

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dislipidemia adalah peningkatan kolesterol total, LDL-C, trigliserida dan penurunan HDL-C dalam plasma darah.¹ Dislipidemia merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular.² Penyakit kardiovaskuler akibat dislipidemia terjadi karena stres oksidatif, oksidasi LDL-C serta perubahan status inflamasi.^{3,4} Terapi *gold standart* dislipidemia adalah statin, dimana obat ini efektif mencegah dan mengobati penyakit kardiovaskular.⁵ Penggunaan statin dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti miopati, mialgia, *rhabdomyolysis*, diabetes mellitus serta hepatotoksitas.^{5,6} *N-Acetyl cysteine* (NAC) merupakan obat yang aman dan murah.⁷ NAC merupakan turunan dari *L-cysteine* dimana memiliki sifat antioksidan yang kuat. *N-Acetyl cysteine* dapat diperoleh dari sumber makanan alami seperti bawang merah dan bawang putih.⁸ Potensi NAC sebagai agen hipolipidemia terhadap profil lipid serta penanda inflamasi seperti TNF- α masih belum jelas, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Global Burden of Disease Study melaporkan bahwa hampir dari 17.6 juta kematian disebabkan oleh *Cardiovascular Disease* (CVD).⁹ Penyakit kardiovaskular menyumbang kematian tertinggi di dunia dimana sekitar 80% angka kematian global berasal dari negara berkembang.¹⁰ Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian utama di Asia Tenggara.^{11,12}

Prevalensi penyakit kardiovaskuler di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 0,5% atau 883.447 jiwa sementara itu pada tahun 2018 dimana angka ini meningkat menjadi 1,5% atau sekitar 1.017.290 jiwa.^{13,14} Studi sebelumnya juga berpendapat bahwa manajemen yang efektif dari pasien dengan dislipidemia yaitu mengurangi kejadian, kematian, dan beban penyakit CVD.⁹

Hasil Penelitian telah dilaporkan pemberian dosis NAC pada manusia 600 mg tiga kali sehari selama 3 hari dapat menurunkan kadar hsCRP pada pasien infark miokard akut.¹⁵ Penelitian lain menjelaskan bahwa pemberian NAC dengan dosis 50 mg/kg/hari dan 100 mg/kg/hari selama 28 hari mampu menurunkan profil lipid seperti kadar trigliserida, kolesterol total, VLDL-C, LDL-C, meningkatkan kadar HDL-C dan menurunkan aterogenik indeks yang disebabkan oleh induksi deksametason.¹⁶ Penelitian lainnya melaporkan pemberian NAC dengan dosis 1 gram/kg pada mencit hamil sampai dengan melahirkan dengan diet tinggi kolesterol mampu menurunkan kadar trigliserida, meningkatkan kadar GSH jaringan, kadar GPx dan GR serta menurunkan resistensi leptin.¹⁷ Pemberian NAC dengan dosis 1 mg/mL dalam air minum mampu menurunkan kadar LDL teroksidasi dan ROS.¹⁸ Beberapa penelitian terdahulu sudah meneliti hubungan pemberian NAC terhadap profil lipid pada tikus model dislipidemia, namun masih belum meneliti hubungannya terhadap parameter TNF- α sebagai penanda terjadinya inflamasi.

Dislipidemia menyebabkan peningkatan akumulasi lipid di hati, sehingga mengurangi kemampuan tubuh dalam menurunkan lemak darah.¹⁹ Akumulasi kolesterol dalam sel endotel, hepatosit, leukosit, eritrosit, dan trombosit memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan mengurangi mekanisme pertahanan antioksidan.²⁰ Kondisi ini menyebabkan stres oksidatif serta berpengaruh terhadap perubahan metabolik.²¹ Konsumsi makanan yang tidak seimbang seperti makanan tinggi kolesterol dan tinggi karbohidrat menyebabkan perubahan profil lipid, terjadinya stres oksidatif, serta terjadinya stres inflamasi.²² Diet tinggi kolesterol menyebabkan peningkatan LPS plasma dan mengaktifkan *toll-like receptor 4* (TLR4) sehingga terjadi peningkatan kadar sitokin inflamasi, seperti interleukin (IL-6, IL-17 dan TNF- α) yang dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif.²³ NAC dapat mencegah terjadinya stres oksidatif karena mampu berperan sebagai antioksidan yaitu bekerja secara langsung dengan memecah protein tiolat menjadi tiol yang meningkatkan sintesis GSH dalam tubuh. NAC juga dapat bertindak secara tidak langsung yaitu NAC sebagai prekursor GSH, peran GSH mencegah ROS melalui signal redoks dan jalur transkripsi NF κ B.²⁴ NAC melalui mekanisme *scavenger* tersebut dapat memberikan pertahanan kuat terhadap stres oksidatif, sehingga mampu mengurangi kerusakan jaringan, mengurangi kerusakan oksidatif, peroksidasi lipid dan inflamasi.^{21,25} Berdasarkan uraian diatas maka dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian N-acetylcysteine dalam mencegah peningkatan profil

lipid dan TNF- α dan mencegah penurunan kadar kolesterol HDL pada tikus yang diberi makanan tinggi kolesterol.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian N-acetylcysteine terhadap profil lipid dan TNF- α pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol ?.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian N-acetylcysteine (NAC) terhadap penurunan kadar kolesterol total, LDL, trigleserida dan TNF- α serta peningkatan kadar HDL pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian N-acetylcysteine dosis 7,2 mg/200 g BB/ hari dan 10,8 mg/200 g BB/ hari terhadap penurunan kadar kolesterol total pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.
2. Mengetahui pengaruh pemberian N-acetylcysteine dosis 7,2 mg/200 g BB/ hari dan 10,8 mg/200 g BB/ hari terhadap penurunan kadar LDL pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.
3. Mengetahui pengaruh pemberian N-acetylcysteine dosis 7,2 mg/200 g BB/ hari dan 10,8 mg/200 g BB/ hari terhadap penurunan kadar trigliserida pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.

4. Mengetahui pengaruh pemberian N-acetylcysteine dosis 7,2 mg/200 g BB/ hari dan 10,8 mg/200 g BB/ hari terhadap peningkatan kadar HDL pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.
5. Mengetahui pengaruh pemberian N-acetylcysteine dosis 7,2 mg/200 g BB/ hari dan 10,8 mg/200 g BB/ hari terhadap penurunan kadar TNF- α pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.
6. Mengetahui dosis terbaik pemberian N-acetylcysteine terhadap penurunan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL, TNF- α serta peningkatan kadar HDL pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.

1.4. Originalitas Penelitian

Perbedaan penelitian yang akan dilakukan dengan penelitian sebelumnya adalah variabel bebas menggunakan N-Acetyl cysteine (NAC) dan variabel tergantung menggunakan profil lipid dan TNF- α pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.

Tabel 1.1.
Originalitas Penelitian

No	Peneliti tahun	Judul	Metode Penelitian	Hasil
1	Indriani et al., 2018	<i>Effects of N-Acetylcysteine on HSCRP Level in Acute Myocardial Infarction Patients Receiving Fibrinolytic Therapy</i>	Penelitian menggunakan desain penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian <i>Pre dan Post single blind</i> dan randomisasi	pemberian dosis NAC pada manusia 600 mg tiga kali sehari selama 3 hari dapat menurunkan kadar hsCRP pada pasien infark miokard akut.
2	Mada et al., 2020	<i>Hypolipidemic effect of N-acetylcysteine against dexamethasone-induced hyperlipidemia in rats</i>	Penelitian menggunakan desain penelitian Eksperimental	NAC memperbaiki dislipidemia disebabkan deksametason melalui perbaikan fungsi hati dan peningkatan sistem pertahanan antioksidan.
3	Charron et al., 2020	<i>Antioxidant Effects of N-Acetylcysteine Prevent Programmed Metabolic Disease in Mice</i>	Penelitian menggunakan desain penelitian Eksperimental	Pemberian NAC pada diet tinggi lemak, menurunkan kadar trigliserida, mengurangi stres oksidatif mengarah peningkatan fungsi metabolisme, lipidom dan penurunan resistensi leptin.
4	Cui et al., 2015	<i>N-acetylcysteine inhibits in vivo oxidation of native low-density lipoprotein</i>	Penelitian menggunakan desain penelitian Eksperimental	Pemberian NAC menurunkan LDL dan ROS secara <i>in vivo</i> yang berkontribusi pada penurunan pembentukan plak aterosklerotik pada hiperlipidemia.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Memberikan informasi ilmiah mengenai peran *N-acetyl cysteine* (NAC) dalam dunia kedokteran karena fungsinya sebagai agen antioksidan dan hipolipidemia yang berpengaruh terhadap perubahan parameter lipid dan inflamasi dimana sebelumnya parameter inflamasi belum pernah diteliti.

1.5.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang pemanfaatan *N-acetyl cysteine* (NAC) sebagai salah satu agen antioksidan sebagai salah satu upaya untuk pengobatan dan pencegahan dislipidemia dan anti inflamasi.

