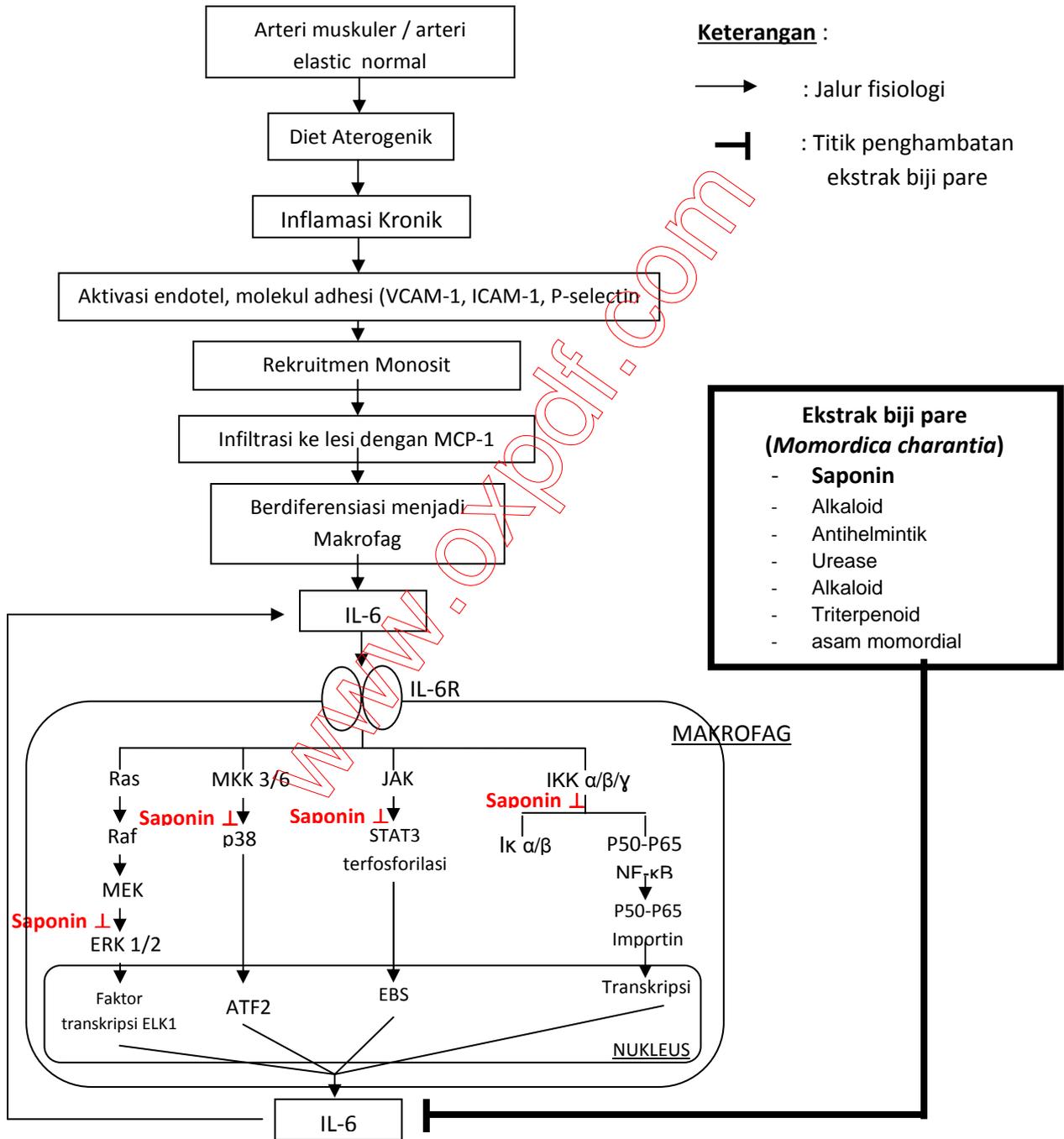


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian

Arteri yang masih sehat akan diberikan rangsangan proinflamasi, diharapkan makrofag akan mengekspresikan berbagai sitokin yang berperan dalam progresivitas lesi dan resiko komplikasi seperti interleukin 6 (IL-6). Diet aterogenik yang diberikan akan memicu inflamasi kronis, sehingga mengaktifasi endotel dan molekul adhesi (VCAM-1, ICAM-1, P-selectin) yang merekrut platelet, monosit, dan limfosit. Monosit yang akan datang akan menempel dan bermigrasi menembus tunika intima dengan bantuan MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein). Tunika intima akan mengekspresikan MCSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) sebagai respon inflamasi, sehingga monosit berubah menjadi makrofag. Makrofag mengekspresikan berbagai sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , resistin, dan IL-6.

Selanjutnya IL-6 akan kembali ditangkap oleh IL-6 reseptor di permukaan makrofag. Setelah itu IL-6 reseptor akan mengaktifasi beberapa jalur diantaranya ERK/MAPK, p38 (Barron, Kumar, dan Boriek, 2003), JAK/STAT3 (Schinler, 2002) dan NF- κ B (Horie dan Umezawa, 2012). Pertama, ERK/MAPK diawali dengan aktivasi Ras, Raf, MEK, dan ERK 1/2, selanjutnya ERK 1/2 menembus ke nukleus dan mengaktifasi faktor transkripsi ELK1 untuk memproduksi IL-6 (Barron, Kumar, dan Boriek, 2003). Kedua, IL-6 reseptor akan mengaktifasi MKK 3/6 yang selanjutnya akan mengaktifasi p38, dan menembus nukleus untuk mengaktifasi ATF2 memproduksi IL-6 (Barron, Kumar, dan Boriek, 2003). Ketiga, IL-6 reseptor akan mengaktifasi JAK sehingga STAT3 terfosforilasi dan menembus nukleus, EBS teraktifasi untuk memproduksi IL-6 (Schinler, 2002). Keempat, IL-6 reseptor akan mengaktifasi IKK $\alpha/\beta/\gamma$ sehingga menjadi Ik α/β dan p50-p65 (NF- κ B), selanjutnya NF- κ B berikatan dengan importin dan

menesbus ke nukleus untuk mengaktifasi transkripsi kembali. Keempat jalur ini saling berkaitan dalam mengaktifasi faktor transkripsi untuk memproduksi IL-6.

Braca *et al* (2008) telah mengisolasi komponen dalam biji pare, antara lain sesquiterpenes (71.7%), phenylpropanoids (11.0%), dan monoterpenes (7.6%). Dari temuan ini bisa disimpulkan bahwa kandungan dominannya adalah triterpenoid (gugus besar sesquiterpenes dan monoterpenes). Sementara itu, telah diketahui bahwa saponin adalah derivat triterpenoid. Beberapa penelitian telah membuktikan efek fraksi saponin terhadap beberapa jalur intraseluler diantaranya hambatan aktivitas pengikatan NF- κ B dan fosforilasi ERK/MAPK, p38 (Kobori *et al*, 2008). Berdasarkan hal ini penelitian ini menggunakan ekstrak biji pare (*Momordica charantia*) yang diduga memiliki efek yang sama dalam menghambat produksi IL-6 melalui hambatan terhadap jalur-jalur tersebut.

3.2 Hipotesis

Berdasarkan hasil kajian pustaka di atas, maka hipotesis penelitian ini adalah pemberian ekstrak biji pare (*Momordica charantia*) dapat menghambat peningkatan kadar interleukin-6 serum tikus dengan diet aterogenik.