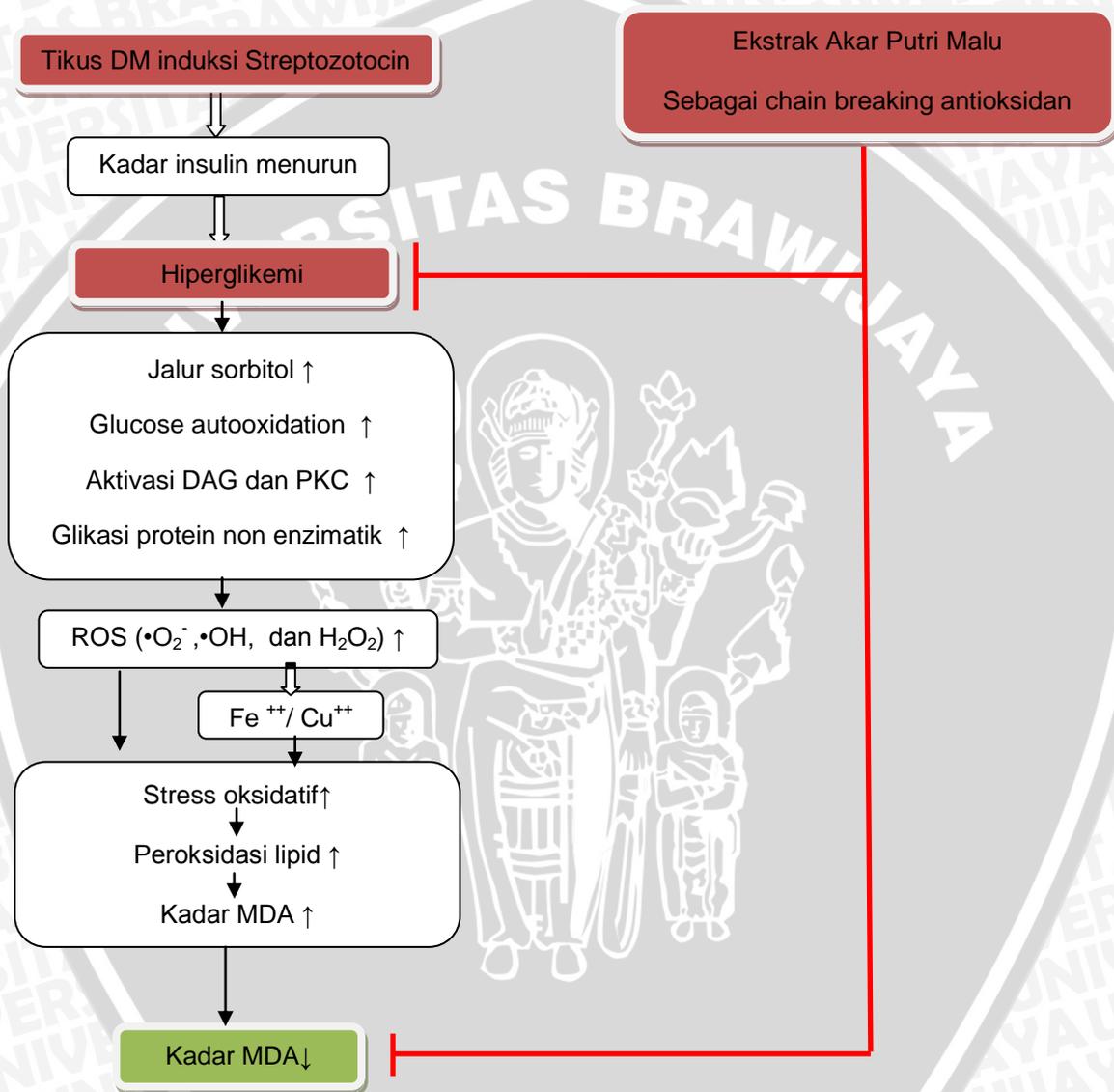


BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :

- : Proses Kelanjutan
- ⇨ : Jalur Hiperglikemia
- | : Proses Penghambatan
- ⇨ : Faktor tambahan pereaksi
- ▭ (green) : Pokok Bahasan
- ▭ (red) : Area Penelitian

Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Pada tikus yang diinduksi streptozotocin menghasilkan kondisi diabetes melitus. STZ menembus sel β pankreas melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler melalui gugus nitrosourea menghasilkan perubahan alkilasi DNA sel β Langerhans pankreas yang mengakibatkan kerusakan pada sel β Langerhans. STZ merupakan donor NO (*nitric oxide*) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β Langerhans. Pembentukan anion superoksida karena aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel β Langerhans. Kondisi ini membuat kadar insulin turun dan terjadi hiperglikemi (Skudelski, 2001).

Kondisi hiperglikemi pada penderita DM ini merupakan awal penyebab dari *stress oxidative*. Hiperglikemi menginduksi dari jalur nonenzimatis, jalur enzimatik dan jalur mitokondria. Pada jalur enzimatik *stress oxidative* berasal dari enzimatik glukosa. Glukosa mengalami autooksidasi dan menghasilkan $\bullet\text{OH}$. Selain itu, glukosa juga bereaksi dengan protein nonenzimatik yang menghasilkan produk Amadori atau prekursor AGEs yang selanjutnya diikuti pembentukan AGEs. Pada jalur sorbitol hiperglikemi merangsang pelepasan superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) di tingkat mitokondria serta terjadi peningkatan protein kinase (PKC). Pada ketiga jalur tersebut, hiperglikemi memberikan umpan balik positif menyebabkan meningkatnya sintesis ROS ($\bullet\text{O}_2^-$, H_2O_2 , $\bullet\text{OH}$) sehingga kadarnya meningkat. Selain itu jika ROS bereaksi dengan Fe^{++} atau Cu^{++} akan

menghasilkan $\bullet\text{OH}$. Sehingga kadar ROS semakin tinggi lagi, hal ini menyebabkan terjadi *stress oxidative*. Dalam kondisi ini kadar antioksidan yang dihasilkan tubuh tidak mencukupi untuk menetralkan ROS sehingga menjadi *stress oxidative*, keadaan tersebut memicu terjadinya kerusakan DNA, kerusakan membran sel menghasilkan peroksidasi lipid (MDA) dan *protein nitration*.

Dalam hal ini proses pembentukan peroksidasi lipid terjadi secara autooksidasi (oksidasi oleh radikal bebas) melalui 3 tahap yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi. Peroksidasi lipid terbentuk pada tahap propagasi, karena pada tahap ini asam lemak radikal tidak stabil. Asam lemak radikal tersebut dapat menarik H dari molekul lipid yang lain sehingga asam lemak radikal berikatan dengan oksigen dan pada akhirnya akan menjadi peroksidasi lipid.

Tingginya kadar peroksidasi lipid ditunjukkan oleh tingginya kadar *malondialdehyde* (MDA) serum sebagai produk akhir peroksidasi lemak (Winarsi, 2007). Hal ini lah dapat menyebabkan komplikasi pada penderita DM (Giuliano et al., 2009).

Hasil penemuan saat ini, diketahui bahwa Putri Malu (*Mimosa pudica*) mempunyai kandungan flavonoid yang bersifat *chain breaking antioksidan* (Kaur et al., 2011). Flavonoid dalam hal ini dapat melepaskan atom hidrogennya, dan dapat berikatan dengan asam lemak radikal. Sehingga asam lemak radikal tidak berikatan dengan atom hidrogen dari asam lemak yang lain yang menyebabkan peroksidasi lipid. Karena hal ini reaksi rantai radikal bisa terputus. Flavonoid juga berfungsi meningkatkan efektivitas vitamin C. Jika Vitamin C efektivitasnya meningkat, dapat menghambat pembentukan radikal superoksid, radikal hidroksil, radikal peroksil, dan hidrogen peroksida melalui penurunan pada jalur sorbitol dan glikosilasi protein, sehingga menghasilkan penurunan dari peroksidasi lipid (Pine et al., 1996).

Flavonoid selain mampu mengurangi keadaan stress oksidatif juga mampu menurunkan kadar gula darah secara signifikan pada tikus diabetes induksi STZ. Hal ini terjadi karena flavonoid sebagai antioksidan dapat menghambat kerusakan sel β pankreas yang disebabkan oleh stress oksidatif. Hasil dari penghambatan kerusakan sel β pankreas ini terjadi peningkatan produksi insulin dan peningkatan jumlah reseptor insulin pada tingkat sel, sehingga secara tidak langsung dapat menghasilkan penurunan kadar MDA yang disebabkan oleh penurunan kadar gula darah (Atef E. 2011).

Tingkat keberhasilan dari ekstrak akar putri malu ini sebagai *chain breaking antioksidan* dapat diketahui dengan mengukur kadar malondialdehyde serum tikus sebagai parameter kasar dari hasil peroksidasi lipid.

3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah pemberian ekstrak metanol akar putri malu dapat menghambat peningkatan kadar Malondialdehid (MDA) serum tikus (*Rattus norvegicus strain Wistar*) model diabetik induksi STZ.