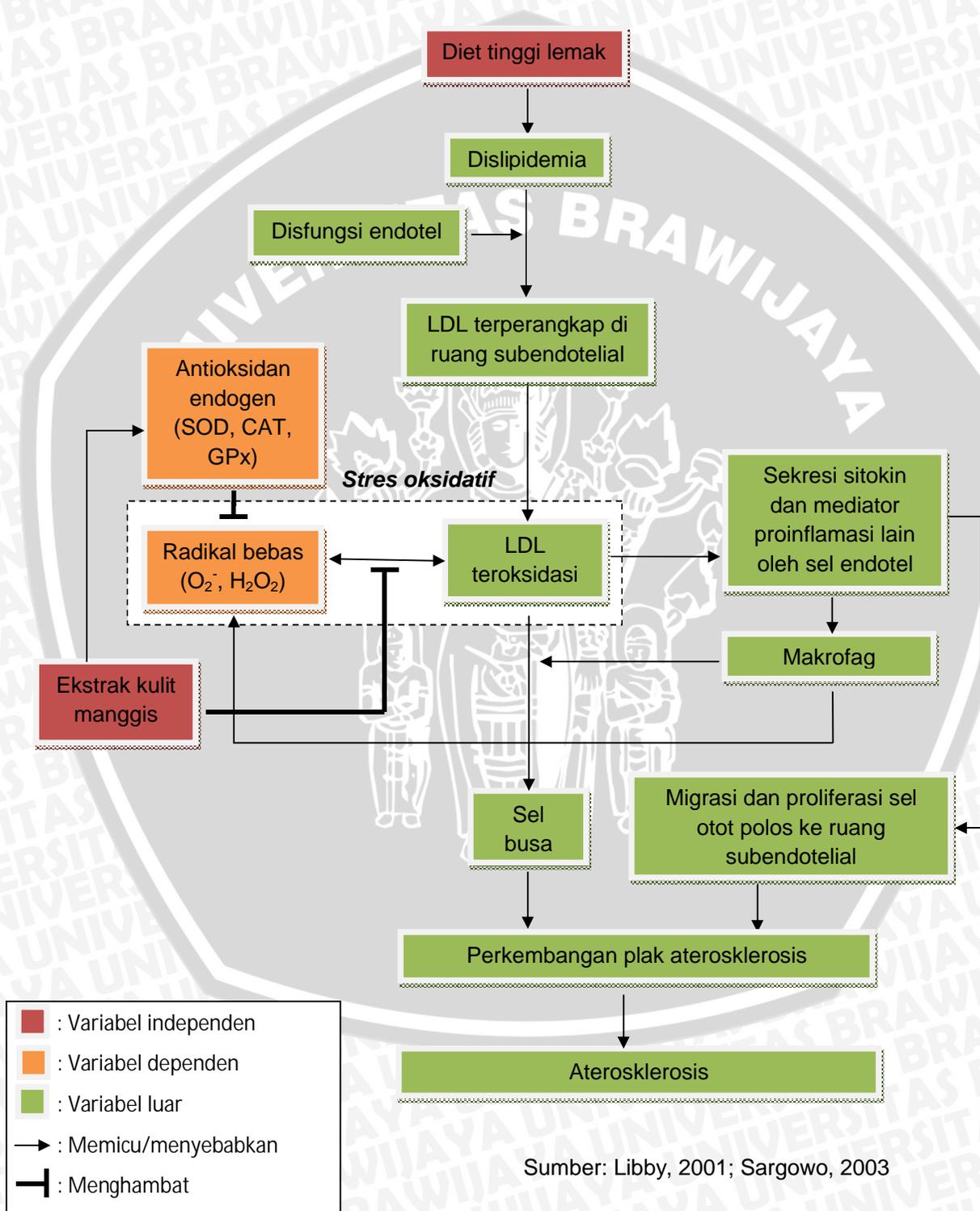


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3. 1 Kerangka Konsep



3. 2 Deskripsi Kerangka Konsep

Pemberian diet tinggi lemak menyebabkan tingginya kadar lipid yang diserap oleh usus. Kondisi ini menyebabkan dislipidemia, yaitu peningkatan kadar kilomikron, LDL, dan VLDL di dalam darah. Keadaan dislipidemia lama kelamaan menyebabkan penimbunan LDL pada matriks ekstraseluler intima endotel yang diinisiasi oleh disfungsi endotel. Kadar antioksidan pada matriks ekstraseluler intima cenderung lebih sedikit daripada kadarnya di dalam darah, oleh sebab itu LDL yang ada di dalam matriks ekstraseluler intima lebih mudah untuk terpapar oksidan, diantaranya O_2^- , H_2O_2 , OH^- , yang dihasilkan oleh sel-sel endotel dan otot polos. SOD sendiri adalah enzim antioksidan yang mengubah O_2^- menjadi H_2O_2 . Proses oksidasi LDL disebut juga peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid kemudian menghasilkan zat oksidan lain yang akan memicu terjadinya peroksidasi lipid selanjutnya.

Oksidasi lipid yang terjadi pada dinding endotel menghasilkan sitokin-sitokin dan mediator pro-inflamasi. Salah satu efeknya adalah pemanggilan sel makrofag untuk menghancurkan dan membuang LDL yang teroksidasi. Mediator proinflamasi dan sitokin dihasilkan oleh sel endotel yang terpapar LDL teroksidasi. Sel endotel juga akan mengekspresikan molekul *specific endothelial adhesion* yang akan berikatan dengan makrofag. Makrofag kemudian melewati endotel dan masuk ke dalam ruang subendotel. Di ruang subendotelial makrofag akan menfagosit banyak LDL teroksidasi. Untuk dapat mencerna LDL teroksidasi, makrofag memproduksi radikal bebas, salah satunya ion superoksida (O_2^-), Proses fagositosis tersebut akan menghasilkan sel busa, yang merupakan tanda awal terbentuknya lesi aterosklerosis. Perkembangan plak aterosklerosis selanjutnya dipengaruhi oleh keseimbangan antara jumlah lipoprotein dan leukosit yang masuk dan keluar, proliferasi dan kematian sel, produksi matriks ekstraseluler dan remodeling, kalsifikasi dan neovaskularisasi.

Ekstrak kulit manggis mengandung senyawa polifenol xanton yang mampu menangkap zat-zat oksidan (radikal bebas) yang terbentuk sehingga dapat menurunkan jumlah LDL yang teroksidasi dan dapat menormalkan kerja enzim enzimatik, dalam hal ini SOD, dalam menetralsisir radikal bebas O_2^- . Ekstrak kulit manggis juga mampu meningkatkan produksi enzim antioksidan SOD melalui mekanisme aktivasi Nrf-2. Ekstrak kulit manggis juga mampu meningkatkan produksi enzim antioksidan CAT dan GPx yang akan menetralsisir H_2O_2 yang merupakan hasil netralisasi SOD menjadi H_2O dan O_2 . Dengan demikian ekstrak kulit manggis mempunyai efek sebagai antioksidan. Meningkatnya kadar antioksidan secara otomatis akan menurunkan kadar oksidan. Di satu sisi oksidan dapat memicu keluarnya sitokin-sitokin inflamasi dan datangnya sel makrofag, bisa disebut sebagai mediator pro inflamasi. Efek ekstrak kulit manggis dalam menurunkan kadar mediator pro-inflamasi mengakibatkan menurunnya proses inflamasi yang terjadi. Dengan pemberian ekstrak kulit manggis, diharapkan stress oksidatif yang sedang terjadi dapat ditekan, sehingga plak aterosklerosis tidak terbentuk.

3. 3 Hipotesis

Ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) dapat meningkatkan aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan menurunkan kadar hidrogen peroksida (H_2O_2) pada serum tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi diet tinggi lemak.