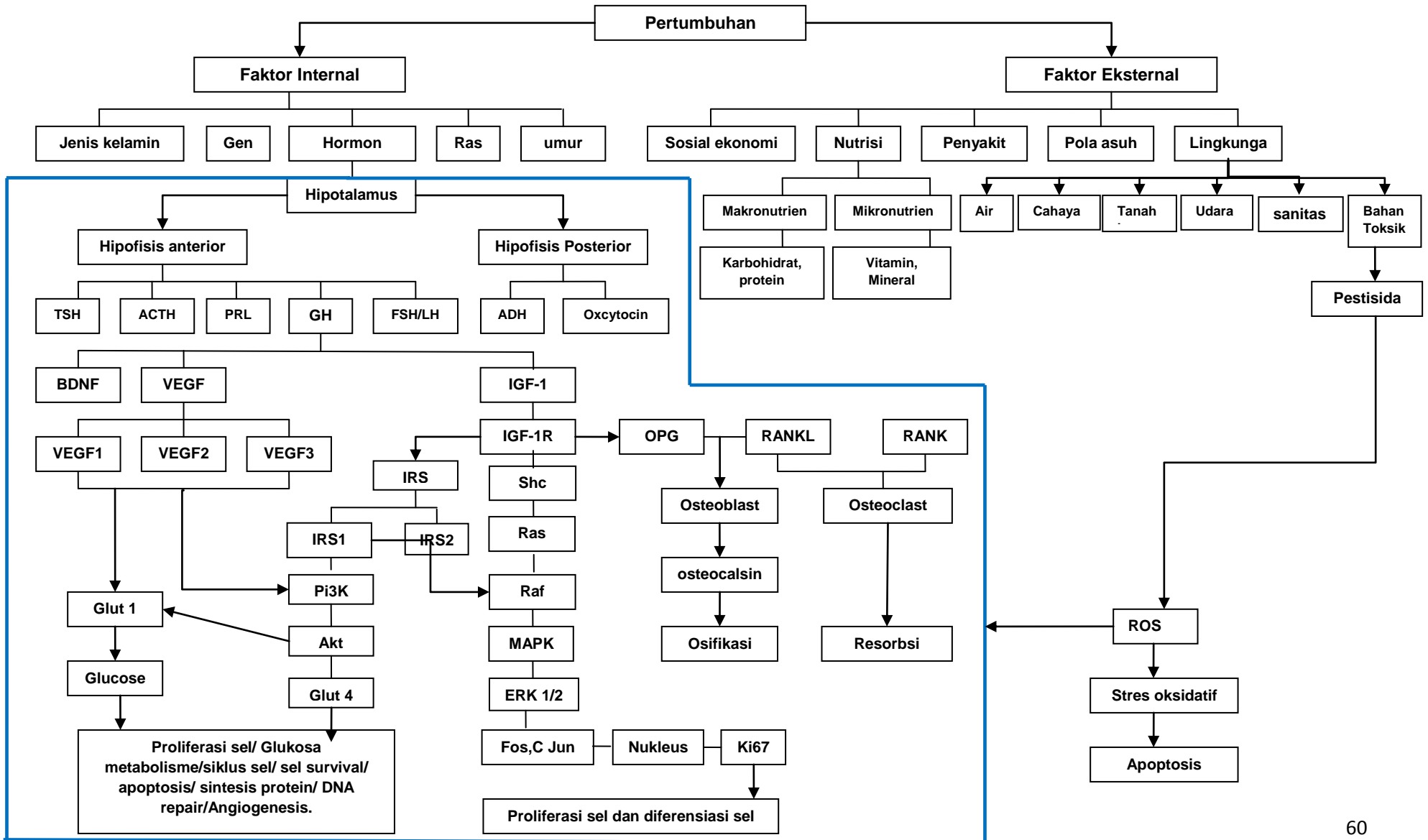


# BAB III

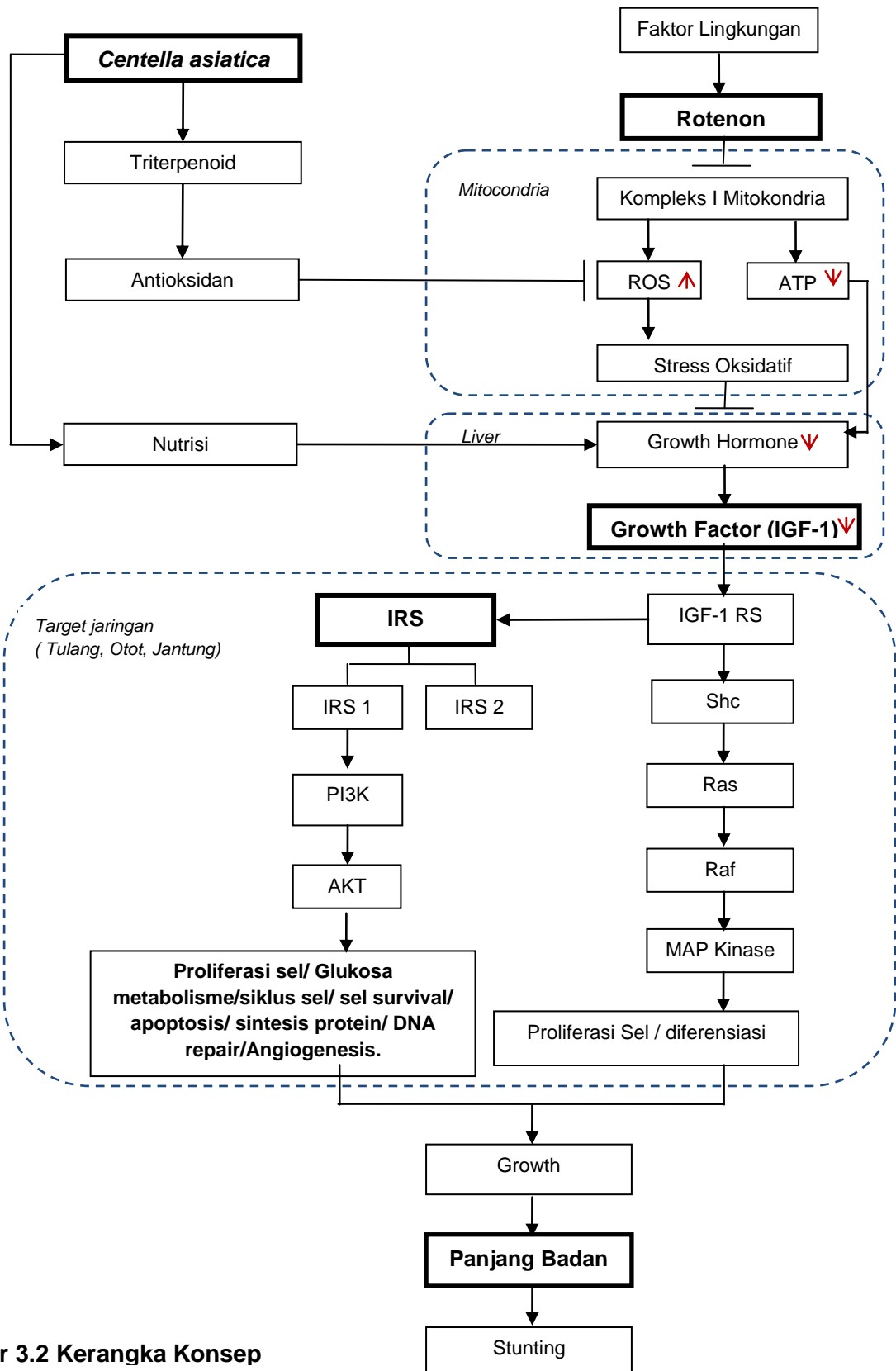
## KERANGKA TEORI DAN KONSEP PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1 Kerangka Teori

### 3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

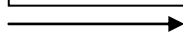
Keterangan :



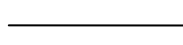
: Variabel yang diteliti



: Variabel yang tidak diteliti



: Menstimulasi/ Menginduksi



: Menghambat

### 3.3 Penjelasan Kerangka Konsep

Pertumbuhan secara normal diperantarai oleh *Growth hormone* dan IGF-1, merupakan regulator dalam pertumbuhan. Bekerja secara sinergis dalam mengatur pertumbuhan postnatal, remodeling tulang, laju metabolisme, pertumbuhan sel, replikasi dan diferensiasi sel. *Growth hormone* berperan dalam menstimulasi pembentukan IGF-1 sebagai mediator pertumbuhan sel somatik. Untuk dapat menjalankan aksinya, IGF-1 ligan berikatan pada reseptornya yaitu IGF-1R. IGF-1R mengaktifkan tirosin kinase melalui proses fosforilasi protein IRS (Insulin reseptor substrat), IRS sebagai efektor melaksanakan fungsi utamanya pada reseptor sebagai transduksi sinyal, membentukkan jalur kompleks yaitu PI3Kinase, selanjutnya mengaktifkan AKT ketika terfosforilasi akan berpengaruh pada proses metabolisme glukosa, siklus sel, apoptosis, sintesis protein dan sel survival, selain itu IRS 1 terfosforilasi mengaktifkan Raf menyebabkan aktivasi dari jalur MAPKinase secara kompleks, berpengaruh pada proliferasi sel dan diferensiasi sel. Kedua jalur tersebut berperan terhadap pertumbuhan termasuk panjang badan (Mamabolo *et al.*,2007; Chitnis *et.*,2008).

Faktor genetik dan faktor lingkungan berpengaruh terhadap tumbuh kembang, terutama dalam pertumbuhan fisik salah satunya adalah panjang badan. Faktor lingkungan yang dapat dilihat pada kehidupan sehari-hari adalah penggunaan bahan toksik atau kimia, dalam hal ini adalah penggunaan pestisida/rotenone. Mekanisme kerja rotenone di dalam sel yaitu menghambat kompleks I mitokondria, sehingga menyebabkan produksi ROS meningkat dan memicu terjadinya stress oksidatif (Hudayya *et al.*, 2010), yang dapat menghambat kerja mediator pertumbuhan yaitu *growth hormone* dan IGF-1, dan memediasi terjadinya "*down regulatiao*n" ditandai dengan penurunan efek biologis dengan mengurangi reseptor, sehingga ligan menurun dan aktifitas reseptor dan ligan

menurun, dalam hal ini diperankan oleh IGF-1 dengan IGF-1R, sehingga jalur yang memediasi perkembangan dan pertumbuhan sel terhambat pula. Selain itu dengan adanya hambatan transport elektron pada kompleks I mitokondria, dapat mengurangi kesediaan ATP, tekanan oksidatif dan kematian sel (Sherer *et al.*, 2003). Dengan ATP yang berkurang akan mempengaruhi growth hormone dalam memstimulasi pembentukan IGF-1, sehingga kadar IGF-1 menurun dan menimbulkan terjadinya gangguan pertumbuhan, menghambat pertumbuhan linier dalam hal ini panjang badan, sehingga memediasi terjadinya *stunting* diawal kehidupan.

Penggunaan tanaman obat yang dapat digunakan untuk mencegah efek toksik dari rotenone, salah satunya dengan penggunaan tanaman pegagan (*Centella asiatica*). Tanaman ini mengandung *triterpenoid* yang tinggi, terbukti memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, neuroprotektive, cardioprotektive, immunomodulative, anti microbial, efek pada kulit dan lain sebagainya. Kandungan *triterpenoid* sebagai antioksidan yang tinggi, memiliki mekanisme penangkapan radikal bebas dan memiliki aktivitas dalam menghambat terjadinya reaksi oksidasi serta menghambat pembentukan ROS yang tinggi (Salamakh, 2014), Pegagan juga memiliki kandungan nutrisi seperti mikronutrien, makronutrien dan fitonutrien. Ketersediaan nutrisi, dapat mempengaruhi pengendalian ekspresi dan sekresi *growth hormone* yang juga berperan dalam mengatur proses pertumbuhan yang diperankan oleh IGF-1.

### **3.4 Hipotesis**

1. Rotenon 12,5 ppb dapat menginduksi terjadinya model *stunting* larva *zebrafish* usia 3, 6, dan 9 dpf.
2. Ekstrak pegagan 1,25 µg/ml; 2,5 µg/ml; 5 µg/ml dapat meningkatkan panjang badan pada model *stunting* larva *zebrafish* usia 3, 6, dan 9 dpf.

3. Induksi rotenone 12,5 ppb dapat menurunkan ekspresi IGF-1 (*Insulin Like Growth factor-1*) dan IRS (*Insulin Reseptor Substrat*) pada model *stunting* larva *zebrafish* usia 9 dpf.
4. Induksi rotenon dan ekstrak *Centella asiatica* 1,25 µg/ml; 2,5 µg/ml; 5 µg/ml dapat meningkatkan ekspresi IGF-1 (*Insulin Like Growth factor-1*) dan IRS (*Insulin Reseptor Substrat*) pada model *stunting* larva *zebrafish* usia 9 dpf.
5. Terdapat hubungan antara pemberian pegagan dapat meningkatkan panjang badan, terdapat hubungan antara pemberian rotenon pegagan dapat meningkatkan ekspresi IGF-1 dan IRS, serta terdapat hubungan kuat IGF-1 dengan IRS .

