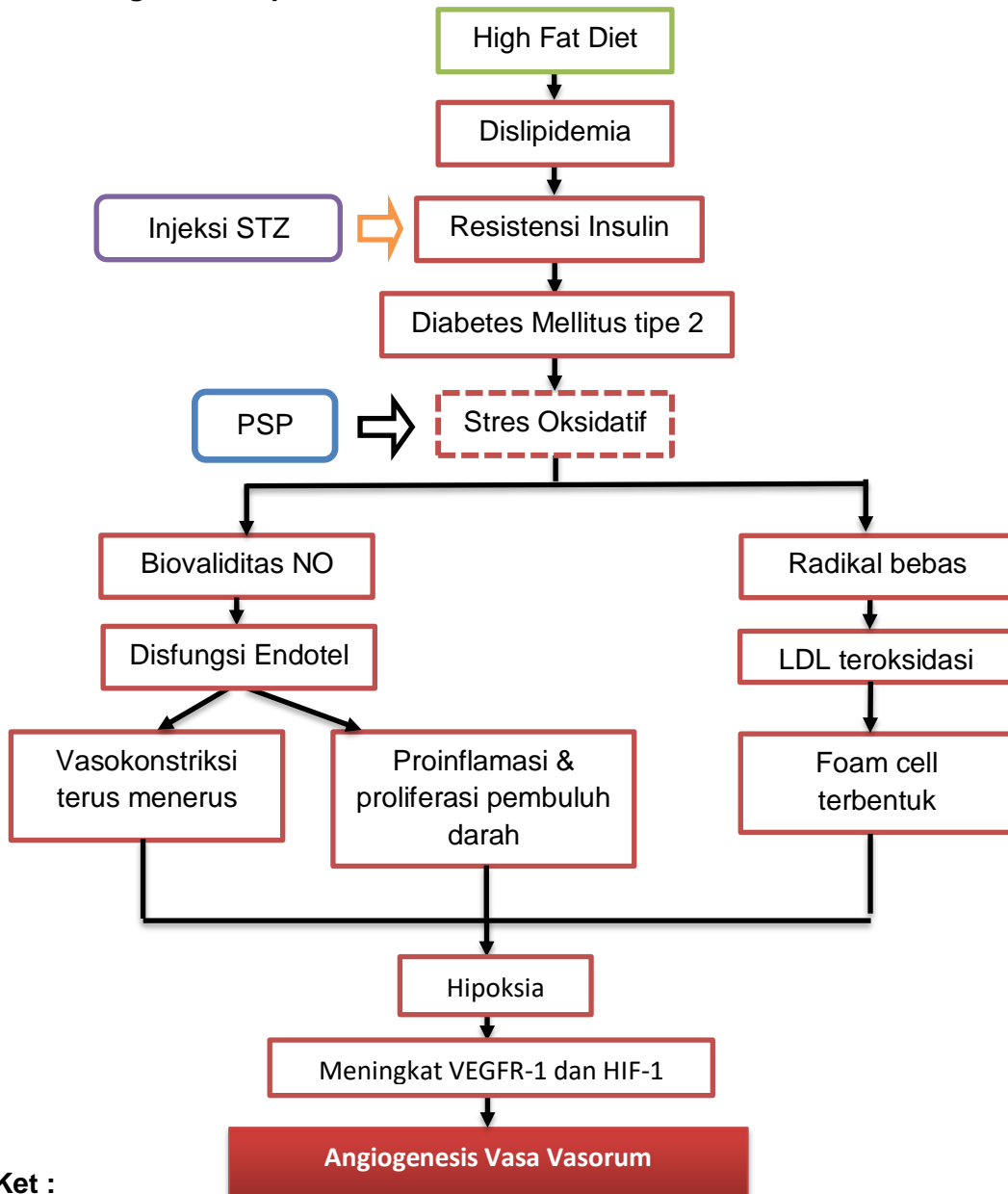


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep



Ket :

- = Variabel yang diamati
- = Variabel yang dihambat
- = Menghambat Kerja
- = Menyebabkan

3.2. Penjelasan Kerangka Konsep

Konsumsi High Fat Diet akan menyebabkan peningkatan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) sehingga terjadi dislipidemia. Dislipidemia timbul disertai dengan resistensi insulin yang disebut dengan keadaan sindrom metabolik. Resistensi insulin terjadi akibat turunnya sensitivitas reseptor insulin dalam tubuh. Dalam keadaan tersebut, tikus diinjeksi dengan streptozotocin untuk menginduksi terjadinya hiperglikemia dan resistensi insulin yang akan merangsang terbentuknya plak aterosklerosis. Pada pasien DM tipe 2 terjadi resistensi insulin dimana reseptor insulin dalam tubuh tidak bekerja sebagaimana mestinya. Kondisi ini menyebabkan tubuh membutuhkan insulin lebih dari biasanya karena glukosa yang tidak dapat masuk ke jaringan tadi hanya terus menerus beredar dalam darah. Kadar glukosa yang tinggi di dalam darah atau hiperglikemia berhubungan dengan meningkatnya FFA (*Free Fatty Acid*) yang akan memicu stres oksidatif.

Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan vascular dan disfungsi endotel dengan menurunkan bioavailabilitas NO. Penurunan kadar NO menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah terus menerus dan endotel menjadi lebih proaterogenik dan proinflamasi. Sejalan dengan proses aterosklerosis, pada arteri besar di mana nutrisi dan oksigen didapatkan dari vasa vasorum, berkurangnya aliran darah dalam tubuh ini akhirnya menghasilkan keadaan di mana konsentrasi oksigen menurun atau disebut dengan hipoksia jaringan, di mana vasa vasorum akan mengalami ruptur. Akhirnya sel merespon terhadap hipoksia jaringan dengan pembentukan ekspresi protein HIF atau *Hypoxia Inducible Factor*. Kondisi hipoksia akan menimbulkan neovaskularisasi atau pembentukan pembuluh darah baru yang

tidak terkontrol sehingga menghasilkan vasa vasorum yang immature dan rapuh. Pembentukan pembuluh darah baru pada vasa vasorum ini juga dimediasi oleh VEGFR-1 yang juga diekspresikan oleh sel inflamasi seperti monosit dan makrofag, yang akan mencetuskan inflamasi dan menjadi *early marker* atau penanda awal angiogenesis yang patologis pada aterosklerosis. Pada penelitian digunakan PSP yang diharapkan memiliki efek antioksidan sehingga tidak terjadi stress oksidatif, hiperglikemia, atau hipoksia jaringan yang akan menghambat proses angiogenesis vasa vasorum imatur.

3.3. Hipotesis penelitian

Berdasarkan penjelasan di atas, maka hipotesis pada penelitian ini adalah PSP dari *Ganoderma lucidum* dapat menurunkan jumlah vasa vasorum pada tikus Diabetes Mellitus tipe 2