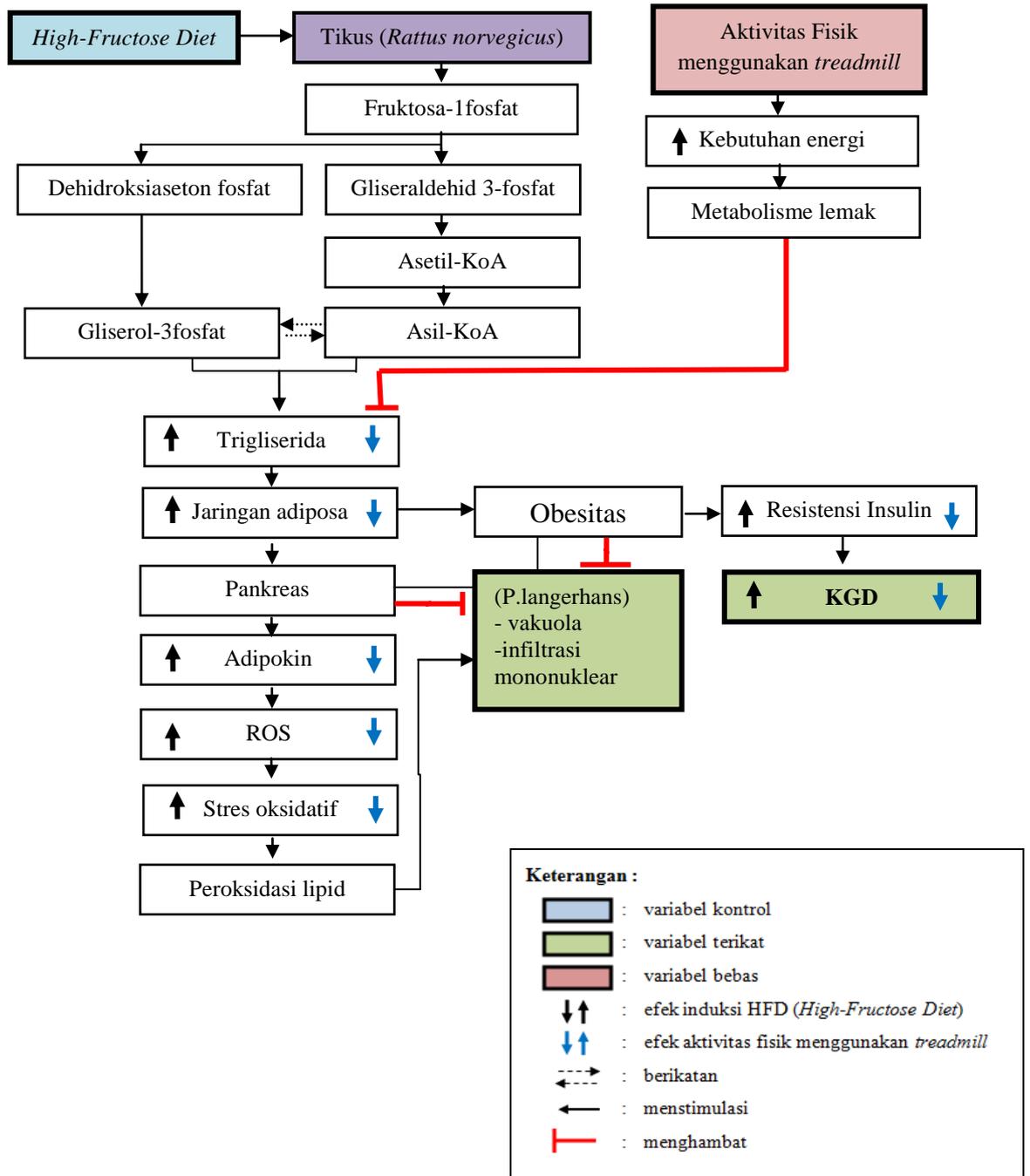


BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Induksi obesitas pada tikus wistar jantan menggunakan HFD (*high-fructose diet*). Fruktosa yang di induksikan akan dimetabolisme oleh enzim fruktokinase, Enzim ini berperan memfosfolirasi fruktosa menjadi fruktosa-1fosfat. Selanjutnya Fruktosa-1fosfat akan diubah menjadi dihidroksiaseton fosfat dan gliseraldehid-3fosfat, keduanya merupakan bahan untuk pembentukan gliserol-3fosfat dan asetil-KoA. Kemudian asetil-KoA diubah menjadi asil-KoA. Fruktosa menstimulasi lipogenesis dengan menyediakan atom karbon gliserol-3fosfat dan asil-KoA membentuk trigliserida (Basciano *et al.*, 2005; Prahastuti, 2011). Peningkatan kadar trigliserida menyebabkan terjadinya peningkatan penyimpanan jaringan lemak.. Akumulasi lemak di dalam tubuh menyebabkan terjadinya obesitas.

Pada tikus obesitas, asam lemak dan beberapa metabolit lain termasuk asil koA, seramid dan diasil gliserol (DAG) bertindak sebagai molekul sinyaling yang mengaktifkan protein kinase seperti PKC, Jun Kinase (JNK) dan penghambat faktor nuklear β (NFB) kinase (IKK). Kinase-kinase ini dapat merusak sinyaling insulin dengan meningkatkan fosforilasi serin yang bersifat inhibisi dari insulin receptor substrate (IRS), suatu mediator kunci dari sinyaling reseptor insulin (Shulman, 2000). Hal ini menyebabkan kadar glukosa darah dalam tubuh tinggi.

Trigliserida akan disimpan dalam jaringan adiposa, namun pada kondisi kelebihan nutrisi kronis, trigliserida akan dideposisi pada organ internal termasuk sel islet pankreas (Matsuda *et al.*, 2014). Jaringan adiposa tidak hanya berperan sebagai penyimpanan trigliserida, tetapi juga berperan dalam menghasilkan zat bioaktif, yaitu adipokin. Adipokin merupakan peptida bioaktif yang bekerja lokal

ataupun jauh melalui efek autokrin, parakrin dan endokrin. Adipokin dalam jaringan adiposa akan menginduksi produksi *reactive oxygen species* (ROS) (Sanchez *et al.*, 2012). ROS akan terbawa darah melalui pembuluh darah menuju sinusoid di pulau Langerhans. Produksi ROS yang berlebihan menyebabkan terjadinya stres oksidatif dengan terjadinya kerusakan komponen-komponen pancreas termasuk sel alfa dan sel beta pada pulau Langerhans yang ditandai dengan munculnya marker kerusakan pada jaringan yang diamati melalui gambaran histopatologi pancreas.

Aktivitas fisik akan meningkatkan proses metabolisme dari beberapa simpanan lemak pada jaringan adiposa di seluruh tubuh. Langkah awal metabolisme lemak melalui pemecahan simpanan lemak, yaitu trigliserida. Trigliserida akan dikonversi menjadi asam lemak dan gliserol melalui proses lipolisis. Gliserol akan masuk ke dalam siklus metabolisme untuk diubah menjadi glukosa atau asam piruvat, sedangkan asam lemak akan dipecah melalui proses β -oksidasi untuk menghasilkan energi (ATP) (Jeukendrup and Gleeson, 2004). Dengan demikian asam lemak dan metabolit lain tidak dapat mengaktifkan kinase-kinase yang merusak *signalling* insulin yang dapat menyebabkan resistensi reseptor insulin dan diharapkan kadar glukosa darah akan normal kembali. Pembongkaran jaringan adiposa karena aktivitas fisik menyebabkan penurunan jumlah jaringan adiposa dan penurunan produksi adipokin sehingga produksi ROS sebagai penyebab stres oksidatif dan peroksidasi lipid akan berkurang sehingga diharapkan perbaikan gambaran histopatologi pankreas dapat terjadi.

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah ada, maka hipotesis yang dapat diajukan adalah sebagai berikut :

- 1) Aktivitas fisik menggunakan *treadmill* dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) model obesitas induksi *High Fructose Diet 60%*.
- 2) Aktifitas fisik menggunakan *treadmill* dapat memperbaiki gambaran histopatologi pankreas pada tikus (*Rattus norvegicus*) model obesitas induksi *High Fructose Diet 60%*.