

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit akibat pertumbuhan sel-sel abnormal dalam tubuh yang tidak terkendali dan termasuk dalam kategori penyakit tidak menular. Kanker dapat terjadi pada jaringan tubuh dengan sifat yang beragam, baik jinak maupun ganas. Proses perkembangan kanker disebabkan oleh aktivasi onkogen yang tidak normal atau penonaktifan gen penekan tumor, yang keduanya mengganggu siklus normal sel (Nurkolis et al., 2024). Secara fisiologis, sel-sel normal dalam tubuh memiliki siklus hidup teratur yang mencakup proses pertumbuhan, pembelahan, dan kematian. Namun, pada kasus kanker, proses ini terganggu, sehingga sel-sel kanker terus membelah tanpa henti meskipun tubuh tidak membutuhkannya (Ramos et al., 2024). Gangguan ini biasanya terjadi akibat kerusakan DNA atau stres oksidatif yang mengakibatkan ketidakseimbangan mekanisme pengendalian siklus sel (Smolarz et al., 2022).

Secara global, insidensi kanker terus meningkat setiap tahunnya. Data dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) mencatat hampir 20 juta kasus baru kanker terjadi setiap tahun, dengan kanker payudara menempati posisi kedua tertinggi di dunia. Pada wanita, kanker payudara menyumbang 11,6% dari total kasus baru dan menjadi penyebab kematian keempat terbesar dengan angka mortalitas sebesar 6,9% (American Cancer Society, 2024). Perbedaan angka kejadian kanker terlihat jelas antara negara maju dan negara berkembang. Sebagai contoh, di negara maju seperti Australia, insidensi kanker mencapai 508 kasus per 100.000 penduduk, sedangkan di negara kurang berkembang seperti Afrika, jumlahnya hanya 98 kasus per 100.000 penduduk (Bray et al., 2024).

Di kawasan Asia Tenggara, prevalensi kanker payudara juga tinggi (Williams et al., 2022). Berdasarkan data GLOBOCAN, Singapura memiliki angka insidensi tertinggi sebesar 72,6%, diikuti oleh Filipina (60,3%), Brunei (50,2%), Malaysia (46,1%), Indonesia (41,8%), dan negara-negara lainnya dengan angka yang lebih rendah. Selain menjadi kasus baru yang signifikan, kanker payudara juga menjadi penyebab utama kematian wanita di lima negara ASEAN, dengan angka tertinggi di Filipina (21,5%), Malaysia (19,3%), dan Indonesia (14,4%). Secara keseluruhan, Indonesia mencatatkan 408.661 kasus baru kanker payudara dengan jumlah kematian sebesar 242.988 kasus, menunjukkan beban kesehatan masyarakat yang serius akibat penyakit ini (Dee et al., 2024).

Kanker payudara merupakan penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh berbagai faktor risiko. Faktor utama yang berkontribusi terhadap kejadian kanker payudara meliputi jenis kelamin, terutama pada wanita, usia lanjut,

riwayat keluarga, mutasi genetik, ras atau etnis, serta kondisi reproduksi seperti kehamilan, menyusui, dan periode menstruasi serta menopause. Selain itu, riwayat kanker payudara sebelumnya, penyakit payudara non-kanker, serta paparan terapi radiasi juga menjadi faktor risiko signifikan yang memengaruhi kerentanan seseorang terhadap kanker payudara (Łukasiewicz et al., 2021).

Secara biologis, kanker payudara sering kali bermula dari peningkatan proliferasi sel epitel pada saluran duktal payudara. Proses ini dapat berkembang menjadi tumor jinak atau bahkan karsinoma metastasis jika terjadi paparan faktor karsinogenik secara terus-menerus. Termasuk peran sel stroma dan makrofag, turut memengaruhi inisiasi dan progresi kanker payudara. Makrofag, misalnya, berperan dalam menciptakan kondisi inflamasi kronis yang memfasilitasi angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung pertumbuhan tumor. Selain itu, makrofag juga membantu sel kanker menghindari pengawasan sistem imun, sehingga memungkinkan penyebaran sel kanker lebih lanjut. (Smolarz et al., 2022). Perbedaan pola metilasi DNA antara sel normal dan tumor menunjukkan bahwa perubahan epigenetik sel tumor dapat mempercepat karsinogenesis (Sun et al., 2017).

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan ukuran tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, adanya metastasis, serta keberadaan bio-penanda spesifik, seperti reseptor estrogen (ER), progesteron (PR), dan ERBB2 (dahulu dikenal sebagai HER2) (Harbeck et al., 2019). Klasifikasi stadium kanker payudara dimulai dari stadium 0 yang bersifat tidak invasif, termasuk *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS) dan *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS). Stadium I, IIa, dan IIb termasuk dalam kanker invasif dini, sedangkan stadium IIIa, IIIb, dan IIIc digolongkan sebagai stadium lanjut non-metastatik. Stadium IV menunjukkan kanker payudara yang telah bermetastasis. Salah satu subtipe yang agresif adalah *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC), yang tidak mengekspresikan ketiga bio-penanda kanker utama (Burguin et al., 2021).

Kematian sel dalam kanker dapat terjadi melalui dua mekanisme utama, yaitu apoptosis dan nekrosis. Nekrosis merupakan bentuk kematian sel yang tidak teratur dan sering disebabkan oleh faktor eksternal, seperti infeksi, racun, atau trauma. Proses ini mengakibatkan kerusakan fisik pada struktur sel dan jaringan sekitarnya, disertai peradangan. Sebaliknya, apoptosis adalah kematian sel terprogram yang penting untuk mempertahankan fungsi organ, sistem imun, dan homeostasis jaringan. Apoptosis tidak menimbulkan peradangan karena sel yang mati diuraikan oleh fagosit (Neophytou et al., 2021). Mekanisme apoptosis dipicu oleh berbagai faktor, seperti hipoksia, panas, obat sitotoksik, dan paparan karsinogen, termasuk DMBA (*Dimethylbenz[a]anthracene*), bagian dari *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (PAH) yang tersebar luas di lingkungan (Bertheloot et al., 2021; Plante, 2021; Sindhu et al., 2021).

Jalur mekanisme apoptosis terbagi menjadi jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik dimulai di mitokondria melalui pelepasan protein pro-apoptosis ke sitosol, seperti sitokrom C, yang membentuk kompleks apoptosom dengan

Apaf-1 dan caspase-9. Jalur ekstrinsik, di sisi lain, dipicu oleh ligan seperti FASL dan TNF- α , yang mengikat reseptor kematian pada membran sel, memicu oligomerisasi reseptor, dan mengaktifkan pro-caspase-8 dan pro-caspase-10 (Alhoshani et al., 2021; Alotaibi et al., 2018; Lim et al., 2023)

Protein p53 berperan sebagai penekan tumor dan dikenal sebagai "*the guardian of the genome*" karena perannya dalam menjaga stabilitas genom. Protein ini memfasilitasi perbaikan DNA yang rusak atau memicu apoptosis untuk mencegah proliferasi sel abnormal (Hassin & Oren, 2023). Regulasi p53 diatur oleh MDM2, yang menandai p53 untuk degradasi. Mutasi pada gen TP53 sering ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, dan mutasi ini dapat memberikan sifat onkogenik pada p53 (Aubrey et al., 2018; Marvalim et al., 2023).

Secara normal MDM2 bertindak sebagai penghambat p53 dengan cara mengikatnya dan menandai p53 untuk degradasi melalui sistem ubiquitin-proteasome. P53 juga berperan dalam mengatur metabolisme sel, ferroptosis, sel tumor, dan autofagi, yang semuanya berkontribusi terhadap penekanan tumor (Aubrey et al., 2018). Mutasi pada TP53 tidak hanya mengganggu fungsi penekan tumornya, tetapi juga memberikan sifat onkogenik pada p53. Mutasi dan inaktivasi p53 terjadi pada sebagian besar tumor ganas. Pengembangan obat anti kanker selalu menjadikan p53 target penting dalam pengembangan obat baru. Akan tetapi, hingga saat ini, p53 dianggap sebagai target yang sulit diobati, dan kemajuan dalam terapi yang menargetkannya masih terbatas (Wang et al., 2023).

Berbagai jenis pengobatan telah dilakukan dan dikembangkan baik secara konvensional seperti kemoterapi dengan menggunakan sitotoksik (Al-oqail, 2021), radioterapi, pembedahan (operasi), terapi hormonal, terapi *targeted*, imunoterapi dan terapi komplementer yaitu dengan menjadikan tanaman herbal sebagai bahan dasar dalam pengobatan (Harbeck et al., 2019).

Tamoxifen merupakan terapi adjuvan yang digunakan untuk mengurangi kekambuhan dan kematian akibat kanker payudara reseptor estrogen (ER). Tamoxifen merupakan modulator reseptor estrogen (ER) yang berperan sebagai antagonis estrogen di jaringan payudara, tetapi memiliki efek agonis seperti estrogen di jaringan lain, termasuk endometrium, tulang, sistem pembekuan darah, dan metabolisme lipid. Efek samping yang umum dari penggunaan tamoxifen adalah gejala vasomotor dan perubahan pada kondisi vagina (Hammarström et al., 2023a).

Dalam penelitian Guerrieri-Gonzaga et al. (2024) terkait dosis tamoxifen mengemukakan bahwa dosis rendah tamoxifen 5-10 mg per hari telah terbukti efektif dalam menurunkan kejadian kanker payudara berulang dan mengurangi risiko kanker payudara pada kelompok risiko tinggi. Dosis ini dianggap cukup efektif untuk pencegahan kanker payudara pada perempuan dengan risiko tinggi sambil meminimalkan efek samping yang sering dialami pada dosis standar, seperti peningkatan risiko trombosis, hot flashes, dan gangguan endometrial (Guerrieri-Gonzaga et al., 2024).

Tantangan yang dihadapi dalam pengobatan konvensional yaitu biaya yang cukup mahal, serta pengobatan konvensional tidak memberikan hasil yang optimal. Kegagalan dalam pengobatan kanker seperti kemoterapi yang disebabkan oleh rendahnya selektivitas obat antikanker terhadap sel normal. Kegagalan kemoterapi juga disebabkan oleh resistensi sel kanker terhadap agen kemoterapi, sehingga menyebabkan peningkatan dosis terapi (Mutiah et al., 2018). Peningkatan dosis terapi memberikan efek terjadinya risiko MDR (*Multi Drug Resistance*) yang menyebabkan peningkatan toksisitas pada pengobatan (Khan et al., 2021). Para ahli akhirnya melakukan penelitian-penelitian alternatif yang dapat digunakan untuk pengobatan kanker payudara sehingga mampu menurunkan angka resistensi obat pada para penderita serta meminimalkan efek samping yang dapat di timbulkan dari penggunaan terapi berbahan dasar tumbuhan herbal (Mutiah et al., 2018).

Eleutherine Bulbosa merupakan tanaman yang memiliki karakteristik umbi yang berwarna merah, mirip dengan bawang yang telah dikenal sebagai bawang dayak dan dimanfaatkan sejak dahulu sebagai ramuan atau obat tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk jantung, diabetes, kanker payudara, stroke, hipertensi, gangguan seksual, serta khususnya masalah koroner (Chen et al., 2019). Pemeriksaan fitokimia awal terhadap ekstrak etanol umbi *Eleutherine bulbosa* menunjukkan adanya senyawa fenol, sterol, flavonoid, flobatinin, protein, steroid, tanin, gula pereduksi, terpenoid, naftalena, antrakuinon, dan naftokuinon (Subramaniam et al., 2012). Flavonoid yang memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan yang mampu bertindak sebagai agen anti kanker yang kuat untuk mencegah metastasis pada kanker payudara triple negatif (Ramos et al., 2024)

Umbi *Eleutherine bulbosa* mengandung senyawa utama yang berhasil diisolasi meliputi eleutherin, isoeleutherin, eleutherol, iso-eleutherol, hongconin, eleutherinol, elecanacin, eleutherinoside A dan B, serta eleuthraquinone A dan B. Secara farmakologis, umbi ini diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk sebagai anti mikroba, anti inflamasi, anti kanker, anti hipertensi, anti diabetes, anti melanogenetik, dan analgesik (Kamarudin et al., 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Nurkolis et al., 2024 terkait profil metabolit yang terkandung pada ekstrak *Eleutherine bulbosa* terhadap perlindungan kanker payudara secara *in vitro* menyimpulkan kandungan *Eleutherine bulbosa* berupa avenasterol memiliki potensi sebagai terapi kanker payudara karena kemampuannya menghambat protein PARP1, HER2, dan iNOS serta menekan ekspresi TGF- β 1, HER2, dan PI3K/AKT. Uji secara *in vitro* menunjukkan aktivitas kanker yang menjanjikan dengan sitotoksitas rendah, sehingga memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai terapi (Nurkolis et al., 2024).

Sejalan dengan yang telah dilakukan oleh Mutiah et al., (2024) terkait perbandingan profil metabolit dari ekstrak etanol dan air dari *Eleutherine bulbosa* serta penilaian aktivitas sitotoksiknya pada kanker payudara T47D untuk dapat menemukan pelarut yang optimal dalam mengekstraksi komponen bioaktif dalam pengembangan terapi anti kanker dari *Eleutherine bulbosa*.

Menerangkan bahwa ekstrak etanol mampu menginduksi apoptosis dan pengaturan siklus pada T47D, sehingga menjadikannya kandidat kuat dalam pengembangan terapi anti kanker berbasis bahan alam (Mutiah et al., 2024).

Pada penelitian yang juga telah dilakukan oleh Efrem et al., (2024) terkait efek kemopreventif dari ekstrak etanol umbi *Eleutherine bulbosa* terhadap kadar antigen kanker 15-3 (CA 15-3) pada mencit yang diinduksi dengan zat karsinogen DMBA untuk model kanker payudara menyimpulkan bahwa adanya penurunan kadar CA15-3 yang signifikan pada kelompok Intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, dan menyatakan dosis 180 mg/kg BB sebagai dosis yang paling efektif dalam mengurangi kadar CA 15-3 (Efrem et al., 2024).

Penelitian ini berfokus pada eksplorasi bahan alami sebagai alternatif pengobatan kanker, termasuk *Eleutherine bulbosa*. Ekstrak etanol umbi *Eleutherine bulbosa* mengandung senyawa aktif, seperti flavonoid, eleutherin, dan isoeleutherin, yang memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi, dan antikanker. Studi menunjukkan bahwa ekstrak ini mampu menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker secara efektif pada model in vitro dan in vivo. Sejalan dengan tantangan dalam pengobatan konvensional, seperti efek samping dan resistensi obat, eksplorasi potensi terapi berbasis bahan alami seperti *Eleutherine bulbosa* menjadi semakin penting (Efrem et al., 2024; Nurkolis et al., 2024).

Melakukan uji pada hewan sebelum pengujian pada manusia adalah langkah krusial dalam penelitian obat. Uji hewan membantu mengevaluasi keamanan dan efektivitas senyawa, serta mengidentifikasi potensi efek samping dan dosis yang aman. Regulasi kesehatan, seperti yang ditetapkan oleh FDA (*Food and Drug Administration*) dan EMA (*European Medicines Agency*), mewajibkan uji hewan untuk melindungi keselamatan peserta uji klinis. Model hewan memiliki latar belakang genetik yang lebih homogen, sehingga memudahkan kontrol variabilitas genetik dalam penelitian (Kunci, 2018).

Mencit galur Balb/c merupakan galur mencit yang sangat responsif terhadap induksi tumor, menjadikan mencit sebagai model yang ideal untuk mempelajari perkembangan kanker payudara. Balb/c memiliki sistem imun yang relatif lemah, sehingga mampu menoleransi pertumbuhan tumor tanpa menimbulkan reaksi penolakan yang kuat. Tumor yang berkembang pada mencit Balb/c menunjukkan kesamaan dengan beberapa karakteristik histologis dan molekuler yang ada pada kanker payudara manusia. Mencakup reseptor estrogen dan faktor-faktor terkait proliferasi sel, sehingga membuat hasil penelitian lebih relevan dengan kondisi kanker payudara manusia. Mencit galur balb/c telah banyak digunakan pada penelitian biomedis hal ini membuat peneliti lebih mudah membandingkan serta mengkombinasikan hasil dengan mode yang serupa (Plante, 2021; Zhou et al., 2020).

Penelitian ini akan dilakukan dalam bentuk kolaborasi tim yang diharapkan nantinya dapat mempercepat proses penelitian, memperkuat validitas hasil, dan menghasilkan wawasan yang komprehensif tentang perbandingan efektivitas

Eleutherine bulbosa dan Terapi Tamoxifen terhadap kemampuannya dalam meregulasi kadar protein p53, dan biomarker inflamasi (TNF α , IL-6, IL-10 dan COX-2) yang terjadi pada kanker payudara.

Berdasarkan uraian di atas, pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alami seperti *Eleutherine bulbosa* menjadi relevan untuk mengatasi kendala terapi konvensional, seperti resistensi obat dan efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh terapi Tamoxifen dan ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* terhadap kadar protein p53 dan morfologi jaringan mammae pada mencit BALB/c model kanker payudara induksi DMBA. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi penggunaan *Eleutherine bulbosa* sebagai kandidat terapi adjuvan untuk kanker payudara.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* mengandung senyawa fitokimia yang berpotensi sebagai agen antikanker ?
- 1.2.2. Apakah terdapat perbedaan morfologi jaringan mammae antara mencit model kanker payudara yang hanya diberikan makanan dan minuman standar dengan mencit sehat tanpa induksi DMBA?
- 1.2.3. Apakah pemberian monoterapi Tamoxifen dan monoterapi ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* memberikan efek yang lebih efektif dalam meningkatkan kadar protein p53 serta perbaikan morfologi jaringan mammae pada mencit model kanker payudara?
- 1.2.4. Apakah kombinasi tamoxifen dan ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* menunjukkan efektivitas yang berbeda dibandingkan monoterapi dalam meningkatkan kadar protein p53 dan memperbaiki morfologi jaringan mammae pada mencit model kanker payudara?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengevaluasi pengaruh pemberian terapi Tamoxifen dan ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa*, baik secara monoterapi maupun kombinasi, terhadap kadar protein p53 dan morfologi jaringan mammae pada mencit Balb/c model kanker payudara induksi DMBA.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi kandungan senyawa fitokimia dalam ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* yang berpotensi sebagai agen antikanker.
2. Menganalisis perbedaan morfologi jaringan mammae pada mencit model kanker payudara dibandingkan dengan mencit sehat tanpa induksi kanker.
3. Menganalisis perbedaan kadar protein p53 dan morfologi jaringan mammae pada mencit model kanker payudara yang diberikan monoterapi tamoxifen dan ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* dibandingkan dengan kontrol kanker.

4. Menganalisis perbedaan kadar protein p53 dan morfologi jaringan mamae pada mencit model kanker payudara yang diberikan kombinasi tamoxifen dan *ekstrak etanol Eleutherine bulbosa* dibandingkan dengan pemberian monoterapi masing-masing agen.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi referensi dan sumber bacaan mengenai pemanfaatan *Eleutherine bulbosa* sebagai terapi alternatif penyembuhan kanker pada mencit.
2. Dapat dijadikan referensi yang mampu memberi manfaat ilmiah serta informasi dan menambah wawasan bagi pembaca serta acuan bagi peneliti selanjutnya serta memberikan dasar ilmiah untuk penelitian lebih lanjut mengenai potensi terapi herbal pada kanker berbasis pensinyalan apoptosis dan kadar protein p53 dan terapi adjuvan dengan ekstrak tumbuhan.
3. Sebagai sarana untuk menambah pengalaman dan pengetahuan bagi peneliti dalam memperluas wawasan khususnya dalam hal penelitian serta sarana mengaplikasikan ilmu dan pengalaman yang nyata dalam melaksanakan penelitian terkait pengaruh ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* (*Eleutherine bulbosa*) dan therapy tamoxifen dalam meregulasi kadar protein p53 pada Mencit (*Mus Musculus*) galur Balb/c pemodelan kanker payudara.
4. Bagi masyarakat umum, diharapkan dapat memberikan alternatif terapi herbal yang lebih alami dan terjangkau untuk pencegahan kanker payudara, terutama di daerah-daerah yang memiliki akses terbatas terhadap obat-obatan modern

1.4.2. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini di harapkan dapat dipergunakan sebagai perkembangan ilmu pengetahuan dalam pemanfaatan tentang efek protektif ekstrak *Eleutherine bulbosa* dalam proses karsinogenesis payudara dan peran apoptosis serta pensinyalan protein p53.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Payudara

2.1.1. Definisi Kanker Payudara

Kanker Payudara merupakan keganasan yang terjadi pada sel di daerah payudara yang dapat mengakibatkan kematian bagi para penderitanya. Kanker payudara adalah penyakit neoplastik yang ditandai dengan kondisi dimana sel-sel membelah secara tidak terkendali yang akhirnya membentuk massa dan berkembang menjadi tumor. Kondisi ini jika tidak tertangani maka dapat menyebar dan bermetastasis ke organ lainnya (Sun et al., 2017). Kanker payudara bermula dari sel kelenjar, saluran kelenjar, serta jaringan penunjang payudara. Kanker payudara biasanya terdeteksi atau disadari saat penderita berada pada stadium lanjut. Hampir semua kasus kanker payudara merupakan jenis karsinoma yang berasal dari sel-sel epitel yang melapisi duktus dan lobulus di payudara yang biasa dinamakan dengan DCIS (*Ductal Carsinoma In Situ*) dan LCIS (*Lobular carsinoma In Situ*) (Jahan et al., 2016).

2.1.2. Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Payudara

Faktor risiko pada kanker payudara di bagi menjadi dua kategori yaitu kategori faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi (Ummah, 2020).

2.1.2.1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain

a. Usia

Semakin bertambah usia seseorang maka kerentanan untuk terjangkit penyakit semakin meningkat, hal itu disebabkan karena kemampuan kerja organ tubuh beserta sistem imun mulai menurun.

b. Jenis Kelamin

Wanita memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita kanker payudara dibandingkan pria. Akan tetapi hal tersebut tidak menjadikan jaminan bahwa seorang pria tidak akan mengidap penyakit ini.

c. Genetik

Mutasi yang terjadi pada gen BRCA1, BRCA2, dan TP53 memiliki kontribusi yang sangat signifikan terhadap risiko kanker payudara terkait hereditas.

d. Riwayat Keluarga

Individu yang memiliki riwayat keluarga yang mengidap kanker payudara atau kanker ovarium sebelumnya memiliki rasio lebih tinggi. Meskipun memiliki kemungkinan yang lebih tinggi untuk mengidap penyakit ini tidak lantas menjadikan mereka pasti akan mengidap kanker (Muhtar.T.A, 2020).

2.1.2.2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain :

a. Paparan Hormon

Penggunaan terapi hormonal, terutama hormon estrogen mampu meningkatkan kemungkinan risiko menderita kanker payudara.

b. Gaya hidup dan kebiasaan

Life style yang tidak sehat seperti konsumsi alkohol, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan paparan terhadap zat-zat bersifat karsinogenik.

c. Paparan radiasi

Paparan radiasi dapat merusak DNA pada sel-sel dalam tubuh, termasuk sel jaringan payudara yang mampu menyebabkan mutasi genetik. Semakin sering seseorang terpapar radiasi maka semakin besar kemungkinan terjadi kerusakan DNA yang mampu menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali dan akhirnya terjadi mutasi sel membentuk kanker (Arulmohi et al., 2024).

2.1.3. Klasifikasi Kanker Payudara

Kanker payudara di klasifikasikan menjadi beberapa tipe berdasarkan asal tumor, karakteristik histopatologi, dan sub tipe molekuler. Pengklasifikasian ini sangat membantu dalam penegakan diagnosis dan pemberian terapi (Liambo et al., 2022). Klasifikasi tersebut antara lain :

2.1.3.1. Berdasarkan Histopatologi jenis jaringan atau sel yang terlibat antara lain :

a. *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS) dimana kanker ini terjadi pada daerah ductus payudara atau saluran susu yang merupakan kondisi prainvasif yang belum bermetastasis ke jaringan sekitar payudara.

b. *Invasive Lobular Carcinoma* (ILC) terjadi pada daerah lobus atau kelenjar susu yang ada pada payudara yang memiliki karakteristik pertumbuhan yang menyebar dan sulit terdeteksi dengan he

c. *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC) terjadi pada daerah ductus kemudian bermetastasis ke jaringan sekitarnya (Viale, 2012).

2.1.3.2. Berdasarkan Reseptor Hormon dan Protein

- a. Reseptor Estrogen (ER) dan Reseptor Progesteron (PR) kanker ini dapat di evaluasi sebagai jenis ER-Positif atau PR-Positif jika sel tumor memiliki reseptor hormon estrogen dan progesteron tersebut dalam jaringannya. Tumor ER/PR positif cenderung responsif terhadap terapi Hormon.
- b. *Human epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) jenis yang memiliki ekspresi protein pada HER2 yang berlebih yang dapat dirawat dengan menargetkan terapi pada HER2.
- c. *Triple-Negative Breast Cancer* (TNBC) jenis yang tidak mengekspresikan ER,PR dan HER2 yang memiliki prognosis sangat buruk dan sulit untuk diobati karena tidak adanya respon pada terapi hormon ataupun HER2 (Jahan et al., 2016).

2.1.3.3. Berdasarkan Subtipe Molekuler

- a. Luminal A merupakan jenis kanker dengan karakteristik memiliki reseptor ER/PR positif dan HER2 negatif. Memiliki tingkat proliferasi yang lebih tinggi dengan prognosis yang baik dan respon terhadap terapi hormon.
- b. Luminal B jenis yang memiliki ER positif dan HER2 positif, dengan prognosis sedikit lebih buruk dibanding luminal A dan memiliki proliferasi yang lebih tinggi.
- c. HER2-Enriched ditandai dengan ER dan PR yang negatif tetapi HER2 positif. Tipe kanker ini adalah agresif tetapi merespon terapi yang ditargetkan pada HER2.
- d. Basal-Like jenis yang mirip TNBC yang tidak memiliki reseptor ER, PR, dan HER2. Memiliki prognosis yang sangat buruk dan dijumpai pada wanita muda dan pasien dengan mutasi BRCA1 (Zubair et al., 2021).

2.1.3.4. Berdasarkan Stadium Klinis (TNM *Staging*)

- a. **T (Tumor)** menggambarkan penyebaran dan ukuran tumor.
- b. **N (Node)** menilai penyebaran sel kanker ke kelenjar getah bening terdekat.
- c. **M (Metastasis)** mengindikasikan apakah kanker telah menyebar ke organ yang lain.

Sistem TNM di gunakan dalam mengklasifikasikan kanker payudara dari stadium 0 hingga IV dan membantu dalam menentukan derajat keparahan serta terapi yang akan di berikan (Zubair et al., 2021).

2.1.4. Patofisiologi kanker Payudara

Kanker payudara berkembang melalui berbagai perubahan genetik dan epigenetik, pengaruh hormonal, modifikasi lingkungan sel tumor, serta kemampuan untuk dapat menghindari penegndalian seluler dari sistem imun. Semua proses ini berinteraksi secara kompleks, memungkinkan sel-sel kanker untuk tumbuh, berkembang, dan menyebar ke bagian tubuh lainnya (L. Wang, 2017). Patofisiologi ini menjadi dasar dalam pengembangan strategi terapi yang menargetkan jalur spesifik, seperti terapi hormon, terapi target HER2, penghambat angiogenesis, dan imunoterapi (Liambo et al., 2022).

Tahapan patofisiologi kanker payudara sebagai berikut :

- a. Perubahan genetik dan Epigenetik kanker payudara, mutasi genetik dimulai dari sel epitel payudara yang melibatkan gen pengendali siklus sel atau perbaikan DNA. Mutasi pada BRCA1 dan BRCA2 adalah yang paling sering terjadi. Kerusakan DNA yang terjadi meningkatkan transformasi seluler yang tidak terkendali sehingga sangat berpotensi untuk berkembang menjadi sel kanker. Jaringan onkogen lain seperti HER2, TP53 juga berkontribusi dalam patogenesis yang menyebabkan pertumbuhan sel kanker menjadi agresif. PI3K/AKT dan MAPK juga dapat mengalami kerusakan yang mendorong meningkatnya proliferasi sel.
- b. Peran hormon dalam karsinogenesis , Estrogen berperan penting dalam menyebabkan perkembangan kanker payudara.kadar estrogen yang tinggi baik eksogen maupun endogen menyebabkan terjadinya proliferasi seluler dan metabolit Estrogen. Peningkatan proliferasi seluler mampu menyebabkan terjadinya kesalahan genetik. Sedangkan metabolit Estrogen mampu menciptakan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang mendorong kerusakan DNA. Respon hormonal digunakan sebagai dasar dalam terapi kanker payudara.
- c. Sel Tumor memegang peranan dalam mendukung perkembangan tumor dan kemampuan bermetastasis. Elemen-elemen seperti fibroblas, sel imun, dan matriks ekstraseluler, bekerja sama untuk mendukung pertumbuhan sel kanker sehingga menyebabkan terjadinya inflamasi kronis yang mendorong proliferasi dan invasi sel kanker, serta terjadinya angiogenesis yang menginduksi pembentukan pembuluh darah baru melalui faktor seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), yang memberi tumor suplai oksigen dan nutrisi serta jalan untuk menyebar (Feng et al., 2018).
- d. Proses Invasif dan Metastasis ke organ lain melalui proses yang disebut degradasi matriks ekstra seluler yang menghasilkan enzim proteolitik seperti metalloproteinase, sel kanker dapat menghancurkan matriks ekstraseluler dan membran basal, yang memungkinkan mereka menembus jaringan di sekitarnya. Kemudian

ada pula yang dinamakan Transisi Epitel-Mesenkimal (EMT) yaitu mengubah sel epitel menjadi lebih bersifat mesenkimal, meningkatkan kemampuan migrasi dan invasi sel kanker. EMT juga membuat sel lebih resisten terhadap apoptosis, sehingga mendukung penyebaran ke jaringan jauh.

- e. Peran sel punca Kanker (*Cancer Stem Cells, CSC*), populasi sel kanker payudara dikenal memiliki subpopulasi sel mirip sel punca yang disebut cancer stem cells (CSCs). CSC ini berperan penting dalam pertumbuhan, kekambuhan, dan resistensi terhadap terapi. CSC memiliki kemampuan untuk memperbarui diri dan berdiferensiasi, yang menjadikannya sangat resisten terhadap kemoterapi dan radiasi, serta berkontribusi terhadap kekambuhan pasca-terapi.
- f. Penghindaran sistem Imun Sel kanker payudara, mekanisme untuk menghindari pengawasan sistem imun, yang memungkinkan mereka bertahan dan berkembang biak dalam tubuh yaitu dengan menurunkan ekspresi molekul antigen yang dikenali oleh sistem imun, sehingga mempersulit pengenalan oleh sel imun. Sel kanker sering melepaskan molekul yang menghambat aktivitas sel imun, seperti TGF- β , yang menekan respons imun anti tumor. *Tregs* dan *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC) dalam sel tumor dapat menekan respons imun, mendukung perkembangan sel kanker.
- g. Peran epigenetik perubahan epigenetik, termasuk metilasi DNA dan modifikasi histon, memengaruhi ekspresi gen penting yang mengatur siklus sel dan apoptosis. Faktor epigenetik ini, meskipun tidak mengubah urutan DNA memungkinkan sel kanker menonaktifkan fungsi penghambat tumor dan mempercepat pertumbuhan tumor. Perubahan epigenetik dapat disebabkan paparan faktor lingkungan, seperti polusi atau diet, yang dapat meningkatkan risiko kanker (Feng et al., 2018).

2.1.5. Diagnostik Kanker Payudara

Beragam metode diagnostik berbasis pencitraan dan bioteknologi molekuler telah dikembangkan untuk menyaring kanker payudara dengan cepat dan tepat. Evaluasi metode ini sangat penting untuk menyediakan informasi yang mendukung diagnosis klinis. berbagai teknik pencitraan dan biomarker biokimia yang efektif dalam mendeteksi dan memantau pasien kanker payudara, yang memfasilitasi proses diagnosis dan terapi melalui pengukuran biomarker tertentu (He et al., 2020). Peran biomarker pencitraan dalam membangun sistem pendukung keputusan klinis, yang bermanfaat dalam perawatan payudara dan penelitian terkait kanker payudara (Barba et al., 2021). Berikut Langkah diagnostik pada kanker payudara :

- a. Pemeriksaan Klinis dan Pencitraan: Mamografi, ultrasonografi, dan MRI sebagai metode deteksi awal dan diagnostik kanker payudara.
- b. Biopsi dan Analisis Histopatologi: Pentingnya biopsi untuk menilai jenis histopatologi dan subtipe kanker.
- c. Tes Molekuler dan Biomarker: Penggunaan biomarker untuk mengevaluasi ekspresi reseptor ER, PR, HER2, dan tes genetik untuk BRCA1/2 (He et al., 2020).

2.1.6. Terapi kanker Payudara

Pendekatan terapi kanker payudara mencakup beberapa strategi utama yang disesuaikan berdasarkan jenis kanker, stadiumnya, dan karakteristik biologis spesifiknya, seperti status reseptor hormon dan ekspresi HER2. Berikut adalah pendekatan terapi utama untuk kanker payudara (Harbeck et al., 2019) :

2.1.6.1. Pembedahan

- a. Lumpektomi yaitu pengangkatan tumor bersama jaringan kecil di sekitarnya. Lumpektomi biasanya digunakan pada kasus kanker payudara stadium awal, dengan tujuan untuk mempertahankan sebanyak mungkin jaringan payudara normal.
- b. Mastektomi merupakan tindakan pengangkatan seluruh jaringan payudara. Jenis ini dilakukan jika tumor lebih besar atau jika ada indikasi untuk pengangkatan payudara secara menyeluruh.
- c. Diseksi kelenjar getah bening dilakukan jika kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening terdekat guna mencegah penyebaran lebih lanjut (Ummah, 2020).

2.1.6.2. Radioterapi

Radioterapi menggunakan sinar berenergi tinggi untuk menghancurkan sel kanker yang mungkin tersisa di area payudara atau kelenjar getah bening setelah operasi. Prosedur ini dilakukan setelah lumpektomi sebagai terapi tambahan untuk mengurangi risiko kekambuhan lokal. Terapi ini juga dapat digunakan sebelum operasi pada kasus kanker stadium lanjut, untuk mengecilkan tumor dan mempermudah pembedahan (Łukasiewicz et al., 2021).

2.1.6.3. Kemoterapi

- a. Kemoterapi Neoadjuvan dilakukan sebelum operasi untuk mengecilkan tumor besar atau invasif, membuatnya lebih mudah diangkat secara bedah.
- b. Kemoterapi Adjuvan dilakukan setelah operasi untuk membunuh sel kanker yang mungkin tersisa, mengurangi risiko kekambuhan. Agen kemoterapi yang

umum digunakan mencakup antrasiklin, taksan, dan siklofosamid, yang bekerja dengan menghambat pembelahan sel kanker dan membunuhnya (Yue et al., 2018).

2.1.6.4. Terapi Hormon digunakan untuk kanker payudara yang positif untuk reseptor hormon estrogen (ER+) atau progesteron (PR+). Berikut jenis terapi hormon yang di gunakan :

- a. Tamoxifen yaitu dengan menghambat reseptor estrogen pada sel kanker, mencegah estrogen dari merangsang pertumbuhan sel kanker.
- b. Inhibitor Aromatase seperti letrozol, anastrozol, dan exemestane, menurunkan kadar estrogen pada wanita pasca-menopause, memperlambat atau menghentikan pertumbuhan kanker yang bergantung pada estrogen.
- c. Ovarian Suppression sebagai penghambatan fungsi ovarium (baik melalui obat-obatan atau pembedahan) untuk mengurangi produksi estrogen pada wanita premenopause (L. Wang, 2017).

2.1.6.5. Terapi Target

- a. *HER2-Targeted Therapy* pada kanker payudara dengan overekspresi HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), terapi yang menargetkan HER2 seperti trastuzumab, pertuzumab, dan lapatinib digunakan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker.
- b. Inhibitor CDK4/6 seperti palbociclib, ribociclib, dan abemaciclib, digunakan pada kanker payudara ER+ yang telah menyebar, bekerja dengan menghambat protein yang mengatur siklus sel kanker, sehingga memperlambat pertumbuhan dan pembelahan sel.
- c. *PARP Inhibitors* digunakan pada pasien dengan mutasi BRCA, *PARP inhibitors* seperti olaparib menghambat enzim perbaikan DNA pada sel kanker, yang menyebabkan kematian sel kanker akibat ketidakmampuan memperbaiki DNA (Vieira & Schmitt, 2018).

2.1.6.6. Imunoterapi

Imunoterapi bertujuan untuk mengaktifkan sistem imun tubuh untuk mengenali dan menyerang sel kanker. Ini lebih sering digunakan pada kanker payudara *tipe triple-negative breast cancer* (TNBC). Dengan cara *checkpoint inhibitors* seperti pembrolizumab, bekerja dengan memblokir protein yang mencegah sel imun menyerang sel kanker, sehingga meningkatkan kemampuan tubuh untuk melawan kanker (Muhtar.T.A, 2020).

2.1.6.7. Terapi Berbasis Epigenetik (Terapi Masa Depan)

Pendekatan ini bertujuan untuk mengatasi perubahan epigenetik yang terjadi pada kanker payudara, seperti metilasi DNA dan modifikasi histon, dengan obat-obatan yang dapat mengubah ekspresi gen pada sel kanker. Terapi ini masih dalam penelitian, tetapi memiliki potensi untuk mengatasi resistensi terhadap terapi lain dan mencegah kekambuhan (Barba et al., 2021) .

2.2. DMBA (*Dimetilbenz(a)antreasena*)

Dimetilbenz(a)antrasena (DMBA) adalah senyawa hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) yang dikenal sebagai karsinogen kuat. DMBA sering digunakan dalam penelitian biomedis, khususnya untuk memodelkan kanker pada hewan laboratorium, termasuk kanker payudara, kulit, dan hati (Lyon, 2010).

2.2.1. Struktur dan Sifat Kimia DMBA

DMBA memiliki rumus molekul **C₂₀H₁₆** dan merupakan senyawa dengan struktur dasar berupa inti antrasena yang mengandung dua gugus metil pada posisi tertentu. Kelompok senyawa hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH). DMBA berbentuk padat kristal yang tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik seperti etanol, kloroform, dan dimetil sulfoksida (DMSO). DMBA bersifat lipofilik dan mudah terakumulasi dalam jaringan yang kaya lemak.

2.2.2. Mekanisme Karsinogenesis DMBA

DMBA dikenal sebagai *pro-karsinogen*, yang berarti senyawa ini memerlukan aktivasi metabolik untuk menjadi karsinogen aktif. DMBA diaktifkan oleh enzim CYP450 (Cytochrome P450), terutama isoform CYP1A1 dan CYP1B1, dalam hati atau jaringan target. Proses ini menghasilkan metabolit epoksida reaktif seperti 7,12-dimetilbenz(a)antrasena-3,4-diol-1,2-epoksida, yang merupakan bentuk aktif karsinogen.

2.2.3. Penggunaan DMBA dalam Penelitian

DMBA sering digunakan untuk induksi kanker pada model hewan, khususnya mencit dan tikus, karena kemampuannya menghasilkan model tumor yang mirip dengan kanker pada manusia. DMBA digunakan untuk menginduksi kanker payudara pada tikus atau mencit melalui pemberian oral atau injeksi intraperitoneal. DMBA memicu tumor yang menyerupai kanker payudara manusia secara histopatologi.

2.2.4. Efek Toksikologis DMBA

DMBA memiliki efek toksik yang signifikan, baik secara langsung maupun melalui metabolitnya:

- a. **Karsinogenik:** DMBA menyebabkan mutasi genetik dan epigenetik yang memicu transformasi sel normal menjadi sel kanker.
- b. **Genotoksik:** Membentuk aduk DNA yang merusak integritas genom.
- c. **Sitotoksik:** DMBA dapat menyebabkan apoptosis atau nekrosis pada konsentrasi tinggi.

2.2.5. Keselamatan dan Penanganan DMBA

DMBA adalah bahan kimia berbahaya yang memerlukan kehati-hatian dalam penanganannya:

- a. **Karsinogen Kelas 1 (IARC):** Dikategorikan sebagai karsinogen manusia potensial.
- b. **Penggunaan Laboratorium:** Hanya boleh digunakan oleh peneliti yang terlatih dengan langkah pencegahan ketat, termasuk penggunaan alat pelindung diri (APD) (Plante, 2021)(Rosdianto et al., 2022).

2.3. Apoptosis

2.3.1. Pengertian Apoptosis

Kematian sel dapat terjadi akibat adanya trauma atau melalui proses terprogram seperti apoptosis. Kematian sel akibat trauma disebabkan oleh trauma mekanik dan Kimia/toksik (Asiva Noor Rachmayani, 2023). Pada trauma mekanik sering kali menyebabkan kerusakan fisik secara langsung pada sel dan struktur sel sehingga terjadilah kematian sel tidak terkontrol. Pada kematian sel secara kimia atau toksik terjadi akibat paparan zat kimia beracun atau bahan berbahaya yang menyebabkan kerusakan sel secara cepat. Zat ini merusak komponen sel dan memicu kematian sel tanpa proses yang terstruktur (Neophytou et al., 2021). Kematian sel secara apoptosis merupakan kematian sel terprogram yang secara fisiologis terjadi dalam organisme multiseluler. Proses apoptosis bertujuan untuk mengeliminasi sel dari populasi tanpa melibatkan sistem imun, terjadinya apoptosis merupakan mekanisme untuk menjaga homeostatis yang diperlukan untuk perkembangan organ tertentu selama embriogenesis, aktivitas sistem imun, morfogenesis dan pembuangan sel-sel abnormal (Shirjang et al., 2019). Kematian sel secara apoptosis dibagi menjadi dua jalur pensinyalan yaitu jalur internal atau intrinsik dan jalur eksternal atau ekstrinsik (Sultan et al., 2018).

2.3.2. Proses Apoptosis

Apoptosis merupakan proses kematian sel yang terprogram secara fisiologis dan berlangsung terkendali. Proses ini tidak memicu terjadinya peradangan (*non-Inflamasi*) karena bertujuan untuk

mengeliminasi sel-sel yang tidak lagi di perlukan tanpa merusak jaringan sekitar (Jan Rehmat, 2019) . Berikut tahapan proses apoptosis :

- a. Proses Fisiologis dan Terkontrol adalah bagian dari mekanisme alami tubuh untuk mempertahankan keseimbangan (homeostasis) seluler. Proses ini dikendalikan dengan ketat dan melibatkan sinyal-sinyal yang mengatur kapan sel harus dihancurkan.
- b. *Non-Inflamasi* karena apoptosis tidak menyebabkan peradangan, proses ini tidak memicu respons imun, berbeda dengan kematian sel akibat trauma (nekrosis) yang sering kali memicu reaksi inflamasi.
- c. Eliminasi Sel yang tidak diperlukan secara aktif sel-sel yang tidak diinginkan atau rusak dihilangkan melalui proses yang membutuhkan energi dari sel, menjadikan apoptosis sebagai mekanisme aktif dan tidak terjadi secara kebetulan.
- d. Sel Mengecil dan Menyusut dimana sel yang mengalami apoptosis akan menyusut atau menyusut, yang menyebabkan perubahan bentuk dan volume sel.
- e. Kontak Antar Sel Menghilang, sel apoptotik akan terlepas dari sel-sel lain, kehilangan kontak antar sel yang biasanya ada.
- f. Fragmentasi Inti Sel, inti sel mengalami pemecahan menjadi fragmen-fragmen kecil, yang dikenal sebagai badan apoptotik, dan setiap fragmen akan dikelilingi oleh membran.
- g. Fagositosis oleh Makrofag dan Sel Tetangga, fragmen-fragmen sel hasil apoptosis akan dimakan atau difagositosis oleh makrofag atau sel-sel di sekitarnya. Hal ini memastikan sisa-sisa sel apoptotik dibersihkan tanpa meninggalkan residu yang dapat memicu peradangan.
- h. Proses yang Cepat, apoptosis terjadi dengan sangat cepat, biasanya dalam beberapa jam, sehingga tidak menimbulkan kerusakan atau respons negatif dari jaringan di sekitar (Shirjang et al., 2019).

2.3.3. Karakteristik Morfologis Apoptosis

Apoptosis dapat diidentifikasi melalui perubahan morfologis spesifik pada sel seperti (Saraste & Pulkki, 2000) :

- a. Pengecilan Sel (*Cell Shrinkage*) : Sitoplasma menjadi lebih padat, dan ukuran sel mengecil struktur internal mengalami kondensasi sehingga menyebabkan kehilangan bentuk asalnya dan menjadi lebih bulat. Volume sel berkurang tetapi membran plasma utuh dan tidak pecah menandakan adanya apoptosis atau kematian sel secara terprogram berlangsung tanpa disertai kerusakan jaringan disekitar.

- b. Kondensasi kromatin (*Chromatin Condensation*) : Tanda yang paling khas dari apoptosis di mana kromatin yang merupakan material dari genetik menjadi lebih padat dan terkumpul sepanjang membran inti sel (perinuklear) yang menyebabkan inti sel menjadi lebih gelap dan padat jika diamati dengan mikroskop cahaya atau elektron. Kromatin berperan dalam mempersiapkan DNA untuk fragmentasi.
- c. Fragmentasi DNA (*DNA Fragmentation*) Enzim nuklease, terutama *caspase-activated DNase* (CAD) berperan proses pemotongan DNA menjadi bagian-bagian kecil yang diatur dalam pola spesifik berukuran 180-200 pasangan basa yang divisualisasikan dalam bentuk DNA Ladder pada elektroforesis gel dalam badan apoptotik (*Apoptotic bodies*).
- d. Pembentukan Badan Apoptosis (*Apoptotic Bodies*) sel akan terpecah menjadi vesikel-vesikel kecil yang terbungkus membran yang mengandung potongan sitoplasma, fragmen inti sel, organel sel, dan potongan DNA yang terfragmentasi. Membran plasma mengelilingi badan apoptosis tetap utuh dan tidak bocor, sehingga dapat menghindari pencemaran organ sekitarnya dan mencegah inflamasi. Pembentukan badan apoptosis merupakan mekanisme tubuh untuk mengontrol penyebaran isi sel mati, dan menjaga lingkungan seluler tetap sehat.
- e. Fagositosis Tanpa Inflamasi merupakan proses penyelesaian apoptosis tanpa inflamasi. Badan apoptosis yang terbentuk akan dikenali dan ditelan oleh sel-sel fagosit. Fosfatidilserin yang terletak dalam membran plasma akan bermigrasi ke luar membran saat apoptosis, yang memberikan sinyal bagi makrofag untuk melakukan fagositosis tanpa memicu reaksi peradangan (Bottone et al., 2013).

2.3.4. Jalur Apoptosis

Apoptosis dapat terjadi melalui dua jalur atau pensinyalan, yaitu jalur intrinsik (Mitokondria) dan jalur ekstrinsik (jalur reseptor kematian) :

a. Jalur Intrinsik (Mitokondria)

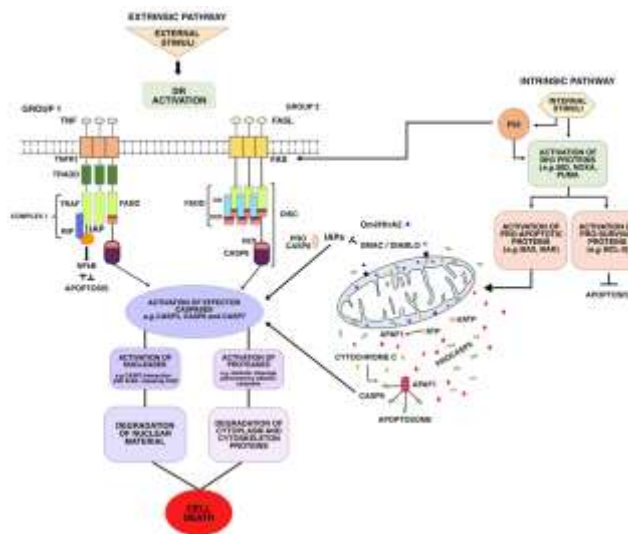
Jalur yang dipicu oleh adanya stres seluler atau kerusakan DNA, yang menyebabkan pelepasan molekul pro-apoptotik dari mitokondria. Proses ini diatur oleh keluarga protein Bcl-2, yang terdiri dari protein pro-apoptotik (seperti Bax dan Bak) dan anti-apoptotik seperti (Bcl-2 dan Bcl-xL). Saat pensinyalan apoptosis diaktifkan, protein pro-apoptotik Bax dan Bak akan merusak membran luar mitokondria, menyebabkan pelepasan sitokrom c ke dalam sitoplasma. Sitokrom c kemudian membentuk kompleks

dengan protein Apaf-1 dan pro kaspase-9 untuk membentuk apoptosom, yang mengaktifkan kaspase-9 yang selanjutnya mengaktifkan kaspase eksekutor (seperti kaspase-3) yang dapat memicu proteolisis dan fragmentasi sel.

b. Jalur Ekstrinsik (Reseptor Kematian)

Jalur ekstrinsik dimulai dengan peningkatan ligan pada reseptor kematian di membran sel, seperti FasL yang mengikat Fas receptor atau TNF- α yang mengikat TNF receptor. Aktivasi ini akan memicu pembentukan kompleks DISC (*Death-Inducing Signaling Complex*), yang melibatkan FADD (*Fas-associated protein with death domain*) dan pro-kaspase-8 aktivasi. Aktivasi kaspase-8 kemudian dapat mengarah pada dua kemungkinan jalur :

- 1) Langsung mengaktifkan kaspase eksekutor (Kaspase-3) untuk memulai proses apoptosis.
- 2) Mengaktifkan jalur intrinsik melalui protein Bid atau disebut tBid untuk membuka mitokondria, memicu pelepasan sitokrom c, dan mengaktifkan kaspase-9.



Gambar. 2.1 Jalur Pensinyalan Apoptosis

Source : (Cavalcante et al., 2019) <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/17/4133>

2.2.5. Peran Protein Kaspase dalam Apoptosis

Kaspase merupakan kelompok protease yang sangat penting dalam mekanisme apoptosis. Memiliki fungsi sebagai pemotong protein target yang memicu perubahan morfologis dan biokimia

dalam sel dan menjalani apoptosis. Kaspase diklasifikasikan kedalam dua kelompok utama (Tong et al., 2022) :

- a. Kaspase inisiator : Kaspase-8 (jalur ekstrinsik) dan kaspase-9 (jalur intrinsik), yang memulai proses apoptosis dengan mengaktifkan kaspase eksekutor.
- b. Kaspase Eksekutor : Kaspase-3, kaspase-6, dan kaspase-7, yang bertanggung jawab atas proteolisis protein seluler, yang menyebabkan fragmentasi DNA dan perubahan morfologi khas apoptosis.

Kaspase merupakan penggerak utama jalur apoptosis yang memastikan bahwa proses penghancuran sel berjalan dengan lancar dan terarah (Neophytou et al., 2021).

2.2.6. Regulasi Apoptosis oleh Protein p53

Protein p53 dikenal sebagai penjaga genom memainkan peran dalam menginduksi apoptosis pada sel yang mengalami kerusakan DNA atau stres. P53 bekerja dengan mengaktivasi ekspresi gen pro-apoptotik seperti Bax dan PUMA serta menghambat ekspresi gen anti-apoptotik seperti Bcl-2. Dalam konteks sel kanker, mutasi p53 sering mengakibatkan hilangnya kontrol terhadap apoptosis, memungkinkan sel-sel yang rusak bertahan hidup dan berkembang biak. Terapi kanker menargetkan jalur p53 yang normal dalam memicu apoptosis pada sel kanker (H. Wang et al., 2023).

2.2.7. Signifikansi Apoptosis dalam Kanker

Kanker sering kali ditandai dengan hilangnya kemampuan sel untuk menjalani apoptosis, sehingga sel yang rusak atau tidak normal dapat terus menjalani apoptosis, sehingga sel yang rusak atau tidak normal dapat terus bertahan dan berkembang. Beberapa faktor penyebab kanker, seperti mutasi pada gen penekan tumor seperti p53 atau over ekspresi protein anti-apoptotik seperti Bcl-2 dapat menghambat jalur apoptosis. Sehingga terapi kanker jalur modern sering kali difokuskan pada peningkatan atau pemulihan jalur apoptosis di sel kanker untuk menghentikan pertumbuhannya. Penginduksi apoptosis seperti kemoterapi dan radio terapi bekerja dengan merusak DNA sel kanker sehingga memicu jalur intrinsik apoptosis (Cavalcante et al., 2019).

Selain dari apoptosis dikenal cara kematian yang lain yaitu nekrosis yang dapat terjadi oleh karena kegagalan sintesa ATP oleh mitokondris. Nekrosis merupakan kematian sel yang terjadi secara patologis, dengan penyebab utama gangguan produksi ATP. Pada kerusakan jaringan kisalnya akibat radikal bebas, bahan toksik, atau bahan infeksius, kedua proses ini berjalan bersama dengan

proporsi yang berbeda dan saling berkaitan (Asiva Noor Rachmayani, 2023).

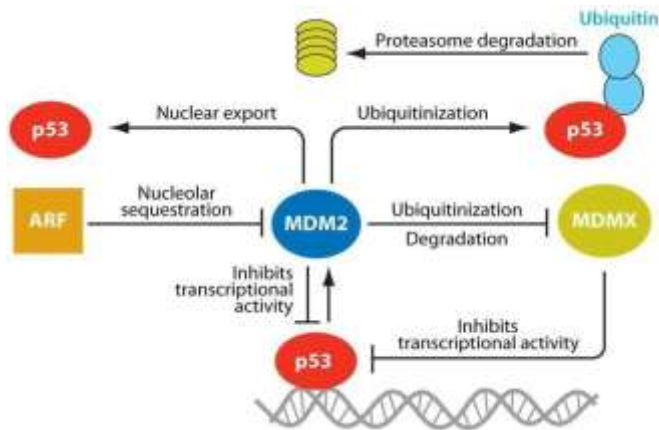
Tabel 2.1: Perubahan Sel akibat Apoptosis dan Nekrosis

	Apoptosis	Nekrosis
Peran sel	Aktif	Pasif
Distribusi	Tersebar	Terkonsentrasi pada satu daerah atau menyebar dari satu titik (contiguous)
Morfologi	Volume sel menyusut	Volume sel meningkat
Membran sel	Dipertahankan	Rusak
Induksi	Perlahan (jam)	Cepat (detik-menit)
Pembersihan sel mati	Cepat	Lambat
Inflamasi	Tidak Ada	Ada

2.2.8. Aktivasi p53

Protein p53 merupakan faktor transkripsi yang dikenal sebagai penjaga genom karena perannya dalam menjaga stabilitas genetik seluler. Protein ini terlibat dalam respon sel terhadap stres genotoksik dan memiliki fungsi utama dalam mengatur apoptosis, siklus sel, perbaikan DNA, dan senesens (Lim et al., 2023).

Normalnya, kadar protein p53 dalam sel adalah rendah, aktivasi p53 dalam satu sel diregulasi pada level degradasi protein, tidak pada level ekspresi gen p53. Protein MDM2, suatu ligase ubiquitin merupakan regulator utamanya. Ligase ubiquitin adalah enzim yang melekatkan suatu pada peptida kecil disebut ubiquitin ke protein, memberi tanda untuk proteolisis (degradasi protein enzimatis melibatkan pembelahan ikatan peptida) dalam proteasome. MDM2 memodifikasi domain c-terminal p53, dan dengan demikian menargetkannya untuk degradasi oleh proteasome dalam sitoplasma. Sebagai tambahan, MDM2 memodifikasi aktivasi p53 karena terikat dengan dan menghambat domain teraktivasi p53 pada N-terminus dan transport protein ke sitoplasma, jauh dari DNA nuklear. Oleh karena itu aktivitas p53 sebagai suatu faktor transkrip tidak bisa di jangkau. Ikatan MDM2 ke p53 adalah bagian dari suatu *autoregulatory feedback loop* karena gen MDM2 adalah target transkripsional p53. Oleh karena itu p53 menstimulasi produksi regulator negatifnya MDM2 yang menyebabkan degradasi p53. Jumlah p53 yang sedikit akan menurunkan jumlah protein MDM2 dan hal ini menyebabkan peningkatan aktivitas p53 yang akan melengkapi *loop* (Marvalim et al., 2023).



Gambar. 2.2. Regulasi p53 oleh MDM2

Source: <https://www.chemdiv.com/wpcontent/uploads/2014/11/1-4.jpg>

2.2.9. Struktur dan Aktivasi p53

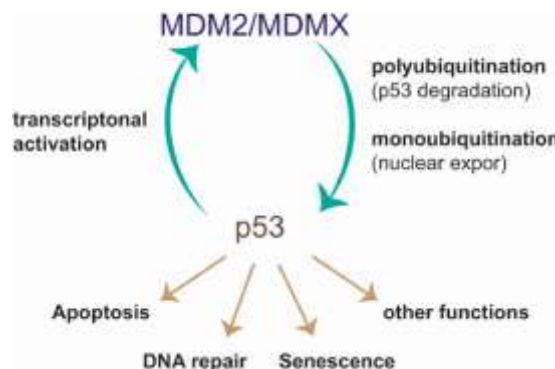
- p53 dikodekan oleh gen TP53 pada kromosom 17 manusia. Dalam kondisi normal, p53 berada pada tingkat rendah karena terus mengalami degradasi yang dimediasi oleh MDM2, merupakan protein yang berfungsi sebagai ubiquitin ligase yang mengarahkan p53 untuk degradasi proteasomal (Ahmed et al., 2023).
- Saat mengalami stres, seperti kerusakan DNA, hipoksia, atau sinyal-sinyal onkogenik, p53 diaktifkan melalui modifikasi pasca-translasi seperti fosforilasi dan asetilasi. Modifikasi ini mencegah interaksi dengan MDM2 dan meningkatkan stabilitas serta aktivitas transkripsi p53 (Lim et al., 2023).

2.2.10. Peran p53 dalam Siklus Sel

- P53 menghentikan siklus sel melalui pengaktifan transkrip gen p21, sebuah inhibitor CDK (*cyclin-dependent kinase*), yang berperan dalam menghambat transisi dari fase G1 ke fase S dalam siklus sel. Mekanisme ini memberikan waktu bagi sel untuk memperbaiki DNA yang rusak sebelum melanjutkan replikasi DNA (Shirjang et al., 2019).
- Kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki, p53 mengarahkan sel untuk masuk ke apoptosis sebagai cara untuk mencegah pembelahan sel yang membawa mutasi berbahaya dan menyebabkan kanker (Ahmed et al., 2023).

2.2.11. Peran p53 dalam Perbaikan DNA dan Senescence

- a. Selain menginduksi apoptosis, p53 juga mengatur gen-gen yang terlibat dalam perbaikan DNA, seperti GADD45. Dalam kondisi stres yang tidak terlalu parah, p53 memicu perbaikan DNA agar sel tetap bertahan (Yunani, 2018).
- b. Kondisi kerusakan DNA kronis atau tidak dapat diperbaiki, p53 dapat menginduksi senescens sel, yaitu kondisi dimana sel berhenti membelah namun tetap aktif secara metabolik. Senescens berfungsi sebagai penghalang bagi perkembangan kanker dengan membatasi kemampuan proliferasi sel yang beresiko (Lim et al., 2023).



Gambar. 2.3 Aktivasi dan Efek p53

Source: https://www.researchgate.net/figure/p53-MDM2-negative-feedback-loop-In-response-to-its-activation-the-tumour-suppressor-p53_fig2_265859378

Gambar diatas mmenggambarkan mekanisme di mana MDM2/MDMX mengontrol aktivitas p53 melalui ubiquitinasi, serta berbagai peran p53 dalam menjaga kestabilan seluler, terutama dalam menghadapi kerusakan DNA atau sinyal stres lainnya

2.3. TAMOXIFEN

Tamoxifen adalah kelompok *selective estrogen receptor modulators* (SERMs) yang digunakan secara luas dalam pengobatan dan pencegahan kanker payudara. terutama kanker payudara yang positif reseptor estrogen (ER+). Mekanisme tamoxifen melibatkan penghambatan reseptor estrogen pada sel-sel payudara yang menghalangi estrogen dalam memicu proliferasi sel pada tumor ER+. Efek penghambatan hormon ini menjadikan tamoxifen sebagai dasar dalam pengobatan kanker payudara, dengan dampak signifikan pada peningkatan kelangsungan hidup jangka panjang (Guerrieri-Gonzaga et al., 2024). Tamoxifen juga mampu menginduksi

apoptosis melalui peningkatan stres oksidatif atau penghambatan siklus sel.

a. Mekanisme Kerja

1. Penghambat Reseptor Estrogen pada Sel Kanker Payudara. Tamoxifen berikatan langsung dengan reseptor estrogen pada sel kanker payudara. Tamoxifen menempati tempat ikatan reseptor estrogen pada sel yang mampu menghalangi estrogen alami untuk berikatan dan mengurangi transkripsi gen yang terlibat dalam proliferasi sel. Tamoxifen bekerja sebagai agen anti-proliferatif pada jaringan payudara.
2. Tamoxifen memiliki efek sitostatik yang berarti ia mampu menghambat pertumbuhan sel kanker namun tidak membunuh secara langsung, menjadikan tamoxifen sebagai pengobatan jangka panjang karena meminimalkan risiko kerusakan sel normal disekitar jaringan kanker dan tetap mempertahankan kontrol terhadap pertumbuhan kanker payudara sehingga risiko kambuh kembali berkurang secara signifikan (Guerrieri-Gonzaga et al., 2024)

b. Penggunaan Klinis dan Efektifitas

Tamoxifen secara luas digunakan sebagai pengobatan adjuvan pada kanker payudara invasif maupun non-invasif dan telah terbukti efektif dalam mencegah kekambuhan. Selain itu, tamoxifen sering diberikan pada wanita berisiko tinggi untuk pencegahan primer kanker payudara. Efektivitasnya didukung oleh penelitian yang menunjukkan penurunan angka kekambuhan serta peningkatan kelangsungan hidup pada pasien kanker payudara (Hammarström et al., 2023b).

c. Dosis dan Sediaan Tamoxifen

Pada kanker payudara stadium awal, dosis standar tamoxifen adalah 20 mg per hari, diberikan secara oral. Pada pasien dengan kanker payudara metastatik, dosisnya bisa ditingkatkan menjadi 40 mg per hari, tergantung pada respons dan toleransi pasien. Untuk pencegahan kanker payudara pada wanita berisiko tinggi, dosis 20 mg per hari umumnya digunakan selama 5 tahun. Tamoxifen tersedia dalam bentuk tablet dengan dosis 10 mg dan 20 mg, yang dikonsumsi secara oral.

d. Efek Samping

Tamoxifen dapat menimbulkan beberapa efek samping antara lain :

1. *Hot Flashes* (gejala panas tubuh)
2. Peningkatan risiko kanker endometrium pada wanita pascamenopause.
3. Gangguan pembekuan darah, yang dapat meningkatkan risiko trombotik.
4. Perubahan pada siklus menstruasi atau amenore
5. Peningkatan risiko stroke atau penyakit jantung

6. Mual dan muntah pada beberapa pasien.

2.4. *Eleutherine bulbosa* (Bawang Dayak)

Eleutherine bulbosa merupakan tanaman perdu. Tumbuhan ini dapat ditanam dengan mudah, dalam waktu 6 (enam) bulan umbinya sudah dapat dimanfaatkan, *Eleutherine bulbosa* mengandung senyawa alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik dan steroid (Subramaniam et al., 2012).

Penyebaran tumbuhan *Eleutherine bulbosa* banyak ditemukan, mulai dari Semenanjung Malaysia hingga Filipina, Sumatera (bawang kapal), Kalimantan (bawang hantu, bawang makkah), Jawa (brambang sabrang, bawang siyem, luluwansapi, teki sabrang, bebawangan beureum), Sulawesi, Nusa Tenggara. Secara ekologis, tumbuhan *Eleutherine bulbosa* tumbuh di daerah pegunungan pada ketinggian 600 - 2000 m di atas permukaan laut.

Sekilas taksonomi dari tumbuhan (*Eleutherine bulbosa* (L), Merr) dapat dijelaskan sebagai berikut : Menurut Heyne (1987), tanaman bawang tiwai dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Domain	: Eukaryota
Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: Viridaeplantae
Phylum	: Tracheophyta
Sub phylum	: Spermatophytina
Kelas	: Liliopsida
Subkelas	: Liliidae
Superorder	: Lilianae
Order	: Iridales
Famili	: Iridaceae
Genus	: <i>Eleutherine</i> s
Spesies	: <i>Eleutherine bulbosa</i> L. Merr

Tumbuhan *Eleutherine bulbosa* tingginya hanya mencapai 30-50 cm. Batangnya tumbuh tegak atau merunduk, basah dan berumbi. Tumbuhan ini menyukai tempat terbuka dan tanah kaya akan humus dan cukup lembab. Untuk menanamnya dengan umbi.

Untuk mengenal tumbuhan *Eleutherine bulbosa* secara morfologi dijelaskan sebagai berikut :

a. Umbi

Umbi pada tumbuhan *Eleutherine bulbosa* umumnya berbentuk lonjong, bulat telur, merah seperti bawang merah, tidak berbau sama sekali. Umbinya hampir selalu berduri. Umbi dapat dikonsumsi setelah usia 6 (enam) bulan, dengan tinggi 20 – 40 cm, lebar 1,5 – 3 cm.

b. Daun

Daun *Eleutherine bulbosa* berbentuk pita dengan panjang 15 – 20 cm, lebar 3 – 5 cm (menyerupai daun palem). Berwarna hijau muda berurat

daun sejajar.

c. Bunga

Bunga tunggal, warna putih, bunga berkelopak 6, warna putih. Bunga mekar pada sore hari dan hanya beberapa jam, biasanya mekar jam 17:00 wib dan kuncup jam 21:00 wib (Erawati et al., 2018)



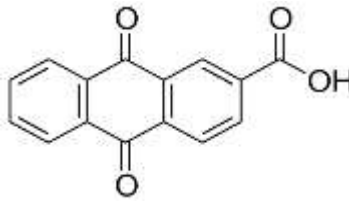
Gambar. 2.4 *Eleutherine bulbosa* (Bawang Dayak)

Source: Dokumentasi Pribadi

Penelitian yang dilakukan oleh Zakariya & Mesfioui, (2020) terkait kandungan fitokimia yang ada pada *Eleutherine bulbosa* meliputi senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, glikosida, dan senyawa fenolik. Senyawa ini berasal dari tiga kelompok besar yaitu antarkuinon, naftokuinon, Flavonoid. Beberapa percobaan telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya untuk memvalidasi penggunaan farmakologis ekstrak *Eleutherine bulbosa* sebagai antihipertensi, anitiabetik, antiinflamasi, antikanker dan antivirus (Zakariya & Mesfioui, 2020). Kandungan bahan kimia umbi *Eleutherine bulbosa* :

d. Antarkuinon

Secara struktural mirip dengan senyawa kuinon lainnya, memiliki aktivitas antimikroba dan antikanker. Senyawa ini mampu menghambat pertumbuhan mikroorganisme serta sel kanker. Antarkuinon bekerja dengan menghasilkan radikal bebas yang dapat menyebabkan stres oksidatif pada sel-sel target, yang mengarah pada kematian sel atau apoptosis.

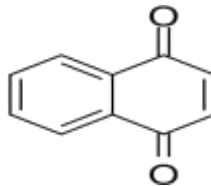


Gambar. 2.5. Struktur Kimia Antarkuinon

Source: https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/structure1/041/mfcd00001231.eps/_jcr_content/renditions/mfcd00001231-large.png

e. Naftoquinon

Naftokuinon sering digunakan sebagai agen antibakteri dan antijamur karena efektif dalam membunuh atau menghambat mikroorganisme patogen. Banyak ditemukan dalam tumbuhan obat, seperti senyawa lawsone dalam henna, yang berfungsi sebagai antiinflamasi, antitumor, dan meningkatkan kekebalan tubuh.



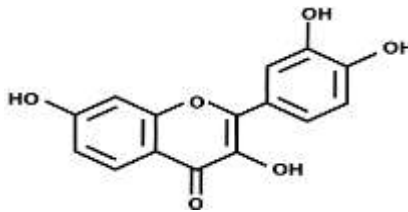
Gambar. 2.6. Struktur Kimia Naftoquinon

Source: <https://en.wikipedia.org/wiki/Naphthoquinone>

f. Flavonoid

Merupakan kelompok senyawa polifenol yang banyak ditemukan pada tumbuhan, termasuk buah, sayur, teh, kopi, dan tanaman obat. Senyawa ini dikenal karena memiliki berbagai manfaat kesehatan, terutama sebagai antioksidan, anti inflamasi, dan anti kanker. Flavonoid sebagai antioksidan yaitu dapat menetralkan radikal bebas, yang berpotensi mencegah kerusakan oksidatif pada sel. Antioksidan ini bermanfaat dalam mengurangi risiko penyakit kronis seperti kanker dan penyakit jantung. Flavonoid sebagai anti inflamasi yaitu mampu menghambat enzim dan molekul pro-inflamasi, sehingga dapat membantu mengurangi peradangan dalam tubuh, yang berperan penting dalam banyak penyakit kronis. Flavonoid sebagai anti kanker menunjukkan aktivitas antiproliferasi, yang berarti dapat menghambat pertumbuhan sel kanker. Misalnya, kuersetin dan genistein dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker serta menghambat angiogenesis (pembentukan pembuluh

darah baru pada tumor). Flavonoid sebagai anti mikroba yaitu memiliki aktivitas anti fungi, yang berperan dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme berbahaya. Flavonoid sebagai neuroprotektif yaitu seperti katekin dalam teh hijau, dapat melindungi sel saraf dari kerusakan, berpotensi menurunkan risiko gangguan neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson (Kamarudin et al., 2021).



Gambar. 2.7. Struktur Kimia Flavonoid
Source: <https://en.wikipedia.org/wiki/Flavonoid>

Tabel: 2.2 Hasil analisis komposisi kimia dan antioksidan *eleutherune bulbosa* berdasarkan SNI 01-2695-2006

Parameter	Kadar
Kandungan Fenolik Total	20,28 ± 3,22 µg/mL
Kandungan Flavonoid Total	2,026 ± 0,35 µg/mL
Kelarutan dalam Air	30,66%
Kelarutan dalam Etanol	81,33%
Kandungan Air	15,53 ± 0,81%
Kandungan Abu Total	3,67 ± 0,57%
Kandungan Abu Tidak Larut Asam	0,633 ± 0,14%
Logam Berat - Cadmium (Cd)	0,01 mg/kg (batas ≤0,3 mg/kg)
Logam Berat - Merkuri (Hg)	Tidak terdeteksi
Logam Berat - Timbal (Pb)	Tidak terdeteksi

Berdasarkan hasil analisis, kandungan fenolik total sebesar 20,28 ± 3,22 µg/mL dan flavonoid total sebesar 2,026 ± 0,35 µg/mL menunjukkan bahwa *eleutherune bulbosa* kaya akan senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antioksidan alami. Hal ini sejalan dengan kelarutan ekstrak yang lebih tinggi dalam etanol (81,33%) dibandingkan air (30,66%), yang mengindikasikan dominasi senyawa semipolar seperti fenolik dan flavonoid. Kandungan air yang tercatat sebesar 15,53 ± 0,81%, meskipun sedikit melebihi standar (≤10%), tetap mendukung

kualitas ekstrak, terutama ketika dikombinasikan dengan kandungan abu total ($3,67 \pm 0,57\%$) yang mencerminkan mineral yang terkandung dalam ekstrak. Selain itu, abu tidak larut asam sebesar $0,633 \pm 0,14\%$ mengindikasikan adanya sisa mineral non-organik dari proses ekstraksi (Anam et al., 2023).

Keamanan ekstrak juga terjamin, karena tidak terdeteksi adanya kontaminasi logam berat seperti merkuri (Hg) dan timbal (Pb). Kandungan kadmium (Cd) yang sangat rendah, yaitu 0,01 mg/kg, berada jauh di bawah ambang batas yang diperbolehkan ($\leq 0,3$ mg/kg), sehingga mendukung potensi penggunaan ekstrak dalam aplikasi herbal. Secara organoleptik, ekstrak yang kental dengan warna merah kecoklatan, rasa pahit, dan aroma seperti rumput, menggambarkan karakteristik dari senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. Keterkaitan antara kandungan kimia dan sifat fisik ekstrak ini menunjukkan kualitas yang baik serta potensi besar *eleutherone bulbosa* sebagai bahan aktif untuk pengembangan obat herbal. Aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan bioaktivitas lainnya didukung oleh senyawa fenolik dan flavonoid, yang menjadi daya tarik utama dalam pemanfaatan ekstrak ini (I Wayan Sindhu Wahyu Prasetya, 2023).

2.5. Penelitian Terdahulu terkait Bawang Dayak

Peneliti/Tahun	Judul Penelitian	Tujuan	Metode	Sampel	Hasil	Kesimpulan
(Chen et al., 2019)	New napthoquinones derivatives from the edible bulbs of <i>Eleutherine americana</i> and their protective effect on the injury of human umbilical vein endothelial cells	Mengevaluasi Efek Perlindungan terhadap cedera sel endotel vena umbilikal manusia (HUVEC) secara in vitro	Experimental	Umbi <i>Eleutherine americana</i> L. Merr. dikumpulkan pada bulan November 2016 dari Hechi	Penelitian ini berhasil mengisolasi tujuh turunan naftokuinon baru, yang dinamai eleutherin A-G (1-7), dari umbi <i>Eleutherine americana</i> L. Merr yang dapat dikonsumsi. Struktur senyawa-senyawa ini ditentukan melalui analisis spektroskopi, termasuk spektrometri massa ionisasi semprotan elektron resolusi tinggi (HR-ESI-MS) dan resonansi magnetik nuklir (NMR) 1D dan 2D. Selain itu, efek perlindungan isolat terhadap cedera sel endotel vena umbilikal manusia (HUVEC) dievaluasi secara in vitro, di mana eleutherin A dan B (1-2) menunjukkan potensi perlindungan pada pembuluh darah mikro.	Penelitian mengindikasikan bahwa tujuh turunan naftokuinon baru, yang dinamai eleutherin A-G (1-7), berhasil diisolasi dari umbi <i>Eleutherine americana</i> L. Merr. Struktur senyawa-senyawa ini diidentifikasi menggunakan analisis spektroskopi. Selain itu, eleutherin A dan B (1-2) menunjukkan efek protektif yang signifikan terhadap kerusakan sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs) akibat paparan glukosa tinggi, menunjukkan potensi sebagai agen terapeutik untuk penyakit kardiovaskular.
(Nurkolis et al., 2024)	Identification of novel functional compounds from forest onion and its biological activities against breast cancer	Mengetahui profil metabolit dari <i>Eleutherine bulbosa</i> dalam perlindungan kanker payudara ,	Eksperimental	Sampel penelitian berupa serbuk simplisia umbi <i>E. bulbosa</i> yang dibuat dengan cara maserasi umbi dengan	Hasil penelitian mengungkapkan bahwa ekstrak <i>E. bulbosa</i> (EBE) memiliki potensi kuat sebagai agen antikanker	Penelitian ini menemukan bahwa ekstrak etanol umbi <i>Eleutherine bulbosa</i> (EBE), terutama

		serta aktivitas dan mekanisme in silico dan farmakoinformatika, serta validasi lanjutan pada lini sel in vitro		etanol 96% kemudian dilakukan penyaringan dan pemekatan filtratnya sehingga diperoleh ekstrak kental E. bulbosa (EBE). Selain itu, sel kanker payudara MCF-7 digunakan dalam penelitian in vitro untuk menentukan mekanisme kerja dan konsentrasi LD50 EBE.		terhadap kanker payudara. Penelitian ini menekankan bahwa komponen EBE mampu berinteraksi dengan berbagai target reseptor protein, seperti HER2, iNOS, dan PARP1, menunjukkan potensi untuk pendekatan terapi yang beragam. Selain itu, EBE memiliki aktivitas antioksidan dan mampu menghambat proliferasi sel kanker payudara dengan menekan jalur sinyal utama, termasuk TGF- β 1, HER2, dan PI3K/AKT. Konsentrasi LD50 dari EBE pada sel kanker payudara MCF-7 juga telah diidentifikasi, menunjukkan efek sitotoksik yang menjanjikan.	avenasterol, memiliki potensi sebagai terapi kanker payudara dengan menghambat protein PARP1, HER2, dan iNOS serta menekan ekspresi TGF- β 1, HER2, dan PI3K/AKT. Uji in vitro menunjukkan aktivitas antikanker yang menjanjikan dengan sitotoksitas rendah terhadap sel normal. EBE berpotensi dikembangkan sebagai produk pangan fungsional, dan studi lanjutan pada hewan dan uji klinis dianjurkan.
(Milliana, Listiyana, Mutiah, Annisa, Firdausi, et al., 2023)	The Potential of <i>Eleutherine bulbosa</i> in Inducing Apoptosis and Inhibiting Cell Cycle in Breast Cancer: A Network Pharmacology Approach and In Vitro Experiments	Mengevaluasi potensi dan mekanisme fitokimia dalam <i>Eleutherine bulbosa</i> (EBE) dalam memicu apoptosis dan menghambat siklus sel pada kanker payudara, dengan menggunakan pendekatan farmakologi jaringan dan validasi in vitro.	Mix Method dimana penggunaan literature review and experimental	Umbi tanaman EBE dari Kalimantan Timur, Indonesia.	Analisis farmakologi pada jaringan mengungkap bahwa ekstrak <i>Eleutherine bulbosa</i> (EBE) mempengaruhi 42 gen yang berhubungan dengan kanker payudara, termasuk 23 gen kunci yang terlibat dalam patofisiologi penyakit ini. Penelitian ini menggunakan database KEGG menunjukkan bahwa EBE terkait	EBE memiliki potensi sebagai obat antikanker melalui beberapa mekanisme, seperti memicu apoptosis dan menghambat siklus sel pada kanker payudara. Temuan ini menawarkan perspektif baru mengenai potensi EBE sebagai pilihan terapi alternatif untuk kanker payudara.	

					dengan jalur pensinyalan penting dalam kanker payudara, seperti jalur P53, MAPK, PI3K-Akt, apoptosis, dan siklus sel. Uji in vitro menunjukkan bahwa EBE memiliki aktivitas antikanker yang sedang. Selain itu, EBE secara signifikan mampu menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara, dengan sekitar 93,6% sel mengalami apoptosis. EBE juga mengganggu siklus sel, yang terlihat dari peningkatan signifikan pada fase sub G1 dan S, serta penurunan signifikan pada fase G2-M dan G1.	
(Efrem et al., 2024)	Chemopreventive effect of dayak onion [<i>Eleutherine bulbosa</i> , Mill. (Urb)] against 7,12-dimethylbenz [α] anthracene (DMBA) induced breast cancer in rats: study on cancer antigen 15-3 (CA 15-3)	Meneliti efek kemopreventif dari ekstrak etanol umbi <i>Eleutherine bulbosa</i>) terhadap kadar antigen kanker 15-3 (CA 15-3) pada tikus yang diinduksi dengan zat karsinogen DMBA untuk model kanker payudara	Eksprimental	Tiga puluh ekor tikus betina Sprague Dawley dibagi menjadi enam kelompok: Kelompok Normal, Kelompok Kontrol Positif (dengan tamoksifen), Kelompok Kontrol Negatif (dengan DMSO 5%), dan tiga kelompok perlakuan yang masing-masing menerima dosis EEDO (180 mg/kgBB, 360 mg/kgBB, dan 720 mg/kgBB)	Hasil menunjukkan penurunan kadar CA 15-3 yang signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, dengan dosis 180 mg/kgBB sebagai dosis yang paling efektif dalam mengurangi kadar CA 15-3	Ekstrak etanol <i>Eleutherine bulbosa</i> memiliki efek kemopreventif terhadap kanker payudara yang diinduksi DMBA pada tikus. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dosis yang paling efektif untuk kemoprevensi
(Mutiah et al., 2024)	Comparative metabolite profiling of ethanol <i>Eleutherine</i>	Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan	Eksperimental	Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol dan ekstrak air	Profil metabolit menunjukkan bahwa ekstrak etanol	Ekstrak etanol <i>Eleutherine bulbosa</i> lebih efektif dalam

	<i>bulbosa</i> and water extracts by UPLC-MS/MS and their cytotoxic effects on T47D cells	profil metabolit dari ekstrak etanol dan air umbi <i>Eleutherine bulbosa</i> (<i>Eleutherine bulbosa</i>) serta menilai aktivitas sitotoksik keduanya terhadap sel kanker payudara T47D. Tujuan akhirnya adalah untuk menemukan pelarut optimal yang dapat mengekstraksi komponen bioaktif dalam pengembangan terapi antikanker dari bawang Dayak		dari umbi bawang Dayak. Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan alat ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry (UPLC-MS/MS) untuk profil metabolit dan sel T47D (sel kanker payudara) untuk uji sitotoksisitas	mengandung 32 senyawa, sedangkan ekstrak air mengandung 27 senyawa. Dalam uji sitotoksik, ekstrak etanol memiliki potensi antikanker rendah dengan nilai IC50 sebesar 202,37 µg/ml, sementara ekstrak air tidak menunjukkan aktivitas antikanker dengan nilai IC50 sebesar 1.020 µg/ml. Selain itu, ekstrak etanol mampu menginduksi kematian sel terprogram dan mengganggu siklus pembelahan sel pada sel kanker T47D	mengekstraksi komponen bioaktif dengan potensi antikanker daripada ekstrak air. Meskipun aktivitasnya tergolong rendah, ekstrak etanol menunjukkan efek pada induksi apoptosis dan pengaturan siklus sel pada sel T47D, menjadikannya kandidat yang menjanjikan dalam pengembangan terapi antikanker berbasis bahan alam
(Sandra et al., 2023)	<i>Eleutherine bulbosa</i> bulb extract induces apoptosis and inhibits cell migration by downregulating Sonic hedgehog in human tongue cancer cells: An in vitro study	mengevaluasi efek ekstrak umbi <i>Eleutherine bulbosa</i> (EBBE) terhadap viabilitas, apoptosis, dan aktivitas migrasi sel kanker lidah manusia HSC-3, khususnya melalui jalur <i>Sonic hedgehog</i> (SHH)	Eksperimental	Sampel penelitian adalah ekstrak umbi <i>Eleutherine bulbosa</i> yang diujikan pada sel kanker lidah manusia HSC-3 dengan berbagai konsentrasi untuk melihat efek sitotoksik, apoptosis, dan migrasi sel	EBBE secara signifikan mengurangi viabilitas sel HSC-3 dan meningkatkan apoptosis sel dalam cara yang bergantung pada konsentrasi. EBBE juga menghambat aktivitas migrasi sel HSC-3 melalui penurunan ekspresi SHH secara signifikan	Penelitian ini menyimpulkan bahwa EBBE memiliki potensi sebagai agen anti-kanker untuk kanker lidah, khususnya sebagai agen antimetastasis melalui mekanisme penurunan ekspresi SHH dan penghambatan migrasi sel kanker

2.6. Dosis Ekstrak Etanol Bawang Dayak

Pemberian ekstrak *Eleutherine bulbosa* memakai dosis 180mg/Kg BB setiap hari selama 14 hari. Dosis yang digunakan saat penelitian sesuai dengan dosis yang digunakan dalam penelitian Efrem et al., (2024), sehingga penggunaan dosis di adopsi dari hasil penelitian yang sudah ada (Efrem et al., 2024). Sejalan dengan penelitian yang di lakukan oleh Mutiah et al (2024) menyimpulkan ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* memiliki nilai IC50 sebesar 202,37 µg/ml yang mampu menginduksi kematian sel terprogram dan mengganggu siklus pembelahan sel pada kanker T47D (Mutiah et al., 2024). Pemberian ekstrak *Eleutherine bulbosa* pada setiap perlakuan menurut berat badan tikus yaitu dengan rumus sebagai berikut :

$$\frac{BB \text{ Mencit (gram)}}{1000} \times \text{Dosis}$$

2.7. Mencit (*Mus Musculus*) Galur Balb/c

Mencit (*Mus musculus*) adalah hewan model yang umum digunakan dalam penelitian biologi dan biomedis, terutama untuk studi genetik, kanker, imunologi, dan berbagai penyakit manusia. Hal tersebut dikarenakan mencit memiliki beberapa kesamaan baik secara genetik, sistem reproduksi yang cepat, mudah dimodifikasi secara genetik, memiliki ukuran yang cukup kecil sehingga mudah untuk dipelihara, mampu memberikan hasil penelitian yang konsisten dan sangat relevan serta merupakan hewan yang sangat fleksibel untuk berbagai penelitian.

Salah satu jenis mencit yang banyak digunakan dalam penelitian adalah galur Balb/c. Hal itu disebabkan karena :

- Asal:** Balb/c adalah galur inbred, artinya dihasilkan melalui perkawinan antar saudara. Untuk memastikan keseragaman genetik hal ini sangat penting dalam penelitian karena memungkinkan hasil yang lebih konsisten.
- Sifat Imunologis:** Balb/c dikenal memiliki respons imun yang spesifik dan sering digunakan dalam penelitian imunologi. Galur ini lebih cenderung menunjukkan reaksi hipersensitivitas tipe Th2 (T-helper tipe 2), yang berhubungan dengan respon imun humoral (terkait dengan produksi antibodi).
- Penggunaan dalam Penelitian Kanker:** Mencit Balb/c digunakan dalam penelitian kanker, khususnya untuk studi tumor yang melibatkan sel kanker atau senyawa anti kanker. Mereka sering dipakai dalam model kanker payudara, seperti penelitian yang melibatkan induksi dengan bahan kimia (misalnya, Di) untuk mempelajari perkembangan tumor dan efek terapi.
- Sifat Genetik dan Perilaku:** Mencit Balb/c cenderung lebih jinak, dan karena memiliki variasi genetik yang minim, mereka kurang rentan

terhadap beberapa penyakit tertentu namun lebih peka terhadap infeksi tertentu, seperti virus.

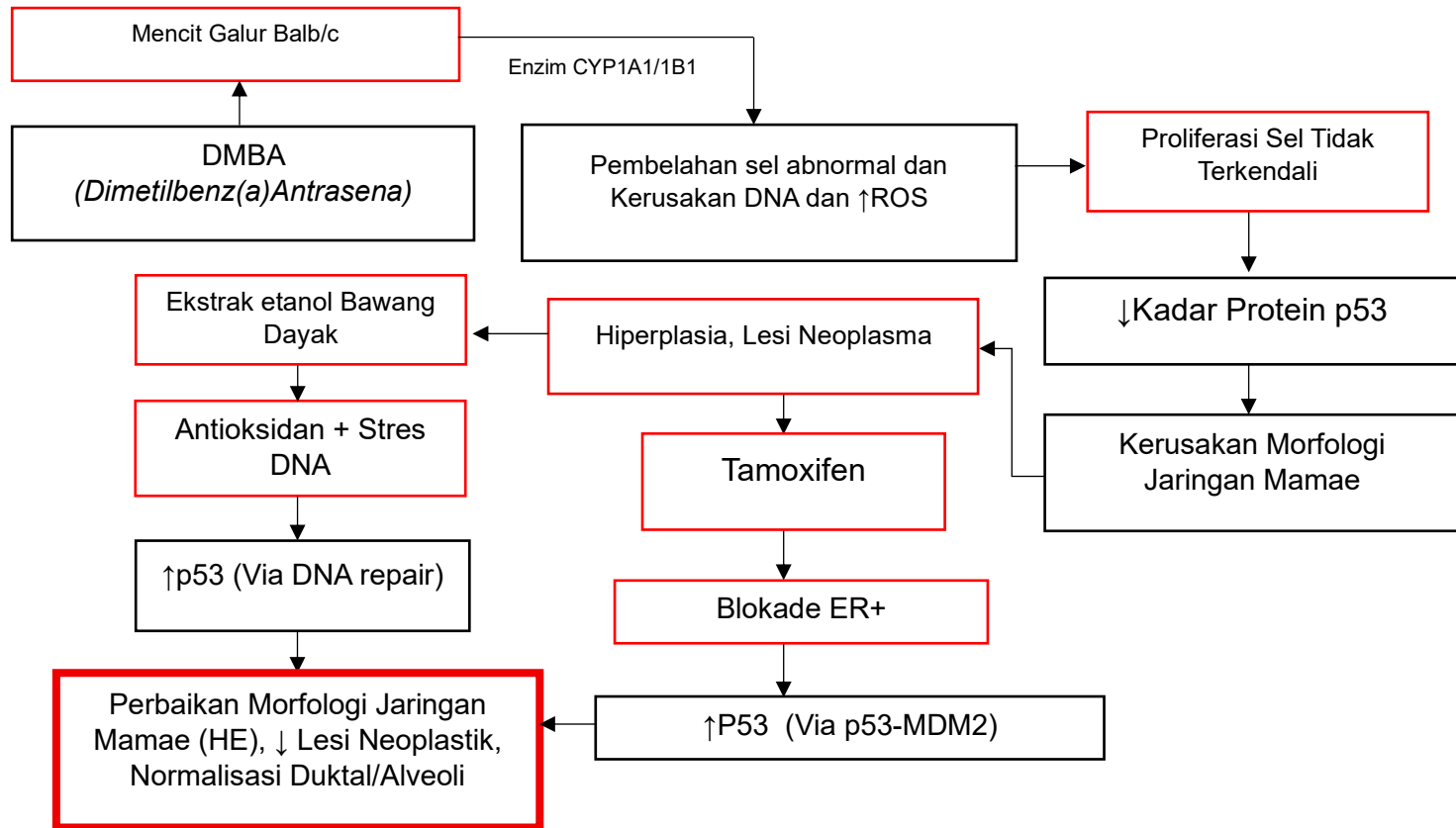
- e. **Keunggulan dalam Penelitian:** Keceragaman genetiknya membuat galur ini ideal untuk berbagai studi karena meminimalkan variabilitas biologis yang dapat mengganggu hasil penelitian (Machida & Imai, 2021).



Gambar. 2.8. Mencit galur Balb/c

Source: <https://hedisasrawan.blogspot.com/2016/06/cara-langkah-menyusun-kajian-pustaka-contoh.html>

2.8. Kerangka Teori



Gambar. 2.9 Kerangka teori pengaruh terapi tamoxifen dan ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* terhadap kadar protein p53 dan morfologi jaringan mammae pada model kanker payudara mencit BALB/C

Sumber : (Alotaibi et al., 2018; Bozorgi et al., 2020; Efrem et al., 2024; Liu et al., 2022; Marvalim et al., 2023; Ramlagan et al., 2022)

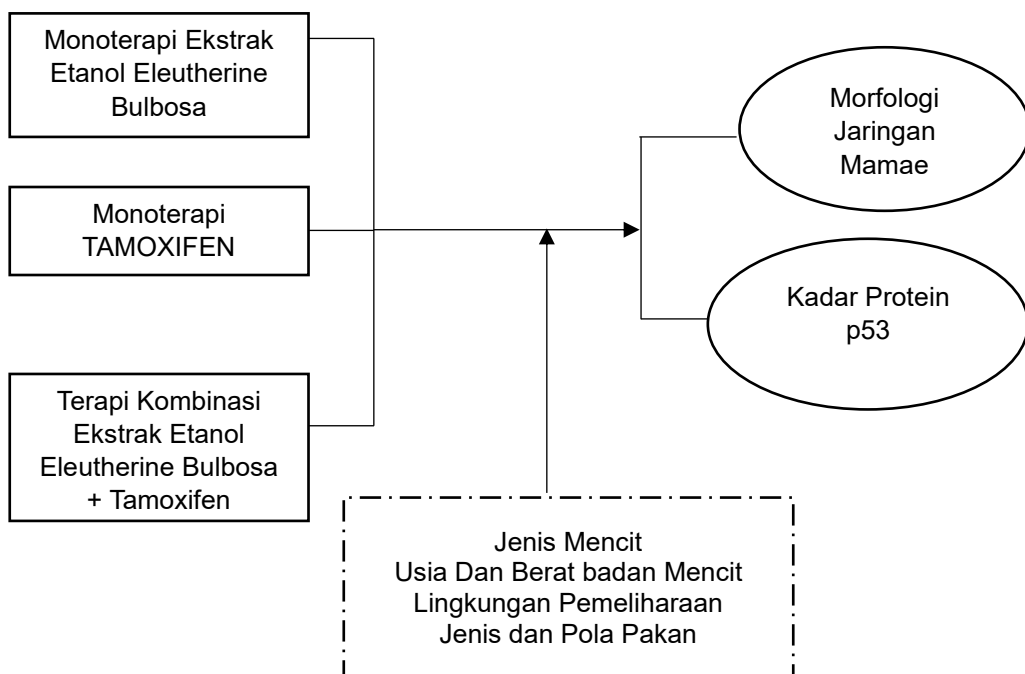
Keterangan

→ : Mengaktivasi, Menstimulasi

: Diteliti

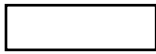
: Tidak Diteliti

2.9. Kerangka Konsep



Gambar. 2.10. Kerangka konsep pengaruh terapi tamoxifen dan ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* terhadap kadar protein p53 dan morfologi jaringan mamae pada model kanker payudara mencit BALB/C

Keterangan



: Variabel Independent



: Variabel Dependent



: Variabel Kontrol

2.10. Hipotesis Penelitian

Hipotesis merupakan jawaban sementara dari penelitian ini yang masih akan dilakukan uji untuk menilai kebenaran dan validitasnya. Hipotesis penelitian ini meliputi :

1. : Terdapat kandungan senyawa fitokimia pada Ekstrak *etanol Eleutherine bulbosa* yang berpotensi sebagai agen antikanker.
2. : Ada perbedaan signifikan pada morfologi jaringan mammae antara mencit model kanker payudara (R-KP) yang hanya diberikan makanan dan minuman standar dengan mencit sehat (R-KN) tanpa induksi DMBA.
3. : Ada perbedaan kadar protein p53 dan morfologi jaringan mammae antara kelompok yang diberikan monoterapi tamoxifen maupun ekstrak *etanol Eleutherine bulbosa* dibandingkan dengan kelompok kontrol kanker pada mencit model kanker payudara.
4. : Ada perbedaan kadar protein p53 dan morfologi jaringan mammae antara kelompok yang diberikan kombinasi tamoxifen dan ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* dibandingkan dengan kelompok yang diberikan monoterapi.

