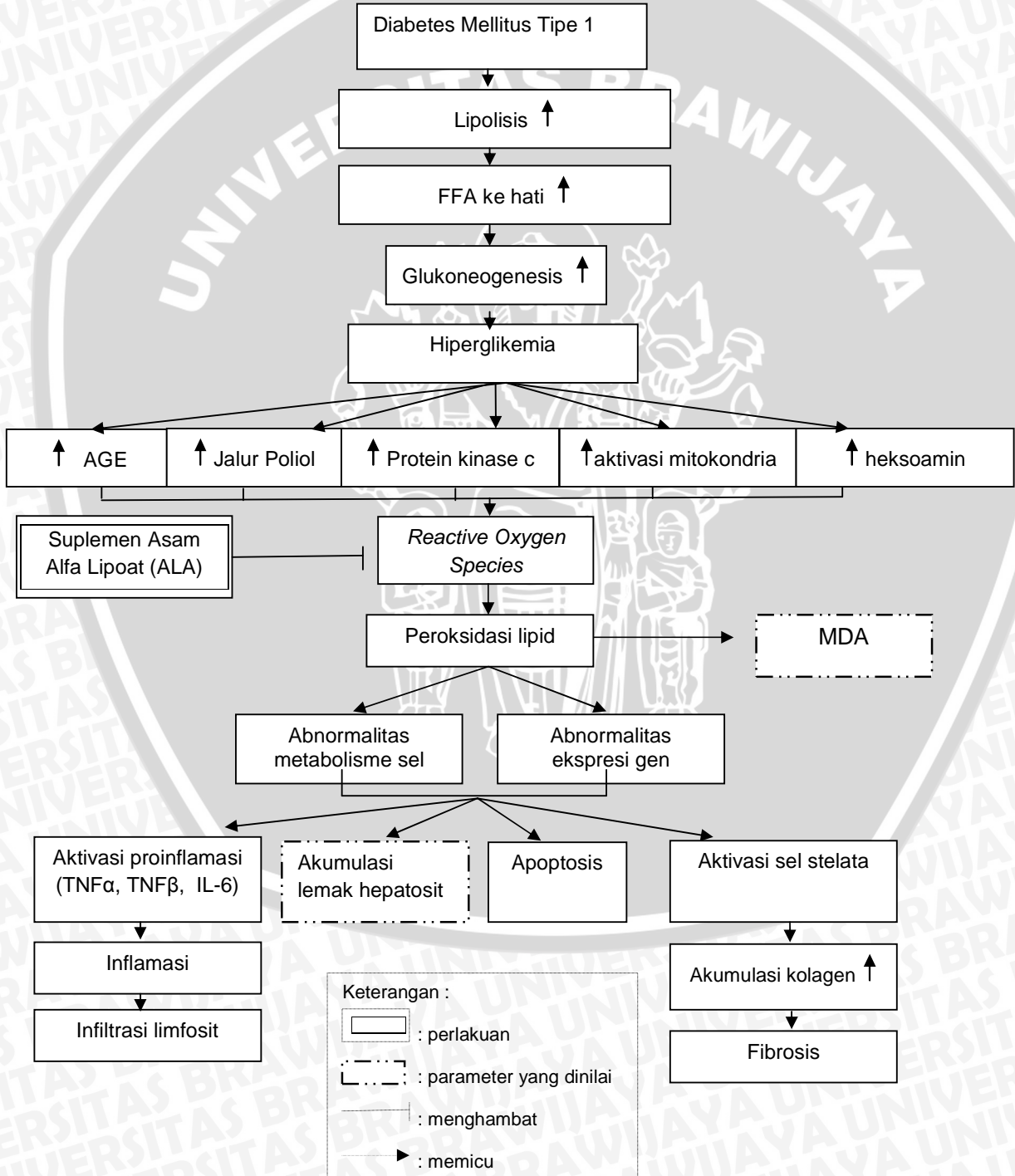


BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Pada diabetes tipe 1, penurunan produksi insulin dan peningkatan katekolamin, hormon pertumbuhan, dan kortisol meningkatkan lipolisis. Sehingga, meningkatkan asam lemak bebas ke hati (Goldman and Schafer, 2011). Peningkatan *free fatty acid* (FFA) menstimulasi glukoneogenesis hati dan sintesis trigliserida (Krawczyk *et al.*, 2010). Penurunan produksi insulin, menyebabkan hati memproduksi glukosa baru (glukoneogenesis) dari gliserol hasil pemecahan lemak. Glukosa hasil produksi hati merupakan salah satu proses penyebab hiperglikemia pada DM (Guthrie, 2004).

Hiperglikemia menyebabkan stres oksidatif melalui pembentukan radikal bebas terutama spesies oksigen reaktif (ROS). Mekanisme seluler yang berperan dalam hiperglikemi dan menyebabkan kerusakan sel, yaitu aktivasi PKC, peningkatan heksosamin, peningkatan AGE, peningkatan jalur poliol (Anabela, 2006). Gangguan fosforilasi oksidatif mengganggu aktivitas rantai respirasi dan menurunkan sintesis ATP yang berada dalam mitokondria hati. Ketika transfer elektron di rantai respirasi terganggu, elektron memicu oksigen memproduksi anion superoksida dan hidrogen peroksida. Pada saat oksidasi mitokondria terganggu, terjadi akumulasi FFA dalam sitosol yang menyebabkan peningkatan produksi ROS (Tessari *et al.*, 2009).

Stres oksidatif meningkatkan ROS yang menyebabkan penurunan ATP dan nicotinamide *dinuclitida* (NADPH), kerusakan DNA dan protein, gangguan struktur membran melalui peroksidasi lipid dan peningkatan sitokin proinflamasi. ROS menyebabkan perubahan ekspresi gen, termasuk komplemen-C3 dan hepatosit fibrinogen yang berhubungan dengan gen protein. Stres oksidatif menyebabkan peroksidasi lipid, meningkatkan produksi sitokin inflamasi, aktivasi sel stelata, dan apoptosis. Disregulasi metabolisme lisosom dan retikulum endoplasma memicu apoptosis. Sel stelata memicu akumulasi kolagen dan fibrosis (Tessari *et al.*, 2009).

ROS memicu peroksidasi lipid pada PUFA dan produksi derivat aldehid yang sangat reaktif, seperti malondialdehida (MDA) yang dalam jangka panjang merusak sel-sel hati. Peroksidasi lipid juga meningkatkan TNF- α , TNF- β , dan Fas ligand yang menyebabkan kematian sel, inflamasi, dan fibrosis (Tessari *et al.*, 2009). Ketidakseimbangan antara ROS dan eliminasi oleh mekanisme antioksidan endogen menyebabkan gangguan fungsi hati dan abnormalitas struktur hati. Perubahan mikrosirkulasi hati akibat diabetes menyebabkan perubahan hemodinamik dan sistemik, obstruksi lumen sinusoid, dan menjebak sel darah merah. Inflamasi menyebabkan jaringan hati menampakkan adanya infiltrasi limfosit.

Peroksidasi lipid pada hati dapat diturunkan melalui pemberian antioksidan ALA. ALA memiliki aktivitas menangkap ROS baik dalam bentuk oksidasi maupun reduksi. Selain itu, ALA dapat menangkap radikal bebas baik yang terlarut dalam cairan maupun lipid (Mahbob dkk., 2005). Dari sifat-sifat tersebut, ALA efektif menangkap ROS sehingga peroksidasi lipid pada hati dapat menurun yang ditandai dengan penurunan produksi MDA melalui penurunan peroksidasi lipid dan kerusakan sel-sel hati dapat dihindari.

3.2 Hipotesis Penelitian

Asam alfa lipoat mampu menurunkan kadar MDA dan perbaikan gambaran histologi pada hati tikus diabetes mellitus tipe 1 yang diinduksi streptozotocin tergantung dosis yang digunakan.