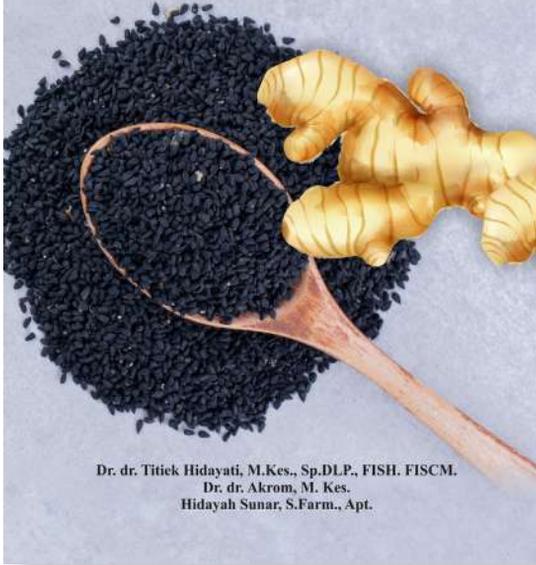


TINJAUAN AKTIVITAS ANTIKANKER

Temulawak & Jintan Hitam



Buku ini dipersembahkan untuk

Hak cipta dilindungi Undang-undang No. 28 Tahun 2014
Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian
atau seluruh isi buku ini tanpa seizin tertulis dari penerbit

TINJAUAN AKTIVITAS ANTIKANKER

Temulawak & Jintan Hitam



Dr. dr. Titiek Hidayati, M.Kes., Sp.DLP., FISH. FISC.M.
Dr. dr. Akrom, M. Kes.
Hidayah Sunar, S.Farm., Apt.

TINJAUAN AKTIVITAS ANTIKANKER TEMULAWAK & JINTAN HITAM

Penulis : Dr. dr. Titiek Hidayati, M.Kes., Sp.DLP, FISH. FISC.M.
Dr. dr. Akrom, M. Kes.
Hidayah Sunar, S.Farm., Apt.
Penata Letak : Tim Azkiya
Desain Sampul : Tim Azkiya

Penerbit:



Perum Bukit Golf, Arcadia Housing
Blok E 5 No 21 dan F6 No 10 Leuwinanggung,
Gunung Putri, Bogor, 16963
E-mail : nennyrcho2@yahoo.com
www.noorhanilaksmi.wordpress.com

Cetakan:

I. Jakarta, 2021

Katalog dalam terbitan (KDT)

Dr. dr. Titiek Hidayati, M.Kes., Sp.DLP, FISH. FISC.M./

Tinjauan Aktivitas Antikanker Temulawak & Jintan Hitam

- Cet. 1. - Jakarta: November 2021

iv + 90 hlm.; ilus.; 23 cm.

Bibliografi: —

ISBN : 978-623-5733-16-6

Tinjauan Aktivitas Antikanker Temulawak dan Jintan Hitam

Dr. dr. Titiek Hidayati, M.Kes., Sp.DLP., FISH. FISC.M.

Dr. dr. Akrom, M. Kes.

Hidayah Sunar, S.Farm., Apt.

Penelitian dan Penyusunan buku ini atas pembiayaan dari
Kemendikbudristek RI melalui hibah penelitian PTUPT dengan
nomor kontrak 036/SP.LRI/VIII/2021.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil-alamin, dengan mengucapkan puji serta syukur kepada Allah Swt atas seluruh rahmat serta hidayah-Nya yang sudah diberikan kepada penulis sehingga bisa menyelesaikan penyusunan buku ini. Serta tidak lupa juga kita panjatkan shalawat dan salam kita hanturkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad saw, yang telah mengantarkan kita dari jaman kegelapan menuju ke jaman yang terang benderang seperti saat ini. Penulisan buku ini disusun sebagai salah satu keluaran tambahan pada program penelitian PTUPT dengan pembiayaan dari kemendikbudristek RI yang berjudul **“MENGEMBANGKAN PROTOTIPE OHT SUPLEMEN KEMOPREVENTIVE KANKER PARU DI LAYANAN PRIMER”** dengan nomor kontrak 036/SP.LRI/VIII/2021.

Penyusunan buku ini tentu tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kemendikbudristek RI yang telah membiayai penelitian ini.
2. Pimpinan UMY dan LPPM UMY yang telah memfasilitasi dan memberikan dukungan pelaksanaan penelitian ini.

3. Pimpinan dan staf Laboratorium UPHP/LPPT-4 yang telah menyediakan tempat dan fasilitas untuk pelaksanaan pengujian pada hewan uji.
4. Teman – teman kampus dan sejawat yang selalu memberi inspirasi

Semoga Allah Swt membalas semua kebaikan yang telah diberikan. Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan, sehingga segala bentuk kritik dan saran sangat diperlukan. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi masyarakat.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Yogyakarta, 08-10-2021

Tim Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	2
BAB 1 PENDAHULUAN	5
BAB 2 KARSINOGENESIS	27
BAB 3 TEMULAWAK	38
BAB 4 SENYAWA AKTIF DALAM TEMULAWAK	46
BAB 5 JINTAN HITAM	63
BAB 6 SENYAWA AKTIF DALAM JINTAN HITAM	69
PENUTUP	86
BIODATA PENULIS	87

BAB 1

PENDAHULUAN

PENGERTIAN UMUM

Istilah kanker digunakan untuk menyebut semua tumor ganas. Tumor sendiri merupakan jaringan baru atau neoplasma yang timbul dalam tubuh akibat pengaruh berbagai faktor sehingga jaringan setempat kehilangan kendali normal atas pertumbuhannya pada tingkat gen. Tumor dapat dianggap termasuk tumor ganas apabila tumbuh dengan pesat, bersifat invasif atau menginfiltrasi jaringan sekitarnya, dan bila tidak mendapatkan terapi yang efektif dapat menimbulkan kematian [1].

EPIDEMIOLOGI KANKER

Penyakit kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi beban kesehatan diseluruh dunia [2]. Data dari Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) yang dirilis oleh Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan bahwa jumlah kasus dan kematian akibat kanker sebesar 19,3 juta kasus dan 10,0 juta kematian di tahun 2020. Kematian akibat kanker diperkirakan akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030 [3] .

Data hasil Riskesdas tahun 2013 dan tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi kanker di Indonesia dari 1,4‰ menjadi 1,49‰. Provinsi Gorontalo memiliki peningkatan tertinggi dari 0,2‰ pada Riskesdas 2013 menjadi 2,44‰ pada Riskesdas 2018. Peningkatan signifikan juga terjadi di Provinsi Sulawesi Tengah, dan Daerah Istimewa Yogyakarta [4].

Kanker yang paling banyak diderita oleh pasien pria di Indonesia adalah kanker paru-paru (16,77%), kolorektal (14,28%), dan hati (10,64%). Pada pasien perempuan, sebagian besar kanker yang diderita adalah kanker payudara (34,3%), serviks (19,12%), dan ovarium (7,84%). Terdapat beberapa jenis kanker yang tidak spesifik jenis kelamin yang menyerang pasien laki-laki maupun perempuan yaitu paru-paru, kolorektal, tiroid, leukemia, non-hodgkinlimphoma, dan hati [2]. Angka kesakitan kanker di Indonesia menggambarkan pola yang sama dengan pola yang terjadi dunia. Data GLOBOCAN menempatkan kanker paru-paru, payudara, dan kolorektal sebagai kanker dengan jumlah kasus terbanyak di dunia [3].

KARSINOGENESIS KANKER

Timbulnya kanker merupakan hasil interaksi multigenetik dan multifaktorial yang berakibat berubahnya sel normal menjadi sel ganas. Berdasarkan asal, sifat, dan pola kerjanya, faktor risiko kanker dapat dikelompokkan menjadi faktor endogenik dan eksogenik. Faktor endogenik meliputi konstitusi genetik, kondisi daya tahan tubuh, kadar hormon, dan kemampuan reparasi kerusakan DNA. Faktor eksogenik berasal dari lingkungan luar, meliputi faktor kimiawi, fisika, dan biologis [1].

A. Faktor Endogenik

Mekanisme pasti faktor genetik atau keturunan pada timbulnya kanker masih belum jelas. Diasumsikan terdapat dua jenis gen yang berperan dalam karsinogenesis, yaitu onkogen dan supresor onkogen. Ekspresi onkogen memicu proliferasi sel sehingga apabila terjadi mutase atau overekspresi onkogen, maka sel berproliferasi berlebihan. Sedangkan supresor onkogen bekerja sebaliknya. Jika supresor onkogen berkurang atau hilang, maka timbul sinyal yang memacu hiperproliferasi sel [1]. Pada kebanyakan kanker yang berkaitan dengan faktor genetik, faktor genetik hanyalah suatu kecenderungan yang menimbulkan peningkatan kepekaan terhadap faktor-faktor risiko lain. Kondisi daya tahan tubuh, usia, jenis kelamin, dan asupan makanan juga berpengaruh terhadap risiko kanker jenis tertentu.

B. Faktor Eksogenik

1. Karsinogen Kimiawi

Karsinogen kimiawi semakin banyak ditemukan seiring perkembangan industri. Karsinogen kimiawi dapat dibedakan menjadi tiga jenis: karsinogen langsung, tidak langsung, dan zat pemacu kanker. Karsinogen langsung dapat langsung bekerja atas sel begitu masuk ke dalam tubuh tanpa melalui metabolisme, misalnya zat karsinogen alkilasi dan nitrosilamin. Karsinogen tidak langsung atau prekarsinogen memerlukan aktivasi oleh enzim oksidase multifungsi mikrosomal menjadi senyawa aktif yang bersifat karsinogenik, contohnya adalah hidrokarbon aromatik polisiklik, amin aromatik, nitrosamin, dan aflatoksin. Zat pemacu kanker atau agen promosi kanker jika berdiri sendiri di dalam tubuh tidak dapat menimbulkan kanker, tetapi dapat memacu karsinogen lain menimbulkan kanker, misalnya minyak kroton, sakarin, dan fenobarbital [1].

a) **Tembakau**

Daun tembakau kering yang digunakan untuk membuat rokok, cerutu, dan tembakau pipa, kemudian bahan-bahan lain ditambahkan untuk meningkatkan rasa dan membuat merokok menjadi lebih nikmat. Asap yang dihasilkan oleh barang-barang ini adalah kombinasi kompleks bahan kimia yang dibuat oleh pembakaran tembakau dan aditifnya. Asap tembakau mengandung ratusan senyawa, termasuk setidaknya 70 agen penyebab kanker [5].

Asap tembakau mengandung berbagai senyawa, antara lain nikotin, sianida hydrogen, formaldehida, arsenic, ammonia, polonium-210 (unsur radioaktif), benzene, karbon monoksida, nitrosamin yang hanya ditemukan dalam tembakau (TSNAs), dan hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH). Banyak dari bahan di atas telah dikaitkan dengan kanker. Beberapa di antaranya juga dapat menyebabkan penyakit jantung, penyakit paru-paru, dan masalah kesehatan utama lainnya. Sebagian besar bahan kimia berasal dari daun tembakau yang terbakar itu sendiri, bukan dari aditif dalam rokok (atau produk tembakau lainnya) [5].

Daun tembakau digunakan untuk membuat rokok dan cerutu mengandung unsur radioaktif. Komponen-komponen ini berasal dari pupuk dan tanah yang digunakan untuk membudidayakan daun tembakau, oleh karena itu jumlah tembakau dalam tembakau bervariasi tergantung pada tanah di mana tanaman itu ditanam dan pupuk yang digunakan. Ketika tembakau dibakar, unsur-unsur radioaktif ini dilepaskan ke dalam asap, yang dihirup oleh perokok ke dalam paru-paru mereka. Ini mungkin elemen penting lainnya dalam perkembangan kanker paru-paru pada perokok [5].

b) Olah Daging

Badan Internasional Penelitian Kanker telah menetapkan daging merah (seperti sapi, domba, dan babi) sebagai agen risiko tinggi kanker; daging olahan (asin, asap, diawetkan, dan/atau daging yang diawetkan) juga telah ditambahkan ke daftar karsinogenik. Orang yang mengonsumsi banyak daging panggang mungkin berisiko lebih tinggi karena bahan kimia yang dihasilkan pada suhu tinggi [6].

c) Asbes

Bahaya karsinogenik yang terkait dengan menghirup debu asbes telah dikenal sejak tahun 1950-an. Asbes adalah salah satu penyebab kanker manusia yang paling baik dijelaskan di lingkungan industri. Paparan asbes non-pekerjaan dapat terjadi di rumah atau sebagai akibat dari kontaminasi lokal. Orang yang tinggal bersama pekerja asbes mungkin terkena debu yang dibawa pulang ke pakaian mereka. Rute lain dari paparan perumahan adalah pemasangan, kerusakan, pemindahan, dan perbaikan barang-barang yang mengandung asbes dalam konteks pemeliharaan rumah tangga. Selanjutnya, sebagai akibat dari penambangan atau manufaktur asbes lokal, seluruh lingkungan dapat terkena kontaminasi luar ruangan. Di berbagai tempat di dunia, erosi asbes atau batuan asbestiform dapat menjadi sumber alami paparan asbes. Seperti paparan kerja, paparan asbes di rumah meningkatkan kemungkinan mesothelioma, kanker langka yang muncul dari sel-sel yang melapisi peritoneum, perikardium, atau pleura. Demikian pula, paparan asbes non-pekerjaan dapat menyebabkan kanker paru-paru, terutama pada perokok [7].

d) Polusi udara ambien

Polusi udara ambien telah dikaitkan dengan berbagai masalah kesehatan, termasuk kanker, dan khususnya kanker paru-paru. Kombinasi rumit dari beragam komponen gas dan partikel dapat mencemari udara. Konsentrasi komponen spesifik sangat bervariasi tergantung pada lokasi dan waktu. Akibatnya, menentukan skenario paparan kritis menjadi sulit, terutama karena sebagian besar jalur biologis penting dipahami. Namun, polutan udara tertentu, seperti benzo[a]pyrene, benzene, beberapa logam, partikulat (terutama partikel halus) secara umum, dan berpotensi ozon, dapat dikaitkan dengan setidaknya beberapa risiko kanker [7].

e) Polusi Udara Dalam Ruangan

Polusi udara dalam ruangan disebabkan oleh sumber pembakaran seperti yang digunakan untuk pemanasan dan memasak, serta uap minyak goreng. Bahan bakar pemanas (jenis bahan bakar, jenis kompor atau pemanas sentral, ventilasi, ruang tamu, smokiness subjektif), bahan bakar memasak (jenis bahan bakar, jenis kompor atau lubang terbuka, ventilasi dapur, lokasi area memasak di tempat tinggal, frekuensi memasak, berasap), dan asap dari minyak goreng semuanya telah dipelajari sebagai penentu polusi udara dalam ruangan (“smokiness”) (jenis minyak, frekuensi menggoreng, iritasi mata saat memasak). Polusi udara dalam ruangan bertanggung jawab atas lebih dari setengah dari semua insiden kanker paru-paru pada wanita dalam situasi paparan tinggi [7].

f) Pencemaran air dan tanah

Salah satu prasyarat paling mendasar bagi kesehatan manusia adalah akses terhadap air bersih. Teknik desinfeksi berdasarkan oksidan seperti klorin, hipoklorit, kloramin, dan ozon digunakan

untuk mengendalikan kontaminasi mikrobiologis air. Akibatnya, air minum mungkin mengandung berbagai zat penyebab kanker, seperti produk sampingan klorinasi dan arsenik [7].

Produk samping klorinasi terbentuk ketika klorin bereaksi dengan zat organik, dan konsentrasi produk sampingan ditentukan oleh jumlah kontak. Trihalomethanes dan kloroform adalah bahan kimia terhalogenasi yang paling sering dihasilkan. Konsentrasi trihalomethane sangat berfluktuasi, karena prevalensi polusi kimia organik dalam air. Konsumsi air minum yang diklorinasi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kandung kemih dalam penelitian. Arsenik merupakan karsinogen yang dapat menyebabkan kanker pada kulit, paru-paru, dan organ lainnya. Menelan air yang tercemar adalah cara paling umum bagi masyarakat umum untuk terpapar arsenik di lingkungan [7].

2. Karsinogen Fisika

Karsinogen fisika terdiri dari dua jenis, yaitu radiasi pengion dan sinar ultraviolet. Uranium, radon, sinar ultraviolet dari sinar matahari, dan radiasi dari sumber pembangkit alfa, beta, gamma, dan sinar-X adalah contoh radiasi pengion [8].

Radiasi UV adalah jenis radiasi elektromagnetik yang dipancarkan oleh matahari serta sumber buatan manusia seperti tanning bed dan obor las. Radiasi adalah proses energi yang dipancarkan (mengirim) dari sumber apapun. Radiasi datang dalam berbagai bentuk, mulai dari radiasi berenergi sangat tinggi (frekuensi tinggi) seperti sinar-x dan sinar gamma hingga radiasi berenergi sangat rendah (frekuensi rendah) seperti gelombang radio. Foton ultraviolet (UV) berada di tengah spektrum. Mereka memiliki lebih banyak energi daripada cahaya tampak tetapi kurang dari sinar-x. Sinar UV juga diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori berdasarkan

kandungannya. Radiasi pengion termasuk foton UV berenergi lebih tinggi. Ini menunjukkan bahwa mereka memiliki energi yang cukup untuk mengionisasi (mengeluarkan elektron dari) atom atau molekul. Radiasi pengion dapat merusak DNA sel (gen), yang dapat menyebabkan kanker [8]. Namun, bahkan sinar UV yang paling kuat pun tidak memiliki energi untuk menembus jauh ke dalam tubuh, sehingga efek utamanya adalah pada kulit.

Radiasi UV diklasifikasikan menjadi tiga kategori [9]:

a) Sinar UVA

Memiliki jumlah energi paling sedikit dari semua radiasi UV. Sinar ini dapat menyebabkan sel-sel kulit menua dan menyebabkan beberapa kerusakan DNA dalam sel secara tidak langsung. Sinar UVA sebagian besar terkait dengan kerusakan kulit jangka panjang seperti kerutan, tetapi mereka juga dapat berperan dalam perkembangan beberapa keganasan kulit.

b) Sinar UVB

Memiliki keunggulan kecil dibandingkan sinar UVA dalam hal energi. Mereka adalah sinar utama yang menyebabkan kulit terbakar karena mereka dapat secara langsung merusak DNA dalam sel-sel kulit. Mereka juga diduga menjadi penyebab sebagian besar keganasan kulit.

c) Sinar UVC

Memiliki tingkat energi yang lebih tinggi dibandingkan sinar UV lainnya. Untungnya, mereka bereaksi dengan ozon yang tinggi di atmosfer kita dan tidak pernah mencapai tanah, jadi mereka umumnya bukan merupakan faktor risiko kanker kulit. Namun, sinar UVC juga dapat berasal dari sumber buatan manusia seperti obor las

busur, lampu merkuri, dan lampu sanitasi UV, yang dirancang untuk menghancurkan bakteri dan organisme lain (seperti di air, udara, makanan, atau permukaan).

Paparan Sinar UV dapat berasal dari:

a) Sinar matahari

Meskipun sinar UV merupakan bagian kecil dari sinar matahari, sinar matahari adalah sumber utama radiasi UV. Sinar UV dari berbagai jenis mencapai bumi dalam jumlah yang bervariasi. Foton UVA membuat sekitar 95% dari sinar UV yang mencapai tanah, dengan sinar UVB terhitung 5% sisanya. Kuantitas paparan sinar UV yang diterima seseorang ditentukan oleh intensitas sinar, lamanya waktu kulit terpapar, dan apakah kulit ditutupi oleh pakaian atau tabir surya atau tidak.

b) Radiasi UV dari sumber buatan manusia

Orang mungkin juga terkena radiasi UV dari sumber buatan manusia. Ini adalah beberapa di antaranya:

- 1) *Sunlamps* dan *sunbeds* (*tanning bed* dan *booths*): Jumlah dan jenis radiasi UV yang dipancarkan oleh *tanning bed* (atau *booth*) ditentukan oleh lampu yang digunakan, lamanya waktu yang dihabiskan di tempat tidur, dan berapa kali tempat tidur tersebut digunakan. Mayoritas foton UVA dipancarkan oleh tempat tidur penyamakan UV saat ini, dengan sisanya adalah UVB.
- 2) Fototerapi (terapi UV) dapat membantu berbagai kondisi kulit, termasuk psoriasis. Zat yang disebut psoralen diberikan pertama kali dalam terapi PUVA. Obat menumpuk di kulit, membuatnya lebih rentan terhadap sinar UV. Subjek kemudian terkena radiasi UVA. Penggunaan UVB saja sebagai metode terapi juga dimungkinkan (tanpa obat).

- 3) Lampu pemancar sinar UV (lampu hitam-cahaya): Lampu ini menggunakan lampu pemancar sinar UV (kebanyakan UVA). Bohlam juga memancarkan beberapa cahaya tampak, tetapi filter mencegah sebagian besar darinya sambil membiarkan sinar UV melewatinya. Lampu berwarna ungu ini digunakan untuk melihat bahan berpendar. Perangkat serangga pengusir serangga juga menggunakan “cahaya hitam”, yang memancarkan beberapa sinar UV, tetapi bohlamnya berwarna biru karena filter yang berbeda.
- 4) Lampu uap merkuri dapat digunakan untuk menerangi ruang publik yang besar seperti jalan atau pusat kebugaran. Jika mereka beroperasi dengan benar, mereka tidak mengekspos individu ke radiasi UV. Mereka terdiri dari dua bohlam: bohlam bagian dalam yang memancarkan cahaya dan sinar UV, dan bohlam luar yang menyaring radiasi UV. Hanya jika bohlam luar pecah, paparan sinar UV dapat terjadi. Ketika bohlam luar lampu uap merkuri gagal, itu dimaksudkan untuk mematikan lampu. Mereka yang tidak memiliki fungsi ini hanya boleh digunakan di balik penutup pelindung atau dalam situasi di mana tidak ada seorang pun yang akan terpapar jika sebagian bohlam pecah.
- 5) Obor plasma, busur las, dan lampu busur xenon dan xenon-merkuri bertekanan tinggi: Lampu busur xenon dan xenon-merkuri digunakan sebagai sumber cahaya dan sinar UV untuk berbagai aplikasi, termasuk “penyembuhan” UV (tinta, pelapis, dan bahan lainnya), desinfeksi, simulasi sinar matahari (untuk pengujian panel surya, misalnya), dan bahkan pada lampu depan mobil tertentu. Sebagian besar dari mereka, bersama dengan obor plasma dan busur las, adalah sumber utama paparan sinar UV di tempat kerja.

Karsinogen fisika memiliki masa laten yang panjang dan dapat menyebabkan berbagai jaringan dan sel tubuh menjadi lebih sensitif terhadap faktor endogenik dan eksogenik lain sehingga timbul kanker. Termasuk mencederai sel reproduksi sehingga muncul kanker pada generasi berikutnya [1].

3. Karsinogen Biologis

Karsinogen biologis berupa virus, di mana terdapat virus tertentu yang berhubungan dengan timbulnya jenis kanker tertentu pada manusia. Virus dapat menimbulkan kanker dengan membuat sel tubuh yang diinfeksi menjadi sel ganas. Terdapat dua macam virus pemicu kanker, yaitu virus DNA dan RNA. Contoh virus DNA yang berkaitan dengan kanker yaitu papovavirus, adenovirus, herpesvirus, hepatitis B, dan poksvirus. Sedangkan contoh virus RNA yang dimaksud adalah retrovirus [1].

a) Virus yang menyebabkan hepatitis B dan C

Beberapa studi kasus-kontrol dan kohort secara konsisten menunjukkan bahwa pembawa HBV kronis, yang didiagnosis dengan adanya antibodi yang relevan dalam serum, memiliki peningkatan risiko kanker hati 20 kali lipat dibandingkan dengan yang bukan pembawa [10]. Virus hepatitis C (HCV) adalah penyebab paling umum dari hepatitis yang menyebar melalui aliran darah. Beberapa studi kasus-kontrol telah menemukan hubungan yang kuat dengan risiko relatif sekitar 20. HCV bertanggung jawab untuk hampir seperempat dari semua insiden kanker hati di seluruh dunia [7].

b) Human papillomavirus (HPV)

Human papillomavirus (HPV) adalah virus yang menyebabkan kanker pada manusia. Ada sekitar 100 bentuk berbeda dari human

papillomavirus (HPV), dengan sekitar 30 di antaranya menginfeksi saluran vagina. Risiko rendah (misalnya, 6 dan 11) dan berisiko tinggi (misalnya, 16, 18, 31, dan 45) jenis HPV genital telah diidentifikasi. Investigasi epidemiologi molekuler [11] secara konsisten menemukan risiko relatif untuk kanker serviks invasif mulai dari 20 hingga 100 persen. Faktanya, DNA HPV dapat diidentifikasi di hampir semua keganasan serviks invasif, menunjukkan bahwa HPV merupakan faktor yang berkontribusi [7]. Selanjutnya, HPV bertanggung jawab untuk sekitar 80% keganasan dubur dan 30% kanker vulva, vagina, penis, dan oro-faring.

c) Virus Epstein-Barr adalah sejenis virus herpes simpleks.

Virus Epstein-Barr (EBV) cukup umum. Infeksi diperoleh selama masa kanak-kanak di negara-negara terbelakang, tetapi tidak sampai remaja di negara-negara industri. Individu dengan titer antibodi yang kuat terhadap antigen EBV awal dan akhir lebih mungkin mengembangkan limfoma Burkitt dan penyakit Hodgkin [12].

Bukti molekuler yang menunjukkan bahwa DNA EBV dan produk virus secara konsisten ditemukan (secara monoklonal) dalam sel kanker tetapi tidak pada sel normal, dengan kuat menunjukkan bahwa EBV terlibat dalam karsinoma nasofaring dan limfoma sel T angiosentrik sinonasal. Human immunodeficiency virus (HIV) terkait dengan limfoma non-Hodgkin pada orang dengan defisiensi imun bawaan atau didapat [12].

d) Infeksi human immunodeficiency virus (HIV)

Infeksi HIV meningkatkan kemungkinan sarkoma Kaposi sebesar 1.000 kali, limfoma non-Hodgkin sebesar 100 kali, dan penyakit Hodgkin sebanyak sepuluh kali. Peningkatan risiko kanker

anus, serviks, dan konjungtiva juga telah didokumentasikan. Dalam semua situasi ini, HIV kemungkinan besar bertindak sebagai agen immunosupresif (Immunosupresi, p68), dengan virus kanker lainnya (yaitu human herpesvirus 8 (HHV-8), EBV, dan HPV) bertindak sebagai agen etiologi langsung [12].

e) Virus limfotropik sel-T pada manusia

Virus ini dianggap menyebar dari ibu ke anak (kebanyakan melalui menyusui setelah enam bulan), melalui transmisi seksual, dan melalui transfusi sel darah, serta penggunaan obat intravena. HTLV-1 tampaknya menjadi faktor etiologi utama pada leukemia/limfoma sel T dewasa, berdasarkan hubungan geografis yang signifikan. HTLV-1 lazim di hampir semua tempat di mana penyakit ini terjadi. Selanjutnya, data laboratorium menunjukkan bahwa virus telah secara klonal dimasukkan ke dalam sel tumor [7].

f) Human herpes virus 8 adalah virus yang menyebabkan herpes genital

DNA HHV-8 telah ditemukan di lebih dari 90% sarkoma Kaposi dan jarang ditemukan pada orang sehat. Tingkat seropositif juga lebih besar dalam kasus daripada kontrol di sebagian besar investigasi, dengan risiko relatif melebihi sepuluh [12].

g) Helicobacter pylori adalah sejenis bakteri yang ditemukan di perut

H. pylori adalah penyebab paling umum dari gastritis dan tukak lambung. Karena insiden H. pylori yang relatif tinggi di sebagian besar negara di mana kanker endemik dan jumlah bakteri yang sangat rendah biasanya terlihat pada pasien kanker lambung [12].

h) Parasit

Dua macam cacing hati, *Opisthorchis viverrini* dan *Clonorchis sinensis*, telah dikaitkan dengan kolangiokarsinoma yang ditemukan di wilayah Asia. Tahap infeksi cacing ini memakan ikan air tawar mentah atau setengah matang, dan cacing tersebut tumbuh dan menghasilkan telur di saluran intrahepatik kecil. Bukti untuk *O. viverrini*, parasit yang paling banyak ditemukan di Thailand, menyebabkan kanker lebih besar daripada *C. sinensis*. Di tempat-tempat di mana cacing hati ini tidak lazim, prevalensi kolangiokarsinoma cukup rendah [12].

Cacing trematoda adalah schistosomes. Manusia terinfeksi oleh tahap cercarial melalui penetrasi kulit. Cacing berkembang dan menyimpan telur di kandung kemih atau usus inang, mengakibatkan gejala bilharzia [12].

PATOLOGI KANKER

Kanker dapat muncul dari masing-masing empat jenis jaringan dasar: jaringan epitel, jaringan penghubung (otot, tulang, dan kartilago), jaringan limfoid, dan jaringan saraf. Meskipun sebagian sel ganas tidak mempunyai ciri khas tertentu, secara umum sel kanker dapat diidentifikasi asal jaringannya. Sebagian kanker didahului perubahan sel yang abnormal namun tidak ganas. Pengawasan pada perubahan awal ini dapat mencegah terjadinya kanker. Lesi prakanker terdiri dari sel hiperplastik atau displastik. Hiperplasia adalah peningkatan jumlah sel pada jaringan atau organ tertentu yang menyebabkan peningkatan ukuran organ, berbeda dari hipertrofi di mana pembengkakan disebabkan oleh peningkatan ukuran selnya. Displasia adalah perubahan abnormal pada ukuran, bentuk, dan susunan sel atau jaringan. Terjadinya hiperplasia atau displasia dapat

dimulai berbulan-bulan atau bertahun-tahun sebelum timbulnya kanker [13].

1. Konsep dasar

Dua ciri utama membedakan sel kanker dari sel normal pada umumnya. Sebagai permulaan, tumor memiliki anomali dalam pembelahan sel dan regulasi kelangsungan hidup. Pada waktu tertentu, sebagian besar sel dalam tubuh manusia tidak membelah secara aktif. Sel-sel normal memiliki kontrol yang ketat ketika mereka memasuki siklus sel. Namun, banyak keganasan memiliki mutasi pada satu atau lebih protein yang mengontrol aktivitas mitosis. Apoptosis, atau kematian sel terprogram, terjadi pada sel normal sebagai akibat dari berbagai faktor, termasuk kerusakan genom yang signifikan. Sel kanker, di sisi lain, biasanya mengandung mutasi pada gen yang mengatur apoptosis, memungkinkan mereka untuk bertahan hidup dalam pengaturan yang mematikan [14]the role of early life experiences in future disease risk is gaining attention. The Barker hypothesis proposes fetal origins of adult disease, with consistent evidence demonstrating the deleterious consequences of birth weight outside the normal range. In this study, we investigate the role of birth weight in CVD risk prediction. Methods and Results—The Women’s Health Initiative (WHI).

Kemampuan bermetastasis merupakan ciri kedua yang membedakan sel kanker dengan sel normal. Kemampuan sel kanker untuk melepaskan diri dari sel di dekatnya, melintasi batas jaringan, masuk dan bermigrasi melalui limfatik dan arteri darah, dan kemudian berkembang biak dalam pengaturan jaringan asing disebut sebagai metastasis [15].

Sangat penting untuk diingat bahwa kanker adalah sekelompok penyakit yang memiliki karakteristik sel yang menyimpang. Sifat seluler yang diperlukan dari sel ganas dapat dicirikan sebagai berikut untuk mengklasifikasikan sifat biologis bersama mereka [14]the role of early life experiences in future disease risk is gaining attention. The Barker hypothesis proposes fetal origins of adult disease, with consistent evidence demonstrating the deleterious consequences of birth weight outside the normal range. In this study, we investigate the role of birth weight in CVD risk prediction. Methods and Results—The Women’s Health Initiative (WHI).

1. Kemampuan kanker untuk menghasilkan sinyal mitogenik -- kemampuan untuk memulai jalur transduksi sinyal yang mengarah ke mitosis.
2. Menentang sinyal penekan pertumbuhan eksternal.
3. Ketidakstabilan genetik mengacu pada serangkaian peristiwa yang mengakibatkan perubahan yang tidak direncanakan pada genom. Modifikasi ini dapat diklasifikasikan sebagai berikut:
 - a) Tingkat kromosom (yaitu perolehan, kehilangan, translokasi, duplikasi, dll.)
 - b) Tingkat kromosom (yaitu perolehan, kehilangan, translokasi, duplikasi, dll.)
 - c) Tingkat kromosom (yaitu pada tingkat nukleotida (misalnya, mutasi jalur perbaikan DNA, defisiensi jalur perbaikan ketidakcocokan, dan sebagainya).
4. Menghindari apoptosis dan memperoleh proliferasi yang tidak terkontrol (sel yang mati) dengan menghindari apoptosis.
5. Angiogenesis (pertumbuhan dan proliferasi pembuluh darah) sangat penting untuk dukungan nutrisi, pembuangan limbah, dan oksigenasi sel kanker.
6. Invasi dan metastasis jaringan melalui darah atau limfatik

Banyak keganasan memiliki pola metastasis. Kanker payudara, melanoma, karsinoma sel ginjal (kanker ginjal), dan kanker paru-paru adalah contoh keganasan yang secara teratur bermetastasis ke otak. Kanker ginjal, tiroid, paru-paru, prostat, dan payudara, di sisi lain, sering bermetastasis ke tulang.

2. Regulasi Siklus Sel

Sel normal telah mengatur siklus sel dengan pos pemeriksaan dan mekanisme pengaturan kematian sel terprogram (fase diam [G0], fase pertumbuhan [G1 S, G2], dan fase mitosis [M]) (apoptosis). Pada sebagian besar kanker, pos pemeriksaan G1/S diaktifkan. Ini dikenal sebagai titik restriksi, dan merupakan titik perkembangan pembelahan sel yang ireversibel. Kecuali dicegah oleh sinyal penghambatan atau defisiensi faktor pertumbuhan, sel biasanya akan terus berproliferasi pada awal-pertengahan G1. Protein retinoblastoma (RB) adalah pengatur penting dari ireversibilitas pembelahan sel. RB tidak aktif oleh fosforilasi, memungkinkan sel untuk maju ke fase S. Ketika kerusakan DNA terjadi, sistem transduksi sinyal ATM (ataksia telangiectasia mutated) dapat merespon baik untuk menghentikan replikasi (G1 atau G2) atau memperpanjang replikasi (G1, S, G2) untuk memperbaiki kerusakan. MDM2 yang digabungkan ke p53 difosforilasi oleh jalur ATM. P53 yang dipisahkan sekarang dapat memulai apoptosis, menghentikan perkembangan siklus sel, dan menghasilkan enzim perbaikan. Apoptosis adalah proses kematian sel yang terjadi selama perkembangan sel atau sebagai respons terhadap cedera seluler. Penyusutan sel, kondensasi kromatin, produksi bleb sitoplasma, dan makrofag fagositosis merupakan tanda-tanda apoptosis yang dapat dilihat pada bagian histologis [14]the role of early life experiences in future disease risk is gaining attention.

The Barker hypothesis proposes fetal origins of adult disease, with consistent evidence demonstrating the deleterious consequences of birth weight outside the normal range. In this study, we investigate the role of birth weight in CVD risk prediction. Methods and Results—The Women’s Health Initiative (WHI).

Apoptosis dipicu dalam sel dengan kerusakan DNA ireversibel, membatasi potensi proliferasi sel yang tidak terkendali. Kebanyakan keganasan, bagaimanapun, memiliki satu atau lebih perubahan genetik di pos pemeriksaan G1.

3. Pengertian Tumor, Neoplasma, dan Kanker dalam Patologi

Tumor adalah istilah medis untuk pembengkakan yang dapat mengakibatkan massa. Massa bisa jinak atau kanker di alam. Ini adalah ungkapan umum untuk proses inflamasi reaktif, proses infeksi, massa jaringan jinak, atau pertumbuhan jaringan ganas. Dalam konteks pertumbuhan jaringan yang menyimpang, ini digunakan secara bergantian dengan neoplasma (baik jinak atau ganas). Neoplasma terbentuk dari klon tunggal sel yang tumbuh tak terkendali. Pertumbuhan klon bisa jinak (non-invasif) atau ganas (invasif/kanker) dan disebut sebagai neoplasma. Untuk mengatasi perkembangan sel yang diatur oleh sel normal, sel neoplastik harus mengalami sejumlah perubahan genetik [6].

Neoplasma jinak adalah tumor ekspansif kecil yang terdiri dari sel-sel dengan proliferasi sel yang tidak terkontrol yang, dengan pengecualian yang jarang, tidak menginfiltrasi jaringan atau menyebar. Mereka sering terbungkus dalam kapsul berserat dan mudah diangkat melalui pembedahan [15].

Neoplasma ganas adalah massa perkembangan sel yang tidak terkendali yang bersifat invasif lokal dan dapat menyebar. Mereka

bisa sulit untuk direseksi melalui pembedahan karena perbatasannya yang invasif dan tidak rata. Karena invasi seperti jari yang dapat diamati, kata “kanker” berasal dari kata Latin untuk kepiting atau “karkinos.” [15]

Setelah biopsi atau operasi pengangkatan, evaluasi patologis dilakukan. Ahli patologi dapat mengevaluasi apakah neoplasma jinak atau ganas dengan memeriksa sel. Untuk membedakan neoplasma jinak dari neoplasma ganas, ahli patologi harus mempertimbangkan sejumlah faktor. Ketika tumor didiagnosis ganas, batas neoplastik diperiksa untuk tanda-tanda infiltrasi dan invasi ke jaringan normal. Karakteristik kanker berdiferensiasi baik mirip dengan jaringan genesis. Keganasan yang berdiferensiasi buruk, di sisi lain, tidak menyerupai komponen organ prekursor, membuat identifikasi asal tumor lebih sulit. Tumor yang berdiferensiasi baik memiliki derajat rendah (derajat 1), sedangkan keganasan yang berdiferensiasi buruk memiliki derajat tinggi (derajat 3). Penilaian patologis sangat bergantung pada derajat keganasan (diferensiasi).

4. Penamaan

Tabel 1.1. Klasifikasi dan Penamaan Tumor dan Kanker Berdasarkan Jenis Jaringannya [13]

Jaringan Asal	Nama Tumor (Jinak)	Nama Kanker (Ganas)
Epitel Epitel permukaan Jaringan kelenjar	Papilloma Adenoma	Karsinoma Adenokarsinoma
Jaringan penghubung Jaringan serat Tulang Otot polos Otot lurik Lemak	Fibroma Osteoma Leiomioma Rhabdomyoma Lipoma	

Jaringan limfoid dan sel hematopoietik Sumsum tulang belakang Jaringan limfoid Sel plasma		
Jaringan netral Jaringan glial Serabut saraf Melanosit	Glioma jinak Neurofibroma Tahi lalat (nevus berpigmen)	Glioblastoma, astrositoma Neurofibrosarkoma Melanoma ganas
Tumor campuran Jaringan gonad	Teratoma	Teratokarsinoma

PENUTUP

Kanker masih menjadi salah satu penyakit yang ditakuti karena tingginya rasio mortalitas terhadap insidensinya. Banyak aspek dalam kanker yang masih belum terungkap jelas untuk mendukung terapi. Pengobatan kanker bersifat jangka panjang sehingga selain faktor efikasi, penting juga untuk menjaga kualitas hidup pasien. Oleh karena itu, upaya pencegahan dan pengobatan yang aman lebih diutamakan dalam menghadapi kanker. Diperlukan banyak penelitian lebih lanjut untuk menemukan langkah yang optimal, termasuk dengan mengeksplorasi potensi yang tersedia di sekitar kita.

REFERENSI

- [1] W. Desen, Buku Ajar Onkologi Klinis Edisi 2. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2013.
- [2] S. Pangribowo, “Beban Kanker di Indonesia,” Pus. Data dan Inf. Kementeri. Kesehat. RI, pp. 1–16, 2019.
- [3] H. Sung et al., “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, no. 3. pp. 209–249, 2021, doi: 10.3322/caac.21660.

- [4] Balitbangkes, “Hasil Utama Riskesdas 2018,” Jakarta, 2018.
- [5] ACS, “Common Causes of Cancer: Smoking and Tobacco,” American Cancer Society. [Online]. Available: <http://www.cancer.org/cancer-causes.html>. [Accessed: 23-Oct-2021].
- [6] P. Charles Patrick Davis, MD, “Cancer facts,” Cancer Health Center.
- [7] F. C. Pybus, “Causes of Cancer,” *Br. Med. J.*, vol. 1, no. 4979, p. 1362, 1956, doi: 10.1136/bmj.1.4979.1362-b.
- [8] ACS, “Common Causes of Cancer: Sun and Other Types of Radiation,” American Cancer Society. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer-causes/radiation-exposure.html>. [Accessed: 23-Oct-2021].
- [9] ACS, “Ultraviolet (UV) Radiation,” American Cancer Society. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/radiation-exposure/uv-radiation.html>. [Accessed: 23-Oct-2021].
- [10] WHO, IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISK TO HUMANS VOLUME 59: HEPATITIS VIRUSES. United States of America: World Health Organization, 1994.
- [11] P. A. Rolon et al., “Human papillomavirus infection and cervical cancer,” *Int. J. Cancer*, vol. 85, pp. 486–491, 2000, doi: 10.14748/bmr.v14.110.
- [12] WHO, “WHO Infectious disease information resources,” World Health Organization. [Online]. Available: http://www.who.int/health_tropics/infectious_diseases/en. [Accessed: 23-Oct-2021].
- [13] P. J. Medina and C. Fausel, “Cancer Treatment and Chemotherapy,” in *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, McGraw-Hill Education, 2017, pp. 2085–2129.

- [14] A. Ghosh, Ramagopal, Bonanno, Brenowitz, “Genome Remodeling in a Basal-like Breast Cancer Metastasis and Xenograft,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 10, pp. 139–148, 2018, doi: 10.1038/nature08989.Genome.
- [15] C. Y. Ok, B. A. Woda, and E. Kurian, “The pathology of cancer,” *Br. Med. J.*, vol. 1, no. 2923, p. 33, 2018, doi: 10.1136/bmj.1.2923.33-a.

BAB 2

KARSINOGENESIS

PENDAHULUAN

Konsep proses timbulnya kanker kurang tepat disebut sebagai etiologi, sebagaimana penggunaan istilah tersebut untuk menggambarkan patologi penyakit yang dipicu oleh infeksi, ketidakseimbangan nutrisi, dan gangguan metabolik. Istilah yang lebih sesuai menggambarkan transformasi sel menjadi sel tumor atau kanker adalah karsinogenesis, faktor penginduksi kanker, atau faktor karsinogenik. Karsinogenesis sendiri dapat didefinisikan sebagai inisiasi atau mulai munculnya suatu tumor. Onkogenesis merupakan fase yang terjadi setelah karsinogenesis, yaitu pemeliharaan dan evolusi selanjutnya. Karsinogen adalah hal-hal-hal yang dapat memicu terjadinya karsinogenesis [1].

Proses karsinogenesis di tingkat molekuler memerlukan peran reseptor karsinogenesis. Karsinogenesis dapat dicegah dengan mengubah atau mengganggu tempat ikatan antara karsinogen dengan reseptor karsinogenesis. Senyawa-senyawa non karsinogen yang memiliki gugus yang dapat berikatan dengan reseptor tersebut berpotensi dikembangkan sebagai senyawa antikanker atau agen

kemopreventif. Termasuk senyawa-senyawa yang berasal dari tanaman, di mana dalam buku ini dibahas mengenai potensi senyawa aktif temulawak dan jintan hitam dalam aktivitasnya sebagai antikanker. Bab ini akan membahas lebih lanjut mengenai proses karsinogenesis.

KARSINOGENESIS

Proses karsinogenesis memiliki banyak faktor yang mempengaruhinya. Jarak yang lama antara mulainya terjadi paparan karsinogen dan munculnya manifestasi klinis penyakit. Hal ini membuat sulit disimpulkan agen patogen atau karsinogen yang mana yang memicu terjadinya kanker yang diderita oleh satu pasien [1].

Karsinogen, terlepas dari sifatnya, apakah ia bertindak secara langsung atau tidak langsung, adalah nukleofilik. Sasaran faktor karsinogenik adalah DNA kromosom, di mana terjadi lesi yang dapat diperbaiki atau akan direproduksi. Proses biologis perbaikan dapat dilakukan dengan eksisi-resintesis atau dengan perbaikan pasca-replikasi. Faktor waktu sangat penting dalam proses perbaikan, jika tahap mitosis direproduksi dalam sel-sel muda yang baru terbentuk [1].

Teori-teori karsinogenesis dapat dikelompokkan sebagai berikut: teori mutasi genetik, teori diferensiasi menyimpang, teori virus dan teori seleksi sel. Sebuah teori yang diterima dengan luas saat ini adalah teori karsinogenesis sebagai proses bertahap (*multistage*) [1].

A. Teori mutasi genetik

Menurut teori ini, asal kanker disebabkan oleh anomali struktural gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Perubahan genetik dapat bersifat herediter atau dapat terjadi dalam perjalanan

hidup di bawah aksi karsinogenik dari berbagai faktor patogen. Mutasi dan kanker secara turun temurun ditransmisikan ke sel anak. Terdapat pengaruh konstitusi genetik dalam munculnya kanker; anomali kromosom sering dikaitkan dengan tumor ganas. Adanya anomali kromosom dalam sel kanker telah terdeteksi di hampir semua tumor ganas. Awalnya, kariotip sel tumor cenderung tidak stabil dan bervariasi, tetapi secara bertahap menjadi stabil dalam bentuk yang sangat aneuploid. Terdapat korelasi antara mutagenisitas dan karsinogenisitas: semakin mutagenik suatu zat, semakin besar kemungkinannya menjadi karsinogenik; itu adalah kasus radiasi pengion, agen alkilasi dan hidrokarbon polisiklik [1].

Selain kemungkinan mutasi genetik oleh faktor eksternal, mutasi spontan juga terjadi. Dalam etiologi dan patogenesis beberapa kanker, faktor penentu diwakili oleh proses endogen yang dapat menginduksi fenomena mutagenesis intrinsik. Penyebab mutasi keganasan mengandaikan bahwa di antara mutasi yang tersebar di seluruh genom ada gen kunci yang memodifikasi sifat sel, memungkinkan mereka untuk melarikan diri dari mekanisme homeostatis yang mengatur pembelahan sel, dengan invasi dan metastasis. Mutasi spontan merupakan konsekuensi dari lesi yang harus terjadi cukup sering untuk mengatasi kapasitas sel untuk memperbaiki DNA yang rusak. Mutasi spontan dapat disebabkan oleh kesalahan yang disebabkan oleh DNA polimerase, selama replikasi DNA. Mutasi spontan dapat memiliki potensi pemicu kanker yang sama seperti yang disebabkan oleh agen eksogen lingkungan [1].

B. Teori diferensiasi menyimpang

Teori diferensiasi menyimpang menyatakan bahwa asal kanker adalah sekunder dari gangguan fungsional mekanisme regulasi

genetik, tanpa perubahan struktural, yang menjelaskan penunjukan teori ini sebagai teori epigenetik. Telah dibuktikan secara eksperimental bahwa sel-sel tumor dari asal yang berbeda yang diperkenalkan di lingkungan janin telah menyebabkan dimulainya kembali proses diferensiasi sel tumor, dengan hilangnya fenotipe ganas, sebagai akibat dari kontak sel-sel atau melalui mediator yang ada di lingkungan ekstraseluler. Eksperimen ini menunjukkan bahwa fenotipe sel neoplastik dapat dianggap sebagai konsekuensi dari gangguan reversibel di wilayah genetik dan belum tentu mutasi, setidaknya untuk beberapa proses tumor [1].

C. Teori virus

Teori virus tentang asal usul kanker telah mendorong studi tentang mekanisme proliferasi sel normal dan sel tumor, yang mengarah pada penemuan onkogen virus, yang mampu berubah menjadi ganas, dan homolog normalnya, protoonkogen. Onkogen virus bekerja di nukleus, sitoplasma dan pada permukaan membran sel. Aktivasinya pada sel berupa fosforilasi, inisiasi sintesis DNA dan regulasi transkripsi [1].

D. Teori seleksi sel

Teori seleksi sel menganggap kanker sebagai akibat dari seleksi populasi seluler dengan otonomi dan keganasan yang meningkat, yang secara bertahap beradaptasi dengan kondisi lingkungan. Teori ini mengabaikan atau meminimalkan peran penting dari mutasi yang terjadi sepanjang durasi proses neoplastik [1].

E. Teori proses bertahap (*multistage*)

Karsinogenesis adalah proses yang bertahap, karena antara stimulus karsinogenik awal dan manifestasi akhir kanker ada

beberapa tahap yang harus dilalui. Periode antara fiksasi karsinogen ke DNA kromosom dan munculnya populasi sel neoplastik dapat dibagi dalam tahap berikut: inisiasi, promosi dan perkembangan [1].

1. Inisiasi

Tahap ini dimulai dengan aksi karsinogen pada DNA kromosom, menginduksi lesi, yang dapat diperbaiki atau direproduksi. Mekanisme perbaikan biologis sangat kompleks, dan kemungkinan tindakan untuk perbaikan jangka pendek dan panjang telah diketahui. Selama replikasi DNA, DNA-polimerase melalui area cedera yang tidak dapat direplikasi. Integritas filamen yang baru disintesis dipulihkan oleh pertukaran materi genetik antara filamen homolog. Kesenjangan yang melibatkan filamen donor akan diisi oleh intervensi DNA-polimerase yang mampu mereplikasi filamen komplementer yang utuh. Dalam perbaikan lesi sel, faktor waktu sangat penting. Jadi, jika mitosis tertunda, DNA dapat diperbaiki; jika tidak, lesi akan direplikasi dan ditransmisikan ke sel baru [1].

Tahap inisiasi sel dimulai dengan ketidakmungkinan perbaikan lesi DNA. Inisiasi sel melibatkan kompatibilitas genetiknya dengan aktivasi berbagai faktor karsinogenik yang dapat bertindak sendiri atau bersama-sama, dengan cara yang terisolasi atau sepanjang beberapa tahap. Faktor karsinogenik memiliki tindakan genotoksik yang ireversibel; proses perbaikan tidak terjadi [1].

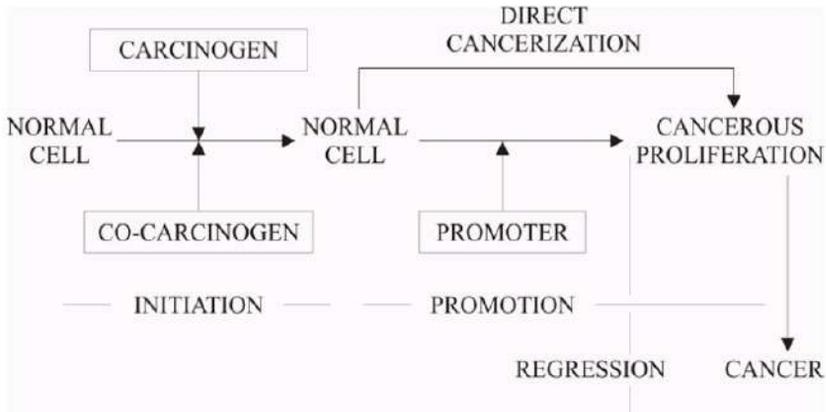
Inisiasi memberikan kapasitas proliferasi sel yang tetap potensial, laten, tanpa harus mengarah ke tahap promosi. Mengikuti aksi faktor kimia, fisik atau biologis, sel yang diinisiasi menghadirkan perubahan materi genetik yang ireversibel dan memiliki potensi untuk mengembangkan klon sel neoplastik. Inisiasi merupakan proses yang cepat, dari urutan menit atau jam, dan sel yang diinisiasi dapat tetap

dalam keadaan ini tanpa batas, tanpa menghasilkan efek samping dan tanpa dikenali oleh sistem pertahanan organisme, karena tidak bermanifestasi secara fenotipik [1].

2. Promosi

Perubahan genetik kronis dari sel yang diinisiasi menentukan transformasi neoplastik dan penampilan sel yang mampu tumbuh secara otonom. Terdapat agen yang bersifat promotor bagi unsur yang bersifat non-karsinogenik atau karsinogenik lemah jika digunakan sendiri, di mana promotor dipaparkan beberapa kali setelah paparan karsinogen pemicu. Terdapat pula karsinogen kuat yang dengan dosis dan mode aplikasi tertentu dapat menginduksi kanker tanpa memerlukan tindakan promotor selanjutnya. Promotor bertindak dengan mengubah proses pertumbuhan normal, dengan mekanisme yang mirip dengan mekanisme hormonal atau faktor pertumbuhan [1].

Studi karsinogenesis eksperimental telah membuktikan bahwa tahap promosi menyajikan fase reversibel pertama dan fase ireversibel kedua. Promosi tumor sebagian besar, bahkan mungkin secara total, terkait dengan faktor epigenetik yang mengubah, secara langsung atau tidak langsung, ekspresi DNA genom. Promosi akan terdiri dari peristiwa-peristiwa yang terjadi dalam program genetik proliferasi dan diferensiasi terminal. Sel yang dipromosikan tidak lagi mengenali sinyal diferensiasi, yang biasanya akan menghapusnya dari populasi replikasi. Tidak seperti inisiator, promotor tidak mengikat DNA, target utama mereka adalah membran sel [1].



Gambar 2.1. Teori Karsinogenesis Bertahap/*Multistage* [1]

3. Progresi/Perkembangan

Progresi ditandai dengan keganasan yang nyata dan kecenderungan untuk menginduksi perubahan yang menyebabkan kematian inangnya. Sel dalam tahap perkembangan ditandai dengan perubahan genetik, perubahan gen dan penataan ulang, bahkan perubahan kariotip. Tumor secara fenotip ditandai dengan ritme proliferasi yang cepat, sifat invasif dan bermetastasis, dengan perubahan biokimia dan morfologi. Karakteristik penting adalah ketidakstabilan kariotip yang luar biasa. Dalam studi perkembangan tumor, 5-ase-sitidin diamati memiliki efek variabel, mampu mengaktifkan onkogen yang terlibat dalam proses perkembangan, dan dalam kasus lain untuk mengaktifkan gen penekan onkogen (antionkogen). Karsinogenesis muncul sebagai proses bertingkat pada tingkat molekuler, dipicu baik oleh aksi onkogen retrovirus, yang semuanya menginduksi sintesis RNA dan pembelahan sel, atau oleh aktivitas abnormal protoonkogen, satu onkogen seluler yang terganggu [1].

RESEPTOR KARSINOGENESIS

Hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) adalah senyawa aromatik planar matik besar yang dibentuk oleh berbagai proses pembakaran. Kemampuan campuran yang mengandung PAH untuk menginduksi kanker manusia telah diketahui sejak 1775, ketika ahli bedah Inggris Sir Percival Pott menunjukkan korelasi antara paparan cerobong asap untuk jelaga dan kejadian kanker skrotum. PAH terjadi secara alami sebagai akibat dari kebakaran hutan, batubara, gambut, minyak mentah, dan minyak serpih. Paparan pekerjaan yang tinggi terhadap PAH terjadi pada pekerja yang terlibat dalam produksi aluminium, pengecoran besi dan baja, pengolahan bahan bakar fosil, impregnasi kayu, atap, pengaspalan jalan, dan industri lainnya. Selain itu, pekerja yang terpapar knalpot diesel terpapar PAH tingkat tinggi. Paparan tinggi tersebut dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru-paru, kulit, dan kandung kemih. Banyak senyawa yang dicirikan sebagai PAH ditemukan dalam kondensat asap tembakau, meskipun untuk bukan perokok. Keberadaan PAH yang terdapat di lingkungan secara luas dan hubungan negatifnya dengan kesehatan manusia membuat senyawa ini terus diteliti [2].

PAH memperoleh karsinogenisitas hanya setelah diaktifkan oleh enzim metabolisme xenobiotik menjadi metabolit yang sangat reaktif yang mampu menyerang DNA seluler [3]. Sitokrom P450 (CYP) adalah keluarga besar dari enzim yang terlibat dalam metabolisme obat, xenobiotik, dan steroid [2]. CYP mengaktifkan PAH menjadi zat antara epoksida, yang diubah dengan bantuan epoksida hidrolase menjadi karsinogen utama, diol-epoksida. Secara historis, CYP1A1 diyakini sebagai satu-satunya enzim yang mengkatalisis aktivasi PAH prokarsinogenik ini. Namun, baru-baru ini studi telah menetapkan bahwa CYP1B1, anggota keluarga CYP1 yang baru diidentifikasi,

memainkan peran yang sangat penting dalam aktivasi metabolisme PAH [3].

CYP1A1 dan CYP1B1 dapat terinduksi substrat, sehingga sel dapat merespon berbagai paparan terhadap HAP yang dimetabolisme oleh enzim ini. Mereka juga diinduksi melalui reseptor aril hidrokarbon (AHR), yang mengikat PAH planar, seperti B[a]P, lebih mudah daripada senyawa yang terdistorsi dari planaritas, seperti DB[a,l]P. Reseptor sitosolik ini, setelah dimerisasi dengan translokator nuklear aril hidrokarbon (ARNT), memasuki nukleus dan berinteraksi dengan gen yang mengandung elemen respons xenobiotik (XRE), menghasilkan protein yang diinduksi atau diregulasi yang terlibat dalam detoksifikasi xenobiotik [2].

Reseptor aril hidrokarbon (AHR) adalah faktor transkripsi yang diaktifkan ligan yang merespons berbagai bahan kimia, termasuk karsinogen kimia seperti dioksin dan hidrokarbon poliaromatik karsinogenik, dan menginduksi berbagai gen yang terkait dengan detoksifikasi, proliferasi, dan regulasi ketebalan [4]. AHR diekspresikan di berbagai organ dan jaringan, dan ada semakin banyak bukti bahwa AHR memainkan peran penting dalam homeostasis dan penyakit seluler. AHR diekspresikan dalam beberapa jenis tumor, dalam garis sel kanker, dan pada tumor dari model hewan, dan fungsi AHR telah ditentukan oleh interferensi RNA, ekspresi berlebihan, dan studi penghambatan. Dengan beberapa pengecualian, penekanan AHR mengakibatkan penurunan proliferasi dan/atau invasi dan migrasi garis sel kanker [5].

Studi *in vivo* pada tikus yang mengekspresikan AHR yang aktif secara konstitutif menunjukkan peningkatan kanker perut dan hati, menunjukkan peran AHR sebagai reseptor pro-onkogenik. Sebaliknya, hilangnya AHR pada tikus transgenik yang secara

spontan mengembangkan tumor kolon dan tumor hati yang diinduksi karsinogen mengakibatkan peningkatan karsinogenesis, menunjukkan bahwa reseptor mungkin menunjukkan aktivitas antitumorigenik sebelum pembentukan tumor. Ligan AHR juga meningkatkan atau menghambat tumorigenesis, dan efek ini sangat spesifik untuk tumor, menunjukkan bahwa modulator AHR selektif yang menunjukkan aktivitas agonis atau antagonis mewakili kelas baru agen antikanker yang penting yang dapat diarahkan melawan beberapa tumor [5].

Laporan terbaru menunjukkan bahwa AHR memainkan peran penting dalam karsinogenesis dan pemeliharaan berbagai jenis kanker kulit. Memang, AHR adalah gen kerentanan untuk karsinoma sel skuamosa dan faktor prognostik untuk melanoma dan karsinoma sel Merkel. Selain itu, efek karsinogenik dari ultraviolet (UV) dan karsinogen kimia, keduanya merupakan faktor karsinogenik lingkungan utama kulit, setidaknya sebagian dimediasi oleh AHR, yang mengatur peradangan dan apoptosis yang diinduksi UV, sistem perbaikan DNA, dan metabolisme. aktivasi karsinogen kimia. Selanjutnya, AHR memodulasi kemanjuran agen terapi utama dalam melanoma. Aktivasi AHR menginduksi ekspresi gen resistensi terhadap inhibitor proto-onkogen B-Raf bermutasi V600E, serin/treonin kinase (BRAF) pada melanoma dan peningkatan regulasi protein kematian sel terprogram 1 (PD-1) dalam sel T infiltrasi tumor di sekitarnya melanoma. Secara keseluruhan, temuan ini menggarisbawahi pentingnya AHR dalam biologi kanker kulit. Pengembangan agen terapeutik yang memodulasi aktivitas AHR adalah strategi yang menjanjikan untuk memajukan kemoprevensi dan kemoterapi untuk kanker kulit [4].

PENUTUP

Proses karsinogenesis melibatkan berbagai jalur dengan manifestasi molekuler pada sel. Upaya untuk mencegah atau menyembuhkan kanker dapat dilakukan dengan mengganggu berjalannya proses karsinogenesis. Selain dengan mencegah paparan agen-agen karsinogen, intervensi pada tingkat molekuler dapat dilakukan dengan pemberian senyawa yang berikatan dengan reseptor karsinogenesis dengan lebih kuat daripada agen karsinogen. Peluang penelitian dalam penelusuran senyawa-senyawa potensial ini sangat terbuka dan hasilnya akan bermanfaat untuk terapi dan kemopreventif.

REFERENSI

- [1] A. Baba and C. Catoi, *Comparative Oncology*. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy, 2007.
- [2] W. M. Baird, L. A. Hooven, and B. Mahadevan, "Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and mechanism of action," *Environ. Mol. Mutagen.*, vol. 45, no. 2–3, pp. 106–114, 2005, doi: 10.1002/em.20095.
- [3] T. Shimada and Y. Fujii-Kuriyama, "Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogens by cytochromes P450 1A1 and 1B1," *Gann Monogr. Cancer Res.*, vol. 52, no. 1, pp. 109–124, 2004.
- [4] T. Hidaka, T. Fujimura, and S. Aiba, "Aryl Hydrocarbon Receptor Modulates Carcinogenesis and Maintenance of Skin Cancers," *Front. Med.*, vol. 6, no. September, pp. 1–7, 2019, doi: 10.3389/fmed.2019.00194.
- [5] S. Safe, S. O. Lee, and U. H. Jin, "Role of the aryl hydrocarbon receptor in carcinogenesis and potential as a drug target," *Toxicol. Sci.*, vol. 135, no. 1, pp. 1–16, 2013, doi: 10.1093/toxsci/kft128.

BAB 3

TEMULAWAK

PENDAHULUAN

Temulawak, dengan nama ilmiah *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. (Zingiberaceae), tanaman obat yang dikenal luas di Asia Tenggara khususnya Indonesia dan Malaysia, menarik perhatian para ilmuwan karena berbagai khasiatnya. Secara tradisional, temulawak digunakan sebagai bahan dalam pembuatan jamu, suplemen makanan, dan minuman herbal rumahan. Namun belakangan ini penggunaan temulawak semakin meluas. Temulawak digunakan juga sebagai bahan dalam pembuatan obat tradisional dan kosmetik [1]safety, and efficacy. In this study, thin layer chromatography (TLC.

Masyarakat yang menggunakan temulawak secara tradisional mempercayai bahwa temulawak mempunyai berbagai khasiat, di antaranya untuk membantu mengobati penyakit saluran pencernaan, gangguan hati, konstipasi, reumatik, wasir atau ambeien, dan peradangan pada kulit [2]. Berdasarkan hasil berbagai penelitian, temulawak memiliki aktivitas anti radang [3], anti kanker, perlindungan terhadap kerusakan hati [4], antibakteri [3-7], dan pencegahan penyakit degeneratif [10].

Produk alami dipersepsikan lebih aman digunakan daripada sintetis. Sebagian obat tradisional yang telah diteliti terbukti memiliki kompatibilitas yang lebih baik dengan sistem biologis tubuh dan efek samping yang lebih rendah. Entitas kimia baru yang berasal dari produk alami telah memainkan peran kunci dalam banyak program penemuan obat termasuk antikanker. Senyawa aktif dalam berbagai tanaman ini dianggap sebagai senyawa yang cocok untuk modifikasi lebih lanjut selama pengembangan obat. Penggunaan global obat tradisional yang cenderung terus meluas dan meningkat menunjukkan bahwa produk alami merupakan sumber penting dari terapi baru dan obat-obatan masa depan.

Sebelum membahas lebih mendalam mengenai khasiat temulawak berdasarkan aktivitas antikanker masing-masing senyawa yang terkandung di dalamnya pada bab berikutnya, bab ini akan mengulas secara umum karakteristik dan kandungan temulawak.

KARAKTERISTIK TANAMAN TEMULAWAK

Temulawak memiliki nama ilmiah *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. atau *Curcuma zerumbed majus* Rumph, termasuk dalam famili Zingiberaceae. Selain dikenal dengan nama temulawak di Indonesia, terdapat pula sebutan-sebutan lain seperti koneng gede, temu raya, temu besar, aci koneng, dan koneng tegel di Jawa, temolabak di Madura, tommo di Bali, tommon di Sulawesi Selatan, dan karbanga di Ternate. Temulawak juga telah digunakan di luar Asia Tenggara, dan disebut kiang huang di Cina, harida atau haldi di India-Pakistan, halud di Bangladesh, kurkum di jazirah Arab, zardcchobacch di Iran, menjal di India selatan, dan kunong-huyung di darata Indocina. Simplisia yang digunakan dari temulawak adalah bagian rhizoma atau rimpang temulawak [11].

Temulawak dapat dibudidayakan dan sering dijumpai tumbuh liar di tempat terbuka dengan cahaya matahari yang cukup, baik di dataran rendah maupun dataran tinggi. Ketinggian optimal untuk menanam temulawak ada pada 200 sampai dengan 600 mdpl [1].



Gambar 3.1. Tanaman temulawak [12]

Temulawak tumbuh bergerombol dengan batang semu pada rimpangnya. Batang semu berasal dari pelepah daun yang saling berdekatan membentuk batang. Tanaman temulawak dapat mencapai ketinggian 2 meter dengan 2-9 helai daun per tanaman. Daunnya berwarna hijau, bulat dan memanjang, dengan panjang 31-84 cm dan lebar 10-18 cm. Di sisi kanan dan kiri tulang daun terdapat pita merah-ungu memanjang. Bunganya keluar langsung dari rimpang dengan panjang 40-60 cm [1].



Gambar 3.2. Rimpang dan serbuk temulawak [13] [14]

Rimpang temulawak dibagi menjadi rimpang utama dan rimpang cabang. Rimpang induk berbentuk lonjong atau gelendong, berwarna kuning tua atau coklat kemerahan [1] Daging rimpangnya pun berwarna kuning atau kekuningan. Karena kemiripannya dengan spesies satu marganya, *Curcuma longa*, kadang temulawak disebut juga kunyit palsu. Rimpang temulawak berbau agak seperti balsam dan berasa pahit [14]

Rimpang temulawak yang bercabang keluar dari rimpang utama, ukurannya lebih kecil, tumbuh menyamping, bentuk bermacam-macam, dan warnanya lebih muda dari rimpang induknya. Akar di ujungnya membengkak membentuk umbi kecil. Rimpang temulawak adalah yang terbesar di antara semua genus *Curcuma*. Rimpang temulawak dapat dipanen jika tanaman di atas tanah sudah mulai mengering dan mati. Biasanya tanaman temulawak perlu mencapai umur 9-24 bulan agar rimpangnya bisa dipanen [1].

KANDUNGAN AKTIF TEMULAWAK

Sebagian besar aktivitas farmakologis potensial dari *C. xanthorrhiza* dipercaya berasal dari berbagai senyawa bioaktif dan fitokimia, termasuk xanthorrhizol (1.48%–1.63%), kurkuminoid seperti kurkumin dan demetoksikurkumin (1%–2%), felandren, camphor, tumerol, sineol, borneol, flavonoid, dan seskuiterpen [1] safety, and efficacy. In this study, thin layer chromatography (TLC.

Kandungan kurkumin dari ekstrak *C. xanthorrhiza* yang diperoleh dari berbagai wilayah berkisar antara 0.74%–1.23% [1] safety, and efficacy. In this study, thin layer chromatography (TLC. Kandungan kurkumin, monodemetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin pada *C. xanthorrhiza* memunculkan warna kuning atau kekuningan pada rimpang, serbuk, dan produk olahan temulawak lainnya [15].

Zat aktif khas pada temulawak, xanthorrhizol, didapati menekan perkembangan tumor dan ekspresi dekarboksilase ornitin dalam percobaan dengan menggunakan tikus [2].

Dua senyawa diarilheptanoid fenolik, 5-hidroksi-7-(4-hidroksifenil)-1-fenil-(1E)-1-heptena dan 7-(3,4-dihidroksifenil)-5-hidroksi-1-fenil-(1E)-1-heptena diisolasi dari rimpang *Curcuma xanthorrhiza* dan ditemukan bahwa kedua senyawa tersebut menunjukkan aksi hipolipidemik yang signifikan dengan penghambatan sekresi trigliserida hepatic [16].

Seskuiterpen yang dapat ditemukan dalam rimpang temulawak di antaranya dapat digolongkan menjadi furanodiena, germakron, furanodienon, 13-hidroksigermakron [17], furanoguaian, dan bisabolena [10]. Dua seskuiterpen terbaru yang ditemukan yaitu zedoardiol (termasuk seskuiterpen furanoguaian) dan 3,4-dihidroksibisabolena-1,10-diena (termasuk seskuiterpen bisabolena) [10].

Kandungan zat aktif dalam temulawak yang akan dibahas dalam bab berikutnya terutama adalah kandungan yang memiliki potensi aktivitas antikarsinogenesis, yaitu kurkumin, kurkuminoid, flavonoid, polifenol, dan santorizol.

PENUTUP

Kekayaan alam hayati Indonesia, termasuk temulawak, banyak menarik perhatian ilmuwan dari berbagai negara untuk menelitinya. Mereka membawa temulawak dari Indonesia untuk diteliti di negaranya masing-masing. Sangat disayangkan jika orang Indonesia sendiri tidak mengoptimalkan keuntungan geografisnya yang kaya keanekaragaman hayati.

REFERENSI

- [1] A. Rohman, T. Wijayanti, A. Windarsih, and S. Riyanto, “The Authentication of Java Turmeric (*Curcuma xanthorrhiza*) Using Thin Layer Chromatography and ¹H-NMR Based-Metabolite Fingerprinting Coupled with Multivariate Analysis,” *Molecules*, vol. 25, no. 17, 2020, doi: 10.3390/molecules25173928.
- [2] J. H. Park, K. K. Park, M. J. Kim, J. K. Hwang, S. K. Park, and W. Y. Chung, “Cancer Chemoprotective Effects of *Curcuma xanthorrhiza*,” *Phyther. Res.*, vol. 22, pp. 695–698, 2008, doi: 10.1002/ptr.
- [3] Y. Ozaki, “Antiinflammatory effect of *curcuma xanthorrhiza* roxb. and its active principles,” *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 38, no. 4, pp. 1045–1048, 1990, [Online]. Available: file:///C:/Users/HP/AppData/Local/Mendeley Ltd./Mendeley Desktop/Downloaded/Haque, E. Kikuchi, T. Kanemitsu, K. Tsuda - 1986 - NII-Electronic Library Service.pdf.
- [4] S. C. Lin, C. W. Teng, C. C. Lin, Y. H. Lin, and S. Supriyatna, “Protective and therapeutic effect of the Indonesian medicinal herb *Curcuma xanthorrhiza* on β -D-galactosamine-induced liver damage,” *Phyther. Res.*, vol. 10, no. 2, pp. 131–135, 1996, doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(199603)10:2<131::AID-PTR786>3.0.CO;2-0.
- [5] M. Y. Cho, S. M. Kang, E. S. Lee, and B. Il Kim, “Antimicrobial activity of *Curcuma xanthorrhiza* nanoemulsions on *Streptococcus mutans* biofilms,” *Biofouling*, vol. 36, no. 7, pp. 825–833, 2020, doi: 10.1080/08927014.2020.1823376.
- [6] H. P. A. Mary, G. K. Susheela, S. Jayasree, A. M. Nizzy, B. Rajagopal, and S. Jeeva, “Phytochemical characterization and antimicrobial activity of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb.,” *Asian*

- Pac. J. Trop. Biomed., vol. 2, no. 2 SUPPL., pp. S637–S640, 2012, doi: 10.1016/S2221-1691(12)60288-3.
- [7] Ngadino, Setiawan, Koerniasari, Ernawati, and S. A. Sudjarwo, “Evaluation of antimycobacterial activity of *Curcuma xanthorrhiza* ethanolic extract against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv in vitro,” *Vet. World*, vol. 11, no. 3, pp. 368–372, 2018, doi: 10.14202/vetworld.2018.368-372.
- [8] J. E. Kim, H. E. Kim, J. K. Hwang, H. J. Lee, H. K. Kwon, and B. Il Kim, “Antibacterial characteristics of *Curcuma xanthorrhiza* extract on *Streptococcus mutans* biofilm,” *J. Microbiol.*, vol. 46, no. 2, pp. 228–232, 2008, doi: 10.1007/s12275-007-0167-7.
- [9] H. Diastuti, Y. M. Syah, L. D. Juliawaty, and M. Singgih, “Antibacterial *curcuma xanthorrhiza* extract and fractions,” *J. Math. Fundam. Sci.*, vol. 46, no. 3, pp. 224–234, 2014, doi: 10.5614/j.math.fund.sci.2014.46.3.2.
- [10] C. M. Zhang, P. H. Fan, M. Li, and H. X. Lou, “Two new sesquiterpenoids from the rhizomes of *curcuma xanthorrhiza*,” *Helv. Chim. Acta*, vol. 97, no. 9, pp. 1295–1300, 2014, doi: 10.1002/hlca.201300440.
- [11] S. Dalimartha, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 2*. Jakarta: Trubus Agriwidya, 2000.
- [12] Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat, “Temulawak,” 2017. <https://balitro.litbang.pertanian.go.id/?p=1443>.
- [13] Wikimedia, “*Curcuma xanthorrhiza*.” <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c9/Temulawak.jpg/330px-Temulawak.jpg>.
- [14] S. F. Oon et al., “Xanthorrhizol: A review of its pharmacological activities and anticancer properties,” *Cancer Cell Int.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–15, 2015, doi: 10.1186/s12935-015-0255-4.

- [15] M. Lechtenberg, B. Quandt, and A. Nahrstedt, "Quantitative determination of curcuminoids in *Curcuma* rhizomes and rapid differentiation of *Curcuma domestica* Val. and *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. by capillary electrophoresis," *Phytochem. Anal.*, vol. 15, no. 3, pp. 152–158, 2004, doi: 10.1002/pca.759.
- [16] A. Suksamrarn, S. Eiamong, P. Piyachaturawat, and J. Charoenpiboonsin, "Phenolic diarylheptanoids from *Curcuma xanthorrhiza*," *Phytochemistry*, vol. 36, no. 6, pp. 1505–1508, 1994, doi: 10.1016/S0031-9422(00)89751-4.
- [17] J. H. Park et al., "Germacrane sesquiterpenes isolated from the rhizome of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. inhibit UVB-induced upregulation of MMP-1, -2, and -3 expression in human keratinocytes," *Arch. Pharm. Res.*, vol. 38, no. 10, pp. 1752–1760, 2015, doi: 10.1007/s12272-014-0525-z.

BAB 4

SENYAWA AKTIF DALAM TEMULAWAK

PENDAHULUAN

Kemoprevensi kanker didefinisikan sebagai pemberian agen untuk mencegah induksi, atau untuk menghambat atau menunda perkembangan kanker. Agen kemopreventif juga dapat menghambat atau membalikkan karsinogenesis pada tahap sebelum terjadi keganasan. Semua tahap karsinogenesis, yang disebut inisiasi, promosi dan progresi, dapat ditargetkan untuk intervensi kemopreventif. Kemoprevensi diakui sebagai pendekatan penting untuk mengendalikan keganasan dan penelitian terbaru berfokus pada pencarian agen kemopreventif yang diinginkan. Produk alami, terutama berasal dari berbagai tanaman, telah memainkan peran penting dalam menciptakan agen kemopreventif baru

Temulawak memiliki banyak senyawa aktif dengan berbagai khasiatnya, salah satunya sebagai agen kemopreventif. Namun dalam bab ini yang akan diulas hanya empat macam senyawa aktif yang terkandung dalam temulawak, yaitu kurkuminoid, flavonoid, polifenol, dan santorizol. Kurkuminoid, flavonoid, dan polifenol

merupakan kelompok senyawa yang memiliki kemiripan struktur kimia di dalam kelompoknya, sehingga masing-masing kelompok tersebut terdiri dari tidak hanya satu senyawa aktif saja. Santorizol adalah senyawa yang khas terdapat pada temulawak dan menjadi penanda identifikasi temulawak dari spesies-spesies lain dalam marga yang sama. Keempat macam senyawa aktif tersebut akan dibahas dari segi karakteristik kimiawi dan aktivitas antikankernya.

1. KURKUMINOID

Kurkuminoid terdiri dari kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin. Kurkuminoid terkandung dalam temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dan marga *Curcuma* yang lain. Telah banyak dilakukan usaha untuk meningkatkan aspek fisiokimia dan biologis kurkumin, masih ada beberapa masalah terkait bioavailabilitas, potensi, dan spesifitas terhadap jaringan yang ditargetkan. Pendekatan kimia medisinal untuk meningkatkan aktivitas farmakologisnya belum dapat meningkatkan potensi kurkumin secara signifikan. Turunan kurkumin juga tidak lebih poten daripada kurkumin itu sendiri. Karena rendahnya potensi kurkumin dan turunannya, diperlukan dosis yang lebih tinggi untuk memperoleh respon terapi. Peningkatan dosis ini juga meningkatkan peluang terjadinya efek samping sehingga mempengaruhi kepatuhan pasien dalam mengonsumsinya [1].

Sub-bab ini akan mengulas lebih dalam mengenai karakteristik kimiawi kurkuminoid serta aktivitas dan mekanisme kerjanya dalam menjalankan fungsi antikanker dalam jalur karsinogenesis.

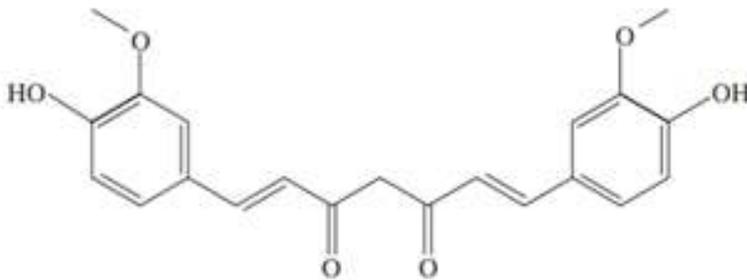
Karakteristik Kimiawi Kurkuminoid

Fraksi kurkuminoid mempunyai aroma yang khas, tidak toksik [2]. Kurkumin tidak mudah larut dalam air dan mudah larut dalam

pelarut organik seperti dimetil sulfoksida, etanol, metanol, atau aseton. Titik lebur kurkumin adalah 183°C. Kurkumin menunjukkan absorpsi spektrofotometrik maksimum pada 430 nm dalam methanol dan 415-420 nm dalam aseton. Larutan kurkumin 1% memiliki 1.650 unit absorbansi [3].

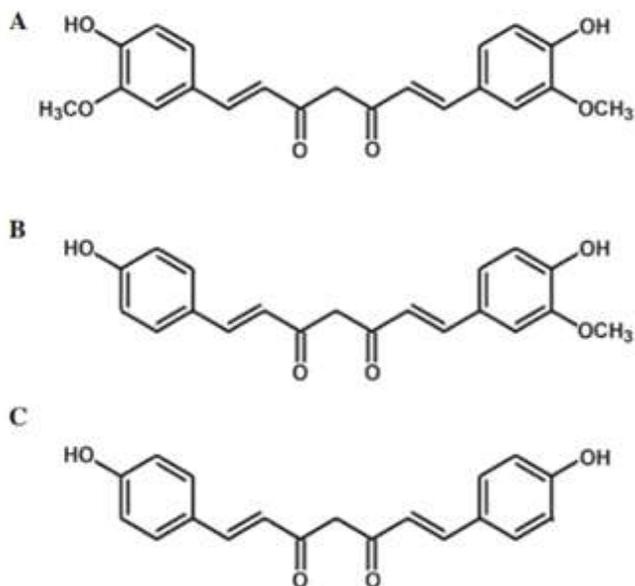
Kurkumin mempunyai banyak sinonim atau sebutan lain, yaitu: C.I. 75300; 1,6-Heptadiene-3,5-dione, 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-, (E,E)-; *tumeric yellow/kuning kunyit*; 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadiene-3,5-dione; C.I. *natural yellow 3*; *curouma*; *diferuloilmetana*; *gelbwurz*; *Haidr*; *Halad*; *haldar*; *Halud*; *indian saffron*; *kachs haldi*; *merita earth*; *safra d'inde*; *souchet*; *terra merita*; *yellow ginger/jahe kuning*; *yellow root/akar kuning*; YO-KIN; *Natural Yellow 3*; E-100 [4].

Struktur kimia kurkumin dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 4.1. Struktur Kimia Kurkumin [4]

Kurkuminoid terdiri dari dua fenol termetoksilasi yang terhubung melalui dua gugus α,β -karbonil yang tidak tersaturasi. Struktur kimia kurkuminoid dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 4.2. Struktur Kimia Kurkuminoid

(A=kurkumin, B=demetoksikurkumin, C=bisdemetoksikurkumin) [3]

Salah satu masalah dalam mengoptimalkan manfaat kurkumin adalah sulit mencapai keseimbangan antara efikasi dan kelarutan, salah satu harus dikorbankan untuk mencapai hasil optimal pada aspek yang diharapkan. Sebagian besar modifikasi struktur untuk meningkatkan efikasi kurkumin membuat molekul menjadi lebih hidrofobik dan mengurangi kelarutannya. Walaupun berbagai jenis sistem penghantaran obat telah digunakan untuk meningkatkan pengambilan kurkumin oleh sel dan perbaikan efikasinya, sebagian besar formulasi tersebut baru pada tataran konsep dan belum dievaluasi dalam uji klinis. Diperlukan pengembangan lebih lanjut untuk mengatasi masalah ini [1].

Aktivitas Antikanker Kurkuminoid

Kurkumin mengganggu keseimbangan potensi membran mitokondrial, sehingga terjadi penekanan protein Bcl-xl. Kurkumin juga bekerja pada jalur apoptotik ekstrinsik dengan menstimulasi ekspresi reseptor kematian sel dan memicu *tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis*. Suatu studi *in vitro* menunjukkan mekanisme lain yang dilalui kurkumin untuk mempengaruhi jalur apoptosis. Kurkumin menghambat faktor transkripsi intrasel, termasuk NF- κ B, protein pengaktivasi 1 (AP-1), siklooksigenase II (COX-2), nitrik oksida sintetase, matriks metaloproteinase-9 (MMP-9), dan STAT3 [1].

Penelitian yang lebih baru menemukan mekanisme bahwa kurkumin mengurangi pasokan glukosa dan produksi laktat (efek Warburg) dalam sel kanker dengan menghambat piruvat kinase M2 (PKM2). Penghambatan PKM2 dicapai dengan menekan factor1 α yang terinduksi rapamisin-hipoksia (TOR-HIF1 α). Beberapa penelitian menyelidiki kemampuan kurkumin dan turunannya untuk menekan beberapa jenis karsinoma dengan berinteraksi dengan target molekuler yang berbeda [1].

2. FLAVONOID

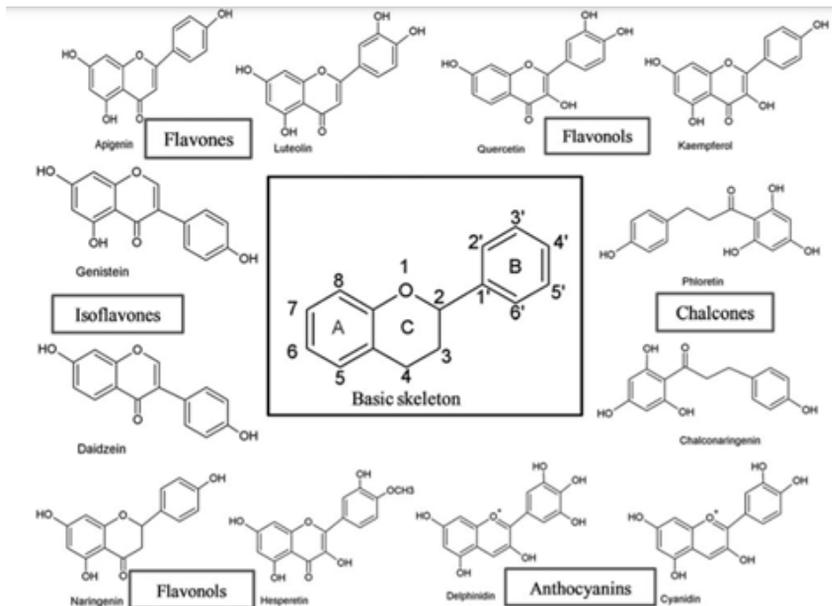
Flavonoid banyak ditemukan pada berbagai tanaman karena flavonoid termasuk pigmen yang paling umum terkandung. Flavonoid juga berperan sebagai regulator metabolik dan melindungi sel dari radiasi sinar ultraviolet. Flavonoid mempunyai fungsi dalam mekanisme pengenalan dan transduksi sinyal biokimia, mirip dengan regulator pertumbuhan. Flavonoid diturunkan dari asam sikimik melalui jalur fenil propanoid. Senyawa yang terkait dengan flavonoid dihasilkan melalui jejaring reaksi yang kompleks. Isoflavon, auron, flavanon, dan flavanonol diproduksi dari kalkon. Leukoantosianidin,

flavon, dan flavool diproduksi dari flavanonol. Antosianidin diproduksi dari leukoantosianidin.

Flavonoid bersifat sitotoksik terhadap sel kanker. Selain dalam jintan hitam (*Nigella sativa* L.), flavonoid dengan aktivitas antikanker juga terkandung dalam berbagai tanaman seperti sayur-sayuran, buah-buahan, bawang bombai, teh, dan coklat [5]. Dalam sub-bab ini akan dibahas lebih lanjut mengenai karakteristik kimiawi flavonoid serta aktivitas dan mekanisme kerja antikarsinogenesisnya.

Karakteristik Kimiawi Flavonoid

Flavonoid adalah turunan fenolik yang berwarna yang banyak ditemukan. Senyawa yang terkait flavonoid di antaranya flavon, flavonol, santon, flavanon, kalkon, auron, antosianin, dan katekin. Flavonoid merupakan rangkaian senyawa karbon C₆-C₃-C₆, terdiri dari dua gugus C₆ (cincin benzena tersubstitusi) yang dihubungkan oleh rantai alifatik tiga karbon [4].



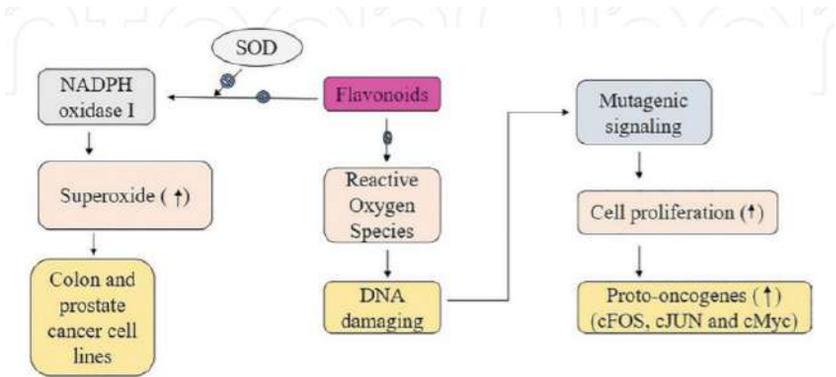
Gambar 4.3. Struktur Dasar Flavonoid dan Senyawa Terkait Menurut Kelasnya [5]

Sebagian besar flavonoid memiliki cincin piran yang menghubungkan rantai tiga karbon dengan salah satu cincin benzena. Pembeda kelas flavonoid adalah tambahan cincin oksigen-heterosiklik dan gugus hidroksi yang tersebar dengan pola yang berbeda-beda. Flavonoid umumnya muncul sebagai glikosida dan larut dalam air, atau paling tidak cukup polar untuk dapat diekstraksi dengan metanol, etanol, atau aseton walau tidak sepolar karbohidrat [4].

Aktivitas Antikanker Flavonoid

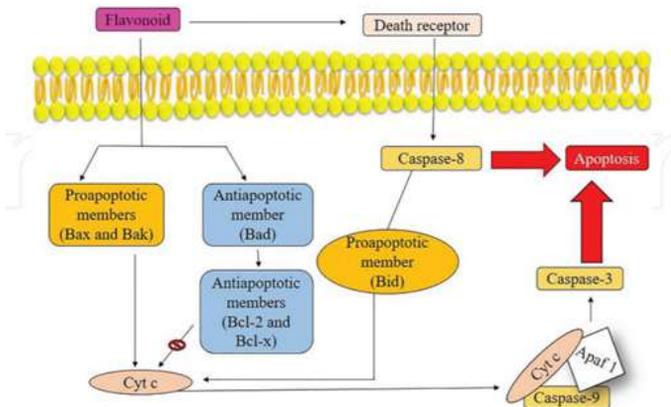
Flavonoid ditemukan memiliki aktivitas anti sitotoksik jika diberikan pada dosis tinggi [6]. Flavonoid terbukti efektif sebagai agen kemopreventif. Fungsi kemopreventif dari flavonoid meliputi aktivitas estrogenik-antiestrogenik, antiproliferasi atau apoptosis, pencegahan oksidasi, induksi penghentian siklus sel, regulasi sistem daya tahan tubuh, induksi enzim detoksifikasi, aktivitas antiradang, dan perubahan pada sinyal sel [7]. Berikutnya akan dijabarkan lebih lanjut mengenai aktivitas antikarsinogenesis flavonoid melalui mekanisme pencegahan oksidasi dan jalur apoptosis.

Enzim NADPH oksidase I (NOX 1) menghasilkan superoksida yang dioverekspresikan dalam sel kanker kolon dan prostat. Superoksida adalah salah satu spesies oksigen reaktif/*reactive oxygen species* (ROS). Superoksida dismutase (SOD) adalah salah satu antioksidan yang dapat menghambat enzim pro-oksidan. Secara umum, flavonoid memiliki kemampuan mencegah perusakan DNA, sinyal mutagenik, proliferasi sel, dan proto-oncogenes (cFOS, cJUN, and cMyc) [7].



Gambar 4.4. Penghambatan Enzim Pro-oksidan [7]

Flavonoid masuk melalui membrane luar. Bad, Bax, dan Bak adalah regulator proapoptotik. Bcl-2 and Bcl-x adalah protein regulator apoptosis. Regulator proapoptotik dan protein regulator apoptosis melepaskan sitokrom c dalam mitokondria. Apaf1, dATP, dan prokaspase-9 terikat pada sitokrom c untuk membentuk apoptosom. Kaspase diaktivasi karena adanya celah procaspase-9. Pada saat yang sama, reseptor kematian sel dapat saling terhubung dengan prokaspase-8 untuk membentuk wujud aktifnya. Ikatan tersebut dapat mengontrol kematian sel dan dapat pula melepaskan sitokrom c sehingga apoptosis dapat berlangsung [7].



Gambar 4.5. Flavonoid pada Jalur Apoptosis

3. POLIFENOL

Banyak literatur menunjukkan bahwa diet kaya buah-buahan dan sayuran, sebagian besar karena kontribusi polifenol alami, dapat mengurangi kejadian kanker tertentu. Resveratrol, epigallocatekin galat dan kurkumin adalah beberapa polifenol yang paling banyak dipelajari. Mayoritas efek yang dikaitkan dengan senyawa-senyawa ini terkait dengan sifat antioksidan dan antiinflamasinya. Berbagai mekanisme yang terlibat termasuk modulasi peristiwa molekuler dan jalur pensinyalan yang terkait dengan kelangsungan hidup sel, proliferasi, diferensiasi, migrasi, angiogenesis, aktivitas hormonal, enzim detoksifikasi, dan respons imun. Terlepas dari perannya yang menjanjikan dalam pencegahan dan pengobatan kanker, polifenol sering memiliki bioavailabilitas yang buruk bila diberikan sebagai prinsip aktif murni, yang merupakan batas penting untuk penggunaannya [8]among women, it is considered the most commonly diagnosed type of cancer, constituting approximately 25% of all diagnosed tumors (7).

Bioavailabilitas dan dengan demikian kemanjuran senyawa ini dapat ditingkatkan dengan pemberiannya dalam kombinasi dengan fitokimia lainnya, dengan obat antikanker atau dalam sistem pengiriman berbasis nanoteknologi polifenol. Kemungkinan menggabungkan obat konvensional dengan polifenol menawarkan keuntungan yang sangat berharga, seperti pembangunan terapi antikanker yang lebih efisien dengan efek samping yang lebih sedikit pada kesehatan pasien. Tinjauan ini berfokus pada pengetahuan terkini mengenai interaksi antara polifenol alami dan perkembangan kanker untuk mendapatkan pemahaman yang lebih jelas tentang mekanisme potensial di mana makanan individu dan komponen

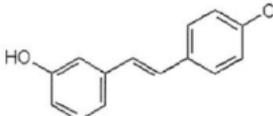
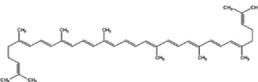
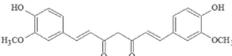
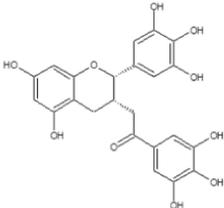
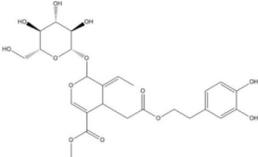
makanan dapat dieksploitasi untuk mengurangi risiko kanker [8] among women, it is considered the most commonly diagnosed type of cancer, constituting approximately 25% of all diagnosed tumors (7.

Kurkumin dan kurkuminoid telah dibahas pada sub-bab sebelumnya sehingga sub-bab ini akan mengulas lebih lanjut mengenai polifenol lainnya.

Karakteristik Kimiawi Polifenol

Polifenol terutama diklasifikasikan menjadi flavonoid dan non-flavonoid. Polifenol adalah senyawa alami yang semuanya berasal dari fenilalanin dan mengandung cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksil. Mereka termasuk kelas besar antioksidan seperti flavonoid, asam fenolik dan turunannya, lignan dan stilbenes. Asam fenolik utama termasuk asam hidroksibenzoat (misalnya asam galat, p-hidroksibenzoat, vanilat, dan asam siringat) dan asam hidroksi-sinamat (misalnya asam ferulik, kafeik, p-kumarik, klorogenik, dan sinapik). Namun, karena kesamaan strukturalnya, banyak polifenol lain yang dianggap analog dengan asam fenolik, seperti capsaicin, asam rosmarinik, gingerol, dan gosipol. Teh merupakan sumber asam galat yang penting, sedangkan sumber asam hidroksi sinamat terkaya adalah kopi, selada, wortel, beri, ubi jalar, plum, persik, apel, tomat, dan anggur [8]among women, it is considered the most commonly diagnosed type of cancer, constituting approximately 25% of all diagnosed tumors (7. Perihal flavonoid telah dibahas pada sub-bab sebelumnya sehingga tidak diterangkan lebih jauh dalam sub-bab ini.

Tabel 4.1. Struktur kimia dan sumber alami polifenol yang banyak dikenal [8]among women, it is considered the most commonly diagnosed type of cancer, constituting approximately 25% of all diagnosed tumors (7

Polifenol	Struktur Kimia	Sumber Alami
Resveratrol		Anggur merah, buah beri
Likopen		Tomat, stroberi, ceri, delima, jeruk merah, semangka, pepaya
Kurkumin		Temulawak, kunyit
Epigallocatekin galat		Teh putih, hijau, dan hitam, apel, buah beri, kacang-kacangan, alpukat, bawang bombai
Oleuropein		Buah zaitun, minyak zaitun

Aktivitas Antikanker Polifenol

Penelitian pada polifenol terutama difokuskan pada sifat antioksidannya. Selain kemampuan antioksidannya untuk mencegah kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif, polifenol mengerahkan beberapa efek biologisnya melalui modifikasi kromatin dan modifikasi epigenetik lainnya. Efek menguntungkan dari polifenol dalam pengobatan kanker dapat dikaitkan dengan

kemampuannya untuk memodulasi, secara reversibel, mekanisme epigenetik yang terlibat dalam tumorigenesis yang mengarah pada aktivasi atau pembungkaman ekspresi gen. Banyak polifenol dilaporkan mengatur ekspresi faktor inti kappaB dan modifikasi kromatin melalui aktivasi atau penghambatan enzim terkait epigenetik seperti HDAC (histon asetiltransferase) [9].

Sifat antioksidan resveratrol dikaitkan dengan struktur stilben polifenolnya. Resveratrol dan analognya telah diklasifikasikan sebagai fitoestrogen yang mampu mengikat reseptor estrogen, dan hasil penelitian pada sub tipe reseptor estrogen positif sangat merekomendasikan penggunaannya dalam terapi hormon antikanker. Faktanya, sebagian besar ilmuwan setuju tentang kemampuan resveratrol untuk memodulasi ekspresi ER α dan p53 di reseptor estrogen positif kanker payudara. Ini menghambat ekspresi gen terkait siklus sel utama, melalui penghambatan transkripsi mRNA ER α . Baru-baru ini, situs reseptor membran untuk resveratrol pada integrin telah terungkap pada sub tipe BC ER-positif dan ER-negatif: Setelah pengikatan RES dengan reseptor ini, induksi apoptosis yang bergantung p53 terjadi [8]among women, it is considered the most commonly diagnosed type of cancer, constituting approximately 25% of all diagnosed tumors (7).

Likopen memiliki kecenderungan ke arah efek yang menguntungkan pada kejadian kanker prostat. Secara khusus, beberapa polifenol (likopen, epigalokatekin galat, dan kurkumin) bertindak melalui penurunan regulasi jalur transduksi sinyal yang berbeda [8]among women, it is considered the most commonly diagnosed type of cancer, constituting approximately 25% of all diagnosed tumors (7).

Epigalokatekin galat dapat dimetilasi melalui katekol O-metiltransferase dan dapat memberikan efek penghambatan pada

DNA metiltransferase (DNMT). Penghambatan DNMT mencegah hipermetilasi untai DNA yang baru terbentuk, yang mengarah ke proses pembalikan gen yang dibungkam. Epigalokatekin galat juga dapat menekan aksi DNMT dengan mengaktifkan gen yang dibungkam oleh sel tumor dengan metilasi [8]among women, it is considered the most commonly diagnosed type of cancer, constituting approximately 25% of all diagnosed tumors (7).

Epigalokatekin galat dan oleuropein direkomendasikan sebagai suplemen potensial terhadap terapi kanker payudara. Epigalokatekin galat memblokir perkembangan siklus sel pada fase G2/M di MCF-7. Epigalokatekin galat juga menginduksi apoptosis dengan menghambat ekspresi miR-25 dan meningkatkan ekspresi PARP dan pro-kaspase. Oleuropein juga menunjukkan potensi efek apoptosis dan anti-invasif pada sel MCF-7. Faktanya, oleuropein mengurangi invasi dan viabilitas sel neoplastik dan pada saat yang sama menginduksi apoptosis pada sel kanker MCF-7 khususnya, oleuropein bekerja pada pengendalian kanker melalui mekanisme epigenetik, seperti penghambatan histon deasetilase (HDAC) [8]among women, it is considered the most commonly diagnosed type of cancer, constituting approximately 25% of all diagnosed tumors (7).

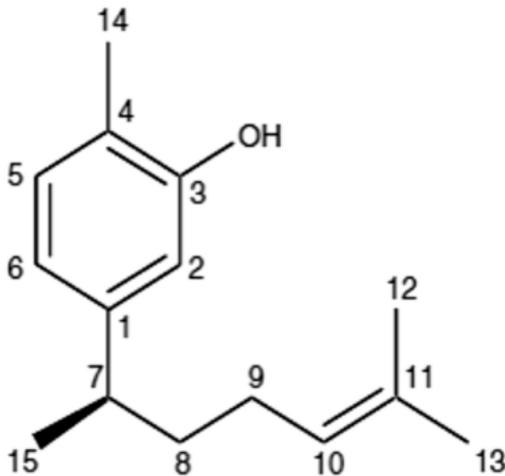
4. SANTORIZOL

Santorizol adalah senyawa seskuiterpenoid tipe bisabolan yang diekstrak dari *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. Santorizol telah terbukti memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antikanker, antimikroba, anti-inflamasi, antioksidan, antihiperglikemik, antihipertensi, antiplatelet, nefroprotektif, hepatoprotektif, estrogenik dan efek anti-estrogenik. Karena banyak obat sintetik memiliki efek samping toksik dan tidak mampu mendukung peningkatan prevalensi penyakit, ada

minat yang signifikan untuk mengembangkan produk alami sebagai terapi baru. Santorizol merupakan senyawa bioaktif alami yang sangat potensial yang dapat memenuhi kebutuhan penemuan obat baru saat ini [10] Sub-bab ini akan membahas lebih lanjut karakteristik kimiawi santorizol dan aktivitas antikankernya.

Karakteristik Kimiawi Santorizol

Santorizol memiliki rumus molekul $C_{15}H_{15}O_{22}$. Santorizol juga disebut sebagai senyawa 30199-26-9, (R)-5-(1,5-Dimetil-4-heksenil)-o-kresol, dan 2-methyl-5-[(2r)-6-metilhept-5-en-2-yl]fenol [10].



Gambar 4.6. Struktur kimia santorizol

Aktivitas Antikanker Santorizol

Santorizol telah diketahui memiliki aktivitas estrogenik dalam sel MCF-7 reseptor estrogen (ER)-positif selama keadaan turunnya hormon estrogen. Pemberian santorizol meningkatkan ekspresi

gen target ER, faktor trefoil 1 (pS2) dan mempromosikan interaksi elemen respons ER-estrogen (ERE) dalam sel MCF-7. Karena santorizol telah terbukti memiliki aktivitas estrogenik pada tingkat estrogen yang dapat diabaikan, santorizol dapat dieksplorasi lebih lanjut dalam pengobatan gejala menopause yang diinduksi defisiensi estrogen, penyakit kardiovaskular dan osteoporosis [10]

Sebaliknya, santorizol terungkap sebagai estrogen parsial antagonis dalam sel kanker payudara T47D. Dalam simulasi *docking* molekuler, interaksi pengikatan antara santorizol dan reseptor estrogen manusia- α (hER α) menunjukkan bahwa santorizol mungkin dapat bersaing dengan estradiol. Baik santorizol dan estradiol menunjukkan energi bebas pengikatan yang hampir sama. Juga, interaksi hidrofobik kuat yang ditemukan antara santorizol dan hER α mungkin karena adanya gugus hidroksil (1-OH) dan rantai alkil, yang mengarah ke potensinya sebagai antagonis parsial hER α . Postulasi tersebut dikonfirmasi oleh pemodelan farmakofor, yang mengidentifikasi bahwa 1-OH dan rantai alkil adalah dua fitur kimia penting dari santorizol sebagai antagonis parsial hER α untuk sangat menghambat sel T47D. Interaksi molekuler dengan hER α ini juga melibatkan cincin aromatik santorizol [10]

PENUTUP

Senyawa aktif dalam temulawak, khususnya yang dibahas dalam bab ini, telah menunjukkan aktivitas antikarsinogenesisnya dalam berbagai jenis sel kanker. Keempat macam senyawa ini memiliki aktivitas sitotoksik dan antikarsinogenesis melalui berbagai mekanisme. Penelitian lebih lanjut di masa depan diperlukan untuk semakin memperjelas potensinya. Diperlukan pula pengembangan untuk mengatasi masalah formulasi untuk meningkatkan efikasi dan spesifitas terhadap jaringan yang dituju agar senyawa-senyawa

tersebut dapat digunakan dengan lebih aman dan mengurangi efek sampingnya.

REFERENSI

- [1] M. A. Tomeh, R. Hadianamrei, and X. Zhao, “A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 5. 2019, doi: 10.3390/ijms20051033.
- [2] S. Dalimartha, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 2*. Jakarta: Trubus Agriwidya, 2000.
- [3] D. Perrone et al., “Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin (Review),” *Exp. Ther. Med.*, vol. 10, no. 5, pp. 1615–1623, 2015, doi: 10.3892/etm.2015.2749.
- [4] S. E. Kintzios and M. G. Barberaki., *Plants That Fight Cancer*. CRC Press, 2004.
- [5] A. N. Panche, A. D. Diwan, and S. R. Chandra, “Flavonoids: An overview,” *J. Nutr. Sci.*, vol. 5, 2016, doi: 10.1017/jns.2016.41.
- [6] K. Sak, “Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types,” *Pharmacogn. Rev.*, vol. 8, no. 16, pp. 122–146, 2014, doi: 10.4103/0973-7847.134247.
- [7] N. Ivanova, V. Gugleva, M. Dobрева, I. Pehlivanov, S. Stefanov, and V. Andonova, “Flavonoids - From Biosynthesis to Human Health,” *Intech*, vol. i, no. tourism, p. 13, 2016.
- [8] G. Briguglio, C. Costa, M. Pollicino, F. Giambò, S. Catania, and C. Fenga, “Polyphenols in cancer prevention: New insights (Review),” *Int. J. Funct. Nutr.*, vol. 1, no. 2, pp. 1–11, 2020, doi: 10.3892/ijfn.2020.9.

- [9] A. M. Mileo and S. Miccadei, “Polyphenols as Modulator of Oxidative Stress in Cancer Disease: New Therapeutic Strategies,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/6475624.
- [10] S. F. Oon et al., “Xanthorrhizol: A review of its pharmacological activities and anticancer properties,” *Cancer Cell Int.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–15, 2015, doi: 10.1186/s12935-015-0255-4.

BAB 5

JINTAN HITAM

PENDAHULUAN

Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) adalah tanaman semusim dari famili Ranunculaceae, merupakan tanaman obat asli dari daerah Asia Barat [1]. Jintan hitam digunakan sebagai bahan dalam pembuatan obat tradisional dalam bentuk ekstrak biji jintan hitam dan minyak biji jintan hitam. Jintan hitam juga digunakan sebagai bahan baku dalam industri farmasi dan kosmetik. Jintan hitam digunakan secara luas untuk banyak macam indikasi dalam pengobatan tradisional di negara-negara asalnya.

Penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* studies menunjukkan bahwa ekstrak dan minyak biji jintan hitam mempunyai aktivitas antibakteri, antifungi, antihistamin, antihipertensi, anti radang, antinosiseptif, antioksidatik, antiparasit, antivirus, diuretic, hematologis, hepatoprotektif, hipoglikemik, imunopotensiasi, penyembuhan luka, dan stimulant system pernafasan. Setidaknya ada 38 uji klinis yang menyelidiki khasiat *Nigella sativa* untuk berbagai kondisi [2].

Sebelum membahas lebih mendalam mengenai khasiat jintan hitam berdasarkan masing-masing senyawa yang terkandung di

dalamnya, bab ini akan mengulas secara umum karakteristik dan kandungan jintan hitam.

KARAKTERISTIK TANAMAN JINTAN HITAM

Jintan hitam memiliki nama ilmiah *Nigella sativa L* dan disebut juga *Nigella cretica* Mill., *Nigella indica* Roxb., dan *Nigella truncata* Viv. Tanaman ini termasuk famili Ranunculaceae. Walaupun bukan tanaman asli Indonesia, biji jintan hitam, atau disebut jinten hitam dalam bahasa Jawa, digunakan secara luas dengan diimpor dari negara-negara yang banyak membudidayakannya. Sebutannya dalam bahasa lain yaitu *black seed* atau *black cumin* dalam bahasa Inggris, *siyah daneh* dalam bahasa Persia, *kalonji* dalam bahasa Urdu, dan *habbat-ul-barakah* atau *habbatul-sauda* dalam bahasa Arab. Simplisia yang digunakan dari tanaman ini adalah biji jintan hitam [2].

Nigella sativa merupakan tanaman yang paling dikenal dalam marga *Nigella*, dapat tumbuh mencapai tinggi 20-90 cm dengan daun yang halus seperti benang. Spesies ini memiliki bunga biru pucat atau ungu pucat yang mekar pada musim semi dan menghasilkan buah atau kapsul biji yang mengandung banyak biji jintan hitam [2].



Gambar 9.1. Tanaman jintan hitam [2] [3]

Genus *Nigella* berasal dari Mediterania timur, Afrika Utara, dan Asia Barat Daya. *Nigella sativa* tumbuh liar di Afrika Utara, Turki, Syria, Iraq, dan Iran. Selain itu tanaman ini juga dibudidayakan di Afrika Utara (Mesir, Tunisia, Sudan), Afrika Timur (Ethiopia), Asia Barat (Iraq, Israel, Jordan, Lebanon, Syria, Turki, Yaman), dan Asia Selatan (India, Iran, Pakistan) [2]. Habitat asli jintan hitam di tempat asalnya beriklim subtropis. Jintan hitam ditanam pada ketinggian 530-1.725 mdpl, suhu rata-rata 6,9-17,4 °C, kelembapan 45,4-61,7%, curah hujan 140-462,5 mm/tahun, dengan kemasaman tanah 7,7-8,1 [1].



Gambar 9.2. Biji jintan hitam [2]

Sebagian besar produksi jintan hitam di dunia berasal dari Mesir, Turki, dan India [2]. Perbedaan kondisi lokasi penanaman dapat mempengaruhi kandungan kimiawi dari jintan hitam [4].



Gambar 9.3. Minyak dan biji jintan hitam [5]

KANDUNGAN AKTIF JINTAN HITAM

Kandungan utama biji jintan hitam adalah asam lemak (30-35%), terutama glisero ester dari asam linoleat, oleat, dan palmitat, dan senyawa alifatik hidrokarbon asam arakidonat (0.01-0.4%), γ -asam linoleat (0.1-1%), dan tokoferol (sekitar 170 mg/kg). Biji jintan hitam juga mengandung minyak atsiri (0.4-2.5%), yang terdiri dari monoterpena seperti p-simena, timokuinon, α -pinena, dan karvakrol [2].

Salah satu komponen minyak atsiri dalam jintan hitam adalah nigellone yang diperkirakan adalah polimer dari timokuinon dan nigellin sebagai alkaloid. Terdapat pula jejak alkaloid isokuinolin (nigelisin dan nigelimin-N-oxide), alkaloid jenis indazol (nigelidin-4-O-sulfit), dan alkaloid diterpena jenis dolabelana (nigelamin A1 to A5, B1, B2, dan C) [2].

Ditemukan pula kandungan saponin yang terasetilasi alami dalam biji jintan hitam [6]. Selain itu, terdapat pula kandungan protein yang terdeteksi, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi apa saja protein yang terkandung di dalamnya [7]

Biji jintan hitam yang mengandung timokuinon dan ditimokuinon ditemukan bersifat sitotoksik secara *in vitro* terhadap sel tumor MDR manusia. Kandungan asam lemaknya sitotoksik terhadap sel karsinoma ascites Ehrlich(EAC), ascites limfonia Dalton (DLA) dan Sarkoma-180 (S-180) [8].

Kandungan zat aktif dalam jintan hitam yang akan dibahas lebih lanjut dalam bab berikutnya terutama adalah kandungan yang memiliki potensi aktivitas antikarsinogenesis, yaitu timokuinon, alfa hederin, melatonin, dan asam lemak tak jenuh.

PENUTUP

Tanaman jintan hitam memiliki potensi untuk dikembangkan di Indonesia, baik dari segi budi daya maupun penggunaannya dalam pengobatan. Peluang pasar dalam maupun luar negeri cukup besar. Selama ini Indonesia bergantung pada impor untuk memenuhi kebutuhan industri obat tradisional biji dan minyak jintan hitam. Jintan hitam sebaiknya dibudidayakan di daerah dengan iklim dan cuaca yang mirip dengan kondisi di habitat asalnya yang kering dan dingin untuk mengoptimalkan kadar kandungan zat aktif bermanfaat yang diharapkan.

REFERENSI

- [1] R. Suryadi, “Perubahan Karakter Fisiologi dan Senyawa Sekunder Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) di Indonesia,” vol. 33, no. 65, pp. 1–20, 2010, [Online]. Available: <https://balitro.litbang.pertanian.go.id/wp-content/uploads/2013/06/Warta-Vol.-33-No-65-Tahun-2016.pdf>.
- [2] J. Brinckmann and G. Engels, “*Nigella*,” *J. Am. Bot. Counc.*, no. 114, pp. 8–16, 2017, [Online]. Available: <http://herbalgram.org/resources/herbalgram/issues/114/table-of-contents/hg114-herbprofile/>.
- [3] A. Holz, “*Nigella sativa*, photographed in the Vienna Botanical Garden, Rennweg 14, 1030 Wien, Austria.” English Wikipedia, 2010, [Online]. Available: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=File:Nsativa001Wien.jpg>.
- [4] C. E. Duru, I. A. Duru, and A. E. Adegboyega, “In silico identification of compounds from *Nigella sativa* seed oil as potential inhibitors of SARS-CoV-2 targets,” *Bull. Natl. Res. Cent.*, vol. 45, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s42269-021-00517-x.

- [5] R. Nall, “The Health and Beauty Benefits of Black Seed Oil,” Healthline, 2019. <https://www.healthline.com/health/food-nutrition/black-seed-oil-benefits> (accessed Oct. 21, 2021).
- [6] B. K. Mehta, P. Mehta, and M. Gupta, “A new naturally acetylated triterpene saponin from *Nigella sativa*,” *Carbohydr. Res.*, vol. 344, no. 1, pp. 149–151, 2009, doi: 10.1016/j.carres.2008.10.004.
- [7] B. Çakir and İ. Gülseren, “Identification of Novel Proteins from Black Cumin Seed Meals Based on 2D Gel Electrophoresis and MALDI-TOF/TOF-MS Analysis,” *Plant Foods Hum. Nutr.*, vol. 74, no. 3, pp. 414–420, 2019, doi: 10.1007/s11130-019-00751-9.
- [8] S. E. Kintzios and M. G. Barberaki., *Plants That Fight Cancer*. CRC Press, 2004.

BAB 6

SENYAWA AKTIF DALAM JINTAN HITAM

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia yang disebabkan oleh pengaruh mutagen fisikokimia lingkungan dan agen karsinogen. Identifikasi obat sitotoksik baru dengan efek samping yang rendah pada sistem kekebalan menjadi perhatian khusus dalam penelitian di bidang farmakologi.

Minyak atau ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) sangat menarik karena dapat digunakan untuk produksi formulasi yang mengandung senyawa-senyawa fitokimia dengan efek peningkatan kondisi kesehatan yang signifikan. Minyak atsiri jintan hitam merupakan sumber senyawa bioaktif yang berharga. Tingginya kadar senyawa bioaktif tersebut sangat penting dalam penggunaannya sebagai suplemen makanan. Penelitian lebih lanjut masih perlu dilakukan untuk menemukan kemungkinan aktivitas baru dari agen fitoterapi serbaguna ini. Diperlukan pula tindak lanjut berupa uji klinis untuk membuktikan efisiensi terapeutiknya, termasuk aktivitasnya sebagai agen antikanker [1]. Penelitian dengan menggunakan isolat masing-masing senyawa aktifnya juga penting untuk dikembangkan,

agar kita dapat lebih memahami senyawa apa saja yang berperan dalam aktivitas farmakologisnya.

Terdapat empat macam senyawa aktif yang terkandung dalam biji jintan hitam yang akan dibahas dalam bab ini, yaitu timokuinon, alfa hederin, melatonin, dan asam lemak.

1. TIMOKUINON

Timokuinon (2-metil-5-isopropil-1,4-benzokuinon) adalah senyawa fitokimia yang ditemukan dalam jintan hitam (*Nigella sativa*) dengan sejarah panjang penggunaan obat. Timokuinon diidentifikasi dan dihitung dalam minyak biji jintan hitam bersama senyawa lain yaitu ditimokuinon, timohidrokuinon, dan timol [2].

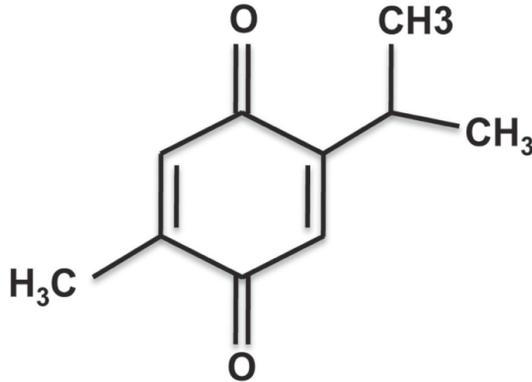
Beberapa aktivitas yang telah ditemukan dimiliki oleh timokuinon antara lain memiliki peran sebagai agen antiradang, antioksidan, adjuvant, agen antineoplastik, agen kardioprotektif, antidepresan dan metabolit tanaman [3]. Para ilmuwan tertarik pada aktivitas antikanker timokuinon. Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi peran antikanker atau kemopreventif dan mekanisme kerja timokuinon pada berbagai lini sel kanker dan model hewan dari berbagai jenis kanker [2].

Karakteristik kimiawi dan aktivitas antikanker timokuinon akan dibahas lebih lanjut dalam sub-bab ini.

Karakteristik Kimiawi Timokuinon

Timokuinon merupakan anggota golongan 1,4-benzokuinon yaitu 1,4-benzokuinon dimana hidrogen pada posisi 2 dan 5 masing-masing digantikan oleh gugus metil dan isopropil. Timokuinon adalah senyawa alami yang diisolasi dari *Nigella sativa* yang menunjukkan aktivitas kemoterapi yang menjanjikan [3].

Timokuinon disebut juga 490-91-5, p-simen-2,5-dion, 2-isopropil-5-metil-1,4-benzokuinon. Timokuinon memiliki rumus molekul $C_{10}H_{12}O_2$ dengan struktur kimia sebagai berikut:



Gambar 6.1. Struktur kimia timokuinon [3]

Aktivitas Antikanker Timokuinon

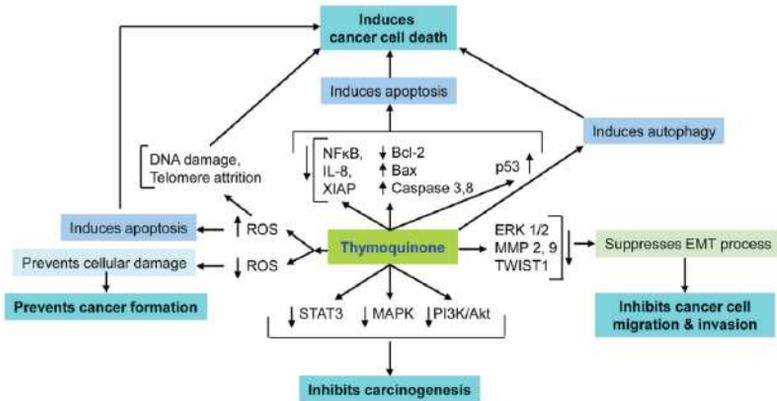
Timokuinon menginduksi penghambatan proteasom selektif, yang dapat berperan dalam induksi apoptosis pada sel kanker. Studi lebih lanjut mengungkapkan bahwa timokuinon menurunkan regulasi ekspresi glikoprotein mucin 4 (MUC4) melalui jalur proteasomal dan menginduksi apoptosis pada sel kanker pankreas dengan mengaktifkan c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK) dan p38 protein kinase yang diaktivasi mitogen (jalur MAPK). Biasanya, MUC4 diekspresikan secara menyimpang pada kanker pankreas, dan berkontribusi pada regulasi diferensiasi seluler, proliferasi, metastasis, dan kemoresistensi [2].

Timokuinon juga bekerja melalui interferensi struktur DNA. Timokuinon menargetkan tembaga seluler, yang hadir dalam kromatin dan terkait erat dengan guanin basa DNA, dan

menyebabkan kerusakan oksidatif pada DNA dan akibatnya kematian sel kanker. Timokuinon mungkin dapat bertindak sebagai penstabil DNA G-kuadrupleks dan selanjutnya berkontribusi pada penghambatan enzim telomerase dan proliferasi kanker. Timokuinon dapat menginduksi kerusakan DNA dan gesekan telomer dengan menghambat telomerase dan kematian sel pada sel glioblastoma dengan efek minimal pada sel normal. Timokuinon juga dapat mempengaruhi sintesis DNA dalam sel kanker. Dalam penelitian sebelumnya, timokuinon ditemukan menghambat sintesis DNA, proliferasi, dan viabilitas sel kanker, seperti LNCaP, C4-B, DU145, dan PC-3, tetapi tidak pada sel epitel prostat BPH-1 non-kanker [2].

Sejumlah jalur sinyal karsinogenik atau molekul sinyal telah dilaporkan sebagai target timokuinon. Penghambatan reseptor androgen dan regulator proliferasi E2F-1 diindikasikan sebagai mekanisme di balik aksi timokuinon pada kanker prostat. Timokuinon dan turunan sintetikanya poloxin ditemukan menghambat serin/treonin kinase Polo-like kinase 1 (Plk1) (biasanya diekspresikan secara berlebihan pada banyak jenis kanker) dengan mengganggu lokalisasi intraselulernya. Target penting lainnya dari timokuinon adalah transduser sinyal dan aktivator jalur transkripsi 3 (STAT3) [2].

Selain mengontrol proliferasi sel kanker, timokuinon juga mengurangi metastasis kanker. Dalam sel glioblastoma U-87 dan CCF-STTG1 manusia, pengobatan timokuinon ditemukan mempengaruhi penurunan drastis Focal Adhesion Kinase (FAK), terkait dengan pengurangan fosforilasi ERK dan sekresi matriks metaloproteinase (MMP-2 dan MMP-9), akibatnya menghambat migrasi sel dan invasi. Peran imunoterapi dan anti-metastasis timokuinon dalam mengendalikan dan mencegah melanoma metastatik terjadi di mana inflamasi NLRP3 ditemukan menjadi target timokuinon [2]



Gambar 6.2. Mekanisme kerja timokuinon dalam aktivitasnya sebagai antikanker [2]

2. ALFA HEDERIN

Produk tumbuhan alami menempati posisi yang sangat penting di bidang kemoterapi kanker. Banyak saponin triterpenoid telah terbukti sebagai agen potensial untuk kemoprevensi dan terapi kanker payudara. Alfa hederin, salah satu senyawa saponin triterpenoid monodesmosidik, menampilkan banyak aktivitas biologis. Senyawa ini diteliti lebih dalam untuk potensi antikanker yang menjanjikan karena telah terbukti memiliki sitotoksitas terhadap beberapa jenis sel kanker [4].

Alfa hederin memiliki potensi dalam berbagai aktivitas biologis yang signifikan. Alfa hederin diidentifikasi sebagai komponen aktif dalam biji *Nigella sativa* selain timokuinon meskipun belum banyak diungkapkan dalam literatur secara umum. Senyawa ini juga dapat ditemukan pada *Hedera helix*, *Chenopodium quinoa*, *Kalopanax pictus*. Diketahui bahwa senyawa saponin ini memiliki sifat anti radang, anti rematik, antioksidan, sitotoksik, dan antitumor. Alfa hederin juga dapat memerangi parasit dan jamur dan merupakan agen desmutagenik dan hepatoprotektif [5].

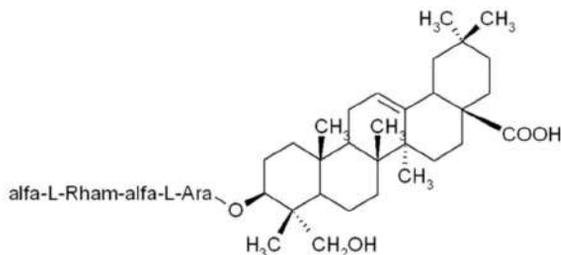
Karakteristik kimiawi dan aktivitas alfa hederin sebagai agen antikanker yang potensial akan dibahas lebih lanjut dalam sub-bab ini.

Karakteristik Kimiawi Alfa Hederin

Alfa hederin (α -HN) atau kalopanaxaponin A adalah saponin triterpenoid yang bersifat hederagenin yang melekat pada residu 2-O-(6-deoksi- α -L-manopiranosil)- α -L-arabinopiranosil pada posisi 3 melalui ikatan glikosidik [6]. Ia juga dikenal sebagai (3 β ,4 α)-3- [[2-O-(6-deoksi- α -l-manopiranosil)- α -l-arabinopiranosil] oksi]-23-hidroksiolean-12-en-28- asam oat. Senyawa alfa hederin berbentuk bubuk kristal putih; berat molekulnya adalah 750,96; titik lelehnya adalah 128–268 C; dan larut dalam di-metilformamida, di-metilsulfoksida, dan etanol [5].

Alfa hederin memiliki peran sebagai agen antiinflamasi dan metabolit tanaman. Alfa hederin merupakan triterpenoid pentasiklik, saponin triterpenoid, turunan disakarida dan asam hidroksi monokarboksilat. Selain itu, alfa hederin juga termasuk turunan hederagenin [6].

Beberapa sebutan lain untuk alfa hederin adalah heliksin, kalopanaxaponin A, hederosida C, dan taurosida E. Alfa hederin memiliki rumus molekul C₄₁H₆₆O₁₂ dengan struktur kimia sebagai berikut:



Gambar 6.3. Struktur kimia alfa-Hederin [6]

Aktivitas Antikanker Alfa Hederin

Alfa hederin menginduksi apoptosis pada barisan sel kanker ovarium SKOV-3 dan bahwa jalur intrinsik mitokondria memainkan peran penting dalam proses ini. Namun, penyelidikan lebih lanjut terhadap kematian terprogram dari garis sel kanker ovarium SKOV-3 diperlukan, karena tidak ada lagi data terkait yang dapat ditemukan [5].

Alfa hederin secara efektif menghambat pertumbuhan dan menginduksi apoptosis sel kanker payudara. Alfa hederin mengurangi potensi membran mitokondria dan menurunkan ekspresi Apaf-1 mitokondria dan sitokrom C sel kanker payudara. Selain itu, alfa hederin meningkatkan aktivitas kaspase-3 dan kaspase-9 secara luar biasa dalam sel kanker payudara. Alfa hederin menginduksi apoptosis sel MCF-7 dan MDA-MB-231 yang dimediasi mitokondria [4].

3. MELATONIN

Melatonin adalah hormon yang diproduksi oleh kelenjar pineal yang memiliki banyak efek termasuk mengantuk, dan diyakini berperan dalam pengaturan siklus tidur-bangun. Melatonin tersedia di pasaran dan dilaporkan memiliki efek menguntungkan pada kesehatan khususnya terkait kecukupan tidur. Melatonin terapeutik adalah bentuk sintesis kimia terapeutik dari pineal indol melatonin dengan sifat antioksidan. Sintesis pineal dan sekresi melatonin, suatu neurohormon yang diturunkan dari serotonin, bergantung pada fungsi reseptor beta-adrenergik. Melatonin terlibat dalam berbagai fungsi biologis termasuk ritme sirkadian, tidur, respons stres, penuaan, dan kekebalan [7].

Dahulu, melatonin dianggap sebagai neurohormon hewan. Namun, pada tahun 1995 sebuah penelitian mengkonfirmasi adanya

melatonin pada tanaman. Melatonin yang berasal dari tumbuhan kemudian disebut fitomelatonin. Secara umum, kandungan fitomelatonin sangat bervariasi, mulai dari picogram untuk mikrogram per gram bahan tanaman. Meskipun fitomelatonin terdeteksi dan terkuantifikasi pada akar, pucuk, daun, bunga, dan buah, namun kadar tertingginya terdapat pada organ reproduksi, khususnya pada biji [8].

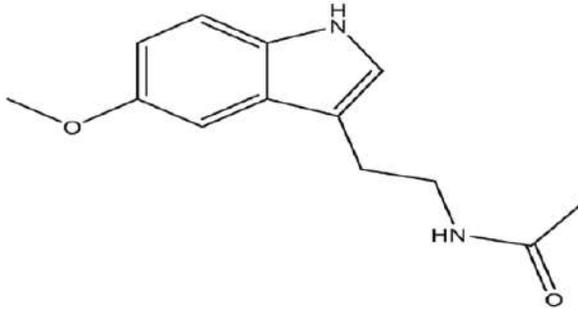
Variasi kandungan fitomelatonin mungkin dihasilkan tidak hanya dari perbedaan dalam teknik ekstraksi dan deteksi yang diterapkan, tetapi juga dari kondisi pertumbuhan lingkungan. Karena peran fitomelatonin pada tanaman sebagai agen pelindung terhadap berbagai situasi stres, sebagian besar tingkat fitomelatonin yang lebih tinggi pada tanaman terkait dengan adanya stresor, termasuk stresor alami, buatan, fisik, atau kimia. Berbeda dengan manusia, dimana triptofan yang merupakan prekursor melatonin hanya dapat diperoleh dari makanan, tanaman mampu mensintesisnya dan secara teoritis selalu tersedia untuk transformasi lebih lanjut menjadi fitomelatonin atau turunan indoleamin lainnya. Selain itu, tanaman juga dapat menyerap melatonin yang tersedia secara eksogen dari lingkungan dan mengakumulasinya dalam konsentrasi tinggi sehingga dapat dianggap sebagai sumber fitomelatonin yang kaya bagi manusia [8].

Karakteristik kimiawi dan aktivitas spesifik melatonin sebagai agen antikanker dibahas dalam sub-bab ini.

Karakteristik Kimiawi Melatonin

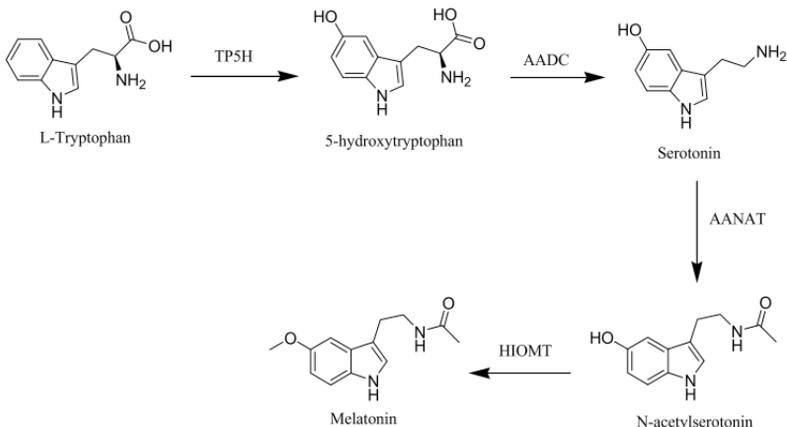
Melatonin termasuk golongan asetamida yaitu asetamida dimana salah satu hidrogen yang terikat pada atom nitrogen digantikan oleh gugus 2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)etil. Senyawa ini adalah hormon yang disekresikan oleh kelenjar pineal pada manusia. Melatonin memiliki peran sebagai hormon, antikonvulsan, adjuvant imunologi, pengikat radikal bebas, depresan sistem saraf pusat, metabolit

manusia, metabolit tikus dan geroprotektor. Selain itu, melatonin juga merupakan turunan triptamin [7].



Gambar 6.4. Struktur kimia melatonin [7]

Bahan awal biosintesis melatonin pada manusia adalah triptofan, sebuah komponen esensial asam amino. Melalui aksi triptofan hidroksilase (TP5H) dan asam aromatik dekarboksilase (AADC), enzim triptofan diubah menjadi neurotransmitter, serotonin. Pada langkah selanjutnya, serotonin diubah menjadi melatonin melalui pengaruh enzim arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT) dan hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) [8].



Gambar 6.5. Biosintesis melatonin dalam tubuh manusia [8]

Aktivitas Antikanker Melatonin

Efek melatonin pada kanker telah dipelajari secara luas, dengan fokus pada kanker yang bergantung pada hormon. Studi epidemiologi mengenai hubungan antara kadar melatonin sirkadian tubuh dan kejadian kanker menyebabkan kesimpulan yang berbeda-beda secara ekstrim, antara berhubungan dengan signifikan atau tidak ada hubungan sama sekali. Sejumlah penelitian eksperimental telah menunjukkan peran onkostatik melatonin dalam berbagai kanker, seperti kanker payudara, ovarium, prostat, mulut, lambung, dan kolorektal. Mekanisme yang mendasarinya meliputi beberapa jalur molekuler. Melatonin juga menunjukkan potensi untuk dimanfaatkan sebagai adjuvant terapi kanker, melalui penguatan efek terapeutik dan pengurangan efek samping kemoterapi atau radiasi. Dalam uji klinis, melatonin menunjukkan kemampuan untuk meningkatkan efek terapeutik dari berbagai obat antikanker, dan mungkin membantu meningkatkan kualitas tidur dan kualitas hidup pasien kanker. Secara keseluruhan, kemanjuran dan keamanan melatonin yang mengesankan mendukungnya sebagai agen yang menjanjikan untuk pencegahan dan pengobatan kanker [9].

Melatonin memiliki efek pada fungsi mitokondria dengan menurunkan produksi ATP, mengaktifkan spesies oksigen reaktif (ROS) untuk mempromosikan apoptosis pada sel kanker, dan menghambat aktivitas telomerase. Melatonin juga meningkatkan ekspresi mediator pro-apoptosis seperti BAX/BAK, Apaf-1, kaspase, dan p53. Melatonin menekan proliferasi sel osteosarcoma pada manusia (sel MG-63) melalui pengurangan ekspresi cyclin D1, CDK4, cyclin B1, dan CDK1 [8].

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi angiogenesis, seperti *vascular endothelial factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *epidermal growth factor* (EGF), dan *hepatosit*

growth factor (HGF). Melatonin menghambat ekspresi VEGF dalam sel neuroblastoma manusia SH-SY5Y. Selain itu, efek anti angiogenik melatonin muncul pada sel kanker payudara (MDA-MB-231). Melatonin mampu menurunkan tingkat gen miR-148a-3p, IG-IR, dan VEGF, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Pada jenis kanker yang sama, tetapi barisan sel yang berbeda (MDA-MB-468), melatonin menunjukkan efek atenuasi pada ekspresi miR-152-3p dan penekanan produksi IGF-1R, HIF-1 α , dan VEGF. Selain itu, penurunan ekspresi VEGF dilaporkan pada sel kanker ovarium (SKOV3) yang diberi paparan melatonin. Melatonin juga mampu memodulasi angiogenesis tumor pada osteosarkoma melalui peningkatan ekspresi miR-424-5p dan penghambatan VEGF. Selain itu, melatonin mencegah angiogenesis pada sel kanker hati HepG2 melalui penghambatan jalur pensinyalan HIF-1 α dan STAT3 [8].

4. ASAM LEMAK

Kemoterapi bergantung pada premis bahwa sel kanker yang berkembang biak dengan cepat lebih mungkin untuk dibunuh oleh agen sitotoksik, tetapi pada kenyataannya, masalah lama kemoterapi adalah kurangnya terapi yang berefek spesifik pada sel kanker saja. Terlepas dari dampak pada sel tumor, keterbatasan utama obat adalah efek samping yang parah pada sel dan jaringan normal. Maka dari itu, upaya untuk menemukan agen kemoterapi dan kemopreventif yang lebih aman terus dilakukan. Penelitian yang ada telah menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara konsumsi asam lemak dengan perkembangan kanker [10].

Biji jintan hitam kaya akan asam lemak termasuk asam oleat, asam linolenat, asam linoleat, asam eicodadienoic, asam arakidik, asam palmitoleat, asam palmitat, asam stearat dan asam miristat.

Walaupun biji jintan hitam mengandung banyak macam asam lemak, namun tidak semuanya akan dibahas dalam sub-bab ini agar pembahasan lebih terfokus. Asam lemak yang akan dibahas lebih lanjut dibatasi yaitu asam oleat dan asam linoleat saja.

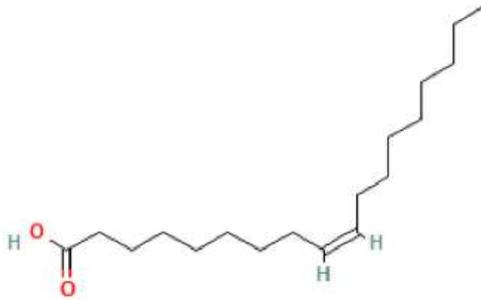
Karakteristik Kimiawi Asam Lemak

Asam lemak adalah asam monokarboksilat yang mengandung rantai hidrokarbon. Asam lemak dibentuk oleh pembelahan lemak dan minyak yang berasal dari sumber alami seperti triasilgliserol atau fosfolipid dan, secara umum, dapat berupa asam lemak jenuh atau tidak jenuh. Pembagian umum asam lemak didasarkan pada panjang ekor alifatiknya: asam lemak rantai pendek (SCFA) adalah asam lemak dengan ekor alifatik dari lima atau lebih sedikit karbon, asam lemak rantai menengah (MCFA) mengandung 6-12 atom karbon, asam lemak rantai panjang (LCFA) 14-20 atom karbon. Asam lemak yang memiliki 22 atom karbon dan lebih disebut asam lemak rantai sangat panjang (*very long chain fatty acid/VLFA*) dan merupakan komponen yang sangat umum dari lipid otak [10].

Sebagian besar asam lemak alami memiliki rantai tak bercabang dengan jumlah atom karbon genap, dari 14 hingga 24. Asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) adalah asam lemak esensial (EFA) karena manusia tidak dapat mendesaturasi ikatan n-3 atau n-6 dan oleh karena itu mereka harus diperoleh hanya dari sumber makanan. Sebagian besar asam lemak n-6 yang dikonsumsi sebagai asam linoleat (LA) berasal dari minyak nabati. Asam lemak n-3 dan n-6 dapat digabungkan ke dalam fosfolipid membran sel yang mengakibatkan gangguan struktur dan fluiditas membran. Asam lemak juga dapat mengalami desaturasi dan memanjang menjadi asam lemak dari seri yang sama [10].

Asam oleat berbentuk cairan tidak berwarna atau berwarna kuning pucat dengan bau ringan. Senyawa ini memiliki bobot molekul lebih rendah daripada air sehingga dapat mengapung di atas air. Asam oleat adalah asam oktadek-9-enoat di mana ikatan rangkap pada C-9 memiliki stereokimia Z (cis). Asam oleat merupakan asam konjugasi dari oleat dan juga merupakan turunan hidrida dari cis-oktadek-9-ena [11].

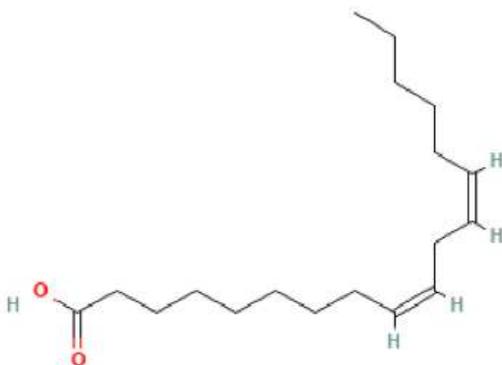
Struktur kimia asam oleat dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 6.6. Struktur kimia asam oleat [11]

Asam linoleat berbentuk cairan dan berwarna seperti jerami. Asam linoleate merupakan sebuah senyawa asam lemak tak jenuh ganda yang penting untuk diet manusia. Asam linoleat banyak ditemukan dalam minyak tumbuhan. Senyawa ini digunakan dalam biosintesis prostaglandin dan membran sel. Asam linoleat adalah asam oktadekadienoat di mana dua ikatan rangkap berada pada posisi 9 dan 12 dan memiliki stereokimia Z (cis). Asam linoleate merupakan asam konjugasi dari linoleat [12].

Struktur kimia asam linoleat dapat diamati pada gambar berikut:



Gambar 6.7. Struktur kimia asam linoleat [12]

Aktivitas Antikanker Asam Lemak

Asam oleat menunjukkan aktivitas yang signifikan terhadap HT-29. Aktivitas antikanker asam oleat bervariasi. Senyawa ini didapati menjadi penghambat pertumbuhan kanker dengan menekan aksi onkogen HER-2 yang diekspresikan pada sel kanker payudara [13] several novel branched-chain derivatives (methyl, n-butyl, phenyl).

Penelitian yang ada menunjukkan bahwa asam oleat memicu penghambatan proliferasi sel pada berbagai barisan sel kanker yang berbeda. Asam oleat juga dapat memiliki peran dalam jalur pensinyalan kalsium intrasel yang terkait dengan proses proliferasi. Asam oleat dan asam lemak tak jenuh lainnya memicu rilis kalsium dari penyimpanan intraselnya. Terkait dengan kematian sel, asam oleat menunjukkan aktivitas peningkatan apoptosis pada sel karsinoma. Mekanisme peningkatan apoptosis oleh asam oleat dapat dihubungkan dengan peningkatan produksi ROS intrasel atau aktivitas kaspase-3 [14].

Aktivitas anti kanker asam linoleat dianggap menarik karena efek penghambatannya terbukti terhadap berbagai jenis karsinogenesis bahkan pada pemberian dosis atau tingkat diet rendah. Efek anti karsinogenik dari asam linoleat dikaitkan dengan aktivitas antioksidannya. Kombinasi asam linoleate dengan karoten menghambat pertumbuhan sel kanker. Asam linoleate dengan sifat antioksidannya juga dapat melindungi membran sel dari tekanan oksidatif [15].

PENUTUP

Senyawa aktif yang terdapat dalam *Nigella sativa* yang dibahas pada bab ini memiliki aktivitas antikanker dengan mempengaruhi tahapan yang berbeda-beda pada proses karsinogenesis. Timokuinon, alfa hederin, melatonin, dan asam lemak tak jenuh dapat dikembangkan lebih lanjut untuk mendukung pengobatan kanker atau sebagai agen kemopreventif. Selain keempat senyawa tersebut sebenarnya masih banyak lagi senyawa aktif yang juga memiliki kontribusi untuk menghasilkan aktivitas farmakologis pada jintan hitam.

REFERENSI

- [1] M. F. R. Hassanien, A. M. A. Assiri, A. M. Alzohairy, and H. F. Oraby, "Health-promoting value and food applications of black cumin essential oil: an overview," *J. Food Sci. Technol.*, vol. 52, no. 10, pp. 6136–6142, 2015, doi: 10.1007/s13197-015-1785-4.
- [2] M. A. Khan, M. Tania, S. Fu, and J. Fu, "Thymoquinone, as an anticancer molecule: From basic research to clinical investigation," *Oncotarget*, vol. 8, no. 31, pp. 51907–51919, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.17206.

- [3] PubChem, “Thymoquinone,” no. Cdc, 2021, doi: 10.5517/ccpm2jw.
- [4] L. Cheng et al., “The anticancer effect and mechanism of α -hederin on breast cancer cells,” *Int. J. Oncol.*, vol. 45, no. 2, pp. 757–763, 2014, doi: 10.3892/ijo.2014.2449.
- [5] A. Adamska, J. Stefanowicz-Hajduk, and J. Renata Ochocka, “Alpha-hederin, the active saponin of *nigella sativa*, as an anticancer agent inducing apoptosis in the SKOV-3 cell line,” *Molecules*, vol. 24, no. 16, pp. 1–17, 2019, doi: 10.3390/molecules24162958.
- [6] PubChem, “alpha-Hederin,” no. Cdc, 2021.
- [7] PubChem, Melatonin | C₁₃H₁₆N₂O₂ - PubChem, no. Cdc, 2021.
- [8] W. H. Talib, A. R. Alsayed, A. Abuawad, S. Daoud, and A. I. Mahmod, “Melatonin in cancer treatment: Current knowledge and future opportunities,” *Molecules*, vol. 26, no. 9, pp. 1–46, 2021, doi: 10.3390/molecules26092506.
- [9] Y. Li et al., “Melatonin for the prevention and treatment of cancer,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 24, pp. 39896–39921, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.16379.
- [10] M. Józwiak, A. Filipowska, F. Fiorino, and M. Struga, “Anticancer activities of fatty acids and their heterocyclic derivatives,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 871, no. January, 2020, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.172937.
- [11] PubChem, “Oleic Acid,” SpringerReference, vol. 1, no. Cdc, 2012, doi: 10.1007/springerreference_214286.
- [12] P. May and S. Cotton, “Linoleic Acid,” *Mol. That Amaz. Us*, no. Cdc, pp. 287–292, 2014, doi: 10.1201/b17423-33.

- [13] O. D. Dailey, X. Wang, F. Chen, and G. Huang, “Anticancer activity of branched-chain derivatives of oleic acid,” *Anticancer Res.*, vol. 31, no. 10, pp. 3165–3169, 2011.
- [14] C. Carillo, M. del M. Cavia, and S. R. Alonso-Torre, “Antitumor effect of oleic acid mechanisms of action: A review,” *Nutr. Hosp.*, vol. 27, no. 5, pp. 1860–1865, 2012.
- [15] M. Dachev, J. Bryndová, M. Jakubek, Z. Moučka, and M. Urban, “The effects of conjugated linoleic acids on cancer,” *Processes*, vol. 9, no. 3, pp. 1–17, 2021, doi: 10.3390/pr9030454.

PENUTUP

Masa depan terapi dengan menggunakan senyawa aktif yang diperoleh dari sumber-sumber alami memiliki beberapa tantangan ke depan dan merupakan bidang yang menjanjikan untuk intervensi kanker secara klinis. Temulawak dan jintan hitam digunakan secara luas di Indonesia sebagai obat tradisional. Namun industri obat tradisional di Indonesia umumnya masih menggunakannya secara tidak spesifik sebagai jamu, belum sampai pada tingkatan obat herbal terstandar atau fitofarmaka. Hasil penelitian mengenai aktivitas masing-masing senyawa aktif dapat menjadi dasar bagi isolasi senyawa dan pengembangan formulasi untuk industri dalam memproduksi obat herbal terstandar. Tentu saja diperlukan usaha yang lebih besar lagi dengan menyertakan uji klinis agar mencapai tingkatan sebagai fitofarmaka. Kerjasama antara berbagai elemen, seperti pemerintah, pusat riset, perguruan tinggi, dan industri sangat diperlukan agar Indonesia dapat menjadi lebih maju dalam pemanfaatan keanekaragaman hayatinya. Akan disayangkan apabila justru negara lain yang lebih optimal dalam mengambil manfaat tersebut.

Buku ini mengulas temulawak dan jintan hitam beserta senyawa aktif di dalamnya yang memiliki aktivitas antikanker. Adapun ulasan dalam buku ini masing berupa tinjauan awal yang terbatas. Ulasan yang lebih mendalam akan disajikan dalam terbitan berikutnya.

BIODATA PENULIS



Dr. dr. Titiek Hidayati M. Kes. Sp. DLP.,Sp. KKLP. FISPH.,FISCM.

Penulis setelah menyelesaikan pendidikan di SMA Negeri I kotamadya Yogyakarta, kemudian menyelesaikan pendidikan kedokteran dan profesi di Fakultas Kedokteran UGM. Saat ini menjadi dosen tetap di prodi kedokteran fakultas kedokteran dan ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Penulis telah menempuh pendidikan S2 Field Epidemiology Training Program (FETP) dan S3 di Fakultas Kedokteran UGM dengan spesialisasi di bidang Epidemiologi, public genomik, pencegahan, kedokteran keluarga dan masyarakat. Penulis pernah mendapatkan beasiswa *Sandwich-Like* DIKTI untuk Mahasiswa S3 (PKPI) di National Cheng Kung University/ NCKU, Taiwan, departemen epidemiologi molekuler.

Penulis juga merupakan lulusan Program studi Pendidikan spesialis/ PPDS DLP/ dokter layanan primer, fakultas kedokteran Universitas Padjajaran/UNPAD di Bandung.

Penulis menekuni penelitian dengan topik epidemiologi, public genomik, kedokteran pencegahan, kedokteran keluarga dan masyarakat, imunomodulator herbal, kemopreventif.

Selain buku ini, penulis juga telah menulis beberapa judul buku dan telah mempublikasikan hasil-hasil penelitiannya pada beberapa jurnal nasional terakreditasi maupun jurnal internasional bereputasi.



Dr. dr. Akrom, M.Kes

Penulis menempuh Pendidikan di SMA negeri I kota Pati, Jawa Tengah, Indonesia. Penulis menyelesaikan pendidikan kedokteran dan profesi di fakultas kedokteran UGM. Saat ini menjadi dosen tetap di fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan.

Menempuh pendidikan S-2 dan S-3 di FK UGM dengan spesialisasi kajian pada imunofarmakologi fitokimia, imunomodulator dan antioksidan.

Penulis menekuni penelitian dengan topik imunofarmakologi, imunomodulator fitokimia, kemopreventif, farmakoepidemiologi, farmasi komunitas dan farmasi klinis.

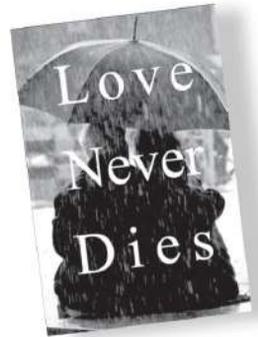
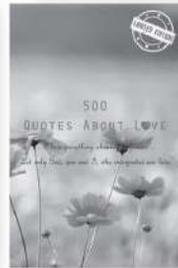
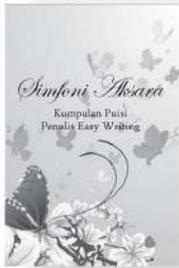
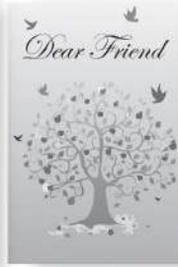
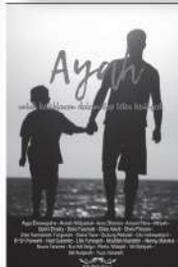
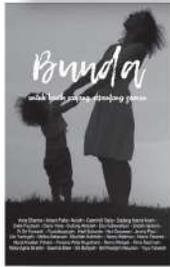
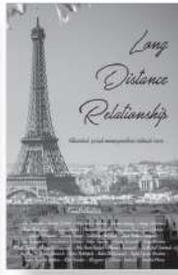
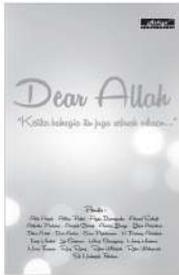
Penulis juga telah menulis beberapa judul buku dan juga telah mempublikasikan hasil-hasil penelitiannya pada beberapa jurnal nasional terakreditasi maupun jurnal internasional bereputasi.



Hidayah Sunar Perdanastuti, S.Farm., Apt.

Penulis telah menyelesaikan Pendidikan S1 dan profesi di fakultas farmasi universitas Brawijaya. Saat ini sedang menempuh *pascasarjana (master)* di University Sains Malaysia, Pusat Pengajian Sains Farmasi Disiplin Farmasi Sosial dan Pentadbiran (Social and Administrative Pharmacy)

TAMBAH KOLEKSI BUKU ANDA!!!



KAMI MENYEDIKAN :

Jasa penulisan buku, ghostwriter, cowriter, jasa layout buku dan desain sampul buku, jasa penerbitan buku.

Untuk Informasi : **Nyuwan S. Budiana** (0815-8980-006)
Nenny Makmun (0816-641-454)



Perum Bukit Golf, Arcadia Housing Blok E 5 No 21 dan F6 No 10
Leuwintangung, Gunung Putri, Bogor, 16963
Email : nennyrho2@yahoo.com
www.noorhanilaksmi.wordpress.com