* (VSMCs) serta sintesis matriks ekstraseluler yang pada akhirnya berkontribusi dalam progresivitas plak. Proses inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan lesi aterosklerosis sehingga dinyatakan sebagai penyakit inflamasi kronis.⁵ Teori yang mengungkapkan bahwa aterosklerosis tergolong penyakit inflamatorik pertama kali dikemukakan oleh Russell Ross pada tahun 1999, berdasarkan penemuan monosit yang bersirkulasi pada *fatty streak*.⁶ Aterosklerosis dimulai dengan adanya perubahan disfungsional pada endotel, yang dapat menyebabkan aktivasi endotel dan trombosit, adhesi monosit pada endotel yang teraktivasi, dan diferensiasi sel tersebut menjadi makrofag proinflamasi. Sel tersebut mengabsorpsi LDL yang teroksidasi (oxLDL) dan berubah menjadi sel busa, sehingga meningkatkan respons inflamasi.⁷

Inflamasi pada lapisan intima mengakibatkan migrasi dan proliferasi VSMCs ke dalam lapisan tersebut.⁸ Proses ini melibatkan beberapa sel dan sitokin, termasuk makrofag, limfosit (sel T dan B), sel dendritik, sel endotelial, VSMCs, beberapa interleukin (IL), molekul adhesi, dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α).⁵

Selama beberapa dekade terakhir, semakin banyak penelitian yang membuktikan bahwa aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis. Komponen bakteri patogen, terutama lipopolisakarida (LPS), merupakan salah satu komponen penting dalam stimulasi respons inflamasi pada aterosklerosis. Lipopolisakarida, yang juga dikenal sebagai lipoglikan atau endotoksin, merupakan polisakarida yang terdapat pada membran luar bakteri gram negatif. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, LPS dari bakteri menjadi salah satu faktor penyebab reaksi inflamasi pada aterosklerosis yang bekerja dengan mengaktifkan sel-sel yang berperan dalam proses inflamasi, seperti makrofag dan monosit.⁸ Hal ini penting dalam memahami mekanisme yang mendasari dampak patogenik aterosklerosis yang disebabkan oleh LPS. Beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa LPS dapat merangsang ekspresi sitokin pada monosit dan makrofag, termasuk *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, dan *monocyte chemoattractant protein* (MCP-1).⁹ Molekul ini juga terbukti dapat memicu aterosklerosis pada tikus dan mempercepat perkembangan lesi aterosklerosis pada kelinci dengan kolesterol tinggi. Dalam percobaan eksperimental, LPS memicu reaksi inflamasi pada sel endotel pembuluh darah manusia.¹⁰ Selain itu, LPS telah dilaporkan untuk dapat meningkatkan produksi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan mendorong proliferasi VSMCs.⁹

Pencarian faktor determinan genetik aterosklerosis telah berlangsung selama beberapa dekade. Saat ini, penelitian di bidang ini diarahkan untuk mengidentifikasi gen-gen potensial yang terlibat dalam jalur aterogenik dan melakukan studi eksperimental untuk menilai keterlibatan mereka dalam patogenesis aterosklerosis.¹¹ Gen *signal peptide, CUB (Complement proteins C1r/C1s, Uegf, and BMP1) and epidermal growth factor-like (EGF)-like domain containing protein 1* (SCUBE1) terletak pada kromosom 22q13¹² dan merupakan bentuk isoform pertama dari protein SCUBE. Molekul ini merupakan protein yang terdiri dari urutan peptida sinyal N-terminal, sembilan repetisi sekuensial yang

menyerupai EGF, daerah *spacer*, tiga motif pengulangan yang kaya akan sistein, dan satu domain CUB.¹³⁻¹⁷ Sekuensial yang berupa EGF serta sistein yang ada pada SCUBE1 ini juga ditemukan dalam berbagai faktor pertumbuhan, reseptor transmembrane, molekul adhesi, *signaling proteins*, dan komponen-komponen *extracellular matrix* (ECM). Sedangkan untuk domain CUB, yang terdiri dari tiga protein, memiliki peran dalam interaksi antar protein, dan telah ditemukan dalam sekumpulan protein yang terlibat dalam proses perkembangan seperti embriogenesis atau organogenesis.¹⁸

Bone morphogenetic protein (BMP) merupakan anggota superfamily *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang memiliki sifat anti-inflamasi pada berbagai jenis sel, termasuk pada sel endotel, makrofag, sel-T, fibroblas, dan VSMCs. Protein ini memiliki peran yang signifikan dalam embriogenesis, morfogenesis tulang, *remodelling* pembuluh darah dan perkembangan berbagai organ. Dengan adanya kemajuan penelitian, BMP telah ditemukan memiliki hubungan yang erat dengan penyakit kardiovaskular, khususnya aterosklerosis.¹⁹ Protein SCUBE1 dapat membentuk kompleks dengan salah satu ligan TGF-β, BMP2, dan bertindak sebagai ko-reseptor BMP untuk meningkatkan aktivitas sinyal BMP.²⁰ Melalui aktivasi reseptor BMP2, pada model hewan tikus aterosklerosis dini, BMP2 yang disintesis oleh VSMCs dari lesi aterosklerosis dapat meningkatkan migrasi monosit serta mempercepat proses inflamasi pada penyakit tersebut.¹⁹ Sebuah penelitian *in vivo* oleh Yang RB dkk. menggambarkan bahwa ekspresi gen SCUBE1 meningkat 48 jam setelah induksi LPS. Data ini mengindikasikan adanya peran SCUBE1 pada proses inflamasi.^{17,18}

Adanya peran dan kemampuan SCUBE1 dalam proses inflamasi pada aterosklerosis yang diinduksi oleh LPS menjadi latar belakang penulis untuk meneliti apakah terdapat peningkatan ekspresi gen SCUBE1 pada aorta VSMCs dalam aterosklerosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada ekspresi gen SCUBE1 pada aorta VSMCs kelompok kontrol yang tidak diinduksi LPS?
2. Apakah ada ekspresi gen SCUBE1 pada aorta VSMCs kelompok perlakuan yang diinduksi LPS?

3. Apakah terdapat perbedaan dalam ekspresi gen SCUBE1 pada aorta VSMCs tanpa dan dengan induksi LPS?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gen SCUBE1 pada aorta VSMCs dalam mekanisme progresivitas aterosklerosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi gen SCUBE1 pada aorta VSMCs kelompok kontrol yang tidak diinduksi LPS.
2. Mengetahui ekspresi gen SCUBE1 pada aorta VSMCs kelompok perlakuan yang diinduksi LPS.
3. Mengetahui perbedaan ekspresi gen SCUBE1 pada aorta VSMCs tanpa dan dengan induksi LPS.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai ekspresi gen SCUBE1 dalam mekanisme aterosklerosis.

1.4.2 Manfaat terhadap Penelitian Selanjutnya

Dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai peran gen SCUBE1, terutama pada sistem kardiovaskular.

1.4.3 Manfaat terhadap Institusi Pendidikan

Hasil penelitian ini dapat menambah perbendaharaan referensi atau sumber pembelajaran untuk pendidikan.

