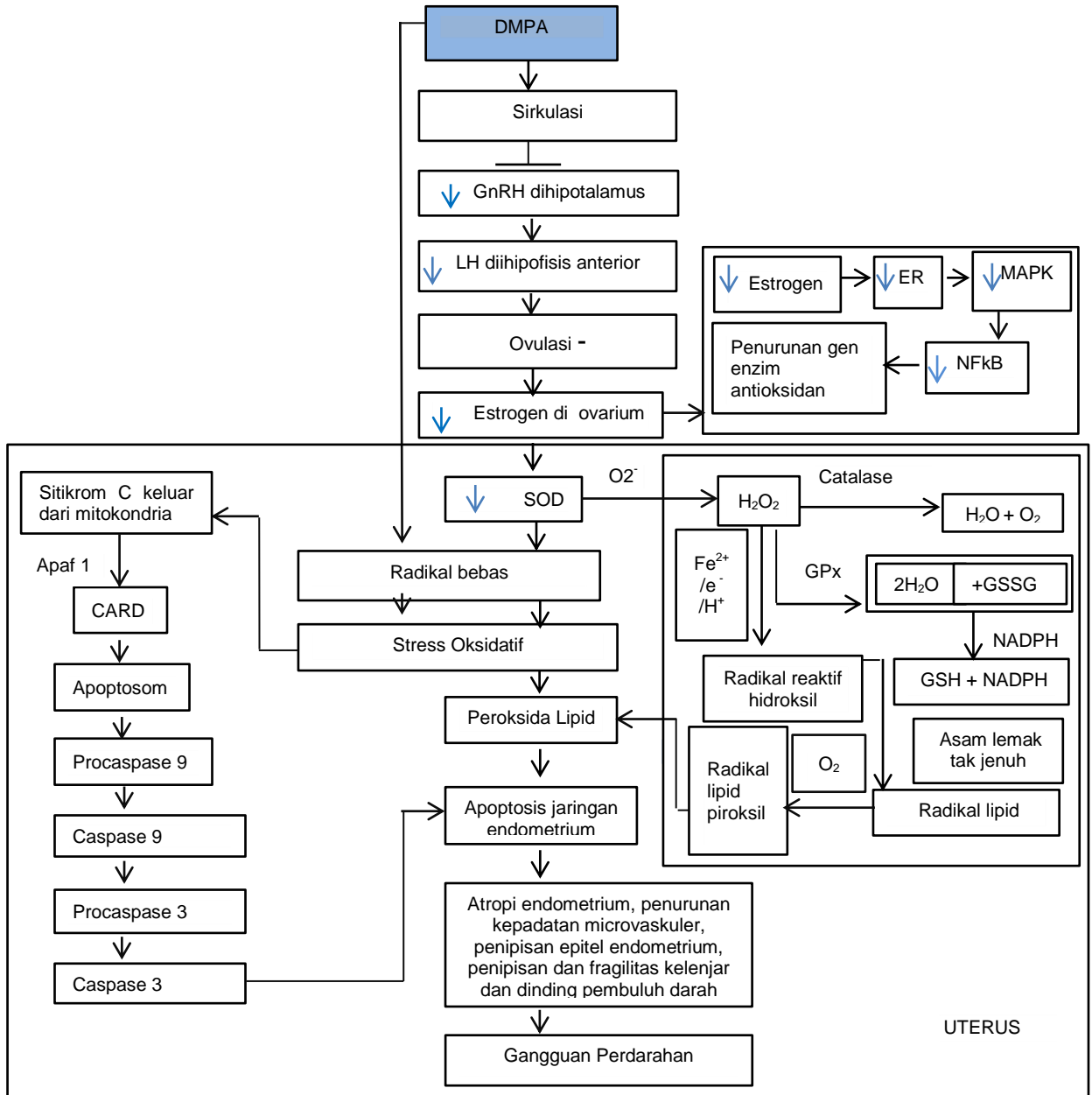


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1. Kerangka Teori Penelitian

Keterangan :

- | | | | |
|--|-------------------------------|--|----------------|
| | : Efek DMPA | | : Mempengaruhi |
| | : Efek ekstrak air daun kelor | | : Menghambat |

Kontrasepsi DMPA dalam sirkulasi mempunyai mekanisme menghambat pelepasan GnRH sehingga akan menstimulasi LH dalam kadar rendah. LH yang rendah menyebabkan ovulasi tidak terjadi, karena ovulasi dihambat maka kadar progesteron dalam serum tetap 0,4 ng/ml selama beberapa bulan. Apabila kadarnya turun <0,1 ng/ml maka ovulasi akan terjadi. Estradiol rata 50 pg/ml pada fase mid folikuler dini setelah penyuntikan DMPA. Kadar estradiol serum mulai meningkat 4 bulan setelah 1 kali suntikan DMPA, ketika kadar DMPA turun 0,5 ng/ml. Namun pada wanita yang telah menggunakan DMPA selama beberapa tahun, kadar serum estradiol bisa mencapai level terendah hingga 10 pg/ml.

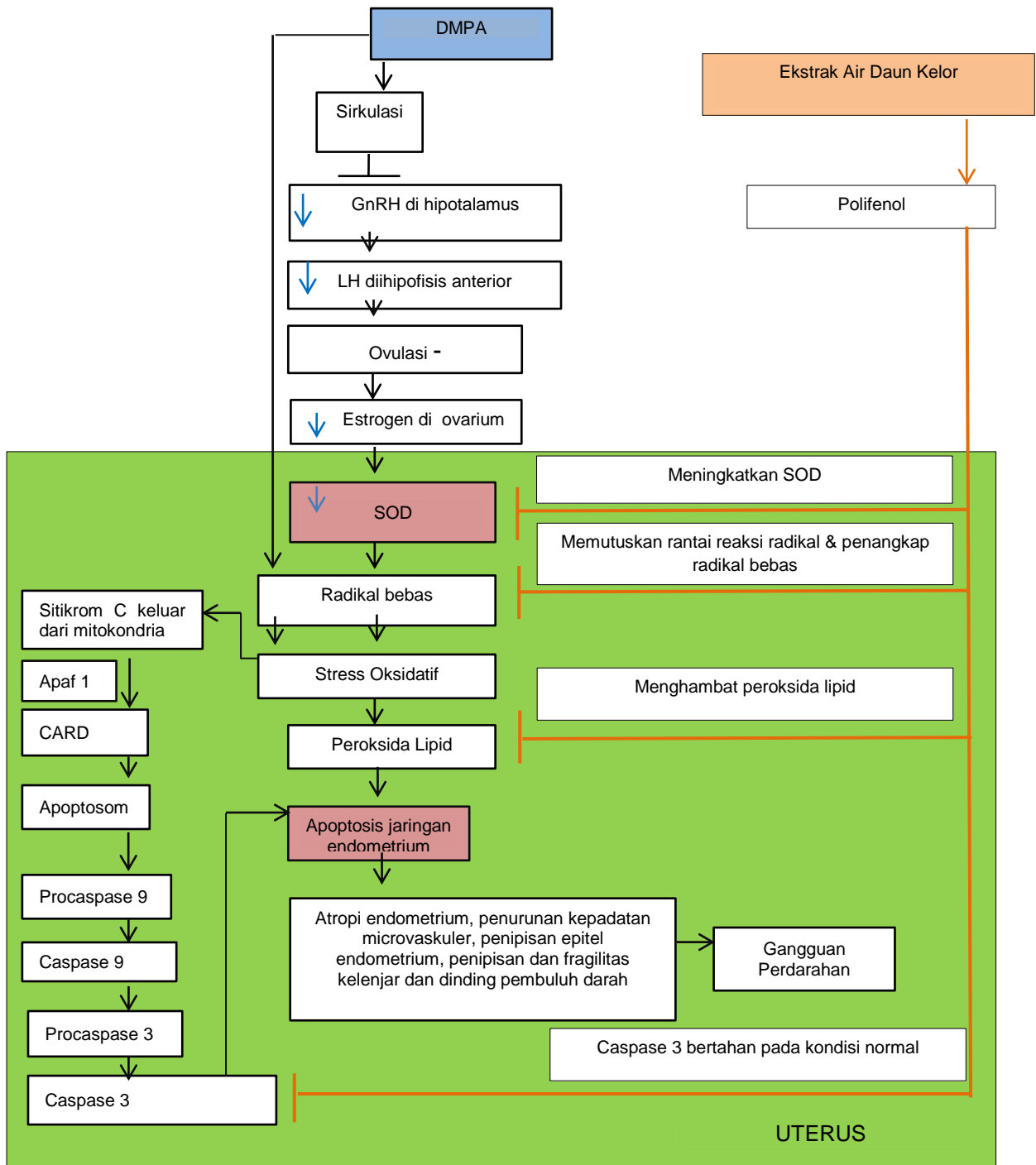
Jumlah estrogen yang rendah akan mempengaruhi terhadap enzim antioksidan alami dalam tubuh, apabila jumlah estrogen yang berikatan dengan reseptor estrogen rendah, maka akan menurunkan aktivasi sejumlah jalur sinyal, intraseluler khususnya MAPK jalur yang mengarah ke fosforilasi dan dengan demikian terjadi penurunan aktivasi NFkB sehingga aktivasi transkripsi dari gen seperti GPx atau SOD menurun. Defisiensi estrogen dapat menurunkan kadar SOD dan GPx serta meningkatkan *Peroksidasi Lipid* (LPO) dan *Hidrogen Peroksida* (H_2O_2) serta dapat meningkatkan kerentanan terhadap perubahan oksidatif yang disebabkan oleh H_2O_2 (Hidrogen peroksida). Penurunan kadar SOD akan meningkatkan radikal bebas sehingga terjadi peningkatan stress oksidatif dan peningkatan peroksida lipid yang menyebabkan apoptosis pada jaringan endometrium sehingga terjadi gangguan perdarahan.

DMPA adalah kontrasepsi progestin dan penggunaan kontrasepsi progestin dapat menghambat estrogen dan kemampuan 17β -estradiol (E2) dan penurunan jumlah reseptor estrogen dan mengganggu aktivitas/ekspresi MnSOD. Penurunan tingkat SOD dan akumulasi radikal superoksida akan menyebabkan kematian sel apoptosis karena SOD dapat menjaga sel – sel dengan mengubah radikal superoksida menjadi O_2 dan H_2O_2 . Kemudian H_2O_2

yang toksik akan diuraikan menjadi O_2 dan H_2O oleh katalase. GP_x mengkatalisis reduksi hidropersida oleh glutathion. Apabila H_2O_2 bereaksi dengan $Fe^{2+}/e^-/H^+$ maka akan menjadi radikal bebas (radikal reaktif hidroksil/reaksi Fenton). Radikal reaktif hidroksil yang bereaksi dengan asam lemak tak jenuh ganda akan membentuk Radikal lipid (R^\cdot) dan Radikal lipid (R^\cdot) yang bereaksi dengan molekul oksigen akan berubah menjadi radikal lipid peroksil (ROO^\cdot). Apabila ROO^\cdot tidak direduksi oleh antioksidan, maka akan terjadi proses peroksidasi lipid. DMPA dapat menginduksi apoptosis pada jaringan endometrium selama suntikan pertama dan kedua pada akseptor yang menggunakan DMPA hal ini terlihat dari histologi endometrium yang atrofi, penurunan kepadatan microvaskuler, penipisan epitel endometrium, penipisan dan fragilitas kelenjar dan dinding pembuluh darah sehingga menimbulkan gangguan perdarahan.

Pemakaian DMPA jangka panjang dapat menyebabkan akumulasi radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif dalam sel endometrium secara langsung menimbulkan nonspesifik inner membrane permeability transition pore terbuka sehingga c keluar ke sitoplasma. Sitokrom c yang keluar ke sitoplasma kemudian berikatan dengan Apaf-1 membentuk CARD (*Caspase Recruitment domain*). Beberapa CARD bergabung membentuk apoptosome kemudian mengikat procaspase 9 dan mengaktifkannya menjadi caspase 9 selanjutnya caspase 9 mengaktifkan procaspase 3 menjadi caspase 3. Caspase 3 memecah gelsolin yang merupakan protein untuk memelihara morfologi sel. Gelsolin yang terpecah kemudian membelah filamen aktin di dalam sel. Caspase 3 juga mengaktifkan PAK 2 (p21 activated kinase 2) terbentuklah *apoptotic body* sehingga terjadi apoptosis.

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan :

- ↓ : Efek DMPA
- ↑ : Efek ekstrak air daun kelor
- █ : Yang diteliti
- : Mempengaruhi
- ⊥ : Menghambat

DMPA dalam sirkulasi mempunyai mekanisme kerja menekan pelepasan GnRH dari hipotalamus dan akan mensupresi LH surge pre-ovulatori, sehingga menghambat terjadinya ovulasi akibat tidak terjadi LH surge. Pada penggunaan DMPA selama beberapa tahun, kadar serum estradiol bisa mencapai level terendah hingga 10 pg/ml. Penggunaan DMPA dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan radikal bebas dan menimbulkan stres oksidatif pada sel endometrium dan menimbulkan nonspesifik inner membrane permeability transition pore terbuka sehingga sitokrom c keluar ke sitoplasma kemudian berikatan dengan Apaf-1 membentuk CARD. Beberapa CARD bergabung membentuk apoptosome kemudian mengikat procaspase 9 dan mengaktifkannya menjadi caspase 9 selanjutnya caspase 9 mengaktifkan procaspase 3 menjadi caspase 3. Caspase 3 yang merupakan caspase efektor yang melaksanakan apoptosis. Jumlah estrogen yang rendah akan menyebabkan turunya kadar SOD sehingga memicu terjadinya peningkatan radikal bebas. Radikal bebas yang berlebihan menyebabkan stres oksidatif yang mengakibatkan peningkatan peroksida lipid dan menyebabkan apoptosis pada jaringan endometrium dan atrofi endometrium, penurunan kepadatan microvaskuler, penipisan epitel endometrium, penipisan dan fragilitas kelenjar dan dinding pembuluh darah yang berkontribusi pada mekanisme gangguan perdarahan.

Ekstrak air daun kelor memiliki kandungan polifenol yang larut dalam air karena berikatan dengan gula dan mempunyai sifat antioksidan dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, CAT, GPx, dapat menangkal radikal bebas, kerusakan biomolekuler dan perlindungan terhadap kerusakan oksidatif, memutus rantai pembentukan peroksida lipid pada tahap inisiasi dan propagasi serta sebagai antiapoptosis melalui kadar caspase-3 yang bertahan pada kondisi normal sehingga terlindungi dari apoptosis atau kematian sel.

3.3 Hipotesis penelitian :

Ekstrak air daun kelor mempengaruhi kadar SOD dan indeks apoptosis endometrium Tikus Wistar yang dipapar DMPA.

Sub hipotesis penelitian ini adalah :

- 1) Ada perbedaan pengaruh pemberian berbagai dosis ekstrak air daun kelor (*Moringa oleifera* Lamk) terhadap kadar SOD pada uterus Tikus Wistar yang dipapar DMPA.
- 2) Ada hubungan antara pemberian berbagai dosis ekstrak air daun kelor (*Moringa oleifera* Lamk) dengan kadar SOD pada uterus Tikus Wistar yang dipapar DMPA.
- 3) Ada perbedaan pengaruh pemberian berbagai dosis ekstrak air daun kelor (*Moringa oleifera* Lamk) terhadap indeks apoptosis pada endometrium Tikus Wistar yang dipapar DMPA.
- 4) Ada hubungan antara pemberian berbagai dosis ekstrak air daun kelor (*Moringa oleifera* Lamk) dengan indeks apoptosis pada endometrium Tikus Wistar yang dipapar DMPA.
- 5) Ada hubungan antara kadar SOD uterus dan indeks apoptosis endometrium Tikus Wistar yang dipapar DMPA.