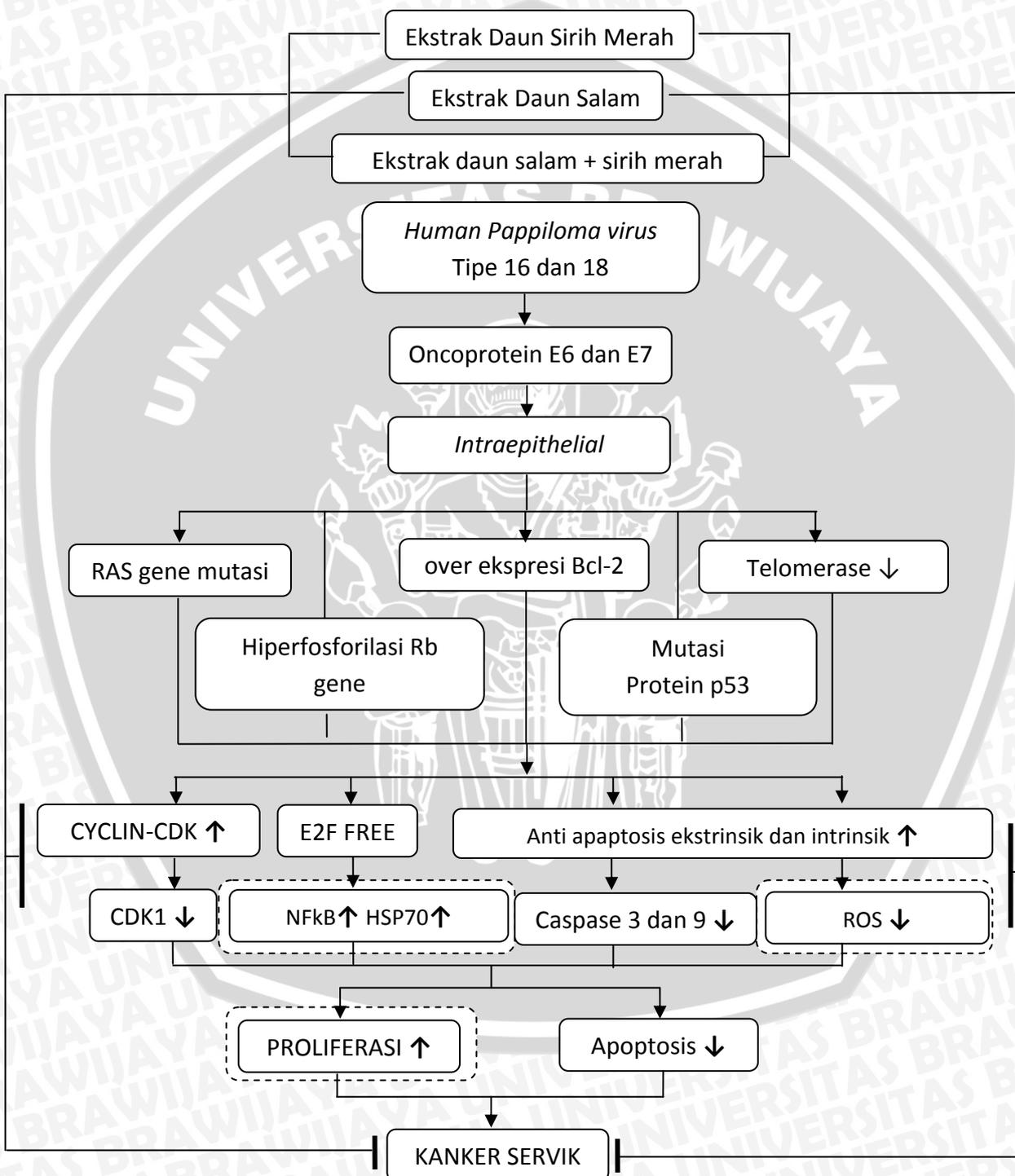


BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep Penelitian



Bagan 3.1 Kerangka Konsep

Keterangan :



mengaktivasi



menghambat



diteliti

### 3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Pada Infeksi HPV pada servik akan dikeluarkan onkoprotein E6 dan E7, dimana onkoprotein E6 dan E7 merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Onkoprotein E6 berinteraksi dan menginaktivasi protein p53 (*tumor suppressor gene* yang bekerja sebagai penghenti siklus sel pada fase G1 melalui hambatannya pada kompleks *cdk-cyclin*). Akibatnya penghentian sel pada fase G1 tidak terjadi, dan perbaikan DNA tidak terjadi dan sel akan terus masuk ke fase S tanpa ada perbaikan. Sel abnormal ini akan terus berproliferasi tanpa kontrol. Selain itu juga menyebabkan apoptosis tidak berjalan. Pada karsinoma servik didapatkan penurunan aktivitas *Bcl-2*, *Bak*, *caspase 3* dan *caspase 9* mempunyai fungsi antiapoptosis (Rusmana, 2009). Sedangkan, Onkoprotein E7 menghambat proses perbaikan sel melalui mekanisme berbeda. Pada proses regulasi siklus sel di fase G0 dan G1, pRb berikatan dengan E2F (protein yang merangsang siklus sel) akibat masuknya E7, menyebabkannya tidak aktif. Ikatan ini menyebabkan E2F bebas dan merangsang proto-onkogen *c-myc* dan *N-myc* yang selanjutnya terjadi proses transkripsi sehingga siklus sel berjalan. Integrasi DNA virus dengan genom sel tubuh merupakan awal dari proses ke transformasi. Integrasi DNA virus dimulai dari E1-E2, menyebabkan E2 tidak berfungsi sehingga menyebabkan overekspresi E6 dan E7. Hal tersebut menyebabkan siklus sel tidak terkontrol, perbaikan DNA

dan apoptosis tidak terjadi (Rusmana, 2009) dan kanker servik terus berkembang. Sel HeLa merupakan sel line immortal yang digunakan untuk penelitian di bidang kedokteran yang semuanya diturunkan dari sel kanker servik dari Henrietta Lacks, pasien yang meninggal karena kanker servik pada 4 Oktober 1951. Sel HeLa CCL-2 merupakan sel HeLa yang diproduksi oleh American Type Culture Collection (ATCC) yang mengandung HPV tipe 16 dan HPV tipe 18 (ATCC, 2013).

Ekstrak daun salam mengandung *gallic acid* dan *caffeic acid* sebagai komponen utama *phenolic acid* dimana kedua zat tersebut mampu menghambat NF $\kappa$ B, mengaktifkan Fas melalui activator pada Fas ligand (Fas-L)-*independent mechanism*, menginduksi regulasi protein p53 dan Bax (Watabe et al, 2004), serta mengaktifkan caspase dan menurunkan protein CDK4, CDK6 dan CDK2 (Agarwal, 2006). Sehingga ekstrak daun salam berpotensi meningkatkan apoptosis pada sel HeLa. Sedangkan ekstrak daun sirih merah mengandung komponen utama yaitu asam oktadekanoat, 2,3-bis(hidroksi) propil ester- $\beta$ -asetil maltosida, Hidoksikavikol- $\beta$ -Maltosida, dan kavibetol asetat- $\beta$ -asetil maltosida. Alfarabi (2010) mengemukakan Komponen senyawa yang terkandung pada ekstrak etanol 70% daun *Piper crocatum* adalah golongan asam lemak, terpenoid, flavonoid, steroid, alkaloid, pirimidin, minyak atsiri, polifenol, dan vitamin E yang memiliki aktivitas penghambatan proliferasi sel HeLa melalui penghambatan fosforilasi p44/p42, HSP70, serta NF $\kappa$ B.

### 3.3 Hipotesis Penelitian

- 1) Ekstrak daun salam akan meningkatkan kadar ROS dan distribusi NFkB ke inti sel HeLa sehingga menginduksi apoptosis sel HeLa
- 2) Ekstrak daun sirih merah akan menurunkan ekspresi HSP70 sehingga menghambat proliferasi sel HeLa
- 3) Kombinasi ekstrak daun salam dan daun sirih merah akan menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel HeLa.

