

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Metabolic syndrome (MetS) atau sindrom metabolik merupakan kumpulan kelainan metabolik baik lipid maupun non-lipid, dapat berupa kelainan faktor fisiologis, biokimia, klinis, dan metabolik yang saling berhubungan dan secara langsung meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus tipe 2 (Esfahani, Baranchi, & Taghi, 2019). sindrom metabolik didiagnosis dari keberadaan setidaknya 3 dari 5 kriteria berikut; obesitas dan peningkatan lingkaran pinggang, hipertrigliseridemia yang ditandai dengan tingginya kadar TG dalam darah, hipertensi, hiperglikemia yang ditandai dengan tingginya kadar GDP, dan kolesterol HDL rendah. Dislipidemia aterogenik yang ditandai dengan tingginya kadar TG serum dan rendahnya kadar HDL serum. (Ambasta, & Kumar, 2017, Jha *et al.*, 2017)

Sindrom metabolik adalah keadaan inflamasi kronis tingkat rendah (*low grade inflammation*) atau disebut juga meta-inflamasi yaitu inflamasi yang dipicu secara metabolik (Sharma, 2011) dimulai dari jaringan adiposa dan selanjutnya merekrut sel-sel kekebalan yang akibatnya melepaskan sitokin proinflamasi dan menghasilkan keadaan insulin resisten (Cipullo *et al.*, 2014).

Adanya interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan dapat membentuk sindrom ini (Jha *et al.* 2017). Secara umum sindrom metabolik disebabkan oleh dua faktor, yaitu faktor internal dan faktor eksternal. Faktor

internal (genetik) diantaranya dapat disebabkan oleh mutasi gen yang mengkode leptin dan reseptornya serta riwayat diabetes. Sedangkan faktor eksternal dapat dipengaruhi oleh letak geografis, kebiasaan merokok, dan yang terpenting yaitu aktivitas fisik dan pola makan (Krishnadath *et al.*, 2016).

Konsumsi berlebihan diet tinggi lemak (HFD) dapat memicu gangguan metabolisme dan inflamasi pada sindrom metabolik (Duan *et al.*) melalui percepatan inflamasi pada usus dengan meningkatkan permeabilitas usus sehingga terjadi peningkatan konsentrasi plasma *lipopolysaccharidae* (LPS) (Shen, Obin & Zhao, 2013, Duan *et al.*, 2018), meningkatkan adipositas sehingga sel adiposit mengalami hipertropi dan hiperplasi (Fuster *et al.*, 2016). Selain itu, peningkatan massa adiposit juga menyebabkan terjadinya hipoksia sel (Goossens, 2017).

Peningkatan LPS dan *free fatty acid* (FFA) dapat memicu regulasi TLRs pada makrofag yang bersirkulasi, sehingga memungkinkan aktivasi makrofag (fenotipe M1) dan Th1 dan memproduksi sitokin proinflamasi (Duan *et al.*, 2018). Hipertropi dan hiperplasi adiposit menyebabkan disfungsi adiposit yang memicu sekresi adipokin, sitokin dan kemokin, seperti leptin, resistin, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *interleukin-6* (IL-6), dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *interferon* yang menginduksi akumulasi sel-sel kekebalan dalam *adipose tissue* (AT), serta mengaktifkan berbagai kaskade sinyal inflamasi yang mengarah pada aktivasi NF- κ B, JNK, dan inflamasom.. Sitokin proinflasi yang disekresikan adipokin juga memicu

infiltrasi dan polarisasi makrofag M1 menjadi M2 pada AT. Berbeda dengan M1, M2 menghasilkan mediator anti-inflamasi seperti IL-10, dan memainkan peran penting dalam pemeliharaan sensitivitas insulin AT sehingga pergeseran polarisasi makrofag ini menekan produksi IL-10 (Meiliana, Dewi & Wijaya, 2015, Catrysse & Loo, 2017). Massa AT yang meningkat oleh hiperplasia dan hipertrofi, dikaitkan dengan aktivasi jalur pensinyalan stres pada adiposit yang mengakibatkan kematian sel. Adiposit hipertrofik berada di bawah tekanan konstan, sebagaimana dibuktikan dengan peningkatan stres retikulum endoplasma (ER), respons hipoksia, pelepasan FFA dan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) (Meiliana, Dewi & Wijaya, 2015). Hipoksia juga meningkatkan penyerapan glukosa dan dengan demikian fungsi mitokondria, lebih lanjut berkontribusi pada produksi ROS (Ruiz-Ojeda, 2018)

TNF- α memiliki peran besar dalam proinflamasi, bersama dengan IL-1 merupakan stimulator kuat sekresi TNF- α oleh makrofag. Pada seseorang dengan sindrom metabolik TNF- α mengalami peningkatan sebagai akibat dari aktivasi berbagai kaskade proinflamasi (Catrysse & Loo, 2017). IL-10 adalah sitokin antiinflamasi yang disintesis dalam banyak organ. IL-10 memiliki berbagai peran dalam imunoregulasi dan inflamasi. Namun kapasitas untuk memproduksi IL-10 berkurang pada seseorang dengan gangguan toleransi glukosa dan obese. Temuan terdahulu menunjukkan gangguan metabolisme termasuk sindrom metabolik oleh HFD dapat menurunkan kadar IL-10 serum (Dembic, 2015). Membran sel rentan

terhadap peroksidasi lipid karena adanya asam lemak tak jenuh ganda yang membuatnya sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif dengan adanya ROS. Produk akhir oksidasi lipid adalah penanda stres oksidatif. Peroksidasi lipid adalah hidroperoksida yang tidak stabil yang terurai menjadi berbagai produk sekunder, di antaranya adalah aldehida yang stabil, malondialdehyde (MDA) (Ruiz-Ojeda, 2018).

Omega 3 PUFA telah diketahui sebagai lipid bioaktif penting yang memberikan manfaat kesehatan baik melalui modifikasi komposisi asam lemak jaringan atau induksi jalur pensinyalan sel. Omega 3 PUFA termasuk asam-linoleat esensial (ALA) dan asam lemak rantai panjang, eicosapentaenoic (EPA) dan docosahexaenoic (DHA), yang berasal dari organisme laut (Ipretti et al., 2018). Omega 3 melalui interaksi dengan reseptor GPR120/FFA4 dapat mengganggu ikatan TAB1 dan TAK1 melalui perekrutan β -arrestin-2 sehingga persinyalan jalur NF- κ B menjadi terganggu dan menghambat sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan meningkatkan IL-10 (Gomaa & El-Aziz, 2016).

Vitamin D merupakan salah satu nutrisi penting bagi tubuh dimana salah satu fungsi vitamin D yaitu sebagai imunomodulator dan berperan dalam homeostasis energi (Mutt et al., 2014). Vitamin D melalui interaksi dengan *Vitamin D Reseptor* (VDR) dapat mempengaruhi sistem kekebalan baik sistem kekebalan bawaan atau adaptif. Vitamin D dapat mengubah kemampuan DC untuk mempresentasikan antigen dengan mengurangi ekspresi molekul MHC II serta CD40, CD80, dan CD86. Selain itu,

1,25(OH)2D3 menurunkan sintesis IL-12 dan secara bersamaan meningkatkan produksi IL-5 dan IL-10 oleh DCs (Haber & hening, 2014)

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik untuk mengetahui Pengaruh pemberian kombinasi omega 3 dan vitamin D terhadap kadar TNF- α , IL-10 dan MDA pada tikus putih sindrom metabolik yang diinduksi *high fat diet*.

1.2 Rumusan Masalah

Apa pengaruh pemberian kombinasi omega 3 dan vitamin D terhadap kadar TNF- α , IL-10 dan MDA pada tikus putih sindrom metabolik yang diinduksi *high fat diet*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi omega 3 dan vitamin D terhadap kadar TNF- α , IL-10 dan MDA pada tikus putih sindrom metabolik yang diinduksi *high fat diet*

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengukur kadar TNF- α serum pada tikus putih sindrom metabolik yang diinduksi *high fat diet* (HFD) setelah diberikan kombinasi omega 3 dan vitamin D.
2. Mengukur kadar IL-10 serum pada tikus putih sindrom metabolik yang diinduksi *high fat diet* (HFD) setelah diberikan kombinasi omega 3 dan vitamin D.

3. Mengukur kadar MDA serum pada tikus putih sindrom metabolik yang diinduksi *high fat diet* (HFD) setelah diberikan kombinasi omega 3 dan vitamin D.
4. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi omega 3 dan vitamin D terhadap kadar TNF- α , IL-10 dan MDA pada tikus putih metabolik sindrom yang diinduksi *high fat diet* (HFD).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian kombinasi omega 3 dan vitamin D terhadap kadar TNF- α , IL-10 dan MDA pada tikus putih sindrom metabolik.

1.4.2 Manfaat praktis

Diharapkan pemberian kombinasi omega 3 dan vitamin D dapat menjadi alternatif untuk mencegah marker sindrom metabolik berkembang menjadi penyakit yang lebih serius.