

**PENGARUH EKSTRAK JAHE (*Zingiber officinale roscoe*) TERHADAP**

**PERTUMBUHAN SEL KANKER PAYUDARA**

**Studi Eksperimental Pada Mencit Strain C3H yang Telah Diinokulasi**

**dengan Bubur Tumor**

**Karya Tulis Ilmiah**

untuk memenuhi sebagian persyaratan

untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**Fanni Yuniar**

**01.207.5481**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**

**SEMARANG**

**2011**

**KARYA TULIS ILMIAH**  
**PENGARUH EKSTRAK JAHE (*Zingiber officinale roscoe*) TERHADAP**  
**PERTUMBUHAN SEL KANKER PAYUDARA**  
**Studi Eksperimental Pada Mencit Strain C3H yang Telah Diinokulasi**  
**Bubur Tumor**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

**Fanni Yuniar**

**01.207.5481**

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 7 Januari 2011  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



dr. H. Sumarno, M.Si Med., Sp. PA

Pembimbing II



dr. Hj. Chodidjah, M. Kes.

Anggota Tim Penguji



dr. H. Moch. Agus Suprijono, M. Kes.



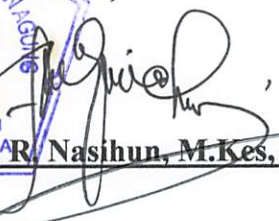
dr. Kristanto Muliana

Semarang, Januari 2011

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



DR. dr. H. Fauziq R. Nasihun, M.Kes, Sp.And

## PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas semua anugerah dan rahmatNya sehingga Karya Tulis Ilmiah dengan judul **“Pengaruh Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale roscoe*) terhadap Pertumbuhan Sel Kanker Payudara Studi Eksperimental Pada Mencit Strain C3H yang Telah Diinokukasi Bubur tumor”** ini dapat terselesaikan.

Karya Tulis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. DR. dr. H. Taufiq R Nasihun, M.Kes, Sp.And., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. H. Sumarno, M.Si Med., Sp. PA., dan dr. Hj. Chodidjah, M.Kes., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.
3. dr. H. Moch. Agus Suprijono, M. Kes., dan dr. Kristanto Muliana selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.

4. Pak Slamet Hartanto dan seluruh staf Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang telah membantu dalam penelitian ini.
5. Bapak dan Ibu serta Adikku dan teman-temanku tercinta, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan ikhlas atas cinta, kasih sayang, dukungan serta doa yang tiada henti.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

*Wassalamu'alaikum Wr.Wb*



Semarang, 7 Januari 2011

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
PRAKATA.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
INTISARI .....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Praktis .....	5
1.4.2 Manfaat Teoritis .....	5

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pertumbuhan Sel Kanker Payudara.....	6
2.1.1 Siklus Sel.....	6
2.1.2 Gen yang Mempengaruhi.....	12
2.1.3 Proliferasi.....	16
2.1.4 Apoptosis.....	17
2.1.5 Imunologi Kanker.....	18
2.2 Kanker Payudara .....	19
2.2.1 Definisi.....	19
2.2.2 Anatomi .....	20
2.2.3 Histologi.....	21
2.2.4 Etiologi dan Faktor Resiko .....	22
2.3 Jahe.....	23
2.3.1 Taksonomi Tanaman Jahe .....	23
2.3.2 Deskripsi Tanaman Jahe .....	24
2.3.3 Kandungan Kimia .....	25
2.4 Hewan Coba .....	28
2.5 Mekanisme Ekstrak Jahe dalam Menghambat Pertumbuhan Sel Kanker Payudara .....	30
2.6 Kerangka Teori.....	32
2.7 Kerangka Konsep .....	33
2.8 Hipotesis.....	33

## **BAB III METODE PENELITIAN**

3.1 Jenis Penelitian.....	34
3.2 Variabel dan Definisi Operasional .....	34
3.2.1 Variabel.....	34
3.2.2 Definisi Operasional.....	34
3.3 Populasi dan Sampel .....	35
3.3.1 Populasi .....	35
3.3.2 Sampel.....	35
3.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	36
3.4.1 Bahan Transplantasi Jaringan Tumor pada Mencit.....	36
3.4.2 Alat Transplantasi Jaringan Tumor pada Mencit.....	36
3.4.3 Alat Pengukuran Volume Jaringan Tumor pada Mencit....	37
3.5 Cara Penelitian .....	37
3.5.1 Dosis Ekstrak Jahe .....	37
3.5.2 Cara Pembuatan Ekstrak .....	38
3.5.3 Pemberian perlakuan.....	39
3.5.4 Prosedur Transplantasi Jaringan Tumor pada Mencit.....	40
3.5.5 Prosedur pengukuran Volume Jaringan Tumor Mencit.....	41
3.6 Tempat dan Waktu Penelitian .....	41
3.6.1 Tempat.....	41
3.6.2 Waktu .....	42
3.7 Analisis Hasil .....	42

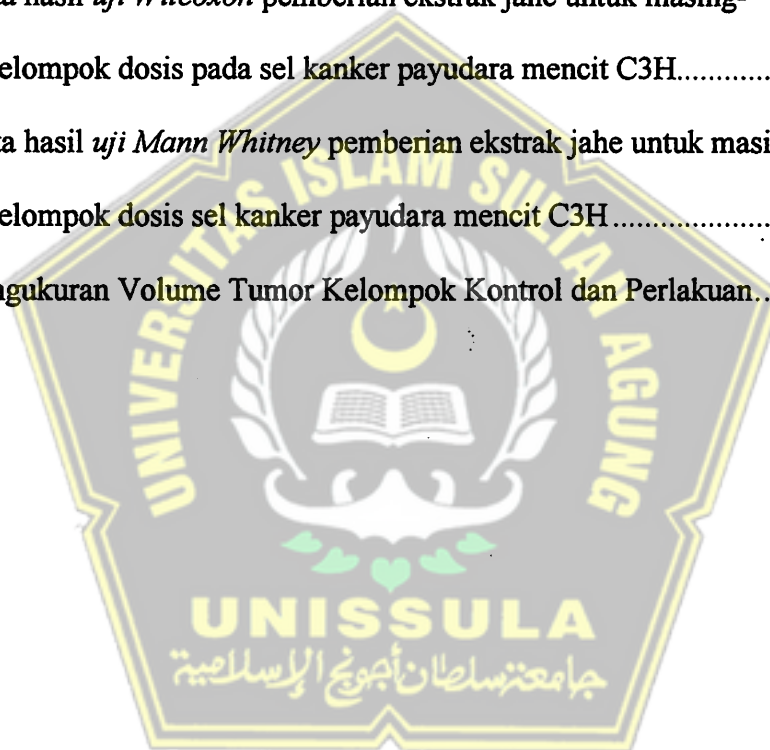
3.8 Alur Penelitian.....	44
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>45</b>
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>50</b>
DAFTAR PUSTAKA.....	51
LAMPIRAN.....	55





## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Presentase Kandungan Jahe per Berat Segar .....	26
Tabel 2. Senyawa Fenol pada Jahe .....	27
Tabel 3. Hasil volume tumor pre post kelompok kontrol dan perlakuan ekstrak jahe terhadap pertumbuhan sel kanker payudara mencit C3H.....	44
Tabel 4. Tabel data hasil <i>uji Wilcoxon</i> pemberian ekstrak jahe untuk masing-masing kelompok dosis pada sel kanker payudara mencit C3H.....	45
Tabel 5. Tabel data hasil <i>uji Mann Whitney</i> pemberian ekstrak jahe untuk masing-masing kelompok dosis sel kanker payudara mencit C3H.....	46
Tabel 6. Hasil Pengukuran Volume Tumor Kelompok Kontrol dan Perlakuan...	54



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pengukuran Volume Tumor Kelompok Kontrol dan Perlakuan .....	54
Lampiran 2. Hasil Analisis Data dengan SPSS .....	63
Lampiran 3. Surat Keterangan Penelitian .....	70
Lampiran 4. Foto – Foto Penelitian .....	72



## INTISARI

Ekstrak Jahe merupakan sediaan cair yang dibuat dari rimpang jahe dengan menarik sari aktifnya dan mengandung komponen phenolic aktif sebagai efek anti-kanker. Berbagai pengobatan modern yang dilakukan untuk mengobati kanker payudara mempunyai efek samping yang banyak dan memakan biaya besar. Sehingga banyak penderita kanker payudara beralih ke pengobatan alternatif yang lebih murah dengan pengobatan tradisional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak jahe terhadap pertumbuhan sel kanker payudara mencit C3H.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *pre post test randomized control group design* ini dilakukan selama 21 hari menggunakan 24 ekor mencit C3H yang bertumor dibagi dalam 4 kelompok uji, yang sebelumnya diukur terlebih dahulu volume awalnya. K-I sebagai kelompok kontrol (pakan standar dan aquades), K-II diberi pakan standar, aquades dan ekstrak jahe dosis pertama (6,25 mg/0,2 ml), K-III diberi pakan standar, aquades dan ekstrak jahe dosis kedua (12,5 mg/0,2 ml) dan K-IV diberi pakan standar, aquades dan ekstrak jahe dosis ketiga (18,75 mg/0,2ml). Penghitungan selisih volume akhir dan awal dilakukan pada hari ke 21.

Hasil rerata pengaruh ekstrak jahe terhadap pertumbuhan sel kanker payudara yaitu K-I 608,27 mm, K-II – 46,63 mm, K-III – 73,57 mm, K-IV 237,39 mm. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji *Wilcoxon* menunjukkan ada perbedaan signifikan antara kelompok pre kontrol – post kontrol dan pre dosis ketiga – post dosis ketiga ( $p < 0,05$ ) dan uji *Mann Whitney* menunjukkan ada perbedaan signifikan antara K-I K-II, K-I K-III, K-II K-III, dan K-III K-IV ( $p < 0,05$ ).

Dari hasil tersebut disimpulkan bahwa ada pengaruh ekstrak jahe terhadap pertumbuhan sel kanker payudara mencit C3H.

**Kata kunci :** Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale roscoe*), sel kanker payudara.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan neoplasma ganas, yang mana terjadi suatu pertumbuhan abnormal jaringan payudara, tumbuh infiltrasi, dan destruktif serta dapat bermetastase (Asrul,2003). Kanker payudara merupakan kanker terbanyak kedua sesudah kanker leher rahim di Indonesia. Karena tindakan pengobatan medis penderita kanker payudara dengan operasi (mastectomy) dianggap merupakan terapi yang drastis dan menakutkan (Notosiswoyo, 2004). Oleh karena itu banyak penderita kanker payudara beralih ke pengobatan alternatif yang lebih murah salah satunya adalah pengobatan tradisional dengan jahe. Selain itu penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern (Kintoko, 2006). Disamping itu (WHO, 2008) juga merekomendasikan penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker (WHO, 2003). Sedangkan pengobatan kemoterapi yang biasanya digunakan banyak menimbulkan reaksi-reaksi yang tidak diinginkan, seperti toksisitas jantung, alopesia, disfungsi gagal ginjal, disfungsi saraf akustik, mual dan muntah

(Katzung,2004). Sehingga pasien harus mengeluarkan dana tambahan yang besar untuk mengobati efek samping yang timbul (Hassett *et al.*, 2006).

Sejak 1988 sampai 1992, keganasan tersering di Indonesia tidak banyak berubah. Kanker leher rahim dan kanker payudara tetap menduduki tempat teratas. Selain jumlah kasus yang banyak, lebih dari 70% penderita kanker payudara ditemukan pada stadium lanjut (Moningkey, 2000). Data dari Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan menunjukkan bahwa *Case Fatality Rate* (CFR) akibat kanker payudara menurut golongan penyebab sakit menunjukkan peningkatan dari tahun 1992-1993, yaitu dari 3,9 menjadi 7,8 (Ambarsari, 1998). Tidak ada kanker yang lebih ditakuti oleh perempuan selain kanker payudara, dan hal ini bukan tanpa alasan. Di Amerika Serikat, diperkirakan oleh *American Cancer Society* bahwa pada tahun 2001, akan ditemukan 192.200 kanker payudara invasif baru pada perempuan, dan akan menyebabkan 40.860 kematian. Meskipun kemoterapi dan *mastectomy* sering menjadi pilihan utama dalam mengatasi kanker, 60% - 80% pasien yang telah menjalani terapi ini mengalami mual dan muntah akut (Maryani, 2009). Selain itu, insiden sindrom nyeri kronis setelah *mastectomy* payudara telah diperkirakan terjadi pada 20-25% penderita (Wascher, 2002). Data ini menegaskan bahwa walaupun terdapat kemajuan dalam aspek diagnosis dan penatalaksanaan, hampir seperempat perempuan yang mengidap kanker ini akan meninggal akibat penyakit tersebut. Namun, perlu juga ditekankan bahwa meskipun resiko seumur hidup adalah satu per delapan

untuk perempuan di Amerika Serikat, 75% perempuan dengan kanker payudara berusia lebih dari 50 tahun. Hanya 5% yang lebih muda daripada 40 tahun. Karena sebab yang tidak diketahui (mungkin sebagian berkaitan dengan membaiknya penemuan kasus), terjadi peningkatan insiden kanker payudara di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, peningkatan tersebut dahulu menetap di sekitar 1% per tahun, kemudian mulai meningkat pada tahun 1980 menjadi 2% hingga 4% setahun. Untungnya, angka tersebut ini mendatar pada sekitar 111 kasus per 100.000 perempuan (Robbins, 2007).

Menurut Shukla (2007) Jahe mengandung *oleoresin* yang banyak dimanfaatkan dalam industri farmasi dan makanan. Oleoresin jahe berisi campuran-campuran phenolic aktif seperti gingerol, paradol dan shogaol yang mempunyai antioksidan, anti-kanker, anti-inflamasi, anti-angiogenesis dan anti-atherosklerotic. Selain itu kandungan gingerol jahe mempunyai kemampuan menekan proliferasi sel tumor pada berbagai fase dari siklus sel dan menginduksi apoptosis pada berbagai sel tumor serta dapat menghambat faktor Angiogenesis sehingga dapat mempengaruhi pertumbuhan massa tumor.

Sebagai salah satu penghasil jahe terbesar di dunia, Indonesia memiliki peluang yang sangat besar untuk mengembangkan produk turunan dari rimpang jahe ini. Sebelumnya telah dilakukan penelitian bahwa ekstrak jahe memiliki kemampuan mencegah aktivasi NF $\kappa$ B sehingga terjadi penurunan produktivitas NF $\kappa$ B dan TNF- $\alpha$  yang mengakibatkan pertumbuhan sel kanker

dapat di tekan dan dicegah. Dengan demikian, ekstrak jahe berpeluang digunakan sebagai kemoterapi untuk penyembuhan sel atau jaringan yang terkena kanker. (Ramdhani,2009). Selain itu penelitian lain menyebutkan bahwa kandungan 6-gingerol pada ekstrak jahe dapat menghambat pertumbuhan sel BxPC3 dan HPAC, menyebabkan penghambatan siklus sel, menyebabkan perubahan berbagai variasi siklus sel yang mempunyai hubungan dengan ekspresi protein, serta menyebabkan aktivasi dari AKT. Dari Uraian diatas penelitian akan dilakukan untuk membuktikan pengaruh ekstrak jahe (*Zingiber officinale roscoe*) terhadap pertumbuhan kanker payudara.

## 1.2 Perumusan Masalah

Dari latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut “Bagaimana pengaruh ekstrak jahe (*Zingiber officinale roscoe*) terhadap pertumbuhan sel kanker payudara?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak jahe (*Zingiber officinale roscoe*) terhadap pertumbuhan sel kanker payudara.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1.3.2.1 Membandingkan pertumbuhan sel kanker payudara mencit yang diinokulasi bubur tumor antara kelompok yang diberi ekstrak jahe dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak jahe.

1.3.2.2 Membandingkan pertumbuhan sel kanker payudara mencit yang diinokulasi bubur tumor serta diberi ekstrak jahe dengan masing-masing kelompok dosis.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Praktis**

Penelitian ini dapat menambah pengetahuan masyarakat tentang manfaat dan kegunaan ekstrak jahe sebagai obat tradisional penghambat pertumbuhan sel kanker payudara.

#### **1.4.2 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini dapat bermanfaat sebagai bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak jahe terhadap pertumbuhan sel kanker payudara.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pertumbuhan Sel kanker Payudara**

##### **2.1.1 Siklus Sel**

Menurut Robbins (2007) Secara umum, jumlah sel yang ada pada suatu jaringan merupakan fungsi kumulatif antara masuknya sel baru dan keluarnya sel yang ada pada populasi. Masuknya sel baru ke dalam populasi jaringan sebagian besar ditentukan oleh kecepatan proliferasinya, sementara sel dapat meninggalkan populasi karena kematian sel ataupun karena berdiferensiasi menjadi sel lain. Oleh karena itu, meningkatnya jumlah sel dalam populasi tertentu dapat terjadi karena peningkatan proliferasi ataupun karena penurunan kematian atau diferensiasi sel. Sel yang sedang berproliferasi berkembang melalui serangkaian tempat dan fase yang sudah ditentukan yang disebut siklus sel. Siklus sel tersebut terdiri atas fase pertumbuhan prasinthesis 1 atau G1; fase sintesis DNA atau S; fase pertumbuhan pramitosis 2 atau G2; fase mitosis atau M. Sel istirahat berada dalam keadaan fisiologis yang disebut dengan G0. Dengan mengecualikan jaringan yang terutama tersusun atas sel yang mengalami diferensiasi tahap akhir dan tidak membelah., yang

semuanya berada dalam G<sub>0</sub>, sebagian besar jaringan yang matur terdiri atas sel dalam suatu kombinasi dari berbagai keadaan.

Masuknya dan berkembangnya sel dalam siklus sel dikendalikan melalui perubahan pada kadar dan aktivasi suatu kelompok protein yang disebut siklin. Pada tahapan tertentu siklus sel, kadar berbagai siklin meningkat setelah degradasi dengan cepat saat sel bergerak melalui siklus sel tersebut. Siklin menjalankan fungsi regulasinya melalui pembentukan kompleks dengan protein yang secara konstitutif yang disebut kinase yang bergantung siklin (CDK, cyclin-dependent kinase). Kombinasi yang berbeda dari siklin dan CDK berkaitan dengan setiap transisi penting dalam siklus sel dan kombinasi ini menggunakan efeknya dengan memfosforilasi sekelompok substrat protein terpilih (protein fosforilat kinase; protein kontraregulasi yang disebut protein defosforilat fosfatase). Fosforilasi dapat menimbulkan perubahan konformasi bergantung pada proteinnya yang secara potensial dapat mengaktifasi maupun menginaktivasi suatu aktivitas enzimatik, menginduksi maupun menghambat interaksi protein, menginduksi maupun menghambat pengikatan protein pada DNA, menginduksi maupun mencegah katabolisme protein. Contoh spesifik adalah CDK1 yang mengendalikan transisi penting dari G<sub>2</sub> menjadi M. Pada saat sel masuk ke dalam G<sub>2</sub>, siklin B disintesis dan berikatan pada CDK1. Kompleks siklin B-CDK1 ini diaktivasi melalui

fosforilasi, kemudian kinase aktif memfosforilasi protein-protein yang terlibat dalam mitosis., meliputi protein yang terlibat dalam replikasi DNA, depolimerasi lapisan inti sel, dan pembentukan spindle mitosis. Setelah pembelahan sel, siklin B dipecah melalui jalur proteosom yang tersebar luas. Sel tidak akan mengalami mitosis lebih lanjut sampai terdapat rangsang pertumbuhan dan sintesis siklin yang baru.

Selain dari sintesis dan pemecahan siklin, kompleks siklin-CDK juga diatur melalui peningkatan inhibitor CDK. Kompleks ini sangat penting dalam mengatur tahapan siklus sel (G1 menuju ke S dilanjutkan dengan G2 menuju ke M), yaitu tahapan saat sel memeriksa bahwa DNA nya telah direplikasi dengan cukup atau semua kesalahan telah dipulihkan sebelum bergerak lebih lanjut. Kegagalan pemantauan secara memadai terhadap keakuratan replikasi DNA akan menyebabkan akumulasi mutasi dan transformasiganas yang mungkin terjadi. Oleh karena itu sebagai contoh, pada saat DNA dirusak , misalnya oleh radiasi UV, protein suppressor tumor TP53 akan distabilkan dan menginduksi transkripsi CDKN1A (suatu inhibitor CDK). Inhibitor ini menahan sel dalam fase G1 atau G2 sampai DNA dapat diperbaiki. Pada tahapan tersebut, kadar TP53 menurun, CDKN1A berkurang dan sel dapat melanjutkan tahapan. Jika kerusakan DNA terlalu luas, TP53 akan memulai suatu kaskade peristiwa untuk meyakinkan sel agar melakukan apoptosis.

Pada mamalia, jenis sel yang berbeda memberikan kecepatan pembelahan sel yang berbeda. Berdasarkan pengamatan, waktu siklus sel berkisar paling pendek adalah 8 jam sampai 100 hari atau lebih. Pada prinsipnya perbedaan antara sel yang membelah dengan cepat dengan yang lambat, terletak pada waktu yang ditempuh pada fase G1 dari siklus sel. Beberapa jenis sel berada tetap pada fase G1 untuk beberapa hari bahkan beberapa tahun. Sebaliknya waktu yang digunakan sel untuk melalui fase S, G2 dan M pada siklus sel tidak pernah berubah (konstan), dan tidak tergantung pada kecepatan pembelahan sel.

Beberapa jenis obat yang digunakan untuk pengobatan kanker mempunyai pengaruh terhadap tahapan tertentu dari siklus sel. Obat-obatan ini menghambat pembelahan sel kanker yang cepat, walaupun sering juga menghambat sel lain yang mempunyai kemampuan pembelahan yang cepat.

Menurut Underwood (1999) Onkogen merupakan gen yang mengontrol perilaku sel neoplastik. Aslinya diajukan sebagai suatu hipotesis, onkogen ditemukan sebagai hasil dari studi onkogenik RNA retrovirus. Virus RNA mempunyai kemampuan mentransfer genomnya, atau sebagian dari ini, kepada genom dari sel yang terinfeksi olehnya. Secara normal, transfer informasi genom sesuai dengan arah yang berlawanan yaitu sekuen DNA ditranskripsikan ke

dalam RNA, yang kemudian meetukan dengan tepatsekuaen asam amino peptid atau protein. Meskipun demikian, retrovirus mengandung enzim, reverse transcriptase, yang memungkinkan virus RNA dipindahkan ke dalam DNA yang dituju, untuk kemudian bekerja sama dalam genom sel yang terinfeksi. Pada kasus onkogenik retrovirus, gen seperti ini disebut onkogen.

Penemuan selanjutnya yang utama adalah ditemukannya sekuen DNA yang identik dengan onkogen virus (v-onkogen) di dalam genom sel normal (onkogen seluler dan proto-onkogen). Dalam sel normal, kehadiran onokogen sering hanya satu kopi dari setiap genom haploid., dan transkripsinya dikontrol dengan ketat yang sesuai dengan permintaan untuk tumbuh dan diferensiasi sel.

Paling sedikit telah dapat diidentifikasi 60 onkogen. Beberapa perdebatan yang skeptis ialah bahwa perubahan di dalam pengekspresian onkogen merupakan kejadian relative terakhir di dalam pembentukan tumor. Hal ini memberi arahan bahwa tumor lebih merupakan konsekuensi dari penyebab transformasi. Bukti eksperimental memberi arahan pada hal yang berlawanan. Normal atau sebagian kultur sel yang terubah (transformed cell) dapat dipindahkan dengan penambahan onkogen DNA, suatu proses yang dikenal dengan transfection. Kemungkinan lain, onkogenik retrovirus

dapat mengubah sel dengan mentransfer onkogen dari sel yang lain, suatu proses yang dikenal dengan transduction.

Percobaan dengan menggunakan pembiakan sel dan sedikit transgenic tikus putih memperlihatkan bahwa beberapa onkogen, termasuk juga myc dan ras, telah diketahui dengan baik mempunyai pengaruh yang khas., sesuai dengan awal tumor genesis. Gen ras mutan juga telah dideteksi ada pada lesi awal beberapa neoplasma. Tidak dapat disangkal bahwa perubahan genetic yang lebih lanjut dapat berada dalam sel tumor, keadaan ini yang menjadikan adanya heterogenitas seluler yang dilihat terutama pada tumor ganas, dan akan menghasilkan peningkatan agresivitas tumor ganas yang sering ditemukan pada pemeriksaan klinis.

Onkogen dapat diklasifikasikan menjadi lima kelompok sesuai dengan fungsi produk gen (onko-protein), yaitu nuclear-binding oncoprotein yang ikut dalam pengaturan proliferasi seluler (misalnya myc), aktivitas tyrosin kinase (misalnya src), factor tumbuh (misalnya sis koding untuk fibrin berasal dari factor tumbuh), reseptor untuk factor tumbuh (misalnya erbB koding untuk reseptor factor tumbuh epidermal), cyclic nucleotide binding activity (misalnya ras dan GTP) yang mengganggu signal intraselular. Berdasarkan atas kelima fungsi diatas, akan mempermudah menyimpulkan kelainan paparan onkogen

yang mempunyai relevansi penting terhadap pertumbuhan dan perilaku sel tumor (Underwood,1999).

Otot jantung terdiri atas serabut otot lurik yang bercabang-cabang dan satu dengan yang lain saling berhubungan. Otot ini membentuk miokardium jantung. Serabut-serabutnya cenderung tersusun dalam bentuk ulir dan spiral, dan otot ini mempunyai sifat kontraksi yang spontan dan berirama. Serabut otot jantung khusus membentuk sistem konduksi jantung. Otot jantung dipersarafi oleh serabut saraf otonom yang berakhir pada nodus sistem konduksi jantung dan miokardium (Snell, 2006). Berat jantung normal pada wanita 250-300 gram dan pada pria 300-350 gram. Gambaran jantung normal secara makroskopis antara lain permukaan epikardium licin dan mengkilap, adanya sedikit lemak.

### 2.1.2 Gen yang Mempengaruhi

Dua mekanisme genetik yang berperan pada pertumbuhan tumor yaitu:

- Hilangnya atau tidak aktifnya gen resesif inhibitor *gen tumor supresor*
- Ekspresi yang diperkuat atau abnormal dari gen dominan stimulator-onkogen.

Kedua mekanisme ditemukan pada sebagian besar, tetapi hilangnya atau tidak aktifnya gen tumor supresor menerangkan predisposisi penurunan timbulnya tumor (Underwood,1999).

Perubahan genetik yang tunggal mungkin tidak mencukupi untuk timbul dan tumbuhnya tumor; transformasi sel normal menjadi sel neoplastik memerlukan satu seri perubahan genetik. Perubahan genetik ini diturunkan oleh sel anakan (*daughter cells*).

#### Gen tumor supresor

Petunjuk terhadap eksistensi gen penghambat berasal dari observasi pada sifat *transformed cell* (sel berubah) yang telah menyatu dengan *untransformed cell*; sel hibrid yang dihasilkan mempunyai sifat seperti sel yang tidak mengalami transformasi, sampai kromosom yang spesifik yang dimiliki oleh gen penghambat hilang, yang akan menyebabkan sel kembali ke kondisi semula (sel berubah). Eksistensi gen penghambat juga ditandakan oleh Alfred Knudson pada tahun 1971. Dengan menggunakan pendekatan statistik terhadap insiden kanker yang terdapat pada keluarga, ia memformulasikan hipotesis yang disebut *two-hit hypothesis* (Underwood,1999).

#### Gen Rb

Gen penghambat yang pertama diketahui dengan baik gen Rb1 yang berkaitan dengan retinoblastoma. Retinoblastoma adalah tumor ganas yang berasal dari retina; terutama ditemukan pada anak-anak. Pada



beberapa kasus merupakan kejadian yang diturunkan, terjadi bilateral dan juga terdapat pada satu keluarga. Pada kasus yang lain, terjadi secara sporadik, unilateral, dan tanpa adanya hubungan keluarga. Individu dengan retinoblastoma yang herediter memperlihatkan kerusakan garis sel benih pada kromosom 13, yang sesuai tempat gen Rb1. Selanjutnya diperlukan hanya satu mutasional yang hilang dari pasangan gen pada sel terget retina yang diperlukan untuk timbulnya tumor. Kasus retinoblastoma yang sporadik mempunyai kromosom 13 yang normal dan karenanya memerlukan kehilangan dua mutasional sebelum tumor terbentuk/tumbuh (Underwood, 1999).

#### Gen p53

Gen tumor supresor p53, yang terletak pada lengan pendek kromosom 17, sering mengalami mutasi dan dipelajari dengan ekstensif pada kanker. Fungsi normal p53 ialah mampu/dapat:

- Memperbaiki DNA yang rusak sebelum fase-S dalam siklus sel dengan mengistirahatkan siklus sel dalam G1 sampai perbaikan selesai.
- Mematikan sel secara apoptotik apabila terdapat kerusakan DNA yang hebat.

Level p53 meningkat dalam sel yang mengalami kerusakan DNA, sampai kerusakan diperbaiki atau sel mengalami apoptosis. Hal ini

mencegah kemungkinan mutasi gen. Ini merupakan fungsi penting dari p53 sehingga disebut sebagai “pengawal gen” (Underwood,1999).

p53 dapat kehilangan fungsi normalnya akibat mekanisme:

- *Mutasi* yang menyebabkan gen tidak dapat dibaca/dikenal (non-sense mutations) atau terkode untuk protein yang cacat (mis-Sense mutations).
- *Kompleks* antara p53 yang normal dengan mutan p53 (pada individu atau sel yang heterozigot) mengakibatkan tidak aktifnya fungsi alel yang normal.
- Peningkatan p53 yang normal kepada protein terkode oleh virus onkogenik DNA (misalnya human papillomavirus (HPV), polimavirus).

Peristiwa ini mempunyai implikasi yang luas. Sel dengan DNA yang cacat, mungkin dengan onkogen yang telah mutasi (*mutated oncogen*) lebih sering mengalami replikasi mitotik daripada kematian apoptotik. Juga, kemoterapi sitotoksik melawan tumor mungkin kurang efektif apabila sel gagal merespons oleh apoptosis.

Mutasi garis benih (*germline*; ada pada seluruh sel) yang diturunkan dari p53 terjadi pada *sindroma Li Fraumeni* yang jarang ditemukan. Individu yang terkena mempunyai predisposisi turunan terhadap sejumlah besar tumor. Pada waktu lahir mereka merupakan

heterozigot gen yang cacat (sangat jarang merupakan kedua alel maternal dan paternal yang cacat). Kenyataannya, alel yang normal secara mandiri hilang atau mengalami mutasi (*loss of heterozigot*) pada berbagai jenis sel, jadi memungkinkan terjadinya transformasi neoplastik (Underwood,1999).

### 2.1.3 Proliferasi

Secara umum, jumlah sel yang ada pada suatu jaringan merupakan fungsi kumulatif antara masuknya sel baru dan keluarnya sel yang ada pada populasi. Masuknya sel baru ke dalam populasi jaringan sebagian besar ditentukan oleh kecepatan proliferasinya, sementara sel dapat meninggalkan populasinya karena kematian sel ataupun karena berdiferensiasi menjadi jenis sel lain. Oleh karena itu, meningkatnya jumlah sel dalam populasi tertentu dapat terjadi karena peningkatan proliferasi ataupun karena penurunan kematian atau diferensiasi sel (Kumar,2007).

Proliferasi sel dapat dirangsang oleh faktor pertumbuhan intrinsik, jejas, kematian sel, atau bahkan oleh deformitas mekanis jaringan. Mediator biokimiawi dan/ atau tekanan mekanis yang terdapat dalam lingkungan mikro setempat secara khusus dapat merangsang atau menghambat pertumbuhan sel. Oleh karena itu, kelebihan stimulator atau kekurangan inhibitor menyebabkan pertumbuhan sel yang sesungguhnya. Meskipun pertumbuhan dapat dicapai dengan memperpendek panjang

siklus sel atau menurunkan laju sel yang hilang, kendali pengaturan yang terpenting adalah penginduksian sel istirahat (*resting cells*) (pada fase  $G_0$ ) agar memasuki siklus sel. Penting untuk diingat pula bahwa berbagai sinyal dari lingkungan setempat tidak hanya hanya dapat mengubah kecepatan proliferasi sel, tetapi dapat pula mengubah kemampuan diferensiasi dan sintesisnya (Robbins, 2007).

#### 2.1.4 Apoptosis

Apoptosis adalah cara kematian sel yang penting dan tersendiri, yang seharusnya dibedakan dengan nekrosis, meskipun beberapa gambaran mekanistik sama. Apoptosis adalah jalur “bunuh diri” sel bukan “pembunuhan” sel yang terjadi pada kematian sel nekrotik. Apoptosis (berasal dari kata yang berarti “meninggalkan jauh dari”) menyebabkan kematian sel terprogram, pada beberapa proses fisiologik penting (dan proses patologik), meliputi:

- Kerusakan sel terprogram selama embriogenesis, seperti yang terjadi pada implantasi, organogenesis, dan terjadinya involusi.
- Involusi fisiologik bergantung hormon, seperti involusi endometrium selama siklus menstruasi, atau payudara di masa laktasi setelah penyapihan; atau atrofi patologik, seperti pada prostat setelah kastrasi.

- Delesi sel pada populasi yang berproliferasi, seperti epitel kriptus usus, atau kematian sel pada tumor.
- Delesi sel T autoreaktif di timus (>95% timosit mati dalam timus selama proses maturasi), kematian sel dari limfosit yang kekurangan sitokin, atau kematian sel yang diinduksi oleh sel T sitotoksik.
- Berbagai rangsang cedera ringan (panas, radiasi, obat kanker sitotoksik untuk kanker, dan lain-lain) yang menyebabkan kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki, sebaliknya memicu jalur lintas bunuh diri sel (misalnya, melalui protein supresor tumor TP53) (Robbins, 2007).

#### 2.1.5 Imunologi kanker

Respon imun merupakan hasil interaksi antara antigen dengan sel-sel imunokompeten, termasuk mediator-mediator yang dihasilkannya. Fungsi utama respon imun adalah untuk membedakan antara self (milik tubuh sendiri) dengan non self, misalnya mikroorganisme patogen, tumor dan substansi asing lain yang masuk ke dalam tubuh. (Saunders, 2005)

Kanker dapat dianggap sebagai penyakit yang ditimbulkan ekspansi progresif sel asal progenitor tunggal yang dapat melepaskan diri dari pengawasan regulator pembagian sel dan mekanisme homeostasis yang normal. Pada keadaan normal, pertumbuhan sel dipertahankan seimbang

oleh berbagai regulator yang mengatur kecepatan sel membagi diri, diferensiasi dan mati. Beberapa regulator adalah intrinsik sedang lainnya berhubungan dengan sinyal yang diperoleh sel dari lingkungan.

Kanker terjadi melalui proses yang disebut transformasi yang terjadi bila sel mengalami perubahan genetik dan mendapat kemampuan untuk melepaskan diri dari mekanisme regulator dan proses diduga terjadi bertahap yang mengubah sel normal menjadi derivat klon yang sangat ganas (Baratawidjaja, 2006). NF $\kappa$ B dan TNF- $\alpha$ . NF $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa B) adalah sebuah stimulan berupa sinyal-sinyal yang dapat mengaktivasi sel normal sehingga menyebabkan peradangan dan karsinogenesis (Lin, 2003). Adanya NF $\kappa$ B ini membuat sebuah imbas utama yaitu munculnya agen baru TNF-  $\alpha$  (Tumour Necros Factor Alpha). TNF-  $\alpha$  ini merupakan penyebab munculnya tumor pada berbagai model percobaan karsinogenesis (Philip, 2004).

## **2.2 Kanker Payudara**

### **2.2.1 Definisi**

Kanker payudara merupakan neoplasma ganas, yang mana terjadi suatu pertumbuhan abnormal jaringan payudara, tumbuh infiltrasi, dan destruktif serta dapat bermetastase (Asrul 2003). Kanker ini berasal dari kelenjar, saluran kelenjar, dan jaringan penunjang payudara. Diantara kanker yang menyerang wanita Indonesia, kanker payudara

menduduki peringkat kedua setelah kanker leher rahim. Tumor payudara dapat bersifat jinak atau ganas. Tumor yang bersifat jinak misalnya seperti fibroadenoma, sedangkan yang ganas merupakan karsinoma. Kanker payudara terbagi dalam beberapa stadium, yaitu stadium dini (0, I, II), dan stadium lanjut (III, IV).

### 2.2.2 Anatomi

Mamma merupakan kelenjar asesoris kulit yang berfungsi menghasilkan susu. Mamma terdapat pada laki-laki dan perempuan. Bentuk mamma sama pada laki-laki dan perempuan yang belum dewasa. Papilla mammae kecil dan dikelilingi oleh daerah kulit yang berwarna lebih gelap, disebut areola mammae. Jaringan mamma tersusun atas kelompok kecil sistem saluran yang terdapat di dalam jaringan penyambung dan bermuara di daerah areola.

Pada masa pubertas, glandula mammae perempuan lambat laun membesar dan akan berbentuk setengah lingkaran. Pembesaran ini diduga disebabkan oleh pengaruh hormon-hormon ovarium. Salurannya memanjang, meskipun demikian pembesaran kelenjar terutama disebabkan karena penimbunan lemak. Dasar mamma terbentang dari iga kedua sampai keenam dan dari pinggir lateral sternum sampai linea axillaries media. Sebagian besar glandula mammae terletak di dalam fascia superficialis. Sebagian kecil, yang disebut processua axillaris, meluas ke atas dan lateral, menembus

fascia profunda pada pinggir caudal musculus pectoralis major, dan sampai ke axilla (Snell,2006).

Pada karsinoma payudara biasanya terdapat suatu benjolan keras yang mungkin melekat pada jaringan-jaringan sekitarnya. Bila benjolan itu dibiarkan, ia akan terus membesar dan dengan kuat menarik luka di atasnya hingga menimbulkan borok atau luka. Pada umumnya sebagian besar karsinoma terjadi pada bagian atas payudara yang mengarah ke bahu, atau di dekat puting susu (Sitorus,2006).

### 2.2.3 Histologi

Kelenjar mammae (payudara) terdiri atas 15-25 lobi, yaitu kelenjar tubuloalveolar kompleks. Setiap lobus dipisahkan oleh stroma interlobar dan masing-masing mempunyai duktus laktiferus yang bermuara secara independen pada permukaan puting susu. Stroma interlobar terdiri atas jaringan ikat padat dan lemak dengan jumlah bervariasi. Setiap lobus mengandung jaringan ikat interlobular di antara lobuli. Tampak di sini satu lobulus kelenjar mammae lengkap dan sebagian lobulus lain.

Kelenjar mammae nonlaktans ditandai dengan banyak jaringan ikat dan sedikit unsur kelenjar. Lobulus mengandung kelompok-kelompok tubuli kecil yang dilapisi epitel kuboid atau silindris rendah. Tubuli ini mirip duktus dan tetap dalam tahap ini selama kelenjar mammae ini tidak aktif. Mungkin terdapat sedikit perubahan siklik



pada kelenjar mammae;tetapi kelenjar ini mengalami regresi pada akhir siklus menstruasi. Kadang-kadang terlihat tubulus yang lebih nyata,seperti duktus interlobular kecil atau duktus ekskretorius intralobular besar yang keluar lobulus untuk bersatu dengan duktus interlobular.Tubulus potensial mungkin berupa korda sel padat berkembang.

Tubuli ekskretorius dikelilingi jaringan ikat intralobular longgar dan halus yang mengandung fibroblas,limfosit,sel plasma,dan eosinofil. Daerah ini dikelilingi oleh jaringan ikat padat interlobular dan jaringan lemak (Eroschenko,2003).

#### **2.2.4 Etiologi dan Faktor Resiko**

Etiologi kanker payudara masih belum jelas, tapi data menunjukkan terdapat kaitan erat dengan faktor berikut:

- a. Keluarga: Dari epidemiologi tampak bahwa kemungkinan untuk menderita kanker payudara dua sampai tiga kali besar pada wanita yang ibunya atau saudara kandungnya menderita kanker payudara. Kemungkinan ini lebih besar bila ibu atau saudara kandungnya menderita kanker bilateral atau kanker pada premenopause.
- b. Usia: Seperti pada banyak jenis kanker, insidens menurut usia naik sejalan dengan bertambahnya usia.

- c. Hormon: Pertumbuhan kanker payudara sering dipengaruhi oleh perubahan keseimbangan hormon.
- d. Diet: Sampai sekarang tidak terbukti bahwa diet lemak berlebihan dapat memperbesar atau memperkecil resiko kanker payudara.
- e. Virus: Pada air susu ibu ditemukan (partikel) virus yang sama dengan yang terdapat pada air susu tikus yang menderita kanker payudara. Akan tetapi, peranannya sebagai faktor penyebab pada manusia tidak dapat dipastikan.
- f. Sinar ionisasi: Pada hewan coba terbukti adanya peranan sinar ionisasi sebagai faktor penyebab kanker payudara (De Jong,2005).

## 2.3 JAHE

### 2.3.1 Taksonomi Tanaman Jahe

Jahe merupakan tanaman obat berupa tumbuhan rumpun berbatang semu. Jahe berasal dari Asia Pasifik yang tersebar dari India sampai Cina. Oleh karena itu kedua bangsa ini disebut-sebut sebagai bangsa yang pertama kali memanfaatkan jahe terutama sebagai bahan minuman, bumbu masak dan obat-obatan tradisional. Taksonomi jahe adalah sebagai berikut :

Divisi : *Spermatophyta*

Sub-divisi : *Angiospermae*

Kelas : *Monocotyledoneae*

Ordo : *Zingiberales*

Famili : *Zingiberaceae*

Genus : *Zingiber*

Species : *Zingiber officinale* (Ratna,2009).

### 2.3.2 Deskripsi Tanaman Jahe

Terna berbatang semu, tinggi 30 cm sampai 1 m, rimpang bila dipotong berwarna kuning atau jingga. Daun sempit, panjang 15 – 23 mm, lebar 8 – 15 mm ; tangkai daun berbulu, panjang 2 – 4 mm ; bentuk lidah daun memanjang, panjang 7,5 – 10 mm, dan tidak berbulu; seludang agak berbulu. Perbungaan berupa malai tersembul dipermukaan tanah, berbentuk tongkat atau bundar telur yang sempit, 2,75 – 3 kali lebarnya, sangat tajam ; panjang malai 3,5 – 5 cm, lebar 1,5 – 1,75 cm ; gagang bunga hampir tidak berbulu, panjang 25 cm, rahis berbulu jarang ; sisik pada gagang terdapat 5 – 7 buah, berbentuk lanset, letaknya berdekatan atau rapat, hampir tidak berbulu, panjang sisik 3 – 5 cm; daun pelindung berbentuk bundar telur terbalik, bundar pada ujungnya, tidak berbulu, berwarna hijau cerah, panjang 2,5 cm, lebar 1 – 1,75 cm ; mahkota bunga berbentuk tabung 2 – 2,5 cm, helainya agak sempit, berbentuk tajam, berwarna kuning kehijauan,

panjang 1,5 – 2,5 mm, lebar 3 – 3,5 mm, bibir berwarna ungu, gelap, berbintik-bintik berwarna putih kekuningan, panjang 12 – 15 mm ; kepala sari berwarna ungu, panjang 9 mm ; tangkai putik 2 (Matondang,2005).

### 2.3.3 Kandungan Kimia

Kandungan rimpang jahe terdiri dari 2 komponen yaitu:

- Komponen volatile, sebagian besar terdiri dari derivate seskuitepen (50%) dan monoterpen. Komponen inilah yang bertanggung jawab terhadap aroma jahe, dengan konsentrasi yang cenderung konstan 1-3%. Derivat seskuitepen yang terkandung diantaranya adalah zingiberene (20-30%), ar-curucumene (6-19%),  $\beta$ sesquiphelandrene (7-12%) dan  $\beta$  bisabolene (5-12%). Sedangkan derivate monoterpen yang terkandung diantaranya  $\alpha$ -pinene, boril asetat, borneol, champene,  $\rho$  cymene, cineol, citral, cumene,  $\beta$ -elemene, farnesene,  $\beta$ -pelandrene, geraniol, limonene, linalool, myrcene,  $\beta$ -pinene, sabinene.
- Komponen nonvolatile terdiri dari oleoresin (4,5-7,5%). Ketika rimpang jahe diekstraksi dengan elemen pelarut maka akan didapatkan elemen pedas, elemen non pedas, serta minyak esensial lainnya. Elemen-elemen tersebut memberi rasa pedas jahe. Telah diidentifikasi salah satu elemen ini yang disebut gingerol, dengan rumus kimia 1-4-hidroksi-3-methoksifenil-5-hidroksi-alkan-3-ol. Senyawa ini memiliki

rantai samping yang bervariasi. Dengan senyawa gingerol yang telah diidentifikasi diberi nama sesuai dengan rantai sampingnya (3)-, (4)-, (5)-, (6)-, (8)-, (10) dan (12)-gingerol. Senyawa lain yang lebih pedas namun memiliki konsentrasi yang lebih kecil adalah shogaol (fenilalkanon). Gingerol dan shogaol telah diidentifikasisebagai komponen antioksidan fenolik jahe. Elemen lainnya yang ditemukan adalah gingedeol, gingediasetat, gingerdion, dan gingerenon (Monograph WHO vol.1, 1999).

Tabel 1. Presentase kandungan jahe per berat segar

Komponen	Presentase dalam berat segar
Minyak esensial	0,8%
Campuran lain	10-16%
Abu	6,5%
Protein	12,3%
Zat pati	45,25%
Lemak	4,5%
Fosfolipid	sedikit
Sterol	0,53%
Serat	10,3%
Oleoresin	7,3%

Vitamin	44,15%
Gula tereduksi	sedikit
Air	10,5%
Mineral	Tiap komponen berbeda

Sumber: Ravindran et all, 2005

Tabel 2. Senyawa fenol pada jahe

3-gingerol	8-metil shagol	4-gingerdion
4-gingerol	10-metil shagol	6-gingerdion
5-gingerol	6-metil shagol	8-gingerdion
6-ginger	8-metil shagol	dihidroksigingerol
8-gingerol	4-paradol	heksahidrokurkumin
10-gingerol	6-paradol	dismetilheksahidrokurkumin
11-gingerol	zingeron	
12-gingerol	4-gingediol	
14-gingerol	6-gingediol	
Metil-6-gingerol	8-gingediol	
Metil-8-gingerol	10-gingediol	
Metil-10-gingerol	6-metilgingediol	
Metil-12-gingerol	4-gingediasetat	

4-shogaol	6-gingediastet
6 -shogaol	6-metilgingerdiastet

Jahe memiliki kandungan aktif yaitu *oleoresin*. *Oleoresin* adalah minyak dan damar yang merupakan campuran minyak atsiri sebagai pembawa aroma dan sejenis damar sebagai pembawa rasa. *Oleoresin* jahe mengandung komponen gingerol, paradol, shogaol, zingerone, resin dan minyak atsiri. Persenyawaan zingerone tidak dalam bentuk persenyawaan keton bebas, melainkan dalam bentuk persenyawaan aldehyd alifatis jenuh, terutama senyawa n-heptanal (Ravindran et al., 2005).

#### 2.4 Hewan Coba

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit strain C3H. Adapun taksonominya menurut Sharp (1998) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Phylum	: <i>Chordata</i>
Class	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Subordo	: <i>Myomorpha</i>
Family	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Mus</i>

Species : *Mus musculus*

Strain : *Mus musculus strain C3H*

Mencit C3H merupakan hasil inbreeding mencit strain Agouti. Strain C3H dikembangkan oleh Strong pada tahun 1920 dari perkawinan silang mencit Bagg albino dan DBA jantan dengan seleksi yang mempunyai insidensi tinggi tumor payudara. Substrain yang tidak disapih mempunyai insidensi tumor payudara yang tinggi. Mencit ini rentan terhadap virus tumor payudara yang dibawa dalam bentuk aktif dalam substrain yang tidak disapih. Virus tumor payudara mencit (*murine mammary tumor virus/MuMTV*) diketahui sebagai agen etiologik kanker payudara mencit spontan pada beberapa strain mencit yang ditularkan lewat air susu. Mencit C3H menunjukkan titer tinggi MuMTV dalam air susunya, dan kira-kira 90% keturunan C3H yang disusui induk C3H mengembangkan tumor payudara antara umur tujuh dan sepuluh bulan. Menyapih bayi-bayi mencit atau mentransfer sel telur yang telah difertilisasi ke strain yang bebas virus tumor payudara mengeliminasi virus pada keturunan mencit tersebut dan secara substansial mengurangi insidensi kanker payudara dan perkembangan kanker payudara terjadi lebih lambat. Tumor payudara yang lambat terjadinya ini diperkirakan hasil dari aktivasi MuMTV endogen. MuMTV endogen diekspresikan pada mencit C3Hf sejalan dengan meningkatnya usia dan jumlah paritas. Gen dominan tunggal, MTV-1, yang berada pada kromosom 7 mencit, bertanggungjawab terhadap ekspresi antigen viral



MuMTV dalam air susu mencit C3Hf dan meningkatnya insidensi perkembangan tumor payudara. Semua substrain perkawinan dalam (*inbred*) mencit mengandung provirus MuMTV endogen yang mekanise belum diketahui. Mencit ini juga direkomendasikan sebagai model untuk skrining obat anti kanker potensial (Sijabat,2009).

## 2.5 Mekanisme Ekstrak jahe dalam Menghambat Pertumbuhan Sel Kanker Payudara

Terdapat banyak fakta yang mendukung bahwa kemoterapi tradisional dapat diaplikasikan untuk mencegah sekaligus menghambat pertumbuhan kanker. Keuntungan utama dari penggunaan kemoterapi tradisional adalah rendah racun dan efek samping yang sangat kecil. Jahe merupakan sebuah bahan alami yang banyak mengandung komponen *phenolic* aktif seperti shogaol dan gingerol yang memiliki efek antioksidan dan anti-kanker (Surh, 2003).

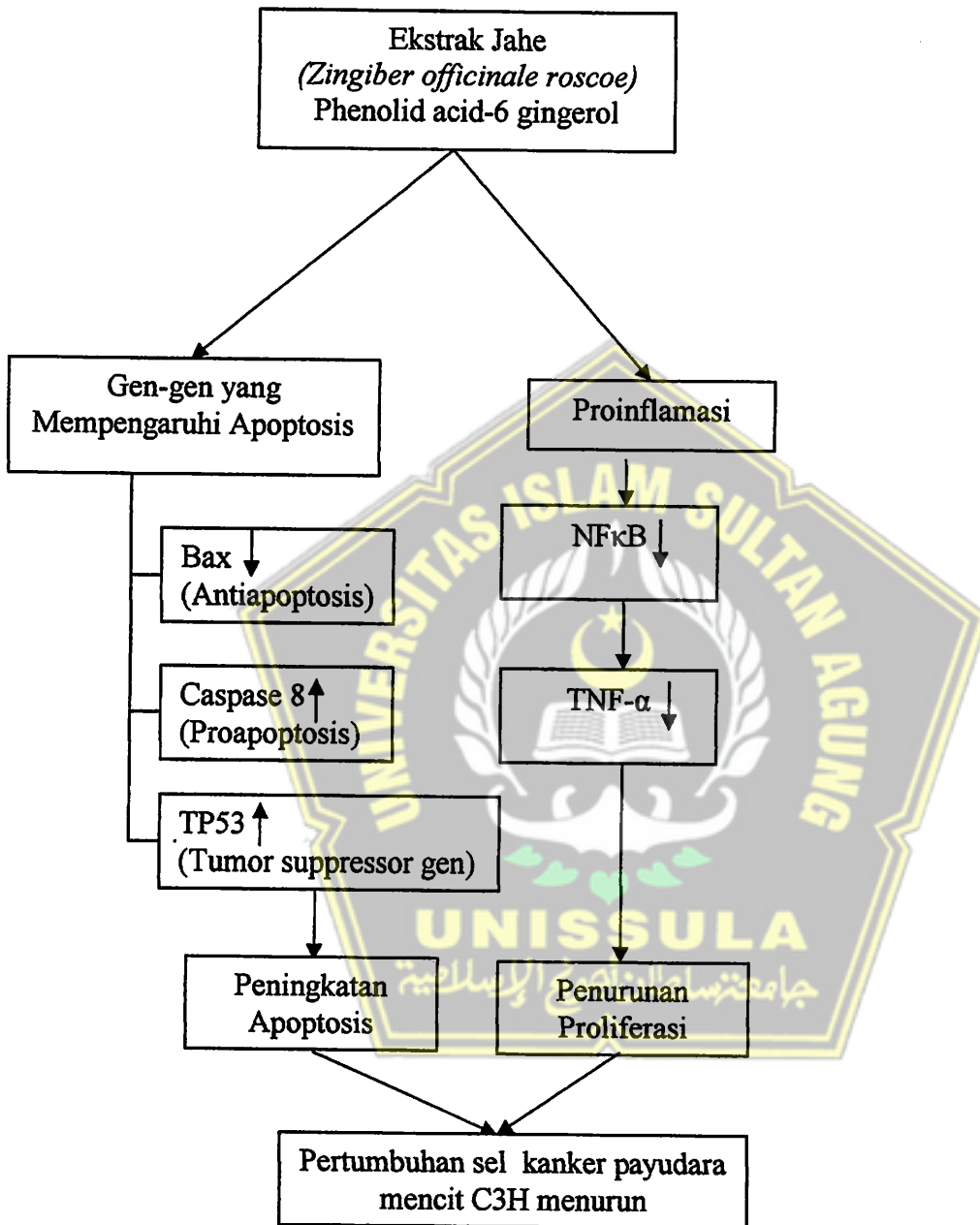
Efek anti-kanker ekstrak jahe pada sel-sel kanker hati dapat kita amati melalui pengaruhnya terhadap NFκB dan TNF-α. NFκB (Nuclear Factor kappa B) adalah sebuah stimulan berupa sinyal-sinyal yang dapat mengaktivasi sel normal sehingga menyebabkan peradangan dan karsinogenesis (Lin, 2003). Adanya NFκB ini membuat sebuah imbas utama yaitu munculnya agen baru TNF- α (Tumour Necros Factor Alpha). TNF- α ini merupakan penyebab munculnya tumor pada berbagai

model percobaan karsinogenesis (Philip, 2004). Dengan demikian, menghambat sinyal NF $\kappa$ B merupakan sebuah strategi untuk mengobati kanker menggunakan agen kemopreventif seperti jahe (Kim, 2004).

Selain itu kandungan jahe (phenolid acid-6 gingerol) juga berpengaruh dalam menghambat pertumbuhan sel, sehingga siklus sel berhenti pada fase G1 yang mengakibatkan proliferasi dan terjadi apoptosis sehingga pertumbuhan sel kanker akan menurun. 6 gingerol juga mempengaruhi gen-gen apoptosis yang menyebabkan Bax menurun (antiapoptosis), caspase 8 meningkat (proapoptosis) dan TP53 meningkat (tumor suppressor gen) yang semuanya ini akan mengakibatkan apoptosis dan menghambat pertumbuhan sel kanker.



## 2.6 Kerangka Teori



## 2.7 Kerangka konsep



## 2.8 Hipotesis

Pemberian Ekstrak jahe berpengaruh terhadap pertumbuhan sel kanker payudara.



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan penelitian**

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan : ” *Pre and post test randomized control group design*”

#### **3.2 Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1 Variabel**

a. Variabel bebas

Ekstrak jahe (*Zingiber officinale roscoe*)

b. Variabel tergantung

Pertumbuhan sel kanker payudara.

##### **3.2.2 Definisi Operasional**

a. Ekstrak Jahe

Ekstrak jahe adalah sediaan cair yang dibuat dari rimpang jahe dengan menarik sari aktifnya menggunakan pelarut etanol. Ekstrak jahe dengan 3 kali dosis bertingkat diperoleh dari dosis standart jahe yang dikonversikan dari manusia ke mencit kemudian dikalikan 2 kali serta 3 kali dosis standart.

Skala : Ordinal

b. Pertumbuhan sel kanker payudara

Pertumbuhan kanker payudara diukur volumenya dengan menggunakan rumus :  $p \times l^2 \times 0,5$

Skala: rasio

### 3.3 Populasi dan Sampel

#### 3.3.1 Populasi

Total populasi mencit C3H yang dikembangbiakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia adalah 257 ekor. Kemudian diambil secara acak 96 ekor mencit yang sehat, berumur rata-rata 6 bulan, berat badan 15-25 gram, dan dilakukan inokulasi bubur tumor dan ternyata tumbuh tumor semua. Kemudian diambil lagi 24 ekor secara acak untuk sampel dan yang terakhir diambil lagi secara acak dan dibagi ke dalam 4 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit.

#### 3.3.2 Sampel

Besar sampel ideal menurut kriteria WHO minimal 5 ekor atau lebih (Kusumawati, 2004). Dengan demikian jumlah mencit bertumor semua kelompok uji secara keseluruhan adalah 24 ekor, kemudian dibagi dalam 4 kelompok.

sampel menjadi 4 tiap kelompok perlakuan.

i. Kelompok 1

Terdiri dari 6 ekor mencit bertumor sebagai kontrol positif.

ii. Kelompok 2

Terdiri dari 6 ekor mencit bertumor yang mendapatkan perlakuan pemberian ekstrak jahe secara lokal dengan dosis kesatu.

iii. Kelompok 3

Terdiri dari 6 ekor mencit bertumor yang mendapatkan perlakuan pemberian ekstrak jahe secara lokal dengan dosis kedua.

iv. Kelompok 4

Terdiri dari 6 ekor mencit bertumor yang mendapatkan perlakuan pemberian ekstrak jahe secara lokal dengan dosis ketiga.

### 3.4 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.4.1 Bahan Transplantasi Jaringan Tumor pada Mencit :

- a. Alkohol 70 %
- b. Larutan Garam Fisiologik
- c. Es batu
- d. Mencit donor bertumor
- e. Mencit resipien

#### 3.4.2 Alat Transplantasi Jaringan Tumor pada Mencit :

- a. Cawan petri ukuran 6 Cm
- b. Cawan petri ukuran 15 Cm

- c. Cawan ukuran 10 Cm
- d. Spuit 1 cc
- e. Jarum suntik trocar
- f. Gunting lurus 10 Cm
- g. Gunting bengkok 10 Cm
- h. Pinset anatomi 10 Cm
- i. Alat fiksasi

### 3.4.3 Alat yang digunakan dalam Pengukuran Volume Jaringan Tumor pada Mencit :

- a. Kaliper (mm)

## 3.5 Cara Penelitian

### 3.5.1 Dosis Ekstrak Jahe

Dosis pemberian ekstrak jahe (*Zingiber officinale rocs.*) sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Jagatia et al (2004) yang menyatakan bahwa dosis pemberian ekstrak jahe pada mencit adalah 250 mg/kg BB, pemberian sekali dalam satu hari yang dimasukkan dalam 0,2 ml. Mencit yang dipakai adalah mencit dengan berat 15-25 gram. Ini berarti dosis standart ekstrak jahe yang diberikan pada mencit adalah 3,75 - 6,25 mg, pemberian sekali dalam satu hari.



Dosis mencit diberikan secara bertingkat sebanyak 3 kali, yaitu:

- Dosis pertama dibuat dengan dosis standart, yaitu 6,25 mg, pemberian sehari sekali dalam 0,2 ml.
- Dosis kedua dibuat dari dosis standart dikali 2, yaitu 12,5 mg, pemberian sehari sekali dalam 0,2 ml.
- Dosis ketiga dibuat dari dosis standart dikali 3 kali, yaitu 18,75 mg, pemberian sehari sekali dalam 0,2 ml.

Batasan dosis terapi untuk jahe adalah 1500 mg/kg BB. Lebih dari 1500 mg/kg BB masuk dalam dosis toxic.

### 3.5.2 Cara Pembuatan Ekstrak jahe

- a. Rimpang jahe yang telah dikeringkan ditumbuk halus, kemudian serbuk dimasukkan ke dalam alat soklet (kapasitas 50 mg) dan dilakukan ekstraksi dengan cara sokletasi menggunakan pelarut etanol dengan siklus 8-10 kali.
- b. Hasil ekstrak dimasukkan dalam labu *rotary evaporator* dan dilakukan destilasi vakum hingga menjadi pekat (suhu 40<sup>0</sup> C).
- c. Hasil ekstrak diencerkan dengan aquabidest sampai tercapai konsentrasi 31,25 mg/ml.

### 3.5.3 Pemberian Perlakuan

Penelitian dilakukan secara eksperimen dengan menggunakan hewan uji berupa mencit betina strain C3H sebanyak 24 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok uji secara acak. Pengelompokan mencit sebagai berikut :

a. Kelompok I

Terdiri dari 6 ekor mencit betina bertumor strain C3H dan diukur volume awalnya.

b. Kelompok II

Terdiri dari 6 ekor mencit betina bertumor strain C3H yang sebelumnya diukur volume awalnya dan diberi perlakuan ekstrak jahe dosis kesatu yang ditunggu selama 21 hari lalu diukur pertumbuhan volume sel kanker payudaranya.

c. Kelompok III

Terdiri dari 6 ekor mencit betina bertumor strain C3H yang sebelumnya diukur volume awalnya dan diberi perlakuan ekstrak jahe dosis kedua yang ditunggu selama 21 hari lalu diukur pertumbuhan volume sel kanker payudaranya.

d. Kelompok IV

Terdiri dari 6 ekor mencit betina bertumor strain C3H yang sebelumnya diukur volume awalnya dan diberi

perlakuan ekstrak jahe dosis ketiga yang ditunggu selama 21 hari lalu diukur pertumbuhan volume sel kanker payudaranya.

#### **3.5.4 Prosedur Transplantasi Jaringan Tumor pada Mencit**

- a. Mencit donor dimatikan dengan eter, kemudian diletakkan terlentang pada tatakan / alas fiksasi dan keempat kakinya difiksasi dengan jarum.
- b. Kulit dibagian yang bertumor diusap dengan alkohol 70 %, kemudian dibuat sayatan dengan gunting lurus, untuk mengeluarkan tumor.
- c. Tumor diletakkan di cawan petri kecil yang telah terlebih dahulu dicuci dengan garam fisiologis dan diletakkan diatas es.
- d. Mengamati bentuk dan keadaan tumor, kemudian diambil/dipotong jaringan tumor yang masih baik yaitu bagian yang tanpa nekrosis (biasanya di daerah tepi jika tumor besar) sebanyak kira-kira yang dapat menghasilkan bubur tumor paling sedikit 1 ml dan taruh dicawan petri kecil lainnya. Membersihkan dari jaringan ikat (simpai), jaringan nekrotik dan darah, kemudian cacah/potong-potong sampai halus dengan gunting hingga akhirnya terbentuk "bubur tumor" yang partikelnya dapat melewati jarum trokar.

Menambahkan garam fisiologis lebih kurang sama banyak dengan volume tumor.

- e. Bubur tumor disuntikkan subkutan di aksila kanan mencit dengan dosis 0,2 ml menggunakan spuit insulin dengan ketepatan  $10^{-1}$ .
- f. Sisa tumor yang padat dimasukkan ke dalam botol formalin untuk dibuat sediaan mikroskopik.
- g. Masing-masing mencit diberi nomor ditelinganya dan dimasukkan ke dalam kandang berbeda yang diberi label berisi: jenis kelompok perlakuan, tanggal transplantasi.

### **3.5.5 Prosedur Pengukuran Volume Jaringan Tumor pada Mencit**

Pengukuran volume dan lebar tumor dilakukan dua kali seminggu selama 21 hari dengan menggunakan kaliper (mm), untuk pengukuran volume tumor menggunakan rumus : (panjang x lebar<sup>2</sup> x 0,5) (Cox,2004).

## **3.6 Tempat dan waktu**

### **3.6.1 Tempat**

Tempat penelitian dan perlakuan pada hewan coba, pembuatan preparat dan analisa pertumbuhan volume sel kanker payudara bertempat di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran

Universitas Indonesia selama 1 bulan. Tempat pembuatan ekstrak jahe di Fakultas MIPA Universitas Diponegoro.

### 3.6.2 Waktu

Penelitian ini dilakukan pada bulan September – Oktober 2010.

## 3.7 Analisis Hasil

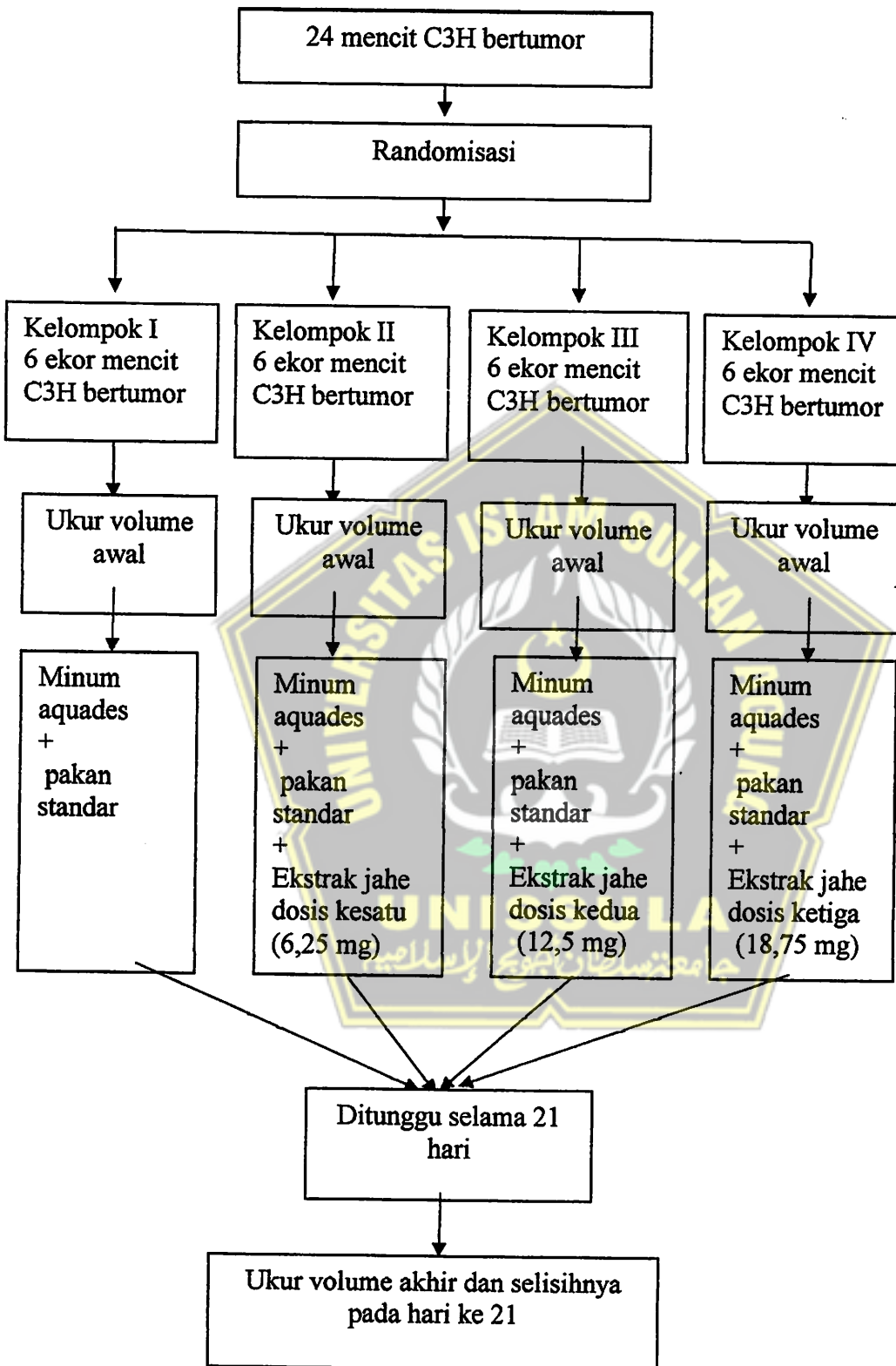
Pengumpulan data dilakukan dengan cara pengukuran volume awal sel kanker payudara terlebih dahulu dengan menggunakan kaliper dan pengukuran akhir sel kanker payudara setelah diberi perlakuan selama 21 hari. Data yang diperoleh dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak jahe (*Zingiber officinale rocs.*) terhadap pertumbuhan sel kanker payudara pada mencit bertumor strain C3H, dengan dua kelompok yang berpasangan sehingga digunakan uji *Pair T-test* untuk membandingkan pre post baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan, yang terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk*, didapatkan hasil data tidak berdistribusi normal, maka dilakukan uji *Wilcoxon*.

Apabila ingin mengetahui lebih lanjut tentang hubungan pengaruh ekstrak jahe terhadap pertumbuhan antar kelompoknya dapat menggunakan uji anova satu arah atau *One Way Anova*, yang terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan *shapiro-wilk* dan uji homogenitas dengan *levene*

*statistic*, didapatkan hasil data tidak berdistribusi normal, maka dilakukan *uji Kruskal-Wallis* dan hasil dari *uji Kruskal-Wallis* terjadi perbedaan bermakna yaitu  $< 0,05$  dilanjutkan dengan *uji Mann-Whitney U* (Dahlan, 2004).



### 3.8 Alur Penelitian



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Total mencit C3H yang dikembangbiakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia adalah 257 ekor. Kemudian diambil secara acak 96 ekor mencit yang sehat, berumur rata-rata 6 bulan, berat badan 15-25 gram, dan dilakukan inokulasi bubur tumor dan ternyata tumbuh tumor semua. Kemudian diambil lagi 24 ekor secara acak untuk sampel dan yang terakhir diambil lagi secara acak dan dibagi ke dalam 4 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Pemberian perlakuan diberikan selama 21 hari, yang sebelumnya diukur terlebih dahulu volume awal setelah diinokulasi bubur tumor, kemudian pada hari ke 21 dilakukan pengukuran volume tumor dengan menggunakan kaliper dan dibandingkan dengan volume tumor sebelumnya. Hasil volume tumor pre dan post masing-masing kelompok kontrol dan perlakuan disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil volume tumor pre post test kelompok kontrol dan perlakuan ekstrak jahe terhadap pertumbuhan sel kanker payudara mencit C3H

Kelompok	Ulangan	Volume Pre	Volume Post	Volume Selisih	Rata-rata
Kontrol	1	175,85	323,73	147,88	608,27
Kontrol	2	148,86	2319,22	2170,36	
Kontrol	3	121,99	177,76	55,77	
Kontrol	4	304,84	1078,57	773,73	



Kontrol	5	146,09	336,58	190,49	
Kontrol	6	227,02	538,38	311,36	
Dosis 1	1	89,54	303,61	214,07	-46,63
Dosis 1	2	354,82	271,53	-83,29	
Dosis 1	3	296,6	85,32	-211,28	
Dosis 1	4	166,15	107,33	-58,82	
Dosis 1	5	145,06	171,49	26,43	
Dosis 1	6	208,1	41,19	-166,91	
Dosis 2	1	158,9	93,98	-64,92	-73,57
Dosis 2	2	171,44	28,62	-142,82	
Dosis 2	3	357,89	44,41	-313,48	
Dosis 2	4	255,67	433,56	177,89	
Dosis 2	5	304,09	138,74	-165,35	
Dosis 2	6	81,21	148,46	67,25	
Dosis 3	1	80,94	565,31	484,37	237,39
Dosis 3	2	68,34	368,51	300,17	
Dosis 3	3	39,9	368,51	328,61	
Dosis 3	4	33,25	304,81	271,56	
Dosis 3	5	129,83	125,99	-3,84	
Dosis 3	6	117,84	161,29	43,45	

Selain itu juga dilakukan *uji Pair T-test* untuk mengetahui perbandingan pre post test pada masing- masing kelompok kontrol dan perlakuan, dengan syarat harus memenuhi uji normalitas terlebih dahulu dengan menggunakan *uji Shapiro-Wilk*, ternyata didapatkan hasil data tidak memenuhi uji normalitas sehingga harus menggunakan *uji Wilcoxon*.

Tabel 4. Tabel data hasil *uji Wilcoxon* pemberian ekstrak jahe untuk masing- masing kelompok dosis pada sel kanker payudara mencit C3H

KELOMPOK	NILAI P	KETERANGAN
Kontrol pre-kontrol post	0,028	Ada beda yang signifikan
Dosis 1 pre-dosis 1 post	0,463	Tidak ada beda yang signifikan

Dosis 2 pre-dosis 2 post	0,463	Tidak ada beda yang signifikan
Dosis 3 pre-dosis 3 post	0,046	Ada beda yang signifikan

Dari hasil uji Wilcoxon diatas menyatakan bahwa perkembangan volume tumor didapatkan perkembangan yang signifikan pada kelompok kontrol dan perlakuan dosis ketiga. Sedangkan untuk kelompok dosis pertama dan kedua tidak didapatkan hasil yang signifikan dalam menurunkan volume sel kanker payudara mencit C3H dikarenakan besar tumor yang hampir sama besar bahkan lebih kecil dari sebelum diberi perlakuan.

Kemudian untuk membandingkan beda pada masing-masing kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan *uji Anova* dengan syarat memenuhi uji normalitas dan homogenitas, ternyata didapatkan sebaran hasil yang tidak normal dan homogen sehingga harus menggunakan *uji Kriskal Wallish* dengan hasil signifikasi 0,008 ( $p < 0,05$ ) yang berarti antar kelompok terdapat perbedaan yang signifikan, sehingga dilanjutkan dengan *uji Mann Whitney*.

Tabel 5. Tabel data hasil *uji Mann Whitney* pemberian ekstrak jahe untuk masing-masing kelompok dosis sel kanker payudara mencit C3H

KELOMPOK	NILAI P	KETERANGAN
Kontrol $\times$ D1	0,016	Ada beda yang signifikan
Kontrol $\times$ D2	0,016	Ada beda yang signifikan
Kontrol $\times$ D3	0,522	Tidak ada beda yang signifikan
D1 $\times$ D2	0,873	Tidak ada beda yang signifikan
D1 $\times$ D3	0,016	Ada beda yang signifikan
D2 $\times$ D3	0,025	Ada beda yang signifikan

D1 : Dosis jahe pertama

D2 : Dosis jahe kedua

D3 : Dosis jahe ketiga

Data di atas merupakan hasil perbandingan antar kelompok dosis dengan kontrol yang menunjukkan bahwa kelompok kontrol dengan dosis pertama dan kedua ada beda yang signifikan, sedangkan kontrol dan dosis ketiga tidak ada beda yang signifikan karena tumor sama-sama membesar. Untuk dosis pertama dan kedua tidak ada beda yang signifikan dikarenakan besar tumor sama-sama mengecil. Untuk dosis ketiga dengan dosis pertama dan kedua ada beda yang signifikan karena dosis ketiga menunjukkan besar tumor yang bertambah, sehingga dosis ketiga tidak efektif dalam menurunkan volume sel kanker payudara.

#### 4.2 Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata volume sel kanker payudara antara mencit C3H kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan adalah berbeda. Mencit C3H kelompok perlakuan mempunyai rata-rata volume yang lebih kecil kecuali pada kelompok perlakuan ketiga. Hal ini menandakan bahwa pertumbuhan jaringan kanker payudara mencit C3H mengalami penghambatan yang terjadi karena efek pemberian ekstrak jahe. Selain itu juga disebutkan pada penelitian sebelumnya, Ahmad Eka Ramadhan (2007) bahwa jahe merupakan sebuah bahan alami yang banyak

mengandung komponen phenolic aktif seperti shogaol dan gingerol yang memiliki efek antioksidan dan anti-kanker (Surh, 2003).

Selain itu peningkatan indeks apoptosis pada setiap penambahan dosis pada setiap kelompok disebabkan karena poliphenol alamiah dapat menstimulasi interferon- gama (IFN- gama) dalam suatu populasi immunosit, yang sangat penting dalam memacu aktivasi sel NK pada system perodaan imun terhadap sel-sel kanker (Amit KT, 2001). Bila sel NK ini aktif maka akan banyak terjadi proses killing terhadap sel-sel kanker yang menyebabkan banyak terjadi apoptosis sel-sel kanker. Apoptosis dapat terjadi karena aktivasi enzyme caspase, pengaktifan enzyme ini dapat melalui berbagai Pathway, diantaranya melalui T-Cell Reseptor (TCR) maupun dari aktivitas granzyme yang masuk ke dalam sel dengan bantuan pore forming factors perforin (Abbas A, 2005).

Pathway lain yang dapat mengaktifkan caspase adalah melalui fasereseptor (CD95). Metabolit poliphenol pada tanaman obat dapat berfungsi sebagai Fas-ligand yang akan memicu apoptosis sel melalui fasereseptor (Abbas A, 2005).

Sehingga pada penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak jahe sebagai obat herbal dapat menurunkan pertumbuhan sel kanker payudara. Peneliti juga menyadari masih banyak kekurangan dan kendala untuk melengkapai atau menyempurnakan penelitian ini, terutama dalam masalah menghomogenkan pertumbuhan tumor setelah diinokulasi bubur tumor yang digunakan sebagai sampel penelitian.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Dari uraian hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil simpulan sebagai berikut :

1. Pemberian ekstrak jahe (*Zingiber officinale roscoe*) dapat menurunkan pertumbuhan sel kanker payudara pada mencit strain C3H yang diinokulasi dengan bubur tumor.
2. Terjadi perbedaan pertumbuhan sel kanker payudara mencit strain C3H yang diberi ekstrak jahe (*Zingiber officinale roscoe*) dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak jahe.
3. Ekstrak jahe (*Zingiber officinale roscoe*) dengan dosis yang berbeda memberikan arti yang bermakna dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara mencit strain C3H.

#### 5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian diatas, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah populasi yang lebih banyak untuk mendapatkan sampel pertumbuhan tumor setelah diinokulasi yang homogen.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A, Litctman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005.
- Aggarwal, Bharat B., Kumar, Anushree, Bharti, Alok C., 2003, Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies, *Anticancer Research*, 23, 362-398.
- Asrul. 2003. Hubungan antara Besar Tumor (T1-T3) dan Tipe Histopatologi Kanker Payudara dengan Adanya Metastase pada Kelenjar Getah Bening. Medan. *On line at*  
<http://library.usu.ac.id/modules.php?op=modload&name=Downloads&file=index&req=getit&lid=723>.
- Bhakti, 2009. Penghambatan Pertumbuhan Sel Kanker Payudara Pada Mencit Strain C3H Dengan Pemberian Ekstrak Sambiloto.  
<http://www.linkpdf.com/download/dl/efek-ekstrak-sambiloto-andrographis-panikulata--.pdf>.
- Baratawidjaja, 2006. *Imunologi Dasar*, Edisi 7, Fakultas kedokteran Universitas Indonesia, 358.
- Cox C. *Inhibition of the growth of squamous cell carcinoma by tetrathiomolybdate-induced copper suppression in a murine model*. *Circulation research*. 2004; 95:415
- Dahlan, S., 2004, *Seri Statistik: Statistik untuk kedokteran dan Kesehatan Uji Hipotesis dengan Menggunakan SPSS Program 12 Jam*, Arkan, Jakarta, 62-63.
- Eroschenko, Victor P., *Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional*, EGC, Jakarta, 2003, 326.
- Guyton, A., 2007, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 11, EGC, Jakarta, 107.
- Hassett, M.J., O'Malley, A.J., Pakes, J.R., Newhouse, J.P., Earle, C.C., Frequency and Cost of Chemotherapy-Related Serious Adverse Effects in a Population Sample of Women with Breast Cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, 98, 1108-1117.
- Jagatia et all, *Ginger (Zingiber officinale roscoe), a Dietary supplement, Protects Mice Against Radiation-Induced Lethality: Mechanism of Action*. Vol. 19 No.4, Th.2004, 422-435.

Jong, Wim de, 2004, *Buku Ajar Ilmu Bedah*, Edisi 2, EGC, Jakarta, 394-395.

Jung Park et al, 2006. [6]-Gingerol Induces Cell Cycle Arrest and Cell Death of Mutant p53-expressing Pancreatic Cancer Cells, *Yonsei Medical Journal*, Vol.47 No.5, Th.2006, 688-697.

Katzung, B.G., 2004, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Salemba Medika, Jakarta, 3 jil: 310-322

Kintoko. 2006. *Prospek Pengembangan Tanaman Obat*. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.

Kusumawati, 2004, *Bersahabat dengan Hewan Coba*, Gajahmada University press, Yogyakarta, 8, 80.

Lin A, Karin M. 2003. NF-kappaB in cancer: a marked target. *Semin Cancer Biol.* 13:107-14.

Maryani, Ani. 2009. *Pengaruh Progressive Muscle Relaxation Terhadap Kecemasan, Mual dan Muntah Setelah Kemoterapi Pada Pasien Kanker Payudara di Rs Dr Hasan Sadikin Bandung*. Dalam : <http://eprints.ui.ac.id/70895/5/124551-TEISIS0569%20Ani%20N09p-Pengaruh%20Progressive-HA.pdf>. Dikutip tanggal 5 Januari 2011.

Matondang, I. 2005. *Zingiber officinale* L. Pusat Penelitian dan Pengembangan Tumbuhan Obat UNAS.

Mintian, Yang, Yi, Wang, 2008, *Tumor Regio Toraks*, dalam: Desen, Wan, Tiehua, Rong, Yixin, Zen, Zongyuan, Zen, Jingqing, Li, Yilong, Wu, Zhuming, Guo, *Buku Ajar Onkologi Klinis*, edisi 2, alih bahasa oleh: Willie Japaries, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 366-383.

Pane, M., 2002, *Aspek klinis dan epidemiologis penyakit kanker payudara*. (cited on November 2008). Available from: URL <http://www.tempo.co.id/medika/arsip/082002/pus-3.htm>

Philip M, Rowley DA, Schreiber H. 2004. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol.* 14:433-9.

Ramadhan, Ahmad Eka, 2007. *Potensi Jahe (Zingiber officinale Rosc.) Sebagai Obat Anti-kanker* Dalam [http://www.beswandjarum.com/article\\_download\\_pdf/article\\_pdf\\_25.pdf](http://www.beswandjarum.com/article_download_pdf/article_pdf_25.pdf). Dikutip 11 Februari 2010.

- Ravindran PN, Nirmal BK, 2005, *Ginger: the genus of ginger*, CRC press, USA, 87-97.
- Robbin, 2007, *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 1*, Edisi 7, EGC, Jakarta, 66-68.
- Robbin, 2007, *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 2*, Edisi 7, EGC, Jakarta, 28-31,794.
- Shafina, Makpol S, Aini N, Das S, Zurinah W, Anum Y. 2008. Ginger extract (*Zingiber officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats. *Clinics*. 63(6):807-13.
- Sharp, Patrick E., Marie C.LaRegina, 1998, *The Laboratory Rat*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1.
- Shukla, Y, Singh, M, 2007. *Cancer preventive properties of ginger : a brief review*, J Food Chem Toxicol, Vol. 4 No.5, Th. 2007, 683-690.
- Sijabat, Lanceria, 2009. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Sponge Haliclona SP Terhadap Aktivitas Proliferasi Sel dengan Metode Hitung AgNOR pada Sel Adenokarcinoma Mammarum pada Mencit C3H*.
- Snell, R., 2006, *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*, Edisi 6, EGC, Jakarta, 15,421,514,517,524.
- Sukandar E Y, 2006. *Tren dan Paradigma Dunia Farmasi, Industri-Klinik-Teknologi Kesehatan, disampaikan dalam orasi ilmiah Dies Natalis ITB*. Dalam: [http://itb.ac.id/focus/focus\\_file/orasi\\_ilmiah-dies-45.pdf](http://itb.ac.id/focus/focus_file/orasi_ilmiah-dies-45.pdf). Dikutip tanggal 11 Februari 2010.
- Surh, YJ. 2003. Cancer chemoprevention with dietary phytochemical. *Nat Rev Cancer* 3:768-80.
- Underwood, J.C.E, 1999, *Patologi Umum dan Sistemik*, Edisi 1, EGC, Jakarta, 289-293.
- Wascher, Robert A, 2002. *Post Breast Therapy Pain Syndrome: A Surgeon's Perspective*. Dalam : <http://www.cancersupportivecare.com/surgerypain.php>. Dikutip tanggal 5 Januari 2011.
- WHO, 1991. *WHO Monograph on Selected Medicinal Plants-Volume 1*. Dalam: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/30.html>. Dikutip tanggal 4 Maret 2010.



WHO, 2008. *Traditional Medicine*. Dalam: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>. Dikutip tanggal 11 Februari 2010.

Widiyanti K., Ratna, 2009. *Analisis Kandungan Fenol Total Jahe (Zingiber officinale Roscoe) secara in vitro*. Dalam: [http://mrufkui.org/index.php?uPage=profil.profil\\_detail&smod=profil&sp=public&idpenelitian=4197](http://mrufkui.org/index.php?uPage=profil.profil_detail&smod=profil&sp=public&idpenelitian=4197). Dikutip tanggal 3 April 2010.

