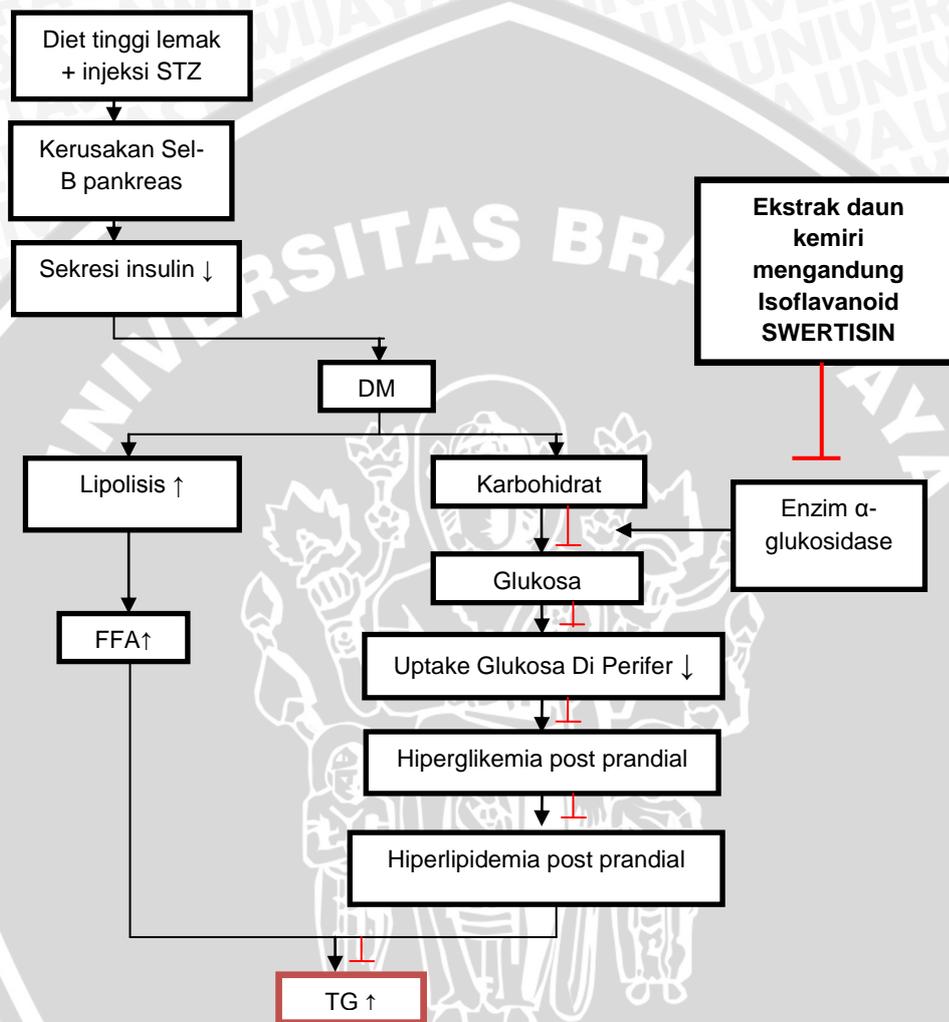


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :

- ↑/↓ : Meningkat/Menurun
- : Variabel yang diteliti
- : Menyebabkan
- ⊥ : Menghambat

### 3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

STZ dan diet tinggi lemak ini mengakibatkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas sehingga menyebabkan terjadinya DM tipe 2. Hal ini dapat terjadi karena STZ yang merupakan antibiotik spektrum luas ini bersifat toksik terhadap sel  $\beta$  pankreas yang menghasilkan insulin. Mekanisme kerusakan sel  $\beta$  pankreas oleh STZ ini diawali dengan masuknya STZ ke dalam sel via transporter glukosa yang ada di membran sel, yaitu GLUT 2 dan kemudian STZ menyebabkan alkilasi DNA sehingga pada akhirnya sel  $\beta$  pankreas mengalami kematian. Selain bertindak sebagai protein agen alkilasi, STZ juga bersifat sitotoksik karena bertindak sebagai donor nitrit oksida (Deeds *et.al*, 2011).

Dalam penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zhang *et.al* (2008) dijelaskan bahwa diet tinggi lemak yang diberikan pada tikus secara kronis dapat menginduksi perubahan histopatologi akibat adanya respon inflamasi sebagai tahap awal dari atrofi dan fibrosis sekunder pada sel acinar pankreas. Dari penelitian ini juga dibuktikan bahwa peningkatan kadar FFA (*free fatty acid*) dan produksi lipid peroksidase pada jaringan pankreas juga terlibat dalam kerusakan pankreas dan aktivasi sel stellata pankreas.

Sebagai tambahannya PDGF (*platelet-derived growth factor receptor*) dan TGF  $\beta$ -1 (*transforming growth factor  $\beta$ -1*) juga terlibat dalam proses aktivasi sel stellata pankreas dan fibrosis pankreas. Bersamaan dengan meningkatnya kadar FFA ada beberapa perubahan lain yang juga dapat diobservasi pada pankreas tikus dengan diet tinggi lemak seperti : edema interstitial, infiltrasi sel inflamasi, degenerasi fokal acinar dan vakuolasi sel acinar. (Zhang *et.al*, 2008).

Adanya kerusakan pada pankreas sebagai organ penghasil insulin ini diharapkan dapat mengakibatkan terjadinya resistensi insulin dan terjadi Diabetes mellitus. Menurut Wilcox (2008) dalam penelitian Prabawati (2012) dijelaskan bahwa insulin berfungsi mengatur kadar normal glukosa darah melalui beberapa cara, yaitu memperantarai pengambilan glukosa seluler, regulasi metabolisme karbohidrat, lemak dan protein serta mendorong pemisahan dan pertumbuhan sel melalui efek motigenik pada insulin, sehingga resistensi insulin mengakibatkan terganggunya pengambilan glukosa oleh sel.

Penurunan pengambilan glukosa oleh sel ini dapat dilihat dengan adanya hiperglikemia postprandial. Selain itu resistensi insulin menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas lipolisis (Yensuari *et.al*, 2015). Peningkatan asam lemak bebas yang ditransport dalam plasma merupakan abnormalitas yang paling sering terjadi pada kondisi resistensi insulin dan menjadi pendorong utama untuk peningkatan kadar TG yang terjadi pada pasien diabetes melitus (Ginsberg,1996). Sebagai tambahan, gangguan pengambilan glukosa oleh sel mengakibatkan terjadinya glukoneogenesis pada penderita diabetes mellitus tipe 2 sebagai mekanisme untuk mempertahankan produksi glukosa oleh tubuh. (Magnusson *et.al*, 1992).

Pada penderita diabetes, fase postprandial ditandai dengan peningkatan yang cepat dan tajam pada kadar glukosa darah, yang mana dikenal dengan hiperglikemia postprandial. Hiperglikemia postprandial merupakan kejadian yang sering terjadi pada penderita diabetes (Wu *et al.*, 2011). Hiperlipidemia postprandial yang berkontribusi terhadap peningkatan kadar trigliserida serum ini, sering muncul bersamaan dengan hiperglikemia postprandial. Pada penderita diabetes mellitus tipe 2 sering kali terjadi peningkatan kadar trigliserida serum,

terutama setelah makan. Hipertrigliseridemia postprandial ini merupakan satu kelainan pada sindrom resistensi insulin(Heine dan Dekker, 2002).

Sementara itu didalam usus, enzim  $\alpha$ -glucosidase yang merupakan enzim yang berperan dalam metabolisme karbohidrat mengkatalisa pemutusan ikatan 1,4- $\alpha$ -glukosidik dalam karbohidrat dengan melepas  $\alpha$ -glukosa dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah setelah makan (Wu *et al.*, 2011). Peningkatan kadar glukosa darah setelah makan ini menyebabkan terjadinya hiperglikemia postprandial pada tikus. Dalam penelitian ini swertisin diharapkan dapat mencegah terjadinya hiperglikemia postprandial dengan cara menghambat aktivitas enzim  $\alpha$  -glucosidase ini. Hal ini dikarenakan inhibisi terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase menyebabkan penghambatan absorpsi glukosa sehingga menurunkan keadaan hiperglikemia setelah makan (Sarjono *et.al*, 2010).

### 3.3 Hipotesis Penelitian

Pemberian ekstrak daun kemiri (*Aleurites moluccana*) dapat menurunkan kadar trigliserida serum tikus (*Rattus Norvegicus*) wistar model diabetes mellitus tipe 2 yang diinduksi STZ.