

## BAB 3 TINJAUAN PUSTAKA

### 3.1 Karsinogenesis

Pertumbuhan kanker merupakan proses mikroevolusioner yang dapat berlangsung beberapa bulan atau beberapa tahun (Albert, et al. 1994). Proses pertumbuhan ini dinamakan karsinogenesis, yaitu dimulai dari satu sel kanker yang memperbanyak diri dan membentuk satu koloni kecil dalam jaringan yang sama. Perkembangan berikutnya akan terjadi perubahan genetik (seperti aktivasi onkogen) yang disebabkan koloni dari sel abnormal ini menjadi maligna.

Proses karsinogenesis melalui beberapa fase, yang meliputi fase inisiasi, fase promosi, fase progresi, dan metastasis. Inisiasi merupakan fase pertama dan merupakan hasil dari adanya perubahan genetik yang menyebabkan terjadinya proliferasi abnormal dari satu sel. Promosi, merupakan kelanjutan inisiasi dimana sel mendapatkan pacuan dari *tumor promoting factor* yang menyebabkan pertumbuhan yang cepat dan pembentukan tumor benigna. Pada fase progresi, perubahan genetik semakin bertambah banyak sehingga akan menambah koloni sel tumor. Tumor pada stadium ini bersifat invasif dan seringkali diikuti dengan proses pembentukan pembuluh darah baru yang dinamakan angiogenesis. Fase berikutnya adalah metastasis, yaitu perkembangan tumor yang bersifat malignan dan terjadinya pelepasan sel-sel tumor ganas dari koloni primernya. Sel-sel tumor ganas ini dapat memasuki saluran limfatik sehingga dapat menyebar ke seluruh tubuh dan berkembang di tempat yang jauh (Schneider, 1997).

Invasi dan metastasis merupakan suatu peristiwa yang tergantung pada angiogenesis. Berdasarkan sebuah pandangan praktis dari penemuan dan terapi

obat, kebanyakan inhibitor angiogenesis juga mempunyai aksi sebagai antiinvasi atau sebagai komponen antimetastasis (Brem, 1999).

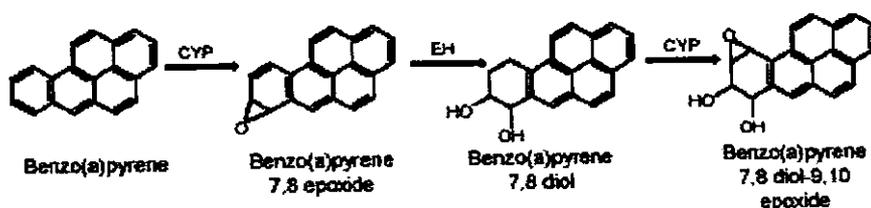
### 3.2 Keterlibatan Enzimatis pada Paparan Benzo(a)pyrene

Senyawa genotoksik umumnya diklasifikasikan berdasarkan susunan kimiawi, terbagi menjadi dua kategori yaitu pertama senyawa yang secara langsung bersifat genotoksik dan kedua senyawa yang metabolitnya bersifat genotoksik akibat proses biotransformasi, bisa bersifat promutagen atau secara langsung bersifat mutagen. Kerja langsung agen genotoksik sering memiliki perangkat elektrofilik dan kemudian bereaksi dengan molekul nukleofilik seperti DNA, tergolong senyawa ini adalah Alkyl Sulfat, Alkyl Alkane Sulfonat, Aldehydes, Epoxide, Mustards, Nitroso Compound, Aziridine. Mereka merupakan genotoksik yang meliputi mekanisme yang luas termasuk Alterasi atau perubahan dasar, interkalasi, pindah silang dan kerusakan tulang belakang.

Genotoksik tak langsung mempunyai mekanisme melalui aktivasi enzimatis atau biotransformasi. Sering bersifat lipofilik kemudian sel merubah mereka menjadi produk larut air. Efek samping konversi ini dihasilkan elektrofilik yang dapat bereaksi dengan beberapa nukleofilik yang ada protein, DNA dan RNA. Contoh senyawa yang termasuk genotoksik tak langsung adalah Alifatik tak jenuh, Aromatik Hidrokarbon, Nitrosamine dan Nitrozamide (Walum, *et al.*, 1990).

Penelitian yang dilakukan oleh Kapitulnik *et al.* pada tahun 1977 dan 1978 menunjukkan bahwa injeksi B(a)P secara intraperitoneal pada mencit yang baru lahir dapat menyebabkan timbulnya adenoma paru. Demikian juga metabolit *7-metil-benz[c]acridina*, suatu derivat hidrokarbon aromatik polisiklik yang dapat

ditemukan dalam udara perkotaan, mampu menginduksi tumbuhnya tumor pada mencit (Sugiyanto *et al.*, 1993).



**Gambar 3.1. Jalur pembentukan metabolit aktif (*ultimate carcinogen*) dari B(a)P menjadi B(a)P 7,8 diol-9,10 epoksida**

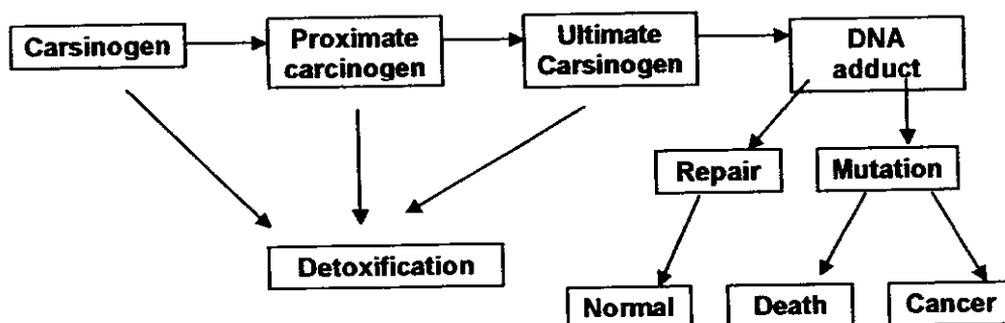
Efek genotoksik bisa terjadi oleh modifikasi senyawa kedua atau senyawa lain yang bersifat bisa meningkatkan atau menurunkan efek senyawa pertama tergantung mekanisme kerjanya dan juga peran Sitokrom P450 isoform CYP1A1. Contoh lain terjadi pada modifier efek dari mutagen Benzo(a)pyrene, efek mutagenik BPDE dihambat oleh Glutathione-s-transferase yang diperantarai konjugasi dengan glutathione. Hambatan mutagenitas BPDE pada sel Hamster Cina V79 dapat ditunjukkan oleh inkubasi BPDE dengan perbedaan jumlah Glutathione-s-transferase dalam menghasilkan glutathione (Jansen, *et al.* 1988).

### 3.3 Karsinogenesis pada Paru

Dua kelas gen yang menjadi target mutasi adalah : *Dominan oncogenes* dan *Recessive oncogenes (tumor suppressive gen)*. Mutasi disini terjadi pada dua tipe sel kanker paru yaitu, *small cell lung cancer (SCLC)* dan *non-small cell lung cancer (NCLC)*. Protoonkogen yang merupakan perangkat seluler normal pada *dominant oncogene* pengkode protein yang merupakan efektor positif untuk transformasi fenotip dan dapat dianggap sebagai *positive growth regulator*. Aktivasi *protooncogen* ini melalui mekanisme yang targetnya hanya pada satu allele (amplifikasi gen, mutasi titik dan over expression) yang menyebabkan deregulasi fungsional, kemudian memberikan efek dominan. Di sisi lain *recessive oncogene* menghasilkan *negative growth regulator* dan kehilangan fungsi (hilangnya satu allele dan *point mutation* pada allele yang lain). Akhirnya terdapat

klasifikasi ketiga dari gene dalam hal sintesis/ DNA repair, karena pada kanker paru juga didapatkan perubahan genetik yang lebih luas (*microsatellite/genomic alteration*) (Minna, 1997).

Perubahan genetik didahului oleh adanya paparan bahan karsinogenik, umumnya golongan Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH), khususnya *Benzo(a)pyrene* atau B(a)P berperan dalam memberi kontribusi pada kanker paru. Diawali dengan biotransformasi B(a)P oleh sitokrom P450 khususnya isoform CYP1A1 menjadi senyawa onkogenik *Benzo(a)pyrene diol epoxide* (BPDE). Senyawa tersebut bereaksi dengan *deoxyguanosine-N<sup>2</sup>* (*dGuo-N<sup>2</sup>*), sehingga menyebabkan *DNA adduct* (Gambar 3.2) yang kemudian ini diduga merupakan premutagenic event (Helleberg, *et al.* 2001).



Gambar 3.2 Proses Pembentukan *DNA adduct* oleh induksi karsinogen

Proses karsinogenesis pada epitelial didapatkan gambaran histologis multiplakasi tahap yang berbeda dan dapat dikarakterisasi oleh adanya molekul spesifik dan perubahan seluler. Tahap tersebut dapat diidentifikasi sebagai a) **Inisiasi**, proses cepat, dapat bersifat irreversibel pada perubahan genetik dan tidak visibel pada perubahan morfologik, b) **Promosi**, stimulasi pertumbuhan pada klon sel yang lebih diperluas dan bersifat reversibel, c) **Progresi**, umumnya bersifat irreversibel yang diawali dengan invasi menjadi malignan dan metastasis (Gambar 3.3).

Identifikasi *autocrine growth loop* (faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh sel yang memiliki reseptor khusus pada faktor ini, diawali dengan disregulasi pertumbuhan) mendukung adanya tahap promosi selama karsinogenesis. Hal tersebut seperti dijelaskan oleh Minna, *et al.* 1997 bahwa reseptor faktor

pertumbuhan juga diekspresikan oleh sel-sel lain pada paru (*autocrin dan paracrin loop*), faktor pertumbuhan tersebut adalah *Gastrin-releasing peptide* (GRP) atau bombesin dan Insulin like growth factor. Adanya sekuen tambahan pada perubahan genetik selama karsinogenesis merupakan proses evolusi klonal. Pada karsinogenesis paru cukup dimengerti bahwa pada fase awal menjadi kendala atas ketidakpastian tentang *precursor lesion* pada sel carcinoma perifer saluran pernafasan.



The multistage process of epithelial carcinogenesis. Neoplastic transformation is a cumulative process occurring over many years. The earliest identifiable changes are termed "initiation" whereby irreversible genetic alterations occur. There are no visible morphologic alterations, as suggested by the normal appearing bronchial epithelium above. The resulting clone of cells is then expanded under the influence of various "promoters" (as represented by the bronchial hyperplasia in the middle figure above). Further genetic alterations are acquired during the progression stage, leading to invasion and metastasis as signified by the overtly invasive cancer depicted on the right side of the figure above (hematoxylin-eosin, x 360). Photomicrograph of invasive cancer from Dr R. Ilona Linnola of the National Cancer Institute.

Gambar 3.3 Proses *multistage* pada karsinogenesis paru.

### 3.4 Tinjauan Tanaman Kunyit Putih Sebagai Antikanker

*Curcuma zedoaria* (Rosc), di Indonesia disebut temu putih, temu kuning. Menurut Hong, Kim, Lee, tumbuhan ini berasal dari Himalaya, India, dan terutama tersebar di negara-negara Asia meliputi China, vietnam, dan Jepang. *Curcuma zedoaria* (Rosc) tumbuh liar di Sumatra (Gunung Dempo), di hutan jati Jawa Timur, banyak dijumpai di Jawa Barat dan Jawa Tengah, di ketinggian sampai 1000 dpl (Windono dkk, 2002).

Tanaman temu putih di berbagai negara dikenal dengan nama White Tumeric (Inggris), Kencur atau Ambhalad (India), dan cedoaria (Spanyol).

Klasifikasi tanaman sebagai berikut :

Divisio	: Spermaphyta
Subdivisio	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledonae
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Marga	: <i>Curcuma</i>
Jenis	: <i>Curcuma zedoaria</i> Rosc
Sinonim	: <i>Curcuma paliida</i> Lour

Tumbuhan tingginya mencapai 2 m, tumbuh tidak berkelompok. Daun berbentuk lanset memanjang berwarna merah lembayung di sepanjang tulang tengahnya. Bunga keluar dari rimpang samping, menjulang ke atas membentuk bongkol bunga yang besar. Mahkota bunga berwarna putih, dengan tepi bergaris merah tipis atau kuning. Rimpang berwarna putih atau kuning muda, rasa sangat pahit (Windono dkk, 2002).

Kandungan kimia rimpang *Curcuma zedoaria* Rosc terdiri dari : kurkuminoid (diarilheptanoid), minyak atsiri, polisakarida serta golongan lain. Diarilheptanoid yang telah diketahui meliputi : kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin, dan 1,7 bis (4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (Windono dkk, 2002).

Minyak atsiri berupa cairan kental kuning emas mengandung : monoterpen dan sesquiterpen. Monoterpen *Curcuma zedoaria* terdiri dari : monoterpen hidrokarbon (alfa pinen, D-kamfen), monoterpen alkohol (D-borneol), monoterpen keton (D-kamfer), monoterpen oksida (sineol). Sesquiterpen dalam *Curcuma zedoaria* terdiri dari berbagai golongan dan berdasarkan penggolongan yang dilakukan terdiri dari : golongan bisabolen, elema, germakran, eudesman,

guaian dan golongan spironolakton. Kandungan lain meliputi : *etil-p-metoksisinamat*, *3,7-dimetilindan-5-asam karboksilat* (Windono dkk, 2002).

Daun dan rimpang *Curcuma zedoaria* yang biasa digunakan untuk obat-obatan mengandung saponin, flavonoida, dan polifenol. Selain itu juga mengandung *Ribosome Inacting Protein* (RIP), dan zat anti-oksidan. Rimpang *Curcuma zedoaria* dapat dipakai sebagai stimulan, diuretik, antidiare, obat sakit perut, antiemetik, antipiretik, dan depurator. Kandungan kimia dalam *C. zedoaria* dapat sebagai vasorelaksan, hepatoprotektif serta menghambat aktivitas produksi NO. Kandungan kimia rimpang *Curcuma zedoaria* (Rosc) terdiri dari : kurkuminoid (*diarilheptanoid*), minyak atsiri, polisakarida serta golongan lain. Kurkuminoid meliputi: kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin dan 1,7-bis (4-hidroksifenil) -1,4,6-heptatrien-3-on (Syu *et al*, 1998; Jang *et al*, 2001).

Ekstrak etanol rimpang *Curcuma zedoaria* menunjukkan aktivitas menghambat sel-sel OVCAR-3 ( Cell-line kanker ovarium manusia). Isolasi yang dipantau dengan bioaktivitas hambatan terhadap sel OVSCAR-3 menghasilkan senyawa aktif demetoksi kurkumin (Windono dkk, 2002).

Pemberian ekstrak etanol rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) optimum pada dosis 500 mg/kgBB mampu menghambat pertumbuhan tumor paru fase *post* inisiasi pada mencit jantan galur *Balb/c* yang diinduksi benzo[*a*]pyrena. Pada pemberian ekstrak etanol rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) dengan dosis 250 mg/kgBB mampu menghambat pertumbuhan tumor paru sebesar 28,50%, sedangkan pada dosis 500 mg/kgBB dan 750 mg/kgBB masing-masing memberikan prosentase penghambatan tumor sebesar 83,25% dan

18,75%. Senyawa aktif dalam ekstrak etanol rimpang temu putih memiliki aksi "*feedback mechanism*", yaitu diatas dosis optimum justru aktivitas antikanker menurun (Sugiyanto. dkk, 1993)