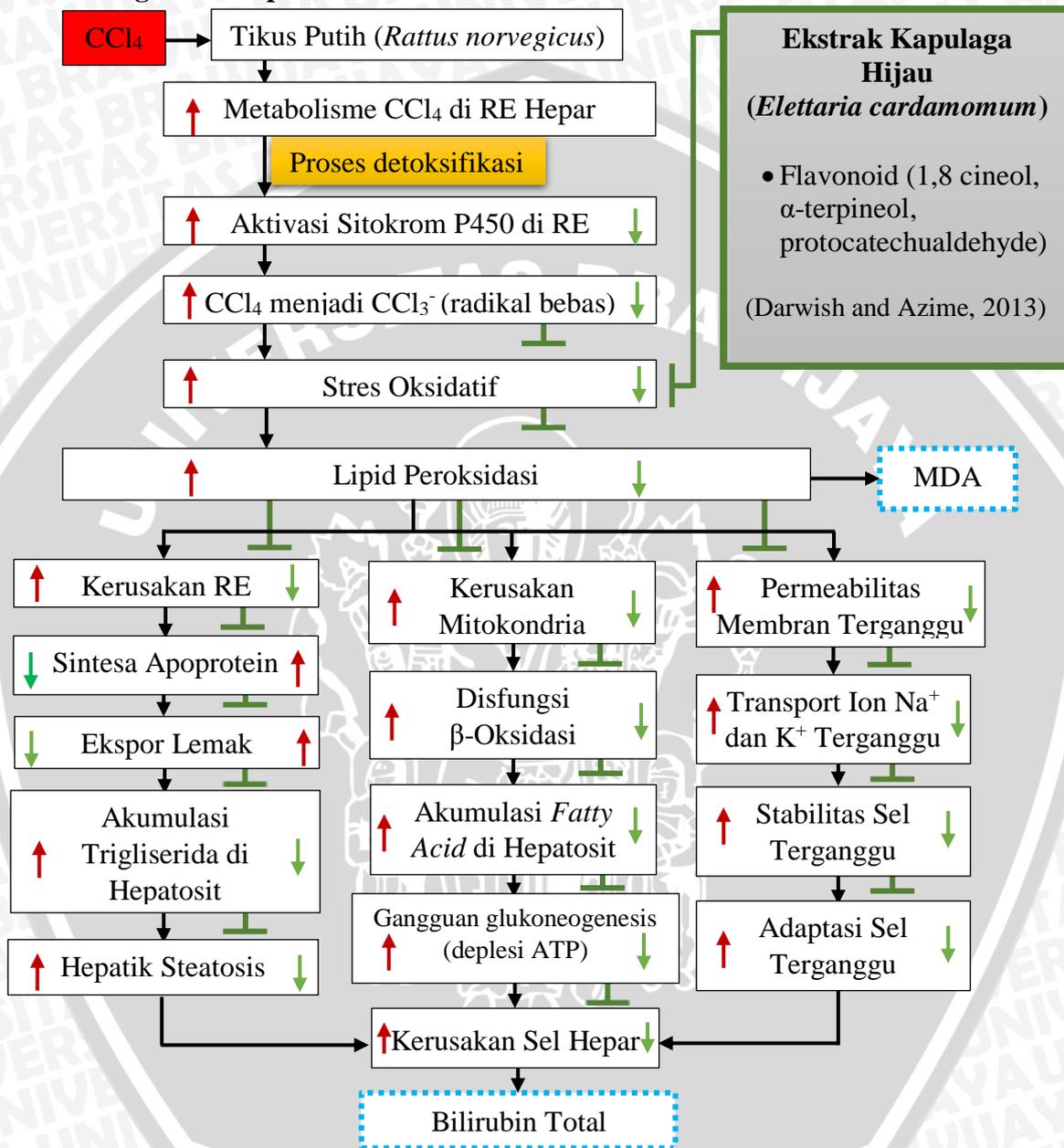


BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan Gambar :

- : Induksi
- : Terapi
- : Variabel yang diamati
- : Metabolisme hepar
- : Menurunkan
- : Meningkatkan
- : Menghambat
- : Menstimulasi

Tikus (*Rattus norvegicus*) diinduksi menggunakan CCl_4 dengan dosis 1,25 ml/kg BB secara *Intraperitoneal* (IP) yang dilakukan 1 kali pemberian selama percobaan yang dilarutkan menggunakan *olive oil* dengan perbandingan volume 1:1 dan konsentrasi akhir yang diperoleh adalah 50%. Pemberian secara *intraperitoneal* dilakukan supaya CCl_4 tidak rusak oleh enzim pencernaan, sehingga CCl_4 dapat langsung terlarut dalam cairan intraperitoneal sehingga memudahkan proses absorpsi pada pembuluh darah di rongga intraperitoneum serta diharapkan akan mempercepat efek hepatotoksik CCl_4 .

Induksi CCl_4 yang dapat menyebabkan kerusakan hepar pada tikus merupakan karakteristik hewan model yang sangat bagus untuk menginduksi radikal bebas sehingga memediasi penyakit pada hepar. Efek dari CCl_4 bergantung pada dosis dan durasi pemberian pada sel hepar dimana merupakan manifestasi histologi dari adanya hepatic steatosis.

Sekresi trigliserida bergantung pada fungsi dari retikulum endoplasma (RE) dan sekresi apolipoprotein pada hepar. Jika fungsi RE mengalami kerusakan mengakibatkan sekresi dari apolipoprotein seperti apolipoprotein B (ApoB) terhambat, menyebabkan akumulasi lipid di hepar.

CCl_4 yang masuk ke dalam tubuh akan terkonsentrasi pada hepar dan menghasilkan akumulasi trigliserida yang sangat cepat di hepatosit. CCl_4 menginduksi adanya *reactive oxygen species* (ROS) melalui aktivasi dari sitokrom P450 menyebabkan disfungsi retikulum endoplasma akibat stres. CCl_4 diubah menjadi radikal bebas *trichloromethyl* ($\text{CCl}_3\cdot$) oleh enzim sitokrom P450. Spesifiknya, enzim sitokrom P450 2E1 berinteraksi dengan NADPH-dependen

sitokrom P450 reduktase (NPR). Pemecahan elektron antara NPR dan P450 2E1 merupakan sumber utama dari ROS di dalam membran RE. ROS menyerang bagian *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) pada membran lipid untuk terjadi reaksi berantai yang menyebabkan lipid peroksidasi dan gangguan sintesa protein, kemudian mengakibatkan akumulasi protein di dalam lumen RE yang menginduksi stres dari RE. Sekresi ApoB juga dapat dipengaruhi oleh stres RE. Induksi CCl₄ yang mengakibatkan steatosis berhubungan dengan stres RE dan disfungsi seperti perubahan dari apolipoprotein dan akumulasi ROS.

Reaksi lipid peroksidasi yang terjadi karena adanya ROS dan akumulasi asam lemak yang menyebabkan toksikasi asam lemak di hepatosit juga berpotensi menyerang mitokondria. Akibat dari reaksi lipid peroksidasi yang terjadi pada membran mitokondria menyebabkan terjadinya disfungsi. Disfungsi yang terjadi pada mitokondria menyebabkan reaksi β -oksidasi mengalami gangguan. Selain itu, akibat adanya toksikasi asam lemak yang berada di dalam hepatosit menyebabkan peningkatan reaksi β -oksidasi sehingga mitokondria mengalami penurunan fungsi. Mitokondria yang mengalami disfungsi mengakibatkan produksi ATP dapat menurun menyebabkan sel kekurangan energi untuk menjalankan fungsinya secara normal. Akibat dari terjadinya penurunan produksi ATP, proses glukoneogenesis tidak dapat diproduksi dikarenakan membutuhkan ATP. Tidak diproduksinya ATP dan terjadinya kegagalan proses glukoneogenesis, menyebabkan terjadinya akumulasi asam lemak bebas dan trigliserida yang merupakan patofisiologi utama dari steatosis.

Hasil akhir peroksidasi lipid berupa malondialdehid (MDA) dan penumpukan trigliserida di hepatosit dapat mempengaruhi permeabilitas membran sel yang berpengaruh terhadap kerusakan hepatosit. Membran sel rusak menyebabkan pertukaran ion ekstrasel dan intrasel terganggu sehingga stabilitas sel terganggu akibatnya sel tidak mampu beradaptasi dan akhirnya sel rusak dimana akan meningkatkan akumulasi lemak di hepar.

Pemberian ekstrak kapulaga hijau digunakan untuk menetralkan radikal bebas dan meningkatkan jumlah antioksidan di dalam tubuh. Antioksidan yang paling banyak ditemukan pada kapulaga hijau adalah komponen flavonoid dan polifenol yang mengandung *1,8-cineol oil*, *α-terpineol* dan *protocatechualdehyde*.

Ekstrak metanol kapulaga hijau memiliki aktivitas antioksidan eksogen. Aktivitas antioksidan yang terdapat di dalam kapulaga hijau berperan penting dalam proses pemutusan reaksi berantai yang bereaksi dengan radikal lipid kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil, mengurangi kecepatan reaksi inisiasi dan mencegah autooksidasi lipid melalui pemberian atom hidrogen yang cepat kepada radikal lipid.

Salah satu mekanisme antioksidan flavonoid adalah dengan meredam radikal bebas (*free radical scavenging*) dimana peroksidasi lipid dapat dicegah pada tahap propagasi dengan *peroxy-radical scavenger* diantaranya dengan antioksidan flavonoid. Kandungan senyawa flavonoid (FI-OH) yang ada di dalam ekstrak kapulaga hijau tersebut mempunyai mekanisme kerja yaitu dengan cara mentransferkan atom hidrogen (H) dari gugus hidroksil (OH) kepada radikal bebas (R*) sehingga membentuk radikal fenoksil flavonoid (FIO*). Radikal fenoksil

flavonoid (FIO*) yang terbentuk akan diserang kembali oleh radikal bebas (R*) sehingga membentuk radikal fenoksil flavonoid yang kedua (FIO*). Radikal fenoksil flavonoid tersebut ternyata mempunyai ikatan rangkap terkonjugasi sehingga dapat menetralkan radikal bebas yang terdapat di dalam tubuh dengan cara delokalisasi elektron menghasilkan suatu senyawa kuinon yang lebih stabil (Rahmah, 2012). Adanya mekanisme kerja antioksidan flavonoid yang terdapat di kapulaga hijau tersebut dapat memberikan dampak positif pada perbaikan fungsi membran mitokondria, retikulum endoplasma dan membran sel terhadap penurunan kadar MDA dan bilirubin total sehingga fungsi fisiologis hepar dapat kembali normal.

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah ada, maka hipotesis yang dapat diajukan yaitu terapi ekstrak kapulaga hijau (*Elettaria cardomomum*) dapat menurunkan kadar MDA maupun bilirubin total pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) model hepatic steatosis hasil induksi CCl₄.