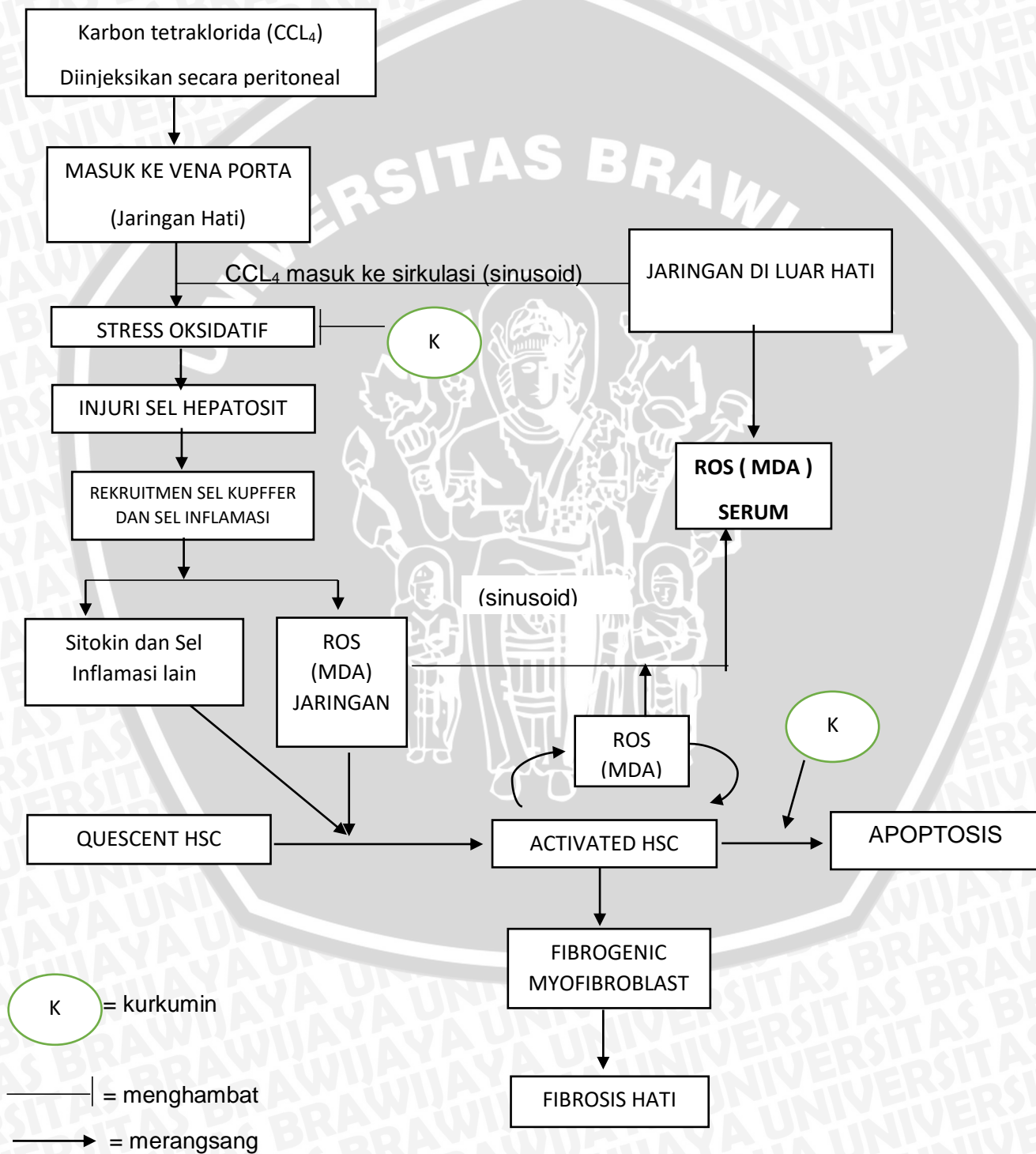


BAB 3

KERANGKA KONSEP & HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 KERANGKA KONSEP



Ketika karbon tetraklorida atau  $CCL_4$  diinjeksikan secara intraperitoneal diharapkan  $CCL_4$  yang merupakan radikal bebas masuk ke dalam vena porta selanjutnya radikal bebas akan masuk ke dalam hati dan juga ke dalam sirkulasi. Ketika senyawa karbon tetraklorida ( $CCL_4$ ) ini masuk ke dalam tubuh atau sirkulasi dan juga hati,  $CCL_4$  ini awalnya kan berubah menjadi senyawa  $CCL_3^{\cdot}$  yang merupakan hasil metabolisme antara karbon tetraklorida ( $CCL_4$ ) dengan sitokrom P-450 di retikulum endoplasma.  $CCL_3^{\cdot}$  atau triklorometri radikal ini akan berikatan kovalen dengan protein dan lemak tak jenuh pada sirkulasi dan hati dan akan menyebabkan terjadinya proses peroksidase lipid. Peroksidase lipid ini nanti akan menyebabkan injuri sel sel di hati akibat adanya stres oksidatif yang berlebihan di sirkulasi dan hati. Injuri sel hati ini nanti akan memicu aktivasi dari sel kupffer dan juga sel sel imun yang lain untuk mensekresikan mediator inflamasi dan membentuk *Reactive Oxygen Species* (MDA). MDA atau ROS ini nantinya juga akan bergabung ke sirkulasi dan berhubungan dengan MDA serum. MDA jaringan dan mediator inflamasi lain seperti TGF  $\beta$  dan IL-17 akan mengaktivasi *Hepatic Stellate Cell* yang diam (*Quiescent HSC*) menjadi *Activated HSC*.

*Hepatic Stellate Cell* (HSC) yang teraktivasi ini nanti akan berdeferensiasi menjadi *fibrogenic myofibroblast-like cell* yang akan menyebabkan terjadinya fibrosis hati dengan cara meningkatkan ekspresi dari gen penghasil komponen dari *Extra Cellular Matrix* (ECM) dan menghambat enzim yang bertugas mendegradasi ECM tersebut, sehingga akan terjadi penumpukan yang berlebih dari *Extra Cellular Matrix* (ECM). Selain akan berdeferensiasi menjadi *fibrogenic myofibroblast-like cell*, HSC yang telah teraktivasi ini juga akan memicu peningkatan dari mediator

inflamasi seperti TGF  $\beta$  dan juga *Reactive Oxygen Species* (MDA) sehingga akan semakin memperparah kondisi dari hati.

Kurkumin menyebabkan penekanan proses radang dengan mengurangi kadar sitokin inflamasi yang nantinya akan mengurangi produksi ROS dari sitokin inflamasi tersebut. Kurkumin juga mampu menghambat proses aktivasi dari *Hepatic Stellate Cells* (HSC) dengan mengupregulasi ekspresi dari gen *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR)- $\gamma$  dan menstimulasi proses *signalling*-nya. Dengan adanya peningkatan kadar PPAR- $\gamma$ , akan terjadi proses inaktivasi dari *Nuclear Factor-kappa Beta Cells* (NF- $\kappa$ B). Salah satu peran dari NF- $\kappa$ B adalah menghambat proses apoptosis dari sel. Jadinya diharapkan sel-sel hati yang rusak banyak mengalami proses apoptosis.

Penelitian ini mengukur kadar dari *Malondialdehyde* (MDA) serum pada tikus yang terkena fibrosis hati yang kemudian diberi kurkumin berulang selama waktu yang telah ditentukan pada masing-masing kelompok kemudian diukur perbandingan kadar MDA-nya.

### 3.2 HIPOTESIS PENELITIAN

Dari kerangka konsep diatas, maka hipotesis dari penelitian ini adalah “Lama pemberian kurkumin berkorelasi dengan penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA) serum hati pada tikus yang telah terkena fibrosis hati akibat induksi CCL<sub>4</sub>.”