

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Penelitian yang dilakukan pada produk jamu tetes ini didasarkan pada penelitian terdahulu pada bahan-bahan yang terdapat pada jamu tetes tersebut:

1. Beras ketan hitam (*Oryza sativa glutinosa*).

Berdasarkan penelitian Longo *et al.* (2008) dalam *Autophagy Inhibition Enhances anthocyanin-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma*, membuktikan bahwa antosianin menginduksi autophagy dan apoptosis pada sel HCC, yang dapat dijadikan sebagai terapi kemopreventif kanker, pada penelitian ini menunjukkan bahwa pengobatan antosianin dapat mempercepat apoptosis sel kanker dengan penghambatan autophagy yang ditunjukkan dengan penurunan tingkat Bcl-2 protein dalam sel HCC.

Penelitian Ming Jen Fang *et al.* (2015) membuktikan bahwa beras ketan hitam dapat menghambat metastase sel kanker mulut manusia pada sel CAL 27. Dalam penelitian ini mekanisme antimetastatic anthocyanin pada invasi / migrasi dari sel kanker mulut manusia CAL 27 dilakukan dengan menggunakan transwell untuk mengukur potensi migrasi sel CAL 27 dan hasilnya menunjukkan bahwa anthocyanin dapat menghambat migrasi in vitro dan invasi sel kanker CAL 27. Selain itu, uji gelatin zimografi menunjukkan bahwa antosianin menghambat aktivitas matriks metalloproteinases2 (MMP-2). *Western blotting assay* juga menunjukkan bahwa anthocyanin menghambat ekspresi protein yang terkait migrasi / invasi CAL 27 sel.

2. Tebu (*Saccharum officinarum*).

Tebu memiliki sumber utama antosianin, flavanoid dan antioksidan dan polifenol. Tebu memiliki flavonoid seperti apigenin dan luteolin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pallavi *et al.* (2012) menyebutkan bahwa komponen antosianin dan senyawa fenolik yang ditemukan dari tebu memiliki aktivitas anti kanker, ekstrak kulit tebu telah

diteliti memiliki aktifitas antiproliferasi pada sel kanker kolon HT-29 dengan menggunakan metode MTT assay, hasilnya pada konsentrasi 0.625 µg /ml memberikan penghambatan sebesar 51,2%.

Pada penelitian Alves *et al.* (2016) yang meneliti ekstrak etil asetat dari daun muda dan batang *S. officinarum* dan partisi heksana, etil asetat dan metanol dari ekstrak etil asetat yang memiliki kandungan senyawa aktif berupa flavonoid aglikon TRICIN (5,7,4-trihidroksi-3,5dimethoxyflavone) diujikan pada delapan sel line tumor manusia yang berbeda yaitu sel [glioma (U521)], sel payudara (MCF-7), ovarium resisten (NCI / ADR-RES), ginjal (786-0), paru (NCI-H460), prostat (PC3), ovarium (OVCAR-3) dan kolon (HT29)] dan *nontumoral human keratinocyte* (HaCat) dengan konsentrasi mulai dari 0,25 hingga 250 µg/mL menggunakan metode kolorimetri untuk evaluasi penghambatan pertumbuhan sel kanker dengan Doxorubicin digunakan sebagai kontrol positif, hasilnya menunjukkan bahwa secara umum ekstrak etil asetat menunjukkan aktivitas sitostatik di Konsentrasi mulai dari 25,8-61,8 mg/mL.

3. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

Temulawak mengandung senyawa xanthorrhizol. Berdasarkan data dari Choi *et al.* (2005), yang melakukan peneliti tentang aktivitas anti-metastasis dari xanthorrhizol dengan menggunakan uji *in vivo* pada paru-paru tikus. Dengan metode analisis pembentukan massa dan metastasis pada tumor. Hasilnya xanthorrhizol secara signifikan menghambat pembentukan nodul tumor di jaringan paru-paru dan pembentukan massa tumor intra-abdominal.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Cheah *et al.* (2006) menggunakan metode MTT Assay menunjukkan bahwa xanthorrhizol dari temulawak menghambat proliferasi sel kanker payudara manusia, MCF-7, dengan EC₅₀ nilai 1,71 µg/ml. Namun, xanthorrhizol tidak mempengaruhi ekspresi protein pro-apoptosis, pada konsentrasi 1 µg/ml, 2,5 µg/ml dan 5 µg/ml.

Berdasarkan penelitian Musrifah *et al.* (2011) yang meneliti aktivitas antiproliferasi ekstrak dan isolat rimpang temulawak pada sel kanker payudara T47D dengan metode *Sulforhodamine B* (SRB) dan menggunakan

pembandingan cisplatin diperoleh nilai IC₅₀ untuk setiap zat uji, yaitu ekstrak, fraksi etil asetat dan isolat masing masing sebesar 19,15 µg/mL; 17,07 µg/mL; dan 19,22 µg/mL. Nilai IC₅₀ yang kecil tersebut menandakan bahwa ke tiga zat uji memiliki toksisitas yang kuat terhadap sel kanker payudara T47D. Dari hasil tersebut terlihat bahwa kenaikan konsentrasi cisplatin, ekstrak, fraksi etil asetat dan isolat rimpang temulawak menyebabkan kenaikan aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker payudara T47D.

4. Daun Sirsak (*Annoma muricata folium*)

Pada penelitian Adelina *et al.* (2013) membuktikan dalam uji potensi daun sirsak sebagai agen antiproliferatif dan pemicu apoptosis secara *in vivo* pada tikus terinduksi 7,12 dimetilbenz[*a*]antracene (DMBA) menunjukkan adanya penurunan aktivitas proliferasi sel hepar secara signifikan. Salah satu mekanisme molekuler yang terlibat dalam kerja ekstrak daun sirsak adalah dengan menghambat protein Bcl-2 yang merupakan salah satu protein antiapoptosis.

Moghadamtousi *et al.* (2015) dalam study *in vitro* untuk menentukan mekanisme kerja ekstrak etil asetat dari *A. muricata* daun melawan sel kanker usus besar (HT-29 dan HCT-116) dan sel-sel kanker paru-paru (A549) membuktikan bahwa ekstrak daun sirsak mampu menginduksi apoptosis pada sel-sel usus dan kanker paru-paru melalui jalur mitokondria-dimediasi.

5. Jinten (*Niggela sativa semen*)

Penelitian yang dilakukan Suprijono *et al.* (2010) membuktikan bahwa pemberian minyak jinten hitam meningkatkan indeks apoptosis adenokarsinoma *mammae* pada dosis 0,3 ml/hari.

Penelitian Putri (2011) membuktikan bahwa ekstrak biji jinten memiliki efek sitotoksika terhadap sel kanker servik Hela, pada penelitian dengan menggunakan *post-test only control group design*, dengan seri konsentrasi sampel terdiri dari 9,09%, 10%, 11,11%, 12,5%, 14,28%, 16,67%, 20%, 25%, 33,3%, dan 50% hasilnya terdapat prosentase kematian sel hela tertinggi pada konsentrasi 25% yaitu 79,72% sedangkan prosentase kematian sel Hela terendah pada konsentrasi 10% yaitu 58,35. Prosentase kematian sel Hela pada Doksorubisin adalah 90,67%. Hasil uji *Kruskal Wallis*

menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara ekstrak biji jinten hitam dengan doksorubisin. LC_{50} yang dihasilkan dari analisa probit pada ekstrak biji jinten hitam ini adalah sebesar 19,738 $\mu\text{l/ml}$. Hasil ini membuktikan bahwa ekstrak biji jinten memiliki aktivitas sitotooksik terhadap sel kanker.

Pada penelitian Nuraini (2012) yang mengkaji efek sitotoksik ekstrak eter, etanol, dan infusa biji *Nigella sativa, L.* (jinten hitam) pada sel kanker T47D dan sel normal (Vero) dengan menggunakan ekstrak eter, etanol, dan infusa biji jinten hitam menunjukkan bahwa ekstrak eter, etanol, dan infusa biji jinten hitam bersifat sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D dengan LC_{50} berturut-turut sebesar 32,63; 10,02; dan 23,82 $\mu\text{g/mL}$. Uji sitotoksitas terhadap sel Vero menghasilkan LC_{50} berturut-turut sebesar 300,6; 328,41; dan 778,64 g/ml . Hasil uji antiproliferatif menunjukkan pada kadar 62,5 $\mu\text{g/ml}$ dan 31,625 $\mu\text{g/ml}$ memperpanjang *doubling time*.

6. Pandan (*Pandanus amaryllifolius*)

Beberapa penelitian tentang aktivitas daun pandan sebagai obat kanker telah dilakukan. Sukandar *et al.* (2009) membuktikan aktivitas sitotoksik ekstrak etil asetat daun pandan wangi (*P. amaryllifolius Rox*) pada larva udang . Kemudian pada penelitian Ismiyati *et al.* (2015) membuktikan aktivitas sitotoksik ekstrak etanolik dan fraksi dari Ekstrak etanolik daun pandan (*Pandanus amaryllifolius roxb*) terhadap sel kanker payudara MCF-7 yang dilakukan dengan metode MTT *assay* pada fraksi etil asetat dan fraksi air daun ,hasilnya menunjukkan aktivitas sitotoksik pada sel MCF-7 dengan IC_{50} 540 $\mu\text{g/ml}$ dan 160 $\mu\text{g/ml}$ sedangkan fraksi etil asetat dan fraksi air daun pandan tidak menunjukkan aktivitas sitotoksik pada sel MCF-7.

Pada penelitian terdahulu dari bahan – bahan yang terkandung dalam jamu tetes herbal tersebut membuktikan bahwa ekstrak dari tanaman tersebut memiliki aktivitas sebagai anti kanker pada berbagai jenis kanker. Pada penelitian ini meneliti aktivitas produk jamu tetes sebagai antikanker, yaitu sel kanker Payudara T47D secara *in vitro*. Namun pada penelitian ini bukan lagi meneliti ekstrak dari tanaman tersebut namun meneliti aktivitas

antikanker dari bahan herbal yang telah di formulasi menjadi suatu produk (suplemen jamu tetes herbal).

B. Landasan Teori

1. Kanker Payudara

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali. Sel kanker memiliki kemampuan untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis). Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut disebabkan adanya kerusakan DNA, menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Mutasi tersebut dapat diakibatkan oleh agen kimia maupun agen fisik yang disebut karsinogen. Mutasi dapat terjadi secara spontan ataupun diwariskan (*mutasi germline*) (Kumar dan Robin, 1995 dalam Nuraini 2012).

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya (Depkes RI (PNPKN), 2017). Penelitian menunjukkan bahwa sistem endokrin yang mengontrol perkembangan payudara mempengaruhi risiko terjadinya kanker payudara. Keseimbangan antara proliferasi, diferensiasi dan kematian sel-sel kelenjar payudara berperan penting dalam proses perkembangan tersebut. Gangguan dalam keseimbangan ini akan dapat mengakibatkan terjadinya kanker. Pada umumnya tumor pada payudara bermula dari sel epitelial, sehingga kebanyakan kanker payudara dikelompokkan sebagai karsinoma (keganasan tumor epitelial). Sedangkan sarkoma, yaitu keganasan yang berasal dari jaringan penghubung, jarang dijumpai pada payudara. Berdasarkan asal dan karakter histologinya kanker payudara dikelompokkan menjadi dua kelompok besar yaitu in situ karsinoma dan invasive karsinoma. Karsinoma in situ dikarakterisasi oleh lokalisasi sel tumor baik di duktus maupun di lobular, tanpa adanya invasi melalui membran basal menuju stroma di sekelilingnya. Pada kedua jenis utama kanker payudara in situ: karsinoma duktal in situ (DCIS) dan karsinoma lobular in situ (LCIS), juga dikenal

sebagai neoplasia lobular. Lainnya pada kanker in situ payudara memiliki karakteristik dari kedua duktal dan lobular karsinoma atau memiliki asal-usul yang tidak diketahui. Sebaliknya pada invasive karsinoma, membran basal akan rusak sebagian atau secara keseluruhan dan sel kanker akan mampu menginvasi jaringan di sekitarnya menjadi sel metastatik (Hondermarck, 2003).

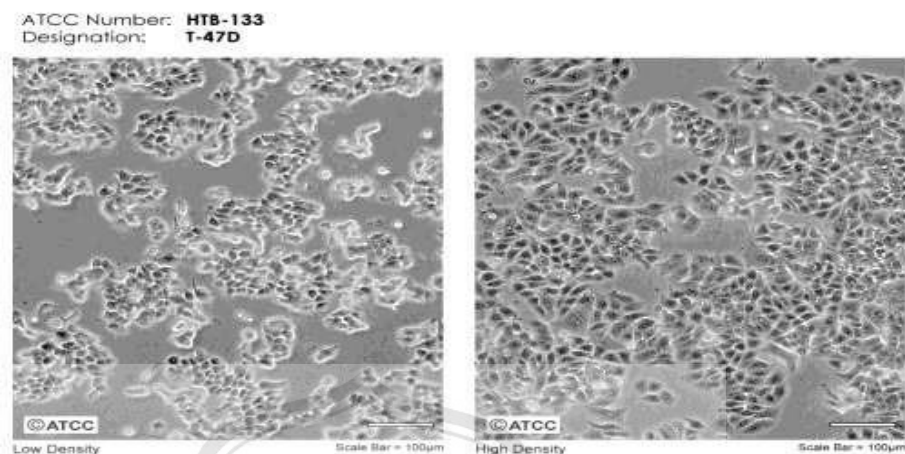
Kanker payudara sebagian besar (sekitar 70%) ditandai dengan adanya gumpalan yang biasanya terasa sakit pada payudara, juga adanya tanda lain yang lebih jarang yang berupa sakit pada bagian payudara, erosi, retraksi, pembesaran dan rasa gatal pada bagian puting, juga secara keseluruhan timbul kemerahan, pembesaran dan kemungkinan penyusutan payudara. Sedangkan pada masa metastasis dapat timbul gejala nyeri tulang, penyakit kuning atau bahkan pengurangan berat badan.

Faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara antara lain jenis kelamin wanita, usia > 50 tahun, riwayat keluarga dan genetik (Pembawa mutasi gen BRCA1, BRCA2, ATM atau TP53 (p53)), riwayat penyakit payudara sebelumnya (DCIS pada payudara yang sama, LCIS, densitas tinggi pada mamografi), riwayat menstruasi dini (< 12 tahun) atau menarche lambat (>55 tahun), riwayat reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak menyusui), hormonal, obesitas, konsumsi alkohol, riwayat radiasi dinding dada, faktor lingkungan (Depkes RI (PNPKN), 2017).

2. Sel Kanker Payudara T47D

Salah satu model sel kanker payudara yang banyak digunakan dalam penelitian adalah sel T47D. Sel kanker payudara T47D merupakan continuous cell lines yang morfologinya seperti sel epitel yang diambil dari jaringan payudara seorang wanita berumur 54 tahun yang terkena ductal carcinoma (CCRC, UGM, 2015). *Cell line* merupakan sel yang disubkultur dari *primary cultures*, yaitu sel dari organ atau jaringan yang dikultur dalam media dan kondisi yang sesuai. Sel ini sering dipakai dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penanganannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan *frozen stock* jika terjadi kontaminasi (CCRC, UGM 2015). Sel ini memiliki

doubling time 32 jam dan diklasifikasikan sebagai sel yang mudah mengalami diferensiasi karena memiliki reseptor estrogen + (Wozniak and Keely, 2005).



Gambar 2.1. morfologi sel kanker T47D (Sumber: ATCC)

Sel ini dapat ditumbuhkan dengan media dasar penumbuh DMEM. Untuk memperoleh media kompleks, maka ditambahkan 0,2 U/ml bovine insulin dan Foetal Bovine Serum (FBS) hingga konsentrasi akhir FBS dalam media menjadi 10%. Sel ditumbuhkan pada suhu 37°C dengan kadar CO₂ 5%. Sel ini termasuk cell line adherent (ATCC, 2008)

3. **Kromatografi Lapis Tipis – Densitometri**

Kromatografi merupakan teknik pemisahan yang paling umum dan paling sering digunakan dalam bidang kimia analisis dan dapat dimanfaatkan untuk melakukan analisis, baik analisis kualitatif, kuantitatif, atau preparatif dalam bidang farmasi, lingkungan industri, dan sebagainya. Kromatografi merupakan suatu teknik pemisahan yang menggunakan fase diam (*stationary phase*) dan fase gerak (*mobile phase*). Salah satu jenis kromatografi adalah Kromatografi lapis tipis (KLT), yang merupakan kromatografi dengan menggunakan lapis tipis sebagai fase diam (Gandjar, 2015).

KLT merupakan bentuk kromatografi planar, selain kromatografi kertas dan elektroforesis. Pada KLT, fase diamnya berupa lapisan yang seragam (*uniform*) pada permukaan bidang datar yang didukung oleh lempeng kaca, pelat aluminium, atau pelat plastik.

Fase gerak yang dikenal sebagai pelarut pengembang akan bergerak sepanjang fase diam karena pengaruh kapiler pada pengembang secara mekanik (*ascending*), atau karena pengaruh gravitasi pada pengembangan secara menurun (*descending*) Parameter dari kromatografi lapis tipis adalah faktor retensi (Rf) merupakan perbandingan jarak yang ditempuh solut dengan jarak yang ditempuh fase gerak.

Densitometri merupakan metode analisis instrumental yang berdasarkan pada interaksi radiasi elektromagnetik dengan analit yang merupakan bercak pada plat KLT (Rohman, 2009). Densitometer akan mengukur densitas bercak hasil pemisahan kromatografi lapis tipis. Instrumen dilengkapi dengan suatu perangkat optik, sumber cahaya dan detektor (Touchstone dan Dobbins, 1983; Poole dan Khatib, 1987; Touchstone dan Sherma, 1979).

Densitometri mempunyai beberapa keuntungan, diantaranya KLT – Densitometri memberikan fleksibilitas yang lebih besar dalam memilih fase gerak, proses kromatografi dapat diikuti dengan mudah dan dapat dihentikan kapan saja, semua komponen dalam sampel dapat dideteksi (Rohman, 2009).

4. **Suplemen Jamu Tetes Herbal**

Suplemen herbal merupakan produk suplemen yang menggunakan bahan-bahan dari tanaman sehingga bersifat alami dan mengarah pada usaha mengembalikan mekanisme tubuh untuk menyembuhkan dirinya sendiri. Namun tidak boleh diklaim memiliki khasiat untuk mengobati penyakit tertentu seperti halnya obat (Puspitasari *et al.* 2016).

a. **Beras Ketan Hitam (*Oryza sativa glutinosa*)**

Beras ketan mengandung asam fenolat, flavonoid, antosianin dan γ oryzanol Komponen asam fenolat terbukti berpotensi sebagai antioksidan, anti-inflamasi, antikarsinogenik (Prasmita, 2017).

Beras ketan hitam merupakan salah satu jenis beras yang berwarna ungu pekat mendekati hitam dan mengandung senyawa

fenolik yang tinggi terutama antosianin. Beras ketan hitam memiliki sifat yang berbeda dengan beras hitam karena kandungan amilopektinnya yang lebih tinggi daripada beras hitam. Senyawa antosianin berfungsi sebagai antioksidan dan penangkap radikal bebas, sehingga berperan untuk mencegah terjadinya beberapa penyakit degeneratif. Antosianin juga memiliki kemampuan sebagai antimutagenik dan antikarsinogenik, mencegah gangguan fungsi hati, antihipertensi, dan menurunkan kadar gula darah (Pricilia *et al*, 2016).

b. Tebu (*saccharum officinarum*)

Tebu memiliki kandungan senyawa berupa steroid sitosterol, stigma sterol dan Campestral, asam fenolik, p-benzoat hidroksi, p-hydroxycinnamic, asam vanilat dan ferulic, terpenoid α -tokoferol dan β carotene dan zat novel (Alves *et al*, 2016)

Antioksidasi pada batang tebu telah diteliti oleh Priyanto (2018), dalam uji aktivitas antioksidan batang tebu menyebutkan bahwa ekstrak etanol tebu hijau memiliki IC_{50} sebesar 72,65 ppm, ekstrak etanol tebu merah memiliki IC_{50} sebesar 86,38 ppm dan kuersetin dengan nilai IC_{50} sebesar 7,98 ppm.

c. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

Rimpang temulawak mengandung protein, pati, zat warna kuning kurkuminoid (yang terdiri dari dua komponen yaitu kurkumin dan kurkuminoid), serta minyak atsiri. Pati merupakan komponen terbesar dalam temulawak, sekitar 29-34% (Hernani, 2005). Berdasarkan penelitian Musfiroh *et al.* (2011) yang meneliti dan ngisolasi rimpang temulawak menyebutkan bahwa didalam simplisia dan ekstrak fraksi etil aseta temulawak mengandung senyawa metabolit seperti alkaloid, flavonoid seskuiterpenoid polifenolat dan saponin.

d. Jinten (*Nigella sativa semen*)

Jinten hitam (*Nigella sativa*), merupakan salah satu dari genus nigella yang termasuk dalam family Ranunculacea. Kandungan utamanya yaitu thymoquinone (TQ). Biji *N. sativa*, *L.* mengandung dua golongan senyawa utama yaitu terpen dan alkaloid dan juga mengandung sebagian

kecil saponin. Terpen-terpen tersebut terutama adalah thymoquinone dan polimernya (seperti dithymoquinone), p-cimene dan α -pinene. Alkaloid yang banyak terdapat dalam biji *N. sativa, L.* adalah *nigellamine*. Biji *N. sativa, L.* mengandung asam lemak tak jenuh, misalnya linoleic dan asam gammalinolen. Asam gammalinolen memungkinkan untuk pencapaian sintesis yang merupakan sistem kekebalan tubuh yang penting, yang meregulasi substansi-substansi yang merupakan turunan dari prostaglandin. Asam linoleic menstabilkan membran sel dan prostaglandin memiliki efek menghambat radang. Hal ini menghentikan reaksi kekebalan tubuh yang menyebabkan penyakit kronis seperti jerawat dan demam karena alergi hingga dapat menyebabkan kanker (Nurani, 2012).

e. Daun sirsak (*Annoma muricata folium*),

Sirsak umumnya dikenal sebagai graviola, dari family Annonaceae. Daun sirsak mengandung senyawa acetogenin, minyak esensial, reticuline, loreximine, coclaurine, annomurine, higenamine. Buah sirsak mengandung banyak karbohidrat, terutama fruktosa. Kandungan gizi lainnya adalah vitamin C, vitamin B1 dan vitamin B2 yang cukup banyak. Biji bersifat racun dan dapat digunakan sebagai insektisida alami, seperti juga biji srikaya. Daun sirsak bermanfaat menghambat sel kanker dengan menginduksi apoptosis, (Mc. Laughlin, 2008).

Daun sirsak dimanfaatkan sebagai pengobatan alternatif untuk pengobatan kanker, yakni dengan mengkonsumsi air rebusan daun sirsak. (Pradana, 2013)

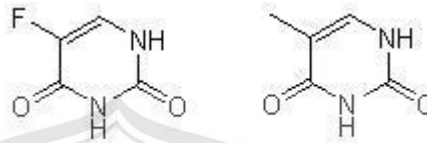
f. Daun Pandan

Daun pandan wangi mengandung senyawa aktif terpenoid, steroid, alkaloid, flavonoid, dan saponin. Terpenoid memiliki kemampuan untuk mencegah pembelahan sel ganas dan apoptosis (Husna, 2007). Salah satu jenis terpenoid yaitu monoterpen dalam penelitian Setiadi (2000) yang berkhasiat sebagai antineoplastik (antikanker) dan telah terbukti dapat

menonaktifkan pertumbuhan sel kanker payudara dan seskuiterpen sebagai komponen utamanya

5. 5 Flououracil

5-FU adalah antimetabolit yang bekerja secara antagonis dengan timin terhadap aktivitas enzim timidilat sintetase (TS). 5-FU merupakan prodrug, metabolisme 5-FU menghasilkan *fluoridin-5'-trifosfat* (FUTP) yang bergabung ke dalam RNA dan mempengaruhi fungsinya, dan fluorodeoksiuridilat (FdUMP) yang menghambat replikasi DNA.



Gambar 2.2. 5- FU dan Timin

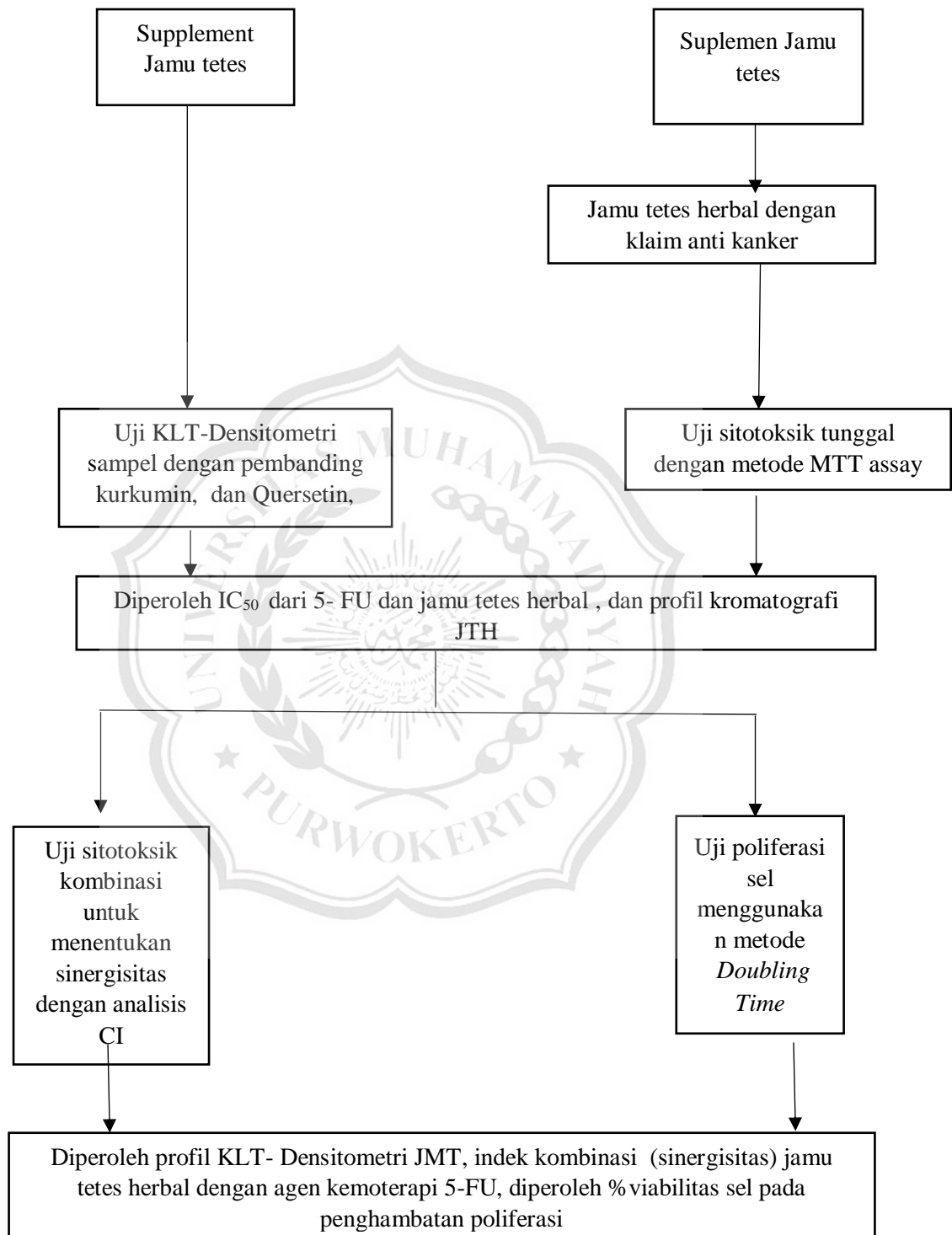
5 *Fluorouracil* (5-FU) dikonversi menjadi 3 metabolit aktif utama yaitu: (1) *fluoro-deoxyuridine monophosphate* (FdUMP), (2) *fluorodeoxyuridine triphosphate* (FdUTP), dan (3) *fluorouridine triphosphate* (FUTP). Mekanisme utama aktivasi 5-FU adalah konversi menjadi *fluorouridine monophosphate* (FUMP) juga secara langsung oleh *orotate phosphoribosyl transferase* (OPRT), atau secara tidak langsung via *fluorouridine* (FUR) melalui aksi berurutan dari *uridine phosphorylase* (UP) dan *uridine kinase* (UK). FUMP kemudian difosforilasi menjadi *fluorouridine diphosphate* (FUDP), yang dapat juga difosforilasi lebih lanjut menjadi metabolit aktif *fluorouridine triphosphate* (FUTP), atau dikonversi menjadi *fluorodeoxyuridine diphosphate* (FdUDP) oleh *ribonucleotide reductase* (RR). Di sisi lain, FdUDP dapat pula di fosforilasi atau didefosforilasi menjadi metabolit aktif masing-masing FdUTP dan FdUMP. Jalur aktivasi alternatif lainnya melibatkan *thymidine phosphorylase* yang mengkatalisis konversi 5-FU menjadi *fluorodeoxyuridine* (FUDR), kemudian difosforilasi oleh *thymidine kinase* (TK) dan menjadi *thymidylate synthase* (TS) inhibitor, FdUMP. Ada pula enzim *Dihydropyrimidine dehydrogenase* (DPD) yang mengkonversi 5-FU menjadi *dihydrofluorouracil* yang tidak aktif. (DHFU) adalah rate-limiting step

katabolisme 5-FU pada sel normal dan sel tumor, dan proporsi dari pengrusakan menjadi metabolit tidak aktif mencapai 80% (Longley and Johnston, 2007). Hal ini akan mengakibatkan induksi apoptosis karena penghambatan sintesis DNA yang disebabkan sel kekurangan deoksitimidin trifosfat (dTTP). Peningkatan ekspresi TS pada sel kanker merupakan respon sel yang dapat mengakibatkan resistensi terhadap 5-FU (Giovanetti et al., 2007).

Mekanisme 5-FU diduga bertindak terutama dengan menghambat timidilat synthase (Meyer, 2005) metabolisme 5-FU menghasilkan *fluoridin-5`-trifosfat* (FUTP) yang bergabung ke dalam RNA dan mempengaruhi fungsinya dan fluorodeoksiuridilat (FdUMP) yang menghambat replikasi DNA (Longley and Johnston, 2007).

Efek samping dari 5-FU yang ditemukan pada pasien antara lain neutropenia, stomatitis, diare, dan hand-food syndrome. Masing-masing efek ini terkait dengan metode pemberian yang diterapkan pada pasien (Mayer, 2005). Pada kasus yang efek samping 5-FU yang paling parah adalah kardiotoxicitas meskipun hal ini jarang ditemui (Thomas *et al.*, 2004). Dibandingkan dengan agen kemoterapi yang lain, 5-FU memiliki selektivitas yang tinggi pada aktivitas TS dan efek samping yang ditimbulkan relatif lebih ringan. Meskipun demikian, efektivitas 5-FU sebagai agen kemoterapi baru mencapai 15% sehingga diperlukan pengembangan agen kokemoterapi untuk meningkatkan efektivitas terapi dengan 5-FU (Meyerhardt and Mayer, 2005).

C. Kerangka Konsep



Gambar. 2.3. Kerangka konsep

D. Hipotesis

Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Pallavi *et al.* (2012) menunjukkan bahwa tebu memiliki komponen anthosianin yang memiliki aktivitas sebagai anti kanker, penelitian Cheah *et al.* (2006) temulawak menghambat proliferasi sel kanker payudara manusia, MCF – 7 dengan EC₅₀ 1,71 µg/ml. Selain itu berdasarkan penelitian Putri (2011), membuktikan bahwa ekstrak jinten hitam memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker. Maka dapat ditarik hipotesis bahwa suplemen jamu tetes herbal ini memiliki aktivitas antikanker pada sel kanker yang diujikan yaitu sel kanker payudara T47D

