

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Aterosklerosis merupakan inflamasi kronis yang bersifat progresif terhadap pembuluh darah yang disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya yaitu dislipidemia. Dislipidemia merupakan faktor utama terjadinya aterosklerosis. Pada hewan coba yang diberikan pakan *high fat diet* akan terjadi dislipidemia dengan kadar HDL menurun, sedangkan kadar LDL, TG, dan kolesterol total meningkat. Dislipidemia akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel oleh pengaruh ROS (*Reactive Oxygen Species*) mengakibatkan stress oksidatif yang akan mengikat LDL menjadi LDL teroksidasi. Disfungsi endotel akan menyebabkan terjadinya proses inflamasi.

Pada proses inflamasi akan mengundang sitokin proinflamasi (IL-6, TNF α , dll) dan molekul adhesi lainnya. Proses inflamasi akan merangsang terjadinya hipoksia sel *inflammatory* yang berpengaruh terhadap suplai oksigen dalam jaringan aorta. Selanjutnya monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan berikatan dengan OxLDL sehingga terbentuk sel busa dan migrasi sel otot polos yang mengakibatkan terbentuknya plak aterosklerosis di lapisan intima semakin meningkat. Beberapa sel inflamasi seperti makrofag, limfosit, dan sel mast juga akan mensekresikan Lp-PLA₂ yang akan berikatan dengan LDL teroksidasi. Dalam sirkulasi kadar Lp-PLA₂, apoB akan berikatan dengan LDL sekitar 80% dan sisanya akan terikat lipoprotein lainnya. Reseptor Lp-PLA₂ telah ditemukan dalam OxLDL berperan dalam menghidrolisis gugusan asil pendek pada posisi *sn*-2 fosfolipid dari OxLDL dan membentuk 2 mediator lipid bioaktif yaitu *lysophosphatidylcholine* (Lyso-PC) dan *Oxidized nonesterified fatty acids* (Ox-NEFA) dalam meningkatkan proses inflamasi sebagai proses progresivitas plak aterosklerosis.

Pada proses inflamasi kebutuhan oksigen sel-sel inflamasi meningkat, sehingga suplai oksigen berkurang dan terjadilah hipoksia sel. Pada awalnya hanya terjadi hipoksia sel saja, kemudian seiring perkembangan plak menyebabkan pertukaran oksigen tidak optimal dalam pembuluh darah, sehingga suplai oksigen tidak mencukupi kebutuhan. Proses hipoksia dipengaruhi oleh HIF-1 α (*hypoxia inducible factor-1alpha*) sebagai *growth factor* proses hipoksia sel dan jaringan. Pada tingkat jaringan terjadi hipoksia akibat intima bagian luar (*outer intima*) mengalami perkembangan plak yang semakin luas, sehingga terjadi DIT (*diffuse intimal thickening*) menyebabkan intima bagian dalam (*inner intima*), media lapisan aorta menjadi kekurangan nutrisi dan suplai oksigen, sehingga diperlukan vaskularisasi dari angiogenesis vasa vasorum dalam memberikan suplai oksigen dan nutrisi. Kemudian munculnya angiogenesis vasa vasorum yang diperantarai oleh VEGF (*vascular endothelial growth factor*) yang berasal dari lapisan adventisia.

Pada normalnya vasa vasorum hanya mensuplai vaskularisasi dilapisan adventisia saja, tetapi ketika terjadi hipoksia maka angiogenesis adventisia akan menuju lapisan media dan intima guna memberikan suplai nutrisi dan oksigen. Perkembangan angiogenesis vasa vasorum dalam proses aterosklerosis mengakibatkan angiogenesis mudah *immature*, *unstable*, dan *rupture*, sehingga menyebabkan terjadi pendarahan intraplak yang dapat meningkatkan proses inflamasi dan memicu beberapa sitokin dan sel-sel proinflamasi mendukung perkembangan plak aterosklerosis. Jadi dengan meningkatnya jumlah vasa vasorum membuktikan bahwa terjadi peningkatan hipoksia jaringan akibat progresitas plak aterosklerosis dan menimbulkan komplikasi beberapa penyakit kardiovaskuler.

Pada penelitian ini akan membuktikan pengaruh pemberian Darapladib sebagai selektif inhibitor Lp-PLA₂. Tujuan yang diharapkan yaitu supaya Lp-PLA₂ yang telah disekresikan oleh beberapa sel inflamasi dapat dihambat, sehingga mampu mengurangi terjadinya proses inflamasi, hipoksia sel, dan angiogenesis vasa vasorum di lapisan aorta dalam progrevitas plak aterosklerosis. Oleh sebab itu dengan pemberian Darapladib diharapkan mampu menurunkan jumlah vasa vasorum aorta tikus *Sprague-Dawley* model aterosklerosis dengan *high fat diet*.

3.3 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan dari tinjauan pustaka dari bab sebelumnya, maka hipotesis penelitian ini yaitu:

Pemberian Darapladib dapat menurunkan jumlah vasa vasorum aorta tikus *Sprague-Dawley* (SD) model aterosklerosis yang diberikan diet dislipidemia minggu 8 dan 16.