

INTISARI

Buah tin dan minyak zaitun merupakan tanaman yang memiliki komponen sebagai antioksidan dan antikanker. Kandungan flavonoidnya dipercaya mempunyai aktivitas antioksidan dan sitotoksik pada sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antioksidan dan sitotoksik buah tin, minyak zaitun serta kombinasi keduanya.

Penelitian *eksperimental* ini dilakukan menggunakan rancangan *post test control group design* dengan ekstrak buah tin, minyak zaitun dan kombinasi keduanya. Uji antioksidan dilakukan menggunakan metode DPPH dengan berbagai konsentrasi. Uji aktivitas sitotoksik dengan doksorubisin sebagai kontrol positifnya diujikan dengan berbagai konsentrasi menggunakan metode *MTT assay* pada sel kanker payudara MCF-7. Hasil pengujian aktivitas antioksidan dan sitotoksik kemudian dianalisis regresi probit untuk mencari nilai IC_{50} .

Hasil uji sitotoksik kombinasi buah tin dan minyak zaitun perbandingan 1:1 diperoleh nilai IC_{50} sebesar 576,459 $\mu\text{g/mL}$ yang memiliki aktivitas sitotoksik. Pada buah tin, minyak zaitun dan kombinasi 1:3 dan 3:1 tidak memiliki aktivitas sitotoksik (7635,251 $\mu\text{g/mL}$, 1076,137 $\mu\text{g/mL}$, 2226,202 $\mu\text{g/mL}$, 3137,577 $\mu\text{g/mL}$ > IC_{50} > 1000 $\mu\text{g/mL}$). Pada doksorubisin menunjukkan aktivitas sitotoksik poten dengan nilai IC_{50} sebesar 26,821 $\mu\text{g/mL}$. Hasil uji antioksidan minyak zaitun diperoleh nilai IC_{50} sebesar 87,6882 ppm, kombinasi 1:1 memiliki nilai IC_{50} sebesar 76,7867 ppm keduanya tergolong kategori kuat (Nilai IC_{50} 50-100 ppm). Sedangkan pada buah tin diperoleh nilai IC_{50} sebesar 125,3817 ppm tergolong kategori sedang.

Kombinasi buah tin dan minyak zaitun dengan perbandingan 1:1 memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara MCF-7 dan memiliki efek antioksidan yang kuat.

Kata kunci : sel kanker payudara MCF-7, sitotoksik, antioksidan, buah tin (*figus carica l.*) dan minyak zaitun (*olea europeae l.*).

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tanaman obat adalah suatu keanekaragaman hayati yang mampu dikembangkan manfaatnya menjadi obat alternatif alami dalam penanganan kanker. Pengobatan kanker dengan bedah, radiasi dan kemoterapi memerlukan biaya yang sangat tinggi dan masih memiliki efek samping sehingga belum efektif obat dalam membunuh sel kanker sehingga mulai banyak dilakukan penelitian baru untuk menemukan pengobatan baru dari tanaman obat. Upaya tersebut meliputi studi tentang agen kemoterapi dari tanaman obat (Djajanegara, 2008).

Ada beberapa tanaman telah disebutkan di dalam al-Quran yang sudah diteliti memiliki beragam manfaat. Salah satunya tanaman tin dan zaitun. Tanaman tin dan zaitun disebut bersamaan di dalam QS. At Tin ayat satu (Kementrian Agama RI, 1999). Pada buah tin yang kering dapat menghasilkan peningkatan kapasitas antioksidan plasma yang signifikan dan dapat digunakan di berbagai penyakit seperti gastrointestinal, inflamasi, gangguan kardiovaskular, ulseratif penyakit, dan kanker. Tin memiliki sumber flavonoid dan polifenol yang baik dan memiliki beberapa senyawa bioaktif seperti arabinosa, -amyrins, - karotin, glikosida, -setosterol dan xantotoksin (Joseph dan Raj, 2011). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Joseph dan Raj (2011) terhadap aktivitas kanker secara in vitro, buah tin baik

alam maupun senyawa sintetis telah menunjukkan efektivitasnya dalam menghambat proliferasi sel kanker.

Komponen aktif utama minyak zaitun adalah asam oleat, unsur fenolik, dan squalene. Kandungan asam oleat yang tinggi pada minyak zaitun dikarenakan minyak pada bijinya merupakan poliasam lemak yang tak jenuh, seperti omega-6 yang penting bagi asam linoleat dan asam lemak. Squalene adalah triterpen hidrokarbon (Waterman dan Lockwood, 2007). Triterpenoid adalah senyawa alami yang tersebar luas pada kulit dan biji. Pada buah zaitun memiliki dua triterpen utama yaitu Oleanolic Acid (OA) dan Maslinic Acid (MA). Triterpen dapat digunakan dalam pencegahan kanker tertentu, termasuk kanker payudara (Sánchez dkk, 2015). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Sánchez dkk, (2015) secara *in vitro* menunjukkan bahwa MA pada buah zaitun dengan konsentrasi tertinggi yang diuji pada kemurnian yang tinggi (kemurnian lebih dari 98%) dapat menghambat sel kanker payudara MCF-7 invasif untuk bertumbuh. Studi secara *in vivo* dan *in vitro* pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa senyawa fenolik minyak zaitun memiliki efek positif pada parameter fisiologis tertentu, seperti lipoprotein plasma, kerusakan oksidatif, penanda inflamasi, fungsi trombosit dan selular, aktivitas antimikroba dan kesehatan tulang (Cicerale dkk. 2010). Sedangkan studi yang dilakukan terhadap hewan menggunakan *dimethylbenz () anthracene* yang menginduksi kanker menunjukkan bahwa diet menggunakan minyak zaitun memiliki efek nekrosis tumor di tahap promosi pada karsinogenesis yang didukung oleh data hispatologis dan morfologi (Costa

dkk. 2004). Selain itu, asam oleat yang dimasukkan ke dalam membran fosfolipid sel jaringan payudara, akan menghasilkan pengurangan peroksidasi lipid, sehingga dapat diketahui efek kemoprotektif terhadap kanker payudara (Waterman dan Lockwood, 2007).

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang sering terjadi terhadap wanita dan telah menempati posisi kedua yang menjadi penyebab kematian. Pada tahun 2015, kasus kanker payudara invasif yang didiagnosis pada wanita di Amerika telah diperkirakan oleh ACS akan ada 231.840 dan telah terjadi kematian sebanyak 40.730 (Smith dkk, 2015). Oleh karena itu, kanker telah menjadi salah satu penyebab utama kematian dengan jumlah terbanyak didunia (American Cancer Society, 2014). Menurut hasil penelitian Indrati (2005), telah banyak ditemukan kasus kanker payudara pada usia 40 – 49 tahun. Dari sebagian kasusnya, kanker sudah mencapai stadium III sebanyak (46,2%). Tingginya kasus ini dikarenakan penderita terlambat untuk menyadari diagnosa sehingga terlambat mencari pengobatan. Kebanyakan orang tidak mengetahui gejala kanker payudara dan kurangnya pengetahuan tentang cara pendeteksian kanker payudara secara dini. Sebagian penderita kanker beranggapan bahwa kanker payudara merupakan penyakit keturunan (Indrati, dkk, 2005).

Terapi pengobatan pada pasien kanker payudara yang banyak digunakan adalah kemoterapi. Namun, kemoterapi masih memiliki beberapa masalah misalnya metabolisme obat yang cepat, distribusi obat yang belum sesuai, dan terjadinya efek pada jaringan yang normal (Keen dan Davidson,

2003). Selain obat kemoterapi maupun obat kimia memiliki banyak efek, tidak hanya efek yang diinginkan namun banyak efek samping yang ditimbulkan seperti sakit kepala, kelelahan, kelemahan, rambut rontok, mual, kram perut, mulut kering, gangguan memori dan mati rasa (Aslam dkk, 2014). Maka perlu banyak upaya yang dilakukan untuk menemukan pengobatan antikanker salah satunya menggunakan tanaman obat. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa buah tin dan minyak zaitun keduanya memiliki khasiat dalam mencegah atau menghambat sel kanker payudara.

Minyak zaitun memiliki senyawa *Oleuropein* yang terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker dengan mekanisme secara intrinsik, sedangkan buah tin memiliki senyawa *Quercetin-3-O-Glycoside* dan telah terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker dengan mekanisme intrinsik pada sel target yang berbeda dari minyak zaitun, apabila mekanisme tersebut dikombinasikan akan memiliki efek yang saling menguatkan, sehingga diharapkan dapat digunakan sebagai pengobatan yang efektif dan maksimal dalam menghambat proliferasi sel kanker payudara (Huang dkk, 2014; Farooqi dkk, 2017).

Kombinasi buah tin (*Ficus carica*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) berpotensi dalam menghambat sel kanker namun bukti ilmiah tentang aktivitas sitotoksik kombinasi antara buah tin (*Ficus carica*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) terhadap sel kanker payudara MCF-7 belum pernah dilaporkan. Berdasarkan latar belakang ini maka akan dilakukan penelitian yang ilmiah agar membuktikan aktivitas sitotoksik kombinasi antara buah tin

(*Ficus carica*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) pada sel kanker payudara MCF-7 sehingga diketahui efek agonisnya dari kombinasi buah tin dan minyak zaitun ini sehingga menunjang dari pencegahan dan keberhasilan terapinya.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana aktivitas antioksidan dan daya sitotoksik kombinasi antara buah tin (*Ficus carica*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) terhadap sel kanker payudara MCF-7 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antioksidan dan daya sitotoksik kombinasi buah tin (*Ficus carica*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) terhadap sel kanker payudara MCF-7.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui aktivitas antioksidan dengan metode DPPH dan sitotoksik buah tin (*Ficus carica*) dengan metode MTT assay terhadap sel kanker payudara MCF-7.
2. Untuk mengetahui aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH dan sitotoksik minyak zaitun (*Olea europaea L.*) dengan metode MTT assay terhadap sel kanker payudara MCF-7.
3. Untuk mengetahui aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH dan sitotoksik menggunakan metode MTT assay kombinasi antara buah tin (*Ficus carica*) dan minyak zaitun (*Olea europaea*

L.) terhadap sel kanker payudara MCF-7 dalam berbagai kombinasi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi secara ilmiah tentang aktivitas antioksidan dan daya sitotoksik buah tin (*Ficus carica*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) terhadap sel kanker payudara MCF-7.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar penelitian pada uji praklinis untuk menggali potensi serta aktivitas buah tin (*Ficus carica*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) sebagai alternatif anti kanker payudara sehingga penelitian ini dapat dikembangkan dan digunakan sebagai acuan bagi penelitian selanjutnya tentang kesehatan pada masyarakat dan penelitian terhadap pasien kanker payudara sehingga dapat dibuat sediaan gel.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Buah Tin

Tin atau Ara (*Ficus carica L.*) dalam bahasa Inggris dapat disebut juga “fig” adalah salah satu sumber tanaman yang tinggi serat dan kalsium. Ara tumbuh dengan baik di Mediterania dan menjadi pengering yang hangat pada iklim yang sedang karena disana ara sangat luas dan dapat di gunakan dalam keadaan segar ataupun kering (Joseph dan Raj, 2011).

Taksonomi dari ara adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnolipsida
Ordo	: Rosales
Famili	: Moraceae
Genus	: Ficus
Spesies	: <i>F. Carica</i> (Joseph dan Raj, 2011).



Gambar 2.1 Ficus carica (Joseph dan Raj, 2011).

2.1.1 Morfologi

Ara adalah pohon yang dapat tinggi mencapai 50 kaki, namun lebih sering ditemukan dengan tinggi 10-30 kaki. Ara memiliki kulit kayu berwarna abu-abu halus seperti keperakan. Ara juga memiliki daun berwarna hijau terang dan besar dan memiliki dua sisi bulu. Daunnya tidak berbau dengan sedikit rasa pahit. Panjang daunnya 7-9 cm dan lebarnya 4-6 cm, berbentuk lobe dengan 1-5 sinus. Bulu yang kasar berada dibagian atas permukaan dan bulu yang lembut berada dibagian bawah. Ara juga memiliki bunga kecil yang hampir tidak terlihat karena berada didalam buah. Apabila buahnya matang akan memiliki kulit yang sulit dibedakan warnanya karena terkadang memiliki warna murni hijau, hijau diliputi dengan coklat, bahkan coklat atau ungu. Di bagian dalam kulit putih terdapat massa biji terikat dengan daging seperti jelly. Benihnya bisa berukuran besar, sedang, atau kecil dan berkisar dari 30 sampai 1.600 per buah. Biji ini dapat dimakan dan umumnya berongga kecuali penyerbukan benih yang disiram menyediakan khas rasa pedas dari buah ara kering (Joseph & Raj, 2011; Chawla dkk, 2012).

2.1.2 Kandungan

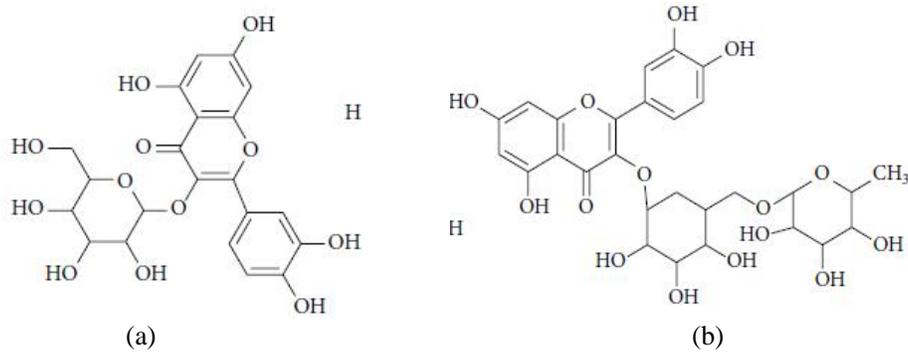
Dalam buah tin mengandung berbagai nutrisi yang sangat bermanfaat. Buah tin merupakan salah satu sumber tanaman tertinggi kalsium dan serat yang juga kaya akan vitamin, unsur mineral, air, dan lemak. Buah tin yang dikeringkan termasuk buah terkaya dalam serat, tembaga, mangan, magnesium, potasium, kalsium, dan vitamin K, yang

dapat berperan terhadap kebutuhan manusia. Bagian daun tin (*Ficus carica*) memiliki berbagai senyawa volatil yang telah teridentifikasi dan dibagi menjadi beberapa kelas kimia yang berbeda seperti alkohol: *1-penten-3-ol*, *2-methylbutanol*, *3-methyl-1-butanol*, *heptanol*, *(E) -2-nonen-1-ol*, *benzil alkohol*, dan *phenylethyl alcohol*, aldehida: *metilbutanal*, *2-metilbutanal*, *heksanal*, *(E) -2-pentanal*, dan *(E) -2-heksana*, ester: *metil salisilat*, *metil heksanoat*, *etil benzoat*, *heksil asetat*, dan *metil butanoat*, monoterpen: *limonene* dan *mentol*, ketone: *3-pentanone*, norisoprenoid: -*siklosit*, seskuiterpen: -*ylangene*, -*guaiene*, -*cubenene*, *bourbonene*, *copaene*, *cubebene*, -*elemene*, -*caryophyllene*, -*gurjunene*, -*muurolene*, *aromadendrene*, -*caryophyllene*, *cadinene*, -*muurolene*, *germacrene D*, dan (+) - *ledene*, dan senyawa lain-lain: *psoralen*. Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa daun tin (*Ficus carica*) mengandung moisture (67,6%), protein (4,3%), lemak (1,7%), serat (3,6%), caroten, bergaptene, stigmasterol, sitosterol dan tirosin. Ficusin taraxasterol, beta-sitosterol, rutin, sapogenin, calotropenyl asetat, lepeolacetate dan oleanolic (Joseph dan Raj, 2011; Mawa dkk, 2013).

Beberapa komponen senyawa juga di temukan dari buah tin dan kulit buah tin dari hasil isolasi yang didapatkan adalah 15 pigmen antosianin. Sebagian besar mengandung sianidin sebagai aglikon dan beberapa turunan pelagonidin. Senyawa yang dimaksudkan seperti *Cyanidin-3-rhamnoglucoside*, *pelargonidin-3-glucoside*, *cyanidin-3,5-diglucoside*, *cyanidin-3-glucoside*, *cyanidin-3-rutinoside*, *(epi)catechin-(4-*

8)-cyanidin 3-glucoside, cyanidin 3 rutinoside dimmer, (epi)catechin-(4-8)-cyanidin 3-rutinoside, (epi)catechin-(4-8) cyanidin 3-rutinoside, cyanidin 3,5-diglucoside, (epi)catechin-(4-8)-pelargonidin 3-rutinoside, carboxypyranocyanidin 3-rutinoside, cyanidin 3-malonylglycosyl-5-glucoside, (epi)catechin-(4-8)-pelargonidin3-rutinoside, pelargonidin 3-rutinoside, Pelargonidin3-glucoside, peonidin3-rutinoside dan cyanidin 3-malonylglucoside. Banyak senyawa volatil yang ditemukan dari ekstrak buah tin seperti *benzil aldehyd*, *benzil alkohol*, *furanoid*, *linalool*, *pyranoid (trans)*, *aldehida cinnamic*, *indol*, *alkohol cinnamic*, *eugenol* dan *transcaryophyllenes sesquiterpene: germacrene D*, *hydroxyl caryophyllene*, *angelicin* dan *bergapten* (Mawa, dkk. 2013). Selain itu dari hasil isolasi kulit buah tin segar dan kering ditemukan senyawa fenolik total dan tunggal, asam fenolik, asam klorogenat, flavon, flavonol dan ditemukan jumlah fenolat pada buah tin kering lebih tinggi dibandingkan buah tin segar. Komponen fenolik tunggal adalah quersetun rutioside. Asam fenolik; 3-O- dan 5-O asam *caffeoylquinic*, *asam ferulic*, *Quersetin-3-O-glukosida*, *Quersetin-3-O-rutinosida*, *psoralen*, dan *bergapten*, dan asam organik (*asam oksalat*, *sitrat*, *malik*, *shikimik*, dan *fumarat*) ditemukan dari biji dan kulit buah tin. Pada batang ditemukan senyawa *campesterol*, *hentriacontanol*, *stigmasterol*, *euphorbol* dan *hexaconsonatem ingenol* dan *taraxerone*. Sedangkan di getah terdapat senyawa bioaktif seperti *caoutchouc (albumin, resin, rennin, cerin, sugar dan malic acid, enzim*

proteolytic, esterase, catalase, lipase, diastase, dan peroxidase (Mawadkk, 2013; Badgujar dkk, 2014; Joseph dan Raj, 2011).



Gambar 2.2 Struktur Kimia Kandungan Buah Tin (a) Quercetin-3-O-glucoside (b) Quercetin-3-O-rutinoside (Mawadkk, 2013).

2.1.3 Manfaat

Ara dalam penggunaan tradisional dapat digunakan sebagai obat demam, asma, epilepsi, pencahar ringan, ekspektoran dan diuretik. Ara juga bermanfaat pada penyakit limpa dan hati, bahkan juga digunakan sebagai suplemen bagi penderita diabetes. Buah ara kering dengan dosis 150 gram ditambah dengan madu dapat digunakan untuk pengobatan menorrhagia, hepatitis dan disentri. Rebusan buah ara kering juga termasuk obat kumur yang sangat baik untuknya sakit tenggorokan dan aphthous keluhan dari mulut. Selain itu rebusannya dapat digunakan untuk mengatur gangguan kemih yang tepat dan mencairkan batu-batu kecil. Karena tinggi zat besi, buah ara juga dapat digunakan dalam pengobatan anemia. Dalam penelitian yang dilakukan Joseph dan Raj (2011) buah ara menunjukkan penghambatan *in vitro* pada proliferasi pada sel kanker baik secara natural maupun senyawa sintesis. Selain itu buah ara juga dapat

digunakan sebagai anti bakteri secara alami dan juga anti jamur terhadap *Candida Albicans*. Seperti halnya penempatan tapal buah ara pada tumor sebagai pengobatan untuk pembengkakan abnormal. Menurut laporan para ahli, pembengkakan semacam itu terjadi karena adanya infeksi atau kanker. Pengobatan farmakologis lainnya meliputi antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, perlindungan mukosa lambung, antidiare, pengobatan luka, antitumor, antikanker, antispasmodik, imunobalancing / imunoharmonisasi, dan keunggulan nutrisi (Joseph dan Raj, 2011; Chawla dkk, 2012).

2.1.4 Mekanisme Kerja Buah Tin Sebagai Antikanker

Buah tin dapat memiliki aktivitas sebagai antikanker karena mengandung senyawa Quercetin-3-O-glycoside yang merupakan salah satu senyawa Quercetin glucoside yang memiliki mekanisme secara intrinsik (mitokondria) dengan mengaktifkan caspase-3,-8 dan caspase-9 yang berperan dalam proses apoptosis sel kanker. Melalui jalur MAPK, quercetin-3-0-glycoside menurunkan tingkat fosforilasi ERK dan p38MAAPK dan tingkat fosforilasi JNK meningkat, sehingga dapat membantu dalam apoptosis sel kanker. Quercetin-3-o-glycoside (isoquercitrin) menurunkan regulasi PKC (protein kinase c) yaitu suatu protein yang mengatur berbagai respon seluler termasuk ekspresi gen, sekresi protein, proliferasi sel dan respon inflamasi (Huang dkk, 2014).

2.2 Buah Zaitun

Zaitun (*Olea europaea L.*) merupakan spesies simbol yang mewakili salah satu pohon buah yang paling penting di Mediterania. Saat ini manfaat dari minyak zaitun telah berkembang dan menyebabkan banyaknya produksi minyak zaitun.

Taksonomi dari zaitun adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Filum	: Magnoliophyta
Kelas	: Rosopsida
Ordo	: Lamiales
Famili	: Oleaceae
Sub-famili	: Oleideae
Genus	: Olea
Sub-genera	: Paniculatae Tetrapilus Olea
Sections	: Ligustroides Olea
Sub-species	: cuspidata laperrinei maroccana cerasiformis guanchica europaea
varieties	: sylvestris (wild olive) europaea (cultivated olive)



Gambar 2.3 *Olea europaea* subsp. *europaea* var. *europaea*: aspek morfologi (A) pohon zaitun yang diolah; (B) daun; (C) bunga; (D) buah; (E) endocarp. (Chiappetta dan Muzzalupo, 2012).

2.2.1 Morfologi

Zaitun memiliki daun yang tebal, kasar. Daunnya akan tumbuh selama 2 tahun periode. Daunnya memiliki stomata pada permukaan dan berada di peltate trikomis yang dapat membatasi hilangnya air sehingga membuat zaitun akan tahan dengan kekeringan. Bila setiap daun mempertahankan bunga yang akan berkembang maka setiap berbunga akan mengandung 15 - 30 bunga, tergantung pada kultivar. Bunga sempurna pada umumnya memiliki kelopak kecil, 4 kelopak, 2 benang sari dan filamen yang saling mendukung antara bantalan serbuk sari besar dan pistil hijau plum dengan gaya kental pendek dan besarnya stigma. Benih dewasa ditutupi dengan lapisan tipis yang menutupi endosperm yang mengandung pati. Ukuran biji dan bentuk absolut sangat bervariasi dengan kultivar (Chiappetta dan Muzzalupo, 2012).

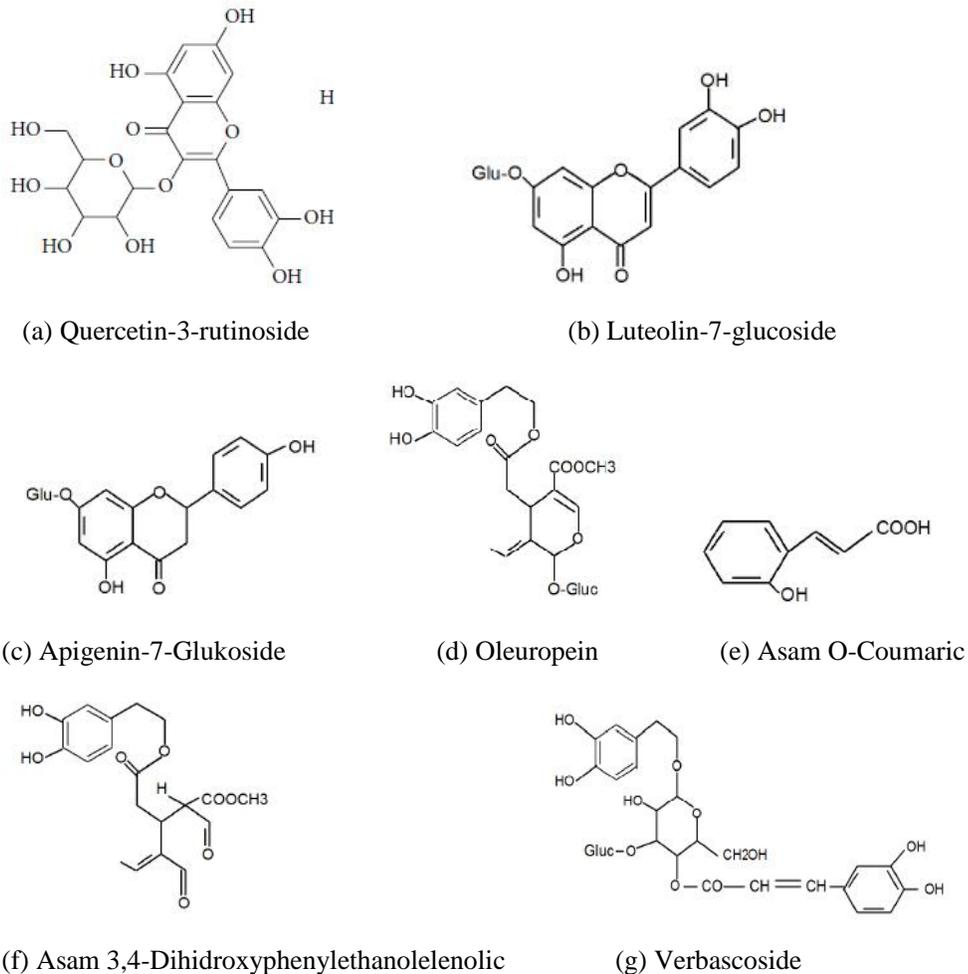
2.2.2 Kandungan

Komponen aktif utama minyak zaitun termasuk asam oleat, unsur fenolik, dan squalene. Utama fenolat meliputi hydroxytyrosol, tyrosol, dan oleuropein. Kandungan asam oleat yang tinggi pada minyak zaitun dikarenakan minyak yang ada pada bijinya merupakan poliasam lemak yang tak jenuh, omega-6 yang penting bagi asam linoleat dan asam lemak. Kandungan fenolik total yang telah dilaporkan sebanyak 196-500 mg/kg dan terjadi di Mediteran. Minyak zaitun terbagi menjadi tiga kategori yaitu fenol sederhana, secoiridoids dan lignan, dimana semua ini dapat menghambat auto-oksidasi. Squalene adalah triterpen hidrokarbon dan

termasuk perantara utama di biosintesis kolesterol. Pada minyak zaitun terdiri dari sekitar 0,7 persen squalene. Senyawa lain yang telah dilaporkan dari berbagai pembudidaya minyak zaitun dan EVOO yaitu hydroxytyrosol elenolate, oleuropein aglycon, ligstroside aglycone, agrokasi 10-hidroksi oleuropein, dekarboksimetil agrokasi 10-hidroksi oleuropein aglekapine, agonis 10-hidroksi-10-metil oleuropein, asam elenolik, dekarboksimetil asam sulfat dialdehida, dekarboksimetil elenolik dialdehida, asam vanillat, asam pcoumarat, dan (+) - pinoselinol (Waterman dan Lockwood, 2007; Hashmi dkk, 2015).

Senyawa alkohol fenolik utama dalam buah zaitun adalah oleuropein - (3,4 dihidroksifenilamin) atau hidroksityrosol dan p-hidroksipeniloksin (tirosol). Senyawa flavonoid pada zaitun terutama terdiri dari flavonol glikosida seperti luteolin 7-O-glukosida, rutin, apigenin 7-O-glukosida, antosianin, sianidin 3-O-glukosida dan sianidin 3-O-rutinosida. Hydroxytyrosol dan tyrosol hadir pada kandungan tertinggi 76,73 dan 19,48 mg / 100 g zaitun, masing-masing, dibandingkan dengan sisa senyawa fenolik. Selama pematangan buah zaitun, oleuropein benar-benar terdegradasi, dan hampir tidak terdeteksi saat buahnya gelap, tapi hydroxytyrosol, tirosol, dan verbascoside meningkat. Kehadiran senyawa bioaktif penting tersebut dalam buah zaitun mendukung potensi makanan fungsional dari produk utama, minyak zaitun dan virgin olive oil, yang dihasilkan dari spesies ini. Selain itu, dua triterpen penting pentacyclic,

yaitu asam oleanolic dan maslinic dengan aktivitas antiproliferatif potensial, telah dilaporkan dari kulit buah zaitun (Ghanbari dkk, 2012).



Gambar 2.4. Struktur Kimia Fenolik dalam Kandungan Minyak Zaitun (Ghanbari dkk, 2012).

2.2.3 Manfaat

Minyak zaitun dapat digunakan dalam pengobatan terapi jantung koroner, hipertensi, radang sendi, aktivitas anti mikroba pada *H. Pylori* secara *in vitro*, dan juga pengobatan kanker. Studi yang dilakukan terhadap hewan yang menggunakan dimethylbenz () anthra-cene-induced

cancer telah menunjukkan bahwa diet kaya minyak zaitun memiliki efek non promosi pada karsinogenesis. Efek ini didukung oleh fitur histopatologis dan morfologi. Sebagian besar senyawa aktif dalam minyak zaitun dapat larut dalam lemak, tetapi meskipun glikosida fenolik kurang begitu baik, mereka cenderung disimpan di jaringan lemak. Hal ini dapat menjelaskan efek kemoprotektif terhadap kanker payudara dan rendahnya kejadian kanker payudara di negara-negara Mediterania. Selain itu, asam oleat dimasukkan ke dalam membran fosfolipid sel jaringan payudara, yang menghasilkan pengurangan peroksidasi lipid (Waterman dan Lockwood, 2007). Menurut penelitian Hashmi dkk, (2015) bahwa *Olea europaea* memiliki aktivitas antidiabetes pada daun zaitun dan buah, selain itu mempunyai efek aktivitas antikanker, antimikroba, antioksidan, antihipertensi dan cardioprotective, aktivitas inhibisi enzim, antiinflamasi dan antinociceptive, gastroprotective, neuroprotective (Hashmi dkk, 2015).

2.2.4 Mekanisme Kerja Buah Zaitun Sebagai Antikanker

Oleuropein merupakan senyawa fenolik yang paling umum ditemukan dalam produk *Olea europaea L.* Seperti zaitun, minyak zaitun maupun daun zaitun. Selain memiliki fungsi positif untuk kesehatan, ekstrak *Olea europaea L.* Dapat menghambat proliferasi dalam berbagai jenis sel kanker. Kematian sel (apoptosis sel) dapat dilakukan melalui ekstrinsik atau melalui jalur intrinsik (mitokondria). Sinyal ekstrinsik, termasuk tumor necrosis faktor (TNF) terkait dengan ligan penginduksi apoptosis (TRAIL), tumor necrosis factor – (TNF-) dan FasL,

mentransmisikan sinyal secara intraseluler melalui reseptor kematian (DR4/DR5, TNFR, dan Fas) dan mengaktifkan caspase inisiator, seperti caspase 8, yang merupakan protein cystein aspartate spesifik yang memodulasi apoptosis secara terpusat. Agen iradiasi atau kemoterapi mengawali jalur mitokondria dengan hanya mengaktifkan protein motif BH3 seperti BID. BID diproses secara proteolitik oleh caspase-8 dan masuk ke dalam mitokondria yang memfasilitasi pelepasan sitokrom-c. Sel B-limfoma (BCL-2) terkait dengan X protein (BAX) dan BCL-2 antagonis/pembunuh BAK adalah protein pro-apoptosis yang berada di luar membran mitokondria. tBID berinteraksi dengan BAX dan BAK dan memicu perkembangan biakan sel. Oleuropein mampu meningkatkan kadar kadar BAX dan cytochrome-c pada sel kanker. Fosforilasi JNK (p-JNK) diperlukan untuk menginduksi apoptosis. Selanjutnya, Bcl2 (protein anti apoptosis) ditemukan berkurang pada sel kanker yang diberikan Oleuropein. Oleuropein secara bersamaan menekan Bcl 2 pada sel kanker payudara ER-negative (Farooqi dkk, 2017).

2.3 Kanker Payudara

Kanker merupakan suatu penyakit yang berhubungan pada pertumbuhan dan penyebaran sel yang tidak normal dan tidak dapat dikendalikan dengan ciri-ciri adanya perubahan dalam diferensiasi sel dan komunikasi sel dengan lingkungan ekstraselularnya (Nugroho dkk, 2015). Kanker merupakan sel-sel jaringan tubuh yang tumbuh tidak normal dan berubah menjadi ganas (Kemenkes RI, 2016). Kanker payudara adalah