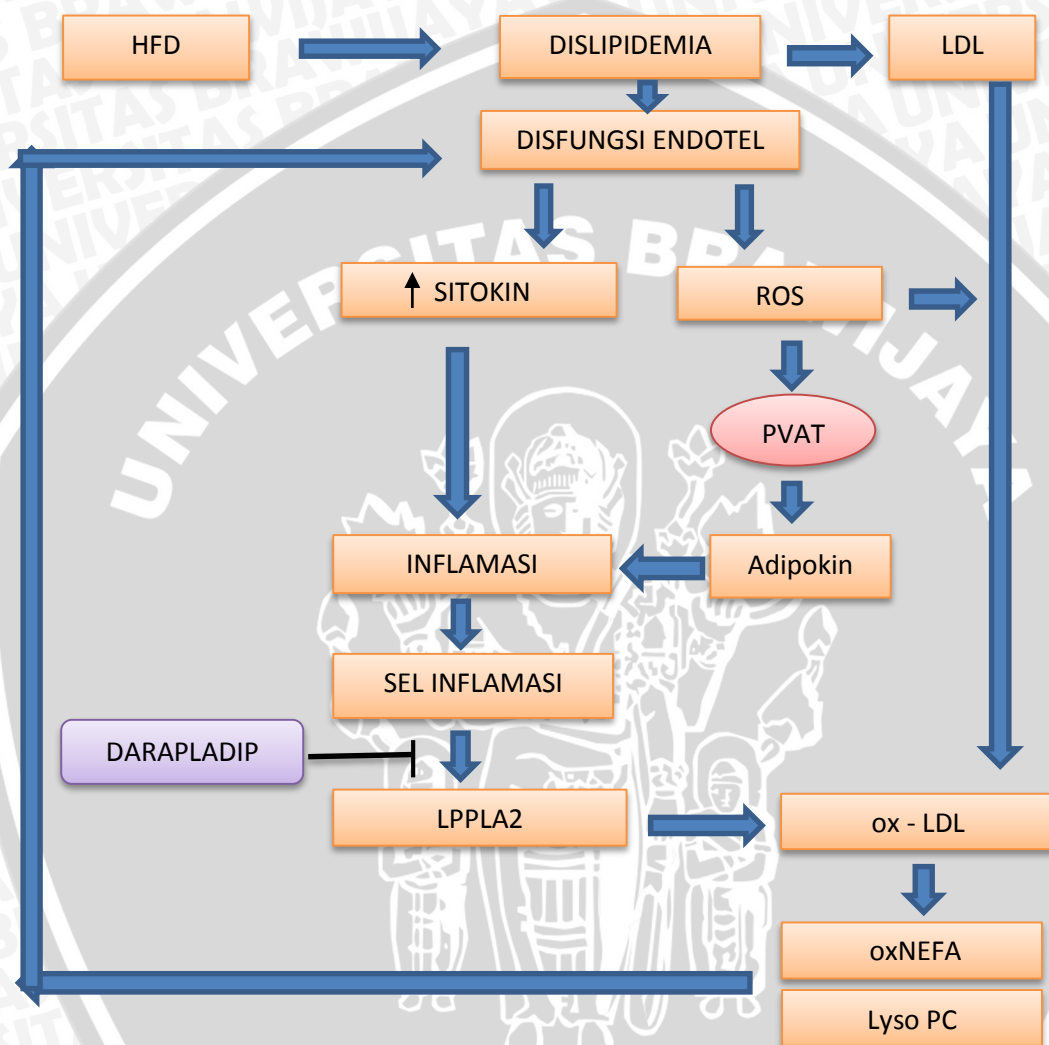


### BAB III

## KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### 3.1 Skema Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan Gambar:



: Proses yang berlanjut



: Variabel yang diukur



: Efek Menghambat

### 3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Konsumsi *High Fat Diet* (HFD) secara terus – menerus dapat menyebabkan dislipidemia, dari kondisi inilah akan terjadi peningkatan *Low Density Lipoprotein* (LDL) dalam pembuluh darah. LDL dikatakan sebagai kolesterol jahat karena LDL berperan membawa kolesterol ke sel dan jaringan tubuh, sehingga bila jumlahnya berlebihan, kolesterol dapat menumpuk dan mengendap pada dinding pembuluh darah dan mengeras menjadi plak. LDL memiliki beberapa fraksi / jenis salah satu fraksi dari LDL yang paling berbahaya yaitu *small dense LDL* (sdLDL), merupakan LDL yang berukuran partikel kecil dan memiliki potensi aterogenik lebih besar karena mudah masuk ke dalam pembuluh darah dan mempunyai kerentanan tinggi untuk beroksidasi.

Endotel yang mengalami kerusakan ini secara otomatis akan mensekresikan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan memanggil sitokin. ROS inilah yang akan menyebabkan LDL akan teroksidasi menjadi *oxidized LDL* (oxLDL). Sitokin proinflamasi yaitu Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-18, dan Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) akan memanggil sel – sel inflamasi untuk memfagosit ox-LDL diendotel yang mengalami kerusakan. Dilain sisi secara bersamaan sitokin dan kemokin yang disekresi oleh PVAT yaitu adipokin yang awalnya bersifat protektif dan anti-inflamasi, namun dengan adanya peningkatan ROS menyebabkan sifat sitokin dan kemokin tersebut menjadi lebih proinflamasi dan destruktif terhadap pembuluh darah disekitarnya. Sitokin proinflamasi yang dikeluarkan oleh PVAT dapat menarik makrofag sehingga memperberat inflamasi dan disfungsi PVAT tersebut.

Sel – sel inflamasi yaitu monosit yang menjadi makrofag, limfosit dan sel mast akan menghasilkan enzim yaitu *Lipoprotein-Associated phospholipase A2* (Lp-PLA2). Reseptor Lp-PLA2 ditemukan dalam oxLDL akan berikatan dengan reseptornya dan mendegradasi fosfolipid dari oxLDL membentuk 2 mediator lipid yang bioaktif yaitu *lysophosphatidylcholine* (LysoPC) dan *oxidised non – esterified fatty acids* (oxNEFA) yang berperan penting dalam proses aterosklerosis. LysoPC menyebabkan disfungsi endotel dengan menghambat kerja *endothelial nitric oxide synthase* (eNOs) sehingga menurunkan kadar NO dan menginduksi apoptosis sel otot polos dan makrofag oxNEFA juga dapat menyebabkan penarikan dan aktivasi monosit makrofag dan apoptosis makrofag. Apoptosis ini menyebabkan perluasan inti nekrotik lesi aterosklerosis, penipisan kapsul fibrosa, dan destabilisasi plak yang berakibat rupturnya plak aterosklerotik.

Darapladip dianggap sebagai obat yang bisa menghambat Lp-PLA2 dalam endotel. Jika Lp-PLA2 dihambat maka harapannya proses inflamasi dapat berkurang karena tidak terjadi aktivasi monosit secara terus menerus, selain itu proses apoptosis sel tidak terjadi sehingga plak aterosklerotik tidak akan ruptur. Jika inflamasi tidak terjadi terus menerus maka penebalan dari PVAT juga akan berkurang.

### 3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah:

Darapladip memiliki efek penurunan terhadap penebalan *Perivascular Adipose Tissue* (PVAT) pada aorta tikus *Sprague – Dawley* yang diberi HFD (*High Fat Diet*).

