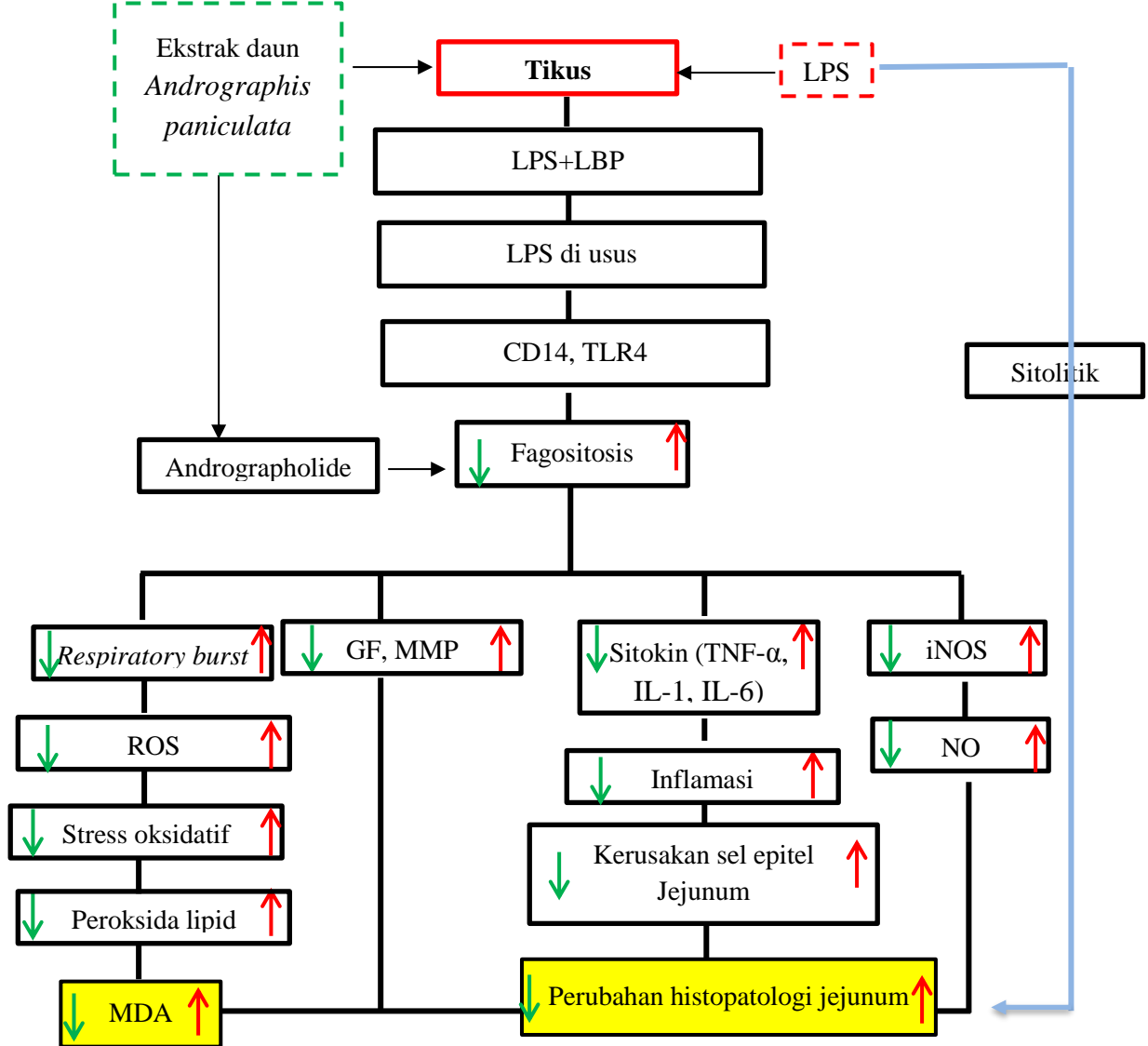


BAB 3 KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1. Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan Gambar:

 : Hewan Model Sepsis

 : Variabel bebas

← : Perlakuan

| : Aktivitas

→ : Aktivitas sitolitik secara langsung

 : Perlakuan menjadikan hewan model

 : Variabel tergantung

↓ ↑ : Pengaruh pemberian terapi ekstrak daun sambiloto

Proses patologi utama sepsis pada usus yaitu terjadi apoptosis saluran pencernaan. LPS bersifat sitolitik yang secara langsung dapat merusak sel dan jaringan dengan cara melisiskan epitel. Selain itu lipopolisakarida (LPS) didalam darah akan berikatan dengan protein darah membentuk LBP. *Lipopolysaccharide-Binding Protein* (LBP) adalah suatu protein fase akut yang dianggap sebagai petanda suatu infeksi. *lipopolysaccharide-Binding Protein* (LBP) yang berada dalam darah penderita akan bereaksi dengan makrofag melalui *Toll Like Receptors 4* (TLRs4) sebagai reseptor transmembran dengan perantaraan reseptor CD 14+ dan makrofag. Lipopolisakarida (LPS) pada usus halus akan merangsang aktivasi makrofag untuk memproduksi dan melepas berbagai sitokin, seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IFN- γ . Selain itu, infeksi oleh LPS tidak hanya mengaktifasi sel-sel fagosit tetapi juga dapat meningkatkan metabolisme sel tubuh dengan membentuk dan membebaskan radikal oksigen toksik untuk mendegradasi LPS yang masuk, proses ini disebut *respiratory burst* yang akan menghasilkan ROS, apabila ROS meningkat secara berlebihan, akan menyebabkan terjadi reaksi yang bersifat kompleks dengan asam lipid tak jenuh penyusun fosfolipid pada membran sel, yang nanti akan menyebabkan proses peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah suatu reaksi rantai radikal bebas yang diawali dengan hidrogen yang terbebas dari suatu asam lemak tak jenuh berantai panjang (*Polysaturated Fatty Acids* atau PUFA) oleh radikal bebas, sehingga permeabilitas membran sel akan meningkat. Peroksidasi lipid terjadi akibat stress oksidatif yang menyebabkan ketidakseimbangan antara oksidan radikal bebas dengan antioksidan didalam tubuh hospes. Target utama peroksidasi oleh ROS

adalah PUFA dalam lipid membran. *Polysaturated Fatty Acids* (PUFA) didegradasi oleh radikal-radikal bebas hasil produksi ROS seperti $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{O}_2$, H_2O_2 dan akan membentuk MDA. malondialdehida (MDA) adalah senyawa aldehida yang sangat reaktif, bersifat toksik dan mutagenik bagi sel karena dapat memodifikasi struktur DNA yang akan menjadikan inti sel terfragmentasi dan memicu kematian sel. Selain itu, rangsangan inflamasi pada sel makrofag juga akan meningkatkan aktifitas iNOS. *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) merupakan mediator kunci dari beberapa respons imunologi. *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) berperan dalam pelepasan NO memegang peranan penting dalam patogenesis syok septik. Peningkatan NO akan menyebabkan peningkatan permeabilitas dan vasodilatasi pembuluh darah arteri dan penurunan resistensi vaskuler sistemik yang akan menyebabkan terjadi syok septik.

Aktivitas antiinflamasi ekstrak daun sambiloto diperkirakan karena adanya senyawa *andrographolide*. Senyawa *andrographolide* akan menghambat produksi dan ekspresi NO dan juga akan menghambat ekspresi protein iNOS pada sel. *Andrographolide* juga akan menghambat produksi neutrofil, migrasi makrofag, dan sitokin proinflamasi, seperti TNF-alfa dan IL-2.

3.2 Hipotesa Penelitian

Dari rumusan permasalahan, maka hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut: Ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) dapat:

1. Mencegah sepsis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi LPS berdasarkan pencegahan peningkatan kadar MDA jejunum.

2. Mencegah sepsis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi LPS berdasarkan pencegahan kerusakan gambaran histopatologi organ jejunum.