

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dunia sekarang mengalami penderitaan akibat dampak epidemik dari berbagai penyakit – penyakit akut dan kronik yang semakin meningkat dari tahun ke tahun. Penyakit – penyakit ini sangat berhubungan dengan perubahan gaya hidup “*western life style*”, stres, kurang berolahraga, penyalahgunaan rokok dan minuman keras, perubahan pola makan dari makanan alami yang belum diproses ke makanan dengan tinggi kalori dan digoreng (*fast food*) (Bengmark, 2006).

Sebagian besar makanan cepat saji diolah dengan cara digoreng, sehingga umumnya mengandung kalori, kadar lemak, lemak jenuh, gula dan sodium (Na) yang tinggi tetapi rendah akan kandungan serat, vitamin A dan C, asam askorbat, kalsium dan folat (Muwakhidah & Tri, 2006). Kandungan lemak yang terdapat pada *fast food* ini lebih tinggi jika dibanding dengan kandungan lemak yang seharusnya ada pada diet makanan sehat. Jumlah kalori pada makan cepat saji biasanya mencapai 1400 kkal, dengan kandungan untuk lemak 85 %, 73 % untuk lemak jenuh, tetapi hanya 40 % serat, dan 30 % kalsium (Isganaitis & Lustig, 2005).

Dengan semakin seringnya masyarakat mengkonsumsi *fast food*, ditambah dengan ketidakseimbangan antara asupan makanan dengan aktivitas yang mereka lakukan, terjadinya stres, dan kurang berolahraga maka akan terjadi penumpukan energi dalam tubuh yang menjurus ke obesitas. Konsekuensi penumpukan energi menyebabkan obesitas menjadi fenomena epidemik di negara-negara industrial dan berkembang, dengan kasus obesitas meningkat lebih dari 3 kali lipat. Obesitas sebagai manifestasi kelebihan lemak pada sel – sel tertentu, misalnya sel adiposa

juga meningkatkan resiko diabetes melitus tipe 2, hipertensi, hiperkolesterolemia, artritis dan beberapa bentuk kanker (Shoelson, Herrero & Naaz, 2007).

Obesitas merupakan penumpukan jaringan lemak berlebihan yang dapat beresiko pada kesehatan. Indikator penentu jumlah lemak tubuh yaitu BMI (*Body Mass Index*), secara klinis BMI dengan nilai 25-29 kg/m² disebut kelebihan berat badan; BMI yang lebih tinggi (≥ 30 kg/m²) yang disebut dengan obesitas (Grundy, 2004). Bukti epidemiologi yang menghubungkan antara obesitas dan inflamasi sudah ada sejak dulu, pengaruh asupan makronutrien dan obesitas mungkin mengaktifkan *signaling pathway* inflamasi dalam sel. Asupan glukosa dan lemak menginduksi inflamasi melalui peningkatan stres oksidatif dan aktivitas faktor – faktor transkripsi. Lipid yang masuk dalam pembuluh darah (trigliserida dengan heparin) pada subjek normal dapat digunakan untuk meningkatkan level asam lemak bebas (*free fatty acids*), tetapi untuk subjek *obese* akan mengarah pada respon inflamasi (Shoelson, Herrero & Naaz, 2007).

Pada orang dengan keadaan obesitas, penumpukan energi disimpan dalam bentuk lemak di jaringan adiposa, sehingga menyebabkan hiperplasi dan hipertropi sel adiposa. Hiperplasi adalah peningkatan jumlah sel lemak yang tidak diikuti dengan perubahan ukuran sel lemak, sedangkan hipertropi adalah perubahan ukuran sel lemak tanpa ada penambahan jumlah selnya (Guyton & Hall, 2008). Jaringan adiposa sendiri tersusun dari banyak sel seperti adiposit, perisit¹, monosit, makrofag, dan sel-sel endotelium (endotelia dan sel otot polos). Keadaan hiperplasi dan hipertropi

¹ Perisit adalah sel perivaskuler yang bersifat sel kontraktile dan mempunyai peran mengontrol pertumbuhan sel endotel (Yuliana, 2013).

secara tidak langsung akan meningkatkan jumlah makrofag dan monosit pada jaringan lemak yang akan diikuti dengan peningkatan ekspresi sitokin proinflamatori dan kemokin, termasuk *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, dan juga IL-18 (Desruisseaux & Trujillo, 2007).

Akumulasi lipid dan perluasan massa lemak di jaringan adiposa akan mengarah pada inisiasi proses inflamasi. Proses inflamasi kemungkinan diinisiasi melalui produksi sitokin proinflamasi dan kemokin oleh adiposit, TNF- α , IL-6, leptin resistin, MCP-1. Sel – sel endotelia merespon peningkatan ekspresi molekul – molekul adhesi tersebut, yang mana bersamaan dengan pengerahan dan diferensiasi monosit serta infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa. Baik peningkatan jumlah makrofag maupun proses inflamasi akan berperan dalam pembentukan IL-6 di jaringan adiposa dan adiposa di daerah abdominal akan memproduksi IL-6 lebih banyak dibanding dengan adiposa pada daerah bawah kulit (Shoelson, Herrero & Naaz, 2007).

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin yang dihasilkan oleh sel lemak dimana peningkatan kadarnya dipengaruhi oleh jumlah atau ukuran sel lemak (Wajchenberg, 2000). Interleukin-6 mempunyai efek ganda, selain berperan dalam proses pertahanan, IL-6 juga berperan sebagai proinflamatori dalam kasus inflamasi kronik. Pada fase inflamasi akut terjadi perubahan pada konsentrasi dari banyak protein plasma (protein fase akut). Protein – protein fase akut telah diartikan sebagai kumpulan protein plasma dengan konsentrasi yang meningkat (protein fase akut positif) atau menurun (protein fase akut negatif) paling kurang 25% pada keadaan inflamasi (Gabay, 2006).

Sitokin yang diproduksi selama proses inflamasi ini merupakan stimulator untuk memproduksi protein fase akut. Sitokin – sitokin tersebut

antara lain IL-6, IL-1 β , TNF- α , interferon- γ , dan IL-8 yang diproduksi oleh sel – sel makrofag, monosit dan neutrofil. Salah satu tanda dari proses inflamasi akut yaitu dimulainya infiltrasi leukosit, kebanyakan neutrofil (Gabay, 2006).

Neutrofil sendiri merupakan sistem pertahanan utama dalam sirkulasi darah terhadap luka, infeksi mikroba melalui kemampuannya mensintesis oksigen metabolit yang merusak sel patogen dan melepaskan beberapa jenis enzim yang akan mengeliminir patogen yang masuk ke dalam darah. Pada keadaan inflamasi akut, neutrofil mempunyai peran penting dalam memfagositosis patogen yang masuk pertama kali ke dalam tubuh. Neutrofil akan mensekresi *myeloperoxidase* (MPO) dan *calprotectin* serta glikoprotein CD66b yang menandakan aktivasi neutrofil. MPO menghasilkan oksidan-oksidan dan radikal reaktif yang akan merusak protein, lipoprotein, lipid dan DNA dari sel targetnya. MPO mempunyai peran penting dalam penyakit alterosklerosis dimana MPO akan menargetkan lipoprotein dari HDL yang akan mengarah pada terbentuknya *plaque* (Nijhuis *et al.*, 2009). Dalam penelitian Cottam *et al*, (2002) dilaporkan bahwa ekspresi CD62L neutrofil lebih rendah pada beberapa orang *obese* jika dibandingkan dengan orang normal. Mereka menyimpulkan neutrofil pada beberapa orang *obese* ini kurang mampu dalam aktivasi dan migrasi ke jaringan target sehingga lebih mudah terkena inflamasi.

Gabay, (2006) juga menyebutkan bahwa jumlah IL-6 yang meningkat pada jaringan adiposa orang-orang penderita obesitas akan mempercepat penurunan jumlah dan aktivitas sel neutrofil, dengan cara menginisiasi proses apoptosis dari neutrofil sebagai bentuk pertahanan yang dilakukan IL-6 terhadap proses inflamasi yang mengarah pada penyakit-penyakit degeneratif yang menyertai obesitas.

Berdasarkan latar belakang penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, ditemukan bahwa pengaruh diet tinggi lemak terhadap jumlah neutrofil dan kadar IL-6 dalam darah tikus putih pasca diinduksi dengan *Staphylococcus aureus* belum pernah dilakukan, maka pada kesempatan ini akan dilakukan penelitian tentang pengaruh diet tinggi lemak terhadap jumlah neutrofil dan kadar interleukin 6 (IL-6) pada tikus putih jantan galur Wistar.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah diuraikan di atas, maka permasalahan yang akan diteliti adalah:

1. Apakah pemberian diet tinggi lemak dapat menurunkan jumlah neutrofil pada tikus Wistar jantan setelah diinduksi *Staphylococcus aureus*?
2. Apakah pemberian diet tinggi lemak mampu meningkatkan kadar IL-6 pada serum darah tikus Wistar jantan setelah diinduksi *Staphylococcus aureus*?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan permasalahan di atas, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian diet tinggi lemak terhadap penurunan jumlah neutrofil dalam darah tikus Wistar jantan setelah diinduksi *Staphylococcus aureus*.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian diet tinggi lemak terhadap peningkatan kadar IL-6 pada tikus Wistar jantan setelah diinduksi *Staphylococcus aureus*.

1.4. Hipotesa

Berdasarkan uraian di atas maka dapat diajukan hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Pemberian diet tinggi lemak menurunkan jumlah neutrofil dalam darah tikus Wistar jantan setelah diinduksi *Staphylococcus aureus*.
2. Pemberian diet tinggi lemak meningkatkan kadar IL-6 pada tikus Wistar jantan setelah diinduksi *Staphylococcus aureus*.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian diet tinggi lemak terhadap jumlah neutrofil dan kadar IL-6 dan memberikan informasi mengenai dampak konsumsi lemak berlebih terhadap sistem imunitas tubuh, serta di kemudian hari dapat dilakukan penelitian lebih lanjut dampaknya terhadap mediator-mediator imunitas lain yang menunjang hasil penelitian.