

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas merupakan salah satu predisposisi terbentuknya plak aterosklerosis pada pasien *Atherosclerotic Heart Disease* (ASHD). Menurut WHO lebih dari 2 miliar orang di seluruh dunia, atau sekitar 30% dari populasi dunia, mengalami kelebihan berat badan atau obesitas (Hales *et al.*, 2020). Obesitas telah ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai penyakit metabolik yang telah mencapai proporsi epidemi. Berdasarkan data tahun 2017-2020 dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) didapatkan bahwa obesitas di Amerika Serikat terjadi pada 41,9% orang dewasa usia > 20 tahun dan 19,7% pada anak dan remaja usia 2-19 tahun. Prevalensi obesitas juga terus meningkat di banyak negara berpenghasilan rendah dan menengah (Bentham *et al.*, 2017; Stierman *et al.*, 2021). Prevalensi obesitas pada dewasa usia > 18 tahun berdasarkan data Riskesdas tahun 2018 secara nasional adalah 21,8%, sedangkan untuk Provinsi Sumatera Barat reratanya 21,17% (Balitbangkes RI, 2018).

Penelitian praklinis dan klinis telah membuktikan bahwa *chronic low grade inflammation* jaringan adiposa merupakan mekanisme yang mendasari hubungan antara kondisi obesitas dengan kejadian aterosklerosis (Kawai *et al.*, 2021). Jaringan adiposa aktif secara metabolik dan terlibat dalam *crosstalk* antar organ dalam sistem metabolisme tubuh dalam bentuk adipokin (Henning, 2021). Adipokin ini ada yang bersifat proinflamasi dan anti inflamasi. Adipokin ini

menginduksi peradangan sistemik, disfungsi endotel, hiperkoagulabilitas, dan resistensi insulin, yang semuanya meningkatkan progresivitas aterosklerosis. Beberapa biomarker dari jenis adipokin yang sudah dikenal bersifat proinflamasi adalah leptin, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Transforming Growth factor- β (TGF- β), Interleukin-6 (IL-6), dan Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (Kawai et al., 2021). Selain itu juga terdapat marker inflamasi seperti High sensitivity C-Reactive Protein (Hs CRP) yang sudah diketahui berhubungan dengan kejadian inflamasi kronik pada ASHD (Aday et al., 2023). Pedoman European Society Cardiology (ESC) tahun 2019 juga memasukan hs-CRP dan IL-6 sebagai biomarker untuk skrining awal dan follow up proses aterosklerosis (Neumann et al., 2020). Penilaian untuk deteksi awal dan severitas ASHD penting untuk mencegah progresi stenosis dan mengurangi mortalitas pada pasien dengan komorbid obesitas. Biomarker untuk menilai faktor risiko pembentukan plak aterosklerosis selama ini diantaranya adalah kolesterol total, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), non HDL kolesterol, apolipoprotein A1, apolipoprotein B100, Lipoprotein(a) (Jigoranu et al., 2023). Indeks Aterogenik Plasma (IAP) merupakan parameter baru yang berkaitan dengan risiko pembentukan plak aterosklerosis dan merupakan hasil dari perhitungan kadar Trigliserida (Trig) dan High Density Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C) dengan rumus $\text{Log}_{10}(\text{Trig}/\text{HDL-C})$. Penelitian kohort di Iran mendapatkan bahwa IAP berperan dalam memprediksi cardiovascular event (CVE) dan mortalitas dalam waktu 15 tahun (Sadeghi et al., 2021). Indeks ini memiliki korelasi dengan parameter lipid yang lain terkait perannya sebagai prediktor ASHD (Fawwad et al., 2023). Penelitian di Taiwan menunjukkan bahwa

terdapat perbedaan bermakna IAP diantara kelompok obesitas dan non obesitas (Zhang et al., 2019). Penelitian prospektif terhadap pasien sindroma metabolik ini membuktikan nilai IAP memiliki korelasi paling kuat dibandingkan parameter lipid lain antara kelompok obesitas dan kontrol. Penelitian di Indonesia terhadap perempuan dewasa muda usia 19-26 tahun didapatkan bahwa nilai IAP berhubungan dengan obesitas dengan odd ratio 4,472, namun penelitian ini tidak menghubungkan dengan parameter yang menunjukkan gambaran ketebalan plak aterosklerosis (Kaniawati, 2020).

Penelitian di Korea menyatakan bahwa IAP berhubungan dengan progresivitas pembentukan plak aterosklerosis yang dinilai menggunakan data angiografi serial dengan median antar pemeriksaan 3,4 tahun (Won et al., 2021). Penelitian epidemiologi di China terhadap 52.380 populasi usia > 40 tahun yang melakukan pemeriksaan vascular ultrasound didapatkan bahwa peningkatan IAP berhubungan dengan peningkatan aterosklerosis arteri karotis dan penebalan tunika intima media/Carotid Intima Media Thickness (CIMT) (Huang et al., 2023).

Penebalan tunika media dan intima merupakan salah satu proses penting dalam patogenesis aterosklerosis (Jebari-Benslaiman et al., 2022). Kondisi ini erat kaitannya dengan peningkatan proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskuler/vascular smooth muscle cell (VSMC) dari tunika media ke intima. VSMC yang sudah migrasi ke tunika intima tidak bisa berpindah kembali ke tunika media (Grootaert & Bennett, 2021). Penelitian menggunakan pelabelan spesifik VSMC pada tikus, serta studi transkriptomik plak aterosklerotik manusia, telah

mengungkapkan bahwa sebagian besar sel busa dalam plak aterosklerotik berasal dari VSMC (Grootaert *et al.*, 2018).

Adipokin baru ditemukan pada tahun 2018 diberi penamaan *Family with sequence similarity 19 (chemokine[C-C] motif]like), member A5* (FAM19A5) dinyatakan memiliki peranan menghambat proliferasi dan migrasi VSMC dari tunika media ke intima. Adipokin FAM19A5 yang dikenal juga dengan istilah TFAFA5 ini merupakan keluarga dari gen FAM19 yang terdiri dari 5 gen homolog FAM19A1-5. Awalnya dinyatakan bahwa FAM19A5 merupakan protein yang ditemukan ekspresinya meningkat di otak. Penelitian berikutnya di Korea Selatan menemukan adanya pola ekspresi FAM19A5 selama embriogenesis sistem saraf pusat (SSP) dan pada beberapa jenis sel SSP seperti sel neuron, astrosit, dan mikroglia dan di otak orang dewasa serta adanya peran protein FAM19A5 terhadap proses penyembuhan *traumatic brain injury* (Shahapal *et al.*, 2019). Hal ini berbeda dengan penelitian di China pada tahun 2018 menemukan bahwa FAM19A5 dominan diekspresikan pada sel adiposit dan memiliki peran sebagai adipokin baru yang bersifat ateroprotektif (Yingbao Wang *et al.*, 2018).

Adipokin FAM19A5 menunjukkan efek penghambatan terhadap proliferasi dan migrasi VSMC dari tunika media ke intima sehingga dapat menghambat progresivitas pembentukan plak aterosklerotik. FAM19A5 mampu menghambat pembentukan neointima pasca cedera melalui reseptor *sphingosine 1-phosphate 2-G12/13-RhoA signaling* yang mengakibatkan berkurangnya proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskuler. FAM19A5 memblok progresi VSMC untuk menuju ke fase S di dalam siklus sel (Yingbao Wang *et al.*, 2018).

Penelitian mengenai peran FAM19A5 sebagai adipokin ateroprotektif yang baru telah dilakukan pada hewan coba dan manusia sejak tahun 2018. Penelitian pada hewan coba dilakukan di China dan mendapatkan bahwa ekspresi mRNA dan sekresi FAM19A5 menurun pada jaringan adiposa tikus model obesitas. Penelitian ini mendapatkan bahwa ekspresi FAM19A5 dominan dari jaringan adiposa, selain itu juga ditemukan di otak dan ovarium namun dalam jumlah yang lebih sedikit. Terdapat korelasi negatif peningkatan berat badan dengan level ekspresi mRNA FAM19A5 (Yingbao Wang *et al.*, 2018).

Biomarker baru ini dapat digunakan sebagai penanda risiko adanya aterosklerosis subklinis, sehingga bermanfaat untuk pencegahan sekunder aterosklerosis. Pemeriksaan FAM19A5 serum pada manusia diantaranya dilakukan oleh Ma *et al.*, (2022) terhadap 186 pasien ASHD dan 58 kontrol. Penelitian *case control* ini mendapatkan kadar FAM19A5 serum lebih rendah pada pasien ASHD dibandingkan kontrol, selain itu juga didapatkan bahwa kadar serum FAM19A5 pada pasien ASHD berbanding terbalik dengan skor Gensini. Skor Gensini adalah satu cara menilai derajat stenosis arteri koroner berdasarkan data angiografi. Penelitian ini menunjukkan peran FAM19A5 sebagai biomarker baru yang mungkin bisa digunakan untuk melihat progresivitas plak aterosklerosis (Ma *et al.*, 2022).

Penelitian Wei *et al.*, di China tahun 2022 mengenai peranan beberapa adipokin pro dan antiinflamasi terhadap pasien sindrom koroner akut (SKA) membuktikan bahwa kadar FAM19A5 memiliki korelasi negatif dengan severitas pasien SKA. Penelitian ini mendapatkan bahwa terdapat perbedaan kadar FAM19A5 antara kelompok kasus dan kontrol, serta dinyatakan bahwa

adipokin baru ini merupakan faktor protektif independen terhadap kejadian SKA (Wei *et al.*, 2022).

Penelitian *case control* di Iran mencoba melihat adanya aterosklerosis subklinis pada pasien *Non Alcoholic Fatty Liver Diseases* (NAFLD) dengan membandingkan kadar FAM19A5 plasma dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis/*carotid Intima Media Thickness* (cIMT). Penelitian ini mendapatkan bahwa kadar FAM19A5 pasien NAFLD lebih rendah secara signifikan dibandingkan kontrol. Kadar adipokin baru ini memiliki korelasi negatif dengan Indeks Massa Tubuh (IMT), lemak visceral, kadar *serum glutamate oksaloasetat transferase* (SGOT), *serum glutamate piruvat transaminase* (SGPT), dan cIMT, namun setelah dianalisis secara regresi linear didapatkan bahwa hanya SGPT dan cIMT sebagai faktor determinannya (Yari *et al.*, 2021).

Penelitian *case control* oleh Lee *et al.*, (2019) mengenai hubungan FAM19A5 dengan faktor risiko kardiometabolik terhadap 45 pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dan 178 kontrol mendapatkan hasil yang berbeda. Kadar FAM19A5 lebih tinggi pada pasien DMT2 dibandingkan kontrol, demikian juga untuk nilai cIMT tidak terdapat korelasi yang signifikan kadar FAM19A5 antara kelompok kasus dengan kontrol (Lee *et al.*, 2019).

Biomarker adipokin baru FAM19A5 ini perlu dibandingkan dengan parameter lain yang sudah terbukti berperan dalam skrining aterosklerosis pada kondisi obesitas. Penelitian mengenai peranan FAM19A5 pada kondisi obesitas belum pernah dilakukan di Indonesia sebelumnya, berdasarkan hal tersebut penulis tertarik untuk mengetahui hubungan IAP, ekspresi mRNA FAM19A5 jaringan

adiposa, dan kadar FAM 19A5 darah dengan gambaran histopatologis arteri koroner pada tikus model obesitas.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan masalah penelitian adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah karakteristik sampel berdasarkan berat badan, indeks Lee, kadar trigliserida, kadar HDL, dan diameter tunika intima?
2. Bagaimanakah perbandingan IAP antara tikus kontrol dengan model obesitas?
3. Bagaimanakah perbandingan ekspresi mRNA FAM19A5 jaringan adiposa antara tikus kontrol dengan model obesitas?
4. Bagaimanakah perbandingan kadar FAM19A5 di sirkulasi antara tikus kontrol dengan model obesitas?
5. Bagaimanakah perbandingan gambaran histopatologis arteri koroner antara tikus kontrol dengan model obesitas?
6. Bagaimanakah perbedaan nilai IAP berdasarkan skor gambaran histopatologis arteri koroner
7. Bagaimanakah perbedaan ekspresi mRNA FAM19A5 jaringan adiposa berdasarkan skor gambaran histopatologis arteri koroner.
8. Bagaimanakah perbedaan kadar FAM 19A5 di sirkulasi berdasarkan skor gambaran histopatologis arteri koroner

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan hubungan IAP, ekspresi mRNA FAM19A5 jaringan adiposa, dan kadar FAM 19A5 di sirkulasi dengan dengan gambaran histopatologis arteri koroner pada tikus model obesitas

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik sampel penelitian berdasarkan berat badan, indeks Lee, kadar trigliserida, kadar HDL, dan diameter tunika intima.
2. Menganalisis perbandingan IAP antara tikus kontrol dengan model obesitas.
3. Menganalisis perbandingan ekspresi mRNA FAM19A5 jaringan adiposa antara tikus kontrol dengan model obesitas.
4. Menganalisis perbandingan kadar FAM19A5 di sirkulasi antara tikus kontrol dengan model obesitas
5. Menganalisis perbandingan gambaran histopatologis arteri koroner antara tikus kontrol dengan model obesitas
6. Menganalisis perbedaan IAP berdasarkan skor gambaran histopatologis arteri koroner.
7. Menganalisis perbedaan ekspresi mRNA FAM19A5 jaringan adiposa berdasarkan skor gambaran histopatologis arteri koroner.
8. Menganalisis perbedaan kadar FAM 19A5 di sirkulasi berdasarkan skor gambaran histopatologis arteri koroner.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini bermanfaat bagi ilmu pengetahuan yaitu menyediakan data dasar mengenai peranan FAM19A5 sebagai alternatif biomarker baru yang menggambarkan progresivitas pembentukan plak aterosklerosis pada pasien dengan komorbid obesitas.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi dan Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan ilmiah bagi klinisi dan masyarakat dalam pemilihan alternatif biomarker untuk skrining ASHD pada pasien dengan komorbid obesitas.

1.5 Novelti

Novelti dari penelitian ini adalah penelitian pertama yang membandingkan biomarker adipokin baru yaitu FAM19A5 dengan parameter yang sudah terbukti berperan untuk deteksi awal aterosklerosis yaitu IAP. Kebaruan penelitian ini juga karena adanya integrasi analisis IAP, ekspresi mRNA FAM19A5 jaringan adiposa, dan kadar FAM19A5 sirkulasi dengan gambaran histopatologis arteri koroner pada tikus model obesitas yang belum pernah dilaporkan sebelumnya di Indonesia.

