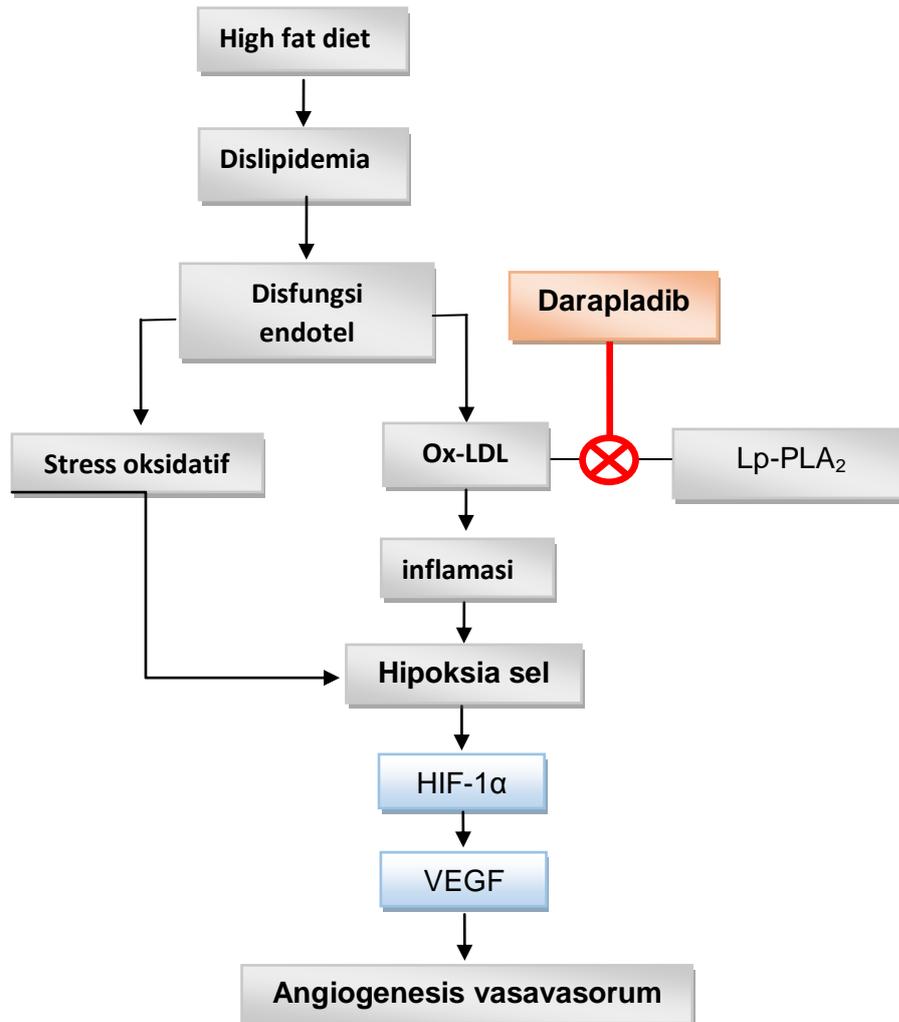


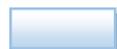
BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka konsep



Keterangan :



: Variable yang diukur



: Efek menghambat



: Variable yang tidak diukur

3.2 Penjelasan kerangka konsep

Salah satu faktor resiko utama aterosklerosis adalah Dislipidemia (HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL). Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar HDL. Pada kondisi dislipidemia terjadi disfungsi endotel akibat peningkatan produksi radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species*.

Pada tahap awal aterosklerosis terjadi disfungsi endotel. Disfungsi endotel menyebabkan *low-density lipoprotein* (LDL) termodifikasi secara oksidatif menjadi Ox-LDL dapat mengaktifkan protein kinase C dan *nuclear factor-κB* (NFκB), faktor transkripsi yang meningkatkan transkripsi gen yang mengkode *Angiotensin Converting Enzim* (ACE), molekul adhesi permukaan sel endotel dan enzim yang selanjutnya meningkatkan stres oksidatif. Kemudian Ox-LDL akan berikatan dengan Lp-PLA₂ yang disekresikan oleh monosit atau makrofag dan meningkatkan proses inflamasi.

Pada proses inflamasi terjadi kebutuhan oksigen sel yang meningkat, namun suplai oksigen menurun, sehingga terjadi kondisi hipoksia sel. Salah satu respons sel terhadap kondisi hipoksia adalah peningkatan kadar protein *Hypoxia-inducible factor-1 alpha* (HIF-1α). Ekspresi HIF-1α menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi VEGF, demikian pula sebaliknya, Kemudian VEGF berperan dalam menstimulasi angiogenesis vasa vasorum guna memberikan suplai nutrisi akibat hipoksia jaringan terhadap plak aterosklerosis.

Lp-PLA₂ diketahui sebagai penanda awal terjadinya perkembangan plak aterosklerosis, dan memiliki potensi menjadi target terapi. Penghambatan Lp-PLA₂ dapat meminimalisir proses aterosklerosis dengan cara pemberian

Darapladip. Darapladip merupakan selektif inhibitor enzim Lp-PLA₂ yang digunakan untuk mencegah produksi Lp-PLA₂ sehingga dapat mengurangi penimbunan plak. Tujuan yang diharapkan supaya Lp-PLA₂ yang telah diekskresikan beberapa sel inflamasi dapat dihambat sehingga mampu mengurangi terjadinya proses inflamasi dan hipoksia sel dalam patogenesis aterosklerosis. Diharapkan darapladib dapat menurunkan ekspresi HIF-1 α Dan VEGF.

3.3 Hipotesis penelitian

Hipotesis penelitian ini yaitu pemberian Darapladib dapat menurunkan ekspresi HIF-1 α dan VEGF pada tikus *Sparague dawley* model Dislipidemia.