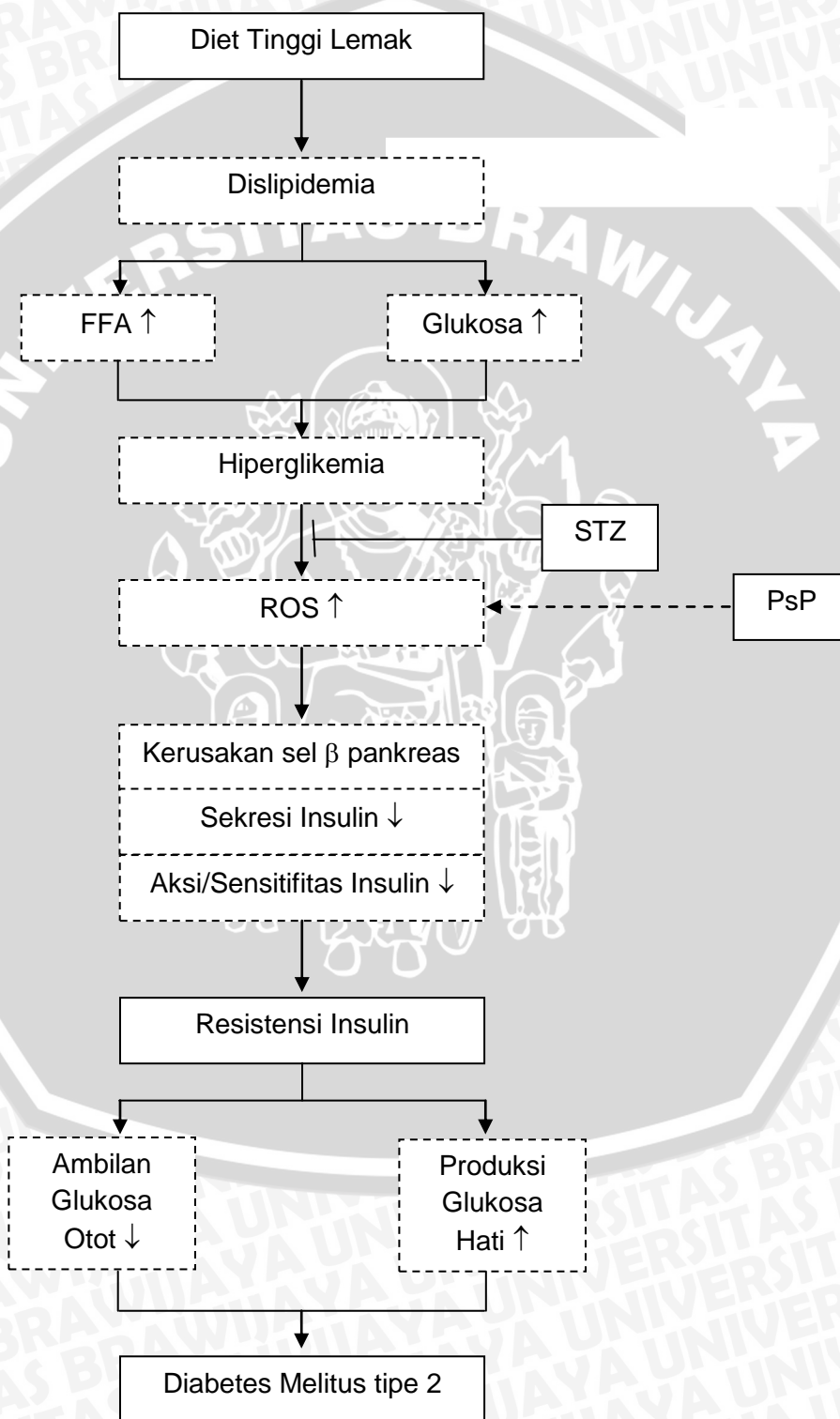


BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

—————	: Menyebabkan	-----	: Variabel tidak diteliti
----->	: Menghambat	▭	: Variabel yang diteliti

Pada penelitian ini, tikus wistar *Rattus norvegicus* diberikan diet tinggi lemak (*High Fat Diet/ HFD*). Pemberian diet tinggi lemak akan menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia dari sel lemak (Cook *et al.*, 2009). Hipertrofi dari sel lemak melalui lipogenesis akan mengawali pertambahan dari jumlah sel adiposa (adipogenesis) dari preadiposit melalui proliferasi dan diferensiasi menjadi sel adiposit yang matang (Kopelman *et al.*, 2010). Regulasi dari proses tersebut diatur oleh faktor transkripsi Sterol Regulatory Element Binding Protein-1 (SREBP-1) (Ferre *et al.*, 2007). Dalam kondisi makanan yang berlebih, kaya gula, asam lemak jenuh dan karbohidrat akan meningkatkan aktivitas SREBP-1 sehingga sintesis lemak yang meliputi asam lemak, trigliserida, dan fosfolipid akan mengalami peningkatan (Shimano, 2008). HFD ini akan menyebabkan terjadinya hiperinsulinemia yang akan meningkatkan aktivitas SREBP-1 sehingga terjadi hipertrofi di adiposit yang kemudian diikuti dengan pembentukan adiposit baru. Pembentukan adiposit baru yang terus menerus akan menyebabkan peningkatan FFA (*free fatty acid*) (Mawarti, 2012). Peningkatan dari FFA akan mempengaruhi kerja insulin, menurunkan pengambilan glukosa, glikolisis, serta sintesis glikogen (Dominic, 2005). HFD yang diberikan selama kurang lebih 8 minggu akan menyebabkan terjadinya resistensi insulin akibat penumpukan lemak visceral yang menyebabkan peningkatan FFA menuju liver, meningkatnya

sirkulasi trigliserida dan kecepatan produksi glukosa hepatic (Park *et al.*, 2001).

Peningkatan FFA ini akan menyebabkan suatu kondisi dislipidemia (Hury, 2012).

Untuk menginduksi terjadinya diabetes melitus tipe 2, maka tikus akan diberikan penyuntikan *Streptozotocin* (STZ) yang merupakan agen penginduksi DM (diabetes melitus). Pemberian STZ akan menyebabkan kerusakan yang *irreversible* pada sel beta pankreas sehingga sekresi insulin akan menurun. Penurunan dari sekresi insulin ini akan menyebabkan penurunan aktivitas dari lipoprotein lipase dan meningkatkan transport FFA ke jaringan lemak perifer (Li *et al.*, 2011). Pada beberapa penelitian, pemberian STZ akan dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas melalui peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) serta alkilasi dari deoxyribonucleic acid (DNA) (Lenzen, 2008). Selain itu, peningkatan aktivitas ROS juga dipengaruhi oleh kondisi hiperglikemia akibat pemberian HFD. Peningkatan ROS akan mengakibatkan meningkatnya fosforilasi serin pada IRS (*Insulin Receptor Substrate*) dan penurunan aktivitas dari PI-3K (*Phosphatidylinositol 3-Kinase*), yang menyebabkan penurunan dari aktivitas aksi insulin. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin (Evans *et al.*, 2003). Pada resistensi insulin akan terjadi penurunan pengambilan glukosa di sel otot, peningkatan pemecahan glikogen menjadi glukosa oleh hati, dan akan terjadi gangguan sintesis glikogen pada hati serta ketidakmampuan untuk menekan produksi glukosa. Pada keadaan ini, maka akan dapat berlanjut menjadi DM (Jafar, 2012).

Pada penelitian ini digunakan ekstrak peptida polisakarida dari *Ganoderma lucidum* yang mempunyai komponen bioaktif utama yaitu polisakarida, asam ganoderic (triterpene), dan adenosin. Peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* merupakan sumber utama pada aktivitas biologis dan

penggunaan terapi (Li *et al.*, 2011). Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa dengan pemberian peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* dosis tinggi akan meningkatkan kapasitas antioksidan pada tikus dengan DM. Mekanisme antihiperглиkemia pada peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* salah satunya adalah memproteksi pankreas terhadap kerusakan akibat radikal bebas (*oxyradical*). Maka, sekresi insulin akan meningkat dan akan menurunkan kondisi hiperglikemia (Meng *et al.*, 2011). Penelitian yang lain menunjukkan bahwa peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* dapat menurunkan kadar enzim antioksidan pada plasma dan hati tikus dengan diabetes melalui penurunan stres oksidatif, sehingga terjadi aktivitas antioksidan yang potensial (Jia, 2009). Peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* juga menunjukkan penurunan yang signifikan pada kadar glukosa darah puasa (FBG) pada tikus dengan diabetes melalui beberapa mekanisme diantaranya yaitu dengan meningkatkan kadar insulin, melalui peningkatan pembaruan pada sel beta pankreas atau proses perbaikan dari sel beta yang rusak sebagian (*partial*) dan menstimulasi sekresi insulin dari sel beta pankreas (Li *et al.*, 2011). Peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* juga meningkatkan *uptake* glukosa melalui peningkatan aktivitas PI-3K (Seto, 2009). Selain itu penelitian lain menyebutkan bahwa pemberian ekstrak peptida polisakarida *G.lucidum* dapat memfasilitasi masuknya Ca^{2+} ke dalam sel beta pankreas sehingga terjadi pelepasan insulin (Bastami *et al.*, 2007). Sehingga diduga ekstrak peptida polisakarida dapat menurunkan nilai resistensi insulin melalui efek antioksidannya.

3.2 Hipotesis Penelitian

Ekstrak peptida polisakarida (PSP) dapat menurunkan nilai resistensi insulin pada tikus model Diabetes melitus tipe 2 yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ) dan *High Fat Diet* (HFD).

