

NAVIGASI MOLEKULER: MEMAHAMI JALUR PATOMEKANISME KANKER PAYUDARA

Prabudi | Nia Kania
Eko Suhartono | Didik Dwi Sanyoto



**NAVIGASI MOLEKULER:
MEMAHAMI JALUR PATOMEKANISME
KANKER PAYUDARA**

**Prabudi
Nia Kania
Eko Suhartono
Didik Dwi Sanyoto**



**NAVIGASI MOLEKULER:
MEMAHAMI JALUR PATOMEKANISME
KANKER PAYUDARA**

**Prabudi
Nia Kania
Eko Suhartono
Didik Dwi Sanyoto**



**NAVIGASI MOLEKULER:
MEMAHAMI JALUR PATOMEKANISME
KANKER PAYUDARA**

Penulis:

Prabudi, Nia Kania, Eko Suhartono,

Didik Dwi Sanyoto

Desain Cover:

Nama 1

Tata Letak:

Nama 1

PENERBIT:

ULM Press, 2024

d/a Pusat Pengelolaan Jurnal dan Penerbitan ULM

Lantai 2 Gedung Perpustakaan Pusat ULM

Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123

Telp/Fax. 0511 - 3305195

ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)

Hak cipta dilindungi oleh Undang Undang

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku tanpa izin

tertulis dari Penerbit, kecuali

untuk kutipan singkat demi penelitian ilmiah dan resensi

I - XIV + 96 hal, 15,5 × 23 cm

Cetakan Pertama. ... 2024

ISBN : ...

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah Tuhan alam semesta, yang memberikan kekuatan hingga buku ini dapat diselesaikan. Buku ini merupakan sebuah perjalanan mendalam ke dunia molekuler dengan menjelajahi patomekanisme molekuler yang menjadi dasar dari perkembangan kanker payudara.

Kanker payudara, sebagai salah satu penyakit yang memengaruhi banyak wanita di seluruh dunia, tetap menjadi tantangan serius dalam dunia medis. Menyadari pentingnya pemahaman mendalam terhadap proses patologis yang terjadi di tingkat sel, buku ini bertujuan untuk memberikan wawasan yang lebih baik kepada pembaca mengenai perjalanan kompleks yang terjadi di dalam tubuh.

Dengan menggali lebih dalam ke dalam struktur molekuler, genetika, dan jalur sinyal sel, pembaca akan diberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang bagaimana sel-sel yang seharusnya menjalani siklus hidup normal dapat beralih menjadi sel kanker yang ganas. Diharapkan buku ini tidak hanya menjadi sumber informasi bagi para profesional kesehatan, tetapi juga dapat memberikan wawasan yang bermanfaat bagi setiap individu yang tertarik untuk memahami lebih dalam tentang kanker payudara.

Melalui buku ini, diharapkan pembaca dapat merangkul pengetahuan sebagai kekuatan untuk memerangi kanker payudara. Penelitian dan pemahaman yang terus berkembang memberikan harapan bahwa di masa depan, sehingga strategi pencegahan, diagnosis, dan pengobatan yang lebih efektif.

Februari, 2024

Dr. Istiana, dr., M.Kes
Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Lambung Mangkurat

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, yang senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya. Buku yang berjudul, “Navigasi Molekuler: Memahami Jalur Patomekanisme Kanker Payudara” disusun dengan penuh dedikasi untuk membuka tabir kompleksitas perjalanan patologis kanker payudara, suatu penyakit yang masih menjadi perhatian serius dalam dunia kesehatan global. Melalui eksplorasi mendalam tentang struktur molekuler, genetika, dan jalur sinyal sel, buku ini bertujuan memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai transisi sel normal menuju keganasan.

Dalam dunia medis yang terus berkembang pesat, pemahaman yang mendalam terhadap patomekanisme kanker payudara menjadi kunci untuk mengembangkan strategi pencegahan, diagnosis, dan pengobatan yang lebih efektif. Oleh karena itu, buku ini tidak hanya ditujukan bagi para profesional kesehatan, namun juga kepada mereka yang ingin mengeksplorasi dan memahami fenomena kompleks ini.

Saya berharap buku ini dapat menjadi sumber pengetahuan yang berharga dan memberikan wawasan yang mendalam bagi pembaca. Melalui pemahaman yang lebih baik, maka secara bersama-sama

menghadapi tantangan kanker payudara dengan sikap bijak dan langkah-langkah yang tepat.

Terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga ilmu yang terkandung di dalamnya dapat memberikan manfaat yang besar bagi kemajuan ilmu kesehatan dan kesejahteraan masyarakat.

Februari, 2024

Penulis

SINOPSIS

Buku ini mengajak pembaca untuk menjelajahi perjalanan intrik dan rumit sel-sel yang membentuk dasar dari kanker payudara, suatu tantangan kesehatan yang mendalam. Dengan bahasa yang mudah dipahami namun tetap ilmiah, buku ini membuka pintu wawasan tentang patomekanisme, yaitu proses perubahan patologi yang terjadi di tingkat sel dan molekuler.

Dalam penelusuran menyeluruhnya, penulis membahas aspek genetik, jalur sinyal sel, dan perubahan struktural yang membawa sel normal beralih menjadi sel ganas. Sinopsis ini merinci bagaimana faktor-faktor seperti mutasi genetik, lingkungan, dan interaksi seluler memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara

Buku ini juga mencakup perkembangan terkini dalam penelitian medis, memberikan gambaran tentang teknologi dan terapi terkini yang menjadi harapan dalam penanganan kanker payudara. Dengan membahas ini semua, pembaca akan memperoleh pemahaman yang lebih mendalam tentang tantangan ini dan upaya-upaya terbaru dalam menghadapinya.

Dengan menggabungkan elemen ilmiah dan naratif, buku ini tidak hanya ditujukan bagi para ahli medis tetapi juga dapat diakses oleh pembaca yang ingin mengeksplorasi kompleksitas kanker payudara.

Melalui setiap halaman, buku ini mengajak kita untuk memahami dan menghormati kekuatan ilmu pengetahuan dalam upaya memerangi kanker payudara.

Dengan harapan bahwa buku ini akan menjadi panduan bermanfaat, mari kita bersama-sama melangkah ke dalam dunia sel ganas, memahami jejak patomekanisme, dan bersatu melawan kanker payudara untuk masa depan yang lebih sehat.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iv
PRAKATA.....	vi
SINOPSIS.....	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xiv
BAB I	1
1.1. Pengantar.....	1
1.2. <i>Hallmarks of Cancer</i>	4
1.3. Apoptosis	7
1.4. Inflamasi Pada Sel Kanker	16
1.5. Simpulan	12
BAB II.....	20
2.1. Latar Belakang.....	20
2.2. Angiogenesis Dalam Proses Fisiologi	22
2.3. Disregulasi Angiogenesis Pada Sel Kanker	29
2.4. Angiogenesis Biomarker.....	38
2.5. Angiogenesis Sebagai Target Terapi Pada Kanker.....	42
2.6. Potensi Antiangiogenik Pada Bahan Alam.....	44

2.6. Simpulan	44
BAB III	52
3.1. Latar Belakang.....	52
3.2. Potensi Bahan Alam Sebagai obat kanker.....	54
3.3. Fenomena Kayu Bajakah di Indonesia.....	58
3.4. Ethnobotani Uncaria Gambir Roxb.....	60
3.5. Kandungan Zat Aktif Kayu Bajakah	62
3.6. Zat aktif Metabolik Sekunder Uncaria Gambir Roxb (UG-Rb)	62
3.8. Hubungan Antara Kandungan Zat Aktif Bajakah Dengan Parameter Penelitian.....	75
DAFTAR SINGKATAN	89

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	(A) Enam kemampuan khusus sel neoplastik yang didapat pada proses karsinogenesis termasuk didalamnya adalah apoptosis. (B) Penambahan 4 kemampuan khusus termasuk didalamnya adalah Inflamasi. (C)Penambahan 4 kemampuan khusus lagi termasuk didalamnya keterlibatan epigenetic dan microbiome.....	6
Gambar 1.2	Hallmark of Apoptosis. Karakteristik apoptosis yang dapat diperiksa sebagai alat ukur kematian sel terprogram	10
Gambar 1.3	Variasi Jalur Apoptosis.Jalur ekstrinsik (death-receptor pathway) dan jalur intrinsik (jalur mitokondria)	13
Gambar 1.4	Mekanisme yang berkontribusi pada Disregulasi Apoptosis dan Karsinogenesis	14
Gambar 1.5	Struktur protein NF- κ B dan I κ B	3
Gambar 1.6	Jalur Canonical NF- κ B.....	9
Gambar 2.1	Fenotip Spesifik Sel Endotel Pada Angiogenesis.....	26
Gambar 2.2	Ilustrasi Dua Bentuk Angiogenesis	28
Gambar 2.3	Skematik Jalur Signal Angiogenesis.....	35
Gambar 2.4	Thrombospondin Menghambat Proses Angiogenesis.....	37
Gambar 3.1	Grafik Modalitas CAM dan Frekuensi Pemakaian.....	57

Gambar 3.2	Kayu Bajakah Gambir Di Habitat Hutan Desa Seruyan, Kalimantan Tengah....	60
Gambar 3.3	Ciri makroskopis daun Gambir Uncaria.....	61
Gambar 3.4	Model Hewan Kanker Payudara Yang Ditransplantasikan.	73
Gambar 3.5	Target Molekuler Flavonoid Pada Kanker.....	75
Gambar 3.6	Fungsi Antikanker Protein Antiapoptosis Intraseluler.....	77
Gambar 3.7	Crosstalk Antara NF-Kb Dan NRF2 Terjadi Pada Level Yang Berbeda.....	78
Gambar 3.8	Mekanisme Potensial Aktivasi Nrf2 Sebagai Transkripsi Detoxifuing Ge.....	80
Gambar 3.9	Jalur Potensial Flavonoid Dalam Melakukan Aktivitas Anti Angiogenik Pada Pertumbuhan Tumor.....	81
Gambar 3.10	Hubungan Antara Stress Oksidatif Pada Sel Kanker Dengan Angiogenesis, Inflamasi dan Apoptosis.....	82
Gambar 3.11	Tahapan Penelitian Ekstrak UG-Rb Terhadap Jalur Apoptosis, Inflamasi dan Angiogenesis.	83

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Mekanisme NF- κ B pada proses Inflamasi	1
Tabel 1.2 Protein pada NF- κ B.....	4
Tabel 1.3 Target gen NF- κ B.....	10
Tabel 2.1 Terapi Anti Angiogenik.....	43
Tabel 3.1 Identifikasi Komponen Senyawa pada UG- Rb.....	67
Tabel 3.2 Metode Induksi Karsinogen Kanker Payudara pada Model Hewan Coba	69
Tabel 3.3 Bahan Kimia Dengan Potensi Karsinogen Kanker Payudara Pada Hewan Coba.....	70

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Pengantar

Pada tahun 1863, seorang ahli patologi berkebangsaan Jerman memberikan perhatian tentang keberadaan sel darah putih pada jaringan kanker. Sel darah putih adalah sel yang berada di tubuh manusia yang bertanggung jawab atas respon inflamasi yang bertugas untuk menangkal adanya invasi dari benda asing dan organisme yang menyebabkan rusaknya jaringan tubuh. Berdasarkan observasi ini Rudolf Virchow, sebagai patologis memaparkan suatu teori baru tentang "*The Origins of Cancer*". Teori tersebut mengungkapkan beberapa kejadian tumor dapat dipicu pada suatu jaringan yang mengalami inflamasi kronis, tempat di mana proses inflamasi menjadi persisten walaupun proses tersebut sudah tidak dibutuhkan. Pada dekade terakhir inflamasi dimasukkan sebagai tanda atau ciri khas kanker. Para peneliti melakukan eksplorasi tentang potensi jalur inflamasi pada berbagai aspek kanker, termasuk di dalamnya berkaitan dengan proses penyebaran penyakit dan resistensi atas pengobatan.

Teori tentang tanda dan ciri khas kanker atau yang sering dikenal sebagai "*The Hallmarks of Cancer*"

yang disampaikan oleh Hannahan dan Weinberg menjelaskan tentang beberapa kapabilitas fungsi yang didapat oleh sel tubuh manusia dalam prosesnya dari sel normal menuju perkembangan neoplastik, lebih spesifik adalah kapabilitas sel yang krusial untuk berubah menjadi bentuk keganasan termasuk di dalamnya adalah inflamasi (Hanahan, 2022).

Kehadiran respon imun secara luas merefleksikan adanya usaha sistem imun untuk eradikasi sel tumor, hal ini diperjelas dengan ditemukannya bukti peningkatan respon anti tumor dan kehadiran beberapa protein pro tumoral untuk menghindari destruksi dari sel imun (Abaza *et al.*, 2022).

Inflamasi dapat berkontribusi pada beberapa kemampuan khusus sel kanker dengan menyediakan molekul bioaktif ke lingkungan mikro sel kanker, termasuk *growth factor* yang menyebabkan terjadinya *sustained signal* proliferasi berkelanjutan, faktor survival, enzimatik modifikasi matriks ekstra seluler, proses invasi, dan metastasis. Dalam kata lain inflamasi dapat mengakuisisi hampir seluruh kemampuan inti dari apa yang diuraikan pada teori *Hallmarks of Cancer*. Disatu sisi jalur kematian sel mulai dikenal berkat kerja dari Robert Horvitz saat meneliti tentang organisme tingkat rendah *Caenorhabditis elegans*, yang membuat peneliti ini memenangkan piala nobel tahun 2002 dalam bidang fisiologi kedokteran. Banyak yang bisa dipelajari

tentang mekanisme kematian sel melalui interaksinya dengan sistem imun. Salah satu jenis kematian sel yang paling penting adalah apoptosis, suatu bentuk kematian sel yang efisien dan efektif dalam memusnahkan sel yang rusak. Mekanisme kompleks apoptosis melibatkan 2 jalur sinyal yaitu ekstrinsik dan intrinsik, kedua jalur ini mengaktivasi efektor *caspase apoptotic*, yang pada hasil akhirnya akan menghasilkan alterasi karakteristik dalam bentuk morfologi dan biokimia apoptosis. Salah satu penanda dari arah sel menjadi apoptosis atau tidak adalah keseimbangan dari protein faktor regulasi pro-apoptosis atau anti-apoptosis.

Pada lesi pre kanker, kerusakan DNA dapat menyingkirkan sel yang berpotensi mengancam integritas jaringan dengan menghambat faktor pertumbuhan. Sedangkan dalam kondisi keganasan, akan terjadi disorganisasi apoptotik dengan hasil akhir adalah proliferasi yang tidak terkontrol, perkembangan fenotip kanker dan resistensi pengobatan (Hanahan and Weinberg, 2000). Sel tumor memiliki strategi untuk dapat menghambat apoptosis. Variasi mekanisme sel kanker dalam menghindari apoptosis merefleksikan perbedaan atas sinyal yang menginduksi apoptosis sehingga populasi kanker dapat melawan selama evolusi sel normal menjadi sel kanker (Abaza *et al.*, 2022).

Adanya gangguan apoptosis merupakan ciri dari beberapa proses penyakit dan keberhasilan suatu pengobatan berdasarkan atas proses menginduksi jalur ini. Dalam kondisi *homeostatic*, apoptosis adalah peristiwa non inflamasi dengan mengaktivasi jalur *caspase*, tetapi pada kondisi tertentu ketika jalur *caspase* ini dihambat, apoptosis dan beberapa komponen jalurnya akan mengaktifkan proses inflamasi. Pada *literature review* ini akan dibahas hubungan resiprokal secara antara inflamasi dan apoptosis pada sel kanker.

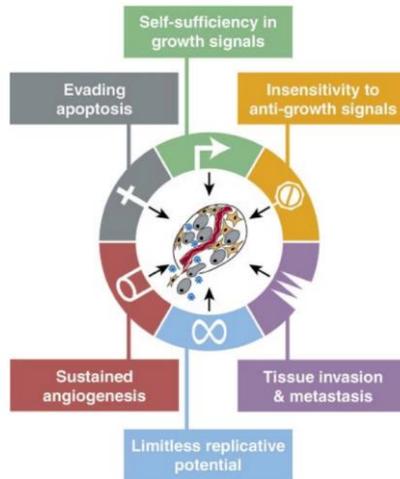
1.2. Hallmarks of Cancer

Diawal tahun 2000 Professor Hanahan and Weinberg mengajukan teori bahwa saat sel berkembang menjadi sel yang *neoplastik* akan membutuhkan kemampuan khusus. Teori ini dikenal sebagai teori “hallmarks of cancer” dan menjadi landasan berpikir yang sangat berguna dalam memahami patogenesis tumor. Kemampuan khusus sel *neoplastik* termasuk didalamnya adalah *sustaining proliferative signaling, evading growth suppressors, resisting cell death, enabling replicative immortality, inducing angiogenesis, serta activating invasion dan metastasis*. Keseluruhan kemampuan khusus ini didukung oleh kondisi instabilisasi genom dan mutasi (Hanahan and Weinberg, 2000).

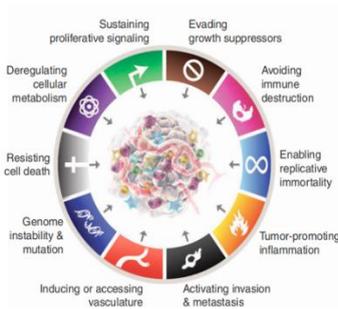
Selanjutnya di tahun 2011, penulis yang sama memperbaharui publikasi sebelumnya untuk menambah pemahaman sel *neoplastik* dengan menambahkan *reprogramming of energy metabolism, avoiding immune destruction, tumor-promoting inflammation, and evading immune destruction* (Hanahan and Weinberg, 2011).

Resisting cell death termasuk didalam 6 kemampuan inti dari *Hallmarks of Cancer*, sedangkan Tumor promoting Inflamasi baru ditambahkan tahun 2011. Masing-masing penanda tumor ini memiliki mekanisme jalur yang spesifik dan melibatkan protein tertentu, untuk dapat mengetahui protein yang bertanggung jawab pada proses tersebut maka menjadi penting untuk mengurai mekanisme tersebut satu persatu.

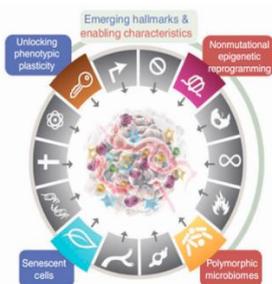
Ditahun 2022, Hanahan and Weinberg menambahkan lagi 4 kemampuan khusus kedalam *Hallmarks of Cancer* (Hanahan, 2022).



(A)



(B)



(C)

Gambar 1. 1 (A) Enam kemampuan khusus sel neoplastik yang didapat pada proses karsinogenesis termasuk didalamnya adalah apoptosis. (B)

Penambahan 4 kemampuan khusus termasuk didalamnya adalah Inflamasi. (C) Penambahan 4 kemampuan khusus lagi termasuk didalamnya keterlibatan epigenetic dan microbiome.

1.3. Apoptosis

Pada tahun 1863, seorang ahli patologi berkebangsaan Jerman memberikan perhatian tentang keberadaan sel darah putih pada jaringan kanker. Sel darah putih adalah sel yang berada di tubuh manusia yang bertanggung jawab atas respon inflamasi yang bertugas untuk menangkal adanya invasi dari benda asing dan organisme yang menyebabkan rusaknya jaringan tubuh. Berdasarkan observasi ini Rudolf Virchow, patologis tersebut memaparkan suatu teori baru tentang "*The Origins of Cancer*". Teori tersebut mengungkapkan Beberapa kejadian tumor dapat dipicu pada suatu jaringan yang mengalami inflamasi kronis, ditempat dimana proses inflamasi menjadi persisten walaupun proses tersebut sudah tidak dibutuhkan. Pada dekade terakhir inflamasi dimasukkan sebagai tanda atau ciri khas kanker. Para peneliti melakukan eksplorasi tentang potensi jalur inflamasi pada berbagai aspek kanker, termasuk didalamnya berkaitan dengan proses penyebaran penyakit dan resistensi atas pengobatan.

Teori tentang tanda dan ciri khas kanker atau yang sering dikenal sebagai "*The Hallmarks of Cancer*" yang di sampaikan oleh Hannahan dan Weinberg menjelaskan tentang beberapa kapabilitas fungsi yang didapat oleh sel tubuh manusia dalam prosesnya dari sel normal menuju perkembangan *neoplastik*, lebih

spesifik adalah kapabilitas sel yang krusial untuk berubah menjadi bentuk keganasan termasuk didalamnya adalah inflamasi (Hanahan, 2022).

Kehadiran respon imun secara luas merefleksikan adanya usaha sistem imun untuk eradikasi sel tumor, hal ini diperjelas dengan ditemukannya bukti peningkatan respon anti-tumor dan kehadiran beberapa protein pro tumoral untuk menghindari destruksi dari sel imun (Hanahan and Weinberg, 2011).

Inflamasi dapat berkontribusi pada beberapa kemampuan khusus sel kanker dengan menyediakan molekul bioaktif ke lingkungan mikro sel kanker, termasuk *growth factor* yang menyebabkan terjadinya Sustained signal proliferasi berkelanjutan, faktor survival, enzimatik modifikasi matriks ekstra seluler, proses invasi dan dan metastase. Dalam kata lain Inflamasi dapat mengakuisisi hampir seluruh kemampuan inti dari apa yang diuraikan pada teori *Hallmarks of Cancer*.

Disatu sisi jalur kematian sel mulai dikenal berkat kerja dari Robert Horvitz saat meneliti tentang organisme tingkat rendah *Caenorhabditis elegans*, yang membuat peneliti ini memenangkan piala nobel tahun 2002 dalam bidang fisiologi kedokteran. Banyak yang bisa dipelajari tentang mekanisme kematian sel melalui interaksinya dengan sistem imun. Salah satu jenis kematian sel yang paling penting adalah apoptosis,

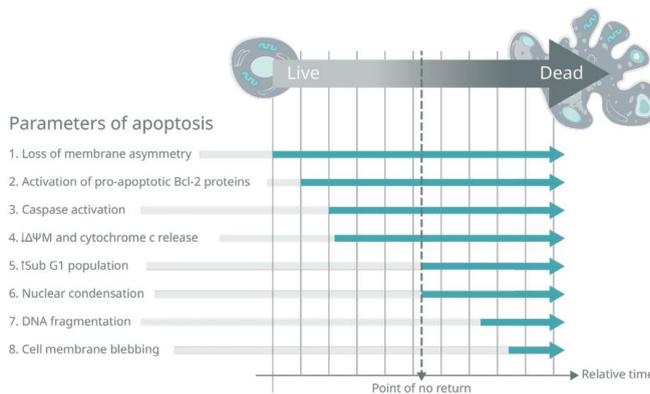
suatu bentuk kematian sel yang efisien dan efektif dalam memusnahkan sel yang rusak. Mekanisme kompleks apoptosis melibatkan dua jalur signal yaitu ekstrinsik dan intrinsic. kedua jalur ini mengaktivasi efektor *caspase apoptotic*, yang pada hasil akhirnya akan menghasilkan alterasi karakteristik dalam bentuk morfologi dan biokimia apoptosis. Salah satu penanda dari arah sel menjadi apoptosis atau tidak adalah keseimbangan dari protein faktor regulasi proapoptotik atau antiapoptotik. Pada lesi pre kanker, Kerusakan DNA dapat menyingkirkan sel yang berpotensi mengancam integritas jaringan dengan menghambat faktor pertumbuhan. Sedangkan dalam kondisi keganasan, akan terjadi disorganisasi apoptotik dengan hasil akhir adalah proliferasi yang tidak terkontrol, perkembangan fenotip kanker dan resistensi pengobatan (Abaza *et al.*, 2022). Sel tumor memiliki strategi untuk dapat menghambat apoptosis. Variasi mekanisme sel kanker dalam menghindari apoptosis merefleksikan perbedaan atas signal yang menginduksi apoptosis sehingga populasi kanker dapat melawan selama evolusi sel normal menjadi sel kanker (Hanahan and Weinberg, 2011).

Adanya gangguan apoptosis merupakan ciri dari beberapa proses penyakit, dan keberhasilan suatu pengobatan berdasarkan atas proses menginduksi jalur ini. Dalam kondisi homeostatic, apoptosis adalah

peristiwa non inflamasi dengan mengaktifasi jalur caspase, tetapi pada kondisi tertentu ketika jalur caspase ini dihambat, apoptosis dan beberapa komponen jalurnya akan mengaktifkan proses inflamasi.

1.3.1. Apoptosis pada Sel Kanker

Apoptosis merupakan suatu proses fisiologis yang dikendalikan dengan kontrol genetik, berlangsung melalui *proteolisis, kondensasi dan fragmentasi DNA* disusul dengan pengerutan sel. Secara biokimiawi terjadi aktivasi berbagai *endonuklease dan protease*, DNA dipecah menjadi fragmen-fragmen dengan panjang berbeda. Proses ini berakhir dengan fagositosis sel-sel tersebut oleh makrofag, tanpa merangsang respon inflamasi (Obeng, 2021).



Gambar 1. 2 Hallmark of Apoptosis. Karakteristik apoptosis yang dapat diperiksa sebagai alat ukur kematian sel terprogram

Tahun 1970 John Kerr mengidentifikasi apoptosis melalui gambaran morfologi dibawah mikroskop. Morfologi yang ditemukan adalah sel yang mengecil, membran *blebbing*, Kondensasi mikrosom (*pyknosis*) dan fragmentasi nukleus (*karyorrheksis*), fragmentasi hingga pembersihan oleh makrofag melalui proses fagosom. Berbeda dengan Nekrosis, apoptosis tidak menginduksi proses Inflamasi (Abcam, 2023).

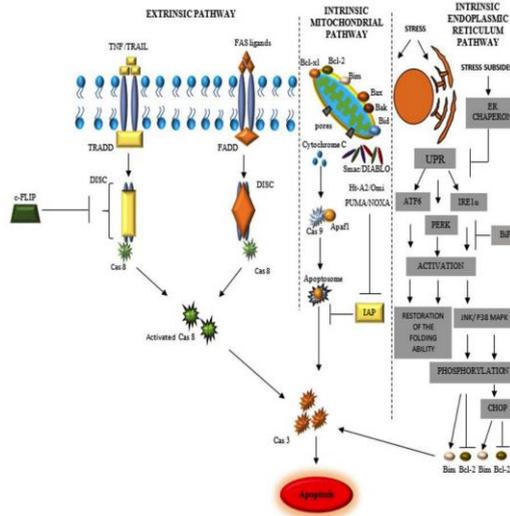
Menolak kematian sel artinya sel kanker mencegah terjadinya apoptosis melalui mekanisme intrinsik, bukan karena kurangnya respon sel atas stimulus external. Sel kanker memiliki mutasi yang mencegah deteksi kerusakan atau signal apoptotis dalam sel. Memahami apoptosis (*programmed cell death*) pada kanker sangat penting, karena hal ini bukan saja memberikan pengertian tentang patogenesis penyakit tetapi juga memberikan kemungkinan untuk mengembangkan cara pengobatan. Hingga saat ini kemoterapi maupun radiasi ditujukan untuk membunuh sel kanker melalui apoptosis, akan tetapi fungsi apoptosis pada sel kanker seringkali terganggu, sehingga tidak jarang menimbulkan resistensi.

Dalam kaitannya dengan pengendalian tumorigenesis, apoptosis merupakan mekanisme penting untuk mencegah proliferasi sel yang mengalami kerusakan DNA, sehingga dalam hal ini apoptosis berfungsi sebagai salah satu kontrol *checkpoint* dalam

siklus sel. Kegagalan sel tumor untuk melaksanakan mekanisme apoptosis merupakan salah satu faktor yang mendasari timbulnya inflamasi, progresifitas tumor tumor, dan instabilitas genetik (Bock and Riley, 2023).

1.3.2. Mekanisme Apoptosis

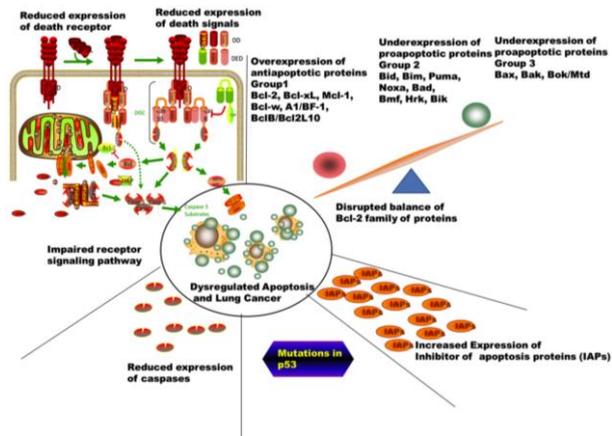
Mekanisme terjadinya apoptosis melibatkan kaskade aktivasi berbagai molekul melalui proses yang membutuhkan energi. *Caspase* adalah molekul utama dalam mekanisme apoptosis karena merupakan inisiator maupun eksekutor apoptosis. Ada dua jalur, melalui mana caspase dapat diaktivasi, yaitu jalur ekstrinsik atau jalur reseptor kematian (*death receptor pathway*) dan jalur intrinsik atau jalur mitochondria. Kedua jalur menuju ke arah jalur bersama (*common pathway*) yang merupakan jalur eksekutor apoptosis. Terbukti bahwa jalur ekstrinsik dan intrinsik terhubung satu sama lain dan bahwa molekul di jalur yang satu dapat mempengaruhi molekul di jalur yang lain (Elmore, 2007; Obeng, 2021; Bock and Riley, 2023).



Gambar 1. 3 Variasi Jalur Apoptosis. Jalur ekstrinsik (death-receptor pathway) dan jalur intrinsik (jalur mitokondria)

1.3.3. Disregulasi Apoptosis Pada Sel Kanker

Malfungsi apoptosis berperan penting pada karsinogenesis. *Survival* sel kanker dapat diinduksi melalui inaktivasi sinyal pro-apoptotik atau aktivasi jalur anti-apoptotik. Ada tiga cara utama yang dapat menekan apoptosis sel kanker, yaitu: 1) disrupti keseimbangan antara protein pro-apoptotik dan anti-apoptotik; 2) penurunan fungsi caspase; 3) gangguan sinyal reseptor kematian (Pfeffer and Singh, 2018).



Gambar 1. 4 Mekanisme yang berkontribusi pada Disregulasi Apoptosis dan Karsinogenesis. Ketidak seimbangan Protein anti apoptosis dan pro apoptosis Bcl-2 family, Overekspresi protein anti apoptosis dan under ekspresi protein pro apototis, menurunnya produksi caspase, meningkatnya protein inhibitor apoptosis, mutase protein p53, dan kegagalan reseptor jalur sinyal mereduksi ekspresi reseptor apoptosis dapat menyebabkan disregulasi apoptosis

1.3.4. Pengukuran Apoptosis

Pengukuran index apoptosis pada populasi sel dapat dihitung dengan beberapa tehnik. Pada saat ini pengukuran indeks apoptosis dengan identifikasi morfologi sel masih menjadi standar emas untuk menemukan adanya nuclear condensation, nuclear fragmentation, dan membrane blebbing. Tetapi tehnik perhitungan kuantitatif berdasarkan morfologi melalui mikroskop akan sangat menghabiskan waktu dan nilai spesifisitas dan sensitifitas sangat rendah karena tergantung dari pemeriksa dalam menilai bentuk dari tahapan apoptosis (Henery et al., 2008).

Pengukuran index apoptosis dengan menggunakan Immunohistochemistry pernah dilaporkan oleh Bressenot et al., dengan menggunakan surrogate caspase 3, caspase 7 dan cleaved P-ARP tetapi ketiga biomarker ini tidak memberikan hasil dengan validitas yang cukup untuk dapat dikembangkan (Bressenot et al., 2009).

Flowcytometry menggunakan variasi intensitas berbasis fluorescence yang menargetkan marker sekunder apoptosis cukup menjanjikan dalam memberikan informasi tentang index apoptosis. Pemeriksaan tersebut antara lain TUNEL (Terminal Deoxynucleotide Transferas dUTP Nick End Labelling) assay untuk mendeteksi Fragmentasi DNA, Annexin V assay untuk mendeteksi paparan Phospatidylserine pada permukaan sel, dan Flurogenic caspase substrate untuk mendeteksi aktivitas caspase (Henery et al., 2008).

Biomarker adalah pengukuran objektif sebagai evaluasi pada kondisi normal, proses patobiologis atau respon farmakologi. Pengukuran biomarker ini penting untuk perkembangan ilmiah dan mengenali obat terbaru pada suatu penyakit. Pengobatan kanker terbanyak membunuh sel tumor melalui proses apoptosis, pengamatan proses ini dapat berguna dalam memprediksi respon klinis atas terapi yang diberikan (Vassileva et al., 2019).

1.4. Inflamasi Pada Sel Kanker

Ide tentang adanya proses inflamasi pada sel kanker sebenarnya bukan hal baru, karena Rudolf Virchow sudah menguraikan ditahun 1863 bahwa iritasi kronis dan inflamasi yang berlebihan akan menyebabkan kanker. Di tahun 1915 Katsusaburō Yamagiwa, murid dari Virchow membuktikan secara eksperimental bahwa inflamasi kronis dapat menyebabkan kanker (Zhang *et al.*, 2021a).

Diperkirakan 25% kanker disebabkan oleh infeksi dan inflamasi kronis. Pada Inflamasi kronis sel inflamasi dan sel epitel memproduksi reaktif oksigen/nitrogen spesies (ROS/RNS) secara berlebihan yang akan menyebabkan kerusakan DNA. Pada sel yang mengalami inflamasi dan menyebabkan terjadinya perkembangan kearah kanker (Murata, 2018). Sinyal yang dilepaskan dari lingkungan mikro menghambat sel imun untuk menghasilkan lingkungan yang menyebabkan tumor bertahan hidup. Sel imun didalam lingkungan mikro tumor mensekresi faktor-faktor yang proliferasi dan metastasis daripada faktor yang mampu mengenali sel tumor dan menghancurkannya (Quail and Joyce, 2013). Salah satu mekanisme inflamasi penting yang diganggu oleh sel tumor adalah jalur signal NF- κ B (Zhang *et al.*, 2021a).

Tabel 1. 1 Mekanisme NF- κ B pada proses Inflamasi

Mechanism	Key marker	Function
NF- κ B signaling	NF-κB	NF- κ B is a transcription factor that plays an important role in the regulation of cytokines. Dysregulation of NF- κ B is linked to inflammatory, autoimmune diseases and cancer.
	IKK Beta	IKK beta is part of the IKK complex, a negative regulator of transcription factor NF- κ B.

Nuklear Faktor Kappa B (NF- κ B) pertama kali diidentifikasi oleh Montagna pada tahun 1986 sebagai faktor transkripsi yang berikatan dengan *sequence* DNA spesifik didalam imunoglobulin rantai pendek kappa pada sel B yang matur. Saat itu diketahui bahwa faktor transkripsi ini mengatur banyak sel yang berbeda dengan mengikat *sequence* pada komponen promotor κ B atau *enhancer* beberapa gen (Verzella *et al.*, 2020).

Nuklear faktor kappa B (NF- κ B) adalah super famili dari faktor transkripsi yang memainkan peran penting dalam perkembangan dan proliferasi sel kanker. Aktivasi NF- κ B mentranskripsi gen berhubungan dengan proliferasi, inflamasi, angiogenesis, metastatase, onkogenik dan survival sel kanker. Aktivasi NF- κ B akan meregulasi gen yang terlibat dalam proses inflamasi dan menginduksi gen yang menghambat apoptosis sehingga jalur signaling

NF- κ B menjadi target potensial untuk strategi terapeutik kanker (Khongthong, Roseweir and Edwards, 2019).

1.4.1. NF- κ B Sebagai Biomarker Inflamasi

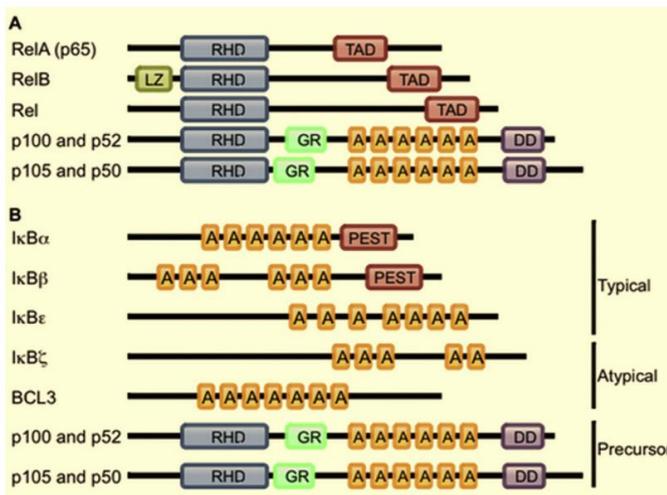
1. Protein NF- κ B

NF- κ B pertama kali dijelaskan sebagai faktor transkripsi pada sel B dewasa yang mengikat elemen yang mengendalikan ekspresi imunoglobulin kappa rantai ringan (Xia *et al.*, 2018a). Sejak penemuannya pada tahun 1986, NF- κ B telah dipelajari secara intensif dan ditemukan memiliki peran dalam mengatur transkripsi beberapa gen target lewat ikatannya dengan situs κ B melalui jalur *canonical* (klasik) atau *noncanonical* (alternatif).

NF- κ B (*Nuclear faktor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell*) adalah kompleks protein yang mengontrol proses transkripsi DNA. NF- κ B ditemukan di hampir semua tipe sel mamalia dan berperan mengendalikan sebagian besar proses seluler organisme normal seperti respon imun dan respon inflamasi, proses perkembangan, pertumbuhan sel dan proses apoptosis. NF- κ B terlibat dalam respon seluler terhadap berbagai stimuli seperti stress, sitokin, radikal bebas, iradiasi ultraviolet, LDL teroksidasi dan antigen viral atau bakterial (Zinatizadeh *et al.*, 2021).

2. Struktur NF- κ B

Semua protein dari famili NF- κ B sama-sama memiliki domain Rel homologi pada N-terminus. *Subfamily* dari protein NF- κ B, termasuk RelA, RelB, dan c-Rel, memiliki “*transactivation domain*” pada C-Terminal mereka. Sebaliknya, NF- κ B1 dan NF- κ B2 protein disintesis sebagai prekursor besar, p105 dan p100, yang mengalami pengolahan untuk membentuk subunit NF- κ B matang, p50 dan p52 . Pengolahan p105 dan p100 diperantarai oleh *ubiquitin /jalur proteasome* dan melibatkan degradasi selektif pada daerah C-terminal yang mengandung *ankyrin* berulang. Sedangkan pembentukan p52 dari p100 adalah sebuah proses yang diatur ketat, p50 dihasilkan dari pengolahan konstitutif p105.



Gambar 1. 5 Struktur protein NF- κ B. dan I κ B

Anggota keluarga NF- κ B mempunyai struktural homolog yang sama dengan retrovirus oncoprotein v-Rel, sehingga mereka diklasifikasikan sebagai NF- κ B/Rel protein. Seluruh anggota keluarga memiliki regio homolog Rel terminal N 300 asam amino yang bertanggung jawab pada proses dimerisasi, interaksi dengan protein inhibitor dan sinyal lokalisasi nukleus. RelB, c-Rel dan p65 juga memiliki domain transaktivasi yang sangat penting dalam aktivitas transkripsi. Homo dan heterodimer anggota famili NF- κ B dapat ditemukan pada sebagian besar sel (Xia *et al.*, 2018).

Ada lima protein dalam mamalia famili NF- κ B sebagai berikut:

Tabel 1. 2 Protein pada NF- κ B

Kelas	Protein	Alias	Gen
Kelas I	NF- κ B1	p105 → p50	NF-KB1
NF- κ B2	P100 → p52	NF-KB2	
Kelas II	RelA	p65	RELA
	RelB	RELB	
	c-Rel	RELC	

Dalam keadaan inaktif NF- κ B terikat pada protein inhibitor (I κ Bs) menutup NLS dan mempertahankannya di sitoplasma. Terdapat 8 protein inhibitor yaitu : I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ , I κ B ζ , BCL-3, prekursor

proteins p100 dan p105 serta yang terbaru adalah I κ B η (Hinz and Scheidereit, 2014). Protein inhibitor ditandai dengan adanya sequens 5 - 7 ankyrin berulang pada regio C-terminal. Pola ini juga tampak pada protein p100 dan p105, yang juga menghambat lokalisasi nukleus serta aktifitas dari NF- κ B (Xia *et al.*, 2018a; Zhang *et al.*, 2021b).

I κ B α , I κ B β memiliki domain PEST yang kaya akan asam amino Proline (P), glutamine (E), Serine (S), dan Threonine (T) yang mengatur balik fungsi NF- κ B (Mathes *et al.*, 2008). Selama proses fosforilasi I κ B oleh I κ B Kinase (IKK), protein I κ B mengalami *ubiquitinasi* dan secara perlahan didegradasi oleh *proteasome*.

Pelepasan dimer NF- κ B memungkinkan protein ini bertranslokasi kedalam nukleus dan berikatan pada titik κ B, bersama dengan co-aktifator atau co-repressor dan mengatur transkripsi dari gen. Hasil dari transkripsi berbeda tergantung atas instruksi u (Xia *et al.*, 2018b; Albensi, 2019), pstream, ikatan sub unit, co-regulator dan *crossstalk* dengan faktor transkripsi lain (Albensi, 2019). Gen-gen target terlibat dalam berbagai proses termasuk proliferasi, apoptosis, inflamasi dan respon imun.

3. Jalur NF- κ B

Terdapat 2 jalur aktivasi NF- κ B yaitu jalur *Canonical* dan jalur *non-Canonical*.

a. Jalur *Canonical* NF- κ B

Salah satu arti penting dari NF- κ B dalam pengaturan respon selular adalah bahwa NF- κ B termasuk dalam kategori faktor transkripsi primer yang “rapid acting”, yaitu faktor transkripsi yang terdapat pada sitoplasma dalam keadaan tidak aktif dan tidak memerlukan sintesis protein baru untuk diaktifkan (anggota lain dari keluarga ini termasuk faktor-faktor transkripsi seperti c-Jun, STATS, dan reseptor nuclear hormon). Hal ini memungkinkan NF- κ B untuk bertindak sebagai "kelompok pertama yang merespon" untuk rangsangan seluler berbahaya. Stimulasi dari berbagai reseptor permukaan sel, seperti RANK dan TNFR, secara langsung mengaktifkan NF- κ B dan membuat perubahan cepat dalam ekspresi gen (Yu et al., 2020).

Berbagai produk bakteri dapat mengaktifkan NF- κ B. Identifikasi Toll-like receptors (TLRs) sebagai molekul pengenal pola spesifik dan temuan bahwa stimulasi TLRs dapat mengaktivasi NF- κ B memperjelas pemahaman kita mengenai bagaimana patogen yang berbeda dapat mengaktifkan NF- κ B (Dorrington and Fraser, 2019).

Stimulus jalur canonical biasanya dibuat oleh sitokin proinflamasi seperti TNF α dan Interleukin-1 β . Ikatan sitokin terhadap reseptor akan menghasilkan IKK kompleks, yang berisi subunit katalisis IKK β dan

IKK α serta subunit regulator NF- κ B Essential Modulator (NEMO).

Struktur kristal IkB α yang terikat dengan p65/p50 menunjukkan hanya NLS p65 yang tertutup sedangkan NLS p50 tetap terbuka. NLS p50 dan sekuens eksport nukleus (Nuclear Export sequence=NES) dari IkB α dapat diakses hal ini memungkinkan untuk kompleks IkB α /p65/p50 bertranslokasi keluar masuk dari sitoplasma ke nukleus dan sebaliknya, tetapi lokasi utama dari kompleks ini tetap di sitoplasma (Giridharan and Srinivasan, 2018).

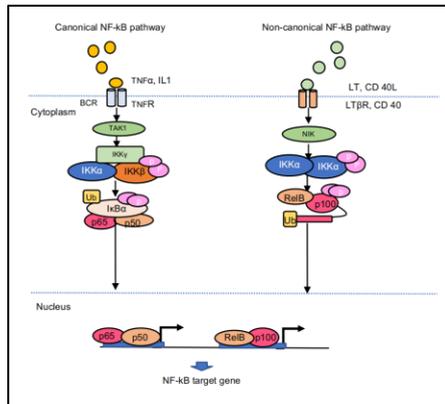
Dimer NF- κ B saat berada didalam nukleus, mengatur transkripsi beberapa gen. Salah satu gen yang dibuat adalah IkB α yang berfungsi sebagai mekanisme umpan balik. Ikatan dimer p65/p50 menghasilkan resintesis IkB α dan mengembalikannya kedalam sitoplasma untuk berikatan dengan NF- κ B melalui jalur inaktivasi.

b. Jalur *Non Canonical* NF- κ B

Jalur kedua dari NF- κ B adalah jalur non canonical atau jalur alternatif. Jalur ini membutuhkan aktivasi IKK α dan tidak seperti jalur klasik, jalur alternatif ini tidak tergantung pada IKK β and NEMO (Xiao, Harhaj and Sun, 2001). Jalur ini diaktifasi dengan ligan faktor aktivasi sel B, CD 40, dan limpotoxin β . Dimer IKK α diaktivasi oleh NF- κ B Inducing Kinase

(NIK). Pada kondisi inaktif RelB dikeluarkan di sitoplasma oleh p100, tetapi melalui aktivasi jalur ini p100 difosforilasi dan dirubah menjadi p52. Proses perubahan p100 menjadi p52 menghasilkan hilangnya ankyrin berulang pada terminal C dan memungkinkan translokasi RelB/p52 masuk kedalam nukleus (Giridharan and Srinivasan, 2018; Xia et al., 2018a).

Sama seperti jalur utama, umpan balik negatif terjadi dengan melibatkan fosforilasi NIK oleh IKK α . Hasil ini mengakibatkan stabilisasi NIK dan menurunkan sinyal yang bertujuan untuk mencegah terjadinya over aktivasi.



Gambar 1. 6 Jalur Canonical NF-κB. Dalam kondisi inaktif, IκBα mengikat dimer NF-κB p65/p50 didalam sitoplasma. Saat terjadi ikatan ligan (mis: TNFα) dengan reseptor IKK complex, yang terdiri dari IKKα, IKKβ and NEMO, maka terjadi prose aktivasi. IKKβ memfosforilasi IκBα, sehingga terjadi proses ubiquitinasi dan degradasi, membuka NLS p65 lalu bertranslokasi kedalam nukleus. Fosforilasi p65 juga timbul dalam TAD, yang penting untuk aktivasi transkripsional. Di inti sel dimer p65/p50 berikatan dengan proin κB gen-gen tertentu untuk memulai mengatur transkripsi. Jalur NF-κB Non-Canonical. Dalam keadaan inaktif, p100 mempertahankan RelB didalam sitoplasma. Di atas permukaan membran sel terjadi ikatan antara ligan (mis; Lymphotoxin β) dengan reseptor maka jalur ini menjadi aktif ditandai terjadinya fosforilasi IKKα oleh NIK, yang berfungsi sebagai homodimer jalur non-canonical. Selanjutnya IKKα memfosforilasi p100 dan berubah menjadi p52. Dimer p52/RelB bertranslokasi ke nukleus, berikatan pada titik κB gen-gen tertentu dan mulai melakukan transkripsi.

4. Target Gen NF-κB

Beberapa target gen dari NF-κB berperan dalam mengendalikan progresifitas tumor, mengendalikan proses inflamasi, survival sel, mengendalikan anti apoptosis, mengendalikan angiogenesis,

mengendalikan proliferasi, mengendalikan promosi tumor dan mengendalikan proses metastase (Yu *et al.*, 2020)

Tabel 1. 3 Target gen NF- κ B

Aktifitas	Gen
Inflamasi	TNF, IL-1, chemokines
Regenerasi sel	Telomerase
Survival sel	BCL-XL, cIAP, XIAP, cFLIP
Angiogenesis	VEGF, TNF, IL-1, IL-8
Proliferasi	TNF, IL-1, IL-6, cyclin D1, c-Myc
Promosi tumor	COX2, iNOS, MMP-9, uPA
Metastasis	ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1

Dalil Hanahan dan Weinberg's menyebutkan beberapa langkah tumorigenesis yaitu adanya mencukupi kebutuhan signal *growth faktor*, ketidakpekaan sinyal *growth inhibitor*, penghindaran dari apoptosis, tidak terbatasnya potensi replikasi, perangsangan *angiogenesis*, invasi ke jaringan sekitarnya, serta metastasis (Hanahan and Weinberg, 2000).

Apoptosis adalah suatu kematian sel secara fisiologis yang apabila dibandingkan dengan nekrosis tidak memicu proses Inflamasi, timbul secara periodik untuk memastikan adanya keseimbangan antara sel yang tumbuh dan dan sel yang mati. Apoptosis memiliki

peran penting dalam proses terjadinya Inflamasi dan menghentikan Inflamasi (Elmore, 2007).

Penanda paling penting dari proses Inflamasi pada proses kanker adalah NF- κ B, dimana protein ini dapat mengerahkan efeknya pada setiap aspek dari tumorigenesis, memberikan efek pada setiap aspek dari tumorigenesis melalui induksi ekspresi protein hilir, dan dengan demikian mungkin menjadi dasar transisi dari inflamasi ke pertumbuhan kanker (Gambhir *et al.*, 2015).

NF- κ B mengatur perkembangan siklus sel, memicu progresifitas sel dan menghambat program *cell death* melalui regulasi protein anti apoptosis; cIAPs, c-FLIP dan anggota *family* BCL-2. Protein ini sangat penting dalam menopang sel prekanker diubah secara genetik, dan efek mereka terhadap perubahan menuju keganasan. NF- κ B dapat meningkatkan angiogenesis dan metastasis tumor melalui regulasi kemokin seperti IL-8 (migrasi), VEGF (angiogenesis) dan MMP (metastase) (Verzella *et al.*, 2020).

Pada sel-sel tumor, NF- κ B overaktif disebabkan oleh dua hal. Pertama karena adanya mutasi pada gen NF- κ B atau karena mutasi pada gen yang mengendalikan aktivitas NF- κ B (misalnya gen I κ B). Selain itu, ada beberapa tumor yang mensekresi faktor-faktor yang dapat menyebabkan NF- κ B aktif (Park and Hong, 2016).

1.5. Simpulan

Dalil Hanahan dan Weinberg's menyebutkan beberapa langkah tumorigenesis yaitu adanya mencukupi kebutuhan signal growth factor, ketidakpekaan sinyal growth inhibitor, penghindaran dari apoptosis, tidak terbatasnya potensi replikasi, perangsangan angiogenesis, invasi ke jaringan sekitarnya, serta metastasis.

Apoptosis adalah suatu kematian sel secara fisiologis yang apabila dibandingkan dengan nekrosis tidak memicu proses inflamasi, timbul secara periodik untuk memastikan adanya keseimbangan antara sel yang tumbuh dan sel yang mati. Terdapat 2 jalur apoptosis yaitu. Jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik yang terhubung interkoneksi terhadap sinyal NF- κ B sebagai respon terhadap beberapa stimulus. Hubungan interkoneksi ini juga terdapat pada kondisi kanker yang mungkin dapat menjadi pintu masuk untuk terapi. Apoptosis memiliki peran penting dalam proses terjadinya Inflamasi dan menghentikan inflamasi.

Penanda paling penting dari proses inflamasi pada proses kanker adalah NF- κ B, di mana protein ini dapat mengerahkan efeknya pada setiap aspek dari tumorigenesis, memberikan efek pada setiap aspek dari tumorigenesis melalui induksi ekspresi protein hilir, dan dengan demikian mungkin menjadi dasar transisi dari inflamasi ke pertumbuhan kanker.

NF- κ B mengatur perkembangan siklus sel, memicu progresifitas sel, dan menghambat program cell death melalui regulasi protein anti apoptosis; cIAPS, c-FLIP dan anggota family BCL-2. Protein ini sangat penting dalam menopang sel prekanker diubah secara genetic dan efek mereka terhadap perubahan menuju keganasan. NF- κ B dapat meningkatkan angiogenesis dan metastasis tumor melalui regulasi kemokin seperti IL-8 (migrasi), VEGF (angiogenesis) dan MMP (metastasis).

Pada sel-sel tumor, NF- κ B overaktif disebabkan oleh dua hal. Pertama karena adanya mutasi pada gen NF- κ B atau karena mutasi pada gen yang mengendalikan aktivitas NF- κ B (misalnya gen I κ B). Selain itu, ada beberapa tumor yang mensekresi faktor-faktor yang dapat menyebabkan NF- κ B aktif

DAFTAR PUSTAKA

1. Abaza, A. et al. (2022) 'A systematic review of apoptosis in correlation with cancer: should apoptosis be the ultimate target for cancer treatment?', Cureus [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.28496>.
2. Abcam (2023) 'Apoptosis-analysis-guide book of abcam'. Available at: <https://docs.abcam.com/pdf/kits/apoptosis-analysis-guide.pdf>.

3. Albeni, B.C. (2019) 'What is nuclear factor kappa B (NF- κ B) doing in and to the mitochondrion?', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00154>.
4. Bock, F.J. and Riley, J.S. (2023) 'When cell death goes wrong: inflammatory outcomes of failed apoptosis and mitotic cell death', *Cell Death and Differentiation*. Springer Nature, pp. 293–303. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01082-0>.
5. Bressenot, A. et al. (2009) 'Assessment of apoptosis by Immunohistochemistry to active caspase-3, active caspase-7, or cleaved PARP in monolayer cells and spheroid and subcutaneous xenografts of human carcinoma', *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 57(4), pp. 289–300. Available at: <https://doi.org/10.1369/jhc.2008.952044>.
6. Dorrington, M.G. and Fraser, I.D.C. (2019) 'NF- κ B signaling in macrophages: dynamics, crosstalk, and signal integration', *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00705>.
7. Elmore, S. (2007) 'Apoptosis: a review of programmed cell death', *Toxicologic Pathology*, 35(4), pp. 495–516. Available at: <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.

8. Gilmore, T.D. (2006) 'Introduction to NF- κ B: Players, pathways, perspectives', *Oncogene*, 25(51), pp. 6680–6684. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209954>.
9. Giridharan, S. and Srinivasan, M. (2018) 'Mechanisms of NF- κ B p65 and strategies for therapeutic manipulation', *Journal of Inflammation Research*. Dove Medical Press Ltd, pp. 407–419. Available at: <https://doi.org/10.2147/JIR.S140188>.
10. Hanahan, D. (2022) 'Hallmarks of cancer: new dimensions', *Cancer Discovery*. American Association for Cancer Research Inc., pp. 31–46. Available at: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
11. Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2000) The hallmarks of cancer review evolve progressively from normalcy via a series of pre, *Cell*.
12. Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) 'Hallmarks of cancer: The next generation', *Cell*, pp. 646–674. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
13. Henery, S. et al. (2008) 'Quantitative image based apoptotic index measurement using multispectral imaging flow cytometry: A comparison with standard photometric methods', *Apoptosis*, 13(8), pp. 1054–1063. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10495-008-0227-4>.

14. Hinz, M. and Scheidereit, C. (2014) 'The I κ B kinase complex in NF- κ B regulation and beyond', *EMBO Reports*, 15(1), pp. 46–61. Available at: <https://doi.org/10.1002/embr.201337983>.
15. Khongthong, P., Roseweir, A.K. and Edwards, J. (2019) 'The NF- κ B pathway and endocrine therapy resistance in breast cancer', *Endocrine-Related Cancer*, 26(6), pp. R369–R380. Available at: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0087>.
16. Mathes, E. et al. (2008) 'NF- κ B dictates the degradation pathway of I κ B α ', *EMBO Journal*, 27(9), pp. 1357–1367. Available at: <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.73>.
17. Murata, M. (2018) 'Inflammation and cancer', *Environmental Health and Preventive Medicine*. BioMed Central Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0740-1>.
18. Obeng, E. (2021) 'Apoptosis (programmed cell death) and its signals-a review', *Brazilian Journal of Biology*. Instituto Internacional de Ecologia, pp. 1133–1143. Available at: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.228437>.
19. Olajuyin, A.M. et al. (2019) 'CD146 T cells in lung cancer: Its function, detection, and clinical implications as a biomarker and therapeutic target', *Cancer Cell International*. BioMed Central Ltd.

Available at: <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0969-9>.

20. Pfeffer, C.M. and Singh, A.T.K. (2018) 'Apoptosis: a target for anticancer therapy', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms19020448>.
21. Puar, Y.R. et al. (2018) 'Evidence for the involvement of the master transcription factor NF- κ B in cancer initiation and progression', *Biomedicines*. MDPI AG. Available at: <https://doi.org/10.3390/biomedicines6030082>.
22. Quail, D.F. and Joyce, J.A. (2013) 'Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis', *Nature Medicine*, pp. 1423–1437. Available at: <https://doi.org/10.1038/nm.3394>.
23. Vassileva, V. et al. (2019) 'Evaluation of apoptosis imaging biomarkers in a genetic model of cell death', *EJNMMI Research*, 9. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0487-8>.
24. Verzella, D. et al. (2020) 'Life, death, and autophagy in cancer: NF- κ B turns up everywhere', *Cell Death and Disease*. Springer Nature. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2399-y>.
25. Xia, L. et al. (2018a) 'Role of the NF κ B-signaling pathway in cancer', *OncoTargets and Therapy*, 11,

- pp. 2063–2073. Available at: <https://doi.org/10.2147/OTT.S161109>.
26. Xia, L. et al. (2018b) 'Role of the NF κ B-signaling pathway in cancer', *OncoTargets and Therapy*, 11, pp. 2063–2073. Available at: <https://doi.org/10.2147/OTT.S161109>.
27. Xiao, G., Harhaj, E.W. and Sun, S.-C. (2001) 'NF- κ B-Inducing Kinase Regulates the Processing of NF- κ B2 p100 another important level of NF- κ B regulation. The unprocessed forms of these proteins function as I κ B-like molecules, forming latent complexes with NF- κ B members', *Molecular Cell*, 7, pp. 401–409. Available at: <https://doi.org/10.1143/IJAP.46.5595>.
28. Yu, H. et al. (2020) 'Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study', *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>.
29. Zhang, T. et al. (2021a) 'NF- κ B signaling in inflammation and cancer', *MedComm*. Blackwell Publishing Inc., pp. 618–653. Available at: <https://doi.org/10.1002/mco2.104>.
30. Zhang, T. et al. (2021b) 'NF- κ B signaling in inflammation and cancer', *MedComm*, 2(4), pp. 618–653. Available at: <https://doi.org/10.1002/mco2.104>.

31. Zinatizadeh, M.R. et al. (2021) 'The Nuclear Factor Kappa B (NF-kB) signaling in cancer development and immune diseases', *Genes and Diseases*. Chongqing University, pp. 287–297. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.005>.

BAB II

Angiogenesis Pada Sel Kanker

2.1. Latar Belakang

Angiogenesis merupakan bidang terpenting dalam penelitian ilmiah karena terlibat dalam banyak proses fisiologis dan patologis (Rahman *et al.*, 2020). Telah dibuktikan bahwa tumor tidak dapat tumbuh tanpa perkembangan pembuluh darah baru yang memadai (Mashreghi *et al.*, 2018). Angiogenesis adalah komponen utama penyembuhan luka dan perkembangan embrio, serta menjadi penyebab dari banyak kelainan penyakit. Selain memiliki peran sebagai pembentukan kapiler darah baru untuk menyediakan oksigenasi jaringan, membakar substrat metabolisme, angiogenesis juga meningkatkan produksi energi terutama selama penyembuhan luka, siklus menstruasi, dan kehamilan. (Rahman *et al.*, 2020) Namun, disregulasi angiogenesis berpengaruh dalam proses awal dan perkembangan berbagai kelainan termasuk degenerasi makula yang terkait usia dan tumor ganas. Proses angiogenesis dapat berlangsung selama sehari-hari hingga berbulan-bulan, dan berlanjut selama bertahun-tahun (Kwak *et al.*, 2018).

Angiogenesis sebagai *Hallmarks of cancer* kelima ini berkaitan dengan prognosis, perkembangan tumor, dan respon dari pengobatan. Proses ini krusial untuk pertumbuhan dan perkembangan kanker. Oleh karena itu, memilih angiogenesis sebagai target pengobatan kanker adalah suatu Langkah yang tepat menjanjikan dimasa yang akan datang (Ge *et al.*, 2022).

Berbeda dengan *vasculogenesis*, pengertian angiogenesis yaitu pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Pada kanker, berbagai jenis sel dan faktor pertumbuhan yang terlibat dalam tumor, dikontrol oleh angiogenesis (Fallah *et al.*, 2019).

Angiogenesis pada tumor mengacu pada pembentukan pembuluh darah baru pada tumor padat untuk memasok nutrisi dan oksigen, sehingga mendorong penyebaran sel tumor. Hal ini terjadi selama pertumbuhan dan perkembangan tumor serta merupakan langkah kunci dalam metastasis tumor. Telah diterima secara luas bahwa pertumbuhan sel tumor yang cepat dan angiogenesis sangat penting untuk tumorigenesis. Oleh karena itu, menemukan molekul baru yang mengontrol pertumbuhan tumor dan angiogenesis sangat penting untuk meningkatkan prognosis pada pasien (Zhang *et al.*, 2018).

Terdapat jalur seluler dan molekuler yang terlibat dalam angiogenesis, di mana jalur-jalur tersebut

melalui penargetan berbagai target (*activation/inhibition*) dapat menyebabkan modulasi angiogenesis di berbagai sel. (Mashreghi *et al.*, 2018) Faktor-faktor yang mengatur angiogenesis disebut faktor angiogenik, mereka penting dalam menginduksi pembentukan pembuluh darah pada periode diam, dan melibatkan sitokin yang mencakup *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *hypoxia-inducible factors* (HIFs) (Kwak *et al.*, 2018).

2.2. Angiogenesis Dalam Proses Fisiologi

Angiogenesis berasal dari kata Yunani Angêion yang berarti pembuluh darah, Merupakan pertumbuhan pembuluh darah dari pembuluh darah yang ada. Ahli anatomi dan ahli bedah Skotlandia, John Hunter memberikan wawasan ilmiah pertama dalam bidang angiogenesis. Pengamatannya menunjukkan bahwa proporsionalitas antara vaskularisasi dan kebutuhan metabolisme terjadi baik pada proses fisiologis atau patologis. Beliau mengikuti Basic Natural principal yang diajukan oleh Aristoteles, “form follows function” yakni hukum alam yang mendasar dimana struktur anatomi (bentuk) suatu sistem beradaptasi untuk mengakomodasi perubahan fungsi sistem tersebut (Natale dan Bocci, 2019).

Proses angiogenesis dimulai sejak dalam rahim dan berlanjut hingga usia tua. Oksigen memiliki peran

penting dalam proses ini, jika beberapa jaringan tidak menerima cukup oksigen (hypoksia) maka sel-sel di area yang terkena akan mengirimkan sinyal kimia yang menyebabkan dimulainya angiogenesis. Hypoxia-inducible factor -1 (HIF-1) merasakan menurunnya level oksigen dan masuk ke dalam nucleus untuk mengatur transkripsi sebagian besar gen target hipoksia, gen yang terlibat dalam angiogenesis, metabolisme, eritropoiesis, kelangsungan hidup sel / apoptosis, migrasi, dan fungsi spesifik jaringan lainnya termasuk peradangan serta fibrosis (Befani dan Liakos, 2018).

Pembentukan pembuluh darah memerlukan interaksi yang diatur antara sel-sel endotel, matriks ekstraseluler, dan sel-sel di sekitarnya. Stimulus fisiologis utama untuk angiogenesis termasuk iskemia jaringan dan hipoksia, peradangan, serta shear stress. (Fam et al., 2003).

Angiogenesis terjadi melalui dua mekanisme, yakni sprouting angiogenesis dan intussusceptive angiogenesis. Intussusceptive angiogenesis dimulai dengan pembentukan pilar intravaskular yang dapat diperpanjang sehingga pembuluh darah terpisah menjadi dua cabang paralel. Sprouting angiogenesis mengacu pada pembentukan cabang vaskular kecil baru yang dimulai melalui invasi tunas endotel ke dalam matriks ekstraseluler. (Van Hinsbergh, 2016).

2.2.1. Sprouting Angiogenesis

Sprouting Angiogenesis adalah mekanisme dasar yang terlihat pada pertumbuhan pembuluh darah baru yang terjadi dalam beberapa tahap. Langkah berurutan tersebut diatur dengan baik oleh mediator kimiawi di dalam tubuh. Peran penting dimainkan oleh faktor-faktor seperti Delta like ligand 4 (Dll4)-Notch, Wnt, VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factors*) dan lain-lain. (Akil et al., 2021).

Beberapa langkah dalam sprouting angiogenesis meliputi:

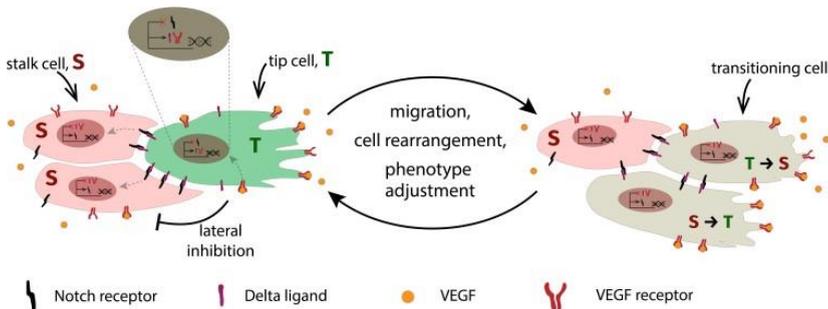
1. Pertama dengan munculnya faktor pertumbuhan angiogenik seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *transforming growth factor* beta (TGF- β) dan platelet-derived growth factors (PDGFs). Nantinya akan mengaktifkan reseptor pada sel endotel yang melapisi pembuluh darah sel yang ada dan memicu terjadinya peningkatan permeabilitas endotel (Guo et al., 2018).
2. Selanjutnya sel-sel endotel yang teraktivasi ini mulai melepaskan enzim MMP seperti protease. *Matriks metaloproteinase* (MMP) juga disebut *matrixins* adalah kelompok *over 20 zinc-containing endopeptidases* yang mampu mendegradasi berbagai komponen matrix ekstraseluler (ECM). Protease ini dapat memecah protein ECM dan sel membran basal. Sambil

mendegradasi komponen ECM untuk membuka jalan bagi migrasi sel endotel dalam angiogenesis. Hal ini menimbulkan terbukanya pembuluh darah yang memungkinkan keluarnya sel endotel yang diaktifkan dari pembuluh darah utama yang ada. (Quintero-Fabián et al., 2019).

3. Setelah sel endotel ini terlepas, sel-sel tersebut berkembang ke dalam matriks dan membentuk sprouting padat. *Sprouting angiogenesis* atau penetrasi pembuluh darah ke dalam jaringan avaskular ini sangat bergantung pada interaksi antara *Endothelial cells* (ECs), perisit, dan ECM. ECM memiliki peran penting dalam mendukung dan memandu proses pertumbuhan sel, serta membantu menghubungkan pembuluh darah di sekitarnya. Kunci di antara regulator molekuler pertumbuhan angiogenik adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang mendorong proliferasi dan migrasi sel endotel. Selain VEGF, jalur Deltalike ligand 4 (Dll4)-Notch juga memainkan peran penting dalam mengatur seleksi dan perilaku sprouting sel. (Zhang et al., 2019).
4. *Sprout* tersebut akan merangsang stimulus angiogenik. Sel-sel endotel baru menggunakan molekul adhesi seperti integrin yang membantu mereka mengikat satu sama lain sehingga membentuk rantai. Integrin $\alpha 2\beta 1$ dan VEGF berinteraksi erat dalam beberapa sinyal angiogenik

intraseluler. Peptida siklik secara selektif menghambat $\alpha V\beta 3$ dan $\alpha V\beta 5$ dan merupakan penghambat kuat invasi dan diferensiasi sel endotel yang disebabkan oleh VEGF-A atau faktor pertumbuhan fibroblas-2. Integrin $\alpha V\beta 3$ bekerja secara sinergis dengan VEGF untuk mengaktifkan angiogenesis pada sel endotel melalui fosforilasi VEGFR-

5. Kemudian *sprouts* membentuk Vakuola sehingga menjadi pembuluh darah berbentuk tabung. *Sprouting* ini dapat terjadi secara cepat sekitar beberapa milimeter per hari (Ge *et al.*, 2022).



Gambar 2. 1 Fenotip Spesifik Sel Endotel Pada Angiogenesis

Fenotip Spesifik sel endotel pada angiogenesis. ECs bergantung pada jalur signal VEGF-Delta-Notch untuk memilih profil ekspresi gen. Tip sel (Reseptor Delta/VEGF tinggi dan Notch rendah) bentuknya lebih terpolarisasi dan mengeluarkan filopodia untuk meningkatkan kemampuan sensor eksternal dan

mengarahkan pemanjangan tunas. Sel stalk (Reseptor delta/VEGF rendah dan Notch tinggi memelihara integritas pembuluh darah dan proliferasi. Melalui signal Delta-Notch, Tip sel dapat menghambat sel disebelahnya untuk tidak membentuk fenotip yang sama (mekanisme inhibisi lateral) dan menjaga rasio sel stalk dan sel tip. (Castellano, 2023).

2.2.2. Intussusceptive Angiogenesis

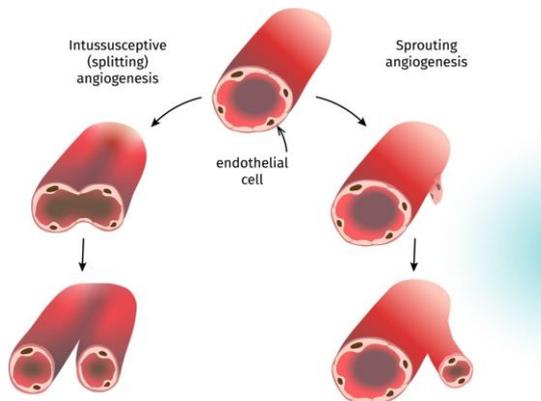
Angiogenesis intussusepsi adalah cara pembentukan pembuluh darah baru dan remodeling, terjadi melalui pembelahan internal pleksus kapiler yang sudah ada sebelumnya tanpa sprouting. Jenis angiogenesis ini pada dasarnya melibatkan pemisahan atau penguraian pembuluh darah yang lebih besar menjadi pembuluh darah yang lebih kecil. Dinding pembuluh darah kapiler memasuki lumen pembuluh darah yang ada untuk memecahnya menjadi dua atau lebih pembuluh darah yang lebih kecil. Intususepsi memungkinkan peningkatan jumlah dari kapiler tanpa peningkatan jumlah sel endotel. Hal ini penting dalam perkembangan embrio.

Hal tersebut terjadi dalam beberapa fase yang meliputi:

- a) Dinding kapiler yang saling berhadapan bersentuhan pada satu titik. Kemudian sambungan sel endotel

diubah sehingga terbentuk lapisan ganda dinding pembuluh darah.

- b) Lapisan ganda tersebut kemudian dilubangi oleh sel endotel yang diaktifkan oleh faktor angiogenesis. Hal ini memungkinkan faktor pertumbuhan dan sel untuk menembus ke dalam lumen.
- c) Terbentuklah sebuah inti pada titik kontak antara dinding dan diisi dengan *pericytes* dan *myofibroblast*.
- d) Sel-sel baru mulai membentuk serat kolagen di dalam inti dan membantu ECM untuk pertumbuhan lumen pembuluh darah.
- e) Inti kemudian membelah lumen pembuluh darah yang ada menjadi dua.



Gambar 2. 2 Ilustrasi Dua Bentuk Angiogenesis. Ilustrasi dua bentuk angiogenesis. Angiogenesis intususepsi (kiri) menunjukkan pemisahan dari satu kapiler menjadi dua. Angiogenesis Sprouting (Kanan) muncul saat jaringan dengan level oksigen rendah melepaskan stimulus proangiogenik dan mengaktifkan ECs . Pelepasan faktor ini menyebabkan terjadinya tunas baru pembuluh darah melalui migrasi dan proliferasi.

2.3. Disregulasi Angiogenesis Pada Sel Kanker

Angiogenesis adalah kunci dan langkah awal dalam tumorigenesis, lebih dikenal sebagai ciri khas tumor padat dan salah satu penyebab utama kekambuhan tumor. Tidak seperti pembuluh darah pada jaringan normal, pola pembuluh darah pada tumor tidak normal, inter endothelial junction renggang, berliku-liku, rapuh, dan tidak berujung. Sel-sel perivaskular terlepas atau tidak ada yang menyebabkan penurunan integritas pembuluh darah, peningkatan imaturitas pembuluh darah, perfusi yang tidak koheren, gangguan fungsi, dan peningkatan penyebaran serta metastasis tumor. Pembuluh darah tumor yang abnormal pada akhirnya menyebabkan hipoksia dan meningkatkan keasaman di *tumor microenvironment* (TME) yang selanjutnya memperkuat agresi tumor (Majidpoor dan Mortezaee, 2021).

Sel-sel di dalam lesi proliferaatif yang menyimpang pada awalnya tidak memiliki kemampuan angiogenik, sehingga membatasi kemampuan mereka untuk berkembang. Untuk berkembang ke ukuran yang lebih besar, neoplasma yang baru harus mengembangkan kemampuan angiogenik. Dengan menyeimbangkan sinyal positif dan negatif mendorong atau menghalangi angiogenesis. Salah satu kelas dari sinyal-sinyal ini disampaikan oleh faktor-faktor terlarut dan reseptornya, yang terakhir

ditampilkan pada permukaan sel endotel, integrin, dan molekul adhesi yang memediasi sel matriks dan asosiasi sel-sel juga memainkan peran penting (Madu *et al.*, 2020).

Sederhananya sel kanker mengaktifkan angionenik dengan mengubah keseimbangan penginduksi angiogenesis dan penghambat di lingkungan sel sekitarnya. Pertumbuhan tumor yang cepat menyebabkan masalah pengiriman oksigen, sel-sel yang dapatkan di bagian dalam tumor kekurangan pasokan oksigen yang cukup. Sel-sel tersebut mengalami hipoksia dan mengaktifkan respons stres hipoksia. Respons utama terhadap hipoksia dimediasi pada tingkat sel oleh *hypoxia inducible factor* (HIF). HIF adalah faktor transkripsi, yang memulai produksi protein lain yang diperlukan untuk memediasi efek hipoksia (Van Hinsbergh, 2016).

2.3.1. Mediator Pro Angiogenik

Rangsangan pengaktifan angiogenesis biasanya berkolaborasi untuk mendorong perkembangan tumor. Misalnya, sel endotel yang diaktivasi oleh VEGF sehingga mensekresi PDGF. PDGF selanjutnya berikatan dengan reseptor pada perisit yang menyebabkan lebih banyak VEGF dikeluarkan dan meningkatkan prosesnya. Ada sejumlah protein yang

dapat merangsang (mengaktifkan angiogenesis) melalui jalur sinyal berbeda, yakni: (Bai et al., 2018).

a) *Platelet-derived growth factor* (PDGF)

PDGF adalah dimer 30 kDa yang terdiri dari rantai A dan/atau B, yang dikodekan oleh gen terpisah dan diatur secara independen. Fosforilasi faktor transkripsi Sp1 memediasi ekspresi gen rantai PDGF-B yang dapat diinduksi melalui protein kinase C atipikal. VEGF-A meningkatkan ekspresi PDGF-B endotel. Selama vaskulogenesis dan angiogenesis, PDGF bekerja sama dengan faktor proangiogenik lainnya untuk menginduksi pembentukan dan stabilisasi pembuluh darah baru melalui perekrutan sel perivaskular. PDGF-B diekspresikan oleh EC dan tampaknya hanya memberi sinyal pada PDGFR β dalam sel perivaskular. (Huang et al., 2019).

b) *Basic fibroblast growth factor* (bFGF)

FGF dasar terlibat dalam berbagai tahap angiogenesis: lamina basal dan degradasi ECM, migrasi, proliferasi dan morfogenesis EC, dan pematangan pembuluh darah. Molekul dasar pengikat FGF (yaitu protein, polisakarida, dan lipid) terdapat sebagai molekul bebas dalam cairan tubuh (misalnya heparin/HSPG, TSP-1, FGFR-1), terkait dengan ECM (HSPG, TSP-1), atau berlabuh ke membran EC (misalnya HSPG, integrin, FGFR). Pengikatan VEGF

VEGFR2 dapat menginduksi produk bFGF yang akan mengaktifkan proses angiogenesis.

c) *Hepatocyte growth factor* (HGF)

HGF bersifat angiogenik, interaksi ligan-reseptor menstimulasi sel endotel untuk berproliferasi dan bermigrasi secara *in vitro*, menginduksi pembentukan pembuluh darah *in vivo* (21-23), dan menginduksi ekspresi VEGF pada sel kanker manusia. (Eguchi and Wakabayashi, 2020)

d) *Vascular endothelial growth factor* (VEGF)

Ada beberapa gen terkait, termasuk VEGF-B, VEGF-C, dan *placental growth factor* (PlGF), sebagian besar perhatian terfokus pada VEGF-A karena peran kuncinya dalam mengatur angiogenesis. Pensinyalan VEGF kanonik melalui VEGFR1/R2 mengatur aktivitas beberapa kinase dan pada akhirnya memandu proliferasi sel, migrasi, kelangsungan hidup, dan permeabilitas pembuluh darah selama vaskulogenesis dan angiogenesis. Sel endotel, terdiri dari sel ujung dan tangkai, berada di garis depan proliferasi pembuluh darah. Gradien VEGF menginduksi sel ujung dan mendorong pembentukan filopodia. Regulasi molekuler dari kejadian ini adalah melalui aktivasi pensinyalan takik dan peningkatan ekspresi ligan takik pada sel endotel, termasuk namun tidak terbatas pada delta-like 4 (Dll4) (Lee et al., 2018).

e) *Placental growth factor* (PlGF)

PlGF adalah protein yang sangat diekspresikan oleh plasenta dengan sifat vaskulogenik dan angiogenik. PlGF adalah anggota keluarga VEGF dan mempotensiasi respons angiogenik VEGF. PlGF ada secara struktural sebagai protein dimer glikosilasi dengan sifat angiogenik dan vaskulogenik yang mempengaruhi pertumbuhan trofoblas, diferensiasi, dan invasi ke desidua ibu. PlGF menginduksi berbagai efek biologis dengan mempengaruhi berbagai jenis sel yang berbeda. PlGF dapat merangsang pertumbuhan dan pematangan pembuluh darah secara langsung dengan mempengaruhi sel-sel endotel dan mural, dan secara tidak langsung dengan merekrut tipe sel pro-angiogenik. Misalnya, PlGF merangsang pertumbuhan, migrasi dan kelangsungan hidup sel endotel.

f) *Tumor necrosis factor* (TNF)

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama, merangsang pelepasan matriks *metalloproteinase-1* (MMP-1), MMP-3 dan MMP13 juga merupakan stimulus pelepasan lokal zat angiogenik, seperti VEGF, faktor pertumbuhan fibroblas dasar (bFGF) dan PDGFB, yang mendorong proliferasi dan migrasi sel endotel.⁸ TNF- α telah terbukti mendorong proliferasi sel dan angiogenesis.⁴⁰ Dengan demikian, kami berhipotesis bahwa TNF- α menginduksi sekresi LRG1 di HUVECs untuk

mempromosikan angiogenesis dan migrasi MSC. (Fallah et al., 2019)

g) *Transforming growth factor (TGF)*

Transforming growth factor- β (TGF- β) mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel, apoptosis, motilitas sel, produksi matriks ekstraseluler, angiogenesis, dan imunitas seluler. Ini memiliki peran paradoks dalam kanker. Pada tahap awal menghambat transformasi sel dan mencegah perkembangan kanker. Pada stadium lanjut TGF- β memainkan peran kunci dalam mendorong perkembangan tumor melalui 3 mekanisme utama: memfasilitasi transisi epitel ke mesenkim, menstimulasi angiogenesis dan menginduksi immunosupresi. TGF- β memberikan efek pada sel endotel (EC) dan meningkatkan regulasi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) yang keduanya mendorong angiogenesis.^{54,55} Lebih lanjut, peningkatan produksi VEGF tampaknya merekrut lebih banyak EC sehingga menghasilkan angiogenesis berkelanjutan (Majidpoor and Mortezaee, 2021).

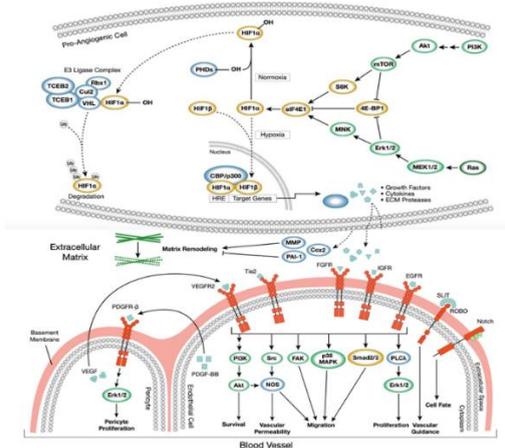
h) *Epidermal growth factor (EGF)*

Aktivasi jalur EGFR meningkatkan produksi molekul angiogenik dalam berbagai macam sel tumor. Hal ini menghasilkan efek tidak langsung dari pensinyalan EGFR pada angiogenesis pada angiogenesis. stimulasi sel glioma secara konsisten

meningkatkan produksi dan meningkatkan afinitas VEGF-1 hingga VEGFR-2 (Fallah et al., 2019).

i) Interleukin-8 (IL-8)

Interleukin-8 (IL-8) adalah faktor pro-angiogenik yang diproduksi oleh makrofag yang menginfiltrasi tumor yang terbukti memfasilitasi perkembangan angiogenesis pada berbagai jenis kanker. Interleukin-8 (IL-8) adalah sitokin kemoatraktan yang diproduksi oleh berbagai jaringan dan sel darah. Tidak seperti banyak sitokin lainnya, sitokin ini mempunyai target spesifik yang berbeda untuk neutrofil, dengan efek yang lemah terhadap sel darah lainnya. Interleukin-8 menarik dan mengaktifkan neutrofil di daerah inflamasi dan menginduksi angiogenesis (Guo et al., 2018).

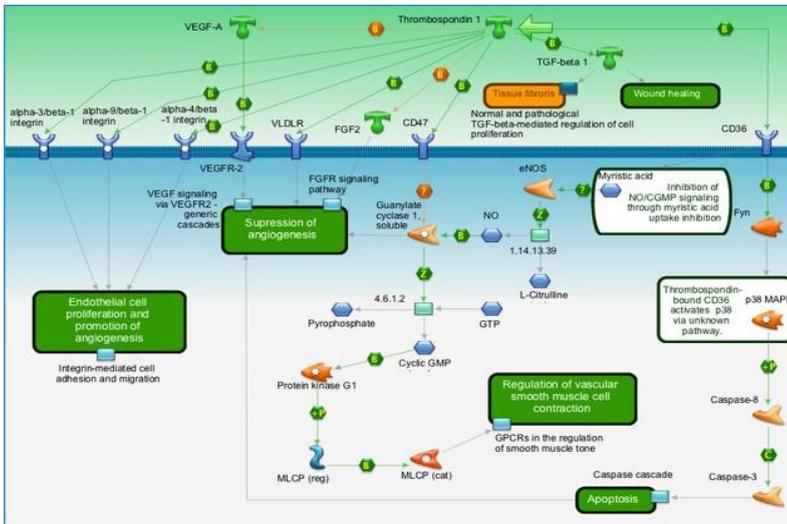


Gambar 2. 3 Skematik Jalur Signal Angiogenesis. Skematik jalur signal angiogenesis. Sel yang mengalami hypoxia akan mengaktifasi factor transkripsi HIF 1^o dan menghasilkan protein factor pertumbuhan, sitokin dan protease degrader matriks ekstra seluler.

2.3.2. Mediator Penghambat Angiogenesis

Sejumlah molekul bertindak sebagai inhibitor untuk mencegah atau menghentikan angiogenesis. Penghambat angiogenesis bekerja dengan cara khusus untuk melawan kanker, yang tidak secara langsung membunuh sel kanker namun menargetkan sinyal yang benar-benar mendukung suplai darah tumor. P53 adalah gen penekan yang signifikan, yang menghambat proses angiogenik dengan menginduksi trombospondin-1, menurunkan regulasi VEGF, NOS, dan sebagai tambahan, menurunkan regulasi angiogenesis akibat hipoksia, baik menginduksi apoptosis atau meningkatkan faktor anti-angiogenik. Sinyal angiogenik negatif menghambat pertumbuhan dan migrasi sel endotel. Terdapat tiga strategi alternatif yang dapat dijalankan dalam menghambat pelepasan molekul angiogenik dari sel tumor (Hillen dan Griffioen, 2007):

- a. Menetralkan molekul angiogenik yang telah dilepaskan.
- b. Menghambat respon stimulasi angiogenik dari sel endotel vaskular.
- c. Pengikatan trombospondin-1 ke sel endotel memicu aktivasi caspases, yang menyebabkan apoptosis sel.



Gambar 2. 4 Thrombospondin Menghambat Proses Angiogenesis. Bagan yang mengilustrasikan bagaimana thrombospondin menghambat proses angiogenesis melalui ligand VLDLR dan CD36 sehingga terjadi supresi dan apoptosis sel endotel.

Penghambat angiogenesis dapat diklasifikasikan baik secara langsung dengan menargetkan ECs atau secara tidak langsung dengan menargetkan sel kanker atau sel stroma terkait tumor lainnya (Lei et al., 2020).

a) Inhibitor angiogenesis langsung

Beberapa inhibitor angiogenesis langsung, seperti angiostatin, endostatin, capturen, canstatin, tumstatin, dan lain-lain juga merupakan fragmen yang dikembangkan dari molekul ECM spesifik pada proteolisis. Inhibitor ini menghentikan proliferasi ECs vaskular sebagai respons terhadap penginduksi

angiogenesis seperti VEGF, bFGF, dan PDGF (Liu et al., 2021).

b) Inhibitor angiogenesis tidak langsung

Di sisi lain, inhibitor angiogenesis tidak langsung, mengganggu kontak pro angiogenik antara sel tumor dan sel endotel. Misalnya, bevacizumab dianggap sebagai antibodi monoklonal yang menetralkan VEGF setelah disekresi dari sel tumor, sedangkan sunitinib adalah penghambat reseptor tirosin kinase (RTK) oral, bermolekul kecil, dan multi-target. Efek penghambatan tidak langsung ini dapat dicapai dengan menghambat ekspresi faktor angiogenik seperti VEGF atau bFGF pada tumor, menghalangi aktivitas atau menetralkan protein proangiogenik atau menghalangi ekspresi atau aktivasi reseptornya pada ECs. (Kuczynski et al., 2019)

2.4. Angiogenesis Biomarker

Biomarker adalah karakteristik yang dapat diukur dan dievaluasi secara obyektif sebagai indikator proses biologis normal, proses patogenik, atau respon farmakologis terhadap intervensi terapeutik. Beberapa kategori biomarker yang berkaitan dengan kanker telah dijelaskan, yaitu skrining, diagnostik, prognostik, prediktif, farmakologis (farmakodinamik, bukti

mekanisme dan konsep), respon pengganti dan biomarker keamanan. Uji biomarker perlu divalidasi secara hati-hati dan kuat, dapat diandalkan, dan dapat direproduksi ketika diterapkan dalam konteks klinis (Pircher et al., 2011).

2.4.1. Biomarker Serum Angiogenesis

Evaluasi parameter angiogenik dalam sampel serum/plasma dengan uji imunogenik standar merupakan metode yang menarik untuk memantau terapi anti-angiogenik bukan hanya karena kelayakannya dan biayanya yang rendah. Namun dalam empat penelitian fase III berbeda yang mengevaluasi bevacizumab dalam kombinasi dengan kemoterapi (AVF2107g, E4599, AVAiL dan AVOREN) tingkat VEGF awal tidak mampu memprediksi respons terhadap terapi anti-angiogenik. Berbeda dengan temuan ini, Dowlati et al. menunjukkan bahwa tingkat VEGF yang tinggi pada awal berkorelasi dengan tingkat respons yang tinggi terhadap terapi bevacizumab (dalam kombinasi dengan kemoterapi standar) (Huang et al., 2019).

Penelitian lainnya mengevaluasi tanda CAF, termasuk HGF dan IL-12 pada pasien NSCLC yang diobati dengan neoadjuvan dengan pazopanib. Mereka menemukan bahwa CAF dikaitkan dengan respons terhadap pazopanib dan mengidentifikasi pasien yang

merespons dengan akurasi 81%. Ini adalah penelitian pertama yang melaporkan bahwa peningkatan kadar IL-12 (pengatur utama respons imun TH1) merupakan prediktor yang baik untuk respons terhadap terapi anti-angiogenik (Zanotto-Filho et al., 2018).

Sampai saat ini relevansi biomarker terlarut dalam darah belum sepenuhnya diteliti karena fakta menyatakan bahwa sebagian besar kandidat biomarker dievaluasi secara retrospektif dan validasi prospektif belum ada (Murukesh, Dive and Jayson, 2010).

2.4.2. Biomarker Jaringan

Mayoritas diagnosis kanker dicapai melalui karakterisasi mikroskopis cahaya dan imunohistokimia dari jaringan ganas. Setidaknya selama 10 tahun, berbagai penelitian telah melaporkan hubungan antara kepadatan pembuluh mikro (MVD), produk angiogenesis dan metastasis, dan kelangsungan hidup pada tumor padat. Karena reseptor utama yang terlibat dalam mendorong angiogenesis adalah VEGFR-2, maka logis untuk menguji nilai MVD, VEGFR-2 dan fosfo-VEGFR2 sebagai biomarker prediktif potensial untuk inhibitor VEGF (Pan et al., 2020).

Sebagai alternatif, berbagai kelompok telah menggunakan proliferasi ECs yang diukur dengan teknik pewarnaan ganda sebagai indikator angiogenesis, yang diamati pada melanoma. peran

mereka sebagai biomarker potensial untuk inhibitor VEGF perlu diselidiki lebih lanjut. Biomarker jaringan paling menarik yang dapat berfungsi dalam kapasitas prediktif adalah fosfo-VEGFR-2.

Pada pasien dengan karsinoma payudara inflamasi, pemberian bevacizumab menghasilkan penurunan fosfo-VEGFR-2 secara signifikan. Namun, laporan seperti itu sangat jarang terjadi setidaknya karena dua alasan: pemrosesan jaringan dari pasien untuk mendeteksi protein fosfo memerlukan pelestarian jaringan yang sangat cepat untuk menghindari de-fosforilasi reseptor. Kedua, hanya ada sedikit antibodi yang berikatan dengan spesifisitas yang cukup terhadap fosfo-VEGFR2 (Li et al., 2018).

2.4.3. Biomarker Genetik

Banyak gen mempengaruhi kemanjuran inhibitor VEGF. mereka yang memiliki genotipe A/A atau A/T untuk IL-8 T-251A memperoleh RR yang lebih rendah dibandingkan mereka yang memiliki genotipe T/T homozigot ($P=0,006$). Penelitian ini juga menunjukkan hubungan antara PFS dan polimorfisme yang melibatkan CXCR2 C p 785T ($P=0,026$), VEGF C p 936T ($P=0,061$) dan polimorfisme pengulangan dinukleotida adreno medullin ($P=0,008$). Meskipun menarik untuk tahap awal, temuan ini harus dieksplorasi dalam uji prospektif lebih lanjut dan

penting untuk menentukan hubungan struktur-fungsi untuk varian tertentu yang terkait dengan prognosis yang lebih baik atau lebih buruk. (Li et al., 2018)

2.4.4. Hipertensi Biomarker

Hipertensi adalah salah satu toksisitas paling umum pada pasien yang memakai inhibitor VEGF. Pensinyalan VEGF mengatur sintase oksida nitrat, mengurangi sintesis oksida nitrat, meningkatkan vasokonstriksi dan karenanya hipertensi. Beberapa percobaan telah menguatkan hipotesis ini: Dari 39 pasien yang menerima irinotecan, fluorouracil dan bevacizumab untuk kanker kolorektal metastatik, RR dan PFS (median: 14.5 vs 3.1 bulan, $P=0.04$) secara signifikan lebih baik untuk pasien yang diinduksi bevacizumab tingkat 2 – 3 hipertensi. Dalam studi E2100 tentang kanker payudara stadium lanjut, pasien yang mengalami hipertensi tingkat 3 atau 4 bertahan hidup lebih lama secara signifikan (38,7 vs 25,3 bulan, $P = 0,002$) (Zhang et al., 2019).

2.5. Angiogenesis Sebagai Target Terapi Pada Kanker

Sejak tahun 1971, penelitian terkait anti-angiogenesis telah mulai mengalihkan perhatian mereka ke pengobatan yang dipersonalisasi untuk menerjemahkan hasil terapi anti-angiogenik berbasis penelitian menjadi terapi bertarget klinis [55]. Tujuan

terapi anti-angiogenesis pada kanker adalah untuk memblokir oksigen dan nutrisi. suplai ke sel kanker. Agen anti-angiogenesis dikategorikan menjadi tujuh kelompok besar: a) Antibodi monoklonal (mAbs), b) MicroRNAs (miRNAs) / Small interfering RNAs (siRNA), c) Aptamers, d) Terapi Gen, e) Molekul kecil, f) Angiostatin dan endostatin, dan g) Terapi sel v (Fallah, Sadeghinia, dkk., 2019).

Terapi anti-angiogenik awalnya menargetkan ECs mikrovaskular di dalam tumor, yang telah diaktifkan oleh sel tumor. Faktanya, penekanan respons ECs lingkungan mikro tumor terhadap protein angiogenik seperti endostatin dan angiostatin yang disekresikan oleh sel kanker, dapat menekan proliferasi ECs. Terapi anti- angiogenik yang menargetkan reseptor EGFR (Tarceva) atau VEGF dengan mAb anti-VEGF (bevacizumab) atau siRNA VEGF telah ditemukan memberikan efek antikanker melalui induksi kematian sel pada sel kanker (Al-Ostoot et al., 2021).

Tabel 2. 1 Terapi Anti Angiogenik

Anti-angiogenic strategies	Clinical and preclinical application
Monoclonal Antibody	Bevacizumab [40], Cetuximab [64], Ranibizumab [20], Afibercept [72],
MicroRNAs (miRNAs) / Small interfering RNAs (siRNA)	miR126 [75], miR143and miR145 [74], VEGF siRNA-PEG/PEI PEC micelles [78]
Aptamers	Pegaptanib sodium [80]
Gene Therapy	VEGF scFv Adenovirus, VEGFR2 AAVand VEGF AAV [84], AAVrh.10 bevacizumab
Small molecular	Sorafenib, sunitinib, Everolimusand Temozolimus [113], Regorafenib [91]
Angiostatin and Endostatin	Recombinant Human Endostatin Adenovirus (RetinoStat) [99], Lentiviral Vector Gene Transfer of Endostatin/ Angiostatin [120]
Chimeric Antigen Receptor T cells (CAR-T) Cell therapy	CAR-modified T lymphocytes with human VEGFR-1 specificity (V-1 CAR) [122]

2.6. Potensi Antiangiogenik Pada Bahan Alam

Pemanfaatan obat alam sebagai salah satu alternatif obat kanker telah banyak dieksplorasi. Bajakah (*Uncaria gambir roxb*) merupakan salah satu tanaman asli Indonesia yang memiliki potensi anti kanker. Kandungan yang berada pada tanaman ini memiliki kemampuan meningkatkan efek sitotoksitas melalui jalur penekanan oksidasi intra sel dan supresi Inflamasi. Ekstrak Bajakah dalam dimethyl sulfoxide (DMSO) terbukti memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D secara *in vitro* pada konsentrasi 500mcg. Meningkatkan sitotoksitas dengan menekan Inflamasi dan angiogenesis. Perlu dilakukan penelitian *in vivo* untuk menggambarkan pengaruh berbagai proses farmakokinetik dan farmakodinamik serta faali ekstrak kayu bajakah di dalam tubuh, salah satunya uji anti-angiogenesis (Syarifah. dkk., 2019).

2.6. Simpulan

Angiogenesis merupakan bidang terpenting dalam penelitian ilmiah karena terlibat dalam banyak proses fisiologis dan patologis. Telah dibuktikan bahwa tumor tidak dapat tumbuh tanpa perkembangan pembuluh darah baru yang memadai. Angiogenesis pada tumor mengacu pada pembentukan pembuluh darah baru pada tumor padat untuk memasok nutrisi

dan oksigen, sehingga mendorong penyebaran sel tumor.

Angiogenesis terjadi melalui dua mekanisme, yakni sprouting angiogenesis dan intussusceptive angiogenesis. *Intussusceptive angiogenesis* dimulai dengan pembentukan pilar intravaskular yang dapat diperpanjang sehingga pembuluh darah terpisah menjadi dua cabang paralel. Sprouting angiogenesis mengacu pada pembentukan cabang vaskular kecil baru yang dimulai melalui invasi tunas endotel ke dalam matriks ekstraseluler.

Untuk berkembang ke ukuran yang lebih besar, neoplasma yang baru harus mengembangkan kemampuan angiogenik. Dengan menyeimbangkan sinyal positif dan negatif mendorong atau menghalangi angiogenesis. Salah satu kelas dari sinyal-sinyal ini disampaikan oleh faktor-faktor terlarut dan reseptornya, yang terakhir ditampilkan pada permukaan sel endotel, integrin, dan molekul adhesi yang memediasi sel matriks dan asosiasi sel-sel juga memainkan peran penting.

Sel kanker mengaktifkan angiogenesis dengan mengubah keseimbangan penginduksi angiogenesis dan penghambat di lingkungan sel sekitarnya. Pertumbuhan tumor yang cepat menyebabkan masalah pengiriman oksigen, sel-sel yang didapatkan di bagian dalam tumor kekurangan pasokan oksigen yang cukup.

Sel-sel tersebut mengalami hipoksia dan mengaktifkan respons stres hipoksia. Respon utama terhadap hipoksia dimediasi pada tingkat sel oleh hypoxia inducible factor (HIF). HIF adalah faktor transkripsi, yang memulai produksi protein lain yang diperlukan untuk memediasi efek hipoksia terutama VEGF, dan bFGF.

Penghambat angiogenesis bekerja dengan cara khusus untuk melawan kanker, yang tidak secara langsung membunuh sel kanker namun menargetkan sinyal yang benar-benar mendukung suplai darah tumor.

DAFTAR PUSTAKA

1. Akil, A. *et al.* (2021) 'Notch Signaling in Vascular Endothelial Cells, Angiogenesis, and Tumor Progression: An Update and Prospective', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.642352>.
2. Al-Ostoot, F.H. *et al.* (2021) 'Tumor angiogenesis: Current challenges and therapeutic opportunities', *Cancer Treatment and Research Communications*, 28, p. 100422. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100422>.
3. Bai, Y. *et al.* (2018) 'Sequential delivery of VEGF, FGF-2 and PDGF from the polymeric system enhance HUVECs angiogenesis in vitro and CAM

- angiogenesis', *Cellular Immunology*, 323, pp. 19–32.
Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.CELLIMM.2017.10.008>.
4. Befani, C. and Liakos, P. (2018) 'The role of hypoxia-inducible factor-2 alpha in angiogenesis', *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc., pp. 9087–9098.
Available at: <https://doi.org/10.1002/jcp.26805>.
 5. Castellano, P.S. (2023) 'AXONOMÍA DE LAS GARANTÍAS JURÍDICAS EN ELEMPLEO DE LOS SISTEMAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL', *Revista de Derecho Politico*, (117), pp. 153–196.
Available at: <https://doi.org/10.13039/501100011033>.
 6. Fallah, A., Heidari, H.R., *et al.* (2019) 'A gene-based anti-angiogenesis therapy as a novel strategy for cancer treatment', *Life Sciences*, 239. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117018>.
 7. Fallah, A., Sadeghinia, A., *et al.* (2019) 'Therapeutic targeting of angiogenesis molecular pathways in angiogenesis-dependent diseases', *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS, pp. 775–785.
Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.022>.
 8. Fam, N.P. *et al.* (2003) 'Clinician Guide to Angiogenesis', *Circulation*, pp. 2613–2618. Available at:
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000102939.04279.75>.

9. Ge, W. *et al.* (2022) 'A novel angiogenesis-based molecular signature related to prognosis and tumor immune interactions of pancreatic cancer', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1001606>.
10. Guo, M. *et al.* (2018) 'Angiogenic Growth Factors for Coronary Artery Disease: Current Status and Prospects', *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. SAGE Publications Ltd, pp. 130–141. Available at: <https://doi.org/10.1177/1074248417735399>.
11. Hillen, F. and Griffioen, A.W. (2007) 'Tumour vascularization: Sprouting angiogenesis and beyond', *Cancer and Metastasis Reviews*, pp. 489–502. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9094-7>.
12. Kwak, S.-E. *et al.* (2018) 'Angiogenesis: focusing on the effects of exercise in aging and cancer', *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 22(3), pp. 21–26. Available at: <https://doi.org/10.20463/jenb.2018.0020>.
13. Lee, L.T. *et al.* (2018) 'The correlation between HIF-1 alpha and VEGF in oral squamous cell carcinomas: Expression patterns and quantitative immunohistochemical analysis', *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(4), pp. 370–375. Available at:

- <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.06.025>.
14. Liu, X. *et al.* (2021) 'Characterization of the heterogeneity of endothelial cells in bleomycin-induced lung fibrosis using single-cell RNA sequencing', *Angiogenesis* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10456-021-09795-5>.
 15. Majidpoor, J. and Mortezaee, K. (2021) 'Angiogenesis as a hallmark of solid tumors -clinical perspectives', *Cellular Oncology*. Springer Science and Business Media B.V., pp. 715–737. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13402-021-00602-3>.
 16. Mashreghi, M. *et al.* (2018) 'Angiogenesis biomarkers and their targeting ligands as potential targets for tumor angiogenesis', *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc., pp. 2949–2965. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcp.26049>.
 17. Murukesh, N., Dive, C. and Jayson, G.C. (2010) 'Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors', *British Journal of Cancer*, pp. 8–18. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605483>.
 18. Natale, G. and Bocci, G. (2019) 'Discovery and development of the cardiovascular system with a focus on angiogenesis: A historical overview', *Italian Journal of Anatomy and Embryology*. Firenze University Press, pp. 247–270. Available at: <https://doi.org/10.13128/ijae-11656>.

19. Pircher, A. *et al.* (2011) 'Biomarkers in tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy', *International Journal of Molecular Sciences*, pp. 7077–7099. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms12107077>.
20. Quintero-Fabián, S. *et al.* (2019) 'Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer', *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01370>.
21. Rahman, H.S. *et al.* (2020) 'An Overview of in Vitro, in Vivo, and Computational Techniques for Cancer-Associated Angiogenesis Studies', *BioMed Research International*. Hindawi Limited. Available at: <https://doi.org/10.1155/2020/8857428>.
22. Van Hinsbergh, V.W.M. (2016) 'Angiogenesis: Basics of Vascular Biology', in *Vascularization for Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Springer International Publishing, pp. 1–29. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-21056-8_1-1.
23. Zhang, Q. *et al.* (2019) 'ACE2 inhibits breast cancer angiogenesis via suppressing the VEGFa/VEGFR2/ERK pathway', *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 38(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1156-5>.

24. Zhang, W. *et al.* (2018) 'AKIP1 promotes angiogenesis and tumor growth by upregulating CXC-chemokines in cervical cancer cells', *Molecular and Cellular Biochemistry*, 448(1–2), pp. 311–320. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3335-7>.

BAB III

Potensi Kayu Bajakah Sebagai Antikanker

3.1. Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang menjadi beban global dan diprediksi akan menjadi penyebab kematian terbanyak pada beberapa dekade yang akan datang. Pada tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus kanker baru dengan angka kematian 9,6 juta jiwa. Kanker yang paling sering terjadi pada laki laki adalah kanker prtostat, paru, dan kolon sedangkan pada wanita adalah kanker payudara, paru, dan kolon (Tejasari, Respati and Yuniarti, 2022).

Modalitas terapi kanker adalah pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi, pilihan terapi disesuaikan dengan jenis kanker dan stadiumnya. Saat ini efektivitas kemoterapi belum maksimal dan masih banyak efek sampingnya. Efek samping kemoterapi yang paling sering terjadi adalah mual, muntah, kerusakan ginjal, depresi sumsum tulang, hematotoksik, dan kardiotoksik. Oleh karena itu, pencarian agen antikanker baru menjadi perhatian penting dalam penemuan dan pengembangan obat. Salah satu upaya untuk menemukan agen antikanker baru adalah dengan mengeksplorasi tanaman obat (Kayal, 2019).

Kekayaan alam yang dimiliki Indonesia sangat beragam termasuk tumbuhan. Tumbuhan merupakan makhluk hidup yang berperan penting dalam kehidupan manusia. Banyak jenis tumbuhan yang tumbuh hanya di Indonesia. Melalui hutan-hutan yang tersebar di beberapa wilayah di Indonesia, hasil hutan berupa tumbuh-tumbuhan, yang biasanya sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional dapat dengan mudah ditemui. Masyarakat Indonesia memiliki kebiasaan yang sangat melekat dalam kehidupan sehari-hari. Kebiasaan tersebut adalah gemar mengonsumsi obat-obatan tradisional. Pada umumnya, obat tradisional berbahan dasar tumbuh-tumbuhan yang mengandung metabolit sekunder (Hasna, Sekhaemi and Avicena, 2021).

Penggunaan obat tradisional, khususnya yang berasal dari tumbuhan, telah mendapat banyak perhatian sebagai pengobatan alternatif selain pengobatan modern di seluruh dunia. Sebagai sumber obat bagi manusia, produk alami dari tanaman obat menawarkan beragam aktivitas biologis. Sebagian besar tumbuhan mengandung metabolit sekunder dengan sifat biologis yang memberikan peluang diperolehnya obat-obatan untuk pengobatan penyakit langsung dari sumber daya alam. *Uncaria Gambir Roxb*, merupakan salah satu spesies bajakah merupakan tanaman yang

termasuk dalam famili Rubiaceae (Munggari et al., 2022).

Ada beberapa macam batang bajakah yang telah terdaftar dalam website resmi Institut Pertanian Bogor (IPB) salah satunya adalah Bajakah Kalalawit (*Uncaria Gambir Roxb*) yang mengandung fenol sebagai antibakteri. Ekstraknya mengandung katekin, fenolik, flavonoid, tanin, dan saponin tingkat tinggi yang dapat mencegah penyakit jantung, obesitas, serta meningkatkan pembentukan kolagen. Bajakah juga dapat membantu proses penyembuhan luka dan penyakit lainnya (Lismana, Hendiani and Herwanda, 2022).

3.2. Potensi Bahan Alam Sebagai obat kanker

Lebih dari separuh obat antikanker yang digunakan dalam penggunaan klinis saat ini berasal dari alam. Salah satu contoh adalah alkaloid vinca (vinblastine dan vincristine), diisolasi dari tanaman Periwinkle Madagaskar *Catharanthus Roseus* G. Don. Apocynaceae merupakan produk alami pertama dengan sifat antitumor yang ampuh untuk penggunaan klinis. Mekanisme kerja utama mereka berkaitan dengan kemampuan mereka untuk mengganggu aparatus gelendong mitosis dan memicu penghentian sel dalam metafase selama mitosis sehingga

mengakibatkan apoptosis dan kematian sel tumor (González-Burgos and Gómez-Serranillos, 2021).

Explorasi dan eksploitasi bahan alam yang digunakan untuk penggunaan klinis belum berkembang di Indonesia. Hal ini terkendala oleh sedikitnya perhatian dari peneliti dan pemerintah untuk mengembangkan produk natural sehingga menjadi bahan obat melalui uji klinis. Penggunaan bahan alam di Indonesia lebih banyak dalam bentuk jamu, yaitu obat herbal tradisional Indonesia yang telah dipraktekkan selama berabad-abad oleh masyarakat Indonesia untuk menjaga kesehatan dan mengobati penyakit. Meskipun pengobatan modern (konvensional) menjadi semakin penting di Indonesia, jamu masih sangat populer di daerah pedesaan maupun perkotaan. Berdasarkan pemanfaatannya tradisional sekarang jamu sedang dikembangkan menjadi bentuk terapi yang rasional, oleh praktisi herbal dan dalam bentuk fitofarmaka. Jamu mempunyai potensi manfaat baik secara ekonomi maupun klinis. Aktivitas biologis yang dianggap berasal dari jamu sebagian besar didasarkan pada data empiris dan hanya digunakan sebagai obat komplementer, sehingga diperlukan lebih banyak penelitian untuk membuktikan kemanjuran dan keamanannya secara ilmiah. Dalam pengembangan jamu lebih lanjut, permasalahan etika seperti hak kekayaan intelektual, pembagian manfaat,

keanekaragaman hayati, dan konservasi masih perlu diperhatikan (Elfahmi, Woerdenbag and Kayser, 2014).

Complementary and alternative medicine (CAM) umumnya dianggap sebagai pendekatan terapeutik yang bukan merupakan bagian dari pengobatan konvensional. Pengobatan herbal, pengobatan tradisional, homeopati, kiropraktik, akupunktur, refleksiologi, dan pijat adalah beberapa modalitas CAM yang paling terkenal di seluruh dunia. CAM menjadi lebih populer dan diterima dalam beberapa dekade terakhir baik di negara maju maupun berkembang. Dalam kasus seperti ini, 74% warga Kanada dan 60% warga Tiongkok pernah menggunakan metode CAM. Di Iran Sebanyak 1032 orang (58,30%) menggunakan jamu dan obat herbal secara oral dalam 12 bulan terakhir dengan tujuan untuk mengobati penyakit atau meningkatkan kesehatan (Moeini et al., 2021).

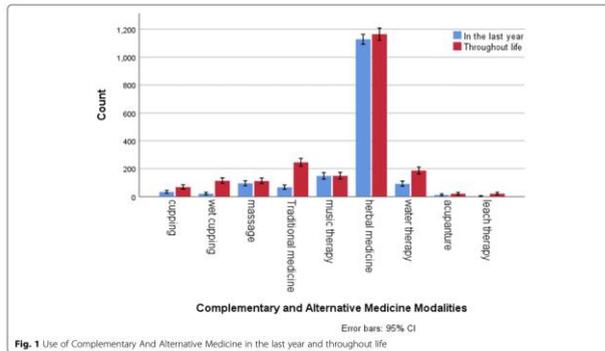


Fig. 1 Use of Complementary And Alternative Medicine in the last year and throughout life

Gambar 3. 1 Grafik Modalitas CAM dan Frekuensi Pemakaian. Di Indonesia, hasil penelitian Aprianti, Fauza, dan Azrimaidalisa (2018) berkaitan dengan pelayanan kesehatan yang dipilih pasien, hampir 70% pasien kanker payudara mengalami putus kemoterapi dan banyak yang tidak melakukan kemoterapi pra-bedah setelah didiagnosis kanker payudara stadium awal dan lebih memilih pengobatan alternatif. masyarakat yang memilih terapi alternatif karena takut akan kemoterapi dan operasi, dan serta adanya persepsi masyarakat melalui iklan-iklan produk herbal dimedia cetak maupun elektronik yang menyebutkan bahwa produk herbal dapat menjanjikan kesembuhan dan lebih aman tanpa adanya efek samping.

Tanaman obat tradisional sangat penting sebagai penyiapan obat kuratif dan protektif. Pemanfaatan tanaman obat yang tumbuh di lahan masyarakat sebagai bagian dari pengadaan bahan obat tradisional telah dilakukan masyarakat sejak zaman dahulu (Sumarni, Sudarmin and Sumarti, 2019). Diperkirakan lebih dari 200 tanaman obat tumbuh di hutan Pulau Kalimantan. Beberapa diantaranya masih dalam proses penelitian karena memiliki sejumlah metabolit sekunder yang berperan sebagai anti kanker, salah

satunya adalah tanaman bajakah (Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan and Kedokteran Universitas Mulawarman Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan, 2022).

3.3. Fenomena Kayu Bajakah di Indonesia

Tanaman endemik Kalimantan telah dibuktikan melalui serangkaian penelitian memiliki aktivitas anti kanker bahkan memiliki efek berkhasiat lainnya bagi kesehatan tubuh. Tanaman ini mengandung beberapa metabolit sekunder yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker bahkan menghancurkannya. Tanaman ini dapat ditemukan dengan mudah bahkan tumbuh liar di daratan Kalimantan. Kayu Bajakah banyak tumbuh di pedalaman hutan Kalimantan dan telah lama dimanfaatkan oleh masyarakat adat di sana sebagai obat dan juga dijadikan perlengkapan perang atau berburu. Tanaman ini mulai terkenal di Indonesia setelah penggunaannya secara empiris menunjukkan khasiat melawan kanker payudara. Karena itu, beberapa siswa SMA di tempat tersebut memperkenalkannya pada *World Invention Creativity* (WICO) di Seoul, Korea Selatan pada tanggal 25-27 Juli 2019 dan berhasil meraih medali emas. Berdasarkan informasi tersebut, masyarakat di Pulau Kalimantan bahkan beberapa daerah di Indonesia mempercayainya sebagai tanaman yang memiliki khasiat anti kanker dan

memburunya. Namun jenis kayu bajakah yang digunakan dalam kasus tersebut belum teridentifikasi. (Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan and Kedokteran Universitas Mulawarman Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan, 2022).

Tidak semua jenis kayu bajakah bisa digunakan untuk tujuan pengobatan. Ada setidaknya sekitar 200 jenis tanaman bajakah, beberapa dari jenisnya beracun dan berbahaya jika dikonsumsi. Tiga jenis bajakah yang umum dimanfaatkan untuk kesehatan, antara lain:

- a. Bajakah Lamei
- b. Bajakah Tampala (*Spatholobus littoralis Hassk*)
- c. Bajakah Kalawit (*Uncaria Gambir Roxb*)

Eksperimental kajian dan informasi ilmiah yang berkaitan dengan pemanfaatan kayu bajakah dalam pengobatan, terutama anti kanker masih sangat sedikit. Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa kayu bajakah tampala (*S.littoralis Hassk*) mengandung ekstrak etanol metabolit sekunder termasuk fenolik, senyawa, tanin, saponin, dan flavonoid. Sebuah penelitian lainnya juga menunjukkan ekstrak etanol *S. littoralis Hassk* juga mempunyai aktivitas antioksidan dengan sangat kuat. Diduga jenisnya kayu bajakah yang banyak diperdagangkan dan dianggap sebagai obat anti kanker oleh orang di Pulau Kalimantan adalah *S.littoralis Hassk*. Namun, penelitian tentang kayu bajakah, baik identitasnya, khasiatnya, dan efek

farmakologis, masih perlu dilakukan diselidiki lebih lanjut.

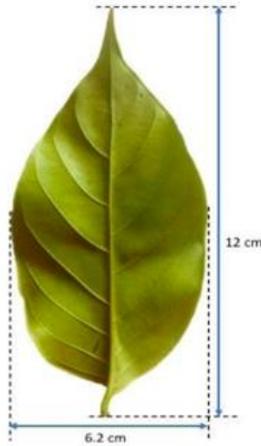
3.4. Ethnobotani Uncaria Gambir Roxb



Gambar 3. 2 Kayu Bajakah Gambir Di Habitat Hutan Desa Seruyan, Kalimantan Tengah

Tanaman gambir dapat tumbuh dengan tinggi sekitar 2,4 m dengan panjang daun sekitar 8–14 cm, dan lebar sekitar 4,0–7,5 cm. Bunganya berbentuk tabung dan berbulu dengan kepala bulat sekitar 6–8 cm. Buahnya hampir silindris dan panjangnya kurang dari 2 cm. Tanaman gambir hanya dapat tumbuh pada kondisi tertentu pada semua jenis tanah dengan kisaran pH 4,8–5,5. Tanaman perlu ditanam pada ketinggian 200–800 m dpl, dengan curah hujan tinggi sepanjang tahun yaitu >200 mm/bulan atau total curah hujan

tahunan 3000–4000 mm. Selain itu diperlukan suhu udara 20–36 C dengan kelembaban sekitar 70–85% dan kemiringan lahan 15% (Qin *et al.*, 2021).



Gambar 3. 3 Ciri makroskopis daun Gambir *Uncaria*

Seperti kebanyakan tanaman perkebunan lainnya, tanaman gambir dapat diperbanyak secara vegetatif dan generatif. Perbanyakan melalui metode stek (vegetatif) pada lokasi pohon induk menunjukkan keberhasilan yang rendah yaitu 15–40%. Selain itu, cara ini sulit diangkut, mudah rusak, dan sensitif terhadap kekeringan. Cara vegetatif lainnya yaitu layering dapat mencapai tingkat keberhasilan yang lebih tinggi yaitu 80%. Cara ini mempunyai kelemahan yaitu sulitnya pemindahan dari pohon induk karena hanya sedikit akar yang terbentuk. (Viena and Nizar, 2018).

3.5. Kandungan Zat Aktif Kayu Bajakah

Pada tahun 1968, Carrick dkk. melakukan tinjauan ekstensif terhadap komposisi kimia tanaman Malaya dan melaporkan fitokimia gambir. Mereka mengidentifikasi bahwa gambir mengandung senyawa alkaloid. Dengan perbaikan terus menerus dalam metode penelitian tanaman obat, semakin banyak senyawa termasuk alkaloid, flavonoid, dan tanin yang ditemukan dari gambir. Penelitian modern menunjukkan bahwa gambir memiliki aktivitas farmakologi seperti anti kanker, penghambatan enzim, dan aktivitas hipoglikemik karena senyawa flavonoid (Munggari et al., 2022).

Penelitian sebelumnya menunjukkan batang bajakah mengandung senyawa fenolik, saponin, flavonoid, dan tanin. Pada penelitian selanjutnya ditemukan juga senyawa saponin, alkaloid, flavonoid dan terpenoid terdapat dalam tanaman tersebut (Rollando et al., 2022).

3.6. Zat aktif Metabolik Sekunder Uncaria Gambir Roxb (UG-Rb)

3.6.1. Flavonoid

Jalur biosintetik flavonoid pada *Uncaria Gambir Roxb* dipelajari oleh Das dan Griffiths pada tahun 1967. Penelitian ini sesuai dengan hipotesis sebelumnya oleh Birch dan Donovan bahwa cincin A dari flavonoid

terbentuk melalui kondensasi tiga unit asetil, sedangkan cincin B berasal dari fenil. Das mengungkapkan bahwa (+)-catechin dan (-)-epicatechin adalah flavonoid utama yang ada bersama dengan sejumlah kecil tiga polifenol yang tidak teridentifikasi. Senyawa katekin dilaporkan menjadi senyawa bioaktif utama dalam gambir. Anggraini dkk. mengisolasi senyawa flavonoid yaitu katekin dan epikatekin. Sampel gambir ini diekstraksi menggunakan air panas selama 1,5 jam kemudian dipisahkan dan dianalisis menggunakan High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Hasil penelitian menunjukkan bahwa metode ekstraksi menggunakan hot plate dengan ekstrak air pada suhu 52–75 °C memiliki kandungan katekin tertinggi yaitu 80–90%. Kadar ini juga diperkuat pada penelitian lain yang menunjukkan bahwa kandungan katekin yang diperoleh dari gambir kering sekitar 82%.

Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh Taniguchi et al, katekin dan epikatekin diperoleh dari ekstrak metanol dan penelitian lain menunjukkan bahwa katekin dapat diperoleh dari ekstrak etanol dan juga ekstrak etil asetat. Dari penelitian lain diketahui bahwa gambir mengandung gallocationchin, epigallocationchin, dan epicatechin gallate, yang diisolasi dari ekstrak etil asetat menggunakan teknik Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC).

Taniguchi dkk. melaporkan senyawa flavonoid pada gambir membentuk dimer chalcane-flavan. Gambiriin ini berhasil diekstraksi menggunakan metanol sebagai pelarut dan Dia-ion HP-20 digunakan sebagai kolom kromatografi untuk fraksinasi ekstrak. Pada tahun 2018, Taniguchi dkk. menemukan tiga dimer flavan baru, yaitu catechin-(4 α →8)-ent-epicatechin, gambirlavan D1, dan gambirflavan D2. Dimer flavan ini diisolasi dari ekstrak daun dan ranting muda gambir dan strukturnya ditentukan berdasarkan data kimia dan spektroskopi.

Pada penelitian selanjutnya telah mengidentifikasi flavan dimer lainnya yaitu gambiriin C, procyanidin B1, procyanidin B3, dimeric proanthocyanidin, gambircatechol, dehydrodicatechin A, catechin-(8→6')-katekin, dan katekin-(6→6')-katekin. Yoshikado dkk. dan Oshima dkk. menemukan dimer flavon lain dari daun gambir. Dalam penelitiannya dijelaskan bahwa dimer ini mengandung flavonoid-glikosida yaitu hyperoside dan isoquercitrin pada gambir. (Oshima M. et al., 2019)

3.6.2. Alkaloid

Pada tahun 1934 ditemukan adanya alkaloid dari gambir bernama gambiriin, tetapi tanpa memberikan rincian ekstraksi atau data kimia. Beberapa tahun kemudian, Pavolini dkk. menjelaskan ekstraksi tanin

dari alkaloid dengan rumus C H N O, yang mereka usulkan dengan nama gambirine. Pada tahun 1970, Merlini dkk. awalnya tidak menyadari adanya alkaloid baru dari ekstrak metanol daun gambir. Namun ekstrak ini menunjukkan reaksi berwarna merah dari ekstrak metanol daun gambir dengan ceric sulfat pada pelat kromatografi lapis tipis (KLT) yang menunjukkan adanya basa.

Silika kromatografi gel menghasilkan senyawa alkaloid baru roxburghine A. Selanjutnya Yoshikado dkk. melaporkan isolasi uncariagambirine dari daun gambir dengan struktur uniknya dianggap sebagai hibrida katekin-alkaloid. Kemudian pada tahun 2019 penelitian dilanjutkan dengan ditemukannya dua senyawa hibrida yaitu, uncariagambirine B dan C. Struktur kedua senyawa merupakan isomer dari senyawa uncariagambirine. Sedangkan menurut Viena & Nizar, hasil uji fitokimia ekstrak etanol daun gambir menunjukkan kandungan total flavonoid dan total fenolik masing-masing sebesar 32,06 dan 71,80%. (Viena and Nizar, 2018)

3.6.3. Campuran Lainnya

Selain flavonoid, fenolik, dan alkaloid, gambir juga mengandung senyawa kimia lain seperti sterol, terpenoid, saponin, karbohidrat, protein, dan asam amino. Namun, belum ada penelitian yang secara

komprehensif mengetahui struktur dan jumlah senyawa kimia tersebut (Nasrul and Wardianto, 2020).

3.7. Metode Penelitian Ekstrak Kayu Bajakah

Persiapan Bahan Baku;

a. Determinasi:

Bajakah kalalawit (*Uncaria Gambir Roxb.*) diperoleh dari Kalimantan Tengah. Tanaman bajakah kalalawit dideterminasi di lab. FMIPA Universitas Lambung Mangkurat.

b. Ekstraksi:

Simplisia batang UG-Rb diserut dengan gergaji hingga berukuran kecil dan dikeringkan menggunakan oven (Memert®) pada suhu 50°C selama 5 hari. Dua Kg serbuk simplisia diekstraksi dengan Teknik maserasi menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 6liter (1:3) selama 3x24 jam. Setelah itu dipisahkan antara ampas dan maserat. Maserat diuapkan dengan vacuum rotary evaporator (IKA RV 10 Auto ProFLEX®) pada suhu 50°C untuk memperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental tersebut dikeringkan menggunakan waterbath (WTB 6®) hingga diperoleh ekstrak kering (Hastari and Octavianus, 2021).

Tabel 3. 1 Identifikasi Komponen Senyawa pada UG-Rb

No	Compound	Type	Extract	Plant Part	Ref.
1	Catechin	Flavonoid	Water	Leaves	[37]
			Water	Leaves and young twigs	[47,57]
			Methanol	Leaves and young twigs	[40]
			Ethanol	Leaves	[41]
2	Epicatechin	Flavonoid	Ethyl acetate	Leaves and young twigs	[36]
			Water	Leaves	[37]
			Methanol	Leaves and young twigs	[40]
			Ethyl acetate	Leaves and young twigs	[36]
3	Gallocatechin	Flavonoid	Ethyl acetate	Leaves and young twigs	[36]
4	Epigallocatechin	Flavonoid	Ethyl acetate	Leaves and young twigs	[36]
5	Epicatechin gallate	Flavonoid	Ethyl acetate	Leaves and young twigs	[36]
6	Gambiririin A1	Dimeric flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[40]
7	Gambiririin A2	Dimeric flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[40]
8	Gambiririin B1	Dimeric flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[40]
9	Gambiririin B2	Dimeric flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[40]
10	Catechin-(4 α -8)-ent-epicatechin	Flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[43]
11	Gambiririin C	Dimeric flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[40]
12	Procyanidin B1	Dimeric flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[40]
13	Procyanidin B3	Dimeric flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[40]
14	Dimeric proanthocyanidin	Dimeric flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[40]
15	Gambiriflavan D1	Dimeric flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[43]
16	Gambiriflavan D2	Dimeric flavonoid	Methanol	Leaves and young twigs	[43]
17	Gambircatechol	Dimeric flavonoid	Acetone	Leaves	[44]
18	Dehydrodicatechin A	Dimeric flavonoid	Acetone	Leaves	[44]
19	Catechin-(8 \rightarrow 6')-catechin	Dimeric flavonoid	Acetone	Leaves	[44]
20	Catechin-(6 \rightarrow 6')-catechin	Dimeric flavonoid	Acetone	Leaves	[44]
21	Hyperoside	Flavonoid-glycosides	Water	Leaves and twigs	[45]
22	Isoquercitrin	Flavonoid-glycosides	Water	Leaves and twigs	[45]
23	Pyrocatechol	Phenolic	Water	Leaves	[37]
			Water	Leaves and young twigs	[47]
			Acetone	Leaves and young twigs	[48]
24	Phloroglucinol	Phenolic	Acetic acid	Leaves and young twigs	[48]
25	3-methylphenol	Phenolic	Methanol	Wood	[58]
26	2-methoxyphenol	Phenolic	Methanol	Wood and bark	[58]
27	4-methoxyphenol	Phenolic	Methanol	Wood and bark	[58]
28	2,6-dimethoxyphenol	Phenolic	Methanol	Wood and bark	[58]
29	2-methoxy-4-methylphenol	Phenolic	Methanol	Wood and bark	[58]
30	4-ethyl-2-methoxyphenol	Phenolic	Methanol	Wood and bark	[58]
31	2-methoxy-4-vinylphenol	Phenolic	Methanol	Wood and bark	[58]
32	4-allyl-2-methoxyphenol	Phenolic	Methanol	Wood and bark	[58]
33	4-allyl-2,6-dimethoxyphenol	Phenolic	Methanol	Wood and bark	[58]
34	Quinic acid	Cyclic polyol	Water	All part	[49]
35	Gambirine	Alkaloid	Methanol	Leaves	[50]
36	Gambirtannine	Alkaloid	Methanol	Leaves	[51]
37	Dihydrogambirtannine	Alkaloid	Methanol	Leaves	[51]
38	Gogambirtannine	Alkaloid	Methanol	Leaves	[51]
39	Neoxygambirtannine	Alkaloid	Methanol	Leaves	[51]
40	Isogambirine	Alkaloid	Methanol	Leaves	[52]
41	Roxburghines A	Alkaloid	Methanol	Leaves	[54]
42	Roxburghines B	Alkaloid	Methanol	Leaves	[54]
43	Roxburghines C	Alkaloid	Methanol	Leaves	[54]
44	Roxburghines D	Alkaloid	Methanol	Leaves and stems	[54]
45	Roxburghines E	Alkaloid	Methanol	Leaves and stems	[54]
46	Tetrahydroalstonine	Alkaloid	Methanol	Leaves and stems	[54]
47	Dihydrocorynantheine	Alkaloid	Methanol	Leaves and stems	[54]
48	Uncariagambirine	Catechin-alkaloid	Acetone	Leaves	[44]
49	Uncariagambirine B	Catechin-alkaloid	Water	Leaves and twigs	[45]
50	Uncariagambirine C	Catechin-alkaloid	Water	Leaves and twigs	[45]

c. Analisis Kadar Sisa Etanol:

Pengujian dengan menggunakan alat distilasi. Sebanyak 2gram ekstrak dilarutkan dalam akuades hingga 25 mL. Supernatan dimasukan dalam labu distilasi kemudian dimulai distilasi etanol dalam ekstrak selama 3 jam pada suhu 78.5 °C. Kadar sisa

etanol ditentukan dengan menggunakan metode berat jenis. Hasil yang sudah diperoleh kemudian dibandingkan menggunakan standar (Tambunan, Swandiny and Zaidan, 2019).

d. Skrining Golongan Metabolit Sekunder:

Dengan menggunakan metode LCMS, Golongan senyawa yang dianalisis meliputi senyawa saponin, fenolik, tanin, flavonoid, terpenoid, glikosida, alkaloid, dan steroid (Iffah, Rani and Samawi, 2018).

3.7.1. In Vivo

Model hewan telah memainkan peran penting dalam sejarah dan perkembangan penelitian kanker payudara dasar pada manusia. Dibandingkan dengan hewan non mamalia, mamalia lebih mirip dengan manusia. Hewan pengerat, terutama mencit, merupakan hewan paling populer untuk penelitian kanker payudara. Selain itu, tikus pohon semakin banyak digunakan karena hubungan evolusinya yang lebih dekat dengan primata dibandingkan dengan hewan pengerat. Namun, kelemahan penggunaan mamalia untuk penelitian kanker payudara antara lain periode percobaan yang lama dan biaya yang tinggi.

Sesuai dengan kebutuhan yang berbeda, model hewan yang berbeda telah dibuat untuk mensimulasikan kejadian dan perkembangan kanker payudara pada manusia.

Tabel 3. 2 Metode Induksi Karsinogen Kanker Payudara pada Model Hewan Coba

Model	Method		References
Spontaneous	No treatment		Rao et al., 1987
Induced	Chemical	DMBA or MNU	Chan et al., 2007
	Physical	Radiation	Russo & Russo, 1996
	Biological	Lentivirus infection	Bu et al., 2009 ; Fisher et al., 1999
Transplantation	Homeotransplantation	Spontaneous or induced breast cancer cells transplanted into same strain	Paschall & Liu, 2016
	Heterograft	Human breast cancer cells or patient tumor tissues transplanted into immunodeficient animals	Burdall et al., 2003
Genetic engineering mouse model	Transgenic	Oncogene activation	Rashid & Takabe, 2015
	Knockout	Tumor suppressor gene inactivation	Hutchinson, 2000

3.7.2. Induksi Kanker Pada Mencit

Untuk meningkatkan angka kejadian tumor payudara dan mempercepat tumorigenesis, para ilmuwan dapat menginduksi hewan secara artifisial dengan karsinogen kimia, fisik, dan biologis melalui pemberian oral, topical atau injeksi. Metode yang paling umum adalah pemberian 7,12-dimetilbenz(a) antrasena (DMBA) atau N-metil-N-nitrosourea (MNU). Pada tikus, DMBA, banyak digunakan untuk menginduksi kanker payudara. Model umum kanker payudara tikus yang dapat diinduksi ditunjukkan pada Tabel 3. Kanker payudara tikus yang diinduksi DMBA dan MNU sebagian besar bergantung pada hormon. Metode yang paling umum untuk menghasilkan model kanker payudara tikus yang diinduksi adalah dengan menginduksi tikus Sprague-Dawley (SD) atau Fischer 344 dengan DMBA atau NMU, biasanya melalui pemberian intravena, subkutan, atau intragastrik. Tumor tikus primer yang diinduksi NMU mirip dengan

kanker payudara manusia ER α -positif (Chan et al., 2007). Setelah pemberian 20 mg DMBA pada tikus SD berumur 47 hari, Barros et al. melaporkan inkubasi induksi tumor selama 8-13 minggu dan kejadian tumor payudara mendekati 100% pada 13 minggu.

Tabel 3.3 Bahan Kimia Dengan Potensi Karsinogen Kanker Payudara Pada Hewan Coba

Strain	Age (d)	Carcinogen	Dose	Route	Primary tumor		References
					Incidence (%)	Latency	
SD	47	DMBA	20 mg/kg	ig	100	8–13 w	Barros et al., 2004
	50	NMU	50 mg/kg	iv	73	86 d	Gullino et al., 1975
NSD		DMBA	5 mg/animal	ip	100		Russo et al., 1990
		NMU	50 mg/kg	iv	100		Russo et al., 1990
BUF/N	50	NMU	50 mg/kg	iv	89	77 d	Gullino et al., 1975
F344	50	NMU	50 mg/kg	iv	89	94 d	Gullino et al., 1975

SD: Sprague-Dawley; F344: Fischer 344; NSD: Inbred S-D; BUF/N: Buffalo; iv: Intravenous; ig: Intragastric; ip: Intraperitoneal injection; d: Day; w: Week.

Keuntungan dari model hewan kanker payudara yang diinduksi termasuk tingkat kejadian yang relatif tinggi, latensi yang pendek, dan hasil prediksi yang lebih dapat diandalkan dibandingkan dengan model hewan kanker payudara spontan. Kerugiannya adalah efisiensi yang rendah, waktu inkubasi yang lama, waktu kejadian yang berbeda, dan karakteristik patologis yang berbeda. Tumor payudara yang disebabkan oleh karsinogen biasanya merupakan adenokarsinoma hormon dependent.

3.7.3. Model Transplantasi

Model transplantasi melibatkan transplantasi jaringan atau sel kanker payudara secara spontan atau terinduksi ke hewan percobaan (DeRose et al., 2011). Menurut sumber transplantasi, model dapat dibagi menjadi allograft dan xenograft, yang terakhir memerlukan tikus yang mengalami defisiensi imun. Lokasi transplantasi dapat dibagi menjadi transplantasi ortotopik dan ektopik. Transplantasi ektopik bisa dilakukan di subkutan, vena ekor untuk menghasilkan metastasis paru, atau injeksi ventrikel kiri untuk menghasilkan metastasis tulang dan otak.

Untuk transplantasi ortotopik, jalur transplantasi intraduktal dianggap sebagai alternatif yang lebih baik dibandingkan transplantasi lemak payudara karena transplantasi intraduktal dapat menghasilkan lingkungan mikro patologis yang lebih baik untuk sel kanker payudara.

Saat ini, model hewan yang paling populer untuk menguji terapi baru adalah model transplantasi, khususnya model xenograft manusia. Model transplantasi memiliki keunggulan siklus pendek, biaya rendah, variasi kecil, dan tingkat pembentukan tumor tinggi.

3.7.4. Transplantasi Allograft

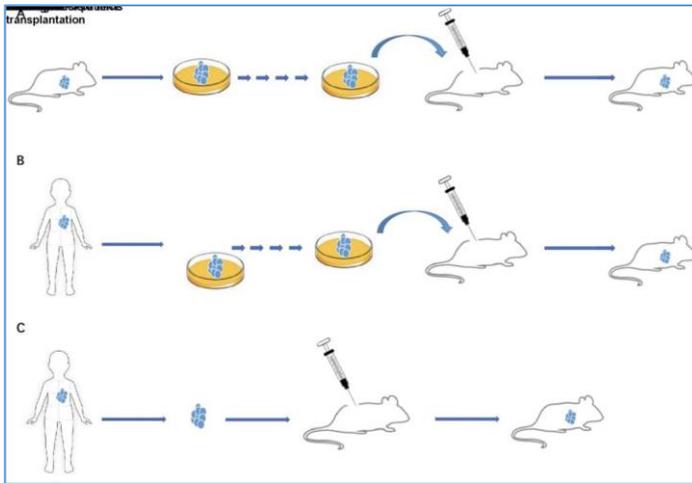
Garis sel kanker payudara tikus spontan atau terinduksi dapat ditransplantasikan ke strain genetik yang sama dengan fungsi kekebalan normal. Model kanker payudara allograft memiliki beberapa keunggulan, seperti garis sel yang berkarakteristik ganda, pertumbuhan metastasis, dan lingkungan mikro komponen imun. Yang terpenting, sel kanker yang ditransplantasikan bukan berasal dari manusia.

3.7.5. Transplantasi Xenograft

Xenograft yang diturunkan sel (CDX) dapat ditransplantasikan dan ditanam pada tikus yang imunodefisiensi, seperti tikus Nude (kekurangan sel T), tikus NOD-SCID (kekurangan sel T dan B), dan tikus NSG (kekurangan T, B, dan pembunuh alami). (NK) sel dan makrofag) (Chakrabarti & Kang, 2015) (Gambar 2B). Metode xenograft meliputi inokulasi subkutan, intravena, jantung, dan ortotopik. Model transplantasi CDX ortotopik melibatkan transplantasi sel tumor ke dalam lemak payudara tikus untuk mempelajari pertumbuhan dan Injeksi vena ekor untuk memantau metastasis paru.

Karakteristik garis sel kanker payudara manusia yang biasa digunakan untuk transplantasi xenograft ditunjukkan pada Tabel 5. Garis sel luminal A positif

ER α , seperti MCF-7 dan T47D, hanya tumbuh dengan adanya estrogen pada tikus.



Gambar

3. 4 Model Hewan Kanker Payudara Yang Ditransplantasikan. (A) Model hewan kanker payudara allograft: Sel tumor payudara yang diturunkan dari tikus atau tikus ditransplantasikan ke hewan dengan latar belakang genetik yang sama. (B) Model hewan kanker payudara xenotransplantasi yang diturunkan dari garis sel: garis sel kanker payudara yang diturunkan dari manusia ditransplantasikan ke tikus yang mengalami defisiensi imun. (C) Model kanker payudara PDX: jaringan tumor dari pasien kanker payudara manusia ditransplantasikan ke tikus yang mengalami defisiensi imun.

3.7.6. Experimental Hewan Coba

1. Cell Lines

Sel kanker payudara manusia MCF7/Her2 (-) dikultur dalam RPMI 1640 yang dilengkapi dengan 10% serum janin sapi dan 1% penisilin/streptomisin. Sel dipertahankan pada 5% CO₂, atmosfer lembab dan

37°C, dan dilewatkan dua kali seminggu. Untuk implantasi, sel dipanen dengan pengobatan trypsin / EDTA, dicuci dengan PBS dan nomor sel ditentukan menggunakan penghitung sel Casy (Schärfe System GmbH, Reutlingen, Jerman). Setelah sentrifugasi, sel dilarutkan dalam RPMI 1640 dingin, 1% insulin/transferrin/natrium selenit (ITS, Sigma Chemical Co, MO, St Louis, USA).

2. Model Hewan Coba

Tikus SD betina (usia: 3–5 minggu; berat: 30–110 gram; n = 4) disuntikkan secara subkutan pada kedua sisi (2×10^7 sel/sisi) dengan MCF7/Her2(-) dicampur 1:1 dengan matrigel (senyawa matriks ekstraseluler, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) sebelum injeksi. Hewan dipelihara di lingkungan yang steril dengan siklus terang/gelap standar dan akses terhadap makanan dan air ad libitum.

Ukuran tumor ditentukan dengan pengukuran kaliper tiga kali seminggu menggunakan rumus:

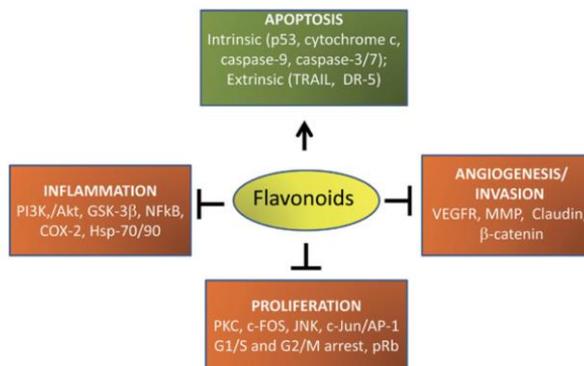
$$T_{\text{vol}} = \frac{l \cdot w \cdot h}{2}$$

(l, panjang; w, lebar dan h, tinggi tumor). Pengobatan dimulai pada volume tumor antara 1000 dan 2000 mm³. Setelah percobaan, tikus dikorbankan dan jaringan tumor dipotong dengan cepat. Bagian dari tumor difiksasi dalam formalin 4% atau dibekukan dalam

nitrogen cair. Semua percobaan pada hewan dilakukan sesuai dengan Undang-Undang Belanda tentang Eksperimen Hewan dan pedoman komite kelembagaan eksperimen hewan.

3.8. Hubungan Antara Kandungan Zat Aktif Bajakah Dengan Parameter Penelitian

Katekin yang merupakan senyawa metabolik terbesar pada UG-Rb telah terbukti dapat menghambat proses karsinogenesis, pertumbuhan tumor, invasi sel dan angiogenesis. Dibawah ini akan diuraikan hubungan antara katekin dengan inflamasi, apoptosis, dan angiogenesis.



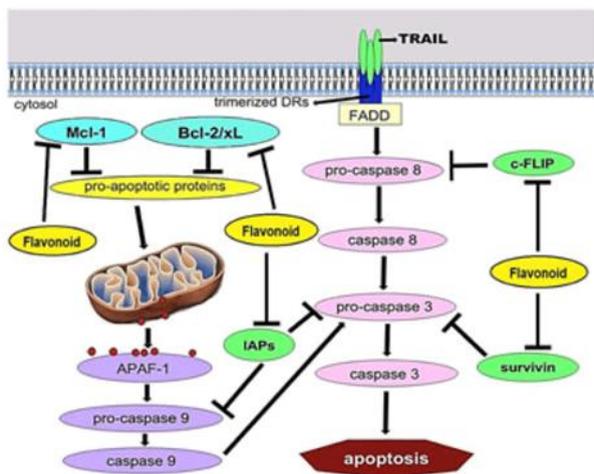
Gambar 3.5 Target Molekuler Flavonoid Pada Kanker. Flavonoid menekan target molekuler yang merangsang proliferasi, peradangan, invasi/metastasis, dan angiogenesis, serta menginduksi jalur pro-apoptosis. AP-1, aktivator protein-1; EGCG, epigallokasikin-3-gallat; glikogen sintase kinase-3b (GSK-3b); JNK, c-Jun NH (2)-terminal kinase; MMP, matriks metaloproteinase; NF- κ B, faktor nuklir kB; PI3K, fosfatidilinositol 3-kinase; PKC, protein kinase C; pRB, retinoblastoma terfosforilasi; TRAIL, ligan penginduksi apoptosis terkait faktor nekrosis tumor; VEGFR, reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular

3.8.1. UG-Rb Sebagai Induksi Apoptosis

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa patogenesis kanker payudara berhubungan dengan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa produk tumbuhan dan ekstrak tumbuhan memiliki efek antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas. Kanker disebabkan oleh adanya radikal bebas seperti anion superoksida yang merusak sel dengan membentuk OH, H₂O₂, oksigen singlet, dan peroksinitrit, yang dapat menyerang DNA, protein, dan asam lemak pada membran sel (Kayal, 2019).

Gambir yang kaya akan senyawa metabolit sekunder flavonoid khususnya katekin memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menangkap radikal bebas (Radikal Bebas) sehingga berpotensi besar sebagai antikanker. Syarifah dkk. menyelidiki aktivitas antikanker gambir pada sel kanker payudara T47D secara *in vitro*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa gambir menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, ditandai dengan adanya aktivitas antikanker *Uncaria Gambir Roxb* pada konsentrasi 250, 500 dan 1000 µg/ml. Antikanker terbesar aktivitas ditemukan pada konsentrasi 500 µg/ml dengan persentase sel apoptosis payudara kanker sebesar 20% meskipun khasiatnya masih lebih lemah dibandingkan doxorubicin (DOX) sebagai kontrol positif. Penelitian

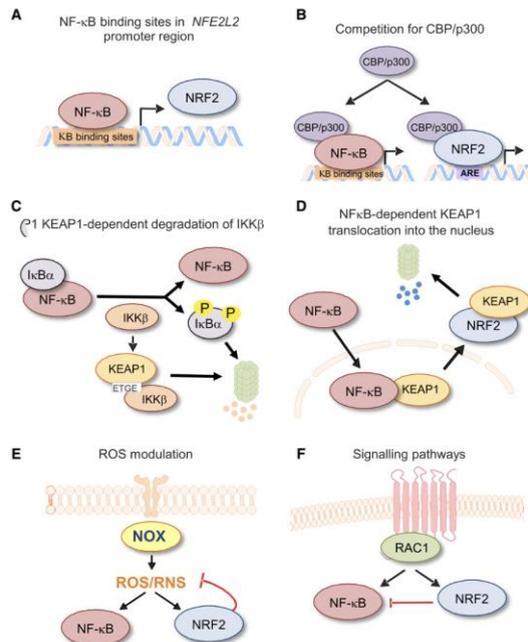
mengenai sifat antikanker ekstrak gambir masih sangat terbatas pada sel kanker payudara T47D yang telah dilaporkan. Sedangkan kanker lainnya belum dilaporkan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak gambir terhadap kemampuan antikankernya melawan sel lain (Syarifah. dkk., 2019).



Gambar 3. 6 Fungsi Antikanker Protein Antiapoptosis Intraseluler. Kelompok protein ini menghambat apoptosis pada sel kanker melalui mekanisme berbeda yang akhirnya melemahkan pemicu kaskade caspase. Tampaknya salah satu mekanisme fungsi terpenting dari flavonoid adalah penghambatan protein antiapoptosis, seperti Mcl-1, BCL-2, -xL, survivin, IAPs, dan juga c-FLIP. BCL: limfoma sel B; c-FLIP: protein penghambat FLICE seluler (enzim pengonversi IL-1 β seperti FADD); DR: Reseptor kematian; FADD: protein terkait dengan domain kematian; IAP: penghambat protein apoptosis; Mcl-1: leukemia sel myeloid 1; TRAIL: Ligan penginduksi apoptosis terkait TNF

3.8.2. UG-Rb sebagai anti Inflamasi

Pada tahun 2019, Musdja dkk. mempelajari katekin in vivo yang diisolasi dari gambir menggunakan pelarut etil asetat dengan metode paw edema Winter's yang dimodifikasi. Penelitian ini melaporkan bahwa Dosis terbaik untuk menghambat inflamasi adalah 100 mg/kg BB dengan konsentrasi 59,19%. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Yunarto dkk. yang menggunakan 25 ekor tikus putih strain Wistar sebagai hewan uji dengan dosis 5, 10, dan 20 mg/kg BB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun Uncaria gambir pada semua dosis mempunyai efek anti inflamasi (Yunarto et al., 2019).



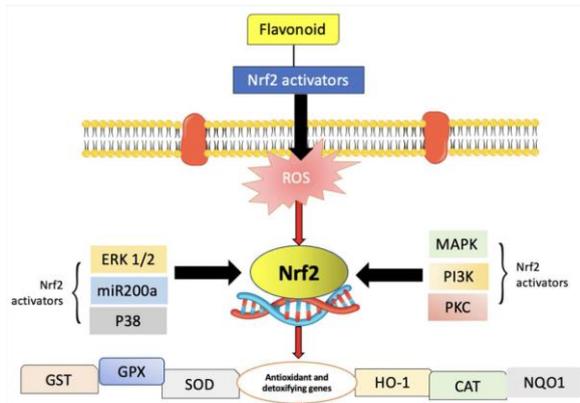
Gambar 3. 7 Crosstalk Antara NF-Kb Dan NRF2 Terjadi Pada Level Yang Berbeda. (A) Elemen responsif telah diidentifikasi di wilayah promotor

NFE2L2. (B) Faktor transkripsi NRF2 dan NF- κ B bersaing untuk berikatan dengan protein pengikat CREB koaktivator transkripsional (CBP/p300).

(C) Kinase pengaktif NF- κ B IKK β mengandung motif ETGE yang memungkinkan pengikatan KEAP1 dan degradasi ubiquitin-proteasome selanjutnya. (D) NF- κ B dilaporkan mengikat dan mentranslokasi KEAP1 ke nukleus, sehingga mendorong degradasi NRF2. (E) ROS yang dihasilkan selama peradangan mengaktifkan NF- κ B dan NRF2; akhirnya, NRF2 melemahkan ROS dan akibatnya aktivitas NF- κ B. (F) Sinyal proinflamasi yang berbeda mengaktifkan Rho GTPase RAC1, yang mengarah pada aktivasi NF- κ B dan NRF2. Kemudian NRF2 menghambat aktivasi NF- κ B.

3.8.3. UG-Rb Sebagai Antioksidan

Aktivasi faktor transkripsi nuklir faktor terkait eritroid 2 (Nrf2) oleh molekul dapat menghilangkan ROS, dan dengan demikian menghambat patogenesis penyakit yang disebabkan oleh stres oksidatif termasuk kanker. Sebagai turunan flavonoid agen antioksidan, katekin memiliki “efek antioksidan langsung” dan “efek antioksidan tidak langsung”. Katekin dapat menetralkan radikal bebas dan mengikat logam aktif, menjadikannya antioksidan langsung. Pada saat yang sama, sebagai antioksidan tidak langsung, katekin mengatur aktivitas sintesis protein dan strategi sinyal melalui aktivasi jalur Nrf2. Kedua kapasitas tersebut bergantung pada konsentrasi masing-masing dalam dosis tinggi atau rendah, dimana dosis tinggi dapat menunjukkan kapasitas antioksidan yang lebih adekuat di saluran pencernaan (Li et al., 2018).

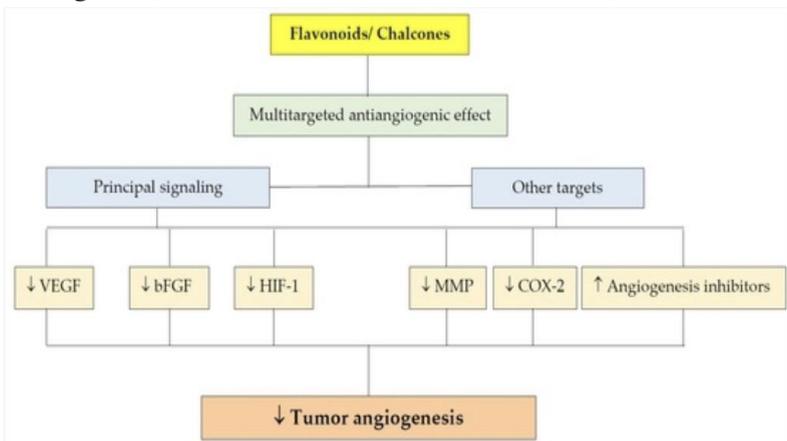


Gambar 3. 8 Mekanisme Potensial Aktivasi Nrf2 Sebagai Transkripsi Detoksifikasi Gen. Flavonoid bertindak sebagai aktivator Nrf2 yang mengaktifkan jalur sinyal ERK1/2, p38MAPK, PI3K, dan PKC. Protein kinase 1 dan 2 yang diatur sinyal ekstraseluler (ERK1/2), protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK), fosfoinositida 3-kinase (PI3K) dan protein kinase C (PKC), glutathione S-transferase (GST), glutathione peroksidase 1 (GPX), tipe superoksida dismutase (SOD), heme oksigenase-1 (HO-1), katalase (CAT), dan NAD(P)H kuinon dehidrogenase 1 (NQO1).

3.8.4. UG-Rb Sebagai Antiangiogenesis

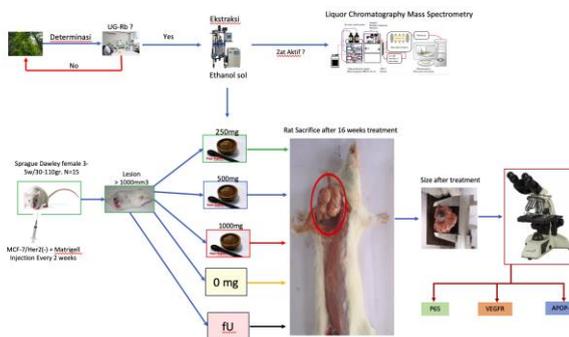
Karena hubungan antara inflamasi dan angiogenesis sudah diketahui dengan baik dan banyak flavonoid memiliki aktivitas anti-inflamasi, beberapa penelitian menilai efek antiangiogenik dari flavonoid pada angiogenesis yang dipicu oleh peradangan. Sel inflamasi seperti limfosit T dan makrofag mengeluarkan sitokin yang dapat mengontrol kelangsungan hidup, proliferasi, aktivasi dan migrasi sel endotel. Seperti disebutkan sebelumnya, kanker adalah salah satu patologi paling serius terkait angiogenesis. Ketika sel tumbuh secara ganas melebihi ukuran tertentu,

mereka memerlukan lebih banyak vaskularisasi untuk menerima oksigen dan nutrisi. Misalnya, tumor bergantung pada angiogenesis untuk tumbuh melebihi batas tertentu, dan untuk bermetastasis. Selama keganasan, angiogenesis yang bergantung pada HIF diaktifkan baik sebagai respons terhadap lingkungan hipoksia yang dominan atau oleh transformasi genetik yang disebabkan oleh kanker. Flavonoid dapat menurunkan regulasi HIF α dan VEGF pada lini sel kanker yang berbeda. Banyak penelitian juga melaporkan kemampuan flavonoid 3-hidroksi flavon, hesperidin, apigenin, fisetin dan banyak lainnya untuk mengurangi ukuran tumor, kepadatan kapiler dan metastasis berbagai jenis kanker, seperti osteosarkoma, melanoma, kanker paru-paru dan payudara, pada tikus xenograft (Khater, Greco and Osborn, 2020).



Gambar 3. 9 Jalur Potensial Flavonoid Dalam Melakukan Aktivitas Anti Angiogenik Pada Pertumbuhan Tumor.

Dalam rangka membuktikan teori tersebut maka diajukan suatu penelitian yang berkaitan dengan efek antioksidan UG-Rb pada kanker payudara dengan menggunakan hewan coba tikus jenis SD dengan modifikasi NOD-SCID melalui metode xenograph cell lines MCF7-Her2(-) dengan tahapan penelitian sebagai berikut:



Gambar 3. 11 Tahapan Penelitian Ekstrak UG-Rb Terhadap Jalur Apoptosis, Inflamasi Dan Angiogenesis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Elfahmi, Woerdenbag, H.J. and Kayser, O. (2014) 'Jamu: Indonesian traditional herbal medicine towards rational phytopharmacological use', Journal of Herbal Medicine. Urban und Fischer Verlag GmbH und Co. KG, pp. 51–73. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2014.01.002>.
2. Fauza, M. and Kesehatan Masyarakat Universitas Andalas, F. (2019) Faktor yang Berhubungan dengan Deteksi Dini Kanker Serviks Metode IVA di

Puskesmas Kota Padang, Jurnal Promosi Kesehatan Indonesia.

3. González-Burgos, E. and Gómez-Serranillos, M.P. (2021) 'Vinca Alkaloids as Chemotherapeutic Agents Against Breast Cancer', *Discovery and Development of Anti-Breast Cancer Agents from Natural Products*, pp. 69–101. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821277-6.00004-0>.
4. Hasna, L.Z., Sehkhamei, P. and Aviciena, M.A. (2021) 'Review: Akar Kayu Bajakah dan Manfaatnya untuk Kesehatan', *FoodTech: Jurnal Teknologi Pangan*, 4(1), p. 32. Available at: <https://doi.org/10.26418/jft.v4i1.56637>.
5. Hastari, B. and Octavianus, R. (2021) 'Komposisi dan Keragaman Jenis Bajakah di Resort Sebangau Hulu Taman Nasional Sebangau.', *Jurnal Ilmiah Pertanian Dan Kehutanan*, pp. 82–97.
6. Iffah, A.A.D., Rani, C., and Samawi, M.F. (2018) 'Skrining Metabolit Sekunder pada Sirip Ekor Hiu *Carcharhinus melanopterus*.', pp. 5–7.
7. Kayal, S. (2019) 'Cancer Therapy: A Brief Outline', *Annals of the National Academy of Medical Sciences (India)*, 55(03), pp. 138–144. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0039-3399406>.
8. Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan, J. and Kedokteran Universitas Mulawarman *Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan*, F. (2022)

- Potency of Borneo Endemic and Typical Plants as Anti-Cancer Medicines, JKPBK. Available at: <http://e-journals.unmul.ac.id/index.php/JKPBK>.
9. Khater, M., Greco, F. and Osborn, H.M.I. (2020) 'Antiangiogenic activity of flavonoids: A systematic review and meta-analysis', *Molecules*, 25(20). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules25204712>.
 10. Li, Y.R. et al. (2018) 'Discovery of natural flavonoids as activators of Nrf2-mediated defense system: Structure-activity relationship and inhibition of intracellular oxidative insults', *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 26(18), pp. 5140–5150. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.010>.
 11. Lismana, L., Hendiani, I. and Herwanda, H. (2022) The Effect of Bajakah Stem Extract on Bacterial Inhibitory Concentration and Wound Healing Process (Journal Review). Available at: <http://jurnal.kimia.fmipa.unmul.ac.id/index.ph>.
 12. Mirossay, L., Varinská, L. and Mojžiš, J. (2018) 'Antiangiogenic effect of flavonoids and chalcones: An update', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms19010027>.
 13. Moeini, R. et al. (2021) 'The prevalence of complementary and alternative medicine use in the

- general population of Babol, North of Iran, 2018', *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03281-7>.
14. Munggari, I.P. et al. (2022) 'Current Research of Phytochemical, Medicinal and Non-Medicinal Uses of *Uncaria Gambir* Roxb.: A Review', *Molecules*. MDPI. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules27196551>.
 15. Nasrul, W. and Wardianto, D. (2020) 'Program Kemitraan Masyarakat Produksi dan Pemasaran Gambir (*Uncaria Gambir* Roxb).', *Pengabd. UntukMu NegeRI*, pp. 187–191.
 16. Oshima M. et al. (2019) 'Uncariagambiriines B and C, alkaloid-catechin hybrids from *Uncaria gambir* leaves', *Heterocycles*, pp. 804–812.
 17. Qin, N. et al. (2021) 'Recent research progress of *Uncaria* spp. based on alkaloids: phytochemistry, pharmacology and structural chemistry', *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson s.r.l. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112960>.
 18. Rollando, R. et al. (2022) 'Efek Afrodisiaka dari Ekstrak Batang Bajakah Kalalawit (*Uncaria Gambir* Roxb.) terhadap Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)', *Jurnal Pharmascience*, 9(2), p. 213. Available at: <https://doi.org/10.20527/jps.v9i2.13289>.

19. Sumarni, W., Sudarmin, S. and Sumarti, S.S. (2019) 'The scientification of jamu: A study of Indonesian's traditional medicine', in Journal of Physics: Conference Series. Institute of Physics Publishing. Available at: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1321/3/032057>.
20. Syarifah, S. dkk. (2019) 'Anticancer activity of Uncaria Gambir Roxb on T47D breast cancer cells', in Journal of Physics: Conference Series. Institute of Physics Publishing. Available at: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1317/1/012106>.
21. Tambunan, R.M., Swandiny, G.F. and Zaidan, S. (2019) 'Uji Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Etanol 70% Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Terstandar.', SAINSTECH FARMA, 12(2), pp. 60–64.
22. Tejasari, M., Respati, T. and Yuniarti, L. (2022) 'Exploring Anticancer Potential in Bajakah Tampala by In Silico Virtual Screening', KnE Life Sciences [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.18502/cls.v7i5.12517>.
23. Viena, V. and Nizar, M. (2018) 'Studi Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gambir Asal Aceh Tenggara Sebagai Anti Diabetes', Serambi Engineering, III(1).
24. Yunarto, N. et al. (2019) 'Anti-Inflammatory Activities of Ethyl Acetate Fraction from

Uncaria gambir Leaves Through the Inhibition of Edema, COX-2 and iNOS Expression', 4th International Symposium on Health Research, pp. 108–112.

25. Zulkefli, N. et al. (2023) 'Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective', International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms24054607>.

DAFTAR SINGKATAN

ATF6	: <i>Activating Transcription Factor 6</i>
Bad	: <i>BCL2 associated agonist of cell death</i>
Bax	: <i>B-cell lymphoma protein 2 (Bcl-2)-associated X</i>
Bax	: <i>B-cell lymphoma protein 2 (Bcl-2)-associated X</i>
Bcl-2	: <i>B-cell lymphoma protein 2</i>
Bcl-xl	: <i>B-cell lymphoma-extra large</i>
BiP	: <i>binding-immunoglobulin protein aka GRP-78</i>
Bfgf	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
c-FLIP	: <i>Cellular FLICE-Inhibitory Protein</i>
CAF	: <i>Circulatory Angiogenesis Factor</i>
CAR-T	: <i>Chimeric Antigen Receptor Sel T</i>
Cas	: <i>Caspase</i>
Caspase	: <i>Cysteine-dependent Aspartate Specific Protease</i>

CD40	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CAM	: <i>Complementary Alternative Medicine</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
CBP	: <i>CREB binding Protein</i>
CHOP	: <i>CCAAT-enhancer-binding protein homologous</i>
cIAP	: <i>Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein</i>
cMyc	: <i>Cellular Myelocytomatosis</i>
COX	: <i>CycloOxygenase</i>
COX2	: <i>Cyclo OXYgenase 2</i>
CREB	: <i>c-AMP Response Binding Protein</i>
Dll4	: <i>Deltalike Ligand 4</i>
DISC	: <i>Death Inducing Signalling Complex</i>
DMBA	: <i>Dimetilbenz(a) antrasena</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
ECM	: <i>Matriks Ekstraseluler</i>
ECs	: <i>Endothelial Cells</i>
ER	: <i>Estrogen Reseptor</i>
ER CHAPERON	: <i>Endoplasmic Reticulum Chaperone</i>
ERK 1 / 2	: <i>Extracellular signal Regulated Kinase</i>

eTEE	: <i>Estimated Total Energy Expenditure</i>
FADD	: <i>FAS Associated Death Domain</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FMIPA	: <i>Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam</i>
GPX	: <i>Glutathion Peroxidase</i>
GST	: <i>Glutathione S Transferase</i>
HGF	: <i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HIF	: <i>Hypoxia Inducible Factor</i>
Hifs	: <i>Hypoxia-Inducible Factors</i>
HIF-1	: <i>Hypoxia-Inducible Factor-1</i>
HIF-2	: <i>Hypoxia-Inducible Factor-2</i>
HO1	: <i>Heme Oxygenase 1</i>
HoC	: <i>Hallmarks of Cancer</i>
Hrk	: <i>Harakiri</i>
Htr-A2/OM	: <i>High temperature requirement protein A2</i>
IAP	: <i>Inhibitor of Apoptosis Protein</i>
ICAM/VCAM/ELAM	: <i>Inter Cellular/Vascular /Endothelial Cell Adhesive Molecule</i>

IHC	: <i>Immuno Histo Chemistry</i>
IKK	: <i>Inhibitor NF-κB Kinase</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
iNOS	: <i>Inducible form Nitric Oxide Synthase</i>
IRE1 α	: <i>Inositol Requiring Enzyme-1α</i>
JNK/P38 MAPK	: <i>Jun N-Terminal Kinase/P38 Mitogen- Activated</i>
KEAP1	: <i>Kelch-Like ECH- Associated Protein</i>
LCMS	: <i>Liquid Chromatografi Mass Spctometri</i>
LDL	: <i>Low Density Protein</i>
LT/LT β R	: <i>LymphoToxin β Receptor</i>
MCF	: <i>Michigan Cancer Foundation</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metallo Proteinase- 9</i>
mAbs	: <i>Antibodi monoklonal</i>
miRNAs	: <i>MicroRNAs</i>
MiR200	: <i>Micro RNA 200</i>
MMP	: <i>Matrix Metalo Proteinase</i>
Mmps	: <i>Matriks Metaloproteinase</i>

MVD	: <i>Microvessel Vessel Density</i>
NEMO	: <i>NF-κB Essential Modulator</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa cell B</i>
NIK	: <i>NF-κB Inducing Factor</i>
NLS	: <i>Nuclear Localization Signal</i>
NOD-SCID	: <i>Nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency</i>
NRF2	: <i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>
NSCLC	: <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>
NQO1	: <i>NADPH Quinone Dehydrogenase 01</i>
P-ARP	: <i>Poly-ADP Ribosa Polymerase</i>
P53; P65; P50	: <i>Protein 53/65/50</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PDX	: <i>Patient Derived Xenograft</i>
PERK	: <i>Protein Kinase RNA Endoplasmic Reticulum Kinase</i>
PFS	: <i>Progression-free survival</i>

Plgf	: <i>Placental Growth Factor</i>
RANK	: <i>Receptor Activator NF-κB</i>
Rho-GTPase	: <i>Ras Homologus Guanosin Triphosphate</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RR	: <i>Response Ratios</i>
siRNA	: <i>Small interfering RNAs</i>
SD	: <i>Sprague Dawley</i>
Smac/DIABLO	: <i>Second Mitochondrial- Derived activator of Caspase</i>
SOD	: <i>Super Oxide Dismutase</i>
STATS	: <i>Signal Transducer and Activator or Transcription 1</i>
TAD	: <i>Trans Activation Domain</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TGF-B	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TME	: <i>Tumor Microenvironment</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNFR	: <i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i>
TRADD	: <i>TNF Receptor Associated Death Domain</i>

TRAIL	: <i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>
TUNEL	: <i>Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick-End Labeling</i>
UG-Rb	: <i>Uncaria Gambir Roxb</i>
uPA	: <i>Urokinase type Plasminogen Activator</i>
UPR	: <i>Unfolded Protein Respon</i>
VEGF	: <i>Vascular Epithelial Growth Factor</i>
Wnt	: <i>Wingless And Int</i>
XIAP	: <i>X linked inhibitor of Apoptosis Protein</i>

SINOPSIS BUKU

Buku ini mengajak pembaca untuk menjelajahi perjalanan intrik dan rumit sel-sel yang membentuk dasar dari kanker payudara, suatu tantangan kesehatan yang mendalam. Dengan bahasa yang mudah dipahami namun tetap ilmiah, buku ini membuka pintu wawasan tentang patomekanisme, yaitu proses perubahan patologis yang terjadi di tingkat sel dan molekuler.

Dalam penelusuran menyeluruhnya, penulis membahas aspek genetik, jalur sinyal sel, dan perubahan struktural yang membawa sel normal beralih menjadi sel ganas. Sinopsis ini merinci bagaimana faktor-faktor seperti mutasi genetik, lingkungan, dan interaksi seluler memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara.

Buku ini juga mencakup perkembangan terkini dalam penelitian medis, memberikan gambaran tentang teknologi dan terapi terkini yang menjadi harapan dalam penanganan kanker payudara. Dengan membahas ini semua, pembaca akan memperoleh pemahaman yang lebih mendalam tentang tantangan ini dan upaya-upaya terbaru dalam menghadapinya.

NAVIGASI MOLEKULER: MEMAHAMI JALUR PATOMEKANISME KANKER PAYUDARA

Buku ini mengajak pembaca untuk menjelajahi perjalanan intrik dan rumit sel-sel yang membentuk dasar dari kanker payudara, suatu tantangan kesehatan yang mendalam. Dengan bahasa yang mudah dipahami namun tetap ilmiah, buku ini membuka pintu wawasan tentang patomekanisme, yaitu proses perubahan patologis yang terjadi di tingkat sel dan molekuler.

Dalam penelusuran menyeluruhnya, penulis membahas aspek genetik, jalur sinyal sel, dan perubahan struktural yang membawa sel normal beralih menjadi sel ganas. Sinopsis ini merinci bagaimana faktor-faktor seperti mutasi genetik, lingkungan, dan interaksi seluler memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara

Buku ini juga mencakup perkembangan terkini dalam penelitian medis, memberikan gambaran tentang teknologi dan terapi terkini yang menjadi harapan dalam penanganan kanker payudara. Dengan membahas ini semua, pembaca akan memperoleh pemahaman yang lebih mendalam tentang tantangan ini dan upaya-upaya terbaru dalam menghadapinya.



Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123
Telp/Fax. 0511-3305195
ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)