

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolorektal

2.1.1 Epidemiologi

Kanker Kolorektal merupakan kanker terbanyak ke tiga didunia dan merupakan penyebab kematian terbanyak ke empat akibat kanker. Jumlah penderita kanker kolorektal tahun 2007-2012 mencapai 3,5 juta orang dari 32,6 juta penderita kanker didunia. Tingkat insidensinya hampir sama pada laki-laki dan perempuan, walaupun predominan jumlah penderita laki-laki. Terdapat perbedaan geografis yang besar pada pola distribusi kanker kolorektal. Sebanyak 55% kasus kanker kolorektal terjadi di negara maju dengan budaya barat, di mana insidensi tertinggi diperkirakan berada di Australia dan Selandia Baru dengan *Age Standardized Rate (ASR)* 44,8 pada pria dan 32,2 pada wanita per 100.000. Akan tetapi, angka kematian akibat kanker kolorektal lebih tinggi pada negara-negara berkembang.^{1,2}

Asia merupakan kawasan penyumbang kasus kanker kolorektal terbanyak di dunia, yaitu 42,1 % kasus. Kanker kolorektal adalah jenis kanker saluran pencernaan yang paling banyak ditemukan di Asia setelah kanker gaster. Di Asia bagian timur, negara-negara seperti Cina, Jepang, Korea Selatan dan Singapura telah mengalami peningkatan insidensi kanker kolorektal dalam beberapa dekade terakhir dan di antara kelompok etnis di

Asia, kejadian kanker kolorektal secara signifikan lebih tinggi pada etnis Cina. Angka kematian akibat kanker kolorektal juga mengalami peningkatan pada beberapa dekade terakhir di negara-negara Asia, kecuali Jepang dan Singapura. Tingginya angka penuaan, pertumbuhan populasi dan faktor risiko termasuk merokok, obesitas, perubahan gaya hidup dan prevalensi *H.pylori*, HBV dan HCV di Asia menjadi kemungkinan terbesar penyebab peningkatan jumlah penderita kanker saluran pencernaan. Di sebagian besar negara Asia, program pengendalian kanker atau deteksi dini dan layanan pengobatan terbatas dan tidak sebanding dengan peningkatan kasusnya. Ada banyak orang di negara berkembang di Asia yang tidak memiliki asuransi kesehatan dan banyak di antaranya terlalu miskin untuk mengikuti tes skrining, deteksi dini atau perawatan medis.^{1,17}

Kanker kolorektal merupakan jenis kanker terbanyak kedua pada laki-laki dengan persentase 11,5% dan terbanyak ke tiga pada wanita dengan presentase 7,3% dari total kasus kanker di Indonesia. Tingkat insidensi ASR kanker kolorektal per 100.000 populasi di Indonesia adalah 15,9 untuk pria dan 10,1 untuk wanita. Angka tersebut jauh lebih rendah daripada tingkat insiden di Australia dan Selandia Baru, tetapi jumlah kasusnya tinggi karena Indonesia menempati urutan keempat negara berpenduduk terbanyak di dunia dengan lebih dari 235 juta populasi. Kanker kolorektal di Indonesia banyak dijumpai pada usia produktif. Sebuah studi sebelumnya tentang epidemiologi klinis kanker kolorektal di Indonesia menunjukkan bahwa mayoritas pasien didiagnosis berusia antara 45 dan 50 tahun, dengan usia

rata-rata sekitar 47 tahun. Hal ini berbeda dengan data yang diperoleh di negara berat di mana kanker biasanya terjadi pada pasien usia lanjut dan hanya 2-8% pasien yang umurnya dibawah 50 tahun.^{1,3}

2.1.2 Faktor Risiko

Faktor risiko untuk terkena kanker kolorektal dapat dibedakan menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko kanker kolorektal yang tidak dapat dimodifikasi antara lain :

1. Usia

Tingkat insidensi kanker kolorektal 50 kali lebih tinggi pada usia 60-79 tahun dibandingkan pada mereka yang usianya kurang dari 40 tahun. Namun, tampaknya terjadi peningkatan kasus kanker kolorektal pada usia muda. Kecenderungan untuk terdiagnosis kanker kolorektal meningkat pada usia lebih dari 40 tahun, terjadi peningkatan progresif pada usia 40 tahun dan peningkatan tajam pada usia 50 tahun.²

2. Riwayat Polip-Adenomatosa

Seseorang dengan riwayat adenoma memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena kanker kolorektal dibandingkan pada orang yang tidak memiliki riwayat adenoma. Skrining dan operasi pada adenoma sebelum terjadi keganasan mungkin mengurangi risiko kanker kolorektal. Akan tetapi, hal tersebut meningkatkan kecenderungan perkembangan kanker di tempat lain di kolon dan rektum.²

3. *Inflammatory bowel disease* (IBD)

Inflammatory bowel disease (IBD) adalah suatu istilah untuk menyebutkan *ulcerative colitis* (UC) and *Crohn disease* (CD). UC merupakan suatu kondisi terjadinya inflamasi pada mukosa kolon dan rektum. Sedangkan CD merupakan inflamasi yang terjadi pada dinding saluran cerna dan dapat mengenai bagian manapun dari saluran cerna mulai dari mulut hingga anus. Keduanya menyebabkan risiko tinggi terjadinya kanker kolorektal.^{2,4,18}

4. Riwayat keluarga dengan kanker kolorektal atau polip adenoma

Seseorang yang memiliki anggota keluarga dengan kanker kolorektal atau polip adenomatosa memiliki risiko terkena kanker kolorektal yang tinggi. Risikonya akan semakin meningkat bila anggota keluarga yang terdiagnosis kanker kolorektal memiliki hubungan darah yang dekat dan terdiagnosis pada usia dibawah 60 tahun atau bila terdapat dua atau lebih anggota keluarga yang terdiagnosis kanker kolorektal dan memiliki hubungan darah yang dekat.^{2,18}

5. Herediter

Sekital 5-10% kasus kanker kolorektal diakibatkan karena herediter atau keturunan, dan yang paling sering terjadi adalah *familial adenomatous polyposis* (FAP) dan *hereditary nonpoly- posis colorectal cancer* (HNPCC), yang juga disebut sindrom Lynch.^{2,19}

Sedangkan faktor risiko kanker kolorektal yang dapat dimodifikasi antara lain:

1. Diet

Kebiasaan makan makanan tinggi lemak adalah salah satu faktor risiko kanker kolorektal, terutama lemak hewani, karena menyokong pertumbuhan bakteri yang dapat mendegradasi garam empedu menjadi senyawa karsinogenik asam deoxycholic dan asam lithocholic.⁵ Konsumsi daging yang tinggi juga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker kolorektal, terutama daging merah. Hal ini dimungkinkan karena adanya heme pada daging merah.^{2,20} Selain itu, cara memasak daging di temperatur tinggi menyebabkan terbentuknya senyawa *heterocyclic amines* dan *polycyclic aromatic hydrocarbons* yang bersifat karsinogen. Kebiasaan mengonsumsi daging lebih sering diasosiasikan dengan kanker kolon dibanding kanker rektum.^{2,21} Berdasarkan beberapa penelitian, konsumsi makanan tinggi serat seperti buah dan sayuran dapat menurunkan risiko terkena kanker kolorektal. Serat dalam makanan dapat membantu memperlunak tinja dan mengurangi waktu transit.^{2,22}

2. Aktivitas fisik dan obesitas

Terdapat banyak bukti yang menyatakan bahwa aktivitas fisik yang tinggi dapat menurunkan risiko kanker kolorektal.^{2,22} Aktivitas fisik mampu meningkatkan metabolisme tubuh dan meningkatkan konsumsi oksigen maksimal. Pada jangka panjang, aktivitas fisik mampu meningkatkan efisiensi dan kapasitas metabolisme tubuh, menurunkan tekanan darah dan resistensi insulin. Selain itu aktivitas fisik juga meningkatkan motilitas saluran pencernaan.^{2,23} Kurangnya aktivitas

fisik juga dapat menyebabkan obesitas. Obesitas juga disebut sebagai salah satu faktor risiko dari kanker kolorektal terutama obesitas sentral. Pada obesitas, terjadi peningkatan hormon estrogen yang bersirkulasi dan menurunkan sensitifitas terhadap insulin.^{2,22}

3. Merokok

Merokok menjadi faktor utama pada 12% kematian akibat kanker kolorektal, karena terdapat zat karsinogen pada tembakau rokok yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker di kolon dan rektum. Kebiasaan merokok dapat menyebabkan tumbuhnya polip adenomatous pada saluran cerna, di mana polip adenomatous ini dapat bertransformasi menjadi kanker kolorektal.^{2,22}

4. Alkohol

Konsumsi alkohol merupakan faktor risiko terjadinya kanker kolorektal yang terjadi pada usia muda dan kanker di daerah distal kolon.²⁴ Hasil metabolit dari alkohol seperti *acetaldehyde* dapat bersifat karsinogenik. Pada seorang perokok yang sering mengonsumsi alkohol, risiko kanker kolorektal semakin besar. Hal ini disebabkan karena zat yang terkandung pada rokok dapat menyebabkan kerusakan pada DNA, alkohol dapat menyebabkan kemampuan sel untuk memperbaiki kerusakan tersebut menurun.²⁵ Orang dengan kebiasaan minum alkohol juga cenderung mengonsumsi makanan rendah nutrisi esensial, sehingga menyebabkan lebih mudah terjadi karsinogenesis.²

2.1.3 Patofisiologi

Kanker kolorektal merupakan suatu malignansi yang berasal dari sel epitel pada kolon atau usus besar dan rektum. Malignansi adalah pertumbuhan sel abnormal yang terus menerus disertai dengan infiltrasi, invasi, dan penetrasi progresif ke jaringan sekitar. Pertumbuhan sel abnormal ini disebabkan oleh adanya kerusakan genetik yang kemudian akan menyebabkan hilangnya kontrol pertumbuhan dan kegagalan diferensiasi. Tiga kelas gen regulatorik yang merupakan sasaran utama pada kerusakan genetik yang menginduksi terjadinya kanker yaitu protoonkogen, *tumor suppressor gene*, dan *programmed cell death gene* atau *apoptosis gene*. Selain itu kerusakan pada gen yang mengatur perbaikan pada DNA yang rusak juga dapat mempermudah terjadinya mutasi yang luas di genom dan transformasi neoplastik. Kerusakan genetik ini dapat disebabkan oleh pengaruh lingkungan, seperti zat kimia, radiasi, atau virus, atau diwariskan melalui sel germinativum.²⁶

Kanker kolorektal adalah penyakit heterogen yang setidaknya timbul dari tiga jalur utama, yaitu sporadik, herediter dan inflamasi. Ketiganya menyebabkan perubahan genetik yang berbeda walaupun memiliki beberapa kesamaan mutasi.³

- Jalur herediter

Patogenesis kanker kolorektal familial atau herediter melibatkan mutasi linier gen *mismatch repair* (MMR) di keluarga dan diberi nama jalur instabilitas mikrosatelit (MSI).

- Jalur Sporadik

Sebagian besar kanker kolorektal sporadik mengikuti jalur *chromosomal instability* (CIN) yang melibatkan mutasi somatik gen *adipomatososa poliposis coli* (APC) dan mutasi lainnya yang telah dijelaskan sebagai sekuel *vogelstein adenoma-carcinoma*. Jalur ini juga dikenal sebagai jalur klasik, yang melibatkan mutasi pada gen APC, *Kras*, dan p53, hilangnya 18q dan delesi pada 17p yang terdapat lokus gen supresor tumor p53.

- Jalur inflamasi

Inflammatory bowel disease (IBD), antara lain *ulcerative colitis* (UC) dan *Crohn's disease* (CD), sering diasosiasikan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker kolorektal, hal ini disebabkan karena adanya proses inflamasi kronik berat. Proses keganasan pada kolitis jangka panjang berlangsung dengan terjadinya perubahan morfologis secara bertahap, dari displasia ringan hingga displasia berat dan akhirnya menjadi karsinoma yang bersifat invasif.

Ciri khas IBD aktif adalah infiltrasi mukosa oleh sel imun bawaan (terutama neutrofil, makrofag, dan sel dendritik) dan sel imun adaptif (sel T dan B). Pada CD dan CU, aktivasi dari makrofag meningkatkan produksi sitokin TNF- α , IL-1 dan IL-6. Selain itu, pada CD sejumlah besar limfosit T teraktivasi dapat dideteksi pada lamina propia yang mensekresi IL-2 dan IFN-gamma. Sel T efektor CD4 + (Th1, Th2, Th17, dan T *follicular helper* atau Tfh) sangat penting dalam pertahanan

terhadap patogen, sedangkan sel T regulator (nTreg, iTreg, Tr1 dan Th3) memainkan peran penting dalam membatasi overaktivitas dari sel T CD4⁺. Pada IBD tampaknya terjadi aktivasi berlebihan dari sel T efektor dan atau perubahan mekanisme toleransi yang dimediasi sel T, yaitu melalui defek pada Treg atau perubahan dalam sifat immunosupresifnya.²⁷ Sel T regulator dan subset sel T helper yang dikenal sebagai sel Th17 memodulasi peradangan di dalam usus besar dan berkontribusi pada kanker kolorektal terkait inflamasi. Perkembangan dan fungsi sel ini dipengaruhi oleh mikroba atau produk mikroba, yang menyoroti ketergantungan peradangan dan mikrobiota dalam membentuk lingkungan pretumor.⁵ Aktivasi dari sel-sel inflamasi ini dapat menghasilkan radikal bebas dan metabolit lainnya yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan mutasi beberapa gen seperti mutasi pada onkogen dan gen supresor tumor (seperti *p53*, *K-ras* dan, lainnya), ketidakstabilan mikrosatelit dan kromosom, sesekali mengurangi ekspresi gen mutator, dan hipermetilasi daerah promotor gen yang terlibat dalam regulasi siklus sel (seperti *p16*). Jika sel yang bereplikasi secara aktif gagal memperbaiki kerusakan DNA, mutasi yang terakumulasi akan diteruskan ke sel anak-anaknya, sehingga mendorong perluasan klon dan menyebabkan perubahan displastik dan akhirnya karsinoma invasif.^{2,3,5,28,29}

Nuclear factor-kappaB (NF- κ B) mengatur ekspresi berbagai sitokin dan memodulasi proses inflamasi di IBD. Sebenarnya, beberapa bukti

menunjukkan bahwa aktivasi NF- κ B dapat menyebabkan kanker. Telah diamati bahwa gen NF- κ B dapat bersifat onkogen, dan NF- κ B mengendalikan apoptosis, progresi siklus sel dan proliferasi, dan diferensiasi sel. Aktivasi jalur NF- κ B memediasi produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, yang memiliki peran patogen dalam kanker kolorektal dengan memungkinkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel epitel usus, terutama pada kanker terkait kolitis. Jalur NF- κ B juga berfungsi sebagai pengatur penting gen yang mengkode faktor nekrosis tumor (TNF) dan siklooksigenase 2 (COX-2), yang seringkali sangat banyak diekspresikan dalam penyakit IBD dan juga pada adenoma kolorektal dan adenokarsinoma. *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) mendorong perkembangan kanker melalui induksi mutasi gen, amplifikasi gen, pembentukan mikronuklei, dan ketidakstabilan kromosom pada sel kultur. TNF- α dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui terbentuknya spesies oksigen reaktif (ROS). TNF adalah sitokin yang dapat mendorong aktivasi jalur NF- κ B, sehingga mendorong loop umpan maju yang mendorong proliferasi sel dan kelangsungan hidup. Enzim COX-2 berperan penting dalam produksi prostaglandin E2 (PGE2) yang mana dapat menstimulasi kaskade jalur pensinyalan yang mengarah ke pertumbuhan tumor, seperti aktivasi phosphatidylinositol-3-kinase (PI3) dan jalur Wnt / β -katenin. Aktivitas transkripsi β -katenin meningkat pada luka kronis dan ini dapat menyebabkan peningkatan ekspresi klaudin-1 dan klaudin-2. Perubahan ekspresi protein yang

menghubungkan epitel intestinal usus mungkin berkontribusi pada perkembangan neoplastik. Komponen utama lainnya dari respons inflamasi yang berkontribusi pada pengembangan kanker kolorektal adalah spesies nitrogen reaktif (RNS) dan spesies oksigen reaktif (ROS), yang berfungsi sebagai senyawa genotoksik yang mendorong akumulasi mutasi pada sel epitel yang berproliferasi.^{2,3,5,28,29}

2.1.4 Azoxymethane untuk Induksi Kanker Kolorektal pada Hewan Coba

Azoxymethane (AOM) merupakan suatu senyawa karsinogen yang poten dalam menyebabkan kanker kolorektal pada tikus. Senyawa ini banyak digunakan dalam penelitian biologi molekuler, baik pencegahan maupun pengobatan kanker kolorektal. AOM akan dimetabolisme di hati oleh cytochrome P450 isoform CYP2E1 menjadi *methylazoxymethanol* yang dapat menyebabkan mutasi pada DNA. Mutasi DNA yang diinduksi AOM ini dapat mengaktifkan protein K-ras yang berperan dalam jalur PI3K/Akt dan jalur MAPK dalam menyebabkan kanker kolorektal. Selain itu juga terjadi mutasi pada β -catenin yang mencegah degradasi oleh GSK-3 sehingga β -catenin akan terakumulasi dan menginduksi proliferasi sel. AOM juga menyebabkan inhibisi pada TGF- β yang merupakan protein pro-apoptotik, sehingga sel kanker terhindar dari apoptosis. Pemberian AOM intraperitoneal secara repetitif dapat menginduksi terbentuknya lesi *aberrant crypt foci* (ACF), adenoma dan karsinoma.³⁰

Berdasarkan penelitian sebelumnya, injeksi AOM intraperitoneal dengan dosis 10 mg/kgBB 10 kali lebih poten untuk menyebabkan terjadinya

kanker kolorektal dibandingkan dengan dosis 5 mg/kgBB. Sedangkan pemberian dosis 20 mg/kgBB menyebabkan tikus mati setelah injeksi pertama. Kanker kolorektal yang diinduksi AOM mulai muncul pada minggu ke-2.³¹ Sedangkan *Sprague dawley* merupakan varietas tikus dengan sensitivitas terbaik terhadap AOM sebagai penginduksi kanker kolorektal dibandingkan varietas tikus lainnya.

2.2 *Carica pubescens*

Carica pubescens atau sering disebut buah karika atau pepaya gunung merupakan salah satu dari 40 spesies Familia *Caricaceae* yang hanya dibudidayakan di daerah Dataran Tinggi Dieng, Jawa Tengah dan di kawasan Bromo dan Cangar Jawa Timur. Spesies ini merupakan spesies introduksi dari Pegunungan Andes, Amerika Selatan yang tumbuh di tempat ketinggian ~2000 m di atas permukaan air laut, dengan temperatur rendah dan curah hujan tinggi. Spesies ini memiliki kemiripan secara morfologi dengan *Carica papaya*. Bedanya, pada *Carica pubescens* terdapat bulu-bulu di beberapa organ tumbuhan seperti permukaan luar daun bagian bawah (abaksial), tangkai daun, permukaan luar bunga, baik bunga jantan maupun bunga betina. Selain itu spesies ini hanya dapat tumbuh subur pada daerah ketinggian 1.400-2000 m dpl, temperatur rendah dan curah hujan tinggi. *Carica pubescens* umumnya tumbuh lebih subur pada ketinggian 2000 m. Rupanya terdapat perbedaan antara *Carica pubescens* yang tumbuh pada ketinggian 2000 m dengan *Carica pubescens* yang tumbuh di ketinggian lebih rendah, salah satunya adalah lebar daun di mana *Carica pubescens* yang

tumbuh di ketinggian 2000 m cenderung memiliki daun yang lebih lebar. Perbedaan ketinggian ini rupanya juga berpengaruh pada kandungan antioksidan pada *Carica pubescens*, yaitu semakin tinggi habitatnya maka kandungan antioksidannya juga semakin tinggi. Kandungan antioksidan yang tinggi ini dikarenakan kandungan flavonoid pada *Carica pubescens* semakin tinggi pada tanaman yang mendapatkan lebih cahaya matahari. Selain mengandung flavonoid, *Carica pubescens* juga mengandung polifenol, tanin, dan triterpenoid.^{11,32}



Gambar 1. Pohon *Carica pubescens*

2.3 Flavonoid

Flavonoid adalah zat fenolik hidroksilasi dan diketahui disintesis oleh tanaman sebagai respons terhadap infeksi mikroba. Sifat kimia flavonoid tergantung pada kelas strukturalnya, derajat hidroksilasi, substitusi dan konjugasi lainnya, serta tingkat polimerisasi.³³ Flavonoid dapat diklasifikasikan menjadi flavonol (seperti quercetin, kaempferol,

isoquercetin, dll, dan ditemukan pada bawang merah, apel, buah beri, kangkung, daun bawang, brokoli, *blueberry*, anggur merah dan teh), flavon (seperti glikosida luteolin, chrysin dan Apigenin, yang biasa ditemukan pada kulit buah, peterseli dan seledri), isoflavon (seperti genistein, daidzein dan glycitein hadir pada tanaman polongan, terutama produk kedelai dan olahannya), flavanon (seperti naringenin, eriodictyol dan hesperidin yang tidak mengandung buah sitrus), flavanols (seperti epicatechin, catechin, gallicocatechin, epigallocatechin, epigallocatechin gallate dan juga bentuk polimer atau tanin kental seperti yang ditemukan pada kakao dan teh), dan antosianidin (seperti pelargonidin, sianidin dan malvidin, ditemukan pada anggur merah dan buah beri). Secara kimia, flavonoid memiliki struktur polifenol yang memberi aktivitas antioksidan pada mereka.¹² Flavonoid terbukti memiliki aktivitas antioksidan, kapasitas pembilasan radikal bebas, pencegahan penyakit jantung koroner, aktivitas hepatoprotektif, anti-inflamasi, dan antikanker, sementara beberapa flavonoid menunjukkan aktivitas antivirus potensial.³³

2.4 Limfosit

Limfosit adalah sel darah putih yang seragam dalam penampilan tetapi bervariasi dalam fungsi, termasuk di dalamnya sel T dan sel B. Sel T dan sel B merupakan bagian dari sistem kekebalan adaptif. Sel-sel ini bertanggung jawab atas produksi antibodi, pembunuhan sel-sel yang telah terinfeksi virus dan sel tumor, dan regulasi respons imun. Seluruh limfosit mulanya diproduksi di sumsum tulang belakang oleh sel pluripoten. Kemudian terjadi

migrasi sel-sel ke kelenjar timus dan mengalami proses maturasi menjadi sel limfosit T, sedangkan sel yang berkembang di sumsum tulang belakang dan mengalami maturasi di kelenjar limfa perifer menjadi sel limfosit B.³⁴

2.5 Efek Daun *Carica pubescens* terhadap Inflamasi

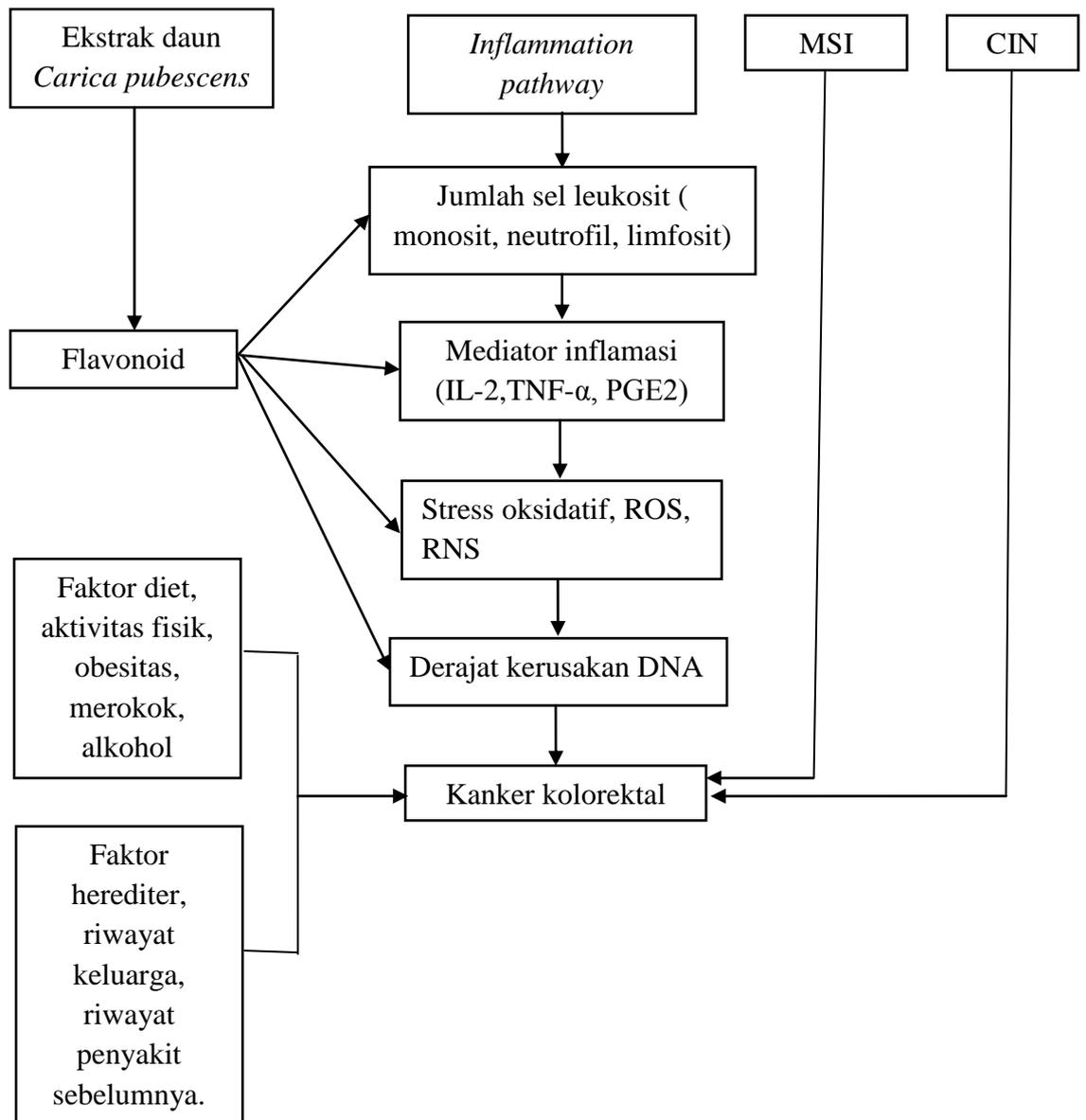
Penelitian mengenai *Carica pubescens* masih sangat jarang dilakukan, oleh sebab itu data mengenai khasiat dari *Carica pubescens* ini masih sangat terbatas. Akan tetapi khasiat dari *Carica pubescens* kurang lebihnya dapat diprediksi dari penelitian-penelitian yang dilakukan mengenai khasiat *Carica papaya*. Menurut penelitian yang dilakukan pada tikus wistar yang diinduksi periodontitis setelah diberi ekstrak daun *Carica papaya*, terjadi penurunan jumlah sel limfosit dan sel neutrofil sebagai indikator inflamasi.^{35,36} Selain itu, pada penelitian lain yang dilakukan pada tikus wistar yang dilukai *gingivanya*, terjadi penurunan jumlah sel makrofag setelah pemberian ekstrak daun *Carica papaya*.³⁷ Pada penelitian *invivo* yang dilakukan sebelumnya, telah teruji efek ekstrak daun *Carica papaya* sebagai antiinflamasi serta efeknya sebagai antikanker.^{14-16,38}

2.6 Efek Ekstrak Daun *Carica pubescens* terhadap Jumlah Limfosit pada Kanker Kolorektal

Pemberian ekstrak daun *Carica pubescens* dapat menekan reaksi inflammasi dengan cara menurunkan jumlah sel limfosit pada kanker kolorektal karena kandungan flavonoidnya. Berdasar penelitian sebelumnya, terjadi supresi proliferasi sel T setelah pemberian flavonoid pada IBD.³⁹ Pemberian ekstrak daun *Carica papaya* yang mengandung flavonoid pada

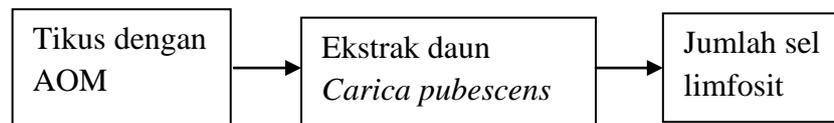
tikus Wistar yang diinduksi periodontitis juga menunjukkan terjadinya penurunan jumlah limfosit.³⁵

2.7 Kerangka teori



Gambar 2. Kerangka teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

2.9 Hipotesis

2.9.1 Hipotesis Mayor

Terdapat efek pemberian ekstrak daun *Carica pubescens* terhadap jumlah limfosit tikus *Sprague dawley* yang diinduksi *azoxy methane*.

2.9.2 Hipotesis Minor

1. Jumlah limfosit pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 100 mg/kgBB lebih rendah dibanding dengan kelompok kontrol yang diinduksi *azoxy methane*.
2. Jumlah limfosit pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 200 mg/kgBB lebih rendah dibanding dengan kelompok kontrol yang diinduksi *azoxy methane*.
3. Jumlah limfosit pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 400 mg/kgBB lebih rendah dibanding dengan kelompok kontrol yang diinduksi *azoxy methane*.
4. Jumlah limfosit pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 200 mg/kgBB lebih rendah dibanding dengan kelompok dosis 100 mg/kgBB.

5. Jumlah limfosit pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 400 mg/kgBB lebih rendah dibanding dengan kelompok dosis 100 mg/kgBB.
6. Jumlah limfosit pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 400 mg/kgBB lebih rendah dibanding dengan kelompok dosis 200 mg/kgBB.

