

DISERTASI

POTENSI SENYAWA BIOAKTIF TANAMAN PAGODA (*Clerodendrum paniculatum* L.), MAMAN UNGU (*Cleome rutidospermae* D.C.), dan PARE (*Momordica charantia* L.) TERHADAP SEL KANKER

*The Potency of Bioactive Compounds from Plants
Pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L.), Purple Maman (*Cleome
rutidospermae* D.C.), and Pare (*Momordica charantia* L.)
In Cancer Cells*



**Budiman Yasir
C013181043**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

DISERTASI

POTENSI SENYAWA BIOAKTIF TANAMAN PAGODA (*Clerodendrum paniculatum* L.), MAMAN UNGU (*Cleome rutidospermae* DC.), PARE (*Momordica charantia* L.) TERHADAP SEL KANKER

The Potency of Bioactive Compounds from Plants Pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L.), Purple Maman (*Cleome rutidospermae* D.C.), and Pare (*Momordica charantia* L.) In Cancer Cells

Disusun dan diajukan
oleh

Budiman Yasir

C013181043

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 17 November 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Promotor,



Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt

Nip. 19641231 199002 1 005

Co. Promotor



Prof. Subehan, S.Si, M.Pharm.Sc, Ph.D, Apt

Nip. 19750925 200112 1 002

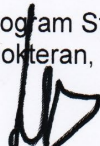
Co. Promotor



Prof. dr. Fosdiana Natzir, Ph.D, Sp.Biok

Nip. 19550416 198503 1 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,



dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)

Nip. 19700821 199903 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed

Nip. 19661213 199503 1 009



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Budiman Yasir

NIM : C013181043

Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran

Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul:

Potensi Senyawa Bioaktif Tanaman Pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L.),
Maman Ungu (*Cleome rutidospermae* D.C.), dan Pare (*Momordica charantia* L.)
Terhadap Sel Kanker.

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 16 November 2021

Yang menyatakan,



Budiman Yasir

ABSTRAK

BUDIMAN YASIR. *Potensi Senyawa Bioaktif Tanaman Pagoda (Clerodendrum paniculatum L.), Maman Ungu (Cleome rutidospermae D.C.), dan Pare (Momordica charantia L.) Terhadap Sel Kanker* (dibimbing oleh **Gemini Alam, Rosdiana Natzir, dan Subehan**).

Penelitian ini bertujuan untuk menguji ekstrak tanaman pada berbagai kultur sel kanker, mengisolasi senyawa, dan menentukan strukturnya menggunakan metode spektrometri.

Penelitian ini bersifat eksperimental meliputi pengujian aktifitas sitotoksitas ekstrak awal pada kultur sel kanker manusia (A549, KB, KB-VIN, MCF-7, dan MDA-MB-231) dilakukan menggunakan metode SRB yang di inkubasi selama 72 jam, isolasi senyawa dilakukan menggunakan variasi kolom kromatografi, silika gel, dan perbandingan pelarut, sedangkan penentuan struktur kimia senyawa yang didapatkan menggunakan data spektrometri HRMS, 1D, dan 2D NMR.

Hasil penelitian menunjukkan empat senyawa (1) Stigmasta-5.22,25-trien-3 β -ol, (2) senyawa, (3) 6-Nonadecenoic acid, dan (4) 6,9-Nonadecadienoic acid, methyl ester diisolasi dari ekstrak metanol bunga Pagoda, tiga senyawa (5) Stigmasta-5.22-dien-3-ol, dan (6) 1,2-Benzenedicarboxylic acid, 1,2-bis (2-Etilhexyl) ester, dan senyawa (7) diisolasi dari ekstrak hexan herba Maman Ungu, dan tiga senyawa (8) Hexadecanoic acid, (9) tetradecanoid acid, dan senyawa (10) dari ekstrak hexan daun Pare. Ekstrak Pagoda dan Pare tidak menghambat kultur sel kanker, sedangkan ekstrak Maman Ungu menghambat kultur sel kanker Payudara MCF-7 dengan % penghambatan pertumbuhan sebesar 28,1%. Senyawa (1), (5), (6), (8), dan (9) adalah senyawa bioaktif yang berhasil diisolasi pertama kali dilaporkan ada pada tanaman ini dan berpotensi aktif terhadap berbagai kultur sel kanker manusia.

Kata Kunci: *Clerodendrum paniculatum*, *Cleome rutidospermae*, *Momordica charantia*, Sitotoksitas, Spektrometri.



ABSTRACT

BUDIMAN YASIR. *The Potency of Bioactive Compounds of Pagoda Plants (Clerodendrum paniculatum L.), Purple Maman (Cleome rutidospermae D.C.), and Pare (Momordica charantia L.) Against Cancer Cells* (supervised by **Gemini Alam, Rosdiana Natzir, and Subehan**).

This study aims to the potency of bioactive compounds plant extracts on various cancer cells, isolate compounds, and determine their structure using the spectrometry method.

This experimental study includes testing the cytotoxicity of early extracts in human cancer cell lines (A549, KB, KB-VIN, MCF-7, MDA-MB-231) conducted using the SRB method incubated for 72 hours. Compound isolation was done using variations in chromatography columns, silica gels, and solvent comparisons, while the determination of the chemical structure of compounds was obtained using HRMS spectrometry data, 1D, and 2D NMR.

The results showed four compounds, namely (1) Stigmasta-5.22,25-trien-3 β -ol, (2) compound, (3) 6-Nonadecenoic acid, and (4) 6,9 Nonadecadienoic acid, methyl ester isolated from Pagoda flower methanol extract, three compounds, namely (5) Stigmasta-5.22-dien-3-ol, and (6) 1,2-Benzene dicarboxylic acid, 1,2-bis (2-Etilhexyl) ester, and compound (7) isolated from hexane extract of Purple Maman herb, and three compounds, namely (8) Hexadecanoic acid, (9) Tetradecanoid acid, dan compound (10) from Pare leaf hexane extract. Pagoda and Pare extracts showed no cell line inhibition, and Purple Maman showed inhibition of the cancer cell line for MCF-7 with 28.1 %. Compounds (1), (5), (6), (8), and (9) bioactive compounds were successfully isolated first reported in this plant and potentially active against various human cancer cell lines.

Keywords: *Clerodendrum paniculatum*, *Cleome rutidospermae*, *Momordica charantia*, Cytotoxicity, Spectrometry.



DAFTAR ISI

Halaman	
Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Pernyataan Keaslian Disertasi.....	iii
Abstrak.....	iv
Abstract.....	v
Daftar Isi.....	vi
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Istilah.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tanaman Pagoda	8
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Pagoda	8
2.1.2 Klasifikasi Tanaman Pagoda	8
2.1.3 Nama Lain Tanaman Pagoda	9

2.1.3	Morfologi Tanaman Pagoda	9
2.1.4	Distribusi Tanaman Pagoda	10
2.1.5	Kandungan Kimia Tanaman Pagoda	11
2.1.6	Pemanfaatan Tanaman Pagoda	12
2.1.6.1	Secara Etnomedik	12
2.2	Tanaman Pare	13
2.2.1	Klasifikasi Tanaman Pare	14
2.2.2	Nama Lain Tanaman Pare	14
2.2.3	Morfologi Tanaman Pare	14
2.2.4	Distribusi Tanaman Pare	15
2.2.5	Kandungan Kimia Tanaman Pare	16
2.2.6	Pemanfaatan Tanaman Pare	19
2.2.6.1	Secara Etnomedik	19
2.3	Tanaman Maman Ungu	20
2.3.1	Klasifikasi Tanaman Maman Ungu	20
2.3.2	Nama Lain Tanaman Maman Ungu	21
2.3.3	Morfologi Tanaman Maman Ungu	21
2.3.4	Distribusi Tanaman Maman Ungu	22
2.3.5	Kandungan Kimia Tanaman Maman Ungu.....	23
2.3.6	Pemanfaatan Tanaman Maman Ungu	23
2.3.6.1	Secara Etnomedik	23
2.4	Kanker	24
2.4.1	Definisi Kanker	24

2.4.2 Etiologi Kanker	24
2.4.2.1 Karsinogenesis	24
2.4.2.2 Dasar Genetik dan Molekuler Kanker	27
2.4.3 Patologi Kanker	32
2.4.3.1 Asal Tumor	32
2.4.3.2 Karakteristik Tumor	34
2.4.3.3 Invasi dan Metastasi Kanker	34
2.4.4 Prinsip Pertumbuhan Tumor	36
2.4.5 Proliferasi Tumor	38
2.4.6 Tipe Sel Kanker	41
2.4.6.1 Sel Kanker A549	41
2.4.6.2 Sel Kanker MDA-MB-231	41
2.4.6.3 Sel Kanker KB-VIN	41
2.4.6.4 Sel Kanker KB	41
2.4.6.5 Sel Kanker MCF-7	42
2.5 Spektrometri	42
2.5.1 Spektrometri NMR	42
2.5.2 Spektrometri Massa	44
BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL	45
3.1 Kerangka Teori	45
3.2 Kerangka Konsep	46
3.3 Definisi Operasional	46
BAB IV METODE PENELITIAN	48

4.1 Desain Penelitian	48
4.2 Populasi dan Sampel.....	48
4.3 Metode Penarikan Sampel	49
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	49
4.5 Cara Pengumpulan Data	50
4.6 Data Analisis.....	50
4.7 Prosedur Penelitian.....	50
4.7.1 Bahan Penelitian	50
4.7.2 Alat Penelitian.....	51
4.8 Jalannya Penelitian	51
4.8.1 Penyiapan Sampel	51
4.8.2 Determinasi Tanaman	52
4.8.3 Isolasi Senyawa Tanaman Pagoda	53
4.8.4 Isolasi Senyawa Tanaman Maman Ungu.....	56
4.8.5 Isolasi Senyawa Tanaman Pare.....	58
4.8.6 Elusidasi Struktur Senyawa	59
4.8.7 Pengujian Senyawa Terhadap Sel Kanker	60
BAB V HASIL PENELITIAN.....	61
5.1 Tanaman Pagoda.....	61
5.1.1 Kunci Determinasi	61
5.1.2 Uji Pendahuluan Sitotoksitas	61
5.1.3 Elusidasi Struktur Senyawa Pagoda.....	61
5.2 Tanaman Maman Ungu	63

5.2.1 Kunci Determinasi	63
5.2.2 Uji Sitotoksitas	63
5.2.3 Elusidasi Struktur Senyawa Ungu.....	63
5.3 Tanaman Pare	65
5.3.1 Hasil Determinasi	65
5.3.2 Uji Sitotoksitas.....	65
5.3.3 Elusidasi Struktur Senyawa Pare.....	65
BAB VI PEMBAHASAN.....	67
6.1 Tanaman Pagoda.....	67
6.2 Tanaman Maman Ungu	75
6.3 Tanaman Pare	82
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	86
7.1 Tanaman Maman Ungu	86
7.2 Tanaman Pare	86
REFERENSI.....	87
LAMPIRAN.....	100

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi tumor menurut jenis jaringan.....	33
Tabel 5.1 Aktifitas antikanker ekstrak bunga Pagoda.....	61
Tabel 5.2 Data ^1H dan ^{13}C NMR senyawa (1), (3), dan (4) dari Pagoda.....	62
Tabel 5.3 Aktifitas antikanker ekstrak herba Maman Ungu	63
Tabel 5.4 Data ^1H dan ^{13}C NMR senyawa (5) dan (6) dari Maman Ungu	64
Tabel 5.5 Aktifitas antikanker ekstrak daun Pare	65
Tabel 5.6 Data ^1H dan ^{13}C NMR senyawa (8) dan (9) dari daun Pare.....	66
Tabel 6.1 Pengujian senyawa (1) terhadap kultur sel kanker.....	74
Tabel 6.2 Pengujian senyawa (5) terhadap kultur sel kanker.....	80
Tabel 6.3 Efek kemopreventif stigmasterol (5) terhadap karsinogenesis kulit yang diinduksi oleh DMBA dan minyak croton pada tikus.....	81
Tabel 6.4 Pengujian senyawa (6) terhadap kultur sel kanker.....	81
Tabel 6.5 Pengujian senyawa (8) terhadap kultur sel kanker.....	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Pagoda (<i>Clerodendrum paniculatum</i> L.).....	8
Gambar 2.2 Peta distribusi penyebaran tanaman Pagoda di dunia... ..	11
Gambar 2.3 Tanaman Pare (<i>M. charantia</i> L.).....	14
Gambar 2.4 Peta distribusi penyebaran tanaman Pare di dunia.....	15
Gambar 2.5 Tanaman Maman Ungu (<i>Cleome rutidosperma</i> DC.).....	20
Gambar 2.6 Peta distribusi penyebaran tanaman Maman Ungu di dunia.....	23
Gambar 2.7 Kemampuan fungsional sel-sel kanker	26
Gambar 2.8 Kurva pertumbuhan tumor kinetika Gompertzian	39
Gambar 2.9 Aktifitas siklus sel untuk obat antikanker	40
Gambar 2.10 Mekanisme tumorigenesis oleh sebagian besar kanker.....	40
Gambar 4.1 Proses isolasi senyawa pada tanaman bunga Pagoda.....	53
Gambar 4.2 Proses isolasi senyawa pada tanaman herba Maman Ungu	56
Gambar 4.3 Proses isolasi senyawa pada tanaman daun Pare	58
Gambar 5.1 Senyawa (1) Stigmasta-5,22,25-trien-3 β -ol	61
Gambar 5.2 Senyawa (2) turunan senyawa steroid.....	61
Gambar 5.3 Senyawa (3) 6-Nonadecenoic acid.....	62
Gambar 5.4 Senyawa (4) 6,9-Nonadecenoic acid, methyl ester	62
Gambar 5.5 Senyawa (5) Stigmasta-5,22-dien-3-ol.....	63
Gambar 5.6 Senyawa (6) 1,2-Benzenedicarboxylic acid, 1,2-bis (2-ethylhexyl) ester.....	63
Gambar 5.7 Senyawa (7) analisis turunan asam lemak.....	64
Gambar 5.8 Senyawa (8) Hexadecanoic acid.....	65

Gambar 5.9 Senyawa (9) <i>Tetradecanoic acid</i>	65
Gambar 5.10 Senyawa (10) turunan asam lemak.....	65

DAFTAR ISTILAH

^{13}C NMR	: <i>13 Carbon Nuclear Magnetic Resonance</i>
1D NMR	: <i>One Dimensional Nuclear Magnetic Resonance</i>
^1H NMR	: <i>Proton Nuclear Magnetic Resonance</i>
2D NMR	: <i>Two Dimensional Nuclear Magnetic Resonance</i>
A549	: <i>Adenocarcinomic Human Alveolar Basal Epithelial Cells</i>
AgNP	: <i>Silver Nanoparticles</i>
Akt/PKB	: <i>Protein Kinase B</i>
ATCC	: <i>American Type Culture Collection</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
Bak	: <i>BCL-2-Antagonist/Killer</i>
Bax	: <i>BCL-2-Associated Protein X</i>
Bcl-2	: <i>B-cell Lymphoma 2</i>
Bid	: <i>BH3 Interacting-Domain Death Agonist</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
C.	: <i>Clerodendrum</i>
CC	: <i>Colom Chromatography</i>
CD80	: <i>Cluster of Differentiation 80</i>
CD86	: <i>Cluster of Differentiation 86</i>
CDK2	: <i>Cyclin-Dependent Kinase 2</i>
CDK4	: <i>Cyclin-Dependent Kinase 4</i>
COSY	: <i>Correlated Spectroscopy</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>

COX-2	: <i>Cyclooxygenase 2</i>
DART	: <i>Direct Analysis in Real Time</i>
DEPT	: <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DLA	: <i>Dalton's Lymphoma Ascites</i>
DMSO	: <i>Dimetil Sulfoksida</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPPH	: <i>2,2'-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl Radical</i>
EAC	: <i>Ehrlich Ascites Carcinoma</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
Egr-1	: <i>Early Growth Response Protein 1</i>
ER	: <i>Estrogen</i>
ESI	: <i>Electrospray Ionization</i>
FBG	: <i>Fasting Blood Glucose</i>
GCLM	: <i>Gastric Cancer With Liver Metastasis</i>
GPxn	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GSH	: <i>Human Growth Hormone</i>
GST	: <i>Glucagon Stimulation Test</i>
GTP	: <i>Phosphoenolpyruvate Carboxykinase</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HDAC	: <i>Histone Deacetylases</i>
HDL	: <i>High-Density Lipoproteins</i>
HeLa	: <i>Henrietta's Cancer Cells</i>
HepG2	: <i>Liver Hepatocellular Carcinoma</i>

HER	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMBC	: <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	: <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HO-1	: <i>Heme Oxygenase</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibitory Concentration 50</i>
IGF	: <i>Insulin Like Growth Factor</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
JNK	: <i>Jun Amino-Terminal Kinase</i>
KB VIN	: <i>Vincristine-Resistant Nasopharyngeal</i>
KB	: <i>Nasopharyngeal</i>
Kloroform-D	: <i>Chloroform Deuterated</i>
L.	: <i>Linnaeus</i>
LC	: <i>Liquid Chromatography</i>
LC ₅₀	: <i>Lethal Concentration 50%</i>
LD ₅₀	: <i>Letal Doses 50</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
M.	: <i>Momordica</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCF-7	: <i>Michigan Cancer Foundation-7</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>

MDA-MB 231:	M D Anderson, <i>Human Caucasian breast adenocarcinoma</i>
MDR	: <i>Multidrug Resistance</i>
MHCII	: <i>Major Histocompatibility Complex II</i>
MHz	: <i>Megahertz</i>
MIC	: <i>Minimum inhibitory concentration</i>
MLB	: <i>Multilamellar Body</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MRSA	: <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus</i>
MS	: <i>Mass Spectrometry</i>
MSSA	: <i>Methicillin-Susceptible Staphylococcus Aureus</i>
mTOR	: <i>Mechanistic Target of Rapamycin</i>
MTT	: <i>3-(4,5-Dimethylthiazol-2-Yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide</i>
MYC	: <i>Myelocytomatosis</i>
NF1	: <i>Neurofibromatosis 1</i>
NF2	: <i>Neurofibromatosis 2</i>
NF-K κ	: <i>Nuclear Factor Kappa n</i>
NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NNMT	: <i>Nicotinamide N-Methyltransferase</i>
NO	: <i>Nitrogen Monoxide</i>
NP	: <i>Normal Phase</i>
NQO1	: <i>NADPH Quinone Dehydrogenase 1</i>
p16	: <i>Protein 16</i>

p2	: Protein 2
p21	: Protein 21
p22	: Protein 22
p27	: Protein 27
p51	: Protein 51
p53	: Protein 53
PGE ₂	: Prostaglandin E2
P-gp	: <i>P-Glycoprotein</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PLP2	: Proteolipid Protein 2
PR	: Progesteron
PTLC	: <i>Preparative Thin Layer Chromatography</i>
RAF	: <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
RB	: <i>Retinoblastoma</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RP	: <i>Reversed-Phase</i>
SOD1	: <i>Superoxide Dismutase 1</i>
SOD2	: <i>Superoxide Dismutase 2</i>
SRB	: <i>Sulforhodamine B</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat
STZ	: Streptozocin
TA100	: <i>Base-Pair Substitution</i>
TA98	: <i>Frameshift Mutation</i>

TBARS	: <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>
TLC	: <i>Thin Layer Chromatography</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
TNK	: <i>Tenecteplase</i>
tRNA	: <i>Transfer Ribonucleic acid</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker (neoplasma, tumor, atau keganasan) adalah gangguan penyakit yang disebabkan oleh kelainan pertumbuhan sel-sel abnormal yang berlebihan akibat mutasi genetik dan proliferasi yang tidak terkendali sebagai tumor invasif (Siegel *et al.*, 2019; Wenger, 2008; Alldredge *et al.*, 2013; Hejmadi, 2010).

Proliferasi yang tidak terkendali dari sel normal menghasilkan ketidakstabilan dan perubahan genetik di dalam sel dan jaringan akan mengubah sel normal menjadi sel ganas. Ketidakstabilan genetik ini termasuk mutasi pada gen perbaikan DNA (p21, p22, p27, p51, p53 dan *tool box* untuk DNA), gen penekan tumor (p53, NF1, NF2, RB dan istirahat biologis), onkogen MYC, RAF, Bcl-2, RAS (akselerator biologis) dan gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel metabolisme. Kedua faktor eksternal (radiasi, merokok, tembakau, polutan dalam air minum, makanan, udara, bahan kimia, logam tertentu dan agen infeksi) dan faktor internal (mutasi genetik, gangguan sistem kekebalan tubuh dan hormonal) dapat menyebabkan kanker (Khrisnamurthi, 2007), Jika sel-sel kanker dibiarkan tumbuh secara tidak terkendali maka pada akhirnya akan mengakibatkan kematian pasien (Wenger, 2008; Alldredge *et al.*, 2013).

Kanker menjadi salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia dan jumlah kasus terus-menerus meningkat diperkirakan 21 juta pada tahun 2030 (*American Cancer Society*, 2016; Siegel *et al.*, 2016). Badan Internasional untuk penelitian kanker melaporkan angka kejadian dan kematian

kanker fokus pada variabilitas geografis di 20 wilayah dunia. Akan ada sekitar 18.1 juta kasus kanker baru (Afrika 5.8%; Amerika 21%; Europa 23.4%; Asia 48.4%; Oseania 1.45) dan 9.6 juta kematian akibat kanker (Afrika 7.3%; Amerika 14.4%; Europa 20.3%; Asia 57.3%; Oseania 0.7%) pada tahun 2018 (Bray *et al.*, 2018). Sekitar 1.7 juta kasus kanker baru diperkirakan didiagnosis dan terdapat 609.640 orang Amerika diperkirakan meninggal, artinya ada 1.670 kematian per hari tahun 2018 (Siegel *et al.*, 2018). Lebih dari 1.7 juta kasus kanker baru diperkirakan didiagnosis dan sekitar 606.880 orang Amerika diperkirakan meninggal, yang berarti ada 1.662 kematian per hari tahun 2019 (Siegel *et al.*, 2019). Di Indonesia dari total populasi 266.794.986 terdapat 3.48.809 kasus kanker baru dan sekitar 2.07.210 kematian akibat kanker serta jumlah kasus yang lazim dalam 5 tahun terakhir 7.75.120 kasus, yang berarti terdapat 567 kematian per hari tahun 2018 (Bray *et al.*, 2018).

Di dunia terdapat 18.1 juta kasus baru dan 9.6 juta kematian kanker yang meliputi kanker paru-paru 11.6% dan kematian 18.4%, kanker payudara wanita 11.6% dan kematian 6.6%, kanker prostat 7.1%, kanker kolorektal 10.2% dan kematian 9.2%, kanker lambung 5.7% dan kematian 8.2%, kanker hati 4.7% dan kematian 8.2%, kanker esofagus 3.2% dan kematian 5.3%, kanker serviks uterus 3.2% dan kematian 3.3%, kanker tiroid 3.1%, dan kandung kemih 3.0%, kematian kanker pankreas 4.5% dan kanker leukimia 3.2% (Bray *et al.*, 2018). Di Indonesia kasus baru kanker payudara wanita 16.6% dan kematian 9.6%, kanker serviks uterus 9.2% dan kematian 9.0%, kanker paru-paru 8.8% dan kematian 13.2%, kanker hati 5.4% dan kematian 8.9%, kanker nasofaring 5.0% dan kematian 5.7%,

kanker kolon 4.4% dan kematian 4.0%, kanker ovarium 3.8% dan kematian 4.11%, kanker kandung kemih 2.0% dan kematian 1.7%, kanker prostat 3.4% dan kematian 2.1% (Globocan, 2020).

Pengobatan kanker seperti melibatkan pembedahan tumor, radioterapi, imunoterapi, kemoterapi, vaksinasi kanker, terapi fotodinamik, transformasi atau kombinasi sel induknya sering disertai dengan efek samping yang parah. Efek samping seperti itu termasuk bioavailabilitas terbatas, toksisitas, tidak spesifik, pembersihan cepat dan permasalahan pembatasan dalam metastasis (Patra *et al.*, 2014; Mukherjee dan Patra, 2016). Agen kemoterapi saat ini memiliki beberapa keterbatasan (efek samping, mahal, sangat kompleks, tidak ramah lingkungan dan beracun terhadap sel tubuh lain). Analog fitokimia dan turunannya memiliki opsi yang paling menjanjikan yang lebih baik dan lebih sedikit toksik terhadap pengobatan kanker. Berdasarkan data hasil pencarian dari berbagai kata kunci yang digunakan terkait dengan *phytochemical* tumbuhan dan kanker (2010-2017) terdapat bahan tanaman antikanker 18.19%, tanaman dengan potensi antikanker 6.13%, tanaman obat antikanker 1.42%, antikanker fitokimia 4.89%, aktivitas tanaman terhadap sel kanker 11.08%, tanaman dan kanker 58.29% (Iqbal *et al.*, 2017). Tumbuhan dan senyawa bioaktifnya telah diterapkan sebagai pengobatan sejak zaman kuno. Beberapa tanaman obat spesies dan senyawa *phytochemical* menghambat perkembangan dan pertumbuhan kanker (Aung *et al.*, 2017).

Analog fitokimia dan turunannya dari berbagai bagian tanaman, seperti bunga, pericarp, kecambah, buah-buahan, biji, akar, rimpang, batang, daun, embrio, kulit kayu dapat melakukan fungsi farmakologis. Beberapa produk senyawa

tanaman seperti alkaloid, steroid, flavonoid, lignan, asam lemak, saponin, terpen, taxan, vitamin, mineral, glikosida, minyak, biomolekul dan primer serta metabolit sekunder lainnya memainkan peran penting dalam menghambat protein pengaktif sel kanker, enzim dan pensinyalan kultur Cdc2, CDK2 dan CDK4 kinase, topoisomerase enzim, *cyclooxygenase* dan COX-2 (*cyclooxygenase*), Bcl-2, sitokin, PI3K, Akt, MAPK/ERK, MMP, TNK, mekanistik target rapamycin (mTOR) atau dengan mengaktifkan mekanisme perbaikan DNA (gen p21, p27, p51, p53 dan produk proteinnya), Bax, Bid, protein Bak, merangsang pembentukan enzim pelindung (Caspase-3, 7, 8, 9, 10, 12), menginduksi aksi antioksidan (GSH, GST dan GPxn), sehingga menunjukkan efek antikanker yang kuat dalam hal efikasinya pada protein, enzim dan kultur pensinyalan (Thakore *et al.*, 2012; Tariq *et al.*, 2017).

Tanaman pagoda berasal dari genus *verbenaceae* dengan famili *Clerodendrum* diketahui mempunyai aktifitas antikanker secara empiris (Leena dan Aleykutty, 2016; Joseph *et al.*, 2013) dan secara ilmiah (John *et al.*, 2008; Phontree *et al.*, 2014; Jhon *et al.*, 2010) namun spesies *paniculatum* berdasarkan data yang ditelusuri dengan *SciFinder*® tahun 1800-2019 terdapat 31 publikasi yang membahas mengenai tanaman ini dan belum ada yang mengeksplor tanaman ini untuk pengujian antikanker dan masih kurangnya kandungan senyawa yang diketahui ada dalam tanaman ini. Begitu juga dengan tanaman yang berasal dari famili *Clomaceae* dengan genus *Cleome* diketahui mempunyai aktifitas farmakologis sebagai agen kuratif dalam penemuan obat dan mempunyai aktifitas antikanker, serta terdapat lebih dari 200 spesies tanaman (Shing *et al.*, 2018) namun

spesies *rutidospermae* (Maman Ungu) sangat sedikit referensi yang mengeksplor tanaman ini baik kandungan senyawa maupun aktifitas antikankernya berdasarkan data yang ada di *SciFinder*® hanya terdapat 52 referensi yang dilaporkan dan terkait aktifitas antikanker belum pernah dilaporkan pada penggunaan herba untuk berbagai sel kanker. Tanaman Pare mempunyai genus *Momordica* dan terdapat sekitar 60 spesies atau herba yang menjalar dan berasal dari keluarga *Cucurbitaceae* (Grover dan Yadav, 2004). Tanaman ini dikenal sebagai sayuran medis di dunia yang terlibat dalam beberapa kegiatan farmakologis anti-diabetes, anti-tumor, anti-bakteri, anti-virus, dan anti-inflamasi (Sun *et al.*, 2021). Namun pada bagian tanaman daunnya belum pernah dieksplor untuk pengujian berbagai kultur sel kanker. Berdasarkan data diatas pada tanaman Pogoda, Maman Ungu, dan Pare belum ada penelitian yang mengeksplor aktifitas setiap bagian tanaman asal Sulawesi Selatan terhadap berbagai kultur sel kanker, sehingga penelitian ini dilakukan untuk menguji potensi senyawa bioaktif dan mengisolasi senyawa pada tanaman pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L.), Maman Ungu (*Cleome rutidospermae* D.C.), dan Pare (*Momordica charantia* L.), terhadap sel kanker.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penulisan ini yaitu sebagai berikut:

1. Apakah setiap jenis ekstrak tanaman Pagoda, Maman ungu, dan Pare mempunyai % penghambatan pertumbuhan kultur sel kanker Paru (A549), kanker Serviks (KB), kanker Nasofaring (KB VIN), kanker Payudara (MDA-MB 231), dan kanker Payudara resisten (MCF-7) lebih baik dibandingkan dengan kontrol negatif?

2. Apakah jenis golongan senyawa dan bentuk struktur senyawa murni yang berhasil diisolasi dari ekstrak tanaman Pagoda, Maman Ungu, dan Pare?
3. Apakah senyawa murni yang diisolasi dari ekstrak tanaman Pagoda, Maman Ungu, dan Pare mempunyai efek penghambatan pertumbuhan sel kanker?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengisolasi kandungan senyawa dan menguji potensi senyawa bioaktif dari tanaman yang diperoleh dari Sulawesi selatan yaitu tanaman pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L.), Maman Ungu (*Cleome rutidospermae* D.C.), dan Pare (*Momordica charantia* L.) terhadap berbagai kultur sel kanker.

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan khusus sebagai berikut:

1. Untuk membuktikan ekstrak Pagoda, Maman ungu, dan ekstrak Pare mempunyai % penghambatan pertumbuhan kultur sel kanker Paru (A549), kanker Serviks (KB), kanker Nasofaring (KB VIN), kanker Payudara (MDA-MB 231), dan kanker Payudara resisten (MCF-7) lebih baik dibandingkan dengan kontrol negatif DMSO
2. Untuk memperoleh senyawa murni yang diisolasi dari setiap ekstrak tanaman Pagoda, Maman Ungu, dan Pare serta menentukan elusidasi struktur setiap senyawa
3. Untuk membuktikan senyawa murni yang diperoleh mempunyai efek penghambatan terhadap sel kanker

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat menemukan senyawa antikanker dari tanaman pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L.), Pare (*Momordica charantia* L.), dan Maman Ungu (*Cleome rutidospermae* D.C.) yang memiliki efikasi selektif secara farmakologis terhadap rute sel kanker, dalam bidang pengetahuan berupa alternatif pengobatan senyawa antikanker dimasa yang akan datang untuk dikembangkan dan dapat digunakan sabagai efek modulasi terhadap antikanker yang telah resisten ataupun tidak resisten namun bersifat sinergis efikasi farmakologi, menjadi rujukan referensi dalam bidang pengetahuan fitokimia bahan alam serta isolat senyawa yang didapatkan menjadi bahan baku obat dimasa yang akan datang umumnya di Indonesia dan secara khusus di Sulawesi Selatan dalam mendukung kemandirian bahan baku obat.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L.)



Gambar 2.1 Tanaman Pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L). A=Dokumentasi Pribadi, 2019.

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Pagoda

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheophyta
Divisi : Magnoliophyta
Class : Magnoliopsida
Ordo : Lamiales
Famili : Verbenaceae
Genus : Clerodendrum
Spesies : *Clerodendrum paniculatum* L.

2.1.2 Nama Lain Tanaman Pagoda

Tanaman pagoda dikenal diberbagai daerah dengan nama yang berbeda-beda yaitu Inggris dan Quezonia (*Pagoda Flower*), sepangil (Penkilai), Tamil (Krishna Kireedam), Hajar mogra, Hanuman kireedam, Arumasachedi, Orange Tower Flower, Hindi (Hanuman Kireetam), Bengali (Lal Vandir), Senggugu (Pangil-pangil), Finlandia (Pagodikohtalonpensas), Malaysia (Pokok Pepanggih), Thailand (Nm̄swrrkh̄), Malayalam (kṛṣṇakirītam), Vietnam (Ngoc Hạ), Haitian Creole (Gong-chûn-hoe), China (Bai Jek Hong atau *He Bao Hua*), nama daerahnya Tumbak Raja (Bali), Singgugu (Sunda), Srigunggu (Jawa), Tinjau Handak (Lampung), Punggur Tosek (Madura), Indonesia (Kembang Agoda atau Pagoda).

2.1.3 Morfologi Tanaman Pagoda

Bunga pagoda adalah salah satu tanaman yang termasuk dalam famili *Verbenaceae*, biasa ditanam di taman, pekarangan rumah, atau di tepi jalan daerah luar kota sebagai tanaman hias atau tumbuh liar. Tanaman ini merupakan jenis tanaman semi semak kayu yang tegak dengan tinggi 1-4 meter atau 3-10 kaki dengan percabangan pada 4 sisi menyebar sepanjang 2-3 kaki.. Batangnya dipenuhi rambut halus. Panjang tangkai daun 0,5-15 cm, berdaun tunggal, letak berhadapan dengan bentuk bulat telur dengan pangkal berbentuk hati, ukuran daun 8-36 x 6-24 cm. Bunganya majemuk berwarna merah. Terdiri dari bunga kecil-kecil yang berkumpul membentuk piramida keluar dari ujung tangkai. Daun ovate yang diatur secara berlawanan memiliki dasar berbentuk hati. Bunganya kecil, berbentuk corong dengan tabung panjang. Meskipun bunga individu hanya sekitar 0,5 panjangnya, mereka disusun dalam malai besar hingga 1

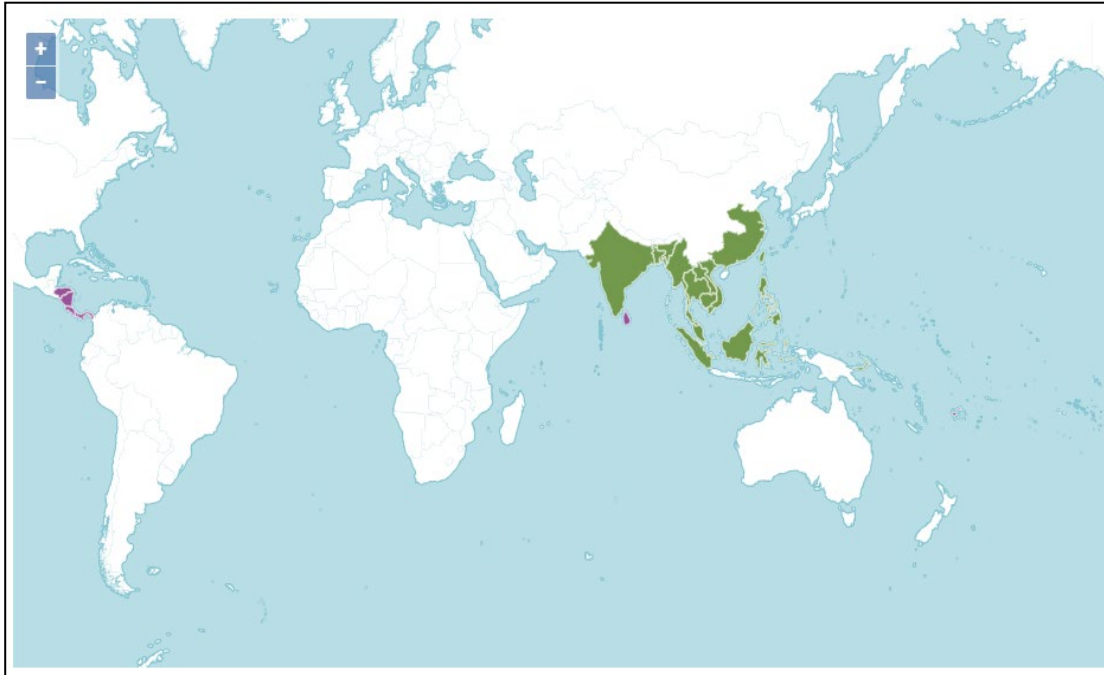
kaki atau lebih, di ujung cabang. Bunga-bunga di dalam kluster berbentuk piramida bertingkat, seperti pagoda Jepang. Kulit coklat keabu-abuan. Batang dan cabang berongga, berbentuk bujur sangkar.

Daun yang berseberangan, lebih besar di pangkalan secara bertahap menjadi lebih kecil ke arah puncak, lebar 4-40 x 3-36 cm, apex dangkal yang tajam atau akut, hijau tua, sedikit lebih pucat sub-glabrous dengan banyak kelenjar di bawah, vena lateral 3-7 di kedua sisi pelepah, vena terkesan di atas, menonjol di bawah, tangkai daun dikanulasi, panjang sekitar 8-36 cm. Malai terminal perbungaan, panjang 10-40 cm, lebih lebar di pangkal, sekitar 1-2 cm, bentuknya seperti daun, bulat telur, puncak akut. Bunga biseksual, jumlahnya yang banyak, tangkai filiformis panjang 5-15 cm, kelopak campanulata, 5 bergigi, sangat terbagi hampir ke dasar, lonjong, puncak akut, oranye kemerahan, *corolla hypocrateriform, 5 lobed*, lobus oblong atau obovate, apex akut, pubescent di luar, oranye kemerahan, panjang sekitar 0.7 cm, tabung corolla ramping, lengkung, gundul atau sangat sedikit berbulu di luar sekitar 3 mm, benang sari 4 didinami, diberikan, filamen ramping, panjang sekitar 2-3 cm, kemerahan, kepala sari panjang sekitar 2 mm bicarpellary ovarium panjang, ovoid atau globose, 4 *lobed, 4 loculed*, sekitar 0,2 cm, *style filiform*, ungu, stigma tak lama 2-fid. Buah drupaceous, bundar, berdiameter sekitar 1 cm dengan 4 buah piren, berdaging, berwarna keunguan saat matang, kelopak buahnya tahan (Dalimartha, 2008).

2.1.4 Distribusi Tanaman Pagoda

Penyebaran tanaman Pagoda ditemukan endemik seperti pada peta distribusi tanaman (Gambar 2.2) warna hijau meliputi wilayah endemik daerah Andaman Is,

Assam, Bangladesh, Bismarck Archipelago, Borneo, Cambodia, China *Southeast*, India, Laos, Malaya, Maluku, Myanmar, Nicobar Is., Philippines, Sulawesi, Sumatera, Taiwan, Thailand, Vietnam, dan ditemukan muncul di wilayah daerah Costa Rica, Fiji, Honduras, Nicaragua, Panamá, Sri Lanka, dan Trinidad-Tobago.



Gambar 2.2 Peta distribusi penyebaran tanaman Pagoda (*C. paniculatum*) di dunia.

Hijau=Ditemukan Endemik; Ungu=Ditemukan tumbuh.

2.1.5 Kandungan Kimia Tanaman Pagoda

Tanaman Pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L.) mengandung metabolit sekunder golongan Terpene, Alkaloid, Glikosida, Karbohidrat, Gula, Steroid, dan Minyak (Joseph *et al.*, 2013; Shrivastava dan Patel, 2007). Terkandung pada akar senyawa Fenolik, Flavanoid, Saponin, dan Tanin (Leena *et al.*, 2016), Quersetin (Leena dan Aleykutty, 2016), dan (24S)-Ethylcholestra-5,22,25-Triene-3 β -Ol, Taraxerol (Joshi *et al.*, 1979), *Oleanolic Aldehyde Acetate*, β -Sitosterol, Lupeol, Stigmasta-4,25-Dien-3-One, (22E)-Stigmasta-4,22,25-Trien-3-One, and 3 β -

Stigmasta-4,22,25-Trien-3-Ol (Phontree *et al.*, 2014). Daun tanaman Pagoda mengandung senyawa Tanin, Fenol, Sterol (Praven *et al.*, 2012), Rutin, Quersetin (Krishnan *et al.*, 2017), mengandung senyawa Terpenoid meliputi Triacetane, Clerodin, Clerodendrin A, 3 β -Acetylloleanolic acid, 3 β -Acetylloleanolic Aldehyde, Glutinol, Poriferasta-5.22E.25-Trien-3 β -Ol (Joshi *et al.*, 1979; Musa *et al.*, 2009).

2.1.6 Pemanfaatan Tanaman Pagoda

2.1.6.1 Secara Etnomedik

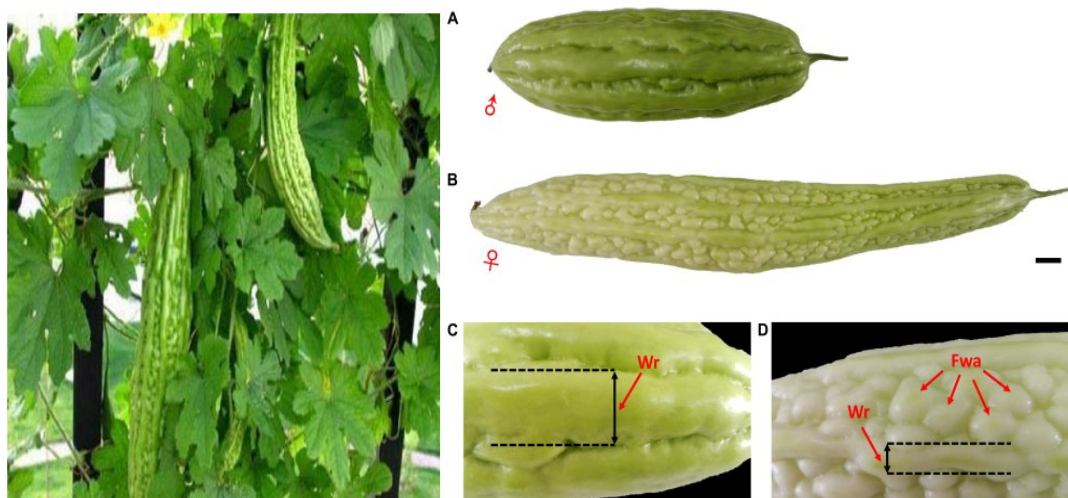
Secara etnomedik tanaman Pagoda (*C. paniculatum* L.) digunakan oleh masyarakat sebagai berikut:

1. Akar *C. paniculatum* telah digunakan sebagai antipiretik dan antiinflamasi pengobatan tradisional Thailand (Phuneerub *et al.*, 2015).
2. Bunga serta daun *C. paniculatum* untuk pengobatan haemoroid di Thailand Utara (Khuankaew *et al.*, 2014).
3. Akar *C. paniculatum* telah digunakan sebagai pengobatan demam tifoid di daerah Dhalai, Tripura, dan India (Shil dan Choudhury, 2009).
4. Daun *C. paniculatum* digunakan untuk penyembuhan luka di daerah Cherpu block, Kerala, India (Vijayan dan Gopakumar, 2015).
5. Akar *C. paniculatum* telah digunakan sebagai obat tradisional untuk tumor, kusta, demam, infeksi, peradangan, pencahar, diuretik, analgesik, antiinflamasi, antitumor, dan aktivitas antibakteri di India (Leena dan Aleykutty, 2016).
6. Tanaman *C. paniculatum* digunakan dalam terapi pengobatan India, Cina, Thailand, Korea, dan Jepang untuk perawatan penyakit yang mengancam seperti HIV, sifilis, tipus, kanker, penyakit kuning dan hipertensi (Shrivastava dan Patel,

2007), rematik, neuralgia, maag, peradangan, dan untuk penyembuhan luka (Joseph *et al.*, 2013).

7. Bubuk/pasta dan berbagai ekstrak *C. paniculatum* akar, batang dan daun sebagai pengobatan asma, piretikosis, katarak, malaria, dan penyakit darah, serta kulit dan paru-paru (Praven *et al.*, 2012).
8. Daun dan akar *C. paniculatum* digunakan untuk pengobatan malaria di Nigeria Selatan (Iyamah dan Idu, 2015).
9. Daun *C. paniculatum* untuk pengobatan anemia, keluhan hati, dan pemebersihan darah di daerah Ri-Bhoi, Meghalaya, dan wilayah India (Sen *et al.*, 2016).
10. Tanaman *C. paniculatum* digunakan untuk untuk mengobati luka, sakit kuning, sakit tubuh, gigitan ular, dan pusing di Nikobar dari kelompok Nancowry Kepulauan di Andaman (Chander *et al.*, 2015).
11. Tanaman *C. paniculatum* digunakan untuk mengobati sakit mata di Lombok, Indonesia (Hadi dan Bremmer, 2001).

2.2 Tanaman Pare (*M. charantia* L.)



Gambar 2.3 Tanaman Pare *M. charantia* L. Linn. E=Daun dan buah Pare (Rahman *et al.*, 2018); A=Karakterisasi fenotipik buah pare pahit. (A, C=Buah Jantan; (B, D=Buah Betina; skala batang mewakili 1 cm (Cui *et al.*, 2018).

2.2.1 Klasifikasi Tanaman Pare

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Cucurbitales
Famili	: <i>Cucurbitaceae</i>
Genus	: <i>Momordica</i>
Spesies	: <i>M. charantia</i> L.

(Kumar dan Bhowmik, 2010; Rahman *et al.*, 2018).

2.2.2 Nama Lain Tanaman Pare

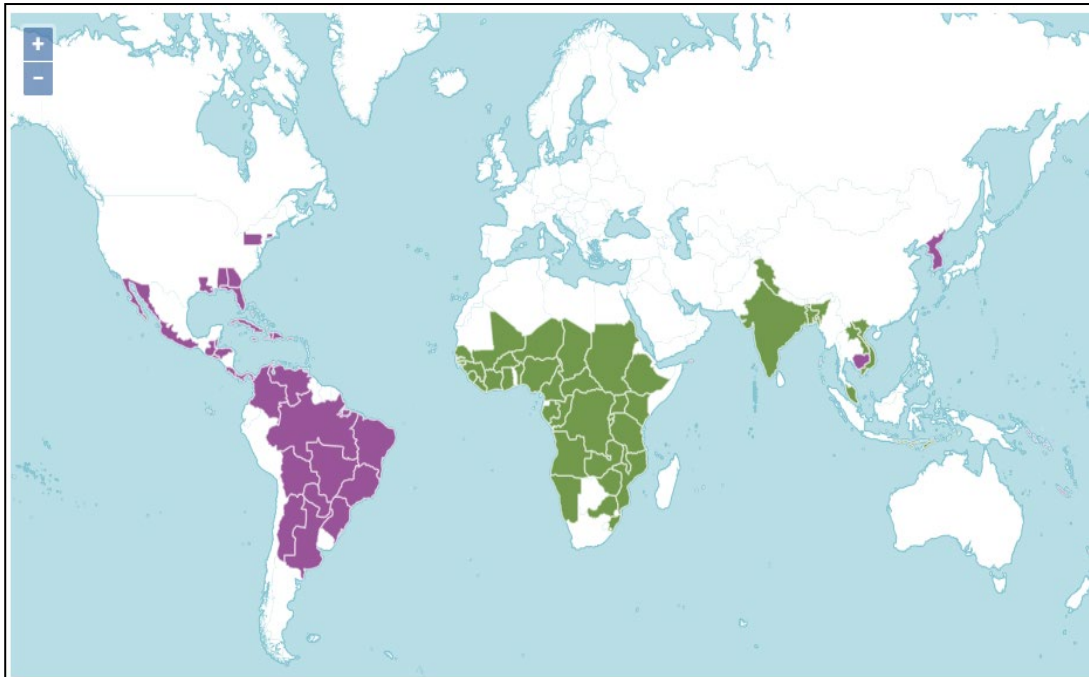
Nama lain dari Pare adalah bitter melon, Balsam pear, Bitter cucumber, Bitter pear, Karalla, Balsam apple, Cerasee, Carilla cundeamor, Papailla, Melao de saoceatano, Bitter gourd, Sorosi, Karela, Kurela, Kor-kuey, Pava-aki, Salsamino, Sorossies, Pare, Peria, Karla, Margose, Goo-fah, Mara chean (Rahman *et al.*, 2018). Hindi–Karela; English– Bitter gourd; Sanskrit–Karavelli; Marathi–Karli; Gujarati–Karelo; Bangali–Baramasiya; Kannada–Karali; Malayalam–Kaypa; Tamil–Pakar; Telugu–Kakara (Gupta *et al.*, 2011).

2.2.3 Morfologi Tanaman Pare

Daun *M. charantia* L. tidak bercabang atau kadang-kadang dua bercabang. Menjalar memiliki panjang 5 m dan 3-7 lobus berpisah sangat dalam. Bunganya berwarna kuning. Bunga terjadi di bulan Juni-Juli dan buahnya di bulan September-November. Buah berbentuk persegi panjang atau berbentuk spindel, panjangnya 20-30 cm. Beberapa buah kecil memiliki panjang 6-10 cm saja. Warnanya hijau, tetapi buah yang benar-benar matang berubah menjadi oranye. Kulit buahnya mudah

pecah dan bergizi. Berongga dengan lapisan daging yang relatif tipis yang mengelilingi rongga biji pusat diisi dengan biji pipih besar dan empulur. Biji dan sari tampak putih dalam buah-buahan yang belum matang, kemerahan menjadi merah (Kumar *et al.*, 2010).

2.2.4 Distribusi Tanaman Pare



Gambar 2.4 Peta distribusi penyebaran tanaman Pare (*M. charantia* L.) di dunia. Hijau=Ditemukan Endemik; Ungu=Ditemukan tumbuh.

Penyebaran tanaman Pare ditemukan endemik seperti pada peta distribusi tanaman (Gambar 2.4), warna hijau mendandakan wilayah daerah Angola, Assam, Bangladesh, Benin, Burkina, Burundi, Cameroon, Cape Verde, Central African Repu, Chad, Christmas I., Congo, Ethiopia, Fiji, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Gulf of Guinea Is., India, Ivory Coast, Kenya, KwaZulu-Natal, Laos, Lesser Sunda Is., Liberia, Malawi, Malaya, Mali, Mozambique, Namibia, Niger, Nigeria, Northern Provinces, Rwanda, Senegal, Sierra Leone, Society Is.,

Sudan, Tanzania, Tonga, Uganda, Vietnam, West Himalaya, Zambia, Zaïre, Zimbabwe. Ditemukan juga tumbuh namun bukan endemik Alabama, Andaman Is., Argentina Northeast, Argentina *Northwest*, Aruba, Ascension, Bahamas, Belize, Bermuda, Bolivia, Brazil North, Brazil *Northeast*, Brazil South, Brazil *Southeast*, Brazil *West-Central*, Cambodia, Cayman Is., *Central American Pac*, Colombia, Connecticut, Cook Is., Costa Rica, Cuba, Dominican Republic, El Salvador, Florida, Galápagos, Georgia, Guatemala, Haiti, Honduras, Jamaica, Korea, Leeward Is., Louisiana, Marianas, Mauritius, Mexico *Northwest*, Mexico *Southwest*, Netherlands Antilles, New Caledonia, Nicobar Is., Niue, Panamá, Paraguay, Pennsylvania, Puerto Rico, Rodrigues, Réunion, Samoa, Solomon Is., Southwest Caribbean, Trinidad-Tobago, Turks-Caicos Is., Venezuela, Venezuelan Antilles, Windward Is. dan ditemukan punah di wilayah Socotra. Amerika Selatan, Amazon, Brazil, Guyana dan Karibia, Asia termasuk India, Cina, Sri Lanka, Pakistan, Nepal, Malaysia tropis, subtropis wilayah Afrika Timur (Taylor, 2002).

2.2.5 Kandungan Kimia Tanaman Pare

Tanaman pare (*M. charantia L.*) secara umum mengandung senyawa kimia aktif biologis yang termasuk ke dalam golongan senyawa glikosida jantung, saponin, alkaloid, minyak tetap, triterpen, protein dan steroid. Keberadaan tanin, dan flavonoid (Mada *et al.*, 2013). Buah yang belum matang itu baik sumber Vitamin C dan juga menyediakan Vitamin A, fosfor, dan zat besi (Grover dan Yadav, 2004). Tubuh tanaman Pare mengandung senyawa Momorcharins, momordenol, momordicilin, momordicins, momordicinin, momordin, momordolol, charantin (Hlaing dan Kyaw, 2005), charine, cryptoxanthin, cucurbitins,

cucurbitacins, cucurbitanes, cycloartenols, diosgenin, elaeostearic acids, erythrodiol, galacturonic acids, gentisic acid, goyaglycosides, goyasaponins, multiflorenol (Husain *et al.*, 1994; Xie *et al.*, 1998; Yuan *et al.*, 1999; Parkash *et al.*, 2002; Zhao *et al.*, 2014). Buah Pare mengandung senyawa Amino acids–aspartic acid, serine, glutamic acid, threonine, glutamic acid, threonine, alanine, γ -amino butyric acid and pipercolic acid, luteolin, Glycosides, saponins, alkaloids, fixed oils, cucurbitane-type triterpenes, proteins and steroids, Momordicine, charantin, polypeptide-p insulin, ascorbigen (Yuwai *et al.*, 1991). Biji Pare mengandung senyawa Fatty acids–Lauric, myristic, palmitic, palmitoleic, stearic, oleic, linoleic, linolenic acid, Enzyme-Urease, Amino acids–valine, threonine methionine, isoleucine, leucine, phenylalanine, glutamic acid (Paul dan Raychaudhur, 2010). (Cucurbit-5-ene), (Lanost-5-ene), (Momordicoside A, B, C, D, E, K, F1, I, G, M, F2) (Momordicin I, II, III), (3 β ,25-Dihydroxy-7 β -methoxy-Cucurbita-5,23(E)-Diene), (3 β ,Dihydroxy-7 β ,25-Methoxy-Cucurbita-5,23(E)-Diene), (3-O- β -D-Allopyranosyl 7 β ,25-Dihydroxycucurbita-5,23(E)-Dien-19-Al), (3 β ,7 β ,25-Trihydroxy-Cucurbita-5, 23(E)-Dien-19-Al), (5 β ,19-Epoxy-3 β ,25-Dihydroxy-Cucurbita-6,23(E)-Diene), (5 β ,19-Epoxy-Cucurbita-6,23(E)-Diene-3 β , 19,25-Triol), (5 β ,19-Epoxy-19-Methoxy-Cucurbita-6,23(E)-Diene-3 β ,25-Diol), (5 β ,19-Epoxy-19,25-Dimethoxy-Cucurbita-6,23(E)-Diene-3 β -Ol), (Goyaglycoside-a,b,c,d,e,f,g, dan h), (Kuguacin A, B, C, D, E, F, G, H, K, I, J, M, N, O, P, Q, R, dan S), (Karavilagenin D), (3 β ,7 β ,25-Trihydroxy-Cucurbita-5,(23E)-Dien-19-Al), (25,26,27-Trinor-Cucurbit-5-En-3,7,23-Trione), (Octanorcucurbitacin A,B,C, D), (Charantoside I-VIII, A, B, dan C), (Karaviloside

II, III), (7 β ,25-Dihydroxy-Cucurbita-5,23(E)-Dien-19-Al3-O- β -D-Allopyranosyl), (23E)-5 β ,19-Epoxy-Cucurbita-6,23-Diene-3 β ,25-Diol), (Cucurbita-5,23(E)-Diene-3 β ,7 β ,25-Triol), (3 β ,7 β ,-Trihydroxy-25-Cucurbita-5,(23E)-Dien-19-Al), (22-Hydroxy-3,24,25,26,27-Pentanorcucurbit-5-En-3-One), (3.7-Dioxo-23,24,25,26,27-Pentanorcucurbit-5-En-22-Oic Acid), 3 β -Acetoxy-7 β -Methoxycucurbita-5,23(E)-Dien-25-Ol), (Cucurbita-5(10),6,23(E)-Triene-3 β ,25-Diol), (Cucurbita-5,24-Diene-3,7,23-Trione), (19R,23E)-5 β ,19-Epoxy-19-Methoxycucurbita-6,23,25-Trien-3 β -Ol), (23E)-3 β -Hydroxy-7 β -Methoxycucurbita-5,23,25-Trien-19-Al), (23E)-3 β -Hydroxy-7 β ,25-Dimethoxycucurbita-5,23-Dien-19-Al), (19(R)-N-Butanoxy-5 β ,19-Epoxycucurbita-6,23-Diene-3 β ,25-Diol-3-O- β -D-Glucopyranoside), (23-O β -Allopyranosylcucurbita-5,24-Dien-7 α ,3 β ,22(R),23(S)-Tetraol-3-O- β -Allopyranoside), 23(R),24(S),25-Trihydroxycucurbit-5-Ene-3-O- β -Glucopyranosyl(1 \rightarrow 6)-O- β -Glucopyranosyl-25-O- β -Glucopyranoside), (Cucurbita-6,24-Dien-3 β ,23-Diol-19,5 β -Olide), (19R)-5 β ,19-Epoxy-19-Methoxycucurbita-6,24-Dien-3 β ,23-Diol), (19S)-5 β ,19-Epoxy-19-Methoxy-Cucurbita-6,24-Dien-3 β ,23-Diol), (19R)-5 β ,19-Epoxy-19-Isopropoxycucurbita-6,24-Dien-3 β ,23-Diol), (3 β ,23-Dihydroxy-5-Methoxy-Cucurbita-6,24-Dien-19-Al), (19R)-7 β ,19-Epoxy-19-Methoxy-Cucurbita-5,24-Dien-3 β ,23-Dio), (19R)-7 β ,19-Epoxy-19-Methoxy-Cucurbita-5,24-Dien-3 β ,23-Dio), (Gypsogenin), (Goyasaponin I-III), (Sitosterol Glukosida), (5,25-Stigmastadienol Glukosida), 24(R)-Stimastan-3 β ,5 α ,6 β -Triol-25-Ene-3-O- β -Glucopyranoside), dan (Vicine), serta (P-Methoxy-Benzoic-Acid) (Ahmad *et al.*, 2017). Daunnya mengandung

Tanin, Anthosianin, Kuomarin, Emodin, Kardiak Gycosida, Fenol, Protein, Antrakuinon, Alkaloid, Flavanoid, Sterol dan Kallus Pare mengandung Tanin, Kumarin, Emodin, Quinon, Kardiak Glycosida, alkaloid, Flavanoid, Sterol, Saponin (Daniel *et al.*, 2014).

2.2.6 Pemanfaatan Tanaman Pare

2.2.6.1 Secara Etnomedik

Secara empiris tanaman Pare (*M. charantia L.*) digunakan oleh masyarakat sebagai berikut:

1. Buah Pare (*M. charantia L.*) pengobatan Diabetes Melitus di Asia, Afrika Timur, India, Amerika Selatan, dan Karibia (Leung *et al.*, 2009).
2. Buah Pare (*M. charantia L.*) perangsang pencernaan, mempercepat pencernaan yang lambat, dispepsia, dan sembelit di Asia (Taylor, 2002).
3. Daun Pare (*M. charantia L.*) sebagai pencahar pada anak-anak, Anti-cacing, pengobatan kusta, tumpukan dan penyakit kuning; pengobatan kurap, susah buang air besar, batuk, berlendir dan nyeri dada (Paul & Raychaudhur, 2010).
4. Buah Pare (*M. charantia L.*) mengendalikan diabetes dan disentri di Meksiko, daunnya mengobati campak, malaria, dan semua jenis peradangan di Peru, dan daunnya juga mengobati sakit perut, diabetes, demam, pilek, batuk, sakit kepala, malaria, keluhan kulit, gangguan menstruasi, nyeri, hipertensi, infeksi, dan sebagai bantuan dalam persalinan; serta mencegah dan mengobati malaria di wilayah Asia, Panama dan Kolombia (Anilakumar *et al.*, 2015).
5. Tunas Pare sebagai pengobatan pneumonia dan keputihan, Akar Pare sebagai abortifasien, mengurangi bekas luka dalam cacar; Buah Pare digunakan sebagai penyakit kuning, tumpukan, kusta, rematik, asam urat, diabetes,

hidrofobia; pengobatan demam malaria, Anti-cacing; dan mengurangi lemak (Paul & Raychaudhur, 2010).

6. Tanaman Pare (*M. charantia* L.) sebagai antidiabetes, abortifasien, antihelmintik, kontrasepsi, antimalaria dan pencahar, pengobatan dismenore, eksim, emmenagogue, galactagogue, gout, jaundice, ginjal (batu), kusta, keputihan, tumpukan, pneumonia, psoriasis, rematik dan kudis di India dan pulau-pulau sekitar Pasifik (Grover dan Yadav, 2004).
7. Tanaman Pare (*M. charantia* L.) sebagai obat sedatif lambung teriritasi, pengobatan bisul, cacing gelang dan obat sakit telinga (Chhabra *et al.*, 1989).
8. Buah Pare (*M. charantia* L.) eksternal penyembuhan luka, dan secara internal untuk pengobatan borok dan parasit (Yesilada *et al.*, 1999).

2.3 Tanaman Maman Ungu (*C. rutidosperma* DC.)



Gambar 2.5 Tanaman Maman Ungu (*Cleome rutidosperma* DC.);

F=Dokumentasi Pribadi, 2019.

2.3.1 Klasifikasi Maman Ungu

Kingdom: Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Class : Magnoliopsida

Ordo : Brassicales/Capparales

Famili : *Cleomaceae/Capparaceae*

Genus : *Cleome*

Spesies : *Cleome rutidosperma* DC. (Ghosh *et al.*, 2018).

2.3.2 Nama Lain Maman Ungu

Nama lain dari Maman ungu adalah spindletop (Inggris), jasmin del rio (Spanyol), mouzambe rampant (Perancis), zhou zi bai hua cai (China), fringed spider flower dan spiderplant (Australia), musambe (Brazil), lovanga (Kameron), batina-ba-baku; beshami; bokoka; bokuma; bonsambili; bosambi; ietete; intenga; kapalapala; lilila; lialankanga; mabumbu; matundo; montende-minu; musaka; sofi-n'seke; yonde-ya-okombo (Rrepublik Demokratik Kongo). Dougo dougo (Gabon), Kleome dan Runzelsamige (German), nanjinda dan tete (Ghana), maman dan seru walai (Malaysia), jazmín de río (Meksiko), àgbàlálà; ákídimmóó; etare; èyà kapangi; garseya; kàlá àwòù ègìnà; kinaski ciile (Nigeria), Nil Hurhure atau Beguni Hurhure (Mizanur *et al.*, 2008).

2.3.3 Morfologi Maman Ungu

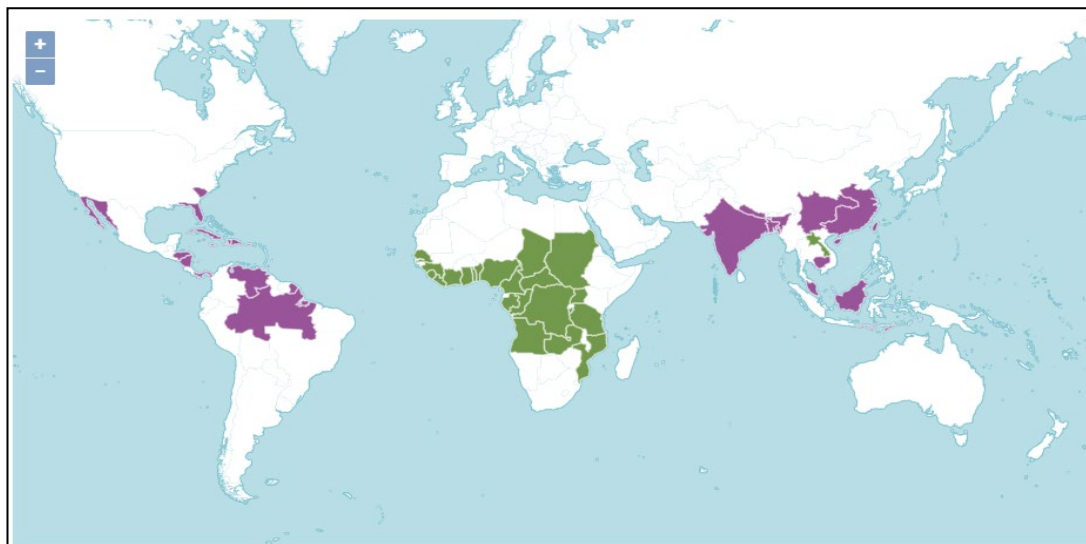
Herba tegak, merambat atau tumbuh merangkak tinggi 0.15-0.80 m, berbunga sepanjang tahun. Daun mahkota bunga dengan ujung runcing seperti cakar, panjang 9-12 mm; di Jawa berwarna biru; bulu-bulu halus yang pendek; tangkai buah 20-30 mm; batang (berbentuk kapsul) yang masak berada di atas goresan daun berangsur-angsur meruncing seperti paruh; diameter biji 1.75-2 mm, elaiosom keputihan; helaian daun biasanya 3, bentuk daun memanjang atau bulat memanjang, tajam atau tumpul, dengan bulu-bulu tebal pendek; batang 0.5-2 cm dengan duri tipis. Dikenal

dengan Batang lemah, berusuk, subglabrous ke eglandular-pilose, yang lebih rendah berbulu panjang; berbunga sedikit, bantalan daun, tidak berbatas tegas, hingga 20 cm. Bunga di axils daun di bawah dan di axils bracts foliaceous di atas; memanjang hingga 3,5 cm. Merah muda, ungu kebiruan, jarang putih dengan garis-garis merah muda; cakar 2-3.5 mm. Benang Sari 6; panjang filamen 6-9 mm; anter linier, panjang ca 2 mm, berulang setelah bunga mekar. Panjang Gynophore 1.5-2 mm, memanjang hingga 8 mm. Ovary linear, panjang 7-12 mm, sedikit melengkung; stigma sessile, capitate. Kapsul linear-silinder, terkompresi, melemahkan pada kedua ujungnya, berusuk, 4-7 cm x 2.5-4 mm; paruh 1-4 mm; katup glabrous, saraf paralel; biji banyak, suborbikular sampai reniform dengan punggung konsentris dan melintang, celah terbuka, 1.5-2x1.5 mm, oranye-coklat, hitam mengering; elaiosome mencolok, putih atau krem.

2.3.4 Distribusi Maman Ungu

Penyebaran tanaman Maman Ungu ditemukan endemik seperti pada peta distribusi tanaman (Gambar 2.6), warna hijau mendandakan wilayah daerah Angola, Benin, Burundi, Cameroon, Cape Verde, Central African Repu, Chad, Congo, Gabon, Ghana, Guinea, Gulf of Guinea Is., Ivory Coast, Laos, Liberia, Mozambique, Nigeria, Senegal, Sierra Leone, Sudan, Tanzania, Togo, Uganda, Zambia, Zaïre. Ditemukan juga tumbuh namun bukan endemik Andaman, Assam, Bangladesh, Borneo, Brazil North, Cambodia, Chagos Archipelago, China South-Central, China Southeast, Christmas I., Cuba, Dominican Republic, Florida, French Guiana, Hainan, Haiti, Honduras, India, Jamaica, Leeward, Lesser Sunda, Malaya, Mexico Northwest, Nauru, Nepal, Nicaragua, Nicobar, Panamá, Puerto Rico, South

Carolina, South China Sea, Taiwan, Trinidad-Tobago, Venezuela, Windward Is.
Indonesia, Jawa, Sumatera.



Gambar 2.6 Peta distribusi penyebaran tanaman Maman Ungu (*C. rutidosperma* DC.) di dunia. Hijau=Ditemukan Endemik; Ungu=Ditemukan tumbuh.

2.3.5 Kandungan Kimia Maman Ungu

Tanaman Maman ungu secara umum mengandung senyawa kimia aktif biologis yang termasuk ke dalam golongan senyawa alkaloid, tanin, glikosida jantung, steroid, flavanoid, saponin, gula pentosa, karbohidrat, protein, natrium, kalium, kalsium, magnesium, besi, zink, kromium. Terpenoid, polifenol, phlobatannins (Ghosh *et al.*, 2019). Daun segar mengandung per 100 g yang dapat dimakan mengandung air 81.0 g, energi 239 kJ (57 kkal), protein 5.5 g, lemak 0.9 g, karbohidrat 10.1 g, Serat 1.7 g, Ca 454 mg, Mg 38 mg, P 59 mg dan Fe 2.7 mg.

2.3.6 Pemanfaatan Maman Ungu

2.3.6.1 Secara Etnomedik

Secara empiris tanaman Maman ungu (*C. rutidosperma* DC.) digunakan oleh masyarakat sebagai berikut:

1. Daun Maman ungu (*C. rutidosperma* DC.) digunakan sebagai antimikroba seperti genus lainnya
2. Tanaman Maman ungu (*C. rutidosperma* DC.) sebagai pengendalian serangga di Malaysia
3. Daun, akar, dan biji Maman ungu (*C. rutidosperma* DC.) untuk anti-convulsant, antiinflamasi, anti-stimulan, anti-diare, Anti-oksidan, antiplasmodial, analgesik, anti-mikroba, diuretik, pencahar, anthelmintik dan anti-diabetes.
4. Daun, akar dan biji tanaman genus *Cleome* digunakan sebagai efek stimulan, anti-scorbutik, antelmintik, rubifacient, vesikan dan karminatif.

2.4 Kanker

2.4.1 Definisi Kanker

Karsinogenesis adalah proses multistep yang mencakup inisiasi, promosi, konversi, dan perkembangan. Pertumbuhan sel normal dan kanker secara genetik dikendalikan oleh keseimbangan atau ketidakseimbangan onkogen, protoonkogen, dan produk protein gen penekan tumor. Mutasi genetik diperlukan untuk mengubah sel normal menjadi sel kanker. Apoptosis dan penuaan seluler (penuaan) adalah mekanisme normal untuk kematian sel terprogram (DiPiro *et al.*, 2008).

2.4.2 Etiologi Kanker

2.4.2.1 Karsinogenesis

Mekanisme terjadinya kanker tidak sepenuhnya dipahami. Kanker, atau neoplasma, diperkirakan berkembang dari sel di mana mekanisme normal untuk mengendalikan pertumbuhan dan proliferasi diubah. Bukti saat ini mendukung konsep karsinogenesis sebagai proses multistage yang diatur secara genetik. Langkah pertama dalam proses ini adalah inisiasi, yang membutuhkan paparan sel

normal menjadi zat karsinogenik. Karsinogen ini menghasilkan kerusakan genetik, jika tidak diperbaiki, akan menghasilkan mutasi seluler yang tidak dapat diperbaiki. Sel yang bermutasi ini memiliki respons yang berubah terhadap lingkungannya dan pertumbuhan selektif, memberikan potensi untuk berkembang menjadi populasi klon sel neoplastik. Fase kedua, dikenal seperti promosi, karsinogen, atau faktor lain yang mengubah lingkungan mendukung pertumbuhan populasi sel yang bermutasi dari pada sel normal. Perbedaan utama antara inisiasi dan promosi adalah bahwa proses promosi yang dapat dibalik. Karena bersifat reversibel, fase promosi mungkin menjadi target strategi kemprevensi di masa depan, termasuk perubahan gaya hidup dan diet. Namun, pada titik tertentu, sel yang bermutasi menjadi kanker (konversi atau transformasi). Bergantung kepada jenis kanker, 5 hingga 20 tahun dapat berlalu antara fase karsinogenik dan perkembangan kanker yang dapat dideteksi secara klinis. Tahap akhir pertumbuhan neoplastik, yang disebut perkembangan, melibatkan genetik lebih lanjut yang mengarah pada peningkatan sel proliferasi. Elemen kritis dari fase ini meliputi invasi tumor ke jaringan lokal dan perkembangan metastasis (DiPiro *et al.*, 2008).

Zat yang dapat bertindak sebagai karsinogen atau inisiator meliputi zat kimia, fisik, dan biologik. Paparan terhadap bahan kimia dapat terjadi berdasarkan cara kerja dan lingkungan, serta kebiasaan gaya hidup. Paparan pewarna anilin dan kanker kandung kemih adalah salah satu contohnya. Benzene diketahui menyebabkan leukemia. Beberapa obat dan hormon yang digunakan untuk tujuan terapeutik juga diklasifikasikan sebagai bahan kimia karsinogenik. Agen fisik yang bertindak sebagai karsinogen termasuk radiasi pengion dan sinar ultraviolet. Jenis

radiasi ini menyebabkan mutasi dengan membentuk radikal bebas yang merusak DNA dan komponen seluler lainnya. Virus adalah agen biologis yang berhubungan dengan kanker tertentu. Virus Epstein-Barr diyakini menjadi faktor penting dalam inisiasi limfoma Burkitt. Demikian juga, infeksi virus human papilloma diketahui menjadi penyebab utama kanker serviks. Semua karsinogen yang disebutkan sebelumnya, serta usia, jenis kelamin, diet, faktor pertumbuhan, dan iritasi kronis, sebagai faktor yang dianggap sebagai promotor karsinogenesis (DiPiro *et al.*, 2008).



Gambar 2.7 Kemampuan fungsional sel-sel kanker. Termasuk angiogenesis, proliferasi diri, ketidakpekaan terhadap sinyal antipertumbuhan dan potensi pertumbuhan tanpa batas, metastasis; dan efek antiapoptotik. Semua sel kanker memperoleh fungsi ini melalui berbagai mekanisme tertentu, termasuk melalui aktivasi onkogen dan mutasi dalam gen penekan tumor (di adopsi dari Hanahan dan Winberg, 2000).

2.4.2.2 Dasar Genetik dan Molekuler Kanker

Dalam beberapa tahun terakhir telah ditandai kemajuan dalam pemahaman kita tentang perubahan genetik yang mengarah pada perkembangan kanker, sebagian besar karena perbaikan dalam teknik penelitian dan informasi baru yang dihasilkan sebagai bagian dari proyek Genom Manusia yang terus dilakukan penelitian (Calvo *et al.*, 2005; Weston *et al.*, 2003; Weinberg, 1996).

Dua kelas utama gen terlibat dalam karsinogenesis yaitu onkogen dan gen penekan tumor. Pada (Gambar 2.7) menggambarkan perolehan kemampuan sel kanker yang berbeda dari fungsi seluler normal (Hanahan dan Weinberg, 2000). Onkogen berkembang dari gen normal, yang disebut protoonkogen, dan mungkin memiliki peran penting dalam semua fase karsinogenesis. Protoonkogen hadir di semua sel dan merupakan regulator penting dari fungsi normal seluler, termasuk siklus sel.

Perubahan genetik dari protoonkogen melalui mutasi inti, penataan ulang kromosom, atau amplifikasi gen mengaktifkan onkogen. Perubahan genetik ini dapat disebabkan oleh agen karsinogenik seperti radiasi, bahan kimia, atau virus (mutasi somatik), atau mungkin diwariskan (mutasi *germ-line*). Setelah diaktifkan, onkogen menghasilkan keduanya dengan jumlah berlebihan dari produk gen normal atau produk gen abnormal. Hasilnya adalah disregulasi pertumbuhan sel normal dan proliferasi, yang memberikan keuntungan pertumbuhan yang berbeda pada sel dan meningkatkan kemungkinan transformasi neoplastik. Contohnya keluarga reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia (HER) onkogen. Keluarga reseptor tirosin kinase ini mengandung empat anggota yaitu ErbB-1, juga dikenal sebagai reseptor

faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), HER-2, HER-3, dan HER-4. Saat diaktifkan, reseptor ini memediasi proliferasi sel dan diferensiasi sel melalui aktivasi reseptor tirosin kinase intraseluler dan kultur pensinyalan hilir. Sebagai onkogen, produk gen diekspresikan berlebih atau diperkuat, menghasilkan proliferasi sel yang berlebihan, metastasis, angiogenesis, dan kelangsungan hidup sel pada beberapa kanker, (Tabel 2.1) merupakan contoh onkogen berdasarkan fungsi selulernya (Gross *et al.*, 2004). Sebaliknya, gen penekan tumor mengatur dan menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel yang tidak tepat (Calvo *et al.*, 2005; Cotran *et al.*, 1999; Weinberg, 1996). Kehilangan atau mutasi gen menyebabkan hilangnya kendali atas pertumbuhan sel normal. Contoh gen penekan tumor adalah retinoblastoma dan gen p53. Mutasi p53 salah satu perubahan genetik paling umum terkait dengan kanker, dan diperkirakan terjadi pada setengah dari semua keganasan (Weinberg, 1996).

Produk gen normal p53 bertanggung jawab untuk regulasi negatif dari siklus sel, memungkinkan siklus sel untuk berhenti perbaikan, koreksi, dan respons terhadap sinyal eksternal lainnya. Penonaktifan p53 menghilangkan pos pemeriksaan ini, memungkinkan terjadinya mutasi. Mutasi p53 dikaitkan dengan berbagai keganasan, termasuk tumor otak (astrocitoma); karsinoma payudara, usus besar, paru-paru, serviks, dan anus; dan osteosarkoma. Fungsi penting lainnya dari p53 merupakan modulasi efek obat sitotoksik. Hilangnya p53 adalah terkait dengan resistensi obat antineoplastik. Kelompok gen lain yang penting dalam karsinogenesis adalah gen memperbaiki DNA. Fungsi normal gen-gen ini adalah

untuk memperbaiki DNA yang dirusak oleh faktor lingkungan, atau kesalahan pada DNA terjadi selama replikasi (Cotran *et al.*, 1999).

Jika tidak diperbaiki, maka kesalahan ini akan dapat mengakibatkan mutasi yang mengaktifkan onkogen atau menonaktifkan gen penekan tumor. Semakin banyak mutasi pada genom, risiko transformasi ganas meningkat. Gen perbaikan DNA telah digolongkan sebagai gen penekan tumor karena kehilangan fungsinya menghasilkan peningkatan risiko karsinogenesis. Kekurangan dalam gen perbaikan DNA telah ditemukan pada kanker usus familial (kanker usus nonpolyposis herediter) dan sindrom kanker payudara. Gen-gen onkogen dan penekan tumor menyediakan stimulasi dan sinyal penghambat yang akhirnya mengatur siklus sel (Calvo *et al.*, 2005; Weinberg, 1996).

Sinyal ini menyatu pada sistem molekuler dalam nukleus yang dikenal sebagai jam siklus sel. Fungsi jam di jaringan normal adalah untuk mengintegrasikan input sinyal dan untuk menentukan apakah siklus sel harus memproses. Jam ini terdiri dari serangkaian protein yang saling berinteraksi, yaitu yang paling penting di antaranya adalah cyclin dan kinase yang tergantung siklin. Cyclin (terutama cyclin D1) dan kinase yang bergantung pada cyclin berpromosi masuk ke dalam siklus sel dan diekspresikan secara berlebihan dalam beberapa kanker, termasuk kanker payudara. Inhibitor kinase tergantung-cyclin telah diidentifikasi sebagai regulator negatif penting dari siklus sel. Ketika mekanisme pengaturan normal untuk pertumbuhan sel gagal, sistem pertahanan cadangan dapat diaktifkan. Pertahanan sekunder termasuk apoptosis (kematian sel yang diprogram atau bunuh diri) dan penuaan seluler (penuaan). Apoptosis adalah mekanisme

normal sel kematian diperlukan untuk homeostasis jaringan (Calvo *et al.*, 2005; Weinberg, 1996; Johnstone *et al.*, 2002).

Proses ini diatur oleh onkogen dan gen penekan tumor dan juga merupakan mekanisme kematian sel setelah terpapar agen sitotoksik. Ekspresi berlebih dari onkogen yang bertanggung jawab untuk apoptosis dapat menghasilkan sel "abadi", yang memiliki potensi peningkatan keganasan. Onkogen bcl-2 adalah sebuah contoh, kelainan kromosom yang paling umum ditemukan pada keganasan limfoid adalah translokasi t (14;18). Protoonkogen bcl-2 biasanya terletak pada kromosom 18. Translokasi protoonkogen ini ke kromosom 14 yang berdekatan dengan gen rantai berat imunoglobulin menyebabkan ekspresi berlebih dari bcl-2, yang menurunkan apoptosis dan memberikan keuntungan untuk bertahan hidup sel. Studi menunjukkan bahwa p53 juga merupakan pengatur apoptosis. Kehilangan p53 mengganggu kultur apoptosis normal, memberikan keuntungan bertahan hidup ke sel. Bukti terbaru juga telah mengungkapkan peran penting bagi apoptosis sebagai mekanisme resistensi yang melekat pada kemoterapi (Johnstone *et al.*, 2002).

Penuaan seluler adalah mekanisme pertahanan penting lainnya (Cotran *et al.*, 1999; Weinberg, 1996). Studi menunjukkan bahwa populasi sel pernah mengalami jumlah penggandaan, pertumbuhan berhenti dan sel-sel mati. Ini dikenal sebagai penuaan, suatu proses yang diatur oleh telomer. Telomer adalah segmen atau penutup DNA di ujung kromosom. Mereka bertanggung jawab untuk melindungi ujung kerusakan DNA. Dengan setiap replikasi, panjang telomer dipersingkat. Setelah telomer dipersingkat menjadi panjang kritis, penuaan dipicu. Dengan cara ini, telomer menghitung dan membatasi jumlah sel penggandaan.

Dalam sel kanker, fungsi telomer diatasi dengan ekspresi enzim yang dikenal sebagai telomerase. Telomerase menggantikan bagian dari telomer yang hilang dengan masing-masing sel divisi, dengan demikian menghindari penuaan dan memungkinkan yang tak terbatas jumlah penggandaan sel. Telomerase adalah target untuk antineoplastik pengembangan obat. Sebagai informasi mengenai peran onkogen dan gen penekan tumor terakumulasi, menjadi jelas bahwa mutasi tunggal mungkin tidak cukup untuk memulai kanker (Compagni, 2000; Weston *et al.*, 2003; Cotran *et al.*, 1999; Weinberg, 1996). Para ilmuwan mendalilkan bahwa kombinasi mutasi diperlukan untuk karsinogenesis dan setiap mutasi diwariskan oleh generasi sel berikutnya. Beberapa mutasi genetik yang dapat dideteksi dapat hadir dalam suatu penelitian tumor. Mutasi awal ditemukan di kedua lesi premaligna dan pada tumor dewasa, sedangkan mutasi kemudian hanya ditemukan di tumor dewasa. Teori mutasi genetik sekuensial ini mengakibatkan kanker telah dibuktikan pada kanker usus besar. Di kanker usus besar, mutasi genetik awal diyakini sebagai kehilangan gen poliposis coli adenomatosa, yang menghasilkan pembentukan polip jinak kecil. Mutasi onkogenik dari gen ras seringkali merupakan langkah selanjutnya, mengarah ke pembesaran polip. Kehilangan fungsi Enzim perbaikan ketidakcocokan DNA dapat terjadi pada banyak titik di perkembangan transformasi tumor ganas. Hilangnya gen p53 dan gen lain, diyakini sebagai gen yang dihapus dalam kanker kolorektal, menyelesaikan transformasi menjadi lesi ganas. Hilangnya p53 adalah dianggap sebagai cara terlambat dalam pengembangan dan perkembangan keganasan (DiPiro *et al.*, 2008).

Identifikasi gen dan protein lain yang terlibat dalam karsinogenesis memiliki beberapa implikasi klinis yang penting. Mereka dapat digunakan dalam skrining kanker untuk mengidentifikasi individu yang berisiko lebih tinggi terkena kanker dan sedang digunakan untuk merancang agen antikanker baru dan terapi gen, beberapa di antaranya baru-baru ini disetujui untuk digunakan. Spesifik kelainan genetik sangat umum dikaitkan dengan beberapa tipe kanker bahwa kehadiran kelainan itu membantu dalam diagnosis kanker. Jika keberadaan gen-gen ini (mis., Ekspresi gen profil) dapat secara andal memprediksi perjalanan klinis suatu kanker atau respons untuk terapi kanker tertentu, maka analisis genetik juga dapat menjadi alat keputusan prognostik dan pengobatan yang penting. Contoh dari ini adalah ekspresi berlebihan prediksi respons HER-2 terhadap trastuzumab (Gross *et al.*, 2004).

2.4.3 Patologi Kanker

2.4.3.1 Asal Tumor

Tumor dapat timbul dari salah satu dari empat jenis jaringan dasar: jaringan epitel, jaringan ikat (mis., otot, tulang, dan tulang rawan), jaringan limfoid, dan jaringan saraf. Meskipun beberapa sel ganas tidak khas dari asal sel, sel-sel yang terlibat biasanya mempertahankan cukup sifat orang tua mereka untuk mengidentifikasi asal mereka. Tumor jinak dinamai dengan menambahkan akhiran -oma ke nama tipe sel. Karena itu, adenoma adalah pertumbuhan jinak yang berasal dari kelenjar, atau pertumbuhan yang menunjukkan pola kelenjar. Pada (Tabel 2.1) mencantumkan nomenklatur tumor umum menurut tipe jaringan (Cotran *et al.*, 1999). Beberapa kanker didahului oleh perubahan seluler yang tidak normal, tapi belum ganas. Perubahan awal ini bisa berpotensi mencegah terjadinya kanker. Lesi

prakanker dapat digambarkan terdiri dari hiperplastik atau displastik sel. Hiperplasia adalah peningkatan jumlah sel pada khususnya jaringan atau organ, yang menghasilkan peningkatan ukuran organ.

Hiperplasia terjadi sebagai respons terhadap stimulus dan berbalik ketika stimulus dihilangkan. Displasia adalah didefinisikan sebagai perubahan abnormal dalam ukuran, bentuk, atau organisasi sel atau jaringan. Hiperplasia dan displasia dapat mendahului munculnya kanker beberapa bulan atau tahun. Sel-sel ganas dibagi menjadi sel-sel yang berasal dari epitel atau jenis jaringan lainnya.

Tabel 2.1 Klasifikasi Tumor Menurut Jenis Jaringan

Jaringan Asal	Jinak	Ganas
Epitel		
Permukaan epitel	Papilloma	Carcinoma (skuamosa, epidermoid)
Jaringan kelenjar	Adenoma	Adenocarcinoma
Jaringan Ikat		
Jaringan berserat	Fibroma	Fibrosarkoma
Tulang	Osteoma	Osteosarkoma
Otot Polos	Leiomyoma	Leiomyosarkoma
Otot Lurik	Rhabdomyoma	Rhabdosarkoma
Lemak	Lipoma	Liposarkoma
Jaringan limfoid dan sel hematopoietik		
Elemen Sumsum tulang		Leukimia
Jaringan Limfoid		Limfoma Hodgkin dan nonHodgkin
Sel Plasma		Mieloma multipel
Jaringan Saraf		
Jaringan glial	Glioma	Glioblastoma multiforme, astrocytoma
Selubung saraf	Neurofibroma	Neurofibrosarkoma
Melanosit	Nevus berpigmen	Melanoma ganas
Tumor campuran		
Jaringan gonad	Teratoma	Teratokarsinoma

Keterangan: Jaringan asal, kategori tumor jinak; ganas, dilakukan adaptasi (Cotran *et al.*, 1999).

Karsinoma adalah pertumbuhan ganas yang timbul dari sel epitel. Pertumbuhan otot atau jaringan ikat yang ganas disebut sarkoma. Adenokarsinoma adalah tumor ganas yang timbul dari jaringan kelenjar. Istilah lain yang sering

digunakan dalam deskripsi keganasan adalah karsinoma in situ. Dalam hal ini, kankernya terbatas pada sel asal epitel; belum menginvasif membran basal. Karsinoma in situ adalah tahap preinvasif keganasan, dan sebagian besar tumor telah berkembang jauh melampaui tahap ini saat diagnosis sedangkan keganasan asal hematologis, seperti leukemia dan limfoma (DiPiro *et al.*, 2008).

2.4.3.2 Karakteristik Tumor

Tumor bisa jinak atau ganas. Tumor jinak adalah pertumbuhan non-kanker yang sering dikemas, terlokalisasi, dan lamban. Sel-sel tumor jinak menyerupai sel-sel dari mana mereka dikembangkan. Massa ini jarang bermetastasis, dan begitu diangkat, jarang muncul kembali. Sebaliknya, tumor ganas menyerang dan menghancurkan jaringan di sekitarnya. Sel-sel tumor ganas secara genetik tidak stabil, dan hilangnya arsitektur sel yang normal menghasilkan sel-sel yang atipikal dari jaringan atau sel asal mereka. Sel-sel ini kehilangan kemampuan untuk melakukan fungsi mereka yang biasa. Hilangnya struktur dan fungsi ini didefinisikan sebagai anaplasia. Berbeda dengan tumor jinak, tumor ganas cenderung bermetastasis, dan akibatnya, sering rekuren terjadi setelah pengangkatan atau penghancuran tumor primer (DiPiro *et al.*, 2008).

2.4.3.3 Invasi dan Metastasis Kanker

Metastasis adalah penyebaran sel-sel neoplastik dari daerah tumor primer ke daerah yang jauh (Weston *et al.*, 2003; Stetler-Stevenson, 2005). Kemajuan dalam teknik diagnostik dan skrining untuk kanker, banyak pasien memiliki penyakit metastasis yang terdeteksi saat diagnosis. Setelah metastasis jauh yang terbukti secara klinis hadir, kanker jarang dapat disembuhkan. Pasien kanker yang

baru didiagnosis juga mungkin memiliki metastasis kanker mikroskopis. Meskipun secara klinis tidak terdeteksi, kelompok kecil sel yang sakit ini harus ada, karena banyak pasien kemudian kambuh di lokasi yang jauh meskipun pengangkatan tumor primer. Beberapa pasien dengan penyakit mikrometastasis mungkin disembuhkan dengan kemoterapi sistemik. Dua kultur utama metastasis adalah hematogen dan limfatik. Cara penyebarannya kurang umum termasuk diseminasi melalui cairan serebrospinal dan penyebaran transabdominal dalam rongga peritoneum. Tumor terus-menerus menjadi sel-sel neoplastik ke dalam sirkulasi sistemik atau limfatik di sekitarnya. Proses ini dapat dimulai sejak awal kehidupan tumor dan seringkali meningkat seiring waktu. Khusus waktu untuk metastasis sangat tergantung tentang biologi tumor. Kanker payudara, misalnya, cenderung bermetastasis sangat awal. Tidak semua sel kanker yang mengakibatkan lesi metastasis, pertama-tama harus menemukan tempat yang sesuai, atau lingkungan yang cocok untuk pertumbuhan (Stetler-Stevenson, 2005).

Proses ini diilustrasikan beragam pola metastasis yang merupakan karakteristik dari masing-masing jenis kanker. Contohnya adalah kanker prostat, yang biasanya bermetastasis ke tulang, tetapi jarang ke otak. Proses invasi dan metastasis melibatkan beberapa hal penting. Setelah transformasi neoplastik, sel-sel ganas dan jaringan host di sekitarnya mengeluarkan zat yang merangsang pembentukan pembuluh darah baru untuk menyediakan oksigen dan nutrisi. Proses ini adalah dikenal sebagai angiogenesis atau neovaskularisasi (Folkman *et al.*, 2003).

Sel-sel tumor harus demikian melepaskan diri dari massa primer dan menyerang darah di sekitarnya dan pembuluh getah bening. Sel-sel tumor atau

agregat sel melepaskan dan mengembolkan melalui pembuluh ini, tetapi sebagian besar sirkulasi tidak bertahan. Sel-sel yang disebarluaskan kemudian harus menempel pada endotel pembuluh darah. Sel-sel yang dapat berkembang biak di dalam lumen pembuluh darah, tetapi kebanyakan biasanya ekstravasasi ke jaringan di sekitarnya. Lingkungan setempat, lingkungan mikro dapat memberikan faktor pertumbuhan yang dapat berfungsi sebagai bahan makanan untuk mempotensiasi proliferasi metastasis. Di setiap langkah sel, potensial metastasis sel harus melawan host sistem kekebalan. Terakhir, metastasis harus kembali memulai angiogenesis untuk memastikan pertumbuhan dan proliferasi yang berkelanjutan. Karena angiogenesis telah diakui sebagai elemen penting dalam pertumbuhan tumor primer serta metastasis, telah menjadi target untuk pengembangan agen antikanker baru, (Gambar 2.10) merangkum fungsi yang diperoleh sel untuk bertahan hidup juga sebagai mekanisme dimana sel kanker mencapai fungsi ini (Hanahan dan Weinberg, 2000).

2.4.4 Prinsip Pertumbuhan Tumor

Studi tentang pertumbuhan tumor membentuk dasar bagi banyak prinsip dasar kemoterapi kanker modern. Pertumbuhan sebagian besar tumor diilustrasikan oleh kurva pertumbuhan tumor gompertzian (Gambar 2.8) (Cotran *et al.*, 1999; Dang *et al.*, 2003). Gompertz adalah aktuaris asuransi yang menggambarkan hubungan antara usia dan kematian yang diperkirakan. Populasi matematika sel ini disebut fraksi pertumbuhan. Waktu penggandaan, atau waktu yang dibutuhkan tumor untuk menggandakan ukuran, sangat singkat. Karena sebagian besar obat antikanker memiliki efek lebih besar pada sel-sel yang membelah dengan cepat,

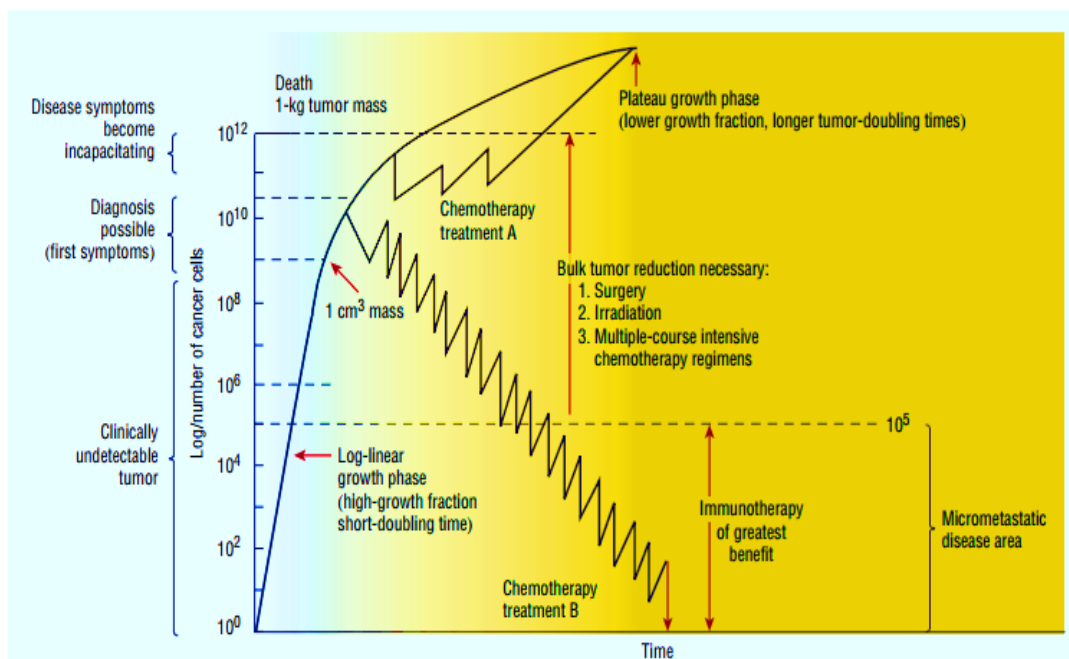
tumor paling sensitif terhadap efek kemoterapi ketika tumor kecil dan fraksi pertumbuhan tinggi. Namun, saat tumor tumbuh, waktu penggandaan diperlambat (Buick, 1994; Dang *et al.*, 2003). Pertumbuhan berkurang, mungkin karena tumor lebih besar darinya dari pada pasokan darah dan nutrisi atau ketidakmampuan darah dan nutrisi untuk berdifusi di seluruh massa tumor. Variabilitas luas ada di diukur waktu penggandaan untuk kanker yang berbeda. Waktu penggandaan sebagian besar tumor padat adalah sekitar 2 hingga 3 bulan. Namun, beberapa tumor memiliki dua kali lipat hanya dalam beberapa hari (mis., limfoma agresif) dan yang lain bahkan memiliki waktu penggandaan lebih lama (mis., beberapa kelenjar ludah tumor) (Cotran *et al.*, 1999), (Gambar 2.8) juga menggambarkan dampak beban tumor. Dibutuhkan sekitar 10^9 sel kanker (1 g massa, berdiameter 1 cm) untuk menjadi tumor terdeteksi secara klinis dengan palpasi atau radiografi. Tumor seperti itu menjalani sekitar 30, dua kali lipat dalam jumlah sel. Hanya butuh 10 penggandaan tambahan untuk massa 1-g ini mencapai ukuran 1 kg. Tumor memiliki 10^{12} sel kanker (massa 1 kg) dianggap mematikan. Demikian tumor secara klinis tidak terdeteksi untuk sebagian besar rentang hidupnya. Beban tumor juga berdampak pada respons terhadap kemoterapi. Hipotesis dalam membunuh sel menyatakan bahwa persentase sel kanker (bukan tertentu jumlah sel) akan terbunuh dengan setiap jalannya kemoterapi. Untuk misalnya, jika tumor terdiri dari 1.000 sel kanker dan rejimen kemoterapi membunuh 90% sel, maka 10% atau 100 sel kanker tetap. Khusus kemoterapi kedua membunuh 90% sel lagi, dan sekali lagi hanya 10% atau 10 sel yang tersisa. Menurut hipotesis ini, beban tumor tidak akan pernah mencapai nol. Tumor yang terdiri dari lebih sedikit dari 10^4 sel diyakini

akan cukup kecil untuk dieliminasi oleh faktor inang, hal ini termasuk mekanisme imunologis, dan faktor-faktor ini harus ada di tempat untuk penyembuhan menjadi mungkin. Keterbatasan teori ini adalah bahwa mengasumsikan semua kanker sama responsif dan obat itu resistensi dan metastasis tidak terjadi (Chabner, 2006; Cotran *et al.*, 1999; Buick, 1994; Dang *et al.*, 2003).

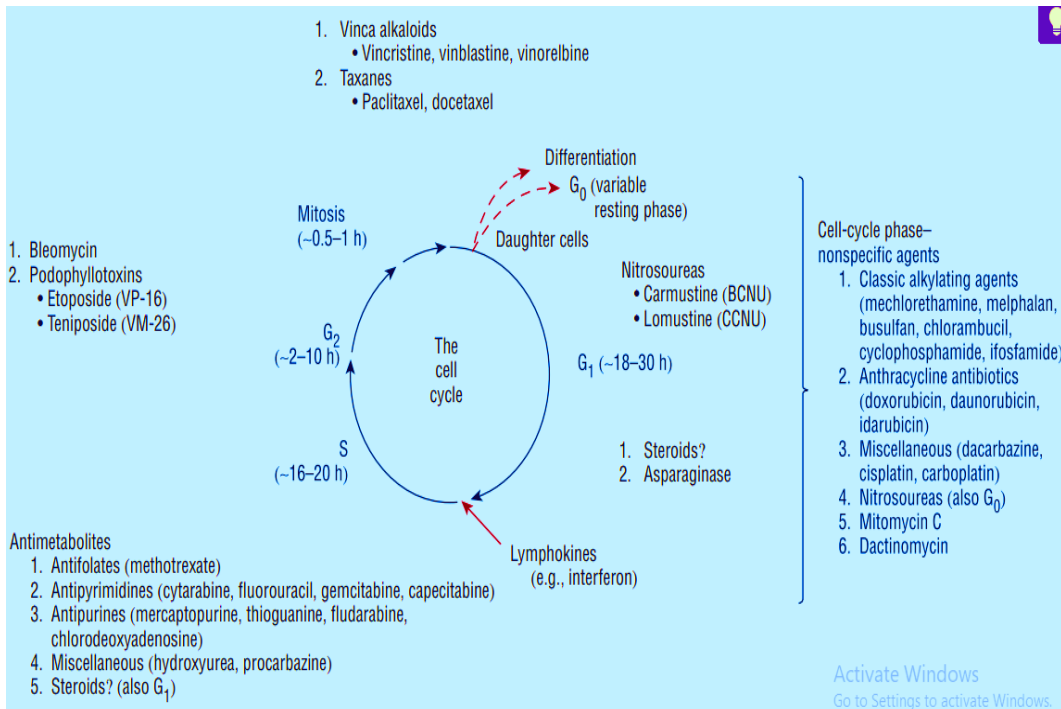
2.4.5 Proliferasi Tumor

Baik sel kanker maupun sel normal bereproduksi dalam serangkaian langkah yang dikenal sebagai siklus sel. Pada (Gambar 2.9) menggambarkan siklus sel dan fase aktivitas untuk agen antineoplastik yang umum digunakan (Buick, 1994; Dang *et al.*, 2003). Fase pertama adalah mitosis (M), Mitosis berlangsung sekitar 30 hingga 60 menit dan selama fase ini, pembelahan sel terjadi. Setelah mitosis, sel mungkin memasuki fase dorman (G₀), atau mungkin berlanjut ke fase gap pertama (G₁). G₀ adalah variabel terbesar dalam siklus sel, dan selama fase istirahat ini, sel tidak secara aktif berkomitmen untuk pembelahan sel. Stimulus menyebabkan sel memasuki fase celah pertama (G₁). Selama G₁, sel mempersiapkan sintesis DNA dengan membuat enzim yang diperlukan. Sintesis DNA (S) terjadi selanjutnya, dan fase ini berlangsung 10 hingga 20 jam. Persentase sel dalam fase S dapat diukur dengan *flow cytometry* dan merupakan indikator tingkat proliferasi sel tumor. Tumor dengan persentase tinggi, fase sel S tumbuh secara agresif. Fase sintesis diikuti oleh celah kedua atau fase premitotik (G₂), berlangsung 2 hingga 10 jam. Selama celah kedua ini, sel bersiap untuk mitosis dengan memproduksi asam ribonukleat (RNA) dan protein khusus, serta alat gelendong mitosis. Siklus kemudian dimulai lagi dengan fase M. Kebanyakan sel

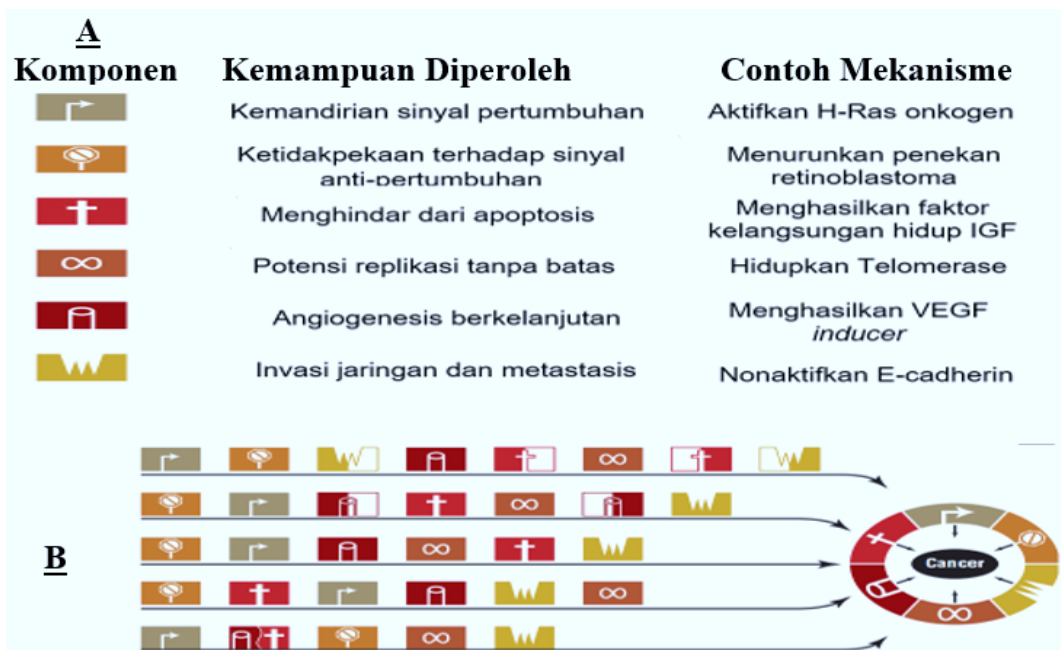
manusia normal ada di G0 fase, dan sebagian besar sel kanker tidak peka terhadap efek kemoterapi saat mereka dalam tahap ini. Siklus sel diatur oleh mitogen eksternal, termasuk sitokin, hormon, dan pertumbuhan faktor-faktor. Beberapa gen yang mengatur sel siklus dikenal sebagai protoonkogenes dan gen penekan tumor. Semua sel kanker tidak berkembang biak lebih cepat dari sel normal; beberapa sel kanker bereproduksi lebih cepat sementara yang lain lebih lambat. Banyak obat antikanker menargetkan sel-sel yang berkembang biak dengan cepat (baik sel normal dan kanker), dan agen ini bertindak selektif atau multipel dari siklus sel. Aktivitas utama dalam fase tertentu dari siklus sel dikenal sebagai agen fase spesifik siklus-sel. Antimetabolit memberikan efek utama selama fase S. Agen spesifik fase-siklus sel mungkin juga aktif untuk tingkat yang lebih rendah dalam fase siklus lainnya. Agen siklus-fase-nonspesifik adalah mereka yang memiliki aktivitas signifikan dalam berbagai fase, zat alkilasi, seperti nitrogen mustard.



Gambar 2.8 Kurva pertumbuhan tumor kinetika Gompertzian: hubungan gejala, diagnosis, dan berbagai rejimen pengobatan (Buick, 1994).



Gambar 2.9 Aktivitas siklus sel untuk obat antikanker (DiPiro *et al.*, 2008).



Gambar 2.10 Mekanisme tumorigenesis ditunjukkan oleh sebagian besar kanker. (IGF, *insulin-like growth factor*; VEGF, *vascular endothelial growth factor*) (Hanahan dan Weinberg, 2000).

2.4.6 Tipe Sel Kanker

2.4.6.1 Sel Kanker A549

Salah satu model sel kanker yang umum digunakan adalah garis sel karsinoma paru-paru A549 yang di isolasi pada tahun 1973 dari adenocarcinoma paru (Giard *et al.*, 1973) dan kemudian dicirikan sebagai perwakilan ekspresi protein sel ATII (Shapiro *et al.*, 1978), (Lieber *et al.*, 1976; Foster *et al.*, 1998; Nardone *et al.*, 1979) dan menghasilkan diferensiasi seluler, dengan tingginya jumlah *Multilamellar Body* (MLB) (Shapiro *et al.*, 1978; Balis *et al.*, 1984).

2.4.6.2 Sel Kanker MDA-MB-231

Garis sel MDA-MB-231 adalah sel kanker yang di isolasi di M D Anderson dari efusi pleural pasien dengan saluran invasiv karsinoma yang umumnya digunakan untuk mencontoh payudara stadium akhir kanker. Kultur sel ini adalah ER, PR, dan E-cadherin negatif dan mengekspresikan protein p53 yang bermutasi (Kang *et al.*, 2003).

2.4.6.3 Sel Kanker KB-VIN

P-glikoprotein (P-gp) masuk ke banyak agen kemoterapi dan menyebabkan resistensi multidrug (MDR) dalam perawatan kanker. Pengembangan inhibitor P-gp dari produk alami memberikan strategi potensial untuk hasil klinis yang bermanfaat salah satunya adalah garis sel kanker nasofaring yang resisten terhadap vincristine (KB-VIN) (Zhou *et al.*, 2010).

2.4.6.4 Sel Kanker KB

Garis sel kanker KB pertama kali di isolasi pada karsinoma epidermal mulut manusia dari nasofaring, sejenis kanker tenggorokan. Sel KB menghambat

morfologi sel epitel dan untuk menghasilkan keratin. Sel KB digunakan sebagai sel tes untuk agen antineoplastik. *Endoribonuclease* yang membelah molekul pada prekursor tRNA telah dimurnikan dari sel-sel kultur jaringan sel KB manusia. Sel KB inilah telah digunakan oleh *National Cancer Institute* sebagai sel tes antitumor untuk skrining ekstrak tanaman. Sel ini mempunyai kemampuan untuk mengekspresikan *Nicotinamide N-Methyltransferase* (NNMT) (Pozzi *et al.*, 2010).

2.4.6.5 Sel Kanker MCF-7

Sel MCF-7 adalah sel kanker yang diperoleh dari efusi pleural di *Michigan Cancer Foundation* pada tahun 1973, sejauh ini sel inilah yang paling umum digunakan untuk model kanker payudara, berasal dari metastasis tumor lanjutan, kultur sel non-invasif, mewakili model tahap awal kehadiran ketergantungan ER dan estrogen fungsional untuk pertumbuhan *in vitro* maupun *in vivo* serta bentuk nonfungsi penekan tumor p53. Model ini sangat berharga dalam pengujian terapi antiestrogen (misalnya inhibitor tamoxifen dan aromatase) dan identifikasi ketahanan terhadap obat-obatan tersebut (Welsh, 2013).

2.5 Spektrometri

2.5.1 Spektrometri NMR

Resonansi magnetik nuklir atau *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) adalah teknik multifase yang terdiri dari cairan resolusi tinggi dan spektroskopi NMR *solid-state*, pencitraan resonansi magnetik (MRI), relaxometri, dan diffusometri, memiliki magnetik dengan resonansi, kumpulan inti atom dengan magnetik didistribusikan ke berbagai tingkat energi sehubungan dengan medan magnet bersifat homogen atau tidak inhomogen tergantung pada metodologi NMR

setelah mencapai apa yang disebut keseimbangan termal (Janovick *et al.*, 2020) instrumen ini sangat penting dalam menentukan struktur kimia senyawa organik.

1. ^1H NMR atau Resonansi magnetik nuklir proton (proton NMR atau ^1H NMR) adalah penerapan resonansi magnetik nuklir dalam spektroskopi NMR sehubungan dengan inti hidrogen-1 dalam molekul suatu zat, untuk menentukan struktur molekulnya.
2. ^{13}C NMR atau Resonansi magnetik nuklir karbon-13 (^{13}C) (paling dikenal sebagai karbon-13 NMR atau ^{13}C NMR atau kadang-kadang hanya disebut sebagai karbon NMR) adalah penerapan spektroskopi resonansi magnetik nuklir (NMR) terhadap karbon memungkinkan identifikasi atom karbon dalam molekul organik alat penting dalam elusidasi struktur kimia dalam kimia organik.
3. HMBC atau *Heteronuclear Multiple Bond Coherence* (HMBC) adalah Korelasi pergeseran heteronuklear melalui obligasi dua, tiga, dan empat *coupling* (Janovick *et al.*, 2020) dengan (^1H - ^{13}C - ^{13}C) atau (^1H - ^{13}C - ^{13}C - ^{13}C) atau bahkan (^1H - ^{13}C - ^{13}C - ^{13}C - ^{13}C), spektrum HMBC terlihat sangat mirip dengan spektrum HMQC hanya saja terdapat perbedaan pada posisi ikatan hidrogen langsung atau tidaknya, biasanya pada spektra HMBC yang muncul dilakukan untuk mengamati ikatan hidrogen yang mempunyai korelasi dengan tetangga karbonnya.
4. HMQC atau *Heteronuclear Multiple Quantum Coherence* (HMQC) adalah Korelasi pergeseran heteronuklear melalui konektor satu ikatan langsung pada hydrogen yang melekat pada karbon secara langsung (^1H - ^{13}C) (Janovick *et al.*, 2020), sehingga kita bisa mulai melihat bagaimana molekul saling terhubung.

5. COSY atau *Correlation Spectroscopy* (COSY) adalah teknik homonuklear (^1H - ^1H) (Janovick *et al.*, 2020), sama seperti spektra COSY menunjukkan proton mana yang digabungkan satu sama lain, sehingga spektra COSY menunjukkan konektor (dari ^1H -C-C- ^1H).
6. DEPT atau *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer* (DEPT). Hasil dari ini menunjukkan eksperimen bahwa spektrum karbon yang muncul akan menunjukkan *multiplicities* (metil, metilen, metin dan kuaternari) untuk karbon yang berbeda. Spektra DEPT-135 akan memberikan sinyal positif untuk metin dan karbon metil, dan sinyal negatif untuk karbon metilen dengan kombinasi linear dari ketiganya dalam spektra dan spektrum ^{13}C yang normal.

2.5.2 Spektrometri Massa

Spektrometri massa (MS) adalah salah satu metode analitik paling kuat untuk identifikasi struktural senyawa organik yang tepat berdasarkan ionisasi dan fragmentasi molekul sampel dalam fase gas. Karena fragmen molekul secara unik, pola fragmentasi ion yang dihasilkan dapat digunakan untuk mendapatkan informasi struktural untuk molekul tertentu. Kromatografi cair (LC) digunakan pemisahan sampel dan senyawa yang dipisahkan memasuki spektrometer massa secara berurutan untuk ionisasi, pemisahan, dan deteksi ion yang dihasilkan (Smith, 2013). Munculnya dua teknik ionisasi yang dapat membawa molekul besar dari larutan atau fase padat ke fase gas sebagai ion molekul utuh. Teknik, ionisasi elektropray (ESI) (Perreault, 2011) dan menggunakan spektrometri massa analisis langsung dalam *real time* (DART) pengujian bahan non-invasif dan studi saat ini mengembangkan teknik untuk berbagai analisis senyawa.