

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab mortalitas tertinggi di seluruh dunia. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019, terdapat sekitar 17,9 juta jiwa meninggal akibat penyakit kardiovaskular.¹ *Centers for Disease Control and Prevention* melaporkan bahwa penyakit jantung merupakan penyebab utama kematian pada pria, wanita, dan sebagian besar etnis di Amerika Serikat. Penyakit jantung menjadi penyebab 1 dari 5 kematian di Amerika Serikat pada tahun 2021 atau sekitar 695.000 jiwa.² Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018 juga mengungkapkan bahwa kasus penyakit jantung dan pembuluh darah semakin bertambah tiap tahunnya di Indonesia dan setidaknya terdapat 2.784.064 orang yang mengidap penyakit jantung.³

Penyebab utama penyakit kardiovaskular adalah aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan penyakit yang diawali dengan disfungsi endotel, penumpukan lipid, elemen fibrous dan kalsifikasi di dalam arteri besar. Secara singkat, ketika terjadi disfungsi endotel akibat faktor aterogenik, sel endotel pembuluh darah akan kehilangan kemampuan untuk mempertahankan homeostasis sehingga dinding pembuluh darah mengalami vasokonstriksi, infiltrasi lipid, adhesi leukosit, aktivasi trombosit dan stress oksidatif. Hal ini mengaktifkan respon inflamasi yang merupakan awal pembentukan plak ateromatosa.⁴

Penyebab-penyebab disfungsi endotel mencakup peningkatan kadar LDL termodifikasi, radikal bebas yang disebabkan oleh merokok, hipertensi, diabetes melitus, faktor genetik, infeksi mikroorganisme seperti virus herpes atau *Chlamydia pneumoniae*, dan kombinasi dari faktor-faktor tersebut.⁵ Hal ini menyebabkan ikatan antar sel endotel menjadi renggang sehingga menjadi jalan masuk bagi LDL-C menuju ke tunika intima. Penumpukan LDL dalam tunika intima menyebabkan pembentukan *foam cell* (sel busa) yang lama kelamaan dapat berdiferensiasi menjadi *fatty streak* (garis lemak).⁴

Selain dari reaksi inflamasi akibat pembentukan *fatty streak*, studi telah menunjukkan bahwa lipopolisakarida (LPS) yang ditemukan pada membran luar bakteri gram-negatif dapat menjadi sumber respon inflamasi melalui aktivasi sel

inflamasi seperti monosit dan makrofag yang diamati pada aterosklerosis. Investigasi oleh Gorabi *et al.*, menjelaskan bahwa sekitar 40% kasus baru aterosklerosis berkaitan dengan infeksi kronis akibat bakteri gram negatif sedangkan infeksi kronis akibat virus tidak menyebabkan perkembangan lesi aterosklerosis. LPS dapat menginduksi produksi mediator inflamasi oleh sel residen pada lesi aterosklerotik yang menyebabkan aktivasi lebih lanjut dan perekrutan sel inflamasi ke organ yang terlibat.⁶

Pada penelitian yang dilakukan Xu S *et al.*, dijelaskan bahwa pemberian LPS pada tikus yang kekurangan apolipoprotein-e menghasilkan peningkatan ukuran lesi aterosklerotik. *Genome-Wide Association Study* (GWAS) juga melaporkan bahwa pemberian LPS pada sel endotel tikus menyebabkan disfungsi endotel yang ditandai dengan berkurangnya perekrutan monosit yang merupakan respon aktivasi sel inflamasi. Pengamatan tersebut menunjukkan bahwa VSMCs dan sel endotel yang diinduksi oleh LPS berkontribusi pada aktivasi atau disfungsi vaskular selama aterosklerosis.⁶

Studi oleh Gorabi *et al.*, juga mengungkapkan bahwa proliferasi VSMCs dapat diaktifkan dengan LPS dosis rendah.⁶ LPS dipilih dalam penelitian ini karena LPS dapat menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi, pembentukan radikal bebas superoksida, dan peningkatan adhesi monosit. Salah satu sitokin inflamasi yang dihasilkan ialah TGF- β 1. TGF- β 1 merupakan bagian protein dari TGF- β yang paling berkontribusi pada kejadian penyakit kardiovaskular dan ikut berperan dalam perkembangan lesi aterosklerosis. TGF- β mengatur regulasi proliferasi dan apoptosis berbagai sel serta sebagai immunosupresor yang berhubungan dengan autoimun, inflamasi dan kanker yang mendukung progresivitas aterosklerosis.⁷

Aktivasi ini diawali dari induksi LPS pada sel endotel yang dapat mengikat protein CD14. Protein CD14 kemudian mengaktifasi TLR4 yang menginduksi produksi TGF- β 1. Peningkatan produksi TGF- β 1 akan meningkatkan jalur-jalur persinyalan klasik yang dapat mengubah fenotip *vascular smooth muscle cells* (VSMCs) sehingga meningkatkan migrasi dan proliferasi dari VSMCs tersebut. Meskipun demikian, peran TGF- β pada perkembangan lesi aterosklerosis masih menjadi perdebatan dikarenakan TGF- β dapat berikatan dengan banyak reseptor yang memberikan sifat proinflamasi dan antiinflamasi di berbagai studi terdahulu.⁷

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peningkatan ekspresi TGF- β 1 sebagai penanda proliferasi aorta VSMCs akibat induksi LPS sebagai mekanisme progresivitas aterosklerosis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah penulis paparkan di atas, maka didapatkan sebuah rumusan masalah dari penelitian ini yaitu bagaimana pengaruh pemberian lipopolisakarida terhadap ekspresi gen TGF- β 1 penanda proliferasi aorta VSMCs sebagai mekanisme progresivitas aterosklerosis.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peningkatan ekspresi gen TGF- β 1 sebagai penanda proliferasi aorta VSMCs akibat induksi LPS.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rata-rata ekspresi gen TGF- β 1 penanda proliferasi aorta VSMCs pada kelompok kontrol tanpa induksi LPS.
2. Mengetahui rata-rata ekspresi gen TGF- β 1 penanda proliferasi aorta VSMCs pada kelompok perlakuan dengan induksi LPS.
3. Menganalisis perbedaan ekspresi gen TGF- β 1 penanda proliferasi aorta VSMCs pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini merupakan suatu bentuk penerapan bidang keilmuan yang telah dipelajari sehingga peneliti dapat mengembangkan wawasan keilmuannya. Selain itu, penelitian ini juga menjadi sarana bagi peneliti untuk melatih pola berpikir kritis dalam memahami ilmu pengetahuan.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hal-hal yang dapat menyebabkan terjadinya proliferasi pada aorta VSMCs yang diberikan LPS sehingga berpengaruh terhadap progresivitas aterosklerosis.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar penelitian lanjutan mengenai penyakit aterosklerosis dan menjadi tambahan informasi mengenai proses proliferasi pada VSMCs.

1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai tambahan bahan gagasan untuk penelitian sejenis yang berkaitan dengan pengaruh pemberian lipopolisakarida terhadap peningkatan ekspresi gen TGF- β 1 penanda proliferasi VSMCs sebagai mekanisme progresivitas aterosklerosis atau penelitian lanjutan.

