

## BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Konseptual

Tikus (*Rattus norvegicus*) diinjeksi dengan MLD STZ yang akan mengaktifkan stress oksidatif sehingga terjadi peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang mengakibatkan inflamasi dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas. Sel  $\beta$  mengalami kerusakan yang menyebabkan terhambatnya sintesis insulin dan sekresi insulin sehingga terjadilah penyakit DM tipe 1 akibat meningkatnya ROS dalam sel  $\beta$  pankreas. ROS juga berperan dalam metabolisme kolagen, menginduksi sekelompok enzim yang berperan dalam degradasi kolagen, sehingga menyebabkan kerusakan integritas kulit. Kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas dapat dilihat dengan menggunakan pewarnaan HE pada pemeriksaan histopatologi pankreas.

Tikus model diabetes mellitus yang sudah diinjeksi MLD-STZ kemudian dilakukan laparotomi. Perlakuan laparotomi pada tikus akan menyebabkan luka yang memerlukan fase penyembuhan. Fase pertama pada kesembuhan luka yaitu fase inflamasi yang dimana adanya infiltrasi oleh neutrofil, makrofag, dan limfosit. Pada penyakit diabetes mellitus terjadi peningkatan pada apoptosis fibroblas, penurunan pada proliferasi sel fibroblas, dan reaksi inflamasi yang memanjang. Hal ini dibuktikan dengan adanya neutrofil granulosit dalam jumlah besar di dalam luka. Neutrofil granulosit mensekresikan sitokin proinflamasi yaitu *TNF- $\alpha$*  dan Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). *TNF- $\alpha$*  dan IL-1 $\beta$  akan merangsang sintesis matriks metalloproteinase (MMP),

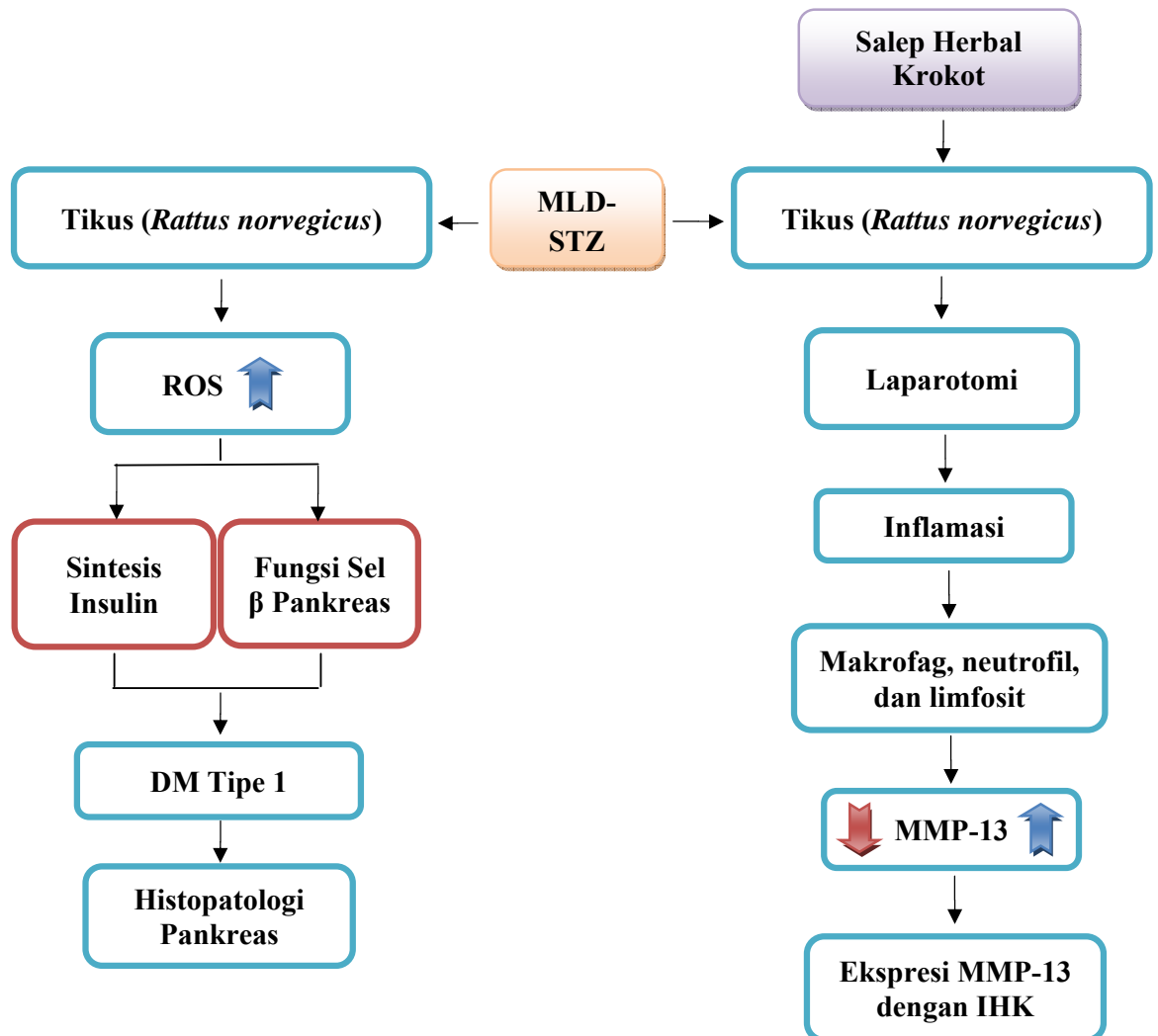
yang menyebabkan degradasi pada matriks protein dan *growth factor* sehingga penyembuhan luka menjadi terganggu.

Matriks metalloproteinase merupakan suatu *zinc-dependent endopeptidase* yang berkaitan dengan *turn over* matriks ekstraseluler, penyembuhan luka, angiogenesis, serta kanker. Ada beberapa macam MMP yang dapat menimbulkan degradasi kolagen tipe 1 yang salah satunya yaitu MMP-13. MMP-13 merupakan enzim proteolitik yang sangat kuat, yang sering terlibat dalam pertumbuhan dan invasi pada berbagai kanker termasuk SCC (*squamous cell carcinoma*) pada kulit serta sering juga terlibat dalam regulasi fungsi miofibroblas, angiogenesis, serta ekspresi gen yang terlibat dalam proliferasi sel, respon imun, angiogenesis, dan proteolisis. MMP-13 dapat meningkatkan kontraksi *collagen matrix* oleh fibroblas *in vitro* yang berhubungan dengan perubahan struktur sitoskeletal. MMP-13 diekspresikan oleh makrofag bersamaan dengan MMP-8 yang dapat bekerja secara ekstraseluler (dalam kerusakan jaringan) serta intraseluler (proses fagositosis). Ekspresi MMP-13 dapat dilihat dengan pemeriksaan imunohistokimia pada histopat kulit.







Ekstrak krokot mengandung senyawa Omega-3 yang sangat tinggi jika dibandingkan dengan tanaman lain. Ekstrak krokot juga berpengaruh besar dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah serta meningkatkan insulin pada tikus model diabetes mellitus. Asam lemak Omega-3 dapat mencegah radikal bebas dengan cara menyumbangkan sebuah elektron kepada lipid biomembran yang dimana elektron ini akan meningkatkan stabilitas serta

integritas fungsional membran sel. Kandungan asam lemak Omega-3 terutama EPA dan DHA mempunyai sifat antioksidan sehingga mampu menurunkan radikal bebas (ROS) dan mampu mengobati kerusakan pankreas oleh radikal bebas (ROS). Selain itu, EPA dan DHA juga berperan penting dalam mengurangi reaksi inflamasi sehingga kerusakan sel yang lebih parah bisa dicegah serta penyembuhan luka akan semakin cepat.

Adapun kerangka konseptual pada penelitian kali ini dapat dilihat pada **Gambar 3.1**.



**Keterangan:**

-  = Induksi
-  = Terapi
-  = Hambatan
-  = Peningkatan Pasca Induksi Streptozotocin
-  = Penurunan Pasca Terapi Salep Daun Krokot
-  = Jalur Induksi STZ dan Terapi Salep

Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian

### 3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang ada, maka hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Pemberian salep ekstrak tanaman krokot (*Portulaca oleraceae*) dapat menurunkan ekspresi MMP-13 pada kulit tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus pasca laparotomi.
2. Induksi streptozotocin dapat mempengaruhi gambaran histopatologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus.