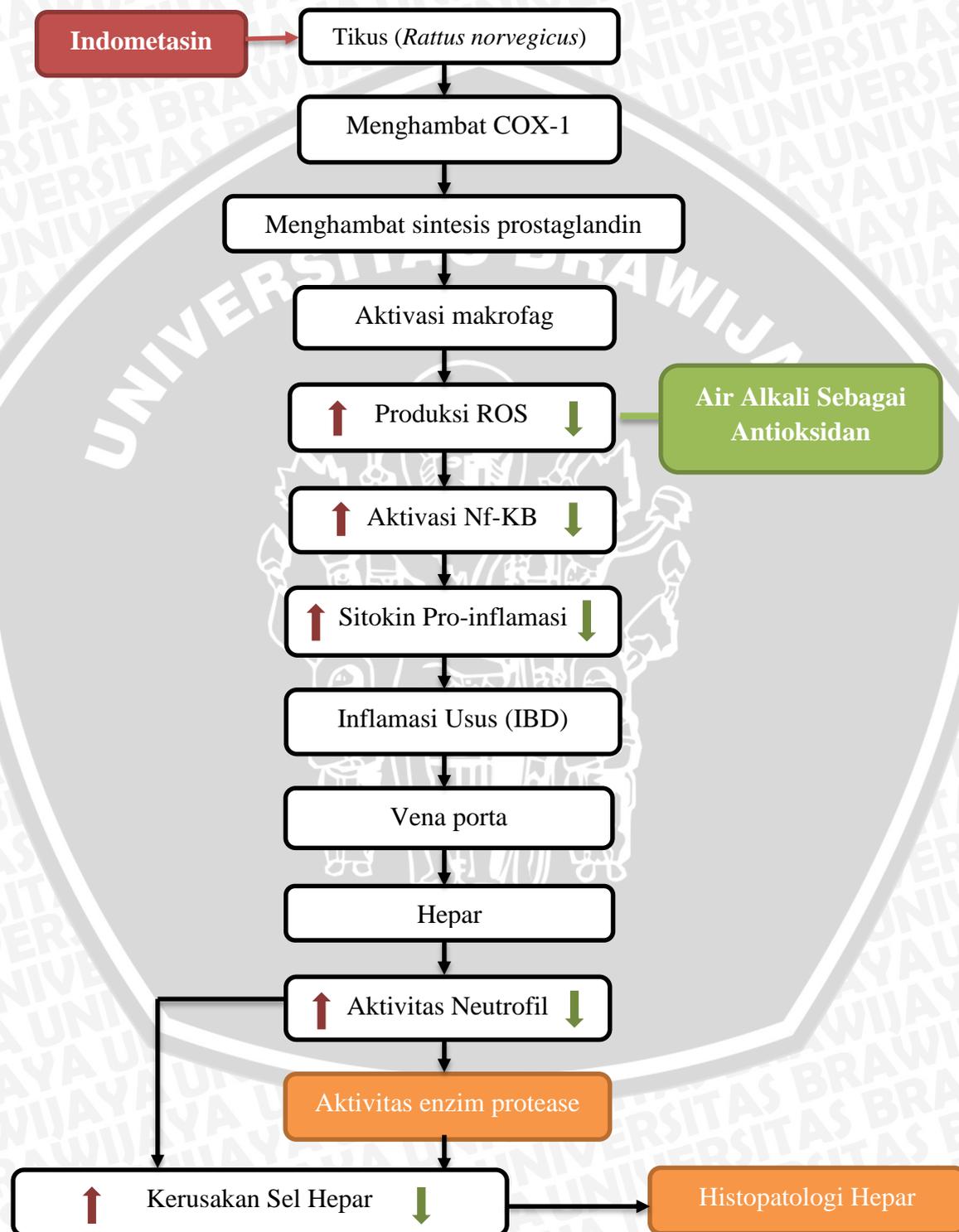


BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

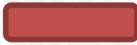
3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan Gambar :

Variabel Bebas	:	
Variabel Bebas	:	
Variable Tergantung	:	
Efek Induksi Indometasin	:	
Efek Terapi Air Alkali	:	

Pemberi induksi indometasin dengan dosis 15 mg/kg BB pada tikus *Rattus norvegicus* akan menimbulkan keadaan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD). Indometasin berperan sebagai NSAID yang bekerja dengan cara menghambat siklooksigenase 1 (COX-1) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin (PGE2). PGE2 merupakan faktor protektif bagi usus, sehingga jika pembentukan PGE2 -terhambat maka dapat berpengaruh terhadap peningkatan permeabilitas usus sehingga usus mudah diinvasi oleh bakteri patogen (Kaser *et al.*, 2010). Penurunan prostaglandin menyebabkan berkurangnya *barrier* (perlindungan) terhadap mukosa usus sehingga infeksi bakteri patogen mudah terjadi (Takeuchi *et al.*, 2003), hal ini menyebabkan aktivasi makrofag yang menyebabkan peningkatan aktivitas dan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam sel (Yamato *et al.*, 2009), ROS yang terlepas menyebabkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan endogen sehingga menimbulkan *stress oksidatif* yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan usus. Produksi ROS yang berlebih menyebabkan peningkatan aktivasi Nf-KB dan fosforilasi inhibitor Nf-KB (IkB) yang akan menginisiasi ekspresi sitokin pro-inflamasi. Peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi mengakibatkan aktivasi neutrofil sehingga terjadi inflamasi dan kerusakan pada jaringan usus.

Inflamasi yang terjadi menyebabkan daya tahan *transepithelial* usus semakin berkurang dan berujung pada kerusakan pada organ usus serta akan menyebabkan hiperperistaltik meningkat sehingga proses absorpsi dan sekresi terganggu, dari usus halus indometasin akan diserap oleh sel-sel *enterocyte* yang ada di mukosa usus setelah diserap akan masuk ke dalam hepar melalui vena porta, kemudian terjadi proses kerusakan hepar, selanjutnya indometasin dioksidasi oleh enzim sitokrom P-450, ketika zat toksik tidak dapat dinetralisir oleh enzim maka akan menyebabkan peningkatan ROS sehingga dapat memicu produksinya sitokin proinflamasi meningkat dan menyebabkan stress oksidatif. Peningkatan sitokin proinflamasi memicu terjadinya inflamasi dan meningkatkan produksi neutrofil dapat melepaskan enzim protease. Peningkatan produksi neutrofil dapat menyebabkan aktivitas dari enzim protease meningkat.

Hewan model *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) akan diterapi dengan air alkali, mekanisme hambatan yang dilakukan oleh air alkali sebagai antioksidan bisa terjadi secara langsung maupun tidak langsung. Air alkali sebagai antioksidan secara langsung adalah dengan mendonorkan hidrogen sehingga radikal bebas berubah menjadi stabil. Keadaan stabil menyebabkan menurunnya keadaan stres oksidatif di dalam jaringan. Mekanisme kerja air alkali sebagai antioksidan secara tidak langsung yaitu dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme. Salah satu mekanisme peningkatan ekspresi gen antioksidan adalah melalui aktivasi *nuclear related factor 2* (Nrf2) sehingga terjadi peningkatan gen yang berperan dalam sintesis enzim antioksidan endogen seperti misalnya gen superoxide dismutase (SOD) (Sumardika dan Jawi, 2012).

Air alkali juga berperan sebagai antiinflamasi terhadap kondisi sel yang mengalami stres oksidatif. Mekanisme antiinflamasi dari air alkali adalah dengan menurunkan stimulus inflamasi sehingga IKK kompleks yang terdiri dari IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , dan IKK $\gamma$  tidak melepaskan salah satu komponennya yaitu IKK $\alpha$ . Tidak lepasnya IKK $\alpha$  dari struktur IKK kompleks mengakibatkan menurunnya fosforilasi IKK $\alpha$  menjadi I $\kappa$ B. Adanya penurunan fosforilasi IKK $\alpha$  menyebabkan I $\kappa$ B tidak mengalami degradasi proteosomal dan menurunnya aktivasi NF- $\kappa$ B untuk melakukan transkripsi di nukelus. Selain itu, menurunnya aktivasi NF- $\kappa$ B juga dipengaruhi oleh efek inhibisi monosit terhadap enzim protein tyrosin kinase (PTK) p56 yang mengakibatkan PTK tidak aktif (Yilmaz *et al.*, 2011). Tidak teraktivasinya PTK menyebabkan faktor transkripsi NF- $\kappa$ B tetap berikatan dengan inhibitor NF- $\kappa$ B sehingga NF- $\kappa$ B tidak dapat menduduki respon elemen yang seharusnya dapat memicu transkripsi dan translasi dari sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  yang disekresi oleh makrofag (Abbas and Lichtman, 2004). Mekanisme ini akan memberikan efek perbaikan terhadap jaringan yang rusak akibat indometasin, aktivitas protease akan menurun dan menyebabkan berkurangnya inflamasi hepar sehingga menyebabkan perbaikan gambaran histopatologi hepar.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan konsep penelitian ini, maka hipotesis yang dapat diajukan adalah sebagai berikut :

1. Pemberian air alkali mampu menurunkan aktivitas enzim protease pada hepar tikus (*Rattus norvegicus*) model *Inflammatory Bowel Disease*
2. Pemberian air alkali mampu memperbaiki gambaran histopatologi pada hepar tikus (*Rattus norvegicus*) model *Inflammatory Bowel Disease*