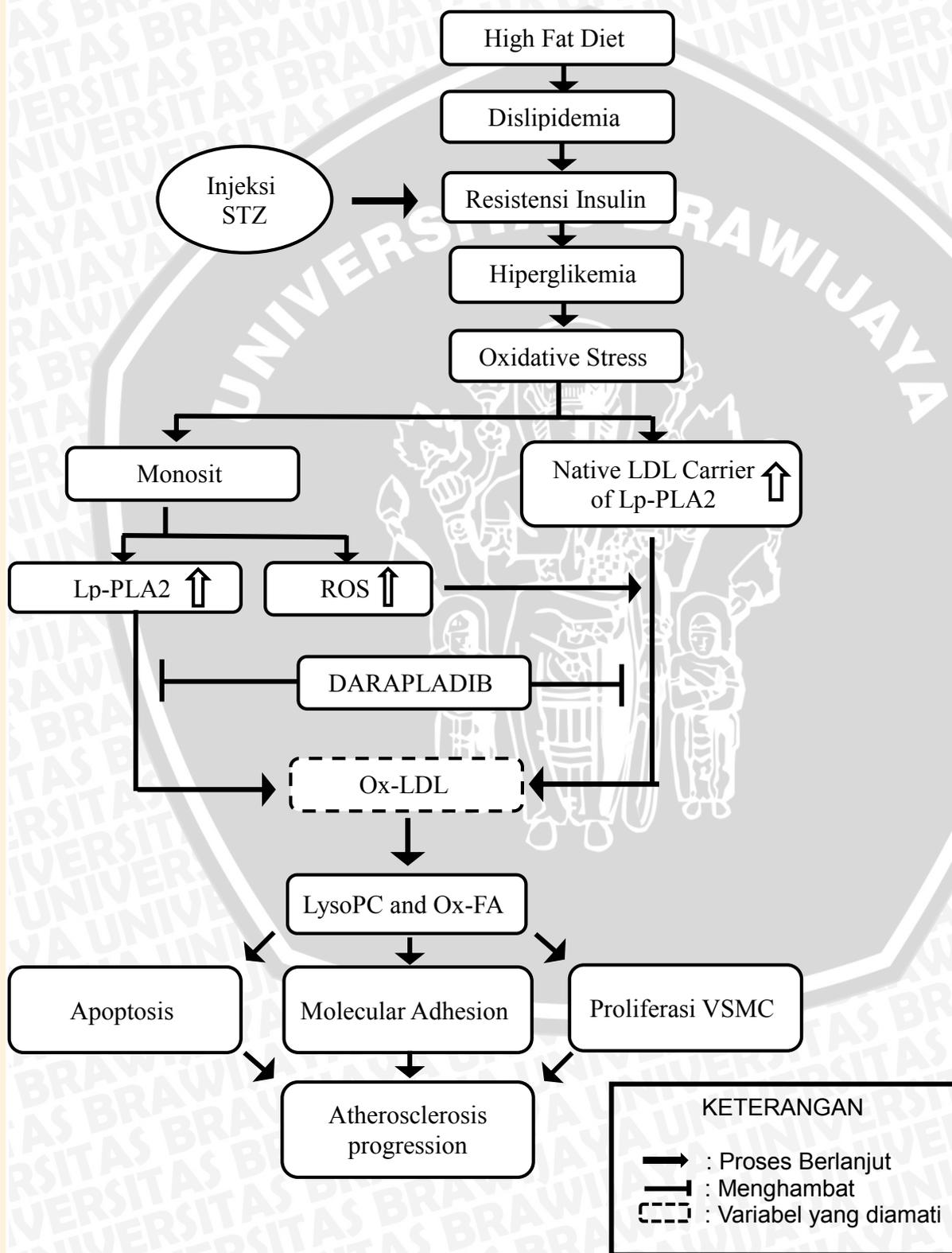


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



### 3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Pemberian (*High Fat Diet*) akan memicu suatu keadaan metabolic syndrome yaitu dislipidemia. Dalam keadaan ini, tikus diinjeksi dengan streptozotocin untuk menginduksi terjadinya keadaan Diabetes Mellitus type 2. Hal ini akan diikuti oleh terjadinya peningkatan dari kadar gula darah (Hiperglikemia). Keadaan ini akan memicu terjadinya suatu stres oksidatif yang menyebabkan suatu disfungsi endotel, dimana endotelium melepaskan chemokine sehingga akan meningkatkan adhesi monosit dan meningkatkan *Native LDL* yang merupakan *carrier* dari *Lipoprotein-phospholipase A2* (Lp-PLA2).

Adesi dan migrasi monosit dari lapisan endotel menuju intima akan mensekresikan enzim *Lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA2) untuk berikatan dengan *native LDL*. Lp-PLA2 pada umumnya sudah ada dalam keadaan normal. Namun kadarnya akan bertambah dan akan teraktivasi saat terjadi modifikasi dari LDL menjadi suatu *Oxidized LDL* (Ox-LDL). *Native LDL* yang telah berikatan dengan Lp-PLA2 kemudian mengalami perpindahan menuju lapisan intima bersama dengan monosit. Monosit kemudian akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag kemudian mensekresikan beberapa produk, antara lain interleukin dan ROS yang akan merubah *native LDL* pada intima menjadi Ox-LDL. Pada saat inilah akan terjadi sekresi Lp-PLA2 oleh makrofag dan aktivasi Lp-PLA2 yang sebelumnya telah ada dalam *native LDL*.

Lp-PLA2 kemudian akan menghidrolisis Ox-LDL menjadi dua produk pro-inflamasi, yaitu *lysophosphatidylcholine* (Lyso-PC) dan *oxidized free fatty acid* (Ox-FA). Lyso-PC dan Ox-FA akan menyebabkan berbagai macam hal, seperti peningkatan adesi molekul, apoptosis, dan proliferasi dari *Vascular*

*smooth muscle cell* (VSMC). Terjadinya hal-hal ini akan semakin meningkatkan kadar Ox-LDL pada intima serta produk-produk turunannya sehingga mengakibatkan progresivitas dari aterosklerosis.

Darapladib bekerja dengan mekanisme sebagai inhibitor selektif dari Lp-PLA2. Dengan mekanisme tersebut, secara teoritis darapladib mampu menghambat proses hidrolisis Ox-LDL sehingga mencegah terbentuknya produk yang memiliki sifat pro-inflamasi, yaitu Lyso-PC dan Ox-FA. Dalam penelitian ini indikator yang akan diukur adalah kadar Ox-LDL dalam plasma.

### 3.3 Hipotesis

Pemberian darapladib menurunkan Kadar Ox-LDL pada tikus *Sprague-Dawley* model Diabetes Mellitus type 2

