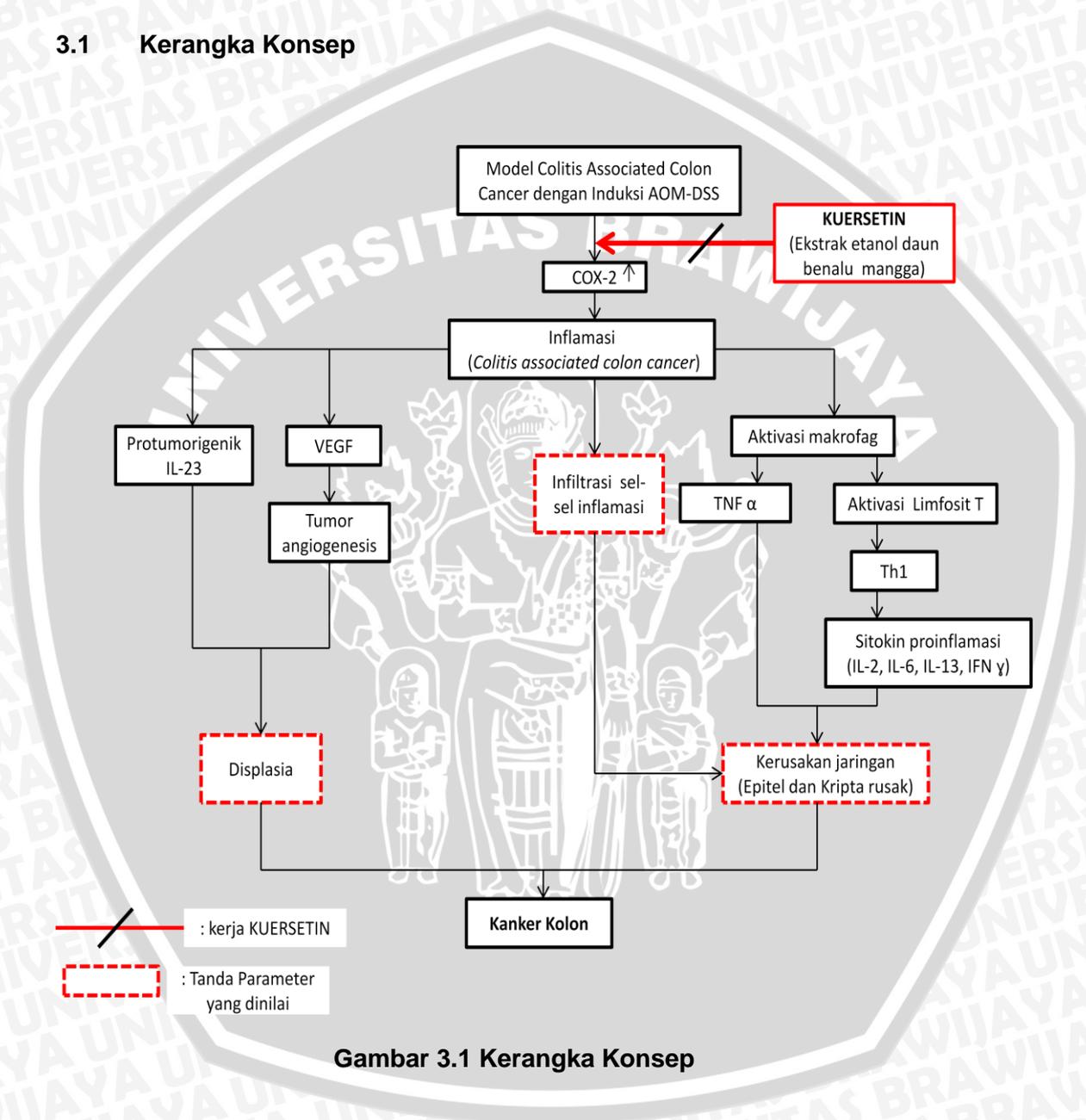


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep

### 3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Mencit diinduksi *Azoxymethane* (AOM) dan *Dextran Sulfate Sodium* (DSS) untuk membuat model *colitis associated colon cancer*. AOM dan DSS tersebut menyebabkan membran fosfolipid sel kolon melepaskan asam arakhidonat. Asam arakhidonat kemudian dikonversi oleh jalur *Cyclooxygenase-2* (COX-2) menjadi prostaglandin ( $\text{PGE}_2$ ) sebagai respon proses inflamasi. Proses tersebut akan mengaktifkan sistem imunitas mukosa yaitu makrofag dan menarik datangnya sel-sel inflamasi terutama neutrofil.

Aktivasi makrofag kemudian akan mensekresikan  $\text{TNF}\alpha$  sebagai sitokin proinflamasi. Selain itu, makrofag berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) yang akan mengaktifkan limfosit T. Limfosit T yang teraktivasi akan mengalami diferensiasi menjadi T-helper 1, 2, 17 (Th1, Th2, Th17). Hasil diferensiasi tersebut akan memproduksi sitokin proinflamasi pada mukosa yang mengalami inflamasi. Pada *Ulcerative Colitis* (UC) yang dapat mengarah ke kanker kolon, Th1 yang memiliki peran menghasilkan sitokin-sitokin proinflamasi (IL-2, IL-6, IL-13, IFN $\gamma$ ). Sitokin proinflamasi termasuk  $\text{TNF-}\alpha$  yang disekresikan oleh aktivasi makrofag mampu menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan dengan meningkatkan produksi *Matrix Metalloproteinase 1* (MMP1) oleh *Myofibroblast* dan menghambat apoptosis limfosit T, sehingga terjadi akumulasi Limfosit T yang akan menarik sitokin-sitokin proinflamasi dan meningkatkan kerusakan jaringan yang terjadi, meliputi epitel dan kripta kolon. COX-2 juga menstimulasi *tumor angiogenesis* dengan menginduksi produksi VEGF, dan  $\text{PGE}_2$  akan mengurangi ekspresi antitumorigenik IL-12 dan meningkatkan ekspresi protumorigenik IL-23 sehingga dapat memicu terbentuknya displasia.

Pemberian ekstrak etanol daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) yang mengandung flavonoid kuersetin akan bekerja melalui efek penghambatan jalur COX-2, dengan terhambatnya jalur COX-2 maka sintesis

agen perespon inflamasi seperti prostaglandin juga akan terhambat. Selanjutnya proses kerusakan jaringan mukosa kolon dan displasia diharapkan tidak terjadi.

### 3.3 Hipotesis penelitian

Ekstrak etanol daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) dapat menurunkan indeks kerusakan histologi dan displasia pada kolon mencit balb/c yang dibuat model *colitis associated colon cancer* dinilai dari penghitungan *Histological Damage Scoring System* dan pengamatan proporsi displasia.

