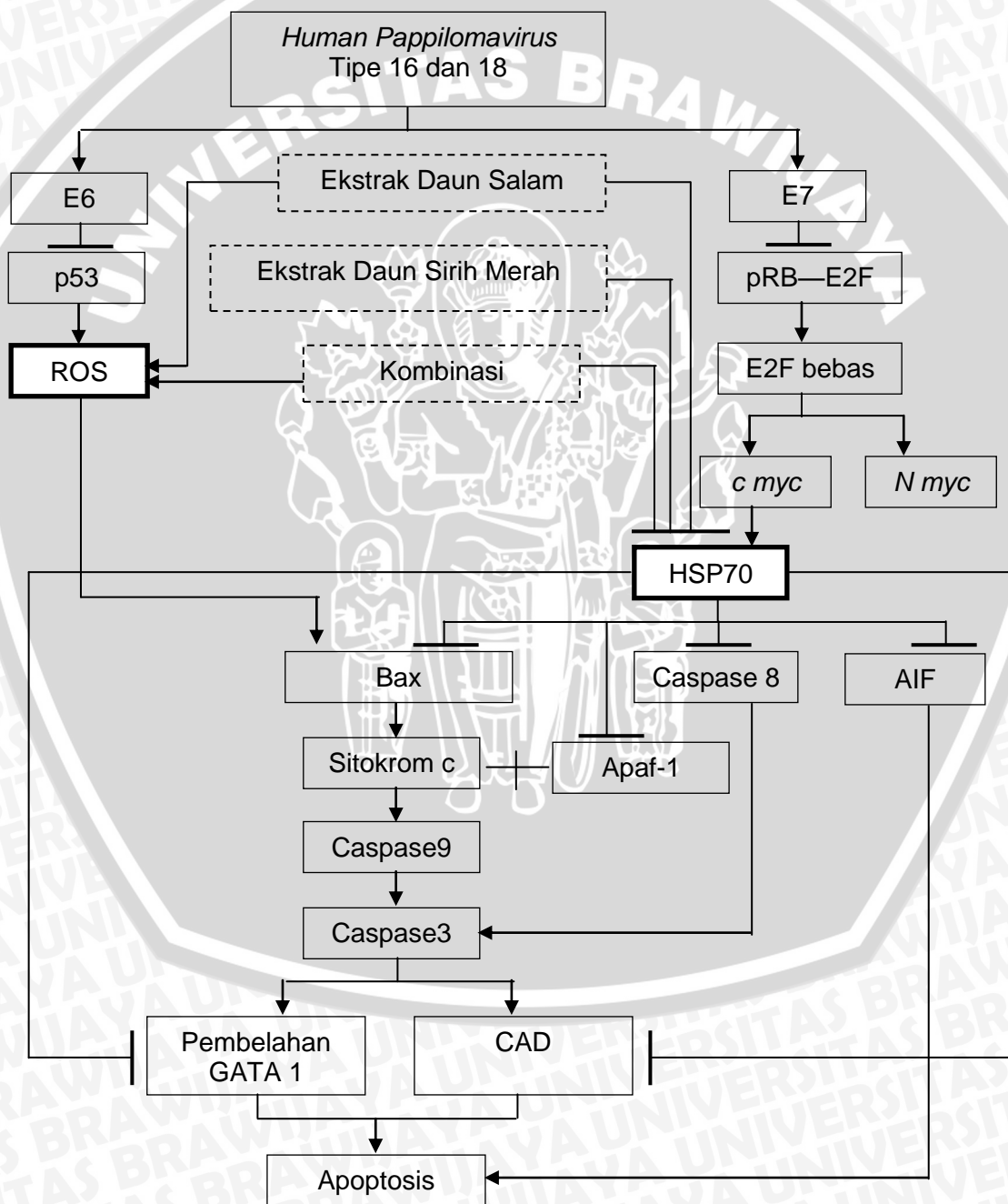


BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan



Perlakuan



Parameter yang diteliti



Menginduksi



Menginhibisi

Human papillomavirus (HPV) dan kofaktor karsinogen lainnya dapat menyebabkan integrasi onkogen E6 dan E7 ke dalam DNA sel. Onkoprotein E6 akan berinteraksi dan menghambat p53 atau menginaktivasi p53. Sedangkan onkoprotein E7 yang masuk ke dalam sel akan menyebabkan terjadinya ikatan dengan pRB sehingga mengganggu ikatan antara pRB—E2F yang menyebabkan E2F bebas. E2F yang bebas akan merangsang protoonkogen *c-myc* dan *N-myc*. Proto-onkogen *c-myc* merupakan salah satu proto-onkogen yang menginduksi peningkatan ekspresi dari HSP70. Peningkatan ekspresi dari HSP70 ini akan menghambat terjadinya apoptosis melalui jalur intrinsic dengan menghambat Bax, jalur extrinsic dengan menghambat caspase-8 maupun apoptosis jalur caspase-independent dengan menghambat AIF. Selain itu HSP70 di intisel secara langsung akan menghambat pembelahan GATA-1 dan menghambat aktivitas dari CAD sehingga menghambat terjadinya apoptosis.

p53 merupakan gen penghambat tumor yang dapat menginduksi apoptosis melalui peningkatan produksi ROS. Peningkatan ROS akan menginduksi translokasi Bax ke membran luar mitokondria. Translokasi Bax ini akan meningkatkan pelepasan molekul apoptogenik dari mitokondria yaitu sitokrom c. Sitokrom c akan membentuk kompleks dengan Apaf-1 yang akan mengaktifasi caspase-9. Selanjutnya caspase-9 akan mengaktifasi caspase-3.

Aktivasi caspase-3 akan menginduksi CAD dan pembelahan dari GATA-1. CAD dan GATA-1 merupakan target protein dari caspase-3. Sedangkan caspase-8 merupakan jalur apoptosis ekstrinsik yang akan mengaktifasi caspase-3. AIF merupakan jalur apoptosis independent caspase yang secara langsung akan menginduksi apoptosis.

Daun salam mengandung asam galat. Asam galat ini dapat menurunkan HSP70 dan meningkatkan kadar ROS. Daun sirih merah mengandung flavonoid. Flavonoid juga merupakan zat yang dapat menghambat ekspresi dari HSP70. Sehingga kombinasi dari daun salam dan sirih merah diharapkan dapat menghambat HSP70 dan meningkatkan kadar ROS secara maksimal. Pemberian ekstrak daun salam, daun sirih merah maupun kombinasi keduanya diharapkan memiliki aktivitas antikanker dengan menginduksi apoptosis melalui penurunan ekspresi dan aktivasi HSP70 dan menginduksi peningkatan kadar ROS.

3.2 Hipotesis Penelitian

3.2.1 Ekstrak daun salam, daun sirih merah dan kombinasi keduanya akan menurunkan ekspresi dan aktivasi HSP70 serta meningkatkan kadar ROS pada sel HeLa CCL-2.