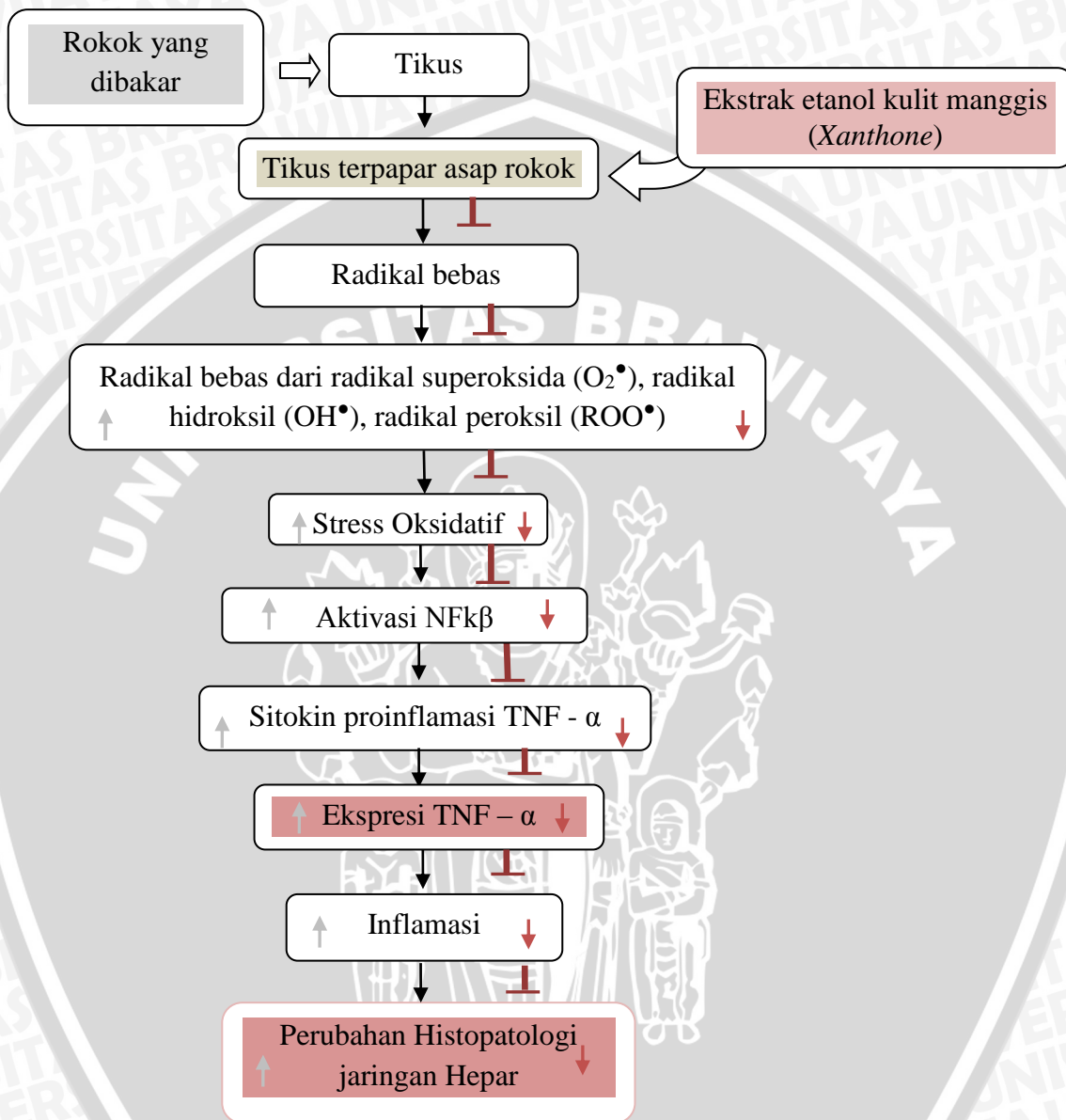


### BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN



- ↑ Meningkatkan
- ↓ Menurunkan
- T-bar Menghambat

- variabel yang diteliti
- variabel yang tidak diteliti
- Induksi

Rokok yang dibakar menghasilkan pembakaran asap rokok yang tidak sempurna. Asap rokok mengandung komponen gas dan partikel. Komponen gas yang terdiri dari karbon monoksida, karbondioksida, amonia serta senyawa yang hidrokarbon yang menghasilkan radikal bebas. Sedangkan komponen partikel terdiri dari nikotin, tar, timbal dan fenol.

Paparan asap rokok yang terhirup oleh tikus akan terjadi reaksi yang kompleks dalam tubuh dan menghasilkan produk – produk samping berupa *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang terdiri dari radikal superoksida ( $O_2^\bullet$ ), radikal hidroksil ( $OH^\bullet$ ), radikal peroksil ( $ROO^\bullet$ ). ROS memproduksi melebihi dari kemampuan antioksidan intrasel untuk menetralkan dalam tubuh. Kelebihan radikal bebas dengan berpengaruh pada intrasel sehingga mengakibatkan terjadinya stress oksidatif dalam organ hepar. Adanya stress oksidatif, menyebabkan terjadinya fosforilasi NF $\kappa$ B dan I $\kappa$ B oleh  $H_2O_2$ . Pelepasan NF $\kappa$ B dari I $\kappa$ B, akan memberi kesempatan NF $\kappa$ B bertranslokasi ke nukleus. Aktivasi jalur NF $\kappa$ B mengakibatkan peningkatan ekspresi gen berperan untuk proses inflamasi. Proses inflamasi diawali dengan molekul adhesi monosit yang diekspresikan endotel menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF –  $\alpha$ . TNF –  $\alpha$  pada jaringan hepar berupa sel *kupffer*.

Hepar merupakan organ yang berpotensi mengalami kerusakan akibat masuknya zat toksik ke dalam tubuh melalui vena porta, dengan mengaktifasikan sel *kupffer* untuk mengarahkan toksik yang menyebabkan peningkatan senyawa oksigen reaktif memicu aktivasi NF $\kappa$ B. Radikal bebas yang tinggi menyebabkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel. NF $\kappa$ B adalah faktor transkripsi gen yang

peka terhadap stress oksidan. Sel *kupffer* akan menfagosit zat toksik pada sel hepar. Kondisi tersebut terjadi terus menerus, hepar akan inflamasi dan menyebabkan sel hepar mengalami nekrosis akibat berlebihannya OH dan merusak membran sel serta merubah histopatologi jaringan hepar.

Kerusakan akibat stress oksidatif maka diperlukan antioksidan yang diperoleh dari makanan atau minuman yang berupa asupan pangan dari bahan alami. Antioksidan yang terkandung dalam kulit manggis mampu untuk menurunkan ekspresi TNF –  $\alpha$  dan menghambat kerusakan sel hepatosit akibat radikal bebas. Salah satu upaya untuk meningkatkan antioksidan dalam tubuh dapat menggunakan bahan pangan yang mengandung senyawa bioaktif yang berfungsi sebagai antioksidan seperti manggis.

Terapi ekstrak etanol kulit manggis digunakan sebagai antioksidan pada penelitian tersebut. Ektstrak etanol kulit manggis yang mengandung senyawa *xanthone* dapat menurunkan ekspresi TNF –  $\alpha$  yang disebabkan adanya aktivitas *a – mangostin* sebagai *scavenger* OH. Sehingga *xanthone* mampu mengikat oksigen bebas yang tidak stabil yaitu radikal bebas perusak sel di dalam tubuh. *Xanthone* dapat menurunkan ekspresi TNF –  $\alpha$  dan menghambat proses degenerasi (kerusakan) sel hepatosit. *Xanthone* juga merangsang regenerasi (pemulihan) sel tubuh yang rusak dengan cepat dalam hepar yang mengalami perubahan.

### 3.2 Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah yang telah ada, maka hipotesis yang dapat diajukan adalah sebagai berikut ini: ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostin L*) mampu menurunkan ekspresi Tumor Nekrosis Faktor Alfa (TNF- $\alpha$ ) pada hewan tikus (*Rattus norvegicus*) hasil paparan asap rokok dan terjadi perubahan gambaran histopatologi hepar melalui perbaikan sel hepatosit.

