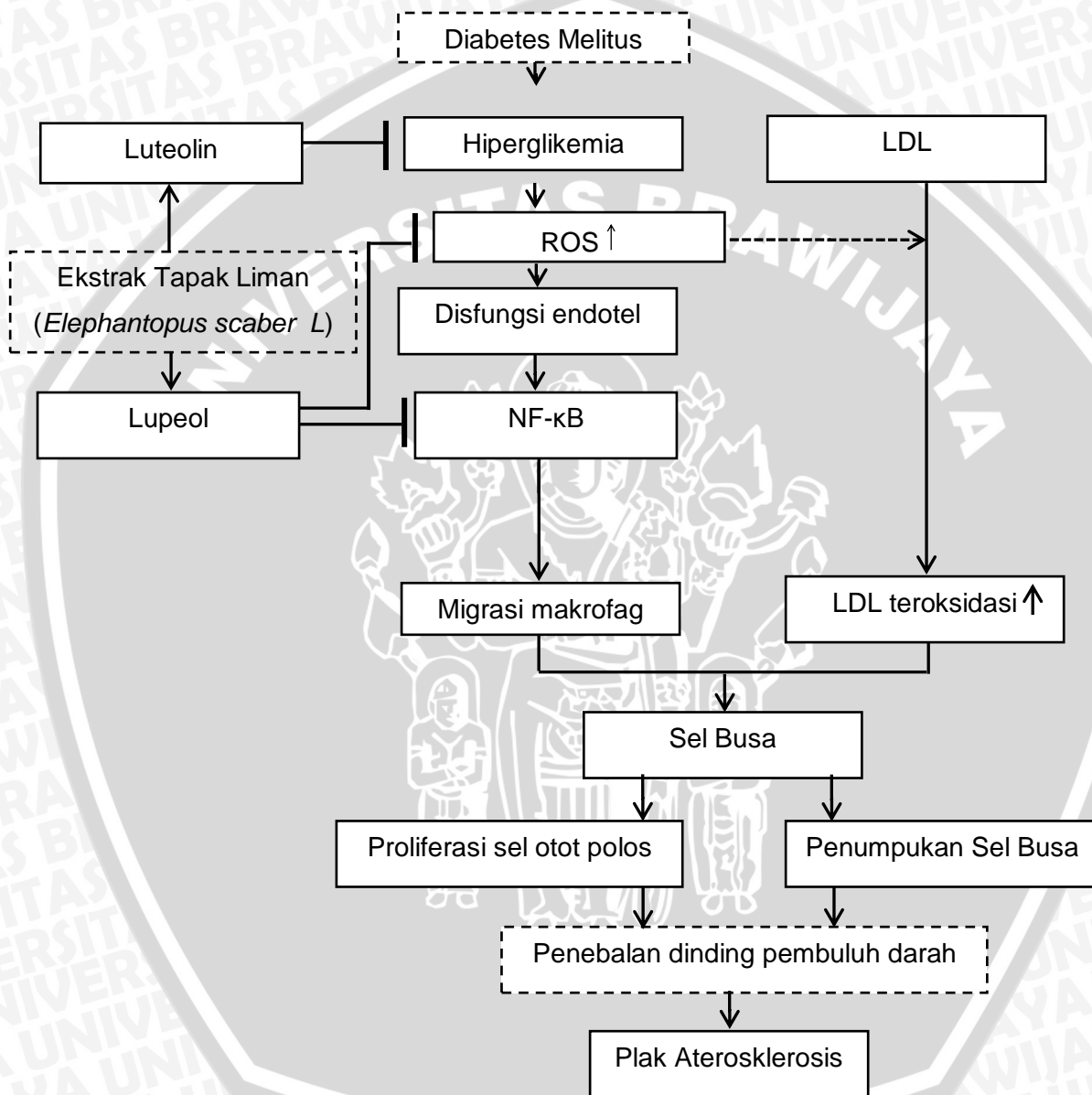


BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1. Kerangka Konsep

Keterangan:

—| = menghambat; merusak  
 —> = mengandung; menyebabkan

⋯ : variabel dalam penelitian    □ : variabel yang tidak diukur

Pada tikus yang diinduksi streptozotocin menghasilkan kondisi diabetes melitus. STZ menembus sel  $\beta$  pankreas melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler melalui gugus nitrosourea menghasilkan perubahan alkilasi DNA sel  $\beta$  Langerhans pankreas yang mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$  Langerhans. STZ melepaskan NO (*nitric oxide*) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. Selain NO, STZ juga meningkatkan stress oksidatif pada sel B pankreas melalui peningkatan jumlah radikal bebas. Radikal bebas disebabkan aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel  $\beta$  Langerhans. Kondisi ini membuat kadar insulin turun dan terjadi hiperglikemi (Skudelski, 2001).

Kondisi hiperglikemi pada penderita DM menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. Disfungsi endotel merupakan keadaan dimana kemampuan endotel untuk mengatur sekresi autokrin dan parakrin faktor (NO, angiotensin, endothelin) sebagai penjaga homeostatis pembuluh darah menurun. Hal ini menyebabkan gangguan vasomotor, ekspresi senyawa proinflamasi seperti NFkB, dan penurunan bioavailabilitas dari NO sebagai regulator aksi vasomotor yang nantinya akan berpengaruh pada inisiasi, progresi, dan komplikasi dari DM pada pembuluh darah sedang dan besar (Davignon, 2004).

NFkb akan mempercepat proses terjadinya komplikasi DM melalui mekanisme upregulasi dari beberapa gen yang terlibat dalam permulaan dan perjalanan aterosklerosis termasuk enzim-enzim yang mengubah LDL menjadi *inflammatory lipids*, *chemokin-chemokin* (seperti *monocyte chemoattractant protein* (MCP-1), serta molekul-molekul adhesi sel (seperti *VCAM-1*, *ICAM-1*, *E-*

*selectin*, *P-selectin*) yang akan membuat monosit mampu menempel pada sel-sel endotel dan masuk ke ruang subendotel. Melalui pengaruh NF- $\kappa$ B, keluarlah satu chemokin, *macrophage colony-stimulating factor* (MCSF), yang membuat monosit berdiferensiasi menjadi makrofag yang kemudian memfagosit oxLDL dan berubah menjadi sel busa.

Disfungsi endotel juga membuat produksi radikal bebas meningkat yang akan berikatan dengan LDL menjadi ox-LDL di dalam subendotelial arteri, dimana terdapat proteoglikan dan matriks ekstraselular lain yang berfungsi meretensi LDL dan melindungi LDL dari plasma antioksidan. OxLDL nantinya akan dimakan oleh makrofag dan berubah menjadi sel busa (Curtiss, 2009).

Sel busa yang menumpuk akan menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah melalui proses pendesakan ruang pada tunika intima. Selain itu, sel busa menyebabkan peningkatan migrasi dan proliferasi sel otot polos ke tunika intima. Hal ini dikarenakan produksi sitokin sebagai respon dari kerusakan endotel akan menyebabkan sel otot polos berproliferasi melalui aktivitas dari faktor pertumbuhan yang abnormal (Ross, 1999).

Hasil penemuan saat ini, diketahui bahwa Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L) mempunyai kandungan luteolin yang bersifat antioksidan dan antiinflamasi. Luteolin dapat menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B dengan menghambat fosforilasi dari I $\kappa$ B. Penghambatan tersebut mengakibatkan I $\kappa$ B tidak mengalami proses *ubiquitination* dan tidak dapat didegradasi oleh proteasome. Tanpa adanya degradasi I $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B kompleks tidak dapat mengaktifkan gen spesifik yang memiliki *DNA-binding site* untuk NF- $\kappa$ B (Salminen et al, 2008)

Kandungan luteolin pada tapak liman mampu menurunkan kadar gula darah secara signifikan pada tikus diabetes induksi STZ (Karuniananda, 2013). Hal ini terjadi karena luteolin sebagai PPAR $\gamma$  agonis dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Hal ini terjadi karena terjadi peningkatan kemampuan sensor

glukosa GLUT2 (Glucose transporter isotype 2) dan glukokinase. ). Luteolin juga mampu menurunkan ROS dengan mempertahankan kadar NO pada endotel. Selain itu, aktivasi PPAR $\gamma$  dengan menggunakan ligand thiazolidinedione mampu meningkatkan ekspresi Insulin Reseptor Substrate (IRS)-1, IRS-2, subunit p85 dari phosphatidylinositol 3-kinase, dan Cbl-associated protein. Hal ini menyebabkan peningkatan uptake glukosa pada L6 miotubulus dan kultur sel lurik manusia.

Tingkat keberhasilan dari ekstrak tapak liman ini sebagai pencegah komplikasi vaskuler pada DM dapat diketahui dengan mengukur ketebalan aorta tikus sebagai parameter kasar dari perkembangan proses aterosklerosis yang terjadi.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah pemberian ekstrak tapak liman dapat menghambat penebalan dinding pembuluh darah aorta tikus (*Rattus norvegicus strain Wistar*) model diabetik induksi STZ.