

POTENSI BAHAN ALAM UNTUK PENGHAMBATAN KANKER

Prof. Dr. Poppy Anjelisa Zaitun Hasibuan S.Si., M.Si., Apt

Dr. Denny Satria, S. Farm., M. Si., Apt

Mahatir Muhammad, S. Farm., M. Si., Apt

Didi Nurhadi Illian, S. Farm., M.Si., Apt.

USU Press

Art Design, Publishing & Printing

Universitas Sumatera Utara, Jl. Pancasila, Padang Bulan,
Kec. Medan Baru, Kota Medan, Sumatera Utara 20155

Telp. 0811-6263-737

usupress.usu.ac.id

© USU Press 2023

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang; dilarang memperbanyak menyalin, merekam sebagian atau seluruh bagian buku ini dalam bahasa atau bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

ISBN

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Potensi Bahan Alam untuk Penghambatan Kanker/Poppy Anjelisa
Zaitun Hasibuan [et.al.] -- Medan: USU Press 2023

ii, 110 p; illus : 25 cm

Bibliografi

ISBN:

Dicetak di Medan, Indonesia

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakaatuh

Dengan nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang yang telah melimpahkan kesehatan, ketabahan dan kesabaran kepada kami sehingga penulisan buku Potensi Bahan Alam untuk Penghambat Kanker ini terselesaikan. Shallawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad shallahu'alaihi wa salam yang telah membawa cahaya penerangan bagi umatnya.

Buku Potensi Bahan Alam untuk Penghambat Kanker ini memuat materi yang terdiri dari pemahaman tentang pemahaman tentang kanker, siklus sel, apoptosis, nekrosis, kanker paru – paru, kanker serviks, kanker payudara, kanker kolon, pengobatan kanker dengan bahan alam. Hal ini memerlukan pemahaman yang lebih lanjut untuk dapat menyerap keseluruhan materi yang ada. Kami berharap semoga buku ini bisa membantu dalam menempuh matakuliah dengan baik dan menjadi pegangan dalam melaksanakan penelitian – penelitian pengembangan bahan alam sebagai antikanker.

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan buku ini serta segala kritik dan saran.

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi.....	ii
Bab I Kanker dan Karsinogenesis.....	1
Bab II Siklus Sel	12
Bab III Apoptosis dan Nekrosis	17
Bab IV Kanker Paru-paru.....	24
Bab V Kanker Serviks.....	31
Bab VI Kanker Payudara	39
Bab VII Kanker Kolon	43
Bab VIII Kanker Hati.....	47
Bab IX Pengobatan Kanker.....	51
Bab X Pengobatan Kanker dengan Bahan Alam	62
Daftar Pustaka	96

BAB I

KANKER DAN KARSINOGENESIS

Kanker

Kanker adalah segolongan penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel tidak terkendali dan kemampuan sel menyerang jaringan biologis lainnya, baik pertumbuhan langsung di jaringan tetangganya (invasif) maupun migrasi sel ke tempat yang lebih jauh (metastasis). Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut disebabkan kerusakan DNA yang menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Sel kanker kehilangan fungsi kontrolnya terhadap regulasi daur sel maupun fungsi homeostasis sel pada organisme multiseluler sehingga sel tidak dapat berproliferasi secara normal. Akibatnya, sel akan berproliferasi terus-menerus sehingga menimbulkan pertumbuhan jaringan yang abnormal.

Kanker merupakan penyakit yang dikelompokkan sebagai penyakit terminal. Kanker menjadi penyebab kematian terbesar kedua di dunia, sebanyak 7,6 juta orang meninggal akibat kanker. Kanker masih menjadi masalah kesehatan di dunia, baik di negara maju maupun di negara berkembang. Selain angka kejadian dan angka kematian yang tinggi, kanker juga menimbulkan masalah ekonomi. *American Cancer Society* memperkirakan bahwa sekitar 1.529.560 penderita baru dan 569.490 jumlah kematian yang terjadi akibat kanker yang terjadi pada tahun 2010. Jumlah penderita baru tersebut meningkat jika dibandingkan dengan jumlah penderita baru pada tahun 2009 yaitu 50.210. Jumlah biaya yang hilang akibat kematian oleh kanker yaitu sebesar 115,8 milyar dolar Amerika Serikat pada tahun 2000 dan akan mencapai 147,8 milyar pada tahun 2020.

Sel kanker timbul dari sel normal tubuh yang mengalami transformasi atau perubahan menjadi ganas oleh karsinogen atau karena mutasi spontan. Transformasi sejumlah gen yang menyebabkan gen tersebut termutasi disebut neoplasma atau tumor.

Neoplasma merupakan jaringan abnormal yang terbentuk akibat aktivitas proliferasi yang tidak terkontrol (neoplasia). Pada tahap awal, neoplasma berkembang menjadi karsinoma in situ di mana sel pada jaringan tersebut masih terlokalisasi dan mungkin memiliki kesamaan fungsional dengan sel normal. Sel neoplasma mengalami perubahan morfologi, fungsi, dan siklus pertumbuhan yang akhirnya menimbulkan disintegrasi dan hilangnya komunikasi antarsel. Tumor diklasifikasikan sebagai benigna, yaitu kejadian neoplasma yang bersifat jinak dan tidak menyebar ke jaringan di sekitarnya. Sebaliknya, maligna disinonimkan sebagai tumor yang melakukan metastasis, yaitu menyebar dan menyerang jaringan lain sehingga maligna sering disebut sebagai kanker. Kanker sering dikenal sebagai tumor, tetapi tidak semua tumor disebut kanker.

Sel kanker memiliki perbedaan yang sangat signifikan dengan sel normal. Sel kanker tidak mengenal apoptosis dan akan terus hidup meski seharusnya mati (bersifat immortal). Sel kanker tidak mengenal komunikasi ekstraseluler atau asosial yang diperlukan untuk menjalin koordinasi antarsel sehingga dapat saling menunjang fungsi masing-masing. Dengan sifatnya yang asosial, sel kanker bertindak semaunya sendiri tanpa peduli apa yang dibutuhkan oleh lingkungannya. Sel kanker dapat memproduksi *growth factor* sendiri sehingga tidak bergantung pada rangsangan sinyal pertumbuhan dari luar untuk melakukan proliferasi sehingga dapat tumbuh menjadi tak terkendali. Sel kanker juga tidak sensitif terhadap sinyal yang dapat menghentikan pertumbuhan dan pembelahan sel. Sel kanker mampu menghindari dari sinyal antipertumbuhan yang berhubungan dengan siklus sel.

Sel kanker mampu menyerang jaringan lain (invasif), merusak jaringan tersebut dan tumbuh subur di atas jaringan lain (metastasis). Semakin besar jangkauan metastasis tumor, akan semakin sulit disembuhkan. Kanker pada stadium metastasis merupakan penyebab 90% kematian penderita kanker. Untuk mencukupi kebutuhan pangan dirinya sendiri, sel kanker mampu membentuk pembuluh darah baru (neoangiogenesis) meski dapat

mengganggu kestabilan jaringan tempat ia tumbuh. Sinyal inisiasi pada proses neoangiogenesis diantaranya adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF). Selain itu, regulator yang lain adalah angiopoietin-1, angiotropin, angiogenin, *epidermal growth factor*, *granulocyte colony-stimulating factor*, interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, PDGF, TNF- α , kolagen, *cathepsin*. Sel kanker memiliki kemampuan yang tidak terbatas dalam memperbanyak dirinya sendiri (proliferasi) meski sudah tidak dibutuhkan dan jumlahnya sudah melebihi kebutuhan yang seharusnya.

Adapun ciri-ciri sel kanker secara khusus yang membedakan dengan sel normal, antara lain sebagai berikut.

a. Sel kanker mampu mencukupi kebutuhan sinyal pertumbuhannya sendiri

Sinyal pertumbuhan eksternal (*mitogenic growth factor*) dibutuhkan oleh sel normal untuk berproliferasi. Pada kondisi normal terdapat mekanisme regulasi terhadap rangsangan sinyal pertumbuhan sehingga proses perkembangan sel dapat dikontrol. Namun, sel kanker dapat memproduksi *growth factor* sendiri sehingga tidak bergantung pada rangsangan sinyal pertumbuhan dari luar untuk melakukan proliferasi. Mutasi yang terjadi pada sel kanker memungkinkan sel tersebut untuk memperpendek *growth factor pathway*. Dengan demikian, sel kanker dapat tumbuh menjadi tidak terkendali.

b. Sel kanker tidak sensitif terhadap sinyal antiproliferatif

Sinyal antiproliferatif merupakan sinyal anti pertumbuhan yang dibutuhkan oleh sel untuk mengontrol dan menjaga keteraturan sel serta homeostasis jaringan. Pada kondisi normal, regulasi sinyal pertumbuhan ini menjadi faktor penentu bagi sel untuk berproliferasi atau istirahat. Sinyal ini akan mengatur perkembangan sel dengan memblok proliferasi melalui dua mekanisme, yaitu (1) sel dipaksa keluar dari fase proliferasi yang aktif menuju fase istirahat G₀ atau (2) sel diinduksi untuk melepaskan potensi proliferasi secara permanen dengan diinduksi untuk memasuki fase *post mitotic*. Sel

kanker memiliki kemampuan untuk menghindar dari sinyal anti pertumbuhan yang berhubungan dengan daur sel. Hal ini disebabkan oleh adanya mutasi pada beberapa gen (proto-onkogen).

c. Sel kanker mampu menghindar dari mekanisme apoptosis

Apoptosis merupakan mekanisme fisiologis pengurangan sel untuk perbaikan jaringan dan pelepasan sel yang rusak yang dapat membahayakan tubuh. Resistensi kanker terhadap mekanisme apoptosis dapat terjadi dengan melibatkan protein regulator apoptosis antara lain: p53 dan Bcl-2. Protein ini memiliki kemampuan untuk mencegah replikasi DNA yang rusak dan mendorong penghancuran sel yang mengandung DNA abnormal. Mutasi gen pada protein regulator ini menyebabkan sel kehilangan kontrol proliferasi.

d. Kemampuan angiogenesis yang dimiliki oleh sel kanker

Sel kanker memiliki kemampuan untuk memacu pertumbuhan pembuluh darah baru yang dinamakan angiogenesis. Kemampuan tersebut diinisiasi oleh sinyal *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Fibroblas Growth Factor* (FGF). Terdapat beberapa regulator proses angiogenesis antara lain: angiopoietin-1, angiotropin, angiogenin, *epidermal growth factor*, *granulocyte colony-stimulating factor*, interleukin (IL-1), IL-6, IL-8, TNF- α , kolagen, dan cathepsin. Faktor-faktor angiogenesis dapat mengaktifkan *angiogenic switch*, sehingga pertumbuhan pembuluh darah baru menjadi tidak terkendali.

e. Sel kanker mampu menginvasi jaringan di sekitarnya dan membentuk anak sebar (metastasis)

Selama perkembangannya, kebanyakan kanker pada manusia akan membentuk massa tumor primer yang mampu membebaskan diri dari jaringan awalnya, memasuki aliran darah atau pembuluh limfa, dan membentuk tumor sekunder (metastasis) di bagian tubuh yang lain. Hal ini dapat terjadi akibat mutasi yang memungkinkan peningkatan aktivitas enzim-enzim yang terlibat dalam invasi sel kanker dan berkurangnya adhesi antar sel oleh molekul addisi sel.

f. Sel kanker memiliki potensi yang tak terbatas untuk mengadakan replikasi

Adanya kemampuan untuk memenuhi kebutuhan sinyal pertumbuhan dan kemampuan menghindar dari mekanisme apoptosis, sel kanker memiliki kemampuan tak terbatas untuk bereplikasi. Kemampuan replikasi tak terbatas ini berkaitan dengan enzim telomerase yang menjaga integritas telomer pada kromosom, sehingga sel tetap memiliki kemampuan untuk membelah diri. Pada kondisi normal, telomer akan mengalami degradasi (pemotongan) pada saat sel mengalami replikasi. Ketidakmampuan sel untuk meregulasi degradasi telomer inilah yang menyebabkan sel kanker memiliki kemampuan tidak terbatas untuk bereplikasi. Sel kanker timbul dari sel normal tubuh yang mengalami transformasi atau perubahan menjadi ganas oleh karsinogen atau karena mutasi spontan. Transformasi sejumlah gen yang menyebabkan gen tersebut termutasi disebut neoplasma atau tumor. Neoplasma merupakan jaringan abnormal yang terbentuk akibat aktivitas proliferasi yang tidak terkontrol (neoplasia). Pada tahap awal, neoplasma berkembang menjadi karsinoma in situ di mana sel pada jaringan tersebut masih terlokalisasi dan mungkin memiliki kesamaan fungsional dengan sel normal.

Secara umum, penyebab kanker dapat dibagi dalam 3 kategori, yaitu karsinogen fisik (radiasi sinar UV dan radiasi ionisasi), karsinogen kimiawi (asap tembakau dan asbestos), dan karsinogen biologis (virus, bakteri, dan parasit). Selain itu, kanker dapat timbul karena pola hidup yang tidak sehat. Hampir separuh dari kanker yang terdiagnosis setiap tahun disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat. Pencetus kanker dapat berasal dari makanan yang kaya akan gula buatan, karbohidrat olahan, pengawet, produk sampingan dari hasil penggorengan (minyak jelantah), mengandung banyak lemak, asupan antioksidan yang kurang, dan minuman yang mengandung bahan kimia (minuman beralkohol). Penyebab kanker juga bisa timbul karena kondisi kejiwaan yang tidak stabil dan faktor

keturunan. Orang tua yang mengidap kanker sangat mungkin menurunkan pada anaknya.

Karsinogenesis

Karsinogenesis adalah proses terjadinya kanker melalui serangkaian tahapan yang menunjukkan perubahan genetik dan menyebabkan transformasi progresif sel normal menjadi sel malignant atau ganas. Tahap karsinogenesis tersebut dibagi dalam tiga tahap yaitu inisiasi, promosi, dan progresi. Inisiasi merupakan proses yang terjadi ketika DNA berinteraksi dengan karsinogen dan tidak dapat balik. Bahan penginisiasi atau yang disebut dengan karsinogen berupa bahan kimia, virus, atau radiasi. Apabila karsinogen masuk ke dalam tubuh, maka karsinogen dimetabolisme setelah itu hasil metabolismenya mengalami proses detoksifikasi dan berikutnya diekresikan. Apabila proses ini tidak dapat dilakukan oleh tubuh, maka hasil metabolit karsinogen akan berikatan dengan DNA sehingga DNA menjadi cacat (mutasi DNA). Adanya kecacatan, maka tubuh berusaha melakukan perbaikan DNA yaitu *DNA repair*. Bila perbaikan DNA tidak berhasil, maka sel yang mengandung DNA yang cacat akan dieksekusi atau dimusnahkan. Jika proses eksekusi tidak mampu dilakukan oleh tubuh, maka sel memiliki DNA yang cacat secara permanen (*irreversible*). Karsinogen kimia menyebabkan kesalahan genetik dengan memodifikasi struktur molekul DNA hingga terjadi mutasi selama sintesis DNA. Modifikasi struktur molekul DNA sering terjadi dengan cara pembentukan *adduct* antara karsinogen kimia dan nukleotida DNA. Umumnya terdapat korelasi positif antara jumlah karsinogen-*adduct* DNA dan jumlah tumor. Karsinogen-DNA *adduct* menjadi dasar karsinogenesis kimia dan merupakan prasyarat aktivasi proto-onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor dalam tahap inisiasi tumor. Kondisi inilah yang dikenal dengan fase inisiasi.

Karsinogen adalah bahan yang dapat memicu terjadinya kanker. Pada umumnya karsinogen meliputi radiasi, virus, dan bahan kimia. Ketiga karsinogen ini selalu ada di alam lingkungan. Radiasi

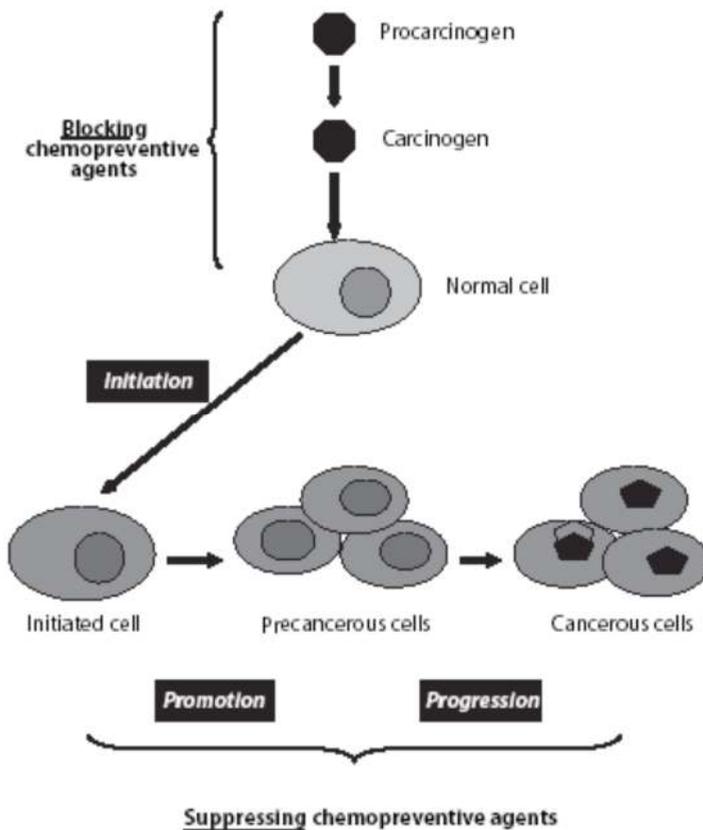
ultraviolet (UV) dapat mempercepat proses penuaan kulit dan memicu kanker kulit. Selain radiasi UV, radiasi ionisasi juga sangat berbahaya, dimana ion secara langsung merusak DNA.

Karsinogenesis merupakan suatu proses terjadinya kanker melalui mekanisme multistep dengan adanya perubahan neoplastik pada jaringan normal yang disebabkan oleh akumulasi mutasi genetik dan menyebabkan transformasi progresif sel normal menjadi sel malignan (ganas). Perubahan ini diawali dari mutasi somatik satu sel tunggal yang mengakibatkan perubahan dari normal menjadi hiperplastik, displastik, dan pada akhirnya menjadi suatu keganasan atau malignansi (memiliki kemampuan metastasis atau menginvasi jaringan di sekelilingnya) (Gambar 2.2). Perubahan genetik ini termasuk perubahan seluler mendasar pada sel kanker yang dipengaruhi oleh beberapa gen seperti: *tumor suppressor genes* (*pRb*, *p53*, *PTEN*, *E-cadherin*) dan *proto-oncogenes* (*ras*, *c-myc*, *Bcl-2*). Karsinogenesis dapat dibagi menjadi empat tahap utama, yaitu tahap inisiasi, promosi, progresi, dan metastasis.

Pada tahap promosi, tumor sel yang memiliki DNA yang cacat (mutasi DNA) mengalami proliferasi dan berkembang menjadi malignan (ganas). Pemaparan promotor tumor menyebabkan percepatan pertumbuhan sel yang terinisiasi, menghasilkan lebih banyak sel yang berisiko mengalami perubahan genetik dan menjadi ganas. Kecepatan akumulasi mutasi sejalan dengan kecepatan pembelahan sel atau pergantian *stem cell*. *Benzo(a)pyrene* merupakan salah satu inisiator dan promotor tumor serta karsinogen. Pada tahap promosi, sel-sel akan memperoleh beberapa keuntungan selektif untuk tumbuh sehingga pertumbuhannya menjadi cepat dan berubah menjadi tumor jinak. Tahap promosi tidak melibatkan perubahan struktural dari genom secara langsung, tetapi biasanya terjadi perubahan ekspresi gen yang terinisiasi.

Tahap progresi merupakan tahap akhir dari karsinogenesis, yang bersifat *irreversibel* dan dicirikan akumulasi kerusakan genetik, instabilitas genomik, gangguan integritas kromosom dan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Tahap ini melibatkan

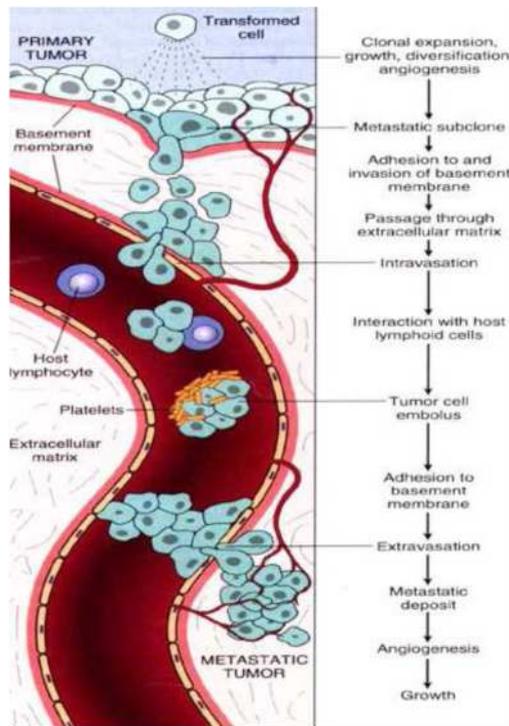
perubahan seluler dan molekuler dari keadaan preneoplastik menjadi neoplastik yang menginvasi jaringan lain dan bermetastasis untuk melanjutkan proses proliferasi sel. Pada tahap progresi, kemampuan pembelahan yang tinggi menuntun terbentuknya koloni sel yang lebih besar melalui perubahan genetik lebih lanjut dan munculnya keistimewaan-keistimewaan lain seperti peningkatan mobilitas dan angiogenesis. Pada tahap ini, sel-sel tumor dikatakan sebagai sel malignan. Pada fase ini juga akan terjadi karsinoma dan metastasis melalui aktivasi onkogen dan malfungsi dari enzim topoisomerase.



Gambar 1. Multitahap karsinogenesis (Siddiqui et al 2015)

Tahap metastasis merupakan tahap akhir dalam karsinogenesis. Pada tahap ini, sel kanker melakukan invasi ke

jaringan-jaringan lain di dalam tubuh melalui pembuluh darah, pembuluh limpa, atau rongga tubuh (Gambar 2). Sel malignan yang bermetastasis ini masuk melalui *basement* membran menuju saluran limfoid. Sel tersebut akan berinteraksi dengan sel limfoid yang digunakan sebagai inangnya. Selanjutnya, sel kanker akan masuk ke jaringan lainnya membentuk tumor sekunder dengan didukung kemampuan neoangiogenesis yang dimilikinya.



Gambar 2. Metastasis sel kanker melalui pembuluh limfoid

Tahap metastasis dapat berlangsung karena melemahnya ikatan antarsel yang disebabkan oleh terdegradasinya CAMs (*Cell-cell Adhesion Molecules*) dan *E-cadherin* sebagai molekul yang menjaga pertautan antarsel. Molekul-molekul tersebut diketahui sudah sangat sedikit bahkan tidak ditemukan lagi pada sel kanker, sehingga proses metastasis dapat terus terjadi. Selain itu, kemampuan angiogenesis yang telah dimiliki sel kanker mampu menjaga sel agar tetap hidup selama proses metastasis berlangsung.

1.1 Pemicu Terjadinya Kanker

1.1.1 Karsinogen

Karsinogen adalah bahan yang dapat memicu terjadinya kanker. Pada umumnya karsinogen meliputi radiasi, virus, dan bahan kimia. Ketiga karsinogen ini selalu ada di alam lingkungan. Radiasi ultraviolet (UV) dapat mempercepat proses penuaan kulit dan memicu kanker kulit. Selain radiasi UV, radiasi ionisasi juga sangat berbahaya, dimana ion secara langsung merusak DNA.

1.1.2 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah atom/molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan (*unpaired electron*) dan sangat reaktif. Untuk mencapai kestabilannya, maka radikal bebas bereaksi dengan DNA, protein, lipida, atau kerusakan oksidatif pada gugus fungsional yang penting pada biomolekul di sekitarnya untuk memperoleh pasangan elektron sehingga menjadi stabil. Reaksi ini terus-menerus berlangsung dalam tubuh dan bila tidak dihentikan, akan menimbulkan berbagai penyakit seperti kanker, jantung, katarak, penuaan dini, serta penyakit degeneratif lainnya.

Pembentukan radikal bebas dan reaksi oksidasi pada biomolekul akan berlangsung sepanjang hidup. Radikal bebas yang sangat berbahaya dalam makhluk hidup antara lain adalah superoksida ($O_2\bullet^-$), hidroksil ($OH\bullet$), peroksida ($RO_2\bullet$), hidroperoksil ($HO_2\bullet$), nitrogen monoksida (NO), peroksinitrit ($ONOO^-$), asam hipoklorit (HOCl) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) (Silalahi, 2006). Sifat radikal bebas yang tidak stabil menyebabkan reaksi menerima atau memberikan elektron dengan molekul sekitarnya. Radikal bebas akan bereaksi dengan makromolekul biologi seperti lipid, protein, asam nukleat dan karbohidrat. Dengan reaksi ini, maka timbul reaksi radikal bebas beruntun yaitu terbentuknya radikal bebas baru yang bereaksi lagi dengan makromolekul lain.

Secara umum sumber radikal bebas dapat dibedakan menjadi dua yaitu endogen dan eksogen. Radikal bebas endogen dihasilkan tubuh secara alami dari proses biokimia yang berlangsung di dalam

sel (intraselular) dan di luar sel (ekstraselular). Proses ini terjadi terus menerus terjadi selama kehidupan. Keberadaannya dalam jumlah normal berguna untuk melawan peradangan, membunuh kuman penyebab penyakit, detoksifikasi racun xenobiotik, polimerisasi dinding sel serta untuk mengendalikan tonus otot polos pada pembuluh darah dan organ-organ dalam tubuh. Radikal bebas eksogen berasal dari luar sistem tubuh misalnya sinar UV dan lingkungan seperti radiasi, polusi, asap rokok, makanan, minuman, ozon, dan pestisida.