

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang

Kanker prostat menjadi salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas pada laki-laki di seluruh dunia dengan 1.5 juta kasus baru dan 397.000 kematian, serta merupakan keganasan terbanyak kedua setelah kanker paru (Pernar *et al.*, 2018; Rawla, 2019; Bray *et al.*, 2024). Menurut data *global cancer statistics* (GLOBOCAN) 2022 yang dipublikasikan pada tahun 2024, kanker prostat merupakan kanker keempat yang paling sering didiagnosis pada tahun 2022 dengan 7.3% dari seluruh kejadian kanker. Kanker prostat menempati urutan pertama sebagai kanker yang paling sering pada laki-laki di 118 negara, dimana angka kejadian ini menjadikan kanker prostat sebagai kanker kedua yang paling sering didiagnosis di dunia dan penyebab kematian akibat kanker nomor lima pada semua laki-laki pada tahun 2022. Selain itu, Indonesia sendiri mencatatkan 13.130 kasus baru dan 4.863 kasus kematian pada tahun 2022, dimana data ini menjadikan kanker prostat sebagai kanker kelima terbanyak pada pria di Indonesia dengan proporsi 7% dari seluruh kasus kanker di tahun tersebut (Bray *et al.*, 2024).

Perbedaan ras merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker prostat (Fletcher *et al.*, 2020). Secara umum, Eropa Utara (insidens 83.4 per 1.000.000, mortalitas 13.0 per 100.000) dan Eropa Barat (insidens 77.6

per 100.000, mortalitas 9.8 per 100.000), sedangkan Karibia, Afrika bagian Tengah dan Selatan memiliki resiko paling tinggi terkena kanker prostat, ras mongoloid dan berkaitan dengan mutasi p53 (insidens 6.3 per 100.000, mortalitas 3.1 per 100.000), Arab (insidens 28.6 per 100.000, mortalitas 8.4 per 100.000) dan Afrika bagian Utara memiliki resiko yang lebih rendah (Taitt, 2018; Dess *et al.*, 2019; Giona, 2021; Arigbede, Gbogbo and Buxbaum, 2024). Selain itu, salah satu faktor resiko utama kanker prostat adalah usia tua. Hal ini berkaitan dengan ekspresi abnormal protein seperti EGFR dan faktor anti-apoptotik seluler seperti MCL-1 yang mengalami perubahan pada pasien usia tua dengan kanker prostat. (Jividen *et al.*, 2018; Dawson *et al.*, 2020) Metode diagnostik yang berbeda menyebabkan skrining di seluruh dunia memberikan hasil dan prevalensi yang berbeda. Faktor protektif kanker prostat belum teridentifikasi hingga saat ini sehingga pengobatan dengan *surgical* dan *chemical castration* masih merupakan pilihan utama. Morbiditas terutama kelumpuhan akibat metastasis kanker prostat cukup tinggi (Mattiuzzi and Lippi, 2019; Barsouk *et al.*, 2020; Gandaglia *et al.*, 2021).

Siklus sel pada kanker prostat dipengaruhi oleh jalur β -catenin, *androgen receptor* (AR), *Nuclear Factor-Kappa B* (NF-kB) dan *Janus Kinase* (JAK). Komponen ini memberikan sinyal seluler proliferasi dan diferensiasi sehingga meningkatkan jumlah sel serta menghambat terjadinya apoptosis (He *et al.*, 2019; Shankar *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2020). Berbagai onkogen memainkan peran kunci dalam perkembangan

kanker prostat dengan mempengaruhi jalur pensinyalan seluler yang terkait dengan proliferasi, migrasi, dan resistensi terhadap terapi. (Shtivelman, Beer and Evans, 2014) Beberapa onkogen tersebut seperti *Myeloid Cell Leukemia-1* (MCL-1), *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), dan p53 yang berhubungan dengan perkembangan dan resistensi kanker prostat terhadap terapi. (Li *et al.*, 2020; Rajput *et al.*, 2021; Hsieh *et al.*, 2022) MCL-1 berperan sebagai anti-apoptotik dengan melindungi sel kanker prostat dari apoptosis dan berkontribusi pada resistensi terhadap terapi ADT. (Hogh-Binder *et al.*, 2023) Peningkatan ekspresi EGFR ditemukan pada berbagai jenis kanker solid, berhubungan dengan kemampuan migrasi sel kanker, tingkat metastasis, dan respons terhadap terapi kanker prostat resisten kastrasi menggunakan Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). (Barata *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2018) Sementara itu, p53 yang terlibat dalam apoptosis dan perbaikan seluler. Kanker prostat dengan mutasi p53 cenderung lebih resisten terhadap kemoterapi dan memiliki peningkatan invasi limfovaskular serta diferensiasi yang buruk. (Pascal *et al.*, 2018; Pham *et al.*, 2020)

MCL-1 adalah protein anti-apoptosis dari keluarga *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2) yang sering diekspresikan secara berlebihan dalam kanker prostat, memberikan resistensi terhadap terapi dengan menghambat apoptosis. Regulasi negatif MCL-1 meningkatkan sensitivitas terhadap terapi kanker, termasuk radioterapi dan agen pro-apoptotik lainnya (Hogh-Binder *et al.*, 2023). Penargetan MCL-1 dengan *microRNA* (miRNA) atau senyawa seperti BH3 mimetik mempromosikan apoptosis, menjadikannya penanda

penting untuk respon terapi (Mittal *et al.*, 2021; Hsieh *et al.*, 2022). Penelitian lain menunjukkan bahwa kombinasi agen penghambat MCL-1 dengan terapi lain menghasilkan efek sinergis terhadap apoptosis (Tantawy *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2024).

EGFR sering diekspresikan secara berlebihan pada kanker prostat dan terkait dengan resistensi apoptosis. Penargetan EGFR dapat mengurangi proliferasi dan meningkatkan apoptosis melalui modulasi jalur *phosphoinositide 3-kinase/AKT* (PI3K/AKT) dan *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT). Terapi berbasis EGFR menunjukkan potensi untuk meningkatkan sensitivitas kanker prostat terhadap radiasi dan agen pro-apoptotik (Nastaly *et al.*, 2020; Bai *et al.*, 2021; Rajput *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2023; Shalaby *et al.*, 2024).

Protein p53 berperan penting dalam menginduksi apoptosis pada kanker prostat dengan mengaktifkan gen pro-apoptosis seperti *BCL-2-associated X protein* (Bax) dan *p53 Upregulated Modulator of Apoptosis* (PUMA) serta memicu disfungsi mitokondria (Li *et al.*, 2020). Mutasi p53 sering menyebabkan resistensi apoptosis, yang memperburuk prognosis (Ho *et al.*, 2019). Ekspresi p53 fosforilasi meningkatkan sensitivitas terhadap terapi seperti radiasi, menjadikannya penanda potensial apoptosis kanker prostat (Huang *et al.*, 2019; Pisani *et al.*, 2020).

Terapi utama kanker prostat adalah *Androgen Deprivation Therapy* (ADT) dengan menurunkan produksi atau menghambat kerja androgen pada reseptornya (Nabid *et al.*, 2018; Pignot *et al.*, 2018; Feng and He,

2019). ADT memiliki beberapa komplikasi akibat pengobatan berkaitan dengan supresi seluler dan gangguan hormonal yang mengakibatkan ginekomasti dan osteoporosis akibat penurunan androgen (Mitsuzuka and Arai, 2018; Student *et al.*, 2020). Selain itu, beberapa tipe kanker prostat mengembangkan resistensi sehingga tidak efektif untuk beberapa tipe (Sowalsky *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2020; Alghandour *et al.*, 2021). Jalur sinyal kanker prostat dapat dihambat aktivitasnya terutama jalur β -catenin dan JAK melalui aktivitas flavonoid, sementara pengobatan ADT menghambat jalur sinyal androgen (Izzo, Naponelli and Bettuzzi, 2020; Pandey *et al.*, 2023).

Abiraterone asetat adalah terapi hormonal inovatif untuk kanker prostat metastasis, yang bekerja dengan menghambat enzim *CYP17A1* untuk menekan sintesis androgen. Dikombinasikan dengan ADT, Abiraterone asetat terbukti memperpanjang kelangsungan hidup dan memperlambat progresi penyakit, terutama pada pasien resiko tinggi (Mitsogianni *et al.*, 2023). Efikasinya terlihat pada pasien resiko tinggi dan rendah (Hoyle *et al.*, 2019). Abiraterone asetat juga efektif pada *metastatic hormone sensitive prostate cancer* (mHSPC) (Sathianathen *et al.*, 2020). Resistensi sering terjadi melalui reaktivasi reseptor androgen, tetapi kombinasi dengan Enzalutamide membantu mengatasi resistensi (Simon *et al.*, 2021). Penelitian menunjukkan Abiraterone asetat meningkatkan angka bebas progresi penyakit (Takahara *et al.*, 2022).

Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) merupakan varian kurma dengan nilai spiritual bagi umat Islam, dalam hadits Nabi Muhammad Shallallahu 'Alaihi Wasallam; "Dari Shahabat Sa'ad bin Abi Waqqash, dari Nabi Shallallahu 'Alaihi Wasallam, bahwa beliau pernah bersabda : "Barangsiapa mengkonsumsi tujuh butir kurma ajwa pada pagi hari, maka pada hari itu ia tidak akan terkena racun maupun sihir" (Sahih al-Bukhari, no date). Buah ini memiliki aktivitas anti tumor (Mirza *et al.*, 2018). Komponen turunan flavonoid pada kurma ajwa seperti saponin dan fenolik berperan dalam menghambat ekspresi gen anti-apoptotik dengan mengakibatkan gangguan siklus seluler pada fase S dan G2, meningkatkan fungsi dan kestabilan ekspresi p53 dan meningkatkan kerusakan potensial membran mitokondria (Almaaty *et al.*, 2022). Komponen anti tumor ini dapat bermanfaat sebagai terapi pencegahan alami maupun terapi tambahan pada kasus kanker prostat (Khan *et al.*, 2017).

Kanker prostat adalah salah satu kanker paling umum pada pria di seluruh dunia, dengan insidens dan mortalitas yang bervariasi berdasarkan faktor usia, etnis, dan ras. Faktor risiko utamanya adalah usia tua dan mutasi genetik yang menyebabkan kegagalan mekanisme perbaikan DNA, serta jalur molekuler seperti β -catenin, reseptor androgen, dan JAK yang mendorong proliferasi sel kanker dan menghambat apoptosis. Terapi ADT tetap menjadi standar pengobatan, meskipun sering kali terjadi resistensi, sehingga memunculkan inovasi seperti penggunaan dengan Abiraterone dan Enzalutamide yang menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam

memperpanjang kelangsungan hidup pasien. Selain itu, perkembangan strategi berbasis biomolekuler seperti flavonoid pada kurma ajwa, penghambat MCL-1, target protein p53, serta modulasi jalur EGFR, memberikan peluang baru dalam meningkatkan efektivitas terapi dan mengatasi resistensi terapi kanker prostat.

Penelitian ini menguji efek anti kanker ekstrak kurma ajwa pada model *in vitro* kanker prostat menggunakan *cell line* PC3. Mekanisme aksi yang akan diinvestigasi meliputi pengaruh ekstrak kurma ajwa terhadap kadar protein anti-apoptotik MCL-1, ekspresi protein EGFR dan protein pro-apoptosis p53 yang berperan penting dalam proliferasi dan perkembangan sel kanker. Lebih jauh, penelitian ini juga bertujuan untuk mengevaluasi potensi ekstrak kurma ajwa dalam meningkatkan efektivitas abiraterone asetat, sebagai terapi hormonal standar untuk kanker prostat.

I.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Berapa kadar *inhibition concentration* 50% (IC50) ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) untuk menurunkan kadar MCL-1, menghambat ekspresi EGFR, meningkatkan ekspresi p53 dan menginduksi apoptosis pada *cell line* kanker prostat PC3?
2. Apakah pemberian ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) dapat menurunkan kadar MCL-1, menurunkan ekspresi EGFR dan

meningkatkan ekspresi p53, serta menginduksi apoptosis pada *cell line* kanker prostat PC3?

3. Apakah pemberian kombinasi ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) dan abiraterone asetat dapat menurunkan kadar MCL-1, menurunkan ekspresi EGFR dan meningkatkan ekspresi p53, serta menginduksi apoptosis pada *cell line* kanker prostat PC3?

I.3. Tujuan penelitian

Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) dan pengaruh kombinasi ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) dan abiraterone asetat terhadap penurunan kadar MCL-1, penurunan ekspresi EGFR dan peningkatan ekspresi p53, serta menginduksi apoptosis pada *cell line* kanker prostat PC3.

Tujuan khusus

1. Menganalisis kadar *inhibition concentration* 50% (IC50) ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) untuk menurunkan kadar MCL-1, menghambat ekspresi EGFR dan meningkatkan ekspresi p53, serta menginduksi apoptosis pada *cell line* kanker prostat PC3?
2. Menganalisis kemampuan ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) dalam menurunkan kadar MCL-1, menurunkan ekspresi EGFR dan meningkatkan ekspresi p53, serta menginduksi apoptosis pada *cell line* kanker prostat PC3.

3. Menganalisis kemampuan kombinasi ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) dan abiraterone asetat dalam menurunkan kadar MCL-1, menurunkan ekspresi EGFR dan meningkatkan ekspresi p53, serta menginduksi apoptosis pada *cell line* kanker prostat PC3.

I.4. Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat baik bagi pasien, peneliti, institusi, dan ilmu pengetahuan. Manfaat yang diharapkan berupa:

1. Manfaat teoritis

Sebagai pengembangan keilmuan, terutama mengenai potensi buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) dalam menghambat sel kanker prostat dengan menginduksi mediator pro-apoptosis dan menghambat mediator anti-apoptosis.

2. Manfaat klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipergunakan sebagai masukan dan menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi sebagai terapi komplementer alternatif baru yang aman, murah dan terjangkau pada kanker prostat.

3. Manfaat metodologis

Penelitian ini menggunakan berbagai pendekatan metodologis berupa analisis dampak hambat minimum dan kemampuan inhibisi kombinasi ekstrak kurma ajwa dengan abiraterone asetat sehingga memberikan

metode baru dalam menguji kemampuan independen zat ekstrak dan kombinasi dengan abiraterone asetat.

4. Manfaat aplikatif

Hasil penelitian ini menjadi salah satu perbendaharaan institusi yang dapat menjadi kekayaan intelektual dengan nilai novelty yang dihasilkannya. Dapat menjadi dasar dalam pengembangan program institusi di masa yang akan datang terkait dengan penentuan roadmap penelitian, pengadaan sarana dan prasarana serta sumber daya manusia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Anatomi dan Histologi Prostat

Prostat terletak di sisi inferior kandung kemih dan terletak di depan rektum. Prostat mengelilingi uretra pars prostatica yang merupakan saluran untuk urin dari kandung kemih. Prostat normal berbentuk seperti buah kemiri dengan ukuran sekitar 4 x 3 x 2.5 cm dan beratnya sekitar 15-20 g (Ittmann, 2018). Ketika divisualisasikan dalam potongan bidang sagital, uretra pars prostatica dibagi menjadi segmen proksimal dan distal dengan panjang yang hampir sama oleh sebuah sudut kemiringan anterior di tengah antara apeks prostat (distal) dan leher kandung kemih (proksimal) (Sanford *et al.*, 2020).

Verumontanum menonjol dari dinding uretra posterior pada sudut, dan juga merupakan titik di mana duktus ejakulatorius mengalir ke uretra prostatica. Duktus ejakulatorius kemudian memanjang ke pangkal (proksimal), mengikuti jalur yang hampir merupakan perpanjangan langsung dari sumbu panjang segmen uretra distal (apex hingga mid-gland). Potongan koronal sepanjang jalur duktus ejakulatorius dan segmen uretra distal (apex hingga mid-gland) menunjukkan hubungan anatomi antara dua wilayah utama kelenjar prostat, yaitu zona perifer dan zona sentral. Prostat manusia adalah kelenjar tunggal yang terdiri dari tiga zona glandular dan satu zona non-glandular, yang disebut stroma fibromuskular anterior. Lokasi dan struktur keempat zona ini dapat terlihat dengan mengevaluasi prostat melalui potongan dalam bidang sagital, koronal, atau oblik koronal. Zona tersebut digabungkan oleh lapisan fibromuskular (Mathangasinghe *et al.*, 2020).

Zona sentral merupakan sekitar 30% dari massa kelenjar prostat, dengan duktus-
duktus yang berasal dari verumontanum dan menjalar ke pangkal untuk menyelimuti
orifisium saluran ejakulasi. Potongan koronal miring pada segmen proksimal (mid-gland
hingga pangkal) uretra prostatika dari verumontanum hingga leher kandung kemih paling
baik menentukan zona transisi, yang biasanya hanya mencakup sekitar 5% jaringan
kelenjar prostatika. Zona ini terdiri dari dua lobus kecil, yang duktusnya keluar dari
rekahan posterolateral dinding uretra. Duktus utama zona transisi menjulur ke sisi dan
melengkung tajam ke anterior, membentuk cabang-cabang yang menjalar ke arah leher
kandung kemih. Jaringan non-kelenjar utama prostat adalah stroma fibromuskular
anterior, yang menutupi uretra di anteromedial prostat. Ukuran dan konsistensi stroma ini
bervariasi secara signifikan dari apeks hingga pangkal (Rezaei et al., 2022).

Zona prostat terbagi menjadi beberapa zona (Abdelsayed et al., 2015; Xu et al., 2023):

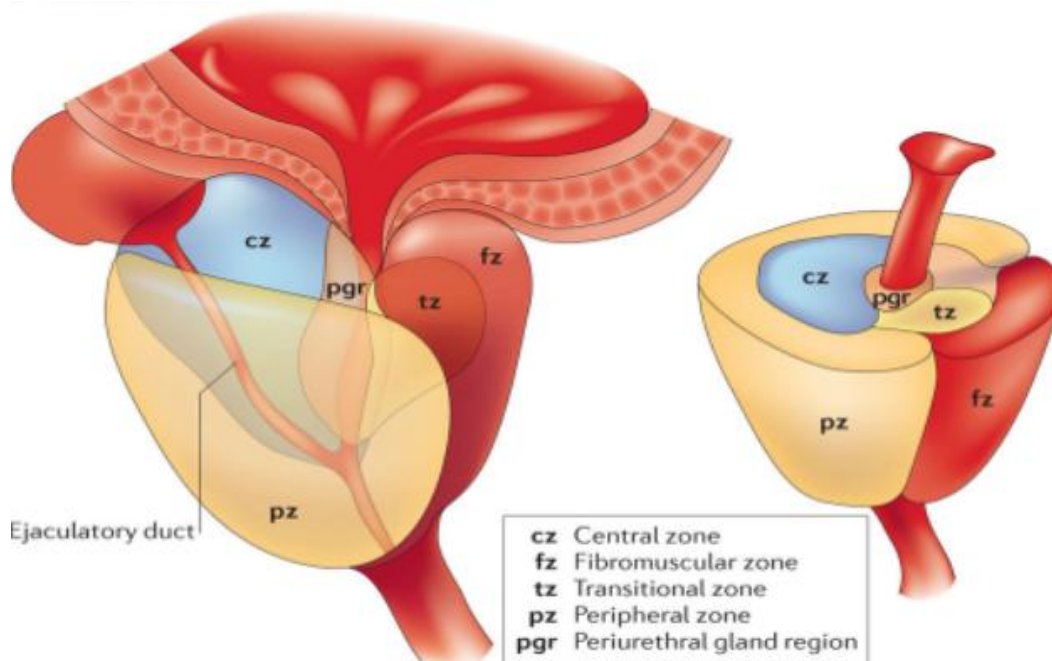
- a. Zona perifer membentuk sekitar 65% dari massa kelenjar prostat normal. Duktus-
duktus zona perifer terletak posterolateral dari dinding uretra di kedua sisi prostat
dari verumontanum hingga apeks prostat, dengan cabang yang melengkung
anterior dan posterior. Hampir semua karsinoma berasal dari zona perifer.
- b. Zona sentral membentuk 30% dari massa kelenjar prostat. Salurannya muncul
dekat dengan orifisium duktus ejakulatorius dan mengikuti duktus ini secara
proksimal, bercabang lateral di dekat basis prostat. Batas lateralnya menyatu
dengan batas zona perifer proksimal, sehingga membentuk cakram jaringan
sekretori yang terorientasi pada bidang koronal. Perbedaan histologis yang
mencolok antara zona sentral dan perifer menunjukkan perbedaan biologis yang
penting.

- c. zona transisi biasanya hanya mencakup sekitar 5% jaringan kelenjar prostatik.

Zona ini terdiri dari dua lobus kecil, yang duktusnya keluar dari rekahan posterolateral dinding uretra. Duktus utamanya menjulur ke sisi dan melengkung tajam ke anterior, membentuk cabang-cabang yang menjalar ke arah leher kandung kemih.

- d. Zona preprostatik. Segmen uretra proksimal terhadap verumontanum membengkok ke arah anterior pada sudut 35° terhadap segmen distal. Tidak ada duktus besar yang muncul di segmen proksimal, tetapi orifisium barisan lateral zona perifer tetap ada. Pembentukan duktus terhenti di sini, sehingga hanya menghasilkan zona transisi kecil dan beberapa duktus periuretral yang lebih kecil. Pembentukan duktus kecil ini mungkin ditentukan dan dibatasi oleh sfingter otot polos periuretral yang hanya ada di proksimal verumontanum. Duktus kecil di area yang terbatas ini merupakan situs asal *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH).

Stroma fibromuskular anterior membentuk seluruh permukaan anterior prostat sebagai lapisan tebal dan non-glandular, yang menutupi pandangan dari permukaan anterior tiga daerah glandular.



Gambar 1. Zona anatomi prostat.(Abdelsayed et al., 2015)

II.2. Fisiologi Prostat

Fungsi utama kompartemen stroma kelenjar prostat adalah untuk memastikan lingkungan mikro yang sesuai untuk epitel. Stroma memberikan banyak sinyal pendukung untuk mempertahankan atau memulihkan homeostasis kelenjar dalam kondisi sehat atau selama proses regenerasi. Beberapa bukti menunjukkan bahwa stroma yang teraktivasi mungkin memiliki peran penting dalam proses inflamasi pada prostat. Kompartemen epitel prostat memiliki fungsi utama mengeluarkan cairan prostat yang merupakan sekitar seperlima hingga sepertiga dari volume cairan ejakulasi. Cairan prostat, seperti halnya sekresi lain dari kelenjar aksesori pria, merupakan kontributor penting bagi kesuburan pria (Sanches *et al.*, 2021).

Cairan prostat mengandung sejumlah faktor yang mengontrol proses ejakulasi dan mengatur protein (dari sekresi kelenjar aksesori lainnya) yang mengaktifkan pematangan sperma. Faktor-faktor ini diperlukan untuk pencairan air mani, siklus pembekuan, dan motilitas sperma. Faktor-faktor dalam cairan prostat yang menyediakan fungsi-fungsi ini adalah sebagai berikut: KLK, subfamili spesifik dari 15 protease serin, yang meliputi Prostate Spesific Antigen (PSA) yang dikodekan oleh KLK3; sitrat, metabolit perantara dari siklus Krebs; dan Zn^{2+} , elemen yang secara aktif tersimpan di dalam sitoplasma sel epitel prostat (Gilany *et al.*, 2015; Corti *et al.*, 2022).

Prostat manusia normal mengakumulasi kadar Zn^{2+} tertinggi dari semua jaringan lunak dalam tubuh manusia. Sifat unik ini bergantung pada fakta bahwa sel epitel prostat mengakumulasi Zn^{2+} oleh siklus penyerapan dan pelepasan sel Zn^{2+} yang bergantung pada androgen yang dimediasi oleh transporter Zn spesifik (Verze, Cai and Lorenzetti, 2016). Zn^{2+} memiliki fungsi inhibisi dalam metabolisme prostat. Pertama, Zn^{2+} memblokir langkah awal dari siklus Krebs, yaitu oksidasi sitrat menjadi isositrat. Sitrat prostat merupakan substrat energi untuk sperma, sehingga Zn^{2+} meningkatkan produksi ATP (Xue *et al.*, 2019).

Kedua, Zn^{2+} menyebabkan ketidakaktifan sementara kaskade proteolitik KLK jaringan prostat. KLK, termasuk PSA, memulai proses pencairan air mani yang memungkinkan sperma dilepaskan dan bergerak menuju tuba falopi. Pemicu aktivasi KLK bergantung pada rangsangan ejakulasi yang digerakkan oleh sistem saraf pusat (Kalinska *et al.*, 2016).

Akumulasi intraprostatik Zn^{2+} dan sitrat, penghambatan siklus Krebs, dan pelepasan cairan prostat diatur oleh steroid seks pria melalui efektor intraseluler

utamanya yaitu *Androgen Receptor* (AR). Di dalam prostat, testosteron diubah oleh enzim 5 α -reduktase menjadi androgen dengan afinitas lebih tinggi terhadap AR, yaitu 5 α -dihidrotestosteron (DHT) (Messner *et al.*, 2020).

Gen AR adalah gen utama dalam fisiologi prostat, yang ekspresinya bergantung pada DHT, yang sangat penting untuk mempertahankan homeostasis epitel yang sehat dan meminimalkan perkembangan keganasan pada kasus-kasus kanker prostat. Dengan bertambahnya usia, kadar testosteron yang bersirkulasi dan kadar DHT intraprostatik menurun secara progresif, yang mengganggu fungsi kelenjar dan mengurangi kemampuannya untuk mempertahankan kadar jaringan yang sehat dari Zn²⁺ intraseluler, sitrat, dan protein yang disekresikan KLK di dalam cairan prostat. Akibatnya, penurunan kadar DHT dalam jaringan prostat yang bergantung pada usia secara progresif merusak kesuburan pria. Pada saat yang sama, penurunan yang bergantung pada usia, Zn²⁺ dan akumulasi sitrat juga menyebabkan perubahan metabolisme dengan melemahkan kemampuan untuk menghambat siklus Krebs, yang mendukung status rawan kanker dari sel epitel prostat dan mengarah pada produksi ATP penuh melalui respirasi dan oksidasi terminal oleh mitokondria, dimana kondisi ini memfasilitasi manifestasi dan perkembangan kanker prostat. (Verze, Cai and Lorenzetti, 2016)

Transporter Zn yang penting untuk penyerapan Zn²⁺ (ZIP1-4) dan pelepasan (ZnT1-10), juga diatur oleh androgen. Protein ZIP1 merupakan transporter pengambilan Zn²⁺ utama dari darah, yang diekspresikan pada membran basolateral epitel prostat yang sehat. Ekspresinya telah terbukti menurun atau bahkan tidak ada sama sekali pada jaringan kanker prostat dibandingkan dengan jaringan prostat normal atau jaringan BPH. Penurunan ekspresi ZIP1 dan penipisan Zn²⁺ terjadi pada tahap awal perkembangan

kanker prostat. ZIP1 telah dihipotesiskan sebagai gen penekan tumor kanker prostat yang utama (Acevedo, Segovia and Fuente-Ortega, 2024).

II.3. Kanker Prostat

Epidemiologi

Kanker prostat merupakan kanker tersering kedua pada pria, dengan insidensi tertinggi di negara-negara maju (Rawla, 2019). Faktor resiko meliputi usia lanjut, riwayat keluarga, ras (lebih tinggi pada pria Afrika-Amerika), pola makan tinggi lemak, dan gaya hidup tidak aktif (Rebello *et al.*, 2021). Deteksi dini melalui pemeriksaan PSA dan pemeriksaan fisik penting untuk prognosis (Jandou, 2021). Peningkatan kesadaran dan penelitian terus dilakukan untuk pencegahan dan pengobatan kanker prostat yang lebih baik (Giona, 2021).

Faktor resiko

Faktor resiko kanker prostat meliputi usia, riwayat keluarga, dan genetik. Resiko meningkat pada pria di atas 65 tahun, terutama mereka dengan mutasi gen seperti BRCA1/2 atau riwayat keluarga dengan kanker prostat (Rawla, 2019; Rybak, Magiera and Magiera, 2023). Ras juga berperan, dimana pria Afrika-Amerika memiliki insidensi lebih tinggi dibanding pria Asia. (Conti *et al.*, 2021)

Faktor lain termasuk pola makan tinggi lemak, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik. Obesitas dapat meningkatkan resiko kanker yang agresif dan memperburuk prognosis (Brookman-May *et al.*, 2019; Ziglioli *et al.*, 2023). Konsumsi serat rendah dan

tingkat aktivitas fisik yang minim juga berkorelasi dengan resiko lebih tinggi (Dickerman and Mucci, 2019; Kazmi *et al.*, 2019).

Patofisiologi

Kanker prostat melibatkan perubahan genetik dan molekuler yang mengarah pada pertumbuhan sel yang tidak terkendali pada kelenjar prostat. Mutasi umum termasuk fusi gen TMPRSS2-ERG, amplifikasi MYC, serta mutasi atau hilangnya PTEN dan TP53. Aktivasi AR memainkan peran penting dalam memicu proliferasi sel kanker, terutama pada stadium awal penyakit (Testa, Castelli and Pelosi, 2019; Rebello *et al.*, 2021). Kerusakan sistem perbaikan DNA juga sering ditemukan, mempercepat perkembangan kanker (Tímár, 2019).

Pada kanker lanjut, mekanisme resistensi terhadap terapi androgen seperti mutasi AR dan varian *splice* muncul, menyebabkan kanker menjadi resisten terhadap kastrasi. Metabolisme sel kanker juga berubah, termasuk peningkatan penggunaan lipid untuk mendukung pertumbuhan tumor (Franko *et al.*, 2020; Wanjari *et al.*, 2023). Studi terbaru menunjukkan bahwa transkriptom dinamis sel kanker prostat mengungkap lintasan molekuler menuju progresi penyakit (Bolis *et al.*, 2021).

Diagnosis dan Tatalaksana

Diagnosis kanker prostat melibatkan pemeriksaan PSA, biopsi jaringan prostat, dan pencitraan seperti *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* multiparametrik untuk penilaian lokal (Descotes, 2019; Rebello *et al.*, 2021). Kemajuan dalam teknik pencitraan dan biomarker seperti *Positron Emission Tomography (PET)* dengan radiotracer baru

telah meningkatkan akurasi diagnosis (Mottet *et al.*, 2021). Untuk kanker lokal, biopsi sistematis dikombinasikan dengan biopsi target sering digunakan untuk menghindari overdiagnosis (Hamdy *et al.*, 2023).

Panduan dari *Journal of National Comprehensive Cancer Network* (JNCCN) dan *European Association of Urology* (EAU) menekankan pentingnya melakukan tatalaksana kanker prostat dengan pendekatan sesuai dengan stadium penyakit, faktor resiko, dan kondisi klinis pasien. Pada stadium kanker prostat dengan *clinically localized* (stadium T1-T2), pilihan pengobatan meliputi *active surveillance* bagi pasien dengan kanker beresiko rendah, seperti nilai PSA dan Gleason score yang rendah. Dimana ini bertujuan untuk memantau perkembangan penyakit tanpa memberikan pengobatan yang beresiko tinggi pada pasien dengan prognosis yang baik. Namun, pada pasien dengan resiko lebih tinggi atau yang menunjukkan gejala, tindakan berupa radikal prostatektomi atau radiasi eksternal berupa *External Beam Radiation Therapy* (EBRT) dapat dipertimbangkan. Pada kasus kanker prostat dengan *locally advanced* (stadium T3-T4), dimana kanker telah menyebar ke jaringan sekitar prostat, kombinasi antara terapi radiasi dan ADT dapat direkomendasikan. Terapi hormon bertujuan untuk menurunkan kadar testosteron yang mendukung pertumbuhan sel kanker. Pada pasien dengan kanker prostat stadium lanjut yang telah mengalami metastatis (stadium M1) yang biasanya telah menyebar ke organ lain, maka tatalaksana utamanya berupa pemberian ADT untuk menurunkan testosteron, diikuti dengan kemoterapi seperti docetaxel pada kasus yang resisten terhadap terapi hormon. Dalam beberapa kasus, *targeted therapy* atau imunoterapi dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan kanker prostat yang lebih lanjut, tergantung pada

biomarker atau respons terhadap terapi sebelumnya. (Cornford *et al.*, 2021; Mottet *et al.*, 2021; Schaeffer *et al.*, 2021)

Imunoterapi yang sudah diakui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk kanker prostat adalah pembrolizumab. Penggunaan terapi pembrolizumab masih berada dalam tahap eksperimental sehingga belum bisa direkomendasikan untuk praktik klinis sehari-hari. (Antonarakis *et al.*, 2020) Menurut panduan JNCCN, Pembrolizumab direkomendasikan hanya sebagai terapi sistemik lanjutan pada pasien *Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer* (mCRPC) yang sudah pernah mendapatkan terapi docetaxel dan atau terapi hormonal terbaru. (Schaeffer *et al.*, 2021)

Tabel 1. Pilihan regimen terapi sistemik kanker prostat menurut JNCCN (Schaeffer et al., 2021)

Pasien yang belum mendapatkan terapi docetaxel atau hormonal	Pasien yang belum mendapatkan terapi docetaxel, tetapi telah mendapatkan terapi hormonal
Regimen utama: - Abiraterone - Docetaxel - Enzalutamide Kondisi khusus: - Sipuleucel-T - Radium-223 untuk metastasis tulang simtomatis Regimen lain: - Terapi hormonal sekunder lainnya	Regimen utama: - Docetaxel - Sipuleucel-T Kondisi khusus - Olaparib untuk HRRm - Cabazitaxel/Carboplatin - Pembrolizumab untuk fenotip MSH-I, dMMR, atau <i>tumor mutational burden</i> (TMB) ≥ 10 mut/Mb - Radium-223 untuk metastasis tulang dengan gejala - Rucaparib untuk BRCAm Regimen lainnya: - Abiraterone - Abiraterone + dexamethasone - Enzalutamide - Terapi hormonal sekunder lainnya

Pasien yang belum mendapatkan terapi hormonal, tetapi telah mendapatkan docetaxel	Pasien yang telah mendapatkan terapi docetaxel dan hormonal
Regimen utama: - Abiraterone - Cabazitaxel - Enzalutamide Kondisi khusus - Mitoxantrone untuk terapi paliatif pasien yang simtomati dan tidak bisa menoleransi terapi lain - Cabazitaxel/Carboplatin - Pembrolizumab untuk fenotip MSH-I, dMMR, atau <i>tumor mutational burden</i> (TMB) ≥ 10 mut/Mb - Radium-223 untuk metastasis tulang dengan gejala Regimen lain: - Sipuleucel-T - Terapi hormonal sekunder lainnya	Regimen utama: - Cabazitaxel - Docetaxel <i>rechallenge</i> Kondisi khusus - Olaparib untuk HRRm - Cabazitaxel/Carboplatin - Pembrolizumab untuk fenotip MSH-I, dMMR, atau <i>tumor mutational burden</i> (TMB) ≥ 10 mut/Mb - Mitoxantrone untuk terapi paliatif pasien yang simtomati dan tidak bisa menoleransi terapi lain - Radium-223 untuk metastasis tulang dengan gejala - Rucaparib untuk BRCAm Regimen lain: - Abiraterone - Enzalutamide - Terapi hormonal sekunder lainnya

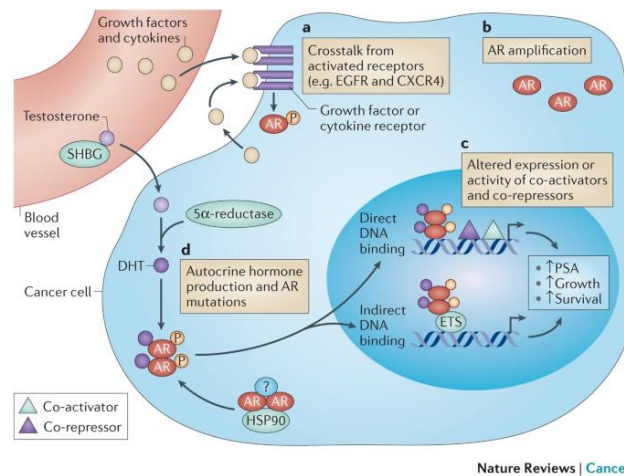
Jalur aktivasi

Pertumbuhan seluler kanker prostat dimulai dengan pertumbuhan yang tidak terkendali dengan pembentukan jaringan prostat pada zona perifer. Kondisi ini diakibatkan oleh berbagai jalur aktivasi seluler seperti jalur β -catenin, AR, NF- κ B dan JAK. Apoptosis dihambat melalui aktivasi jalur ini (He *et al.*, 2019; Shankar *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2020).

Jalur β -catenin berperan cukup penting, karena selain berhubungan dengan proliferasi juga berkaitan dengan diferensiasi seluler sehingga terdapat keterkaitan dengan resistensi terhadap terapi androgen. Ikatannya dengan AR menyebabkan

stimulasi transkripsi gen dan proliferasi. Jalur ini juga mengembangkan kemampuan metastasis kanker prostat. Jalur ini, memiliki potensi sebagai jalur yang diinhibisi pada kanker prostat yang resisten terhadap terapi androgen (Puig *et al.*, 2019; Pan *et al.*, 2021). Selain itu, jalur ini juga diperantarai jalur aktivasi melalui inflamasi sehingga menjelaskan mekanisme kegagalan *repair* seluler akibat inflamasi kronik dan menjadi jalur parakrin dan autokrin proliferasi kanker prostat (de Bono *et al.*, 2020; Ene *et al.*, 2022). Jalur ini juga berkaitan dengan aktivasi melalui jalur NF- κ B yang menunjukkan interaksi proliferasi dan metastasis (Koushyar *et al.*, 2022).

Jalur aktivasi AR merupakan jalur utama pengobatan berbasis kastrasi dengan menghambat ikatan androgen dengan reseptornya dan melalui penurunan produksi androgen. Transkripsi pada jalur androgen menyebabkan pertumbuhan seluler yang bergantung pada produksi androgen, tetapi mutasi seringkali terjadi akibat interaksi antar jalur. Pola diferensiasi seluler pada jalur ini sangat beragam sehingga dapat mengembangkan independensi terhadap androgen dan mengaktifasi pertumbuhan melalui jalur lain (Bader *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2019). Jalur ini mudah mengalami interferensi akibat jalur sinyal lain sehingga inhibisi pada tahap awal meningkatkan keberhasilan terapi dengan tidak terjadinya kemoresistensi pada kanker prostat (Fujita and Nonomura, 2019; Ehsani, David and Baniahmad, 2021). Amplifikasi ekspresi EGFR teraktivasi melalui jalur aktivasi AR dengan mengaktifasi sitokin pro-inflamasi yang menunjukkan hubungan erat kanker prostat dengan inflamasi (Formaggio, Rubin and Theurillat, 2021).

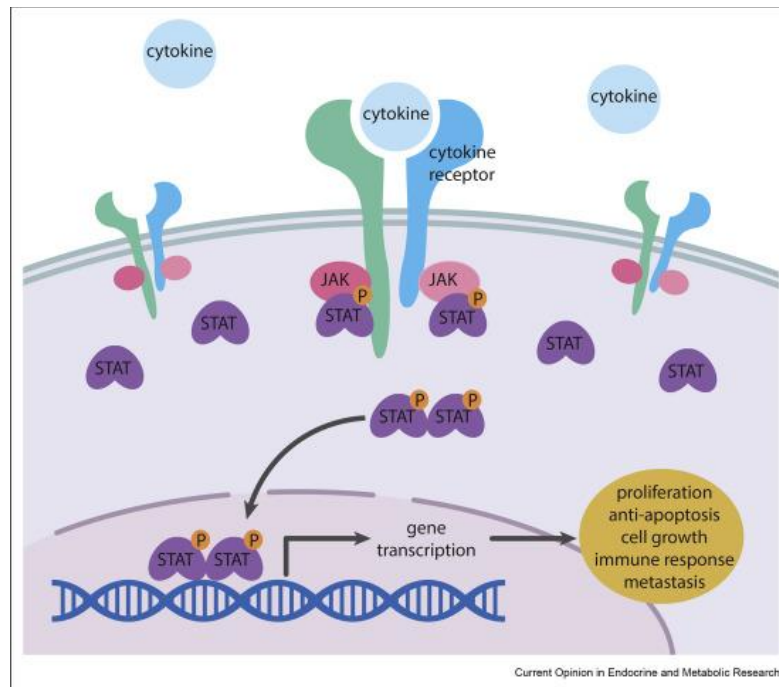


Gambar 2. Jalur Aktivasi Kanker Prostat Reseptor Androgen (Mills, 2014).

Jalur NF-κB juga merupakan jalur terjadinya kemoresistensi yang berperan dalam proliferasi seluler. Jalur ini merupakan aktivator seluler melalui jalur inflamasi yang mengembangkan sistem parakrin dan autokrinnya sendiri sehingga sel kanker prostat dapat tumbuh dengan induksi yang diciptakannya. Jalur ini mengembangkan kemampuan anti apoptosisnya sendiri dan menyebabkan kemampuan metastasis dengan transkripsi enzim *matrix metalloproteinase*. Jalur ini merupakan jalur yang dapat dihambat dengan efek antioksidan tertentu karena berkaitan dengan aktivitas inflamasi sehingga potensi pengobatan melalui jalur ini sangat dimungkinkan. (Chen *et al.*, 2018; Shankar *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2019, p. 1). Stres oksidatif dan sitokin proinflamasi merupakan jalur aktivasi NF-κB (Ahmed *et al.*, 2022).

Jalur JAK juga diaktivasi melalui jalur inflamasi khususnya *Interleukin-6* (IL-6). Aktivasi jalur ini menyebabkan pertumbuhan umum kanker prostat sehingga dapat dijadikan target utama pada terapi kanker prostat sebelum diferensiasi kompleks. Sel yang dihasilkan dari proliferasi jalur ini memiliki kestabilan dalam beberapa waktu dan bersifat sensitif terhadap terapi ADT. Pencegahan pada jalur aktivasi ini menyebabkan

perkembangan seluler kanker prostat sulit berdiferensiasi pada tahap lanjut (Shankar *et al.*, 2019; Xing *et al.*, 2020; Rah *et al.*, 2022). Jalur sinyal ini juga berkaitan dengan inflamasi yang menyebabkan jalur ini memiliki kemampuan aktivasi berkelanjutan akibat sekresi sitokin proinflamasi (Canesin *et al.*, 2020).



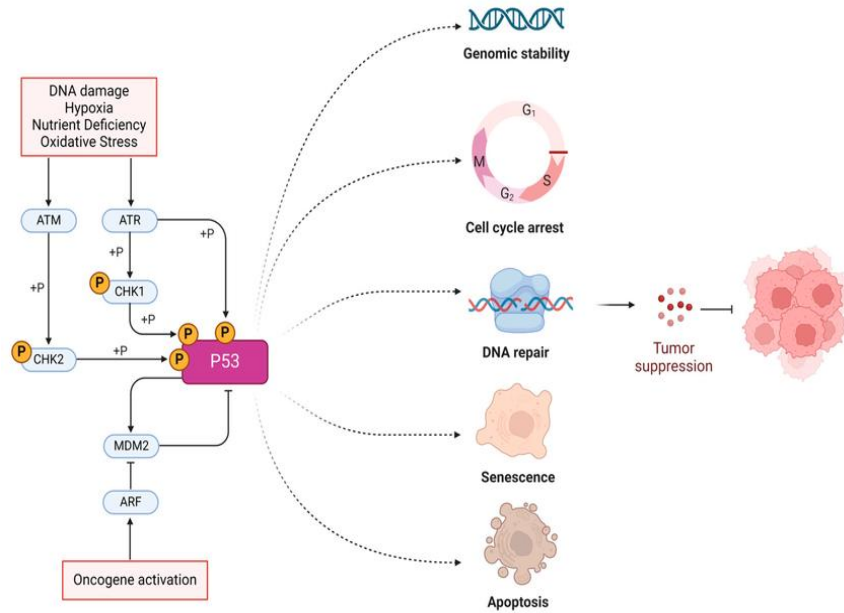
Gambar 3. Jalur Aktivasi Kanker Prostat JAK (Canesin *et al.*, 2020).

Ekspresi apoptotik dan anti-apoptotik

Salah satu ekspresi anti-apoptotik pada kanker prostat salah adalah MCL-1. Protein ini melindungi sel kanker prostat dari apoptosis. Mekanisme yang dikembangkan juga memberikan efek menguntungkan bagi kanker prostat yaitu terjadinya *upregulation* saat terapi ADT sehingga pemberian ADT justru mengembangkan kemampuan kanker prostat untuk resisten terhadap terapi ADT (Campbell *et al.*, 2018; Tong *et al.*, 2018; Nakano *et al.*, 2020).

Ekspresi EGFR merupakan ekspresi paling umum dari berbagai kanker solid dan berkaitan dengan derajat diferensiasi, stadium dan tingkat metastasis kanker prostat. Ekspresi EGFR menunjukkan kemampuan migrasi seluler yang berhubungan dengan kemampuan metastasis kanker prostat, juga menunjukkan tingkat sensitivitas terhadap terapi kanker prostat resisten kastrasi dengan menggunakan TKI (Barata *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2018; Rajput *et al.*, 2021). EGFR dapat menjadi target terapi yang menunjukkan keberhasilan sekaligus progresivitas kanker secara bersamaan (Zhu *et al.*, 2018; Chen, Xu and Fu, 2020; Qian *et al.*, 2020; Rajput *et al.*, 2021).

Ekspresi p53 merupakan ekspresi apoptosis dan *repair* seluler yang paling umum pada semua jenis kanker. Kanker prostat tanpa atau mutasi p53 minimal lebih sensitif terhadap ADT. Kanker prostat dengan peningkatan mutasi p53 menyebabkan sensitivitas terhadap agen kemoterapi menurun, invasi limfovaskular meningkat dan diferensiasi buruk. Kondisi ini akibat terjadinya kegagalan *repair* seluler dan supresi dari ekspresi protein abnormal yang menyebabkan kegagalan apoptosis (Pascal *et al.*, 2018; Kazantseva *et al.*, 2019; Pham *et al.*, 2020).



Gambar 4. Mekanisme dan fungsi ekspresi p53 (Wang et al., 2024).

II.4. Kurma Ajwa

Deskripsi Kurma

Kurma (*Phoenix dactylifera* L) adalah jenis tanaman palma. Pohon ini termasuk salah satu dari tanaman budidaya tertua di dunia. Kurma diyakini berasal dari Afrika atau Asia. Semua bagian dari pohon kurma dapat digunakan seperti untuk makanan dan produk kayu. Buahnya memiliki rasa yang manis. Kandungan buah kurma yang tinggi seperti kalori, vitamin, dan mineral membuat buah ini termasuk dalam salah satu buah yang sangat terkenal. (Kabiru et al., 2016)

Tabel 2. Taksonomi buah kurma (Baliga et al., 2011)

Kingdome	Plantae
Subkingdom	Tracheobionta
Super division	Spermatophyta
Division	Magnoliophyta
Class	Liliopsida
Subclass	Arecidae

Order	Arecales
Family	Arecaceae
Genus	<i>Phoenix</i>
Species	<i>Phoenix dactylifera</i> L.

Klasifikasi Kurma (*Phoenix dactylifera* L.)

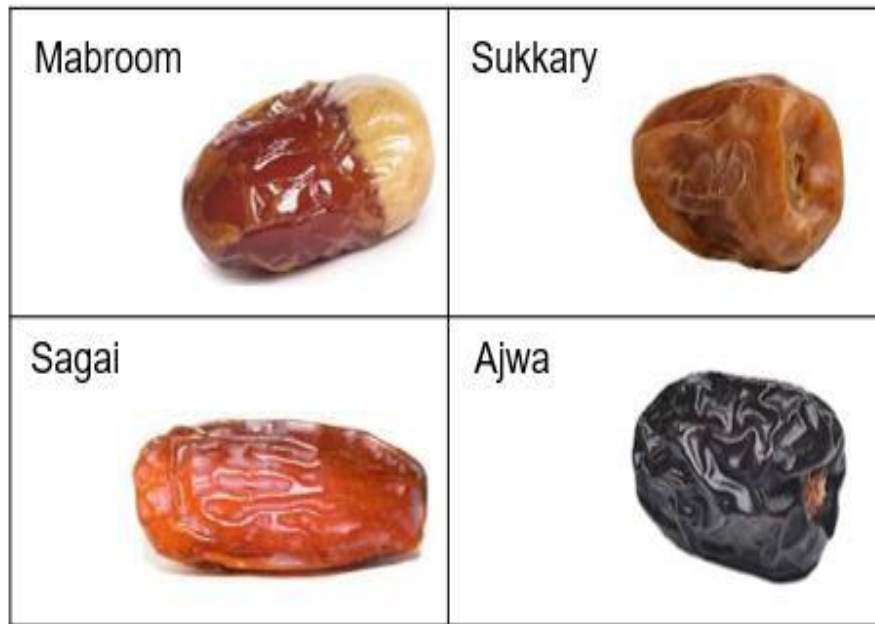
Buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) adalah tumbuhan monokotil termasuk dalam keluarga *Arecaceae*, terdiri dari 3000 species dan 200 genus. Terdapat lebih dari 600 varians kurma berdasarkan bentuk dan organoleptiknya (Baliga *et al.*, 2011)

Beberapa varietas buah kurma yang tumbuh di seluruh dunia: Aabel, Ajwah, Al-Barakah, Amir Hajj, Abid Rahim, Barhe, Baht, Bekreri, Bomaan, Bouhattam, Barakawi, Bireir, Deglet Noor, Dabbas, Dayri, Empress, Fard, Ftimi, Garn ghzal, Halawi, Haleema, Hayany, Iteema, Jabri, Kenta, Khadrawy, Khlas, Kenta, Kodary, Korkobbi, Khusatawi, Lulu, Maktoomi, Maghool, Manakbir, Mermilla, Medjool, Mejraf, Mishriq, Nabtat-seyf, Naptit Saif, Nefzaoui, Raziz, Rotab, Rotbi, Sagai, Smiti, Shikat alkahlas, Sagay, Shishi, Shikat alkahlas, Sokkery, Saidi, Sayir, Sekkeri, Shabebe, Sellaj, Sultana, Tagyat, Tamej, Thoory, Umeljwary, Umelkhashab, Zahidi and Bericcha Pazham.

Kurma yang paling terkenal dan sering dikonsumsi di tanah arab salah satunya adalah kurma Ajwa, Mabroom, Sukkary, dan Sagai. Berbagai jenis kurma ini memiliki karakteristik, kandungan nutrisi, serta manfaat kesehatan yang berbeda. Kurma Mabroom memiliki warna coklat kemerahan dengan tekstur kenyal dan rasa manis khas. Jenis ini sering dimanfaatkan sebagai sumber energi instan karena kandungan gula alaminya yang tinggi. Sementara itu, kurma Sukkary, yang berasal dari Qassim, Arab Saudi, berwarna coklat terang dengan ujung kuning, memiliki tekstur renyah di luar dan lembut di dalam, serta rasa sangat manis. Kurma ini mengandung protein 2,32%, serat

kasar 1,91%, vitamin C hingga 1087,84 mg/kg, dan aktivitas antioksidan sebesar 80,07, menjadikannya pilihan yang baik untuk menjaga kesehatan tubuh, termasuk untuk penderita diabetes karena memiliki indeks glikemik rendah. Kurma Sagai dikenal dengan warna coklat bergaris emas, tekstur kombinasi antara renyah dan lembut, serta rasa manis yang moderat. Jenis ini sering dikonsumsi untuk mendukung kesehatan pencernaan berkat kandungan seratnya yang tinggi. (Khalid *et al.*, 2017; Alqarni *et al.*, 2019; Royani *et al.*, 2019)

Kurma Ajwa, yang berasal dari Madinah, Arab Saudi, dikenal dengan warna hitam, tekstur lembut, dan rasa manis menyerupai kismis. Per 100 gram, kurma ini mengandung 275 kkal, 65 gram karbohidrat, 2,5 gram protein, 1 gram lemak, 7,5 gram serat, serta kaya akan kalium dan kalsium. Keunggulan utamanya terletak pada kandungan antioksidan seperti polifenol dan antosianin yang membantu melawan radikal bebas. Di antara keempat jenis kurma tersebut, kurma ajwa dianggap memiliki kandungan yang paling baik karena tingginya kandungan antioksidan dan mineral, yang dapat mencapai hingga 3%, lebih tinggi dibandingkan jenis lainnya yang hanya sekitar 1,5–2,7%. Selain itu, nilai historis dan religius kurma Ajwa dalam tradisi Islam turut menambah persepsi positif terhadap manfaatnya. (Khalid *et al.*, 2017; Alqarni *et al.*, 2019; Royani *et al.*, 2019)



Gambar 5. Varian kurma yang paling sering dikonsumsi (Abi Sen et al., 2020).

Kandungan Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.)

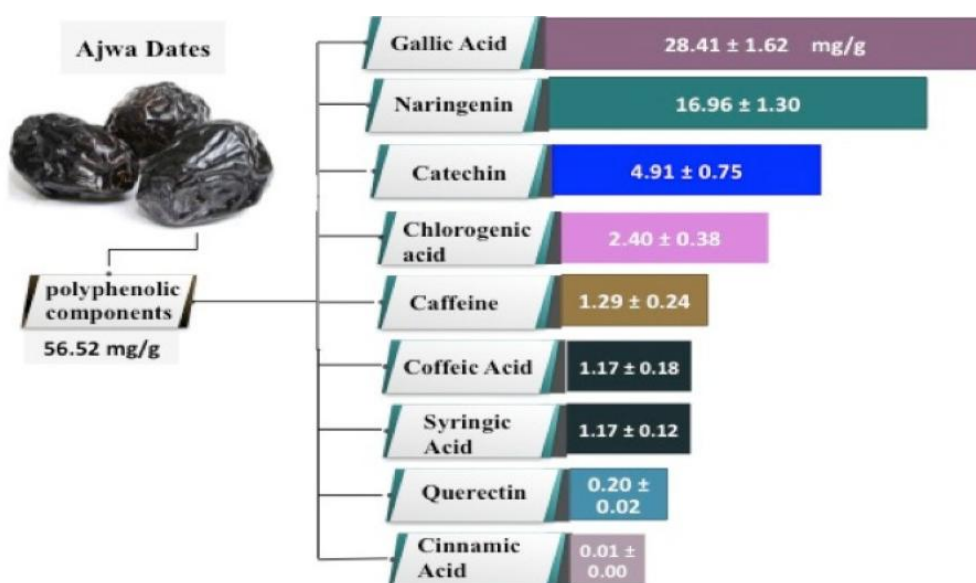
Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) memiliki beberapa kandungan flavonoid yang berkaitan dengan aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan antitumor. Ekstraksi flavonoid pada kurma ajwa utamanya dengan air dan etanol namun ekstraksi dengan air hanya mengambil komponen hidrofilik. Penggunaan ekstraksi etanol memberikan kemampuan ekstraksi yang lebih baik. Flavonoid pada kurma ajwa memiliki aktivitas antioksidan. Flavonoid yang kuat ini merupakan hasil dari proteksi pohon kurma ajwa pada kondisi ekstrim. Aktivitas antioksidannya juga merupakan yang terkuat dibanding kurma jenis lain. Selain aktivitas antioksidan kurma ajwa juga memiliki aktivitas anti inflamasi yang poten (Mohamed et al., 2016; Bouhlali et al., 2018; Alqarni et al., 2019; Anwar et al., 2022). Meskipun terdapat penelitian yang menunjukkan aktivitas pro-oksidan kurma ajwa

yang bergantung pada tempat tumbuhnya dan kandungan logamnya (Cherrak *et al.*, 2016).

Efek anti tumor ekstrak kurma ajwa juga meningkatkan kemampuan sitotoksitas pada sel kanker. Kondisi ini karena ekstrak kurma ajwa menyebabkan gangguan potensial mitokondria, peningkatan apoptosis pada fase G2 dan S saat mitosis, dan peningkatan efek sitotoksik serta sitostatik. Zat yang memiliki peran yang berkaitan dengan efek anti tumor ini di antaranya adalah *caffeic acid*, *ferulic acid*, *protocatechuic acid*, *parahydroxybenzoic acid* dan *luteolin* (Zhang *et al.*, 2014; Hamed, Mohamed and Ahmed, 2017; Siddiqui *et al.*, 2019; Safitri, Fibonacci and Latifah, 2020; Lahlou *et al.*, 2022).

Penelitian oleh Al-Malki *et al.* (2021) menganalisis kandungan ekstrak kurma Ajwa menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) dan spektrometri massa (LC-MS/MS) untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif. Hasilnya menunjukkan ekstrak etil asetat kurma Ajwa mengandung 5 asam fenolat utama yang merupakan bagian dari flavonoid: asam galat ($28.41 \pm 1,62$ mg/g), asam ferulat, asam kumarat, asam kafeat, dan asam klorogenat, serta flavonoid quercetin. Total kandungan polifenol mencapai 56.31 mg/g, dengan asam galat sebagai senyawa dominan. (AlMalki, 2021) Beberapa penelitian lain telah menilai kandungan kurma Ajwa secara rinci. Studi-studi tersebut melaporkan bahwa kurma Ajwa kaya akan karbohidrat (44–88%), serat makanan (6,4–11,5%), protein (2,3–5,6%), lemak (0,2–0,5%), serta berbagai mineral seperti kalium, kalsium, magnesium, dan zat besi. Selain kandungan makronutrien dan mineral, kurma Ajwa juga mengandung senyawa bioaktif penting, termasuk polifenol dan flavonoid. Total flavonoidnya pada kurma Ajwa dilaporkan sekitar sekitar 2.78 mg/100 g berat kering

(Royani *et al.*, 2019), selain itu ada juga penelitian yang melaporkan kadar flavonoid mencapai 0,1564% (1,5 mg/g) pada metode rendaman (Hasanah, A. M. et al, 2023). Perbedaan angka ini disebabkan variasi metode ekstraksi (maserasi, infusa), pelarut, dan standar kalibrasi. Senyawa bioaktif ini berperan sebagai antioksidan dan memberikan efek antiinflamasi serta antikanker. (Zulfahmidah, Sri Wahyuni. M and F.Bustan, 2021)



Gambar 6. Analisa kandungan kurma ajwa. (AlMalki, 2021)

II.5. Aktivitas Anti Tumor Kurma Ajwa pada Kanker Prostat

Ekstrak kurma ajwa memiliki komponen anti tumor yang penting untuk pengobatan keganasan, salah satunya terhadap kanker prostat. Efek anti tumor ini ditunjukkan dengan terjadinya apoptosis pada sel kanker prostat akibat kerusakan potensial pada mitokondria dan berhentinya siklus sel pada mitosis fase S (Mirza *et al.*, 2018). Selain itu,

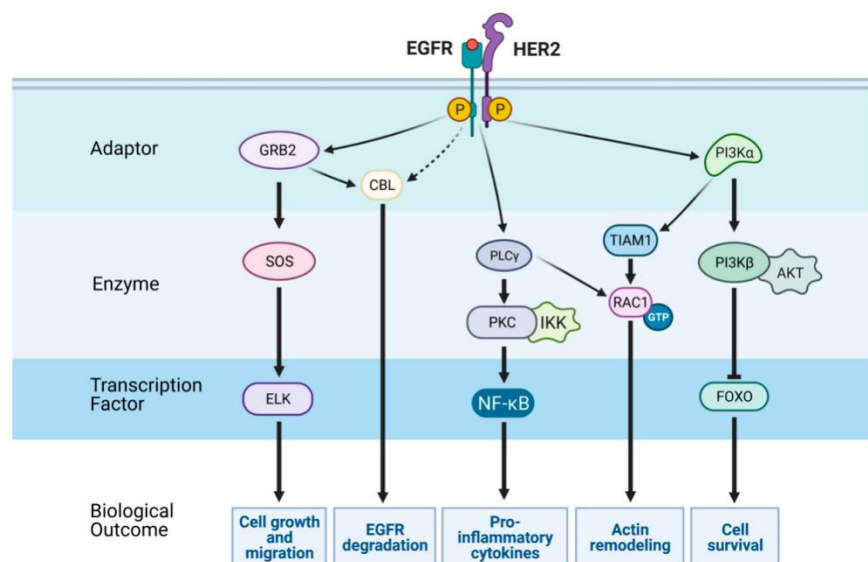
komponen anti oksidan pada kurma ajwa dapat memberikan perlindungan pada kanker akibat agen kemoterapi (Godugu *et al.*, 2020).

Aktivitas sitotoksik kurma ajwa memiliki kemampuan dalam meningkatkan sitotoksitas pada sel kanker dengan memodulasi jalur inflamasi seperti β -catenin, NF-kB, dan JAK. Polifenol dalam kurma ajwa menurunkan aktivitas β -catenin dan NF-kB dengan meningkatkan respon *repair* selluler. Modulasi jalur ini pada kanker prostat menyebabkan pertumbuhan yang terhambat, diferensiasi menurun dan laju mutasi yang lebih terkendali. Aktivitas ini dimodulasi kemampuan flavonoid pada kurma ajwa sebagai *scavenger* elektron dan anti inflamasi dengan menurunkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 tetapi meningkatkan efek sitotoksik dengan membantu gen p53 memodulasi apoptosis (Rengarajan, 2016; Khan *et al.*, 2017; Bai *et al.*, 2021; Kumar *et al.*, 2021). Hambatan proliferasi yang diciptakan kurma ajwa memberikan potensi terapeutik efek anti tumor yang sekaligus bersifat protektif dengan kandungan anti inflamasi dan anti oksidan (Ahmed, Bano and Tayyab, 2016; El Sayed, 2022).

MCL-1 merupakan protein dalam regulasi kematian sel kanker prostat yang berkaitan dengan metastasis dan kemoresistensi (Reiner *et al.*, 2015). Inhibisi berbagai jalur pada kanker dari flavonoid tersebut dibuktikan dengan penurunan ekspresi MCL-1 pada kanker prostat terutama oleh fisetin. Kondisi ini memberikan gambaran penurunan produksi protein yang berkaitan dengan proliferasi sel kanker prostat. Inhibisi MCL-1 juga berkaitan dengan hambatan metastasis dan diferensiasi sel kanker prostat yang resisten terhadap ADT (Hogh-Binder *et al.*, 2023). Inhibisi kanker akibat flavonoid ditunjukkan dengan kemampuannya sebagai diet dengan mencegah dan menghambat kanker (Ni *et*

al., 2012; Kim *et al.*, 2015; Rengarajan, 2016; Lall and Nagar, 2017; Hosseinzadeh *et al.*, 2020; Izzo, Naponelli and Bettuzzi, 2020; Wu *et al.*, 2023).

EGFR merupakan ekspresi tumorigenesis dan terjadinya relaps pasca terapi karena berkaitan dengan faktor migrasi seluler sehingga dapat meningkatkan kemampuan metastasis sel kanker (Nastaly *et al.*, 2020; Uribe, Marrocco and Yarden, 2021). Inhibisi lain melalui ekspresi EGFR melalui flavonoid quercetin. Proliferasi sel kanker dihambat dan efek potensiasi apoptosis pada sel kanker prostat. Diet tinggi flavonoid yang mengandung quercetin dapat menghambat terjadinya kanker prostat dengan inhibisi jalur sinyal EGFR. Efek EGFR yang berkaitan dengan resistensi dapat dicegah sebelum perkembangannya semakin berat. Quercetin mengembalikan kondisi transkripsi normal protein seluler. Selain quercetin, luteolin pada kurma ajwa juga menyebabkan hambatan pada jalur ini (Bhat *et al.*, 2014; Firdous *et al.*, 2014; Sharmila *et al.*, 2014; Imran *et al.*, 2019).



Gambar 7. Ekspresi EGFR sebagai proliferasi sel kanker (Uribe, Marrocco and Yarden, 2021).

Peningkatan ekspresi p53 menunjukkan hambatan pada proses proliferasi seluler kanker prostat dengan menghentikan siklus seluler pada fase S dan G2 saat mitosis (Mahon *et al.*, 2018; Mustafin, 2022). Flavonoid pada kurma ajwa meningkatkan potensiasi terhadap *repair* seluler sehingga menyebabkan apoptosis pada sel kanker. Mekanisme ini ditingkatkan dengan ekspresi p53. Kandungan apigenin dan luteolin yang memodulasi p53 meningkatkan terjadinya modulasi terkait dengan proliferasi dan diferensiasi kanker prostat. Selain itu, sintesis mikrotubulus pada kanker prostat terganggu sehingga integritas seluler kanker prostat terganggu. p53 juga berkaitan dengan stabilisasi pertumbuhan seluler. Flavonoid pada kurma ajwa memainkan peran sebagai agen sensitisasi anti kanker (Mukhtar *et al.*, 2015; Lall, Adhami and Mukhtar, 2016; Erdogan *et al.*, 2017; Ganai, 2017; Ganai *et al.*, 2021; Satari *et al.*, 2021).

II.6. Mekanisme Apoptosis

Para peneliti telah menghabiskan berabad-abad untuk menggali makna kehidupan, sementara dalam beberapa dekade terakhir, para peneliti semakin terfokus pada pemahaman tentang makna kematian. Apoptosis, atau kematian sel terprogram, merujuk pada proses degenerasi sel yang ditandai dengan perubahan morfologi seperti penggumpalan membran, pengecilan ukuran sel, kondensasi kromatin, dan fragmentasi DNA. Proses ini diikuti oleh pengangkatan sisa-sisa sel yang cepat tanpa disertai respons inflamasi, dimana hal ini yang membedakannya dari kematian sel akibat nekrosis. Pengamatan ini pertama kali didokumentasikan oleh Kerr *et al.* pada tahun 1972, meskipun pada awalnya proses apoptosis ini belum menjadi perhatian utama. (Kerr, Wyllie and Currie, 1972; Renehan, Booth and Potten, 2001)

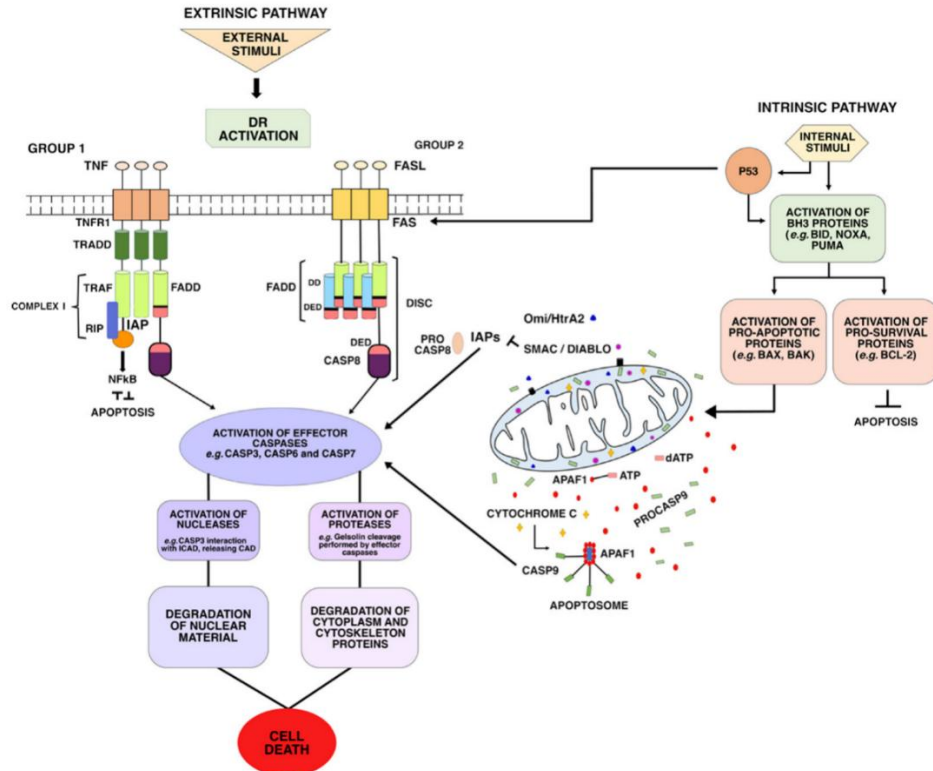
Apoptosis adalah mekanisme normal yang dapat terjadi pada setiap tahap perkembangan individu atau sebagai respons terhadap kerusakan sel, dan ditandai dengan karakteristik berupa *protein cleavage* (terutama melalui aktivasi *cysteine proteases* yang dikenal sebagai *caspase*), degradasi *nuclear-DNA*, serta pengenalan sel apoptotik oleh sel fagosit. (O'Brien and Kirby, 2008). Proses-proses ini merupakan respons terhadap rangsangan internal (jalur intrinsik atau *mitochondrial pathway*) maupun eksternal (jalur ekstrinsik atau *death receptors*) yang diterima oleh sel dan akhirnya bertemu pada tahap akhir yang dikenal sebagai fase *apoptotic execution*. Terdapat banyak aspek rumit dalam kedua jalur apoptosis serta berbagai molekul yang terlibat dalam mekanismenya. Studi mengenai jalur apoptosis telah terbukti menjadi pendekatan yang sangat baik dalam pencarian terapi anti kanker baru, mengingat senyawa-senyawa menjanjikan yang memicu apoptosis sering kali tidak terlalu toksik bagi sel-sel sehat. (Pfeffer and Singh, 2018)

Dua jalur utama pada proses apoptosis yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik. Semua jalur apoptosis pada akhirnya akan bertemu pada jalur eksekusi. Jalur ini merupakan jalur akhir apoptosis, dimana semua jalur sebelumnya digabungkan. Jalur ini dimediasi oleh caspase eksekutor yaitu caspase-3, caspase-6 dan caspase-7. Apoptosis pada jalur intrinsik dan ekstrinsik bertemu di caspase-3. (Cavalcante *et al.*, 2019)

Jalur intrinsik disebut juga sebagai jalur mitokondria, dimana mitokondria merupakan struktur yang sangat penting, karena tanpa mitokondria maka sel tidak bisa bernafas secara aerob, dan akan segera mati. Jalur ini biasanya diaktivasi oleh kejadian-kejadian di dalam sel sebagai respon terhadap stress, seperti kerusakan DNA dan gangguan siklus sel, atau sebagai respon terhadap sinyal dari dalam sel. Protein apoptosis

mempengaruhi mitokondria melalui berbagai macam cara, salah satunya dengan menyebabkan pembengkakan mitokondria, pembentukan lubang pada membran mitokondria (*membran pores*), atau melalui peningkatan permeabilitas membran mitokondria sehingga terjadi pelepasan efektor apoptosis. Kejadian tumor biasanya berkaitan dengan gangguan faktor intrinsik. Protein kunci pada jalur ini adalah sitokrom c, saat dilepaskan dari dalam mitokondria ke dalam sitosol akan berikatan dengan Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor-1*) membentuk apoptosome. Pelepasan sitokrom c ke dalam sitosol diregulasi oleh protein Bax dan Bak yang menempel pada membran luar mitokondria. aktivasi kedua protein tersebut akan menghambat protein anti-apoptosis Bcl-2. (Elmore, 2007; Gortat *et al.*, 2015; Li and Dewson, 2015)

Jalur ekstrinsik dimulai dengan adanya ikatan protein ekstraseluler dengan *death receptor* di permukaan sel. *Death receptor* merupakan anggota *TNF receptor superfamily* (*Tumor Necrosis Factor*), termasuk diantaranya reseptor TNF-alfa (TNFR-1 dan 2), CD95 (Fas atau Apo-1), dan TRAIL (*TNF-related apoptosis inducing ligand*). TNF-alfa adalah sebuah sitokin yang diproduksi oleh makrofag, Dimana ikatan antara TNF-alfa pada reseptor TNFR-1 mengakibatkan aktivasi 32 caspase melalui TRADD (*TNF receptor-associated death domain*) dan FADD (*Fas-associated death domain protein*). Reseptor Fas (*First apoptosis signal*), dikenal juga sebagai Apo-1 atau CD95, merupakan protein transmembran anggota *TNF family* yang dapat berikatan dengan FasL (Fas ligand), menginduksi pembentukan DISC (*Death-inducing signalling complex*), yang mengaktifkan caspase-8 dan caspase-10. (Elrod and Sun, 2008; Bellail *et al.*, 2010)



Gambar 8. Skema proses apoptosis melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik (Cavalcante *et al.*, 2019).