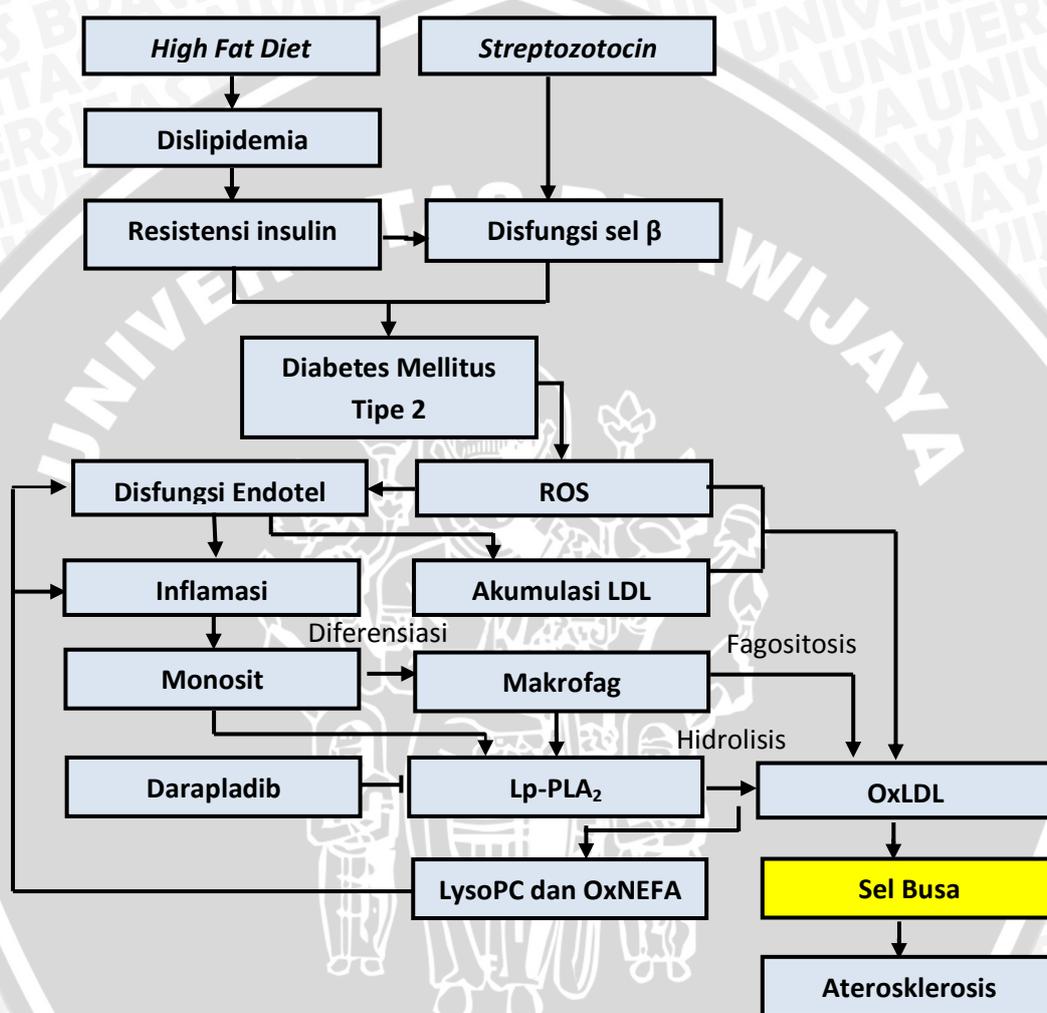


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan

Pokok Bahasan

Variabel yang tidak diukur

Menginduksi atau meningkatkan

Menghambat atau menurunkan



ROS : Reactive Oxygen Species

OxLDL : Oxidized LDL

Lp-PLA₂ : Lipoprotein associated Phospholipase A₂

LysoPC : Lysophosphatidylcholine

OxNEFA : Oxidized Non-Esterified Fatty Acid



3.2. Penjelasan Kerangka Konsep

Konsumsi diet tinggi lemak (HFD) merupakan faktor resiko terbesar dislipidemia yang ditandai dengan penurunan HDL dan peningkatan kadar kolesterol total, LDL, serta trigliserida. Kadar asam lemak bebas (FFA) dan trigliserida yang tinggi menyebabkan akumulasi asam lemak ke dalam jaringan non-adiposa seperti liver dan otot rangka yang hanya memiliki kapasitas terbatas terhadap penyimpanan lipid. Sehingga penumpukan lipid yang terjadi terus menerus dapat mengakibatkan disfungsi seluler atau disebut sebagai lipotoksisitas. Penumpukan hasil metabolisme intermediate lipid yang berlebih seperti diasilgliserol (DAG) dan *long-chain acyl-coA* (LCACoA) menyebabkan gangguan pada proses *signaling insulin* yang diperantarai oleh *insulin-receptor substrate* (IRS). Defek pada *signaling insulin* tersebut maka menghambat proses pembentukan glikogen dan oksidasi glukosa yang penting dalam pengaturan keseimbangan kadar glukosa darah sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa. Peningkatan kadar glukosa secara kronis maka menyebabkan overaktivitas dari mekanisme kompensasi berupa sekresi insulin dari sel β yang berujung pada disfungsi sel β pankreas. Kombinasi antara kedua mekanisme tersebut kemudian menyebabkan DM tipe 2.

Induksi DMT2 dengan metode kombinasi HFD dan streptozotocin menggambarkan patofisiologi DMT2 yang diawali oleh resistensi insulin akibat gangguan metabolik dan diikuti oleh penurunan fungsi sel β pankreas yang disebabkan oleh peningkatan sekresi insulin sebagai kompensasi kondisi hiperglikemia dalam jangka waktu lama.

DM tipe 2 merupakan faktor resiko penting terjadinya aterosklerosis. Paparan kadar glukosa yang tinggi secara kronis menyebabkan peningkatan

ROS dari mitokondria yang terkait dengan proses glikolisis sehingga terjadi glikooksidasi molekul-molekul seperti protein dan lipid hingga terbentuk *advanced glycation end products* (AGE), peningkatan jumlah AGE kemudian mempengaruhi fungsi normal dari sel-sel yang terlibat dalam aterosklerosis seperti makrofag, sel endotel, kolagen, dan VSMC sehingga terjadi peningkatan permeabilitas, reaksi inflamasi, dan kekakuan dinding pembuluh darah atau yang disebut sebagai disfungsi endotel.

Disfungsi endotel menyebabkan *up-regulation* molekul adhesi, peningkatan kemokin, serta sitokin sehingga memicu reaksi inflamasi pada dinding pembuluh darah yang ditandai dengan migrasi sel-sel pro-inflamasi seperti monosit ke dalam tunika intima dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Kemudian, LDL yang telah terakumulasi pada lapisan subendotel akibat peningkatan permeabilitas dinding arteri mengalami oksidasi oleh ROS terkait proses diabetes sehingga menghasilkan *oxidized LDL* (OxLDL) yang selanjutnya dikenali dan difagositosis oleh makrofag melalui reseptor *scavenger*. Akumulasi droplet lipid OxLDL pada makrofag maka membentuk sel busa yang merupakan petanda awal pembentukan lesi aterosklerosis berupa *fatty streak*.

Aterosklerosis ditandai oleh terbentuknya plak pada endotel pembuluh darah. Plak aterosklerosis tersusun atas *fibrous cap* dengan inti nekrotik yang terdiri atas otot polos yang mengalami apoptosis, makrofag, dan sel busa. Di dalam inti nekrotik, makrofag menghasilkan enzim berupa Lp-PLA₂ yang menghidrolisa OxLDL dengan produk akhir berupa LysoPC dan OxFA. Kedua substansi tersebut berperan penting terhadap tingkat keparahan aterosklerosis melalui mekanisme peningkatan disfungsi endotel, inflamasi, penipisan kapsul fibrosa, dan perluasan inti nekrotik.

Darapladib adalah inhibitor Lp-PLA₂, dengan penghambatan kerja enzim Lp-PLA₂ tersebut maka diharapkan dapat menurunkan jumlah sel busa dalam inti nekrotik plak aterosklerosis serta terjadi stabilisasi plak. Sehingga plak tidak mudah ruptur dan mencegah berbagai komplikasi kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner.

3.3. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan dari tinjauan pustaka dari bab sebelumnya, maka hipotesis yang dapat disimpulkan adalah Darapladib dapat menurunkan jumlah sel busa (*foam cell*) tikus *Sprague-Dawley* model aterosklerosis diabetes mellitus tipe 2.

