

TERAPI SITOKIN TERHADAP ANDALIMAN CEGAH KANKER SERVIKS

by Afriyanto afriyanto

Submission date: 10-Sep-2022 07:39PM (UTC+0700)

Submission ID: 1896483354

File name: n_Terhadap_Andaliman_v.1.0_B5_Rostime_Hermayerni_Simanullang.pdf (6.59M)

Word count: 23945

Character count: 148925

**TERAPI SITOKIN TERHADAP
ANDALIMAN CEGAH
KANKER SERVIKS**

deepublish / publischer

TERAPI SITOKIN TERHADAP ANDALIMAN CEGAH KANKER SERVIKS

108

Dr. Rostime Hermayerni Simanullang, S.Kep., Ns., M.Kes.

Dr. Putri Cahaya Situmorang, M.Si.

107

Dr. dr. Jekson Martiar Siahaan, M. Biomed., AIFO.

THERAPY FORM FOR ANIMALS AND EQUINE CARE CENTRE

**Animal Hospital/ Veterinary
Practice Name
John Martin Station**

13

Client Name
Name

Name
UK

Tel/Fax
Work/Res

Postcode
Main Address

Home
UK, Tel/Fax, UK, IT, A27 99

Age
M/F/BN

Current Problem
Brief History

Referral Date, Ref. No.

Examination and Treatment

**Copyright ©2012 by Deeporbit Publishers
All Rights Reserved**

[Redacted]

DEEPOBIT PUBLISHERS

Deep Orbit Publishers CY 8U 12H UYKMU

Dejima DEJOM 875/DEJ/2712

**10, Kumbakonam Street, No. 2, Dejima, Kumbakonam, Tamil Nadu, India
99, Kumbakonam Street, No. 2, Dejima, Kumbakonam, Tamil Nadu, India**

Phone: +91 94422 42242

Website: www.deeporbit.com

www.pubs.deeporbit.com

Email: info@deeporbit.com

KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis sampaikan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmat-Nya kepada penulis, sehingga buku ini dapat terwujud dengan judul *Terapi Dietetik terhadap Anoreksia Nervosa dan Bulimia*. Kepada Tuhan yang mengasikan pertumbuhan ilmu sehingga nomor dua di dunia dan nomor satu di negara-negara sedang berkembang termasuk Indonesia.

Penulis tentu menyadari bahwa buku ini masih jauh dari kata sempurna dan masih banyak terdapat kesalahan serta ketidaktepatan di dalamnya. Untuk itu, penulis mengharapkan kritik serta saran dari pembaca untuk kesempurnaan buku ini di kemudian hari, supaya buku ini nantinya dapat menjadi buku yang lebih dapat dipahami oleh para pembaca dan bermanfaat pula bagi orang banyak, terutama para wanita agar terhindar dari penyakit kanker serviks dan diharapkan dapat menghemensi buah kandungan dalam setiap kehamilan.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah terlibat dalam penulisan buku ini yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu. Semoga buku ini bermanfaat bagi para peneliti, mahasiswa, akademisi, para praktisi kesehatan, dan pembaca pada umumnya sehingga secara langsung dapat membantu pemerintah mengurangi angka kematian pada wanita akibat kanker serviks.

Penulis

Surina, Putri dan Ikhwan

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH	v
DAFTAR ISI	vi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 ANDALIMAN (<i>Zanthoxylum acanthopodium</i> DC.)	6
2.1 Deskripsi dan Sistematis Andaliman	6
2.2 Klasifikasi Andaliman (<i>Zanthoxylum acanthopodium</i> DC.)	7
2.3 Khasiat Andaliman	8
BAB 3 KANKER SERVIKS	11
3.1 Definisi Kanker Serviks	11
3.2 Etiologi Kanker Serviks	11
3.3 Manifestasi Klinis Kanker Serviks	13
3.4 Faktor Risiko Kanker Serviks	13
3.5 Stadium Kanker Serviks	23
3.6 Patofisiologi Kanker Serviks	14
3.7 Pencegahan Kanker Serviks	16
3.8 Signaling Pathway in Cervical Cancer	17
3.9 Pengobatan Kanker Serviks	20
3.10 Anisakulon	22
BAB 4 PENGARUH ANDALIMAN PADA KANKER SERVIKS TIKUS DENGAN PEWARNAAN AGNOR	24
4.1 AgNOR	24
4.2 Pengaruh Andaliman pada Kanker Serviks Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) dengan AgNOR	25
BAB 5 PENGARUH ANDALIMAN TERHADAP KANKER SERVIKS TIKUS DENGAN PEWARNAAN HAEMATOKYLEIN-EOSIN (HE)	27
5.1 Pewarnaan Haematoxylin-Eosin (HE)	27
5.2 Pengaruh Andaliman pada Kanker Serviks terhadap Pewarnaan Haematoxylin-Eosin (HE)	28
BAB 6 PENGARUH ANDALIMAN TERHADAP EKSPRESI CDK4 PADA KANKER SERVIKS TIKUS	30
6.1 Cyclin Dependent Kinase 4 (CDK4)	30

6.2 Pengaruh Andalinan terhadap Ekspresi CD44 pada Kanker Serviks Tulus	31
BAB 7 PENGARUH ANDALINAN TERHADAP EKSPRESI CYTOCHROME C PADA KANKER SERVIKS TULUS	35
7.1 Cytochrome c (CytC)	35
7.2 Pengaruh Andalinan terhadap Ekspresi Cytochrome c (CytC) pada Kanker Serviks Tulus	35
BAB 8 PENGARUH ANDALINAN TERHADAP APOPTOSIS PADA KANKER SERVIKS TULUS	38
8.1 Apoptosis pada Kanker Serviks	38
8.2 Pengaruh Andalinan terhadap Apoptosis pada Kanker Serviks Tulus	38
BAB 9 PENGARUH ANDALINAN TERHADAP EKSPRESI IL-10 PADA KANKER SERVIKS TULUS	42
9.1 Interleukin-10 (IL-10)	42
9.2 Pengaruh Andalinan terhadap Ekspresi IL-10 pada Kanker Serviks Tulus	43
BAB 10 PENGARUH ANDALINAN TERHADAP EKSPRESI IL-10 PADA KANKER SERVIKS TULUS	47
10.1 Interleukin-10 (IL-10)	47
10.2 Pengaruh Andalinan terhadap Ekspresi IL-10 pada Kanker Serviks Tulus	47
BAB 11 PENGARUH ANDALINAN TERHADAP EKSPRESI TGF-β1 PADA KANKER SERVIKS TULUS	51
11.1 Transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1)	51
11.2 Pengaruh Andalinan terhadap Ekspresi TGF- β 1 pada Kanker Serviks Tulus	52
BAB 12 PENGARUH ANDALINAN TERHADAP EKSPRESI VEGFR1 PADA KANKER SERVIKS	55
12.1 Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 (VEGFR-1)	55
BAB 13 KESIMPULAN	59
DAFTAR PUSTAKA	60
BIOGRAFI PENULIS	76

deepublish / publisher

9 lainnya, di mana sebagian besar merupakan golongan terpenoid, yaitu anggota kelas terpenoid lainnya adalah *D-limonene*, *β-caryophyllene*, *β-bisabolol* dan *E-β-ocimene* (Kadim, 26).

Ekstrak andaliman berifat anti-inflamasi (Batubara et al., 2017) dan potensial untuk dikembangkan sebagai ko-terapi untuk kanker payudara (Anggraini et al., 2016) serta memiliki efek kardiovaskular (Suhastang et al., 2016a). Penelitian Mochliswanto et al., (2014) mengungkapkan bahwa ekstrak minyak esensial andaliman memberikan pengaruh yang berbeda dan berfungsi sebagai aktivitas bakteriostatik. Sukri Harjanto et al., (2010) menemukan bahwa ekstrak buah andaliman memiliki potensi kuat untuk dikembangkan sebagai ko-terapi pada kanker payudara.

Manfaat tumbuhan andaliman tak dari daun, buah dan batang mengindikasikan beberapa zat yang berguna untuk kesehatan seperti hasil studi bahwa kandungan zat kimia buah andaliman dapat berfungsi sebagai antioksidan, antifungal, analgesik, antimikroba, antiinflamasi, dan anti-proliferasi (Weg et al., 2011). Seperti yang sudah diungkapkan oleh peneliti lain bahwa ekstrak buah andaliman memiliki potensi sangat kuat sebagai antioksidan (Roudan et al., 2018; Suni et al., 2019; Yari and Armasi, 2008). Kristanty and Sariawati, (2014) mengungkapkan bahwa minyak ekstrak buah andaliman anti sebagai *antifungal activity* terhadap dengan IC50 5,3 µg/ml dan memiliki aktivitas sitotoksik pada sel T47D dengan IC₅₀ 145,4 µg/ml. Kandungan senyawa bioaktif ekstrak andaliman memiliki efek sitotoksik yang poten terhadap sel kanker ovarial (Pawati et al., 2013).

Antibiotik

yang memiliki buah dan memiliki kemampuan bahwa dengan pemberian ekstrak andaliman menjadi pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan jumlah sel leukosit total yang berdampak terhadap sistem imunisasi (Purba and Sraga, 2017). Sistem imun yang baik sangat diperlukan tubuh agar dapat melawan berbagai penyakit yang berkembang pada masyarakat sekarang ini. Jika sistem imun bekerja dengan baik, sistem ini akan melindungi tubuh terhadap infeksi bakteri dan virus serta menghancurkan sel kanker. Salah satu upaya pencegahan penyakit adalah peningkatan daya tahan tubuh yaitu dengan meningkatkan efektivitas sistem imunisasi tubuh supaya sel-sel imun dapat melawan penyebab penyakit dan tubuh dapat terhindar dari berbagai penyakit. Respons imun diperlukan untuk tiga hal yaitu 1) pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme; 2) homeostatis terhadap situasi komponen-komponen tubuh yang sudah tua dari; 3) pengawasan terhadap penghancuran sel-sel yang bertumbuh terakumulasi yang menjadi ganas (Purba and Sraga 2017). Beberapa strategi imun untuk pencegahan infeksi sudah lain dan digunakan, dengan menghambat pertumbuhan bakteri patogen atau menekan ekspresi sel-sel imun yang terakumulasi (Sarti et al., 2011).

53 Kanker adalah sekelompok besar penyakit yang dapat terjadi di hampir 73 setiap organ atau jaringan tubuh ketika sel-sel abnormal tumbuh tidak terkendali. Istilah lain yang digunakan untuk kanker adalah tumor ganas dan neoplasma. Terjadinya pertumbuhan sel-sel abnormal dapat menyering bagian-bagian tubuh dan merambat ke organ lain, proses ini disebut dengan metastasis. Metastasis merupakan penyebaran kanker ke bagian-bagian tubuh dan dipertimbangkan sebagai 34 penyebab kematian, terutama dari semua kanker pada tahun 2018. Kanker yang paling umum terjadi pada pria adalah kanker paru-paru, prostat, kolorektal, perut dan hati. Sementara kanker yang umum menyering pada wanita 61 adalah kanker payudara, serviks, kolorektal, paru-paru, otak dan tiroid (WHO, 2018). Sekitar 70% kematian oleh kanker terjadi negara berpenghasilan rendah dan menengah. Seperti sepertiga kematian disebabkan oleh/jenis (S) risiko yang berhubungan dengan faktor perilaku dan diet sehat seperti: merokok, konsumsi tinggi, rendahnya asupan buah-buahan dan sayuran, kurangnya aktivitas fisik, penggunaan 44 tembakau dan alkohol (WHO, 2020).

Kanker serviks adalah tumor ganas yang tumbuh di 71 organ serviks bagian terendah rahim yang merambat pada cabang atas dan vagina dan 82% berasal dari sel skuamosa yang melapisi serviks dan 18% berasal dari sel serviks bagian dalam saluran serviks 97 rahim dalam (Hafimahyusaidah, 2014; Handayani and Suharniati 2012; Sakthi, 2013). Kanker serviks merupakan kanker yang 48 banyak menyering wanita berusia 25-55 tahun (Hafimahyusaidah, 2014) dan saat ini menduduki urutan kedua dari penyakit kanker yang menyering wanita di dunia dan urutan pertama untuk wanita di negara-negara yang sedang berkembang (Hirika et al., 2013). Kanker serviks, paling sering ditularkan oleh infeksi Human Papilloma Virus (HPV) pada lebih dari 99% kasus (Li et al., 2018) dan terutama berasal dari perilaku seksual yang salah, melibatkan hubungan seks secara dini. Bar et al., (2012) mengidentifikasi lebih dari 100 jenis HPV, 40 % ber 11 hubungan dengan penyakit onkogenik dan sekitar 60% dianggap sebagai risiko tinggi terjadinya kanker 56 serviks. Faktor risiko utama terjadinya kanker serviks di dunia terjadi karena akibat penggunaan tembakau, konsumsi alkohol, diet tidak sehat dan aktivitas fisik yang 43 tidak seimbang serta faktor lain yang belum diteliti. Beberapa infeksi kronik juga merupakan faktor risiko terjadinya kanker serviks dan infeksi dengan HPV secara substansial meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks (WHO, 2018). Infeksi dengan beberapa HPV menyebabkan terjadinya kanker termasuk kanker serviks, kanker kepala dan leher, kanker usus, kanker vagina, kanker penis dan kanker anus. Sejauh ini, lebih dari 150 jenis HPV sudah diidentifikasi di mana sekitar 50% dan 20% HPV16 dan HPV18 masing-masing bertanggung jawab sebagai penyebab terjadinya kanker serviks. Infeksi HPV terjadi lebih cepat karena respon imun yang rendah. Infeksi yang meresap sangat meningkatkan risiko terjadinya karsinogenesis. Pemahaman mekanisme HPV menyebarkan kanker dapat membantu pencegahan dan pengobatan penyakit. Kanker serviks diperkirakan berkembang melalui langkah proses yang kompleks dan melibatkan virus, gen supresor kanker, protoonkogenes dan faktor imunologi (Chen, 2015). Penyebab

terjadinya kanker dipengaruhi oleh banyak faktor yang masih harus diteliti dan perlu penelitian-penelitian yang lebih lanjut (Dias et al., 2013).

Berdasarkan data Badan Kesehatan Dunia (WHO), 630 juta perempuan terpapar penyakit kanker serviks dan setiap hari 900 nyawa perempuan di dunia meninggal akibatnya (WHO, 2018). Setiap tahun ada 500.000 kasus baru kanker serviks di dunia (Stetschman and Agutina, 2015). Setiap tahun ada 500.000 kasus baru kanker serviks di dunia. Pada tahun 2012, ada perkiraan 127.624 kasus baru dan 263.672 kematian karena kanker serviks di ASN dan kematian ini terjadi di Afrika sub-Sahara (Morrice et al., 2017).

Di negara maju, angka kejadian kanker serviks sekitar 4 % dari seluruh kejadian kanker pada wanita, sedangkan di negara berkembang seperti Asia Selatan dan Asia Tenggara angka tersebut mencapai di atas 11%. Angka di Amerika Latin dan Afrika sub-Sahara sama dengan angka di Asia. Diperkirakan angka kejadian kanker serviks di Filipina (*age-standardized rate* [ASR] 20,9 per 100.000), Thailand (ASR: 19,8), dan Vietnam (ASR: 20,2) (Lewisa, 2013).

Sementara menurut data Yayasan Kanker Indonesia, angka prevalensi wanita pengidap kanker serviks di Indonesia tergolong tinggi. Kasus baru ditemukan dengan jumlah kematian mencapai 40-45 orang setiap hari. Adapun jumlah wanita yang berhasil terpapar kanker serviks mencapai 48 juta orang. Oleh sebab itu, Indonesia termasuk negara dengan insiden kanker serviks tertinggi di dunia, dengan kemungkinan 80% meninggal dari setiap kasus tersebut (Stetschman and Agutina, 2015; Halimatuzalifah, 2014). Ah, 2014 di bulan, 2009 menyatakan bahwa kasus baru kanker di Indonesia berjumlah 2.429 dari total kasus kanker di Indonesia sehingga Indonesia merupakan peringkat lima, yaitu 25,31 % dari keseluruhan kanker. Terjadinya kanker serviks pada wanita dipengaruhi oleh salah satu faktor risikonya tingkat pengetahuan wanita tentang kanker serviks (Sumanulung, 2018) dan paparan sebagai akibat dari pencegahan kanker serviks (Sumanulung, 2018). Tingkat serviks dan jenis kanker serviks pada wanita yang lebih tua dapat dibedakan untuk mencegah kanker serviks dan menurunkan angka kematian pada wanita (Landy et al., 2016).

Berbagai strategi untuk pencegahan kanker serviks telah dilakukan di antaranya dengan menggunakan teknik bedah, radioterapi, dan kemoterapi maupun kombinasi ketiganya, namun hasilnya relatif belum optimal. Hasil pencegahan bersifat terbatas karena hanya dapat mengurangi pada penderita kanker serviks stadium awal dan penderita ini mudah yang telah kehilangan fertilitasnya, sedangkan radiasi dan kemoterapi sering menimbulkan efek samping yang berat (Fajriana, 2018). Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa pencegahan konsumsi diet nabati yang teratur dapat mengurangi risiko terjadinya kanker. Oleh karena itu, banyak studi yang saat ini dilakukan pada remaja remaja kreatif baru dan sumber alami dan sejumlah besar produk alami yang telah diketahui mempunyai potensi kempreventif (Lis et al., 2018). Oleh karena itu para ilmuwan mencari potensi produk alami sebagai obat untuk memperbaiki penyakit kanker dan merupakan tujuan penting dalam mengatasi

menyebabkan kematian pada manusia (Chau et al., 2011; Khalifah and Muhammad, 2019).

Pada pertumbuhan kanker ada beberapa protein yang berperan dalam proses onkogenesis seperti CDK4, siklinom c dan apoptosis. CDK4/6 merupakan protein yang memiliki potensi sebagai target terapi pada sel epitelial kanker (Naji and Jamsari, 2017) di mana dapat menghambat proliferasi dan induksi apoptosis pada kanker serviks manusia melalui *in vitro* dan *in vivo*. Mekanisme CDK4/6-pada *in vitro* menghambat protein-E2F adalah mekanisme penting untuk mengontrol siklus sel dan diregulasi salah satu faktor kunci untuk pengembangan kanker termasuk kanker serviks. Kinetin adalah salah satu inhibitor selektif CDK4/6 dan merupakan pendeteksi baru yang menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai strategi yang baik untuk terapi kanker pada manusia (Kang et al., 2019). CDK4 berhubungan erat dengan onkogenesis kanker serviks sehingga protein ini diharapkan untuk dijadikan sebagai kandidat perantara tumor patologi baru untuk kanker serviks (Sang et al., 2017).

Siklinom C adalah komponen penting dari rantai transpor elektron untuk sistem Acetasil Tripospat (ATP). Siklinom C merupakan transpor elektron yang sangat berhubungan dengan membran di dalam mitokondria. Mitokondria signaling pathway merupakan sebuah jalur apoptosis utama melalui keterlibatan dalam pelepasan siklinom c yang menginduksi jalur apoptosis mitokondria melalui Bcl-2/Bax dan (Kan et al., 2018) sehingga dengan demikian akan menghambat apoptosis eksekutor. Oleh karena itu, siklinom c mungkin terlibat dalam siklus dan perkembangan kanker. Penelitian Kadam and Akhlag, (2015) menyatakan bahwa siklinom c merupakan sebuah indikator yang tepat terjadinya kematian sel melalui ukuran tumor yang berubah jika dibandingkan dengan siklus pertama pada saat melakukan kemoterapi.

Apoptosis adalah mekanisme biologis yang merupakan salah satu jenis kematian sel terprogram. Apoptosis digunakan oleh organisme multiselular untuk membuang sel yang sudah rusak dan tidak diperlukan oleh tubuh. Perkembangan tumor dipengaruhi oleh keseimbangan antara proliferasi, apoptosis dan diferensiasi. Hal ini dapat dikaitkan dengan parameter biologis untuk perkembangan tumor, antara lain melalui perubahan pada regulasi proliferasi, apoptosis, dan diferensiasi. Perregulasi proliferasi merupakan terjadinya peningkatan regresi tumor. Peraturan apoptosis menunjukkan adanya kegiatan awal dalam mekanisme perkembangan kanker dan menunjukkan terjadinya peningkatan metastasis. Apoptosis-inducing factor (AIF) and endonuclease G (EndoG), bersama dengan mitokondria protein proapoptosis, dilaporkan adanya translokasi ke nukleus yang menyebabkan oligonukleosomal fragmentasi DNA selama mediasi kaspase independen kematian sel (Jaudan et al., 2010). Penelitian Wang et al., (2020) menyatakan, PFI bekerja bisa meningkatkan proliferasi, meningkatkan jalur Akt G2/M dan menekan apoptosis kanker serviks dengan ekspresi telomerase sehingga tumor baru (n) menyediakan dasar untuk strategi perantara obat baru melawan kanker serviks.

BAB 2 ANDALIMAN

(*Zanthoxylum acanthopodium* DC.)

2.1 Deskripsi dan Sistematis Andaliman

Indonesia adalah negara yang memiliki keanekaragaman tumbuhan berlimpah. Sumatera Utara adalah salah satu daerah di Indonesia yang mempunyai keanekaragaman rempah dari berbagai jenis tumbuhan. Salah satu jenis rempah yang menjadi khas bumbu masakan masyarakat Sumatera Utara dan pemanfaatannya masih digunakan sampai sekarang sebagai komoditas primer adalah andaliman. Di Indonesia, andaliman ditemukan di daerah Sumatera Utara akan tetapi belum dimanfaatkan sebagai tanaman obat-obatan seperti halnya di negara-negara lain. Andaliman ditemukan di daerah Sumatera utara terutama di Pertukan, Kabupaten Deli, Siborong-borong, dan Kabupaten Tapanuli Utara. Tanaman ini mempunyai biji yang sering dimanfaatkan sebagai bumbu masak terutama untuk masakan tradisional suku Batak. Selain di Negara Indonesia khususnya di Sumatera Utara, andaliman yang termasuk dalam famili Rutaceae (beberapa jenis-jenis) juga terdapat di negara lain seperti di India, China, dan Tibet (Asbur and Khasbiyayah, 2018).

Secara umum, buah andaliman digunakan sebagai bumbu masakan khas tradisional suku Batak Toba seperti saronak, nagum dan solang (Purba, 2006). Andaliman, masuk dalam famili Rutaceae dan saat ini diperdagangkan menjadi sumber senyawa aromatik dan minyak atsiri. Tanaman andaliman merupakan salah satu tumbuhan rempah yang banyak terdapat di daerah Kabupaten Toba Sempur dan Tapanuli Utara, Sumatera Utara ditemukan tumbuh liar di daerah Tapanuli dan digunakan sebagai rempah pada masakan adat Batak Angkola dan Batak Mandailing (Wang, 2012).

Buah andaliman mengandung senyawa aromatik dengan rasa pedas dan getir yang khas. Jika dimakan meninggalkan efek mengkilatkan alat pencernaan dan menyebabkan lidah terasa kelat, memang juga menjadi rempah-rempah yang hampir sama dengan andaliman yang disebut dengan sambo (*Zanthoxylum piperitum* DC) dan memiliki bentuk yang mirip dengan aroma buah andaliman. Selain itu, di beberapa negara, ada rempah-rempah yang dikenal sebagai *Z. armatum* dan *Z. buxifolium* Moon yang memiliki aroma dan senyawa aktif



Publisher

yang juga mirip dengan andaliman. Andaliman adalah tanaman liar dan suka tumbuh di pertanian atau lahan baru bukaan di hutan belantara. Andaliman tidak ditanam, seperti cabai, merica, dan sayuran lainnya. Biasanya tanahnya ini tumbuh secara alami yang berasal dari biji yang disebarkan oleh burung-burung (setelah makan buah-buahan andaliman) (Astur and Khanunyah, 2018).

Andaliman merupakan tanaman liar yang tumbuh pada batang atau lahan bukaan baru di hutan, memiliki daya kecambah yang rendah, berbuah simpan biji yang disebarkan oleh burung. Pertani juga memindah bibit jadinya tidak sengaja dari lokasi bekas pembukaan di daerah tanaman yang sudah tua. Andaliman tumbuh di habitat pada daerah berkelembaban 1500 m di atas permukaan laut, curah hujan 2500 mm per tahun dan temperatur 15-18 °C. Pohon andaliman memiliki tinggi mencapai 5 m, di mana batang dan cabangnya memiliki duri. Memiliki bunga lengkap dengan panjang ± 3 mm, dan memiliki bunga majemuk berbatang 5-7 daun kelopak, 5-6 benang sari, dan 3-4 putik masing-masing dengan 1 bakal biji, benang sari mahkota. Bunga yang menjadi buah muncul di ranting, cabang atau batang utama. Buahnya berbentuk bulat kecil berwarna hijau seperti lada (merica) dan jika sudah tua akan berwarna merah. Tiap buah memiliki satu biji yang berwarna hitam. Permukaan atas daun hijau berkilat dan permukaan bawah hijau muda atau pucat, daun muda permukaan atas hijau dan bawah hijau kemerahan (Kristanty and Suriawati, 2015).

3.3 Klasifikasi Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.)

Ada tiga jenis andaliman yang dapat ditemukan di Provinsi Sumatra Utara, yang terdapat di Sibero, Simanuk, dan Tanga. Ketiga jenis ini umumnya ditemukan di daerah Tapanuli, Tobasa, dan Dairi. Secara spesifik, andaliman dari Sibero memiliki buah yang lebih besar, kurang beraroma, dan jumlahnya sedikit. Andaliman dari Simanuk memiliki buah yang lebih kecil, lebih tajam aroma dan rasa, dan jumlah produksi yang lebih besar. Sementara andaliman dari Tanga memiliki rasa buah yang sangat khas tetapi umumnya kurang (Natawidjaja et al., 2020).

Sistematis tumbuhan andaliman secara lengkap sebagai berikut:

- Kingdom : Plantae
- Divisi : Spermatophyta
- Subdivisi : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledoneae
- Subkelas : Rosales
- Ordo : Sapindales
- Familia : Rutaceae
- Genus : *Zanthoxylum*
- Spesies : *Zanthoxylum acanthopodium* DC.



Gambar 1.1 Tanaman, daun dan buah andaliman (dokumentasi pribadi)

Senyawa Bioaktif Andaliman (*Zanthoxylum armatum* DC.)

Andaliman adalah suatu tanaman yang termasuk genus *Zanthoxylum*, famili Rutaceae. Andaliman identifikasi mengandung flavonoid, alkaloid terpena, alkaloid benzofenanthrone, pyrenequinoline alkaloid, katekin, lignane, alkaloid spirophyne dan beberapa jenis lignan (Kristanty and Sutawati 2014, 2015). Rasa khas andaliman adalah karena minyak wangi yang terkandung di dalamnya, di mana sebagian besar merupakan golongan terpenoid, yaitu geranyl asetat (GVA), dan didominasi oleh suatu jenis paku benzena dan sterolida. Komponen lainnya adalah β -myrcene, β -caryophyllene, limonene dan α -pinene (Kasim, 2012). Buah andaliman mengandung banyak senyawa-senyawa yang bersifat antikanker. Flavonoid adalah senyawa aktif sebagai pelindung sel-sel mikroklim dengan menghambat aksi Doksorubicin (DOX) sebagai kelas zat besi, aktivitas antikanker, dan menghambat katalase reduktase. Alkaloid memiliki potensi sebagai antikumulatif. Doksorubicin (DOX) adalah kelas anthracycline yang paling efektif dan efektif dalam broad spectrum luas yang digunakan sebagai anti kanker pada berbagai jenis kanker termasuk kanker payudara tetapi penggunaan secara klinis terhambat kardiotoksik. Dia mempunyai efek samping dan menyebabkan kematian namun juga pada pasien kanker (Dhotang et al., 2016). Buah-buahan dan bijan-bijan dari spesies *Zanthoxylum*, terutama ekstrak, telah dipelajari sebagai alternatif antikanker. spesies *Zanthoxylum* memiliki potensi sebagai agen antitumor, karena beragam zat-zat yang diperoleh dari beberapa spesies ini menunjukkan memiliki kandungan senyawa aktivitas kuat sebagai sitotoksik terhadap berbagai sel tumor. Buah andaliman dibatasi sebagai rempah-rempah dalam masakan Batak yang dapat digunakan untuk menghilangkan bau ikan dan daging mentah, telah dilaporkan memiliki aktivitas antitumor dan aktivitas antikanker, sel dari buah buahan yang berair dan minyak wangi sebagian besar terdiri dari terpenoid dan komposisinya bervariasi antar spesies. Minyak essential dan *Zanthoxylum* menunjukkan adanya penghambatan yang kuat terhadap pertumbuhan jamur miselium dan secara *in vitro* dan *in vivo* memiliki aktivitas sebagai antitumor. Mekanisme ini dianggap berhubungan dengan aktivitasnya

akut, dan pengobatan ekim secara topikal, obat sakit perut, serta penghambat sel ektin. Zerdosylam spesies juga memiliki potensi sebagai agen anti-tumor, karena beragam zat-zat yang diperoleh dari beberapa spesies ini merangsang sel-sel sebagai sitotoksik terhadap berbagai sel tumor (Kuslany and Sariwati 2014, 2015). Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi pada hati tikus dengan pewarnaan Haematoxylin dan Eosin (H&E), kelompok kontrol yang dituasi dengan CMC Na (1,5%) tidak tampak menyebabkan kerusakan sel-sel otot jantung (berupa nekrosis dan batas antara sel-sel otot serabut jantung jelas dan teratur. Dalam kelompok DCV tampak peradangan, serat otot jantung tidak teratur, serabut serabut terfragmentasi, dan pycnosis. Jaringan sel-sel otot jantung sangat rentan terhadap radikal bebas. Radikal bebas yang dihasilkan dari DCV berakumulasi dengan asam lemak tak jenuh membentuk lipid peroksidase. Akibatnya, struktur membran lipid bilayer berubah dan menyebabkan kerusakan sel disertai dengan kematian sel. Menurut hasil yang diperoleh, ITZ berperan sebagai kardiprotektif terhadap penurunan cTnT dan tingkat CK-MB serta melindungi kondomyocite (Dhotang et al., 2018a). Hasil studi menunjukkan bahwa kombinasi ethylacetate Zerdosylam acardosylamide DC. EEE dengan atorvastatin memberikan efek penghambatan pada pertumbuhan sel lebih tinggi daripada pengobatan tunggal atorvastatin pada sel T47D, sehingga potensi untuk dikembangkan sebagai ko-kemoterapi untuk penghentian siklus sel kanker payudara (Angraini et al., 2014, Maqamah et al., 2015).

BAB 3 KANKER SERVIKS

10

3.1 Definisi Kanker Serviks

Kanker serviks adalah tumor ganas yang tumbuh di dalam leher serviks bagian bawah dari rahim yang menempel pada puncak vagina (Wahyuningsih, 2014). Blachuder, (2016) dan Ihsy, (2016) mengemukakan bahwa kanker serviks merupakan kanker yang merintang area serviks yaitu di bagian bawah rahim yang menghubungkan rahim dengan vagina. Kanker rahim merupakan salah satu sindrom imunodefisiensi (AIDS) yaitu, orang dengan HIV yang akan berkembang dengan kanker rahim dianggap memiliki AIDS. Diuraikan bahwa untuk mencegah HPV ketika kontak dengan kulit genital maka dengan penggunaan kondom dapat mengurangi risiko kanker serviks (Mcgraw and Ferrante, 2014).



Gambar 2.2 Kanker serviks: jenis kanker di bagian serviks
(<http://chartwellhospital.com/>)

51

3.2 Etiologi Kanker Serviks

Penyakit kanker serviks tidak diketahui secara pasti, tetapi terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya kanker serviks yaitu: HPV (Human Papilloma Virus), merokok, hubungan seksual pertama dilakukan pada usia dini, berganti-ganti pasangan seksual, pemakaian IUD (Intrauterine Device) pada wanita hamil untuk mencegah keguguran, gangguan sistem kekebalan, pertukaran cairan, infeksi herpes genitalis atau infeksi sifilis melahur, gangguan ekornis leher (karena tidak mampu melakukan pembiasaan progesteron secara rutin) (Alexandrov et al., 2012; Okunade, 2010; Schuchman and Agustina, 2011).

Faktor risiko lain yang menyebabkan terjadinya kanker serviks seperti: 1) **Human Papilloma Virus (HPV)** adalah virus penyebab kanker serviks (Kondoma atau kondom yang ditularkan melalui hubungan seksual. Varian virus HPV yang sangat berbahaya adalah HPV tipe 16, 18, 45 dan 55. Sekitar 50-55% jenis kanker serviks disebabkan oleh HPV. 2) **Tembolau dalam rokok** bisa menurunkan sistem kekebalan tubuh dan mempengaruhi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi HPV pada serviks. 3) **Setang perempuan semakin muda melakukan hubungan seks**, maka semakin besar risiko untuk terkena kanker serviks, di mana sperma yang mengandung kompleks Nitaz dapat beraksi dengan sel DNA dalam serviks. Sperma yang beraktif seksual dapat menimbulkan hiperplasia dan displasia sel pada serviks. 4) **Perilaku seksual yang berganti-ganti pasangan seks** (6 orang atau lebih) akan meningkatkan penularan penyakit kelamin dan memiliki risiko tinggi terkena kanker serviks menjadi 10 kali lipat. 5) **Hubungan dengan wanita yang mempunyai pasangan seksual hanya satu orang**. 6) **Penggunaan pil KB**. Penggunaan kontrasepsi oral dilaporkan meningkatkan insiden AIS (Neoplasia intraepitelial serviks), meskipun tidak langsung diduga mempercepat perkembangan progresivitas lesi kanker. Perukaan pil KB lebih dari 6 tahun meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks. Pengalasan yang rasional atas fenomena ini, karena kontrasepsi oral menginduksi epitel kolunna pada wanita, yang dapat meningkatkan kadar asam folat darah sehingga terjadi perubahan metabolisme sel epitel leher rahim, dan dapat meningkatkan ekspresi onkoprotein virus. 6) **Suami yang tidak dirangsang**. Telah diketahui bahwa frekuensi kanker serviks pada wanita Yahudi jauh lebih rendah dibandingkan dengan wanita kulit putih lainnya karena laki-laki Yahudi jarang melakukan seks oral. Wanita menikah dengan pasangan dengan laki-laki yang tidak dirangsang lebih banyak menyebabkan kanker serviks karena infeksi-papilloma virus tidak terawat, di mana terdapat kumpulan kumpulan mikroorganisme pada penis. Tanda dan gejala **fluor albus** (keputihan) merupakan gejala yang sering diabaikan oleh perempuan yang keluar dari vagina ini makin lama akan berubah bentuk akibat infeksi dan nekrosis jaringan yang akan menuju terjadinya pertumbuhan tumor yang akan mengarah terjadinya ulserasi. Perdarahan yang dialami vagina setelah bersenggama (jika tidak terjadi perdarahan kontak) merupakan gejala karsinoma kanker serviks dan kasusnya mencapai sekitar 75-80% kasus (Migraw and Ferrante, 2014).

1.1 Manifestasi Klinis Kanker Serviks

Fakta bahwa awal terjadinya kanker serviks tidak ada gejala-gejala khusus. Biasanya timbul gejala berupa ketidakteraturan siklus haid, amonchea, hipermenorea, dan seringnya keluar darah vagina atau bahkan terjadinya perdarahan intermenstrual, post koitus, serta saat latihan berat. Perdarahan yang khas terjadi pada penyakit ini yaitu darah yang keluar berbentuk mukoid dan rasa nyeri dapat dirasakan menjelang ke menstruasi bagian bawah dari daerah lumbal (Jusuf, 2009).

Fakta bahwa gejala yang muncul dan bisa timbul lebih bervariasi, sekret vagina berwarna kuning, berbau, dan terjadinya infeksi vagina serta mukosa vagina.

Pendarahan pervagina akan makin sering terjadi dan nyeri makin progresif. Gejala lebih lanjut meliputi nyeri yang menjalar sampai kaki, hematuria dan gagal ginjal akibat beredarnya obstruksi ureter. Pendarahan nekrotik dapat terjadi karena penyebaran sel kanker sebagai tanda dan gejala penyakit lanjutan (Al-Darwish et al., 2014; Ohtsuka, 2020). Adapun tanda-tanda klinis terjadinya kanker serviks yang lebih terdapat secara umum adalah adanya keputihan dengan darah secara terus-menerus dan bertubi-tubi, adanya pendarahan setelah melakukan hubungan seksual, nafsu makan yang menurun, berat badan yang terus menurun, anemia karena pendarahan yang sering terjadi dan rasa nyeri pada panggul (Mwaka et al., 2016; Emilia, 2011).

3.4 Faktor Risiko Kanker Serviks

Wanita yang melakukan hubungan seksual dan pertama kali di bawah umur 17 tahun memiliki risiko menderita kanker serviks 2 kali lebih dibandingkan dengan wanita yang hamil pertama kali pada usia 19 tahun ke atas (Alexandrea et al., 2013; Deverka and Gupta 2006). Tanda dan gejala ini sering tidak diketahui oleh wanita, disebabkan oleh karena kurangnya pengetahuan wanita tentang kanker serviks dan pencegahannya (Semanjaling and Sitopu 2020).

Infeksi menular seksual HPV adalah merupakan faktor risiko yang terkuat untuk terjadinya kanker serviks. Ada beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan infeksi HPV dan kanker serviks. 1) Melahirkan lebih dari empat kali, dan riwayat infeksi menular seksual lainnya misalnya klamidia, infeksi immunodeficiency virus (HIV), herpes simpleks. 2) Wanita dengan pola hidup tidak sehat, berat badan berlebih, jarang mengonsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran memiliki risiko tinggi terkena kanker serviks. 3) Sistem kekebalan tubuh rendah dan wanita dengan daya tahan tubuh lemah misalnya karena menjalani terapi yang dapat menurunkan daya tahan tubuh seperti pengobatan kanker, penyakit autoimun lebih berisiko terjadinya infeksi kanker serviks. 4) Wanita yang memiliki keluarga menderita kanker serviks, maka memiliki risiko tinggi untuk terkena kanker serviks (WHO, 2018).

3.5 Stadium Kanker Serviks

Stadium kanker serviks (kanker serviks) menurut The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) sebagai berikut: Stadium I disebut juga karsinoma yang masih terbatas di serviks, belum mencapai uterus. Stadium IA disebut juga karsinoma mikrosatelit yaitu sel yang bersifat kanker yang telah menembus membran basal serviks, tetapi belum menyebar. Stadium IB meliputi sel-sel yang bersifat kanker telah menembus lebih dari 5 mm dan membran basal dan saluran getah bening dapat tertera. Stadium IIA, meliputi kanker telah menyebar ke sebagian vagina. Stadium IIB, meliputi kanker telah menyebar ke jaringan sekitar serviks. Stadium I, di mana kanker tersebut telah merambat ke vagina bagian bawah dan dinding panggul. Sedangkan stadium IVA kanker yang telah menyebar keluar area genital dan telah mengenai 1 organ organ tetangga (Ari, 2014; Cohen et al., 2016).

3.3. Patofisiologi Kanker Serviks

Tingkat infeksi HPV tidak jauh berbeda dengan virus DNA lainnya. Tetapi, hasil akhir tidak HPV dimulai dengan terpaparnya virus pada sel pejamu. Paparan ini terjadi karena adanya luka atau lesi pada lapisan epitel sel pejamu. Setelah terpapar dengan sel, virus kemudian akan melekat pada sel pejamu melalui reseptor yang terdapat di permukaan sel pada lapisan basal epitel (Giamants et al., 2017). HPV merupakan penyebab utama terjadinya kanker serviks yang dapat menyebabkan infeksi pada lapisan epitel serviks, adanya abrasio atau luka pada jaringan epitel. Abrasi ini menjadi titik masuk HPV ke dalam sel epitel bagian basal (Kuriarti and Yarnon, 2019). Sel-sel epitel pada bagian basal merupakan sel-sel epitel yang belum matang dan masih terus berproliferasi. Ekspresi gen HPV semakin lengkap seiring dengan peningkatan ukuran dari sel pejamu saat menginfeksi sel basal. HPV kurang reproduktif (replikasi virus terjadi sangat lambat namun kontinu) (Kaw and Golovkina, 2016). Pada fase ini, belum muncul perubahan yang abnormal pada sel. Saat sel-sel epitel pejamu hilang dan tidak lagi berdiferensiasi, replikasi genom HPV meningkat dan gen E6 dan E7 yang mengkode onkoprotein dan gen L1 dan L2 yang mengkode protein struktural mulai diekspresi. Tahapan ini dimulai dengan terjadi perubahan yang abnormal pada sel (morfologi sel) dan terbentuk virus baru dalam jumlah besar yang akan menginfeksi sel epitel lainnya yang masih normal. Akan tetapi, perubahan yang terjadi masih dalam skala yang sangat kecil (DN tahap I) dan respon imun sebenarnya masih dapat mengeliminasi infeksi pada tahapan ini. Namun bila terjadi toleransi, infeksi HPV akan menjadi persisten (Alba and Rodriguez-Cervera, 2014; Wardak, 2016). Infeksi HPV yang persisten akan menyebabkan lesi makin meluas dan makin invasif (DN tahap II dan DN tahap III). Pada DN tahap I, genom HPV belum terintegrasi secara sempurna pada sel pejamu bahkan sebagian ada yang tidak terintegrasi dalam genom sel pejamu. Namun pada DN tingkat tinggi, DNA HPV sudah terintegrasi sempurna ke dalam genom sel pejamu (Kaw and Golovkina, 2016). Integrasi ini menyebabkan terganggunya atau hilangnya gen pengkode protein E2. Sehingga akibatnya, fungsi protein E2 sebagai regulator termasuk protein E6 dan E7 terganggu. Hal tersebut menyebabkan peningkatan ekspresi protein E6 dan E7 (Wardak, 2016). Ketika protein ini menghalangi regulasi siklus sel dengan cara mengikat dan mengaktifkan dua protein represor tumor yaitu p53 dan retinoblastoma (Rb) di mana kedua protein ini akan menginfeksi sel-sel epitel lainnya yang masih normal dan menyebabkan terjadinya proliferasi pada tingkat sel (Kuriarti and Yarnon, 2019). Akan tetapi, proliferasi yang terjadi masih dalam skala yang sangat kecil (DN tahap I) dan respon imun sebenarnya masih dapat mengeliminasi infeksi pada tahapan ini. Namun bila terjadi toleransi, infeksi HPV akan menjadi persisten (Alba and Rodriguez-Cervera, 2014; Wardak, 2016).

Protein E6 yang terdiri atas 130 asam amino berikatan dengan protein seluler E6 berinteraksi dengan protein (E6 AP1) membentuk kompleks antara E6-AP1. Kompleks protein ini menyebabkan degradasi dari p53 (Heera, 2011). Degradasi dari p53 menyebabkan aktivitas normal dari p53 dengan menambahkan label sel sebagai

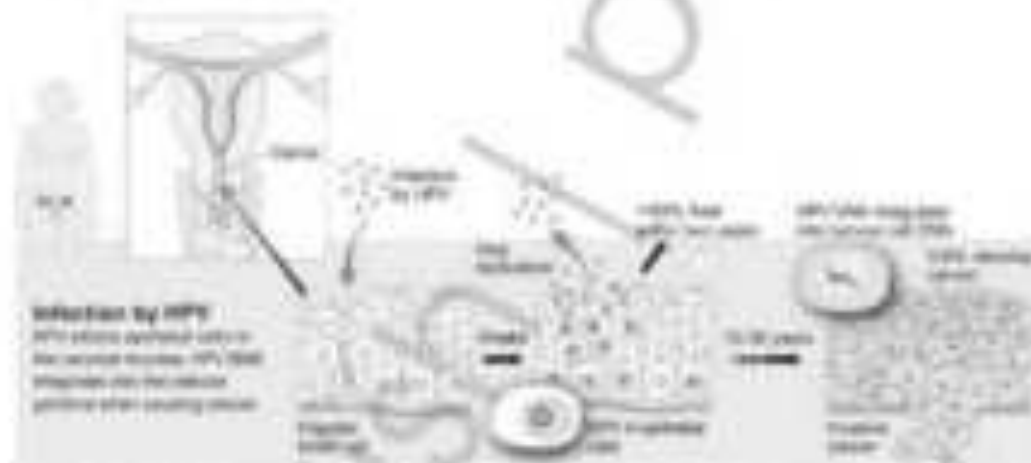
fase G1, apoptosis, dan perbaikan DNA tidak terjadi (Srinivasan et al., 2017). Selain itu protein E6 juga berperan menghambat sistem imun untuk memusnah sel-sel yang terinfeksi. Akibatnya sel akan menjadi immortal karena sel-sel tersebut tidak mengalami pematangan (Srinivasan et al., 2017; Wardak, 2016).

Protein E7 terdiri atas 100 asam amino membentuk kompleks dengan protein RB yang hiperfosforilasi menyebabkan gangguan pada kompleks protein faktor transkripsi seperti E2F (Fariati and Yansen, 2019; Srinivasan et al., 2017). Akibatnya, faktor transkripsi E2F-1 bebas dan terlepas dari sel-sel DNA, sehingga terjadi transkripsi gen yang dibutuhkan untuk masuk ke dalam fase S dalam siklus sel yang menghalangi apoptosis dari sel pejamu. Sel pejamu menjadi immortal dan terus membelah tanpa terkontrol (Yeo et al., 2013). Pada keadaan normal, perubahan pada sel yang memusnah respons imun sehingga sel-sel jahat ini dapat dihilangkan dan sel-sel abnormal diapoptosis (Nagata and Tanaka, 2017). Secara alamiah sel yang terinfeksi virus akan melepaskan interferon (IFN) tipe I seperti IFN- α dan IFN- β , interferon menghambat replikasi virus pada sel pejamu dan mengaktifkan Natural Killer (NK) (Sasagawa et al., 2012; Savita, 2018). Akan tetapi HPV menghambat protein E6 dan E7 yang dapat menghambat regulasi transkripsi dan faktor regulator interferon 3 untuk mengaktifkan interferon beta sehingga membatalkan respons awal dari sistem imun bawaan terhadap infeksi virus. E7 juga mengikat faktor regulator interferon 3 untuk mencegah aktivasi dari interferon alfa dan beta (Savita, 2011; Wardak, 2016). Selain itu, protein E6 dan E7 juga menghambat transkripsi makrofag ke sel yang terinfeksi virus dengan cara menghambat regulasi Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), suatu senyawa kemotaktik (Sasagawa et al., 2012; Stanley, 2012). Normalnya senyawa ini akan dilepaskan oleh sel keratin yang terinfeksi virus sehingga makrofag akan bermigrasi ke sel yang terinfeksi (Stanley, 2012). Makrofag akan teraktivasi bila berkontak dengan komponen virus, seperti materi genetik dari virus (Alba and Rodriguez-Cabrera, 2014). Makrofag yang teraktivasi akan melepaskan sitokin inflamasi, leukin atau interferon. Senyawa yang dilepaskan makrofag akan memicu DN- α maupun sel-sel lain untuk memburu HPV. Protein E5 dari HPV juga berperan dalam mendukung infeksi persisten HPV (Nandy and Lianou, 2010; Savita, 2018). Protein E5 menyebabkan penurunan regulasi reseptor sel NK (Savita, 2018). Penurunan regulasi reseptor mengakibatkan sel NK tidak dapat menempel pada sel-selnya sehingga tidak mampu dalam mengeliminasi sel kanker atau memusnah (Savita, 2011). Penurunan aktivitas sel NK mengakibatkan beberapa sitokin yang dapat memicu respons imun adaptif tidak disekresi (Savita, 2018).

Pada tahap lebih lanjut, respons imun yang terbentuk pada penderita kanker serviks justru tidak menguntungkan bagi virus untuk tetap ada dan berkembang. Hal ini dikarenakan, sistem imun yang diinisiasi oleh virus HPV menghambat regulasi terbentuknya sistem imun adaptif melalui penurunan aktivitas APC (agant presenting cell) (Stanley, 2012; Wardak, 2016). Salah satu APC yang sangat penting dalam respons imun adaptif adalah sel dendritik. Sel dendritik berperan mengubah sel T naive menjadi sel T

aktif. Kegagalan sel dendrit mempresentasikan antigen HPV pada sel T mengakibatkan toleransi imun terhadap HPV (Sawa, 2011). Sel dendrit yang dapat mempresentasikan antigen pada sel T adalah sel dendrit yang matur (dewasa). Sel dendrit yang matur (tidak memiliki reseptor D7) tidak dapat mendeteksi pengaktifan sel T. Meskipun mampu mengaktifkan sel T melalui sekresi IL-10 dan TGF- β , yang terbentuk akibat sel T regulator yang justru menekan sistem imun (Shak and Jitsuec, 2018).

Proses replikasi dan pelepasan HPV dari sel induk juga tidak berhasil, sehingga tidak menyebabkan terjadinya pelepasan molekul antiinflamasi. Virus HPV yang tidak berhasil memasuki sel yang normal pada wanita yang memiliki imun tubuh yang kuat. Meskipun demikian, rata-rata infeksi dapat muncul dalam kurun waktu satu tahun (Sawa, 2011). Oleh sebab itu, pencegahan dan progresifitas HPV sebagian besar pasien yang terinfeksi HPV tidak diketahui penyebabnya dengan jelas (Dartart and Yarnon, 2019; Sawa, 2011).



Gambar 1.1 Patogenesis kanker serviks: HPV menginfeksi sel mukosa serviks dan DNA virus yang mengandung genom kanker masuk ke sel basal dan beberapa minggu kemudian terjadi replikasi virus di sel epitel. Kemudian 10 tahun–20 tahun kemudian DNA HPV akan mengintegrasikan menjadi sel tumor pada DNA seluk. Namun hanya 0,5% yang sebenarnya menjadi kanker dan selebihnya menjadi insidif (Dartart and Yarnon, 2019; Sawa, 2011).

3.2 Pencegahan Kanker Serviks

Pencegahan kanker serviks adalah dengan menghindari segala risiko untuk terjadinya kanker serviks seperti tidak berganti-ganti pasangan seks, tidak melakukan hubungan seksual pada usia yang sangat muda, menghindari merokok, melakukan vaksinasi, rutin melakukan deteksi dini dengan melakukan Pap smear rutin terutama pada wanita yang telah menikah atau wanita yang berusia lebih dari 30 tahun. Wanita harus mulai melakukan tes Pap smear minimal satu kali dalam tiga tahun setelah

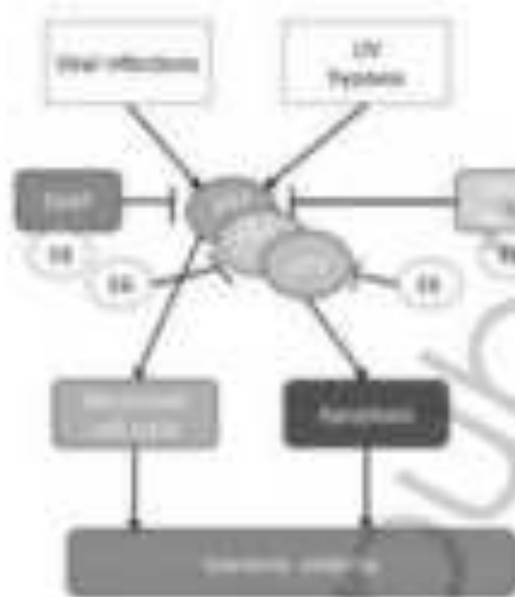
merespon pada melakukan hal yang berbeda. Untuk wanita dengan usia diatas 30 tahun di samping telah melakukan tes Pap smear setiap 3 tahun sekali harus diambil tes HPV DNA. Beraku ini dengan IVA (inspeksi visual asam asetat), sangat mempengaruhi hasil-hasilnya dan ayunan (Cohen et al., 2022; Handayani and Setiarnanti, 2022).

3.1 Signaling Pathway in Cervical Cancer

Pada tingkat lebih dari setengah masyarakat radioterapi selama 5000 pengobatan dan terapi ini merupakan terapi yang paling efektif untuk kanker serviks di tingkat lanjut. Radiasi ioning mengarah ke bentuk perubahan sel seperti palapradat membran plasma melalui aktivasi beberapa reseptor, sementara faktor seluler mengaktifkan signal pathway pada ini sel sebagai tanda adanya kerusakan DNA, yang menghasilkan koordinat jaringan memulainya jalur apoptosis, respon stres, penghentian siklus sel dan pengaktifan proses perbaikan DNA. Radiasi ionisasi juga dapat mengakibatkan terjadinya apoptosis melalui serasi oksigen radikal berupa-Apoptosis adalah tanda utama kematian sel yang diprogram, dan ditandai oleh perubahan perubahan morfologi, termasuk kondensasi inti sel DNA, penyusutan sel dan fragmentasi DNA (Chakka et al., 2018).

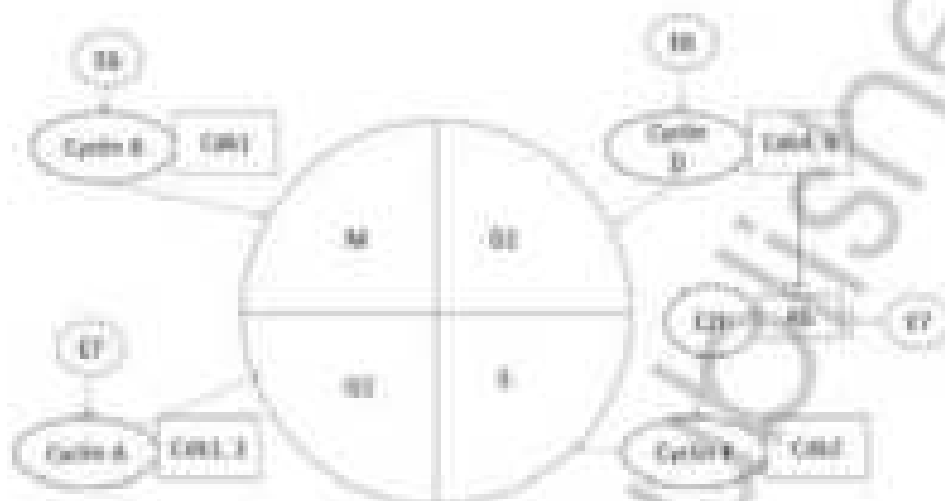
Epigenetik HPV yang berlatihan dari genomnya E6 dan E7 akan merangsang sintesis utama untuk transformasi sel pada kanker serviks. Risiko tinggi degradasi inaktivasi protein E6 merupakan pengaturan siklus sel penting seperti protein utama p53 dan pRb, sedangkan protein E7 tampak tidak akan mengaktifasi protein retinoblastoma (pRb) (Marian et al., 2014).

Beberapa HPV, seperti HPV16 dan HPV18, merupakan HPV18 yang paling umum berhubungan dengan kanker. HPV16 mengkode dua gen early yaitu protein E1 dan E2 dan enam gen awal E1, E2, E4, E5, E6 dan E7. Meskipun E1, E2 dan protein E4 dan E2 penting untuk semua HPV, respon protein HPV lainnya bervariasi dalam setiap HPV yang berbeda. Misalnya, HPV 16L, 33 dan 108 tidak mengkode protein E6, sementara HPV32 mengkode E6. Protein HPV ini mempertahankan replikasi, amplikasi dan pelepasan virus. Di antaranya E5, E6 dan E7 adalah onkogen utama yang mengaktifkan proliferasi sel induk untuk memulainya proses amplifikasi virus. Penelitian menunjukkan bahwa E7 memulainya terjadinya pengalihan sel, sementara E6 dapat meningkatkan pengaruh E7, yaitu E6 dan E7 dapat bekerja sama untuk mengaktifkan sel epitelial utama manusia. Pengaruh efektif E6 dan E7 dapat dijelaskan oleh target rasial dengan metode yang berbeda. Amplifikasi E6 akan meningkatkan tumor protein 53 (p53) tapi tidak protein retinoblastoma (pRb), sementara hasil penghambatan E7 akan meningkatkan protein retinoblastoma (pRb) tetapi bukan p53. E6 juga merupakan onkogenem di mana merangsang signal pathway untuk meningkatkan oleh E6 dan E7. Meskipun E6 dan E7 bekerja sama tidak merangsang, tetapi memulainya pengontrol dari faktor risiko kanker lainnya untuk pembentukan tumor (Chen, 2005).



Gambar 2.4 Jalur mekanisme pengaturan (E6/E7), penghambatan E6 akan meningkatkan tumor protein 53 (p53) dan penghambatan E7 akan meningkatkan protein retinoblastoma (pRb) (Chen, 2011).

Peningkatan proliferasi sel-sel abnormal adalah salah satu karakteristik utama terjadinya kanker. Meskipun tidak semua kasus hiperproliferasi itu disebabkan oleh kanker, tetapi peningkatan proliferasi sel dapat memfasilitasi terjadinya mutasi gen untuk proses karsinogen. Proliferasi sel adalah disebabkan pertumbuhan sel dan diatur oleh bagian siklus sel. Siklus sel ini terdiri dari empat fase yaitu G1, S, G2 dan M. Setiap dari siklus sel diatur oleh family serpin/threonin protein kinase berikat heterodimer yang terdiri dari sebuah CDK (cyclin) dan sebuah cyclin (regulatory). E6 dan E7 dapat mempengaruhi cyclin ini melalui jalur yang berenergi untuk mengaktifkan proliferasi sel. E6 dapat mengaktifkan Akt/maz pathway dan menurunkan p16 untuk meningkatkan cycle D. Peningkatan cyclin B1 oleh E6 juga telah dilaporkan mengaktifkan fase G2. HPV 18 E7 dapat meningkatkan cycle A dengan berinteraksi secara langsung (Chen, 2011).



Gambar 2.3 Wnt, siklus sel dan proliferasi sel. Lisosom terlibat dari 4 fase yang diatur oleh protein kinase GSK dan cyclin yang akan menghancurkan E2 dan E7 untuk mengaktifkan proliferasi sel (Theis, 2015).

Penelitian lain juga mengatakan bahwa jalur Wnt memegang peranan besarnya karena jalur transduksi sinyal Wnt untuk mengontrol homeostasis jaringan sel, pembentukan jaringan, proliferasi dan fenomena biologis lainnya selama perkembangan embrio dan sel-sel yang memiliki dewasa menjadi salah satu jalur yang berkembang yang paling penting. Proto-oncogene Int-1 adalah yang pertama diidentifikasi gen Wnt berasal dari tikus pada tahun 1982 dan bernama Wnt1. Penyusutan Wnt dimulai dari pembelahan pertama epitel dan terus sampai dewasa yang dapat menyebabkan penyakit seperti kanker, diabetes tipe 2, penyakit yang tidak teratur. Protein Wnt 40 kDa dalam ukuran sangat teramat kecil dari glikoprotein cysteine dan memiliki peran dalam membantu gradien konsentrasi yang berfluktuasi dengan perkembangan jaringan (Sims and Birchmeier 2008; Zhou et al 2017).

LRP dapat mengaktifkan aktivitas jalur Wnt/β-catenin pada sel kanker seperti. Ekspresi LRP berkorelasi positif dengan ukuran dan target jalur Wnt/β-catenin pada kanker payudara manusia. LRP yang mempromosikan tumorigenesis, mempromosikan proliferasi sel, dan mengaktifkan jalur Wnt/β-catenin. LRP mempromosikan proliferasi sel dan tumorigenesis dengan mengaktifkan jalur Wnt/β-catenin dengan penyusutan dengan GSK-3, menghambat penghambatan Wnt/β-catenin, menghasilkan penghambatan yang signifikan dari proliferasi sel kanker seperti yang dimediasi oleh LRP. Setelah diaktifkan, protein LRP membentuk kompleks LRP-Frizzled kompleks, yang berinteraksi dengan ligan Wnt dan mempromosikan penyusutan Wnt setelah berinteraksi LRP. Serangkaian langkah cepat, termasuk akumulasi β-catenin, yang ditranskripsi ke nukleus dan bersama dengan gen TCF/LF sebagai faktor transkripsi, mengaktifkan ekspresi gen terkait seluler, yang akhirnya mengarah kepada ketiadaan DNA yang menyebabkan aktifitas jalur penyusutan

p53 pada perkembangan kanker serviks (Chen, 2013; Chen et al., 2014).

Protein E6 dari HPV-16 and 18 akan mengakibatkan inaktivasi protein p53 melalui mekanisme pengikatan yang disebut ubiquitin-dependent proteasome pathway (E6AP), sehingga akan terjadi penurunan kadar protein p53 (wild type). Gen p53 adalah gen yang mengkode phosphoprotein sel sel sebesar 53 kDa, dan bertindak sebagai negatif regulator dalam siklus sel, sehingga diekspresikan dalam gen-p53 penehan tumor. Perbedaan protein berbagai tipe HPV termasuk HPV-16 yang mengkode protein E6 dalam mengikat gen p53 dan protein E7 yang mempunyai fungsi penting dalam karsinogenesis kanker serviks uteri (Prayitno et al., 2015).

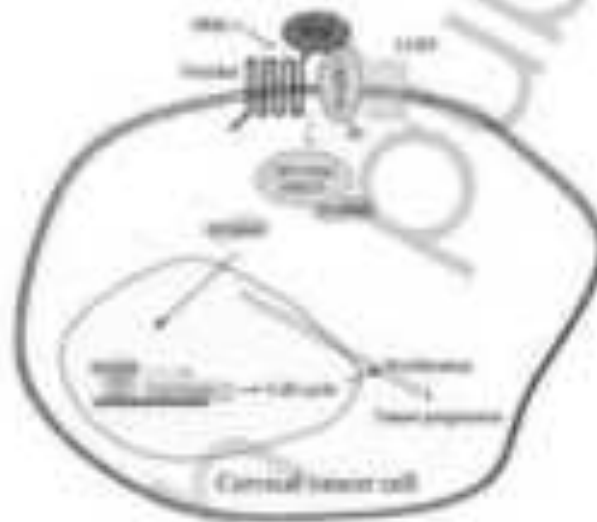


Diagram 2.8 Mekanisme kanker serviks melalui jalur mekanisme pengikatan Wnt/ penghambat Wnt/β-catenin, mengakibatkan penghambatan yang signifikan proliferasi sel kanker serviks yang diinduksi oleh LGR5. Setelah distimulasi, protein LGR5 merekrut reseptor LRP-Frizzled, yang berikatan dengan ligan Wnt dan memperluas penyaluran Wnt setelah berikatan LRP (Chen et al., 2014).

3.9 Pengobatan Kanker Serviks

Pengobatan kanker ada dua macam yaitu pencegahan kanker dan penghambatan kanker. Upaya pencegahan kanker disebut kemopreventif. Senyawa kemopreventif dibagi menjadi dua kategori yaitu blocking agent dan suppressing agent. Blocking agent adalah mencegah karsinogen mencapai target aksinya, baik melalui penghambatan aktivasi metanase atau menghambat interaksi dengan target makromolekul seperti DNA, RNA atau protein. Suppressing agent adalah menghambat pembentukan malignan dan sel yang telah terinisiasi pada tahap preinvasi atau progresif (Darmo et al., 2009; Wisana et al., 2007).

Pengobatan penyakit serviks berbeda-beda di seluruh dunia, ada yang mudah dijangkau dan ada yang tidak mudah karena sesuai dengan kondisi dan kemampuan pada

beberapa negara tentang pengobatan kanker serviks. Bagi sebagian besar negara masalah "family-spacing therapy" di masyarakat luas, karena kemapanan teknologi tersebut sehingga membantu para dokter untuk melakukan pengobatan dan memprediksikan penemuan-penemuan jaring histologi di negara-negara tersebut. Sejak diagnosis kanker serviks ganas maka radiasi radioaktif dapat dimanfaatkan sebagai bagian dari pengobatan pada uteroplasma di mana sel-sel berdarah uteroplasma tidak ada. Pada stadium IIa dapat ditangani dengan interseksi (pengangkatan seluruh rahim termasuk ligamen vagina). Untuk tahap III, pilihan yang tepat adalah metode bedah, misalnya biopsi kerucut. Untuk infeksi IVA, biopsi kerucut (konisasi serviks) dianggap sebagai terapi yang dapat digunakan (Dawan et al., 2015). Satu lagi pilihan pengobatan untuk wanita perlu untuk melindungi kematangan sel telur dengan prosedur oophorectomy. Ini dilakukan untuk melindungi, menjaga martabat dan Aaliyah. Tindakan ini adalah alternatif yang praktis untuk pasien kanker di tahap I di mana kanker berespon dengan menyeluruh. Pada beberapa kasus kanker serviks, agar tidak terjadi penyebaran ke sel-sel lain hingga pada penyakit tahap II dan beberapa tahap tumor IA, dokter akan menyarankan untuk mengangkat beberapa kelenjar getah bening.

Pengobatan karsinoma serviks dibagi menjadi tiga golongan yaitu primer, sekunder dan tersier. Karsinoma serviks primer adalah mencegah terjadinya sel kanker sejak tahap premalignan. Usaha pencegahan saat karsinogenesis pada tahap awal malignan adalah karsinoma serviks sekunder, sedangkan karsinoma serviks tersier adalah usaha untuk meminimalkan risiko yang mungkin terjadi setelah terapi untuk malignan primer. Upaya pencegahan (suatu) kanker antara lain:

1. Kanker serviks

Terapi ini menggunakan obat-obatan seperti golongan vinorelbine, doxorubicin, methotrexat dan 5-Fluorouracil. Pada dasarnya kinerja obat-obatan tersebut sama yaitu menghambat proliferasi sel, sehingga sel tidak jadi membelah/tumbuh. Kanker serviks bisa diberikan secara tunggal atau dengan harapan bahwa sel-sel yang resisten terhadap obat tertentu juga bisa melumpuhkan obat yang lain sehingga bisa diperbaiki hasil yang lebih baik. Dampaknya pada kelenjar getah bening tersebut rusak, sel-sel mati, dan sel-sel yang mati dan letih (Singh et al., 2015).

2. Terapi hormon

Terapi ini digunakan untuk jenis kanker yang berkaitan dengan hormon misalnya kanker serviks (berkaitan dengan hormon estrogen) pada wanita dan kanker prostat (berkaitan dengan hormon progesteron) pada pria. Terapi hormon pada dasarnya berusaha menghambat sintesis steroid sehingga sel tidak dapat membelah. Terapi ini membawa dampak negatif bisa dilakukan pada wanita yang masih dalam usia subur karena dapat menghambat siklus menstruasi (Sharma, 2000).

3. Radioterapi

115
Radioterapi adalah prosedur atau tindakan medis yang dilakukan dengan tujuan memusnahkan sel-sel kanker, menghentikan proliferasi sel dan penyusutan sel ke kanker di dalam tubuh. Teknik ini menggunakan sinar X dengan dosis tertentu sehingga dapat merusak DNA dan memusnahkan sel untuk berapoptosis. Dosis negatif yang ditimbulkan hampir sama dengan kemoterapi (Mulyadi, 1997).
87
Meskipun begitu, terapi ini adalah dapat memusnahkan sel sel tumor, sehingga setelah dilakukan radioterapi, dokter akan melakukan beberapa pemeriksaan untuk memastikan apakah prosedur ini akan dan dapat dilakukan pada pasien tersebut, sesuai dengan kondisinya. Kerusakan jika akan untuk dilakukan, maka dokter akan menentukan dosis serta frekuensi radioterapi, sesuai dengan jenis dan stadium kanker yang dialami pasien (Dewarokonda and Gupta, 2018).

3.10 Antioksidan

3.10.1 Pengertian Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang memiliki kemampuan untuk menetralkan radikal bebas dengan cara menyumbangkan elektronnya pada molekul radikal bebas. Senyawa antioksidan dapat menegatifkan radikal yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein, lemak dan DNA. Berdasarkan sumbernya, antioksidan dikelompokkan ke dalam antioksidan endogen dan ekogen (Banjarsahar and Arianti 2024; Rusli et al., 2020). Antioksidan sebagai senyawa yang dapat menghambat, memperlambat, dan mencegah proses oksidasi lipid. Dalam arti khusus, antioksidan adalah zat yang dapat mencegah terbentuknya radikal radikal bebas (peroksidasi) dalam oksidasi lipid (Lung and Dentoni, 2014).
17
Antioksidan endogen merupakan antioksidan intrinsic yang dihasilkan oleh tubuh melalui proses metabolisme sel. Contoh antioksidan endogen, antara lain superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), peroxidase dan glutathione peroxidase (GPX). Superoxide dismutase merupakan antioksidan endogen yang dapat menguraikan superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2), sehingga SOD disebut sebagai scavenger atau pembunuh superoksida (O_2^-). Catalase sebagai salah satu antioksidan endogen, merupakan senyawa hemoprotein dengan besi (Fe) sebagai kofaktornya. Catalase adalah suatu hemoprotein yang mengandung empat gugus heme, dan banyak ditemukan pada hewan maupun tumbuhan. Catalase berfungsi untuk menguraikan berbagai radikal peroksida menjadi H_2O dan O_2 . Peroksida merupakan suatu barisan hemoprotein yang terdapat pada organisme prokariot dan eukariot. Sedangkan GPX adalah salah satu jenis enzim peroksidase yang memiliki gugus prostetik berupa ligan selenium (Se). Enzim GPX bekerja dengan cara memecah H_2O_2 dan berbagai lipid peroksida, dengan mereduksinya menjadi H_2O . Proses tersebut melibatkan reaksi reduksi dari glutathione reduksi (GSH) (Kurniasih et al., 2016). Antioksidan ekogen antioksidan yang diperoleh dari luar tubuh. Antioksidan ekogen kerap kali diperoleh dari makanan sehari-hari, terutama sayuran dan buah-buahan yang banyak mengandung vitamin (A, C

dan E) serta vitamin (seperti Zn dan Se) (Ruan et al., 2010; Sefted et al., 2017).

Senyawa flavonoid merupakan zat alami yang terdapat dalam tanaman yang memberikan cita rasa, aroma dan warna yang khas pada tanaman tersebut. Sebagian khasiat senyawa flavonoid tersebut berfungsi sebagai antioksidan, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, mengatur tekanan darah, menurunkan kolesterol, serta mengatur kadar gula darah. Senyawa kimia senyawa antioksidan adalah senyawa perbawa elektron (elektron donor). Secara biologis, antioksidan merupakan senyawa yang dapat menetralkan atau meredakan dampak radikal oksidan. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang terafat oksidan sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut dapat dihambat (Sri, 2010).

Antioksidan dibutuhkan tubuh untuk melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Tubuh manusia tidak merangsang cadangan antioksidan dalam jumlah berlebih, sehingga apabila kelebihan banyak radikal bebas maka tubuh akan dibutuhkan antioksidan ekogen. Adanya kekhawatiran kemungkinan efek samping yang belum diketahui dari antioksidan sintetik menyebabkan antioksidan alami menjadi alternatif yang sangat dibutuhkan. Senyawa flavonoid ditemukan pada berbagai sayuran dan buah-buahan. Senyawa ini mempunyai manfaat bagi kesehatan, yang membuat tubuh lebih sehat dan lebih kuat. Fungsi atau manfaat senyawa flavonoid dapat dilihat pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Fungsi senyawa flavonoid buah andaliman (Sayuti and Yennia 2015)

Senyawa Flavonoid	Fungsi bagi Kesehatan								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Katekinol	✓		✓		✓				
Flanoid							✓		
Saponin		✓			✓		✓		
Glukosinolat		✓					✓		
Polifenol		✓	✓	✓	✓	✓			✓
Mono terpen			✓						
Isoprenopren			✓						
Terpen		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Senyawa flavonoid	✓		✓		✓				✓

Legenda:
 A. Antioksidan
 B. Antimikroba
 C. Antiinflamasi
 D. Menurunkan kadar lemak
 E. Menurunkan tekanan darah
 F. Menurunkan kolesterol
 G. Meningkatkan sistem imun
 H. Mengurangi tekanan darah
 I. Mengatur kadar gula darah

BAB 4

PENGARUH ANDALIMAN PADA KANKER SERVIKS TIKUS DENGAN PEWARNAAN AGNOR

4.1 AgNOR

AgNOR adalah salah satu cara penilaian proliferasi sel dengan cara menghitung Nucleolar Organizer Region (NOR) yang merupakan lingkungan DNA ribosomal yang ditranskripsikan menjadi RNA ribosomal dengan bantuan RNA polimerase. NOR terletak pada lengan pendek kromosom acrocentric (nomor 13, 14, 15, 21 dan 22) pada manusia dan terdapat berasosiasi dengan komponen fibril pada layer interfase. NOR mengandung gen yang membentuk ribosoma: 18S dan 28S RNA, yang sangat vital untuk sintesis protein (Nurhayati et al., 2011, 2013).

Mekanisme molekuler yang mengontrol proliferasi sel meliputi regulasi positif dan negatif. Beberapa protein regulator positif yang berperan dalam stimulus proliferasi, misalnya faktor pertumbuhan dan reseptor faktor pertumbuhan yang berinteraksi dalam transduksi sinyal. Selain itu AgNOR berfungsi dan sangat berperan untuk mengidentifikasi gen regulator negatif yang terlibat dalam pengaturan sel. Berbagai parameter dapat digunakan untuk menilai aktivitas proliferasi. Pewarnaan AgNOR (AgNucleolar Organizer Region) sebagai penanda proliferasi sel terhadap apoptosis pada kanker serviks. Pada vesdian mikroskop dilakukan deparafinasi dengan alkohol, rehidrasi dengan etanol konsentrasi menurun dan terfiksasi dengan air amoniak masing-masing selama lima menit, kemudian diwarnai dengan AgNOR (Kurnia et al., 2011, 2013, Kurnia et al., 2006).

Transformasi sel dari normal ke ganas adalah karakteristik peningkatan sintesis protein. Dan karena itu AgNOR dapat digunakan sebagai tanda untuk membedakan terjadinya proliferasi sel, diferensiasi dan transformasi malignan (Danti-mubigun et al., 2015). AgNOR pleomorfisme telah banyak digunakan untuk kepentingan diagnostik dalam membedakan lesi pra-malignan dan ganas pada berbagai macam jaringan manusia dan menunjukkan korelasi yang tinggi dengan penggunaan AgNOR untuk menghitung rpfv positif pada kanker serviks (Ornatowa et al., 2010). Sehingga, pewarnaan AgNOR sangat penting sebagai penanda pada pemeriksaan histologi kanker serviks (Mulyanti and Fauzy, 2020; Sitawati et al., 2021). Dhuha et al., (2018) mengungkapkan pewarnaan AgNOR merupakan alternatif diagnostik dalam proses karsinogenesis yang dapat membantu untuk mendeteksi lesi kanker serviks dan merupakan marker proliferasi pada serviks.

4.2 Pengaruh Andaliman pada Kanker Serviks Tikus (*Rattus norvegicus*) dengan AgNOR

Tabel 4 Analisis Kruskal Wallis dan Mann-Whitney dengan pewarnaan AgNOR pada jaringan kanker serviks tikus setelah pemberian ekstrak metanol buah andaliman

Kelompok	Jumlah Tikus	Kruskal Wallis (p)	Mann-Whitney				
			K(-)	K(+)	F1	F2	F3
K(-)	5,00	0,000		0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
K(+)	22,00			0,000*	0,000*	0,000*	
F1	18,40				0,000*	0,000*	
F2	11,00					0,000*	
F3	5,00						0,000*

Keterangan: superskrip yang berbeda menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,000$ [$p < 0,05$], K(-): kontrol negatif (tikus normal), K(+): kontrol positif (Model tikus kanker serviks dengan DAP 50 mg/kgBB/0,5 ml minyak jagung), F1: Model tikus kanker + ekstrak metanol buah andaliman 100 mg/kgBB, F2: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah andaliman 100 mg/kgBB, F3: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah andaliman 400 mg/kgBB.

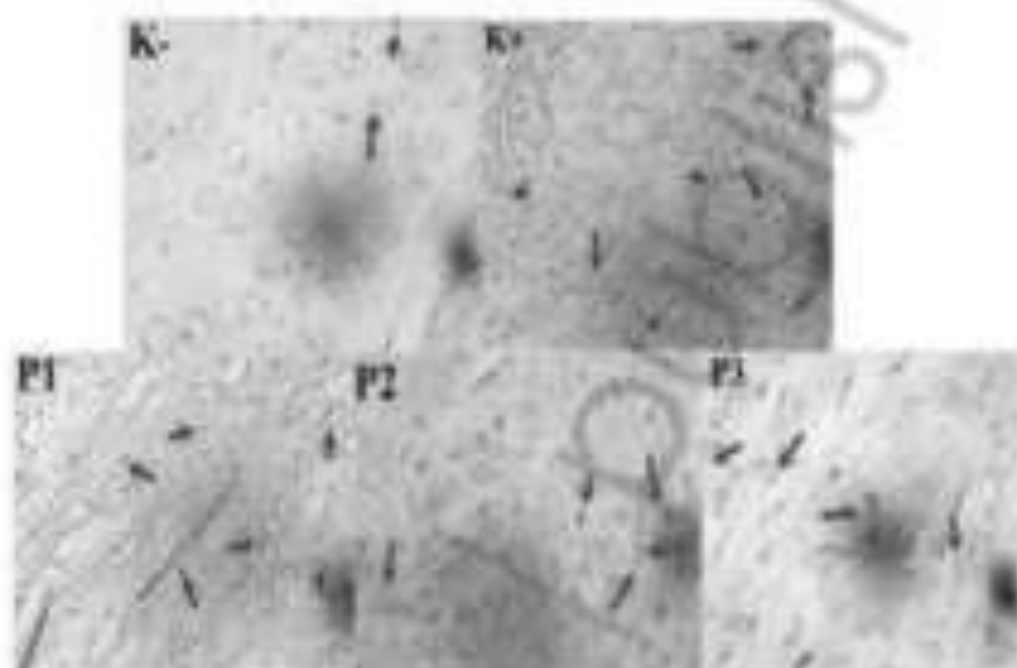
104

Berdasarkan analisis statistik dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis pada sel kanker serviks dengan pewarnaan AgNOR yang diantuki benzenoperan terdapat perbedaan yang signifikan $p < 0,000$. Selanjutnya dilakukan uji Mann-Whitney untuk melihat perbedaan antar dua kelompok. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan dua andaliman 400 mg/kgBB (F3). Hal itu menunjukkan bahwa dosis tertinggi pada ekstrak metanol buah andaliman berpotensi untuk mengurangi jaringan kanker serviks yang diwarisi dengan AgNOR atau hampir sama dengan kelompok kontrol negatif (K-)(Tabel 4) dan Gambar 4.1).

88

Seperti dengan penelitian Hsu et al., (2013) menyatakan bahwa pewarnaan AgNOR merupakan alat diagnostik yang sangat direkomendasikan untuk melihat perubahan kromosom morfologi jaringan yang dapat membedakan tumor jinak atau tumor ganas pada kanker payudara. AgNOR merupakan pewarnaan NOR yang berhubungan dengan protein, sesuai dengan multifungsi sel. Berdasarkan jumlah AgNOR per kista dapat menjadi marker yang baik terhadap terjadinya proliferasi sel dalam lesi kista agresif yang memiliki potensial keganasan (Tyagi et al., 2020) dan secara langsung peningkatan AgNOR secara progresif sebanding dengan meningkatnya proliferasi aktivitas sel-sel jaring normal dan peradangan serviks tanpa displasia (Mahabadi et al., 2018). Peningkatan AgNOR sangat membantu sebagai penanda terjadinya proliferasi sel, di mana dapat membantu diagnosis melalui pap smear untuk menemukan tahapan lesi serviks (Nahata et al., 2013; Fujiyama and Murokawa, 2011) dan kanker payudara (Ahmed et al., 2011; Darbush et al., 2018) serta adanya korelasi antara tingginya jumlah

rata-rata AgNOR dengan HPA positif [Srivastava et al., 2013]. AgNOR ini juga digunakan untuk melihat perubahan dari tumor jinak ke pra kanker dan ke tumor ganas [Baf and Talwar, 2012].



Gambar 4.1: Histologi sel kanker serviks tikus pada perawatan AgNOR yang diobati dengan benzopiridin. K (-): kontrol negatif (tikus normal), K (+): kontrol positif (Model tikus kanker serviks dengan BBP 55 mg/kgBB/0,5 ml minyak jagung). P1: Model tikus kanker + ekstrak metanol buah andaliman 100 mg/kgBB. P2: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah andaliman 200 mg/kgBB. P3: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah andaliman 400 mg/kgBB. Panah kuning: nucleus negatif, panah merah ekspresi positif.

Nayaka et al., (2008) menyatakan ekstrak famili Zanthoxylum dapat mengurangi dan berpotensi menghambat mikroorganisme dan sel kanker. Famili Zanthoxylum dalam perawatan perah dapat menjadi agen anti kanker yang bernilai ekonomi di masa depan. Cao et al., (2009) menyatakan bahwa famili Zanthoxylum dapat mengurangi inflamasi pada sel endotel dan mempengaruhi sel sel yang akan menjadi kanker. Berdasarkan hal ini diduga bahwa kandungan andaliman yang merupakan famili zanthoxylum dapat memperbaiki sel dan mencegah pertumbuhan sel kanker.

BAB 5

PENGARUH ANDALIMAN TERHADAP KANKER SERVIKS TIKUS DENGAN PEWARNAAN HAEMATOXYLINE-EOSIN (HE)

5.1 Pewarnaan Haematoxylin-Eosin (HE)

Haematoxylin dan Eosin (H&E) merupakan salah satu pewarnaan jaringan utama yang digunakan dalam histologi dan biasanya dijadikan sebagai kontrol terhadap jaringan patologi. Haematoxylin mewarna nukleus sel menjadi warna biru, dan eosin mewarna matriks ekstraseluler dan sitoplasma dengan warna merah muda, dengan struktur lain dengan menggunakan berbagai corak, tinta, dan kontrolnya warna-warna lain. Hasil menunjukkan tata letak umum dan distribusi sel dan memberikan gambaran umum struktur sebagai jaringan. Pewarnaan H&E telah digunakan sejak satu abad yang lalu dan masih penting untuk mengungkap berbagai jenis jaringan dan perubahan morfologi untuk mendiagnosis terdapatnya kanker (Fischer et al., 2017). Keterbatasan pewarnaan haematoxylin adalah adanya ketidakefisienan dengan autofluoresensi. Akan tetapi H&E, berguna untuk memvisualisasi bagian serial parafin dari sebuah jaringan yang akan dilakukan autofluoresensi. Haematoxylin dan eosin utamanya, berguna sebagai penghitung awal untuk prosedur imunohistokimia atau histokimia dengan menggunakan substrat warna (seperti alkaline fuchsin atau peroxidase) (Fischer et al., 2018; Munnitt, 2018).

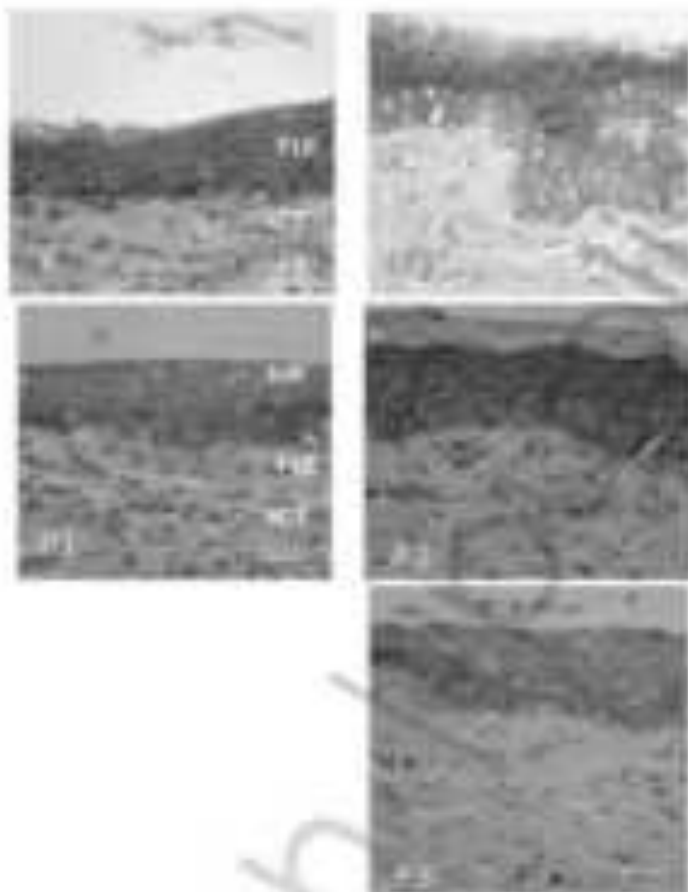
Dengan penggunaan H&E dapat membantu klasifikasi patologi dari intraepitel neoplasia (CIN) yaitu sebuah metode pewarnaan dengan menggunakan spektroskopi untuk mendeteksi intensitas fluorimensi lesi serviks yang berasal langsung dari pewarnaan jaringan oleh haematoxylin dan eosin (H&E) (Castellanos et al., 2015). Zhang et al., (2014) mengungkapkan bahwa pewarnaan H&E memiliki akurasi 93% dengan metode segmentasi untuk mengukur selositoma dan akurasi 67,3% dalam penghitungan nukleus pada histologi sel kanker serviks. Metode pewarnaan H&E dapat mengungkap gambaran patologi dan memastikan kriteria objektif untuk mendukung diagnosis CIN (Castellanos et al., 2015). Alur kerja H&E terdapat pada lampiran B.

5.2 Pengaruh Andaliman pada Kanker Serviks terhadap Pemasukan Hemoglobin-Esisi (HE)

Berdasarkan Gambar 5.1 pada jaringan kanker serviks terlihat bahwa jaringan serviks normal pada kelompok kontrol negatif (K-) memiliki lapisan mukosa normal, epitelium dan lapisan interstisial yang teratur. Jaringan serviks pada kelompok diobati telah epitelium squamosa atau lapisan epitelium. Lapisan mukosa serviks terdiri dari lembaran yang memproduksi mucus. Lapisan epitelium mengalami perubahan secara histologi. Namun intake benzopyrene menyebabkan terjadinya Haptasi sel, rusaknya lapisan mukosa, hubungan antar sel yang melemah dan terganggunya proses proliferasi pada lapisan epitelium pada kelompok kontrol positif (K+) karzinogenik mengandung sel 2M yang memicu perkembangan sel-sel normal menjadi sel-sel kanker seperti benzopyrene. Hal ini dapat dilakukan turas di setiap hewan model percobaan melalui makanan, respirasi, atau kontak dengan permukaan kulit (Srijalilal et al., 2018). Proses intikasi karzinogenik benzopyrene dapat terjadi di lapisan epitelium jaringan selular dan bahkan jaringan yang jauh dari titik paparan (Gempelskrift et al., 2018; Chagnaud et al., 2019).

Pada pemberian ekstrak etanol buah andaliman yang disuling dan dosis rendah (100 mg/kgBB) menunjukkan lapisan mukosa mulai terlihat dan lapisan epitelium sudah terstruktur walaupun jaringan interstisial belum sempurna. Ketika dosis ekstrak buah andaliman ditingkatkan (200-400 mg/kgBB), lapisan epitelium mengalami perubahan secara histologi, pematangan sel dan hubungan antar sel semakin rapat, jarang ditemui nukleus yang membesar dan jaringan sudah semakin membaik seperti kelompok kontrol negatif (Gambar 4.1).

Selanjut dengan penelitian Seng et al., (2018) menyatakan bahwa kandungan molekul asam lemak ekstrak daun *Zanthoxylum acanthopodium* DC. merupakan terapi komplementer-kemoterapi sebagai obat anti kanker. Begitu pula pada penelitian Epifano et al., (2010) menyatakan bahwa senyawa kimia kandungan *Zanthoxylum* merupakan anti-kanker karena mampu menghambat perkembangan sel-sel pada kanker. Ekstrak etanol buah andaliman memiliki aktivitas sebagai anti kanker (Husuki et al., 2017) dan sangat poten untuk menghambat proliferasi sel MCF7 pada kanker payudara (Arita et al., 2019). Ekstrak minyak buah, kulit dan daun *Zanthoxylum* memiliki potensi sitotoksik pada kanker payudara dan jaringan manusia melalui mekanisme apoptosis sehingga taruman ini dapat dikembangkan sebagai obat anti kanker (Alian et al., 2017). Ekstrak hidroetanolik getah batang *Zanthoxylum* menunjukkan adanya hambatan terhadap lipid peroksidasi dan proliferasi sel sehingga tanaman ini dapat memiliki kemampuan sebagai inhibitor anti tumor pada kanker payudara tikus (Narasimamany and Ragavar., 2014). Kandungan senyawa kimia alkaloid *Zanthoxylum* dapat menghambat aktivitas proliferasi sel sehingga memiliki potensi baik sebagai anti kanker yang perlu dikembangkan (Tan et al., 2017).



Gambar 5.3. Histologi jaringan serviks dengan pewarnaan Haematoxylin/Eosin (HE) standar (400x magnifikasi), R+), kontrol negatif (tissu normal), R(+). Kontrol positif (Model tikus kanker serviks dengan Bar 10 mg/KgBB/0,5 ml minyak jagung). P1: Model tikus kanker + ekstrak metanol buah ardisman 100 mg/KgBB. F2: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah ardisman 200 mg/KgBB. F3: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah ardisman 400 mg/KgBB. MF: lapisan mukosa, FE: lapisan gepeng epitelium ICT, jaringan interstisial. Panah merah, jaringan kanker, garis kuning 200 μ m.

BAB 6

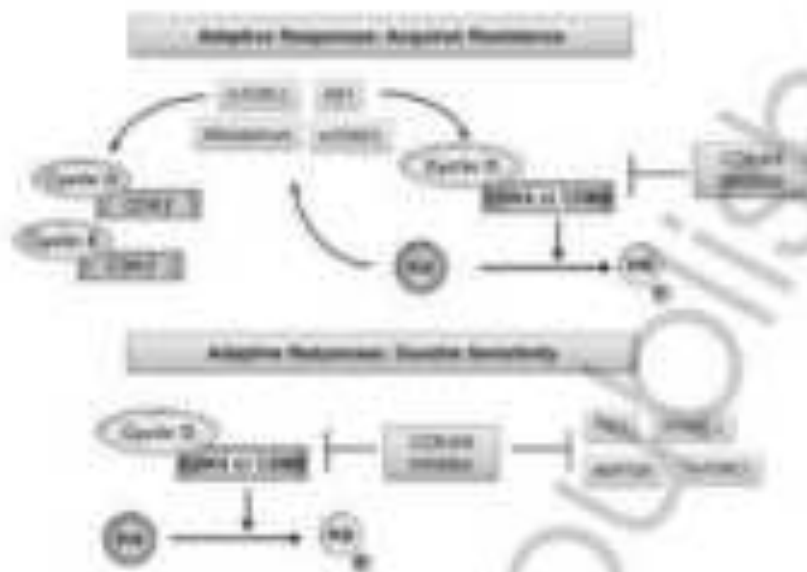
PENGARUH ANDALIMAN TERHADAP EKSPRESI CDK4 PADA KANKER SERVIKS TIKUS

6.1 Cyclin Dependent Kinase 4 (CDK4)

CDK4 merupakan sebuah protein inhibitor tumor termasuk pada kanker dan sebagai inhibitor MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) (O'Leary et al., 2018). CDK4 memegang peranan pada proliferasi sel yang tidak terkontrol dan mengaktifkan Cyclin Dependent Kinase (CDK) untuk membantu perkembangan siklus sel (Liu et al., 2017; O'Leary et al. 2018). Protein ini mengaktifkan sel-sel dari siklus atau yang memicu terjadinya apoptosis, CDK4 dapat mencegah pertumbuhan menjadi kanker ganas yang disebabkan oleh adanya gangguan pada siklus sel (G1, S, G2, dan M) yang menghasilkan proliferasi yang tak terbatas dan ketidakmampuan sel apoptosis (Saei-Esteban and Fajal 2020; Mohammed et al., 2019).

CDK4 merupakan inhibitor dan lokus terhadap kanker payudara (Ribeiro et al. 2019) dan berfungsi sebagai inhibitor bagi divisi sel sebagai obat anti kanker melalui siklus sel kinase (O'Leary et al., 2018; Shen et al., 2016). Sinyal mitogenik dan anti-proliferasi terpacu menghasilkan raspin G-type cyclin dan melalui aktivasi dari CDK4/Cyclin Kompleks kinase aktif dapat memulai Reduksi Rb dan pelapasan faktor transkripsi E2F (Gambar 6.1) (Madden and Witkowski 2017).

Ekspresi HPV yang berlebihan atau ekspresi abnormal dari beberapa regulator positif siklus sel telah dikaitkan dengan terjadinya apoptosis. Ekspresi siklus dan CDK4 terlibat dalam transformasi onkogen termasuk karsinoma, ovarium dan saluran gastro-intestinal di mana menunjukkan tingkat untuk korusikan siklus sel (Prusala et al., 2013; Wilkart et al., 2018). Ekspresi CDK4/Cyclin D1 yang berlebihan, kemungkinan dimediasi oleh apoptosis dan merupakan indikator prognosis pada kanker paru-paru terlokalisir karsinoma payudara manusia (Goni et al. 2017; Oh et al., 2018). Hubungan dari regulasi siklus dengan apoptosis terlibat dalam siklus regulasi melalui dalam apoptosis (Dobash et al., 2004; Wang et al., 2010; Oh et al. 2018).



Gambar 6.1 Jalur mekanisme pengaturan CDK4/Rb, sinyal mitogenik dan anti-proliferasi terhadap menghasilkan ekspresi D-type cyclin dan keadaan aktivasi dari CDK4/Rb. Kompleks kinase RafF dapat memulainya berikatan Rb dan pelepasan faktor transkripsi E2F (Knutson and Wikiewicz, 2017).

6.2 Pengaruh Andaliman terhadap Ekspresi CDK4 pada Kanker Serviks Tikus

Berdasarkan hasil statistik menggunakan Kruskal Wallis, terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$, $p < 0,000$) terhadap ekspresi CDK4 pada jaringan tikus kanker serviks setelah pemberian ekstrak metanol buah andaliman (Tabel 6). Selanjutnya dilakukan uji lanjutan dengan Mann-Whitney untuk melihat perbedaan antar kelompok. Ekspresi nilai mean rank tertinggi terdapat pada kelompok kontrol positif (K+) tikus model kanker sedangkan yang terendah terdapat pada kelompok kontrol negatif tikus normal (K-) dan tikus yang diberikan ekstrak buah andaliman dengan dosis paling tinggi 400 mg/kgBB (P3). Hal itu sejalan dengan hasil uji statistik Mann-Whitney di mana tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif (K-) dibandingkan dengan pemberian ekstrak metanol buah andaliman dengan pemberian 300 mg/kgBB (P3).

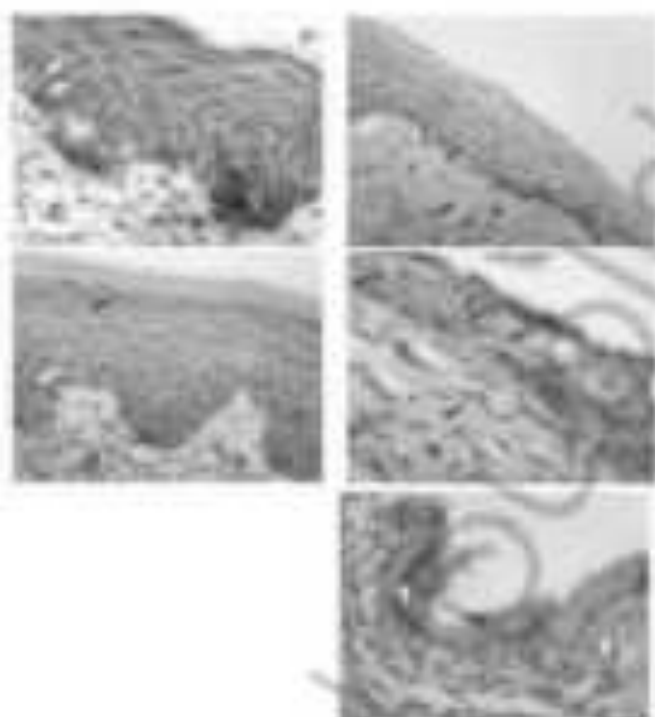
Tabel 5 Analisis Kruskal Wallis dan Mann-Whitney ekspresi CDK4 pada jaringan kanker serviks tikus setelah pemberian ekstrak metasil buah andaliman (*Centropomus acanthopodium*)

Parameter	Kelompok	Skor/Baris	Kruskal Wallis P	Mann-Whitney				
				g	h1	h2	h3	h4
CDK4	g	4,30	0,001		0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
	h1	12,30			0,000*	0,000*	0,000*	
	h2	13,00				0,000*	0,000*	
	h3	11,00					0,000*	
	h4	8,30						0,000*

Keterangan: supervisi berbeda signifikan ($\alpha=0,0001$ ($p<0,05$) g_1); kontrol negatif tikus normal; g1+; kontrol positif (Model tikus kanker serviks dengan BaP 50 mg/kgBB/LS ml minyak jagung); P1: Model tikus kanker + ekstrak metasil buah andaliman 100 mg/kgBB; P2: Model tikus kanker serviks + ekstrak metasil buah andaliman 200 mg/kgBB; P3: Model tikus kanker serviks + ekstrak metasil buah andaliman 400 mg/kgBB.

Ekspresi CDK4 ditandai dengan warna cokelat pada gambar 6.2 menunjukkan bahwa ekspresi CDK4 pada jaringan kanker terlibat dalam histologi jaringan serviks secara kompleks, di mana protein ekspresi mengandung inti sel, sitoplasma dan membran pada kondisi normal. Epitelium skuamosa memberikan informasi diagnostik yang berhubungan dengan keadaan sel normal dan abnormal. Kanker tikus model kanker (Kx) menunjukkan kelainan sel yang ditandai dengan pembesaran inti sel, perkembangan struktur yang tidak terkontrol, dan banyak variasi pada sel itu. Analisis ekspresi CDK4 dilakukan karena protein ini akan berbatasan, menghambat protein, perkembangan sel, masalah divisi sel dan terjalanya masalah sinyal apoptosis melalui jalur intrinsik.

Andaliman dapat menghambat ekspresi CDK4 pada jaringan serviks karena mempunyai aktivitas tinggi yang dapat menurunkan MDA, antiinflamasi dan meningkatkan HSP-70 (Nugra and Tanaka, 2017; Situmorang et al., 2019). Fraksi n-hexane andaliman memiliki kandungan bioaktif dan efektif sebagai anti kanker, menghambat apoptosis dan menurunkan ekspresi siklus D1 (Wijaya et al., 2019). Ekstrak etanol buah andaliman mempunyai aktivitas anti radikal tinggi dibandingkan dengan ekstrak mentan dan kelan (Rahmah et al., 2019). Berlakukannya uji toksisitas, andaliman mempunyai efek toksitas rendah dan aktivitas tinggi (Harahap et al., 2018; Perisih et al., 2019). CDK4 sangat penting dalam sel karena CDK4 menjaga sel dari istirahat atau memicu sel untuk apoptosis serta mencegah sel menjadi kanker ganas (Mohammed et al., 2019). Inhibitor CDK4 memiliki aktivitas *in vitro* terhadap berbagai kanker dan pada pasien telah menunjukkan pengaruh sebagai aktivitas antitumor pada kanker payudara, limfoma, sarcoma, dan tumor lainnya (Dickson, 2014). Jadi dapat disimpulkan bahwa manfaat buah andaliman dapat dijadikan sebagai kandidat anti kanker untuk strategi molekuler.



Gambar 6.2 Histologi sel kanker serviks tikus pada ekspresi CDK4 yang diinduksi dengan benzopipron. K-) Kontrol negatif (Tajuk normal), K+) Kontrol positif (Model tikus kanker serviks dengan 5-FU 50 mg/kgBB/0,5 ml minyak jagung). P1: Model tikus kanker + ekstrak metanol buah ardelimon 100 mg/kgBB. P2: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah ardelimon 200 mg/kgBB. P3: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah ardelimon 400 mg/kgBB. Panah kuning: ekspresi CDK4 negatif, panah merah ekspresi CDK4 positif.

Ekspresi CDK4 ditandai dengan warna coklat pada gambar 6.2 menunjukkan bahwa ekspresi CDK4 pada kelompok kontrol terlihat bahwa histologi jaringan serviks secara lengkap, di mana pilihan imunohisto mengandung inti sel, sitoplasma dan stroma pada kondisi normal. Takelitem imunohisto memberikan informasi diagnostik yang berhubungan dengan kondisi sel normal dan abnormal. Kelompok tikus model kanker (K+) menunjukkan kelainan sel yang ditandai dengan pembesaran inti sel, perkembangan struktur yang tidak teratur, dan banyak variasi pada sel sel. Analisis ekspresi CDK4 dilakukan karena protein ini akan berikatan, menghambat protein, memperbarui sel, memulusi siklus sel dan terjadinya transkripsi sinyal apoptosis melalui jalur intrinsik.

Andaliman dapat menghambat ekspresi CDK4 pada jaringan serviks karena mempunyai aktivitas dan tinggi yang dapat menurunkan MDA, antiinflamasi dan meningkatkan HSP70 (Nagata and Tachibana, 2007, Situmang et al., 2019). Buah ardelimon memiliki kandungan saponin dan steroid sebagai sel kanker, menghambat

apoptosis dan menurunkan ekspresi vitar D3 (Wijaya et al., 2018). Ekstrak jamur buah
larangan-lit mempunyai aktivitas anti radikal tinggi dibandingkan dengan ekstrak wortel
dan lemon (Rusdiah et al., 2018). Berdasarkan uji toksisitas, andalman mempunyai efek
toksik rendah dan antioksidan tinggi (Harahap et al., 2018; Rusdiah et al., 2018). CD4
sangat penting dalam sel karena CD4 menjaga sel dari ancaman infeksi virus sel untuk
apoptosis serta mencegah sel menjadi kanker ganas (Muharomad et al., 2019). Inhibitor
CD4 memiliki aktivitas in vitro terhadap berbagai kanker dari pada asam lemak menunjukkan
perannya sebagai aktivitas antitumor pada kanker payudara, lipoma, sarcoma,
dan tumor lainnya (Dhawan, 2018). Jadi dapat disimpulkan bahwa manfaat buah
andalman dapat dijadikan sebagai kandidat anti kanker untuk strategi molekuler

Deepublish / bukupubli.com

BAB 7

PENGARUH ANDALIMAN TERHADAP EKSPRESI *CYTOCHROME C* PADA KANKER SERVIKS TIKUS

7.1 *Cytochrome c* (CytC)

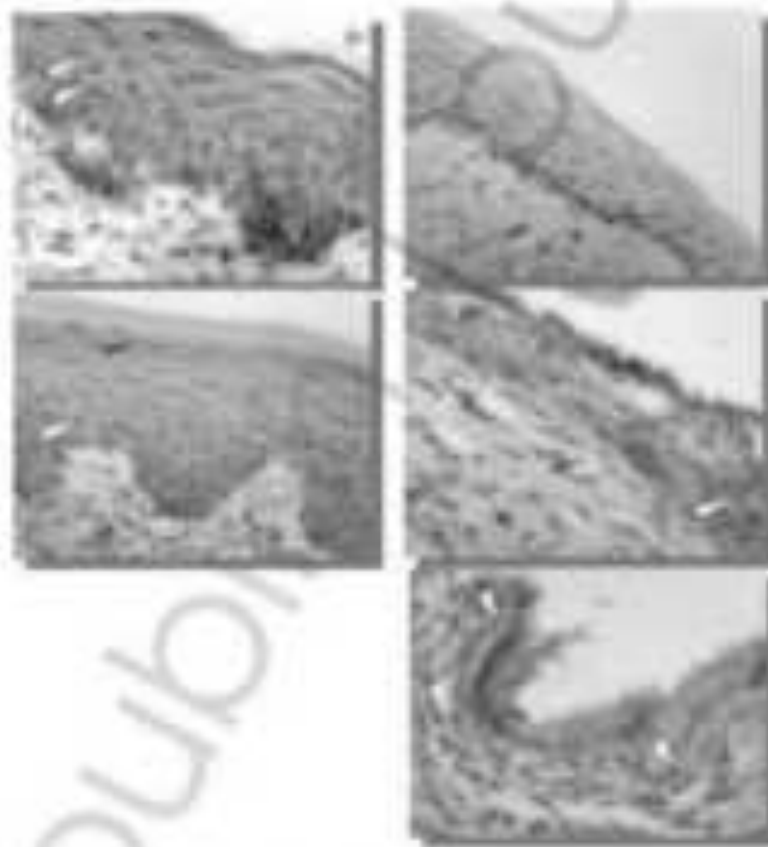
Cytochrome c (CytC) sangat penting dalam transfer elektron mitokondria dan apoptosis intrinsik tipe II. Mammalia dalam kondisi sehat, mempertahankan ROS dengan *c-f* factor *p53*, dan oksid kardiolipin saat terjadinya apoptosis. Peristiwa apoptosis melibatkan perubahan dalam *CytC* *translocation*, peningkatan ROS melalui peningkatan potensial membran mitokondria melalui jalur *p53*, dan oksidasi kardiolipin oleh CytC, dan pelepasannya dari mitokondria (Haltermann et al., 2021). Kehilangan komponen rantai transfer elektron mitokondria memacu terjadinya superoksida (Mahapatra et al., 2017; Ou et al., 2008). CytC mempunyai dua fungsi dalam mengontrol metabolisme dan apoptosis. Melalui interaksi dengan protease apoptosis mengaktifasi faktor-faktor (Apaf-1), sehingga CytC dapat menginisiasi pengaktifan caspase sekaligus melepaskannya ke dalam sitosol.

7.2 Pengaruh Andaliman terhadap Ekspresi *Cytochrome c* (CytC) pada Kanker Serviks Tikus

Berdasarkan hasil statistik menggunakan *Kruskal Wallis*, terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$, $p < 0,000$) terhadap ekspresi sitokrom *c* pada jaringan kanker serviks setelah pemberian ekstrak metanef buah andaliman (Tabel 7). Selanjutnya dilakukan uji lanjutan dengan *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok. Nilai mean rata-rata ekspresi sitokrom *c* tertinggi terdapat pada kelompok tikus model kanker serviks dengan pemberian andaliman 300 mg/kgBB, sedangkan ekspresi sitokrom *c* terendah terdapat pada kelompok kontrol positif yaitu tikus model kanker serviks (K+). Ekspresi sitokrom *c* rendah pada kelompok tikus model kanker serviks menyebabkan terbambatnya proses apoptosis dan jalur intrinsik sehingga terjadi pertambahan berat mesenter pada sel kanker. Sedangkan pemberian andaliman dapat memacu peningkatan sitokrom *c* sehingga mengaktifkan protein Caspase sebagai inisiatif terjadinya apoptosis. Hal itu diduga karena andaliman memiliki kandungan minyak atsiri, menurut Pak et al., (2025) fenil dan benzenolign memiliki minyak atsiri yang dapat memacu terjadinya kematian sel secara terprogram (apoptosis).

Tabel 7 Hasil Mann-Whitney and Mann-Whitney analysis sitokrom c pada jaringan kanker serviks tikus sebagai perbandingan ekstrak metanol buah andaliman (*Chromolaena odoratissima*)

Grup	n	Mean Rank	Statistik Mann-Whitney	Mann-Whitney				
				Z	Z _{α/2}	P (2-tailed)	W	U
K	8	7.00	0.000		0.000*	0.000*	0.000*	0.000*
K+	8	1.00				0.000*	0.000*	0.000*
P1	8	10.00					0.000*	0.000*
P2	8	11.00						0.000*
P3	8	13.00						



Gambar 7.1 Ekspresi sitokrom C pada histologi kanker serviks tikus. K) - Kontrol negatif (tikus normal). K+) - kontrol positif (Model tikus kanker serviks dengan BaP 50 mg/ KgBB/21 hari induk papung). P1) Model tikus kanker + ekstrak metanol buah andaliman 100 mg/KgBB. P2) Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah andaliman 200 mg/ KgBB. P3) Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah andaliman 400 mg/ KgBB. Fungsi klorofil: ekspresi sitokrom c negatif. Fungsi merah: ekspresi sitokrom c positif

Peringatan ekspresi sitokrom c dapat dilihat pada Gambar 7.1 yang ditunjukkan pada panel merah dan biru. Peringatan sitokrom C pada suatu sel menandakan bahwa sel tersebut mengalami hipoksia dan sebagai penanda apoptosis melalui jalur intrinsik atau ekspresi protein dari mitokondria sehingga menyebabkan aktivasi protein kaspaase sebagai menandai kematian sel (Jaidan et al., 2018). Andaliman (*Andalimum* *andalimanum*) dapat menghambat ekspresi sitokrom c dalam sel serviks karena memiliki kandungan antioksidan tinggi, menurunkan MDA, meningkatkan dan meningkatkan HSP-70 (Samsang et al., 2018; Wises et al., 2018). Fraga mengandung andaliman kandungan brokoli dan ekstrak sebagai antioksidan; menghambat apoptosis dan pengaturan ekspresi Sitokrom C (Darta et al., 2019). Untuk etanol buah andaliman memiliki aktivitas sebagai anti radikal bebas tinggi dibandingkan dengan ekstrak aloe vera (Baryanto et al., 2014). Ekstrak etanol andaliman juga menurunkan ekspresi COX-2, MMP-9, TNF- α , dan menghambat i-NF- κ B, COX-2, TNF- α , MMP-9, i-NF- κ B, and miRNA (Darta et al., 2011). Berdasarkan uji toksitas, di samping memiliki kandungan antioksidan tinggi, tumbuhan memiliki toksitas yang rendah (Huda et al., 2010). Dengan demikian, pemberian andaliman menunjukkan perbedaan yang signifikan setelah induksi benyap-piten pada serviks tikus.

Peran sitokrom c pada jaringan dapat menjadi respons kematian sel yang distimulasi oleh banyak hal seperti hipoksia, oksidatif stres dan kerusakan DNA yang dapat mengaktifkan jalur intrinsik. Jalur intrinsik melibatkan mitokondria karena mengandung faktor pro-apoptosis seperti sitokrom C dan Bcl-2 (apoptosis induction factor). Kemampuannya merupakan sel berbahaya yang disimpan di mitokondria (Redza et al., 2018 dan Larneau et al., 2018). Walaupun andaliman mengandung anti-peradangan atau anti-kanker, pemberian dosis yang berlebihan dapat meningkatkan terjadinya apoptosis sel.

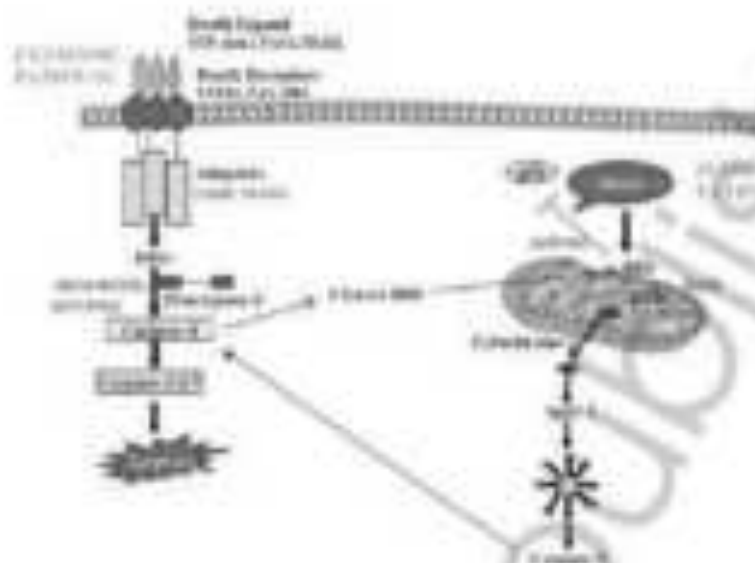
BAB 8

PENGARUH ANDALIMAN TERHADAP APOPTOSIS PADA KANKER SERVIKS TIKUS

8.3 Apoptosis pada Kanker Serviks

Apoptosis adalah proses yang terjadi dalam multistep ketika sel sengaja memutuskan untuk mati. Hal ini sering terjadi untuk tujuan seluler tertentu, seperti ketika sel DNA telah rusak dan kemungkinannya di kanker. Apoptosis disebut sebagai program kematian sel karena terjadi melalui bahasa dalam DNA sel dan hal ini berbeda dengan proses nekrosis, ketika sel mati karena trauma (Hassan et al., 2014; Lopez and Tan, 2015). Apoptosis merupakan adaptasi biologis penting karena memungkinkan organisme untuk menghilangkan sel-sel yang sudah tidak lagi menjadi berbahaya bagi lingkungannya. Mekanisme apoptosis terjadi melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik. Mekanisme apoptosis jalur intrinsik menggunakan mitokondria (Gambar 8.1) (Huangmi, 2012; Pfeifer and Singh, 2018). Secara kebaruan, mekanisme ini diatur oleh keluarga protein BCL-2. Berbagai hal memicu apoptosis diatur oleh protein BAX yang kemudian mengaktifkan kedua protein BAK dan BAK (Lopez and Tan 2015). Apoptosis jalur ekstrinsik menggunakan sinyal ekstraseluler untuk menginduksi apoptosis (Huangmi, 2012; Pfeifer and Singh, 2018). Sinyal kematian sel juga dikenal sebagai kematian ligand, berkaitan dengan tumor necrosis factor (TNF). Beberapa kematian termasuk Fas ligand (Fas-L), TNF ditubuhkan dengan kematian yang menggunakan ligand (TRAIL) dan tumor necrosis factor (TNF) (Liu et al., 2017; Zaman et al., 2014).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *Lamotinus javanicus* memiliki efek anti kanker pada sel kanker serviks manusia melalui jalur reseptor apoptosis signaling pathway (Kim et al., 2018). Hasil penelitian membuktikan bahwa ekstrak anti kanker pada kanker serviks dengan menginduksi apoptosis sebagai pengetahuan dengan meningkatkan produksi sitokinin, transkripsi sitokrom C dan protein lain lainnya (Kandiahari et al., 2013).



50

Gambar 3.1. Jalur mekanisme pengatur apoptosis, mekanisme apoptosis melalui dua jalur yaitu jalur mitokondria dan ekstrinsik. Mekanisme intrinsik apoptosis menggunakan mitokondria dan protein mitokondria (datur oleh keluarga protein BCL-2 yang kemudian mengaktifkan kedua protein BAX dan BAK, jalur ekstrinsik menggunakan sinyal ekstrinsik untuk menginduksi apoptosis dikenal sebagai kematian ligand, berkaitan dengan tumor necrosis factor (TNF) (Pfeffer and Singh 2016).

3.2 Pengaruh Andaliman terhadap Apoptosis pada Kanker Serviks Tikus

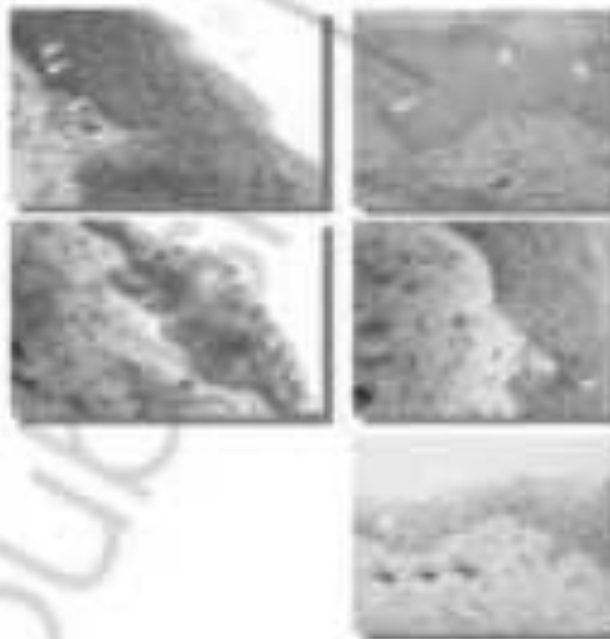
Berdasarkan hasil statistik menggunakan Kruskal Wallis, terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$, $p < 0,000$) terhadap tahapan apoptosis pada jaringan kanker serviks setelah pemberian ekstrak metanai buah andaliman (Tabel 8). Selanjutnya dilakukan uji lanjutan dengan Mann-Whitney untuk melihat perbedaan antar kelompok. Nilai mean rank ekspresi apoptosis tertinggi terdapat pada kelompok tikus model kanker dengan dosis pemberian andaliman 200 mg/kgBB, sedangkan ekspresi apoptosis yang terendah terdapat pada kelompok negatif tikus kanker serviks (K). Penurunan apoptosis terjadi pada dosis tertinggi pemberian ekstrak metanai buah andaliman 400 mg/kgBB. Aber, (DDE) menyatakan setiap jaringan normal memiliki rentang luas dalam pemberian dosis (dosis optimal) yang dapat mengekspresikan efek dosis tersebut pada suatu jaringan. Maka dosis tertinggi pada andaliman (400 mg/kgBB) diduga bukan merupakan dosis optimal pada penelitian ini.

deek

Table 8.1 Kruskal Wallis and Mann-Whitney analysis of TUNEL expression pada jaringan kanker serviks setelah pemberian ekstrak buah andaliman (Gambayanti acanthopodium)

Group	n	Mean Rank	Kruskal-Wallis	Mann-Whitney				
				K-	K+	P1	P2	P3
K-	8	4.38	3.001		0.112	0.024	0.000	0.000
K+	8	7.88				0.000	0.000	0.000
P1	8	10.69					0.000	0.019
P2	8	11.76						0.010
P3	8	12.00						

94
 Analisis ekspresi TUNEL pada jaringan kanker serviks menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0.001$) ($p < 0.05$, K-). Kontrol negatif (tikus normal) (K-), kontrol positif (Model tikus kanker serviks dengan S4P 50 mg/kgBB/0,5 ml minyak jagung), P1: Model tikus kanker + ekstrak metanol buah andaliman 100 mg/kgBB, P2: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah andaliman 200 mg/kgBB, P3: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah andaliman 400 mg/kgBB.



Gambar 8.2 Ekspresi TUNEL pada histologi jaringan kanker serviks (tikus K-) Kontrol negatif (tikus normal) (K-), Kontrol positif (Model tikus kanker serviks dengan S4P 50 mg/kgBB/0,5 ml minyak jagung), P1: Model tikus kanker + ekstrak metanol buah andaliman 100 mg/kgBB, P2: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah andaliman 200 mg/kgBB, P3: Model tikus kanker serviks + ekstrak metanol buah andaliman 400 mg/kgBB. Puncak kuning: ekspresi negatif. Puncak merah: ekspresi positif.

Berdasarkan Gambar 4.2 ekpresi positif apoptosis ditandai dengan pita merah dan hitam sebelah pada sel serviks. Pada kelompok kontrol negatif (K-) tidak terdapat apoptosis pada jaringan itu interstisial. Hal ini juga terdapat pada seluruh perubahan pemberian ekstrak buah andaliman. TUNEL dapat digunakan untuk mendeteksi fragmen-fragmen sebagai tanda apoptosis. Gambar 4.2 menunjukkan histologi serviks dengan bentuk irregular ke dalam gelombang yang ikatbut dengan tubuh koepitelis. I ikutan di dalam sel nukleus tampak terputus dan karyolisis. Sel sel menjadi kuler (pita merah) karena struktur protein yang membungkus sitokrom yang ikatbut oleh enzim papilase tertentu (papain), yang telah diaktifkan dalam sel.

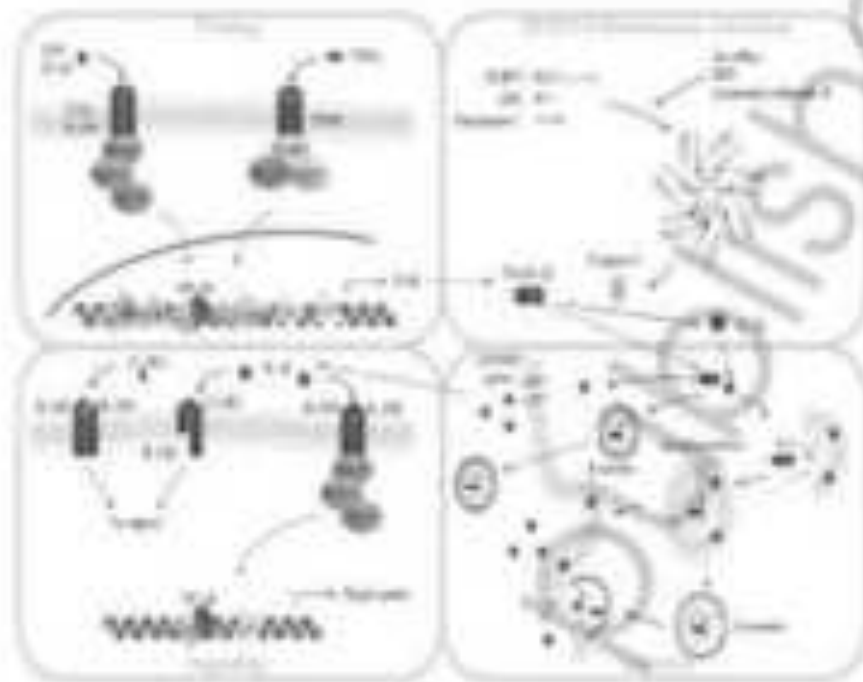
Apoptosis disebabkan oleh gangguan oksidasi lemak dan transfer elektron yang berhubungan dengan radikal dan adanya gangguan lain seperti radikal bebas, potensial perubahan sel nitric dan tanaman *Reactive Oxygen Species (ROS)* (Dewi, 2012; Fauzan et al., 2019). Di dalam kanker [CCA, kerusakan DNA yang mendukung ekspresi protein yang dikenal sebagai p53 (Mukewic and Triflich, 2019) dan meningkatkan tekanan intraseluler ion Ca^{2+} melalui sinyal transdusi (Rafiq and Avviti, 2016). Banyak tanaman yang mengandung antioksidan yang dapat memperbaiki kerusakan jaringan, terutama kerusakan jaringan oleh kanker serviks. Salah satunya adalah andaliman, tanaman ini memiliki senyawa bioaktif yang memainkan peranan penting dalam pengobatan kanker melalui jalur apoptosis (Phi et al., 2019). Berdasarkan pada histologi dan indeks positif (Gambar 4.5 dan Tabel 4.8), herbal ini dapat dikembangkan menjadi kandidat obat kanker serviks. Sejalan dengan penelitian lain, aktivitas anti-proliferasi distimulasi dengan induksi apoptosis bersamaan peningkatan populasi sel sub-G1, fragmentasi DNA, dan perubahan morfologi apoptosis yang akan mempengaruhi pengaturan mRNA dan ekspresi protein dari p53 dan c-myc. Sancholi dan Zantaylon menginduksi apoptosis melalui jalur mitokondria secara beta, sehingga sancholi adalah obat anti kanker (Iwa et al., 2015). Minyak esensial Zantaylon menghambat proliferasi sel Hs578T, menghasilkan seluler apoptosis melalui melalui kedua jalur intrinsik dan ekstrinsik (U et al., 2018).

BAB 9

PENGARUH ANDALIMAN TERHADAP EKSPRESI IL-1 β PADA KANKER SERVIKS TIKUS

9.1 Interleukin Beta (IL-1 β)

Stres adalah produk respons inflamasi yang memainkan peran penting dalam melawan sistem kekebalan tubuh. Keluarga protein interleukin 1 (IL1) termasuk IL-1 β , merupakan komponen penting dari sistem kekebalan tubuh bawaan (Gnanaprakasam et al., 2011). Genotipe IL-1 β dapat diubah secara langsung untuk berkontribusi pada etiologi kanker serviks pada wanita. IL-1 β telah ditunjukkan untuk mengatur ekspresi gen, produksi sitokin, adhesi dan migrasi seluler, angiogenesis, respons imunologis, dan lain-lain (Zhang et al., 2020). Pada kanker, IL-1 β memiliki efek proinflamasi pada sel imun, angiogenesis, proliferasi sel kanker, migrasi, dan metastasis. Selain itu, sel-sel kanker mampu meningkatkan produksi IL-1 β oleh sel-sel kekebalan, dengan efek yang berlawanan pada perkembangan kanker. Di dalam tumor, IL-1 β diproduksi dan disekresikan oleh berbagai jenis sel, seperti sel imun, fibroblas, atau sel kanker (Ribeiro and Franques, 2010). Namun, mekanisme produksi IL-1 β paling banyak dipelajari pada sel imun, terutama pada sel makrofag, seperti makrofag. Seperti disebutkan di atas, produksi IL-1 β membutuhkan dua sinyal, yaitu "priming" dan cakupan (Gambar 9.1).



Gambar 9.1 Peran IL-1β pada pathway kanker

Langkah yang berbeda dari interleukin (IL)-1β produksi dan sinyal primer, NAD-LRR dan pirin yang menginduksi protein 3 (NLRP3) aktivasi inflamasi, sekresi, dan sinyal LPS, lipopolisakarida, TLR, reseptor seperti toll, TNF, faktor nekrosis tumor; TNFR, reseptor TNF; TRADD, domain kematian terkait TNFR1, RIP, protein yang berinteraksi dengan reseptor; IRAK, kinase terkait reseptor interleukin-1; Myd, respons protein diferensiasi myeloid; TRAF, faktor terkait TNFR; IKK, protein yang berinteraksi dengan apoptosis yang mengandung domain CARD, CARD, gsdemian D, NOD, spesies oksigen reaktif; NF-κB, faktor sel kappa rantai ringan peringgit sel B yang diaktifkan, yang dijelaskan di atas atau dengan memisahkan fungsi faktor repressor (Nishi and Frances, 2020).

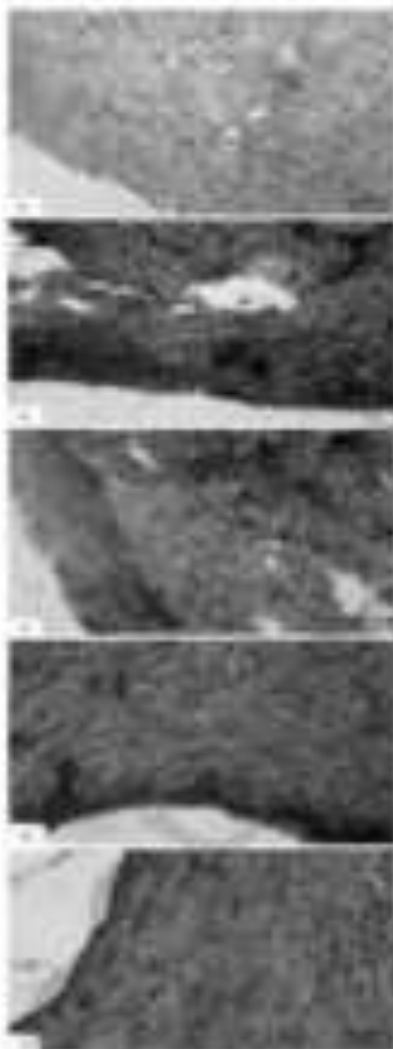
9.2 Pengaruh Andaman terhadap Ekspresi IL-1β pada Kanker Serviks Tiple

Up Kruskal-Wallis menunjukkan perbedaan yang signifikan pada semua kelompok (Tabel 1). Berdasarkan uji t-test lanjut Mann-Whitney, ditemukan perbedaan yang bermakna ($p=0,011$, $p=0,0000$) ekspresi IL1β bila dibandingkan dengan kelompok C+. Pada dosis Zanthoxylum acrocomoides Methanolic Extract (ZAM) rendah (100mg/kgBB), tidak signifikan; namun pada dosis 200 dan 400 mg/kgBB terdapat perbedaan bermakna ($p=0,02$, $p=0,01$) dibandingkan dengan kelompok C+. Kelompok C+ memiliki ekspresi IL1β tertinggi, sedangkan kelompok rendah adalah kelompok C dan dosis ZAM 400mg/kg BB.

Tabel 5. Analisis statistik ekspresi Ki-19 pada perubahan histologi serviks setelah pemberian *Zanthoxylum armchopodium* ekstrak (ZAM)

Grup	Mean ± SD	Standar deviasi %	p value (Mann-Whitney)				
			C-	C+	ZAM100	ZAM200	ZAM400
C-	12,33 ± 1,28	0,00	-	0,0001	0,0000	0,0000	0,0000
C+	45,22 ± 3,22*			0,0001	0,0000	0,0000	0,0000
ZAM100	37,34 ± 2,25			0,0001	0,0000	0,0000	
ZAM200	28,21 ± 1,40*			0,0001	0,0000		
ZAM400	18,22 ± 1,00**			0,0001			

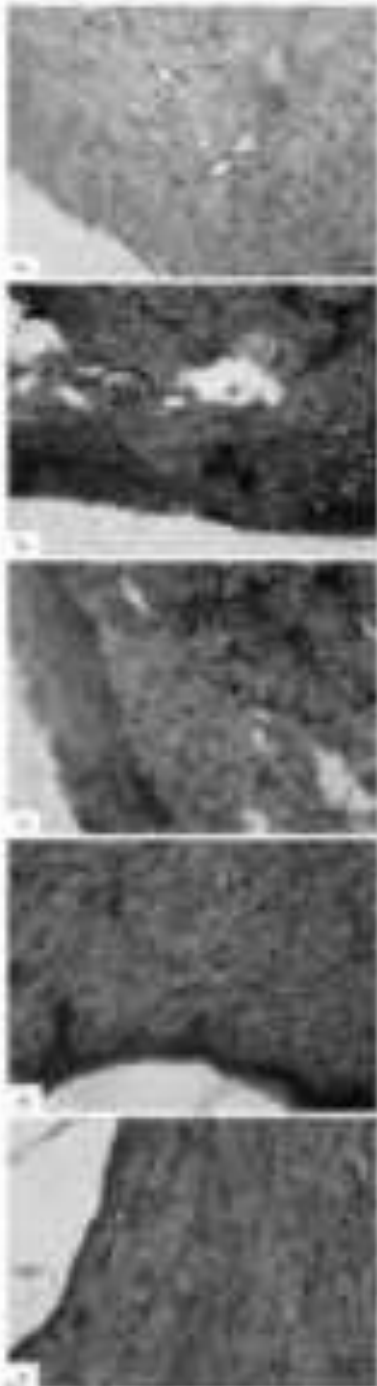
C- Kontrol, C+ Tikus kanker tanpa pengobatan, ZAM100 Tikus kanker + 100mg/Kg BB ZAM, ZAM200 Tikus kanker + 200mg/Kg BB ZAM, ZAM400 Tikus kanker + 400mg/Kg BB ZAM (p<0,01 dibandingkan C-, *p<0,05 dibandingkan C-, **p<0,05 dibandingkan C+).



Kehadiran ekspresi Ki-19 positif diperlihatkan dalam nukleus dan sitoplasma dengan pewarnaan hitam kecokelatan seperti yang ditunjukkan oleh panah merah (Gambar 3.2). Informasi yang paling penting untuk diagnosis ini adalah inti dan sitoplasma sel, sedangkan latar belakang dan stroma dihilangkan. Sel kanker kecil yang hancur tidak terdeteksi menggunakan mikroskop telah menyebar ke kelenjar getah bening yang berdekatan. Perkembangan inti sel perkembangan sel yang tidak terkendali, bentuk sel yang tidak merata, rasio inti sel terhadap sitoplasma yang signifikan, dan berbagai variasi bentuk inti merupakan tanda-tanda letinan sel. Namun, ketika diberikan ZAM ekspresi Ki-19 mulai turun, dengan nukleus berwarna hitam, bentuk sel mulai tidak beraturan, rasio nukleus terhadap sitoplasma mulai seimbang, dan histologi serviks (jaringan mulai membaik, mirip dengan kelompok C.

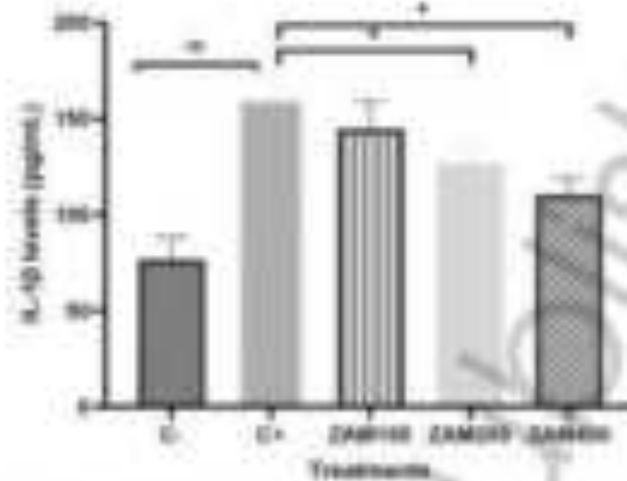
Gambar 3.2. Ekspresi Ki-19 pada kanker serviks setelah pemberian *Zanthoxylum armchopodium* Debelah kanan; a. Kontrol, b. Tikus kanker tanpa pengobatan, c. Tikus kanker + 100mg/Kg BB ZAM, d. Tikus kanker + 200mg/Kg BB ZAM, e. Tikus kanker + 400mg/Kg BB.

Hal ini konsisten dengan nilai serum IL1 β yang diperoleh dengan menggunakan pembaca ELISA (Gambar 3.2). Ada perbedaan yang signifikan antara kelompok C dan C+ ($p < 0.01$). Pada dosis 100mg/kg BB, ekspresi IL1 β serum mengalami penurunan namun tidak signifikan ($p > 0.05$) dibandingkan dengan kelompok C+. Pada saat bersamaan dosis ZAM 100 dan 400 mg/kg BB terjadi penurunan ekspresi IL1 β ($p < 0.001$).



Pemberian ZAM dapat mengurangi ekspresi IL1 β yang mendorong proliferasi sel kanker pada tikus. Dalam sel jaringan servis, sel uterin menunjukkan morfologi struktur sel yang tidak ditemukan pada tahap reseksi reseptor yang menandakan ekspresi seluler proliferasi (Cassan-Langer, 2011; Zhang et al., 2010). Karena sel-sel kanker ini tidak selalu berkemampuan untuk membatalkan barier dari tubuh host, seperti lebih banyak antoksidan, ZAM, antoksidan yang ditemukan dalam plasma dan membran eritrosit, dapat memodifikasi reseptor yang memengaruhi reseptor second dan produk kavade asam arakidonat, yang keduanya memiliki dampak signifikan pada proliferasi sel (George dan Abraham, 2010). Reaksi biologis seperti stres oksidatif yang disebabkan oleh kurangnya antoksidan dalam sel dapat membatalkan komponen seluler, sehingga menimbulkan berbagai penyakit (Rahm, 2010). Pemberian dan perkembangan kanker disebabkan oleh kerusakan DNA.

Gambar 3.3 Ekspresi IL1 β pada serum Tikus raduksi kanker serviks setelah pemberian andaliman, C- kontrol, C+ Tikus kanker tanpa pengobatan, ZAM100: Tikus kanker + 100mg/kg BB ZAM, ZAM200: Tikus kanker + 200mg/kg BB ZAM, ZAM400: Tikus kanker + 400mg/kg BB ZAM



Gambar 5.4 Ekspresi IL12 pada serum tikus inselubus setelah pemberian andaliman, C-: kontrol, C+: Tikus kanker tanpa pengobatan, ZAM100: Tikus kanker + 100mg/kg BB ZAM, ZAM200: Tikus kanker + 200mg/kg BB ZAM, ZAM400: Tikus kanker + 400mg/kg BB ZAM

Antiksidan dan kanker memiliki hubungan yang sangat erat karena antiksidan telah menjadi pendekatan terapeutik yang efektif secara luas (George dan Alsharrah, 2020). Mekanisme yang mendasari sebagian besar agen kemopreventif dan radikal yang membunuh sel tumor bukanlah peningkatan antiksidan, melainkan peningkatan radikal bebas yang menstabilkan kerusakan jaringan ireversibel (George dan Alsharrah, 2020). inhibitor antiksidan yang tepat dari/atau senyawa penghasil radikal bebas dapat menjadi strategi pengobatan kanker yang efektif (Gulcin, 2020). Selain antiksidan, herba genus *Zambrayum* memiliki sifat antiinflamasi, analgesik, antispasmodik, antikanker, antioksidan, hepatoprotektif, antipneumonia, sitotoksik, antiproliferasi, antidiabetes, larvasida, antielena, dan antikanker (Wijaya et al., 2019; Sutarang et al., 2020). Berdasarkan analisis tersebut pemberian ZAM dapat menekan produksi IL12, yang mendorong pertumbuhan sel kanker pada tikus.

BAB 10

PENGARUH ANDALIMAN TERHADAP EKSPRESI IL-10 PADA KANKER SERVIKS TIKUS

17

10.1 Interleukin 10 (IL-10)

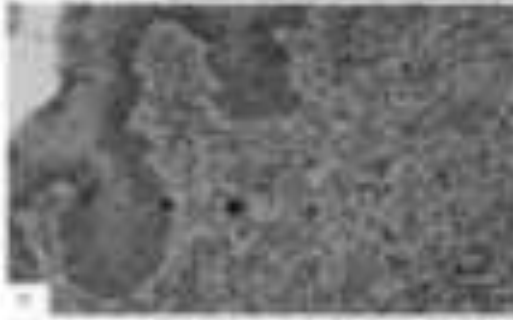
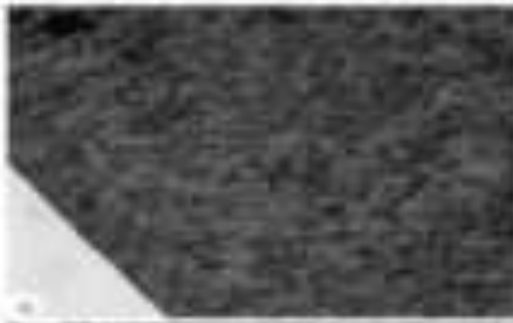
Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin antiinflamasi kuat yang ditemukan dalam sel kanker (Oh, 2010). Peningkatan ekspresi IL-10 pada serviks serviks adalah abnormal diamati sesuai dengan keparahan lesi intraepitel skuamosa (Bachy et al., 2021). Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa IL-10 memiliki efek pro dan anti tumor. Peningkatan kadar IL-10 berhubungan dengan peningkatan pertumbuhan tumor dengan prognosis yang buruk dan resistensi obat. Namun, sitokin ini memiliki sifat penghambat tumor dan penghasil sitokin. Studi *in vitro* dan *in vivo* melaporkan mekanisme di mana ekspresi IL-10 menurunkan regulasi kelas I, yang menghasilkan pengendali penyakit metastasis. IL-10 juga menghambat tumorogenesis melalui downregulation sitokin lain IL-12, juga dikenal sebagai sitokin immunoregulator, memiliki peran biologis utama dalam membatasi dan menghambat respons inflamasi serta menekan perkembangan tumor (Oh, 2010; Bachy et al., 2021). Peningkatan sitokin antiinflamasi, seperti interleukin 10 (IL-10), telah dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan dianggap sebagai biomarker untuk penyakit kanker. Ekspresi berlebihan IL-10 dalam lingkungan mikro tumor dapat meningkatkan penciptaan imunologi kanker (Bachy et al., 2021).

10.2 Pengaruh Andaliman terhadap Ekspresi IL-10 pada Kanker Serviks Tikus

Tabel 10. Analisis statistik ekspresi IL-10 pada perubahan histologi serviks setelah pemberian Z. *Menthapakuam medhanak extract* (ZAM)

Grup	Mean ± SD	Significance	p value (Mentapakuam)				
			C-	C+	ZAM100	ZAM200	ZAM400
C-	12.32 ± 1.44	0.00		0.0020	0.045	0.040	0.040
C+	16.10 ± 1.10*				0.040	0.040	0.045
ZAM100	10.30 ± 1.41					0.000	0.010
ZAM200	11.30 ± 1.21*						0.010
ZAM400	10.10 ± 1.30**						

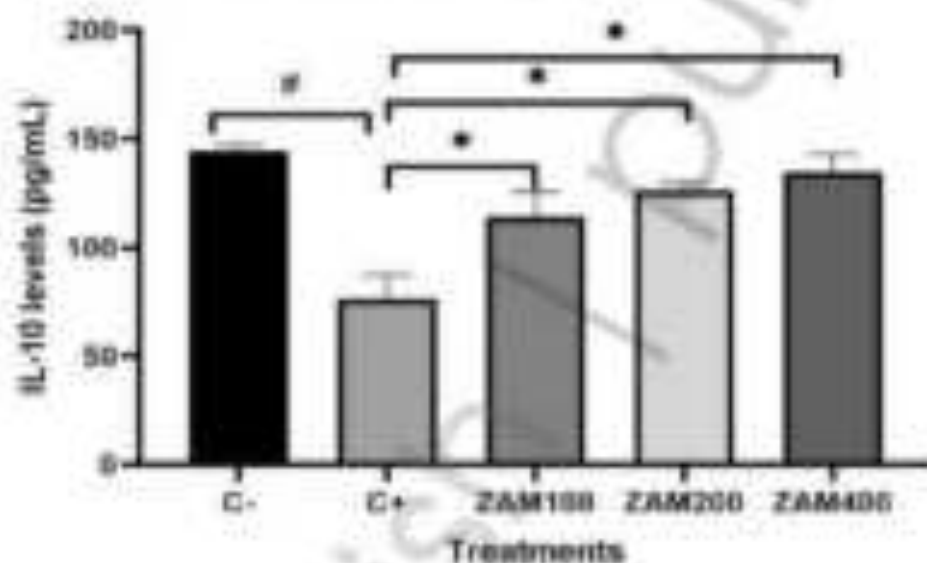
C-: Kontrol, C+: Tikus kanker tanpa pengobatan, ZAM100: Tikus kanker + 100mg/kg BB ZAM, ZAM200: Tikus kanker + 200mg/kg BB ZAM, ZAM400: Tikus kanker + 400mg/kg BB ZAM. Analisis dilakukan dibandingkan C-, *p<0.05 dibandingkan C+, **p<0.01 dibandingkan C+.



uji Kruskal Wallis dengan $p < 0,001$ menunjukkan perbedaan bermakna pada semua kelompok (Tabel 10). Berdasarkan uji post hoc uji Mann-Whitney, ditemukan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$, $p < 0,001$) antara E12 dan dibandingkan dengan kelompok C+. Pada dosis Zanthoxylum armatum Makhani (ekstrak (JAM) rendah (100mg/kgBB), tidak signifikan, namun pada dosis 200 dan 400 mg/kg BB terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$, $p < 0,01$) dibandingkan dengan kelompok C+. Kelompok JAM400 memiliki ekspresi Ki67 tertinggi, sedangkan kelompok terendah adalah kelompok C+.

Gambar 12.1. Ekspresi Ki-67 pada jaringan tius kanker senda dengan pemberian andakumun. a. Kontrol, b. Tius kanker tanpa pengobatan, c. Tius kanker + 100mg/kg BB JAM, d. Tius kanker + 200mg/kg BB JAM, e. Tius kanker + 400mg/kg BB (Sebelah kanan).

Ekspresi IL-10 yang ditandai dengan inti hitam atau cokelat yang meningkat pada kelompok C dalam pemeriksaan imunohistokimia (Gambar 10.1). Karena sifat anti-IL-10 diturunkan dalam lingkungan sel Treg, inti yang berwarna hitam oleh paparan mikro-istokimia berbunga pada hewan kanker. Dari dosis rendah hingga tertinggi, terjadi penurunan signifikan pada kanker sel skuamosa serviks. Pemberian inti sel menonjolkan kelainan sel. Tidak ada perubahan signifikan dalam klasifikasi histologi tumor serviks setelah pengobatan ZAM. Dengan menggunakan ANOVA, $F_{(4,9)} = 5.50$ (Gambar 10.2). Ekspresi IL-10 pada kanker serviks (C+) lebih rendah ($p < 0.05$, $p = 0.040$) dibandingkan dengan kelompok kontrol (C-). Pemberian ZAM pada dosis rendah dan tertinggi secara signifikan dapat menurunkan ekspresi IL-10 ($P < 0.05$).



Gambar 10.2. Ekspresi serum IL-10 pada tikus kanker serviks dengan pembagian antibiotik. C-: kontrol, C+ Tikus kanker tanpa pengobatan, ZAM100: Tikus kanker + 100mg/kg BB ZAM, ZAM200: Tikus kanker + 200mg/kg BB ZAM, ZAM400: Tikus kanker + 400mg/kg BB ZAM

Pemberian ZAM pada tikus kanker serviks menurunkan ekspresi IL-10, yang menjadi pertanda infeksi kanker. Pada pasien kanker, pemberian ZAM telah terbukti melindungi terhadap stres oksidatif yang diinduksi benzo(a)pyrene. Dalam hal ini, kanker dapat menyebabkan penurunan IL-10 dengan mengurangi stres oksidatif yang diinduksi benzo(a)pyrene. Peningkatan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) dan stres oksidatif sudah dibuktikan dengan apoptosis. Akibatnya, apoptosis berperan dalam patogenesis dan etiologi kanker (Situmorang dan Iyus, 2018). Peran fitokimia sebagai antioksidan atau modulator proses karsinogenik dan pencegahan kanker lainnya (Wijaya et al., 2018; Gregori dan Alshahrer, 2020). Antioksidan dalam ZAM menengahi IL-10, yang menghambat atau menghilangkan respons inflamasi dan mengatur perkembangan dan

dihasilkan sel alveolar. IL-10 merupakan sitokin yang dikreasikan secara luas oleh monosit yang memiliki efek protektif pada sistem imun dan inflamasi (Falkowski et al., 2011). Sel T, monosit, dan makrofag dapat dihindari aktivitas dan fungsi efektifnya oleh IL-10 (Casper et al., 2008). Di hadapan ZAM, IL-10 bertindak sebagai antiinflamasi utama dalam respon imun alami dan adaptif, menengahi respons inflamasi yang berlebihan dengan meniadakan makrofag dan mediator inflamasi lokal dan sistemik (Casper et al., 2008). Sejalanannya, tumor memperkaya stabilitas ke dalam sel yang besar, membuatnya mudah dihilangkan dalam imun. Namun, jika sel-sel alveolar berkembang baik dalam jumlah besar, kinerja IL-10 terganggu, sehingga memperluas penguasaan antitumor dari luar tubuh. Berdasarkan analisis tersebut dianggap bahwa pemberian ZAM dapat meningkatkan ekspresi IL-10 pada tumor kanker payudara, sehingga menekan pertumbuhan kanker payudara.

BAB 11

PENGARUH ANDALIMAN TERHADAP EKSPRESI TGF- β 1 PADA KANKER SERVIKS TIKUS

82

11.1. Transforming Growth Factor-beta (TGF- β)

Transforming Growth Factor-beta (TGF β) adalah suatu molekul yang memiliki peran dalam proliferasi dan diferensiasi sel, angiogenesis, imunoregulasi, resistensi sel apoptosis, penyembuhan luka, perkembangan tulang dan patogenesis kanker, antara lain (Park et al., 2021). Strategi utama penghambatan jalur pensinyalan TGF- β adalah memasukkan senyawa yang mengganggu pengikatan TGF- β pada reseptornya, atau obat yang menghambat pensinyalan intraseluler. *Yes, ripretinivir* adalah senyawa kemampuan untuk mengganggu siklus sel dan menginduksi apoptosis, ia berfungsi sebagai gen penekan tumor selama tahap awal karcinogenesis (Dash et al., 2022). TGF-beta ditemukan di semua jaringan, tetapi terutama berlimpah di tulang, paru-paru, ginjal, dan jaringan plasenta. TGF-beta diproduksi oleh banyak sel, tidak semua jenis sel peritumoral, dan juga diproduksi atau dipasarkan oleh sel infiltrasi seperti limfosit, monosit/makrofag, dan neutrofil. Sel-sel sistem kekebalan menghasilkan sistem TGF- β , yang memberikan fungsi antiinflamasi yang kuat, dan merupakan pengatur utama respons imun. Kanker serviks telah terbukti ke TGF β 1, salah satu dari beberapa sitokin yang mengatur perkembangan sel, pematangan, dan diferensiasi. Selain itu, TGF- β memiliki aksi ganda pada kanker sebagai penekan tumor dan promoter tumor. Sebagai penekan tumor, ia menghambat tumorogenesis dengan menginduksi penghentian pertumbuhan dan apoptosis. Sebagai promoter tumor, ia menginduksi migrasi sel tumor dan mengganggu transisi epitel ke mesenkim. TGF- β juga sebagai inhibitor proliferasi epitel sel epitel area normal dan bertindak sebagai penekan tumor. Namun, TGF- β juga mendorong invasi dan metastasis selama CRC stadium akhir, sehingga bertindak sebagai onkogen (Park et al., 2021).

11.2 Pengaruh Analgin terhadap Ekspresi TGF- β 1 pada Kanker Serviks Tahan

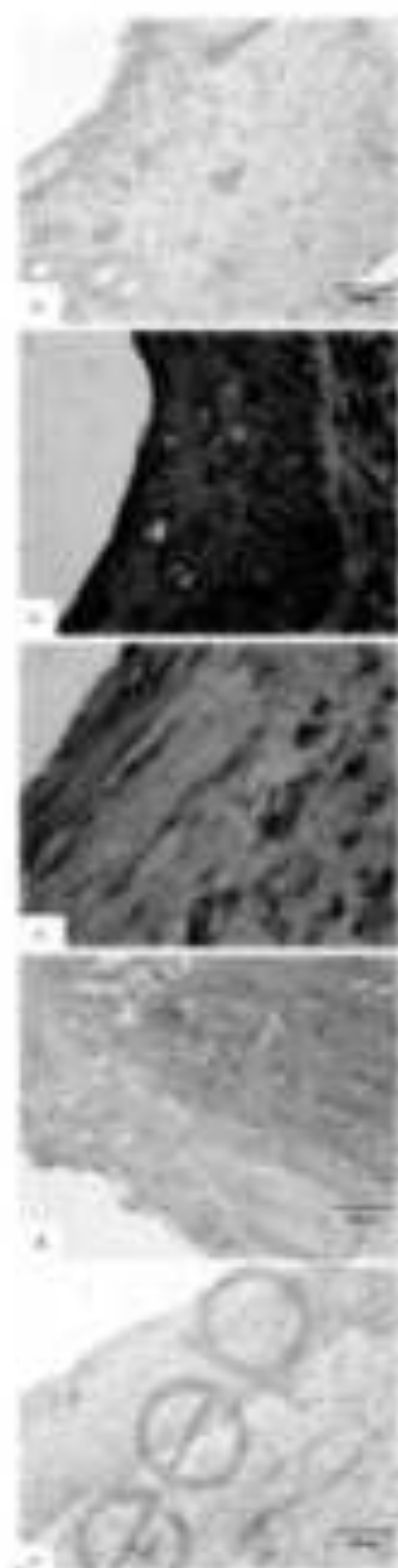
Tabel 11. Analisis statistik ekspresi TGF- β 1 pada perubahan histologi serviks setelah pemberian Z. oxydomyces methanolic extract (ZAM)

Grup	Mean \pm SD	Standar Dev. s.d.	Z sel per Area (mm ²)			
			C-	C+	ZAM100	ZAM200
C-	33.33 \pm 5.77	0.26	0.045	0.000	0.044	0.010
C+	12.89 \pm 4.33**			0.000	0.040	0.000
ZAM100	31.11 \pm 5.81*			0.000	0.019	0.010
ZAM200	25.27 \pm 3.81**			0.000	0.000	0.000
ZAM400	28.28 \pm 3.28**			0.000	0.000	0.000

C- Kontrol, C+ Tahan kanker tanpa pengobatan, ZAM100 Tahan kanker + 100mg/kg BB ZAM, ZAM200 Tahan kanker + 200mg/kg BB ZAM, ZAM400 Tahan kanker + 400mg/kg BB ZAM. (**p<0.01 dibandingkan C-, *p<0.05 dibandingkan C-, **p<0.01 dibandingkan C+).

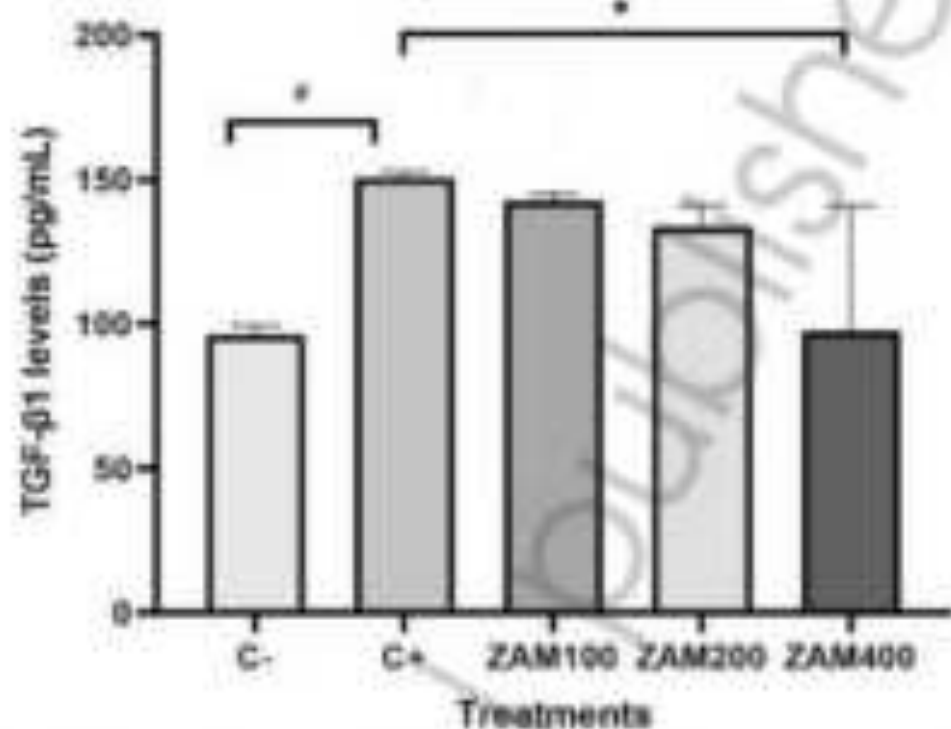
Uji Kruskal Wallis, seperti ditunjukkan pada Tabel 11, menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan p<0.01. Rentangan nilai rata-rata diketahui terdapat perbedaan ekspresi TGF β 1 yang signifikan (p<0.01, p<0.0001) jika dibandingkan dengan kelompok C-. Pemberian ZAM dari dosis 100 sampai 400 mg/kg BB menunjukkan perbedaan yang bermakna (p<0.01) jika dibandingkan dengan kelompok C+. Ekspresi TGF β 1 tertinggi ditemukan pada kelompok kanker yang tidak diobati (C+) sedangkan yang terendah ditemukan pada kelompok kontrol (C-). Sel-sel yang tidak berdiferensiasi dalam kelompok C+, di sisi lain, terbatas pada lapisan bawah epitel dan mengembangkan fitur mitosis.

Perubahan seluler terbalik pada epitel bawah ditandai dengan proliferasi epitel dan peningkatan ekspresi TGF β 1. Ekspresi TGF β 1 dalam jaringan kanker menurun seiring dengan meningkatnya dosis ZAM. Pemberian ZAM (Gambar 11.1) pada berbagai dosis mengurangi jumlah inti yang berwarna coklat oleh immunohistokimia, menunjukkan indeks positif ekspresi TGF β 1 dalam jaringan kanker. Karsinoma yang sebelumnya menyebar tak terkontrol pada kelompok kanker yang tidak diobati kini telah melambat dan tidak lagi berkembang menjadi epitel. Immunohistologi ini konsisten dengan temuan analisis pembaca ELISA dari hasil kultur sel TGF β 1 (Gambar 11.2). Ekspresi serum TGF β 1 lebih tinggi pada pita kanker (p<0.05, p<0.040) dibandingkan kelompok kontrol, tetapi perbedaan ini tidak signifikan ketika diberikan dosis ZAM 100 dan 200mg/kg BB. Namun, dosis ZAM tertinggi (400mg/kg BB) secara signifikan menekan ekspresi TGF β 1 (p<0.01).



Gambar 11.3. Ekspresi TGFβ1 pada histopatologi Histus kanker serviks dengan pemberian arsalinman: a: Kontrol, b: Tisus kanker tanpa pengobatan, c: Tisus kanker + 100mg/kg BB ZAM, d: Tisus kanker + 200mg/kg BB ZAM, e: Tisus kanker + 400mg/kg BB (Setelah terapi)

Pemberian ZAM, khususnya pada 400mg/kg BB, dapat menekan ekspresi sitokin dan histologi TGFβ1 pada tisu kanker serviks. Ekspresi TGFβ1 adalah penanda utama perkembangan tumor, termasuk angiogenesis, invasi jaringan, metastasis, dan pemekutan kelelahan (Su et al., 2021). TGF secara umum dapat mempertahankan homeostasis jaringan dan mencegah tumor prekanker berkembang menjadi keganasan dengan mengatur tidak hanya proliferasi seluler, diferensiasi, kelengkapan feses, dan siklus, tetapi juga penurunan TGF lingkungan mikro seluler, di sisi lain, mendorong perkembangan dan invasi tumor (Park et al., 2021; Hudaib, 2020). Pada penelitian ini, ZAM diberikan untuk menekan invasi jaringan, metastasis, dan inflamasi. TGFβ1 mempromosikan homeostatis dan menekan perkembangan tumor pada sel normal (terlihat C) baik secara langsung melalui efek perusakan tumor sitotoksik sel atau secara tidak langsung melalui peningkatan peradangan dan nitrogen yang diturunkan dari stroma. Ketika sel abnormal menjadi kanker, strom ini kehilangan respons supresi tumornya (Hsu et al., 2020). Sel kanker menggunakan TGFβ1 untuk keartangan mereka dengan memulai penghidupan kelelahan, memproduksi faktor pertumbuhan, berdiferensiasi menjadi fenotipe invasif, dan membangun dan memperbaiki kelainan metastatik (Hsu et al., 2020). Akibatnya, pemberian arsalinman sangat penting untuk memulihkan fungsi awal TGFβ1 dalam sel.



Gambar 11.3. Ekspresi serum TGFβ1 pada tikus kanker secara berbeda dengan pemberian antibiotik. C-: Kontrol, C+: Tikus kanker tanpa pengobatan, ZAM100: Tikus kanker + 100mg/kg BB ZAM, ZAM200: Tikus kanker + 200mg/kg BB ZAM, ZAM400: Tikus kanker + 400mg/kg BB ZAM

BAB 12

PENGARUH ANDALIMAN TERHADAP EKSPRESI VEGFR1 PADA KANKER SERVIKS

12.1. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 (VEGFR-1)

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah protein yang dihasilkan oleh sel kanker atau sel tumor yang merangsang pertumbuhan perivaskular pada beberapa jenis kanker (Nascimento et al., 2021). Salah satu reseptor tirosin kinase, yang merupakan anggota utama angiogenesis kanker, adalah vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) (Nascimento et al., 2021). Meskipun VEGFR sebelumnya dianggap hanya diekspresikan pada sel endotel (EC), penelitian baru menunjukkan bahwa VEGFR-1 hadir dalam sel kanker tipe non-EC ganas (Cao et al., 2021; Nascimento et al., 2022). Ini ditemukan dalam sel kanker dan memiliki kemampuan untuk meningkatkan proliferasi, migrasi, dan level protein beraktivasi Mitogen (MAPK). Lebih lanjut, karena sel karsinoma menghasilkan ligan VEGFR-1, efek ini mungkin diatur secara autokrin (Cao et al., 2021).

Tabel 12. Analisis statistik uji Mann-Whitney pada perubahan histologi serviks setelah pemberian *Z. aculeatopollum methanolic extract* (ZAM)

Grup	Mean (SD)	Median (No.)	p-value (Mann-Whitney)				
			C-	C+	ZAM100	ZAM200	ZAM400
C-	1.00 (0.00)	1		0.046	0.000	0.072	0.280
C+	1.00 (0.00)	1			0.000	0.000	0.045
ZAM100	1.00 (0.00)	0 (0)				0.000	0.045
ZAM200	1.00 (0.00)	1					0.000
ZAM400	10.11 (3.86)*	1					

C-, kontrol, C+, Tikus kanker tanpa pengobatan, ZAM100: Tikus kanker + 100mg/kg BB ZAM, ZAM200: Tikus kanker + 200mg/kg BB ZAM, ZAM400: Tikus kanker + 400mg/kg BB ZAM (mng-0.01 dibandingkan C-, *p<0.05 dibandingkan C+, **p<0.01 dibandingkan C+).

Uji Kruskal Wallis dan uji lanjutan Mann-Whitney keduanya menunjukkan perbedaan yang signifikan pada Tabel 12. Berdasarkan nilai rata-rata, jelas bahwa ada perbedaan yang signifikan (p=0.05, p=0.0401) dalam ekspresi VEGFR1 antara kelompok C+ dan C-. Namun, tidak signifikan pada dosis ZAM rendah (100mg/kgBB) dan signifikan

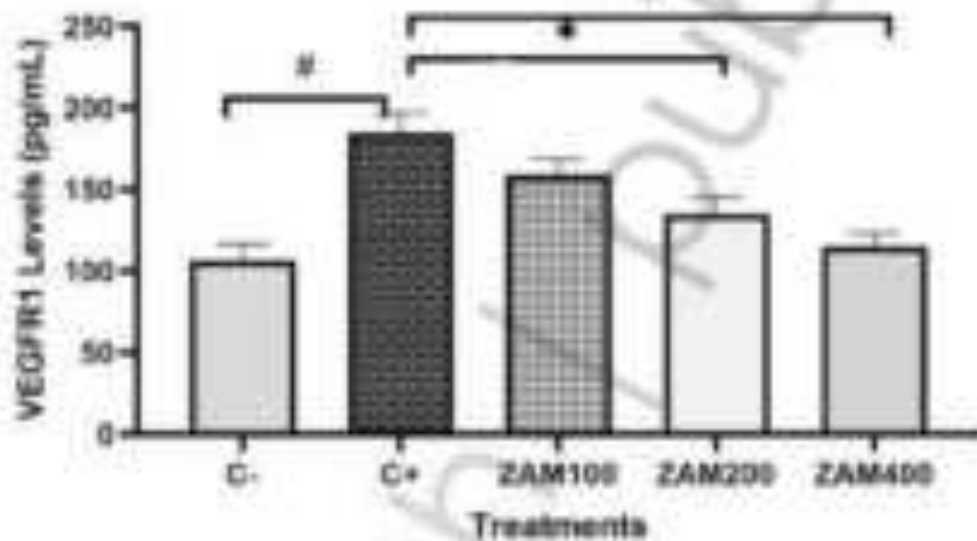


pada 200 dan 400 mg/kgBB dibandingkan dengan kelompok C ($P=0,05$). Kelompok C memiliki ekspresi VEGF1⁺ tertinggi, sedangkan kelompok C dan pada JAM 400mg/kg BB memiliki ekspresi VEGF1⁺ terendah secara histologi serviks.

Gambar 12.1. Ekspresi VEGF1⁺ pada histologi tiroid kanker serviks dengan pemberian andaliman: a. Kontrol, b. Tiroid kanker tanpa pengobatan, c. Tiroid kanker + 100mg/kg BB JAM, d. Tiroid kanker + 200mg/kg BB JAM, e. Tiroid kanker + 400mg/kg BB (Orbitol karan).

Pemeriksaan histologi mengungkapkan bahwa karsinoma telah menyusut ke dinding panggul, tidak ada ruang yang jelas antara tumor dan dinding panggul, dan intinya tidak teratur (Gambar 12). Ini sangat kontras dengan histologi pada kelompok C, di mana jaringan serviks masih mengandung sel-sel normal (Gambar 12a). Ini sangat kontras dengan histologi pada kelompok C, di mana jaringan serviks masih mengandung sel-sel normal (Gambar 12b). Pada dosis JAM terendah (Gambar 12c), ini lebih besar daripada kelompok kontrol,

terjadi ekspresi VEGFR1 mulai menurun. Penurunan ekspresi VEGFR1 pada dosis 300 dan 400 mg/kg BB menunjukkan bahwa herbal ini dapat menurunkan ekspresi VEGFR1 karena ruang kosong antar tumor berkurang, karsinoma berhenti berkembang, dan nukleus mulai berbentuk normal (Gambar 12b-c). Hal ini dikonfirmasi dengan membandingkan serum VEGFR1 tikus kanker (C+) dengan kelompok kontrol menggunakan pembaca ELISA ($P<0.05$) (Gbr. 12). Pada dosis 100mg/kg BB, tidak ada perbedaan yang signifikan. Pada dosis 300 dan 400 (mg/kg BB ZAM) memperbaiki histologi tumor dan menekan ekspresi serum VEGFR1 ($p<0.05$).



Gambar 12.2. Ekspresi serum VEGFR1 pada tikus kanker serviks dengan pemberian andaliman. C-: Kontrol, C+: Tikus kanker tanpa pengobatan, ZAM100: Tikus kanker + 100mg/kg BB ZAM, ZAM200: Tikus kanker + 200mg/kg BB ZAM, ZAM400: Tikus kanker + 400mg/kg BB ZAM

Pemberian ZAM dapat menekan ekspresi serum VEGFR1 dan memperbaiki histologi. Pada kontrol: Ekspresi VEGFR1 yang tinggi dapat distimulasi oleh peroksidasi lipid karena kurangnya antioksidan. Peroksidasi lipid sangat penting dalam regulasi pembelahan sel. Radikal bebas oksigen bebas rendah yang distimulasi oleh kurangnya antioksidan dapat merangsang proliferasi sel sekaligus menginduksi sitotoksitas dan kematian sel. Pemberian ZAM dapat memperbaiki histologi pada tikus kanker serviks karena antioksidan yang terdapat pada Andaliman, seperti alkaloid, glikosida, tanin, flavon, dan flavanol, memiliki sifat antiinflamasi dan antibakteri (Situmang et al., 2020; Wijaya et al., 2018).

Penggunaan antioksidan selama pengobatan kanker telah terbukti mengurangi efek samping toksik. Intervensi antioksidan berwujud dan bentuk nutrisi tanaman, seperti andaliman herbal, mendukung antioksidan dan dikaitkan dengan pengobatan

terkait dengan tingkat efek samping (Setiawan dan Hani, 2018; Wijaya et al., 2020). Kemampuan herbal untuk melindungi terhadap kerusakan DNA dapat dibandingkan dengan mengukur kerusakan. Perubahan tingkat latar belakang dalam sel untuk produksi DNA bervariasi lebih dari tiga kali lipat tergantung pada metode yang digunakan. Dimungkinkan untuk menunjukkan pengurangan kerusakan oksidatif setelah suplementasi dengan ekstrak dari herbal menggunakan uji biokemistis untuk studi DNA (Guhin, 2020).

BAB 13 KESIMPULAN

Perubahan *Zootheryium acanthopodium* (andaman) pada histologi kanker serviks IIIaC mengganggu ekspresi Sitokinin c, IL12, TGF β 1, CD68, VEGFR1 dan apoptosis. Andaman juga dapat membantu IL-10 dalam menghambat efek tumor sel abnormal yang berproliferasi. Andaman mungkin efektif dalam terapi sitokin molekuler untuk kanker serviks, tetapi keberhasilan terapi kanker tergantung pada berbagai faktor, termasuk stadium klinis, tipe dan diferensiasi histologi tumor, respon imun seluler, dan apoptosis. Selanjutnya, faktor-faktor di luar tumor, seperti terapi radiasi, imunoterapi, mikrosatelit dan antineoplastik yang dikombinasikan, dan terestanol genetik, semuanya berdampak pada keberhasilan pengobatan. Kesimpulannya, setelah pemberian andaman, terjadi penurunan ekspresi Sitokinin c, IL12, TGF β 1, CD68, VEGFR1 dan apoptosis yang signifikan pada histologi kanker serviks ($p < 0.01$) sehingga andaman bisa dikembangkan menjadi terapi sitokin molekuler untuk kanker serviks.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A, Lichtman A, and Pillai S. 2017. *Cellular and Molecular Immunology Cellular and Molecular Immunology 9th Ed.* Publisher Elsevier Health Sciences Division, Philadelphia, United States: 400-409.
- Abidi DL, Ergen ER, Cogender E, Bilici C, Moran F, Dering F, et al. 2018. "Evaluation of Complete Blood Count Parameters to Predict Endometrial Cancer." *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 32(8): 22428-43.
- AM 2. 2014. *Rebus dan Acronim Fungsi Service*. Yogyakarta: Media Pustaka.
- Alamed HG, Al-Adhawi MA, and Ishaklyty IM. 2011. "Association between APOB₄₈ and Immunohistochemical Expression of ER, ER α , HER2/neu, and p53 in Breast Carcinoma." *Park Res Int.* 3(1):1-6.
- Al-darwish AA, Al-Nami AF, Al-Mulim EB, Al-Orabi NE, Murti MI, Alwan AM, et al. 2014. "Knowledge about Cervical Cancer, Early Warning Signs and Symptoms, Risk Factors and Vaccination among Students at a Medical School in Al Ahsa, Kingdom of Saudi Arabia." 15: 2529-32.
- Alam F, Saqib QH and Wahneeb A. 2017. Cytotoxic activity of extracts and crude capsule from *Zanthoxylum armatum* DC. against human breast (MCF-7, MDA-MB-468) and colorectal (Caco-2) cancer cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 17:268.
- Alia A, Czarnecki M, and C. Pindiguly-Cerleto. 2014. "The Human Papillomavirus (HPV) in Human Pathology: Description, Pathogenesis, Oncogenic Role, Epidemiology and Detection Techniques". *The Open Dermatology Journal*. 3(1):211-217.
- Allen M. 2009. Normal tissue effect models in biological dose optimization. *J Med Phys*. 34(2): 102-110.
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio S, Behjati S, Burke AK, et al. 2013. "Signatures of Mutational Processes in Human Cancer." *Nature*. 500:415-121.
- Anggrani R, Hadisugatra S, Sulisti I, and Satta D. 2014. "Combinational Effects of Ethylacetate Extract of *Zanthoxylum Achromatum* DC. With Oxidation on M70 Breast Cancer Cells." *International Journal of Pharmacy* 3(7): 2012-15.
- Arandyan G, Sadami R, and Iqbalnaryn R. 2009. "Pengaruh Pemberian Busi Naja *Spilotes* terhadap Kadar Interleukin-2 Serum Darah Tikus yang Diinfeksi *Beijerinia* Pyrene." *Jurnal Matematika, Ilmu, dan Teknologi* 10(2): 75-80.

- Arendjaya S, Bambang K, and Nismanto I. 2018. "Pengaruh Pemberian Ekstrak Sediaan Sediaan terhadap Interaksi-I Serum Darah Meneit yang Dirisolasi Dengan Fyrene" *Jurnal Matematika, Sains, dan Teknologi (JNST)*: 75-82.
- Arya H, Isatiah, and Febian. 2017. "Efek Pemberian Ekstrak Hasil Kayu Manis (Cinnamomum) terhadap kadar Ureum dan Kreatinin Total Pada (Kaitan Negeritas)" *Belawan* 2(1): 70-75.
- Aryah DM. 2018. *Uy Aktivitas Amoksidan Gootrak Hasil Buah Arak (Zanthoxylum acanthopodium DC.) terhadap Kadar Superoksid Dismutase (SOD) pada Tumor Kapanoma UDU*: <http://repository.uin-suka.ac.id/handle/123456789/66124>
- Alam F, Saifi QN and Wahid A. 2017. Cytotoxic activity of *g*-lactams and crude extracts from *Zanthoxylum armatum* DC. against human breast (MDA-MB-468) and colorectal (Caco-2) cancer cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 17:868
- Abies M. 2008. Normal tissue dose-effect models in drug-toxicology relationships. *J. Mol. Phys.* 18(2):102-120
- Arifa D, Saugih DE and Nihil K. 2023. Anticancer potential from ethanol extract of *Zanthoxylum acanthopodium* DC. used to against MCF-7 cell line. *KOP (Conf. Ser. South Eastern. Sci)* 203
- Aldur Y, and Marwanayah. 2018. "Pemeriksaan Analisis (Zanthoxylum Acanthopodium DC) sebagai Tanaman Penghasil Minyak Asam Lemak Asam Lemak (Zanthoxylum Acanthopodium DC) for Producing Plant Essential Oils" 1(1): 517-61
- Battha, RB, Dikara, V, Grudnyak, K, Ashfaq, Sachchid, Prem, S, et al. 2021. E-cadherin Signaling in the Tumor Microenvironment of Ovarian Cancer. In: *Bhatnagar A. (eds) Tumor Microenvironment. Advances in Experimental Medicine and Biology*.129(1):53-65
- Banjarsari M, and Nisa A. 2018. "Antikanker Properties of Flavonoid." *Medica Journal of Indonesia* 27(24):01-14.
- Barotomonga RG. 2014. *Memorologi (Anat. Laki Laki)*. Jakarta: Badan Penerbit: 18. 11115-130.
- Berkantah, dan Muzal Nivasi M. 2011. "Evaluation of Zanthoxylum Armatum DC for In-Vitro and In-Vivo Pharmacological Screening." *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 5(14):1718-1723.
- Bakhtara MB, Sari, I, and Tanjung M. 2017. "Pengaruh Pemberian Ekstrak Hasil Daun Arak (Zanthoxylum Acanthopodium DC) terhadap Gambaran Morfologi Duktus Meneit (Mus Musculus L.)" *Jurnal Ilmu Biologi dan Tropis*, 11(1):5-13.

- Blat J, Vennart G, Patel T, Sarwan S, Mattha D and Gajar M. 2013. Silver-Nanoparticle Mediated Organized Region: Core (AgNOR Count) & Very Useful Tool for Breast Lesions. *Med. J. Adv. Res.* 3(2):260-262.
- Blackadar, Carter B. 2018. "Historical Review of the Causes of Cancer." *World Journal of Dental Oncology*. 2(1):54-66.
- Caraka, Agung A. 2013. "Aktivitas hepatoprotektor Terulawa pada Ayam yang Disediakan Pemberian Parasetamol Hepatoprotektor Activity of Curcumin Dieters was Induced by Paracetamol." *Jurnal Penelitian Farmasi Biosain* 13(2): 137-143.
- Choi, C, Alavi, M E, Laval, P M, Gauran, G. 2020. Role of VEGFs/VEGFR-1 Signaling and Its Inhibition in Modulating Tumor Invasion: Experimental Evidence in Different Metastatic Cancer Models. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(4), 1388.
- Clarke, M A, Fetherman, B, Chuang, L C, Westergaard, B, Gage, J C, Kralic, W et al., 2018. Epidemiologic Evidence That Excess Body Weight Increases Risk of Cervical Cancer by Decreased Detection of Papanicolaou. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 36(12): 1384-1391.
- Comas-Ferraz, P. 2013. Immune responses against virus and tumor in cervical carcinogenesis: treatment strategies for breaking the HPV-induced immune escape. *Genital Oncol*. 13(12):480-8.
- Coppen, K N, Baum, D G, Riley, E M. 2008. b-10: The Master Regulator of Immunity to Infection. *The Journal of Immunology*. 181(9): 5771-5777.
- Castellanos MR, Sarwan A, Gundry A, Prog EE, Marmar M, Rajyepet S, et al. 2015. "Diagnostic imaging of Cervical Intraepithelial Neoplasia Based on Hematoxylin and Eosin Fluorescence." *Diagnostic Pathology*. 10(1):119-127.
- Chen B, Dai D, Tang H, Ai Y, Chen K, Zhang X, et al. 2016. "Pre-treatment Hematoct is Superior to Hemoglobin like Prognostic Factor for Triple Negative Breast Cancer." *PLoS ONE*, 11(11):1-11.
- Chen J. 2015. "Signaling Pathways in HPV-Associated Cancers and Therapeutic Implications." 24-33.
- Chen, Qing, Han-shu C, and Peng-cheng Z. 2014. "LGR5 Promotes the Proliferation and Tumor Infiltration of Cervical Cancer Cells through the Wnt/PCatenin Signaling Pathway." *Oncotarget Journal* 5(23): 3063-3075.
- Chou S, Chan H, Ng H, Liu M and Wu T. 2011. "Isolation of Substances with Antiproliferative and Apoptosis-inducing Activities against Leukemia Cells from the Leaves of *Zanthoxylum Armatum* Sieb. & Zucc." *Phytochemistry* 72(5): 744-48.
- Cohen, Png A, Arora J, Anu G, and Lyette H. 2019. "Cervical Cancer." *The Lancet*. 393(10167):169-182.

- Carson E. 2008. Buku Saku Patofisiologi. 2nd ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC: 138-140.
- Chen H., Geiger LW, and Wilson S.F. 2011. "Platelet and Innate Immune System: Mechanisms of Bacterial-induced Platelet Activation." *J. Thromb Haemostasis* 9(6): 1097-1107.
- Cui HX, Cheng YR, Zhang WM, Xu JI and Yuan S. 2018. Antitumor and antitumorogenesis effects and mechanism of a natural fraction from *Zanthoxylum armatum* in H22 mice. *J. In The Field of Pharmacognosy and Natural Products*. 13(11):443-448.
- Dahab M, Fu B, Carlson E, Xu YK and Zhang P. 2019. *Zanthoxylum armatum* var. *pubescens* Essential Oil Protective Potentials Against Diabetic Mice Nephropathy and its Relevant Oxidative Stress. *Journal of Essential Oil Bearing Plant*. 22(5):543-549.
- Darra M, Achari RA, Nugroho RA, Mardawati A, Fauzi IA, Hermawan A, et al. 2020. "Nekrosis Stomakh Terkena Ekstrak Herba Gajuban (Physalis Angulata L.) Pada Sel Kanker Leher Rahim Hela P33 Melalui Mekanisme Ekspresi Protein P53." *Biomateri Jurnal Ilmu-Ilmu Apoteker Fisk*. 13(2):341-348.
- Darwish WW, Akbar G, Ali Y, Dergwah KOL Adji E, Ndzakwah L, et al. 2018. "Assessment of proliferative index in different grades of breast cancer using AgNOR (Aggregable Nuclear Organizer Region) expression." *J. Basic and Appl Sci*. 7(4):587-592.
- Dasari, Subramanyam, Rajendra W, and Lakshmi V. 2015. "Cervical Cancer: Biomarkers for Diagnosis and Treatment." *Global Journal of Health Science*. 4(1):7-11.
- Dash S, Saha A R., Srivastava A, Chowdhury R., Mukherjee S. 2020. Exploring the extensive crosstalk between the antagonistic cytokines TGF- β and TNF- α in regulating cancer pathogenesis. *Cytokine*. 138:155348.
- Deskes R. 1995. Parameter Standar Limas Ekstrak Tumbuhan. Farmalogi Indonesia. Jakarta: 55-73.
- Devasthanda A, and Gupta R. 2022. "Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer : A Review." *Research and Reviews Journal of Medical & Health Sciences*. 12(1):623-785-788.
- Dhawan MA. 2014. "Molecular Pathways: CDK4 Inhibition for Cancer Therapy." *Clinical Cancer Research*. 20(18):3379-81.
- Dipen PCM. 2008. Parameter Standar Limas Ekstrak Tumbuhan Obat. 1. ed. Deskes R. Jakarta: 55-480.
- Dubach Y, Botta A, Tsvetkov M, Abe A, and Choi A. 2024. "Overexpression of CDK4/Cyclin D2: A Novel Mediator of Apoptosis and an Indicator of Prognosis in Human Prostate Lung Carcinoma." *International Journal of Cancer*. 20(12):1370-83.

- Erzila D, Katsamanto D, Haruwita IP, dan Firdiyah H. 2013. *Bahan-Ancaman Kanker Serviks*. *Repositori: Medisana*. 120-120.
- Ermawan, APy M, Rahy AN, and Dindjaly S. 2018. "Evaluation of Acute and Subacute Toxicity Induced by Methanol Extract of *Amoranthus Viridis* (Amaranthaceae) leaves in Water Rat (*Rattus Norvegicus*)." *The Pharma Innovation Journal*, 7(7): 325-30.
- Ezrafi F, Curci M, Marcolillo MC and Lorenzini S. 2018. Searching for Novel Cancer Chemopreventive Plants and their Products: The Genus *Zanthoxylum*. *Current Drug Target: J2013* 2009-2022.
- Fariant, Paulina R, and April S. 2019. "Patogenesis Human Papillomavirus (HPV) Pada Kanker Serviks." *Jurnal Dokter Mahasiswa Indonesia*, 8(1): 23-32.
- Fauzi, Haidarun MAZ, Firdatya, Steven P and Masalia. 2013. "Anticancer Activity of Ethanol Extract From Andaman Fruit (*Zanthoxylum Amorphnifolium* DC.) on Cervical Cancer Cells" Thesis. Fakultas Farmasi, North Sumatra of University.
- Flecker, Andrew H, Kenneth AL, Rose L, and Rull Z. 2017. "Hemotoxicity and Tissue Staining of Tissue and Cell Sections." *Cold Spring Harbor Protocob*, 3(1): 1380-88.
- Fina, Lukmanika, and Mulyati S. 2018. "Pemeriksaan Hematologi Tikus (*Rattus Norvegicus* Bertelentaut, 1765) Sifat Watak Lembaran Dan Selula Urut A, B, Dan S Minggu." *Biogenesi* 2(2): 94-100.
- Fujimoto J. 2018. Novel Strategy of anti-angiogenic therapy for uterine cervical carcinoma. *Anticancer Res*, 39: 2665-2668.
- Fujisawa CT and Mizushima N. 2011. "AgNOR in cancer of the stomach." *Arg Gastro*, 38(2):89-93.
- Garcada, C., Diavella, C. A., Marzocato, A. 2013. The Interleukin-1 Family: Back to the Future. *Immunity*, 39(6): 1003-1018.
- George, S., Abrahamas, H. 2020. *Nutric Potential of Antioxidants in Cancer Progression and Prevention: Antioxidants*, 9(11): 1334.
- Garcia-Vielma C, Dávila-Holgado M, Hernandez-Garcia F, Cerda-Flóres RM and Camero Gutierrez G. 2023. "Digital Image Analysis of AgNORs in Cervical Smears of Women with Proliferant and Neoplasant Lesions of the Uterine Cervix Digital Image Analysis of AgNORs in Cervical Smears of Women with Proliferant and Malignant Lesions of the Uterine Cervix." *Biotech Histochem*, 91(12):102-7.
- Geel S, DeCristiano M, Watt AC, Jones RB, Scemmag L, Li BB, et al. 2017. "CD64/E Inhibition Blocks Anti-Tumor Immunity." *Nature*, 548:471-475.
- Ghani, M, Ahr, JI, Kim, TW and Ha, YI. 2012. *Zanthoxylum piperitum* DC ethanol extract suppresses fat accumulation in adipocytes and high fat diet-induced obese mice by targeting adipogenesis. *J Nutr Sci Vitamin*, 10(2): 303-401.

- Gilani, I. 2008. Anticancer and antioxidant methods: an updated overview. *World Journal* 34, 692-713.
- Guray V, Dedeber N, Durugler V, Parl A, and Gulhan V. 2007. "In vivo Radical Scavenging of Polygalia Dimeron Linn." *Pharmacologyonline* 2(3): 240-53.
- Halimatuzwahid S. 2014. "Faktor-Faktor Risiko Kejadian Kanker Serviks Di RSUD Protoni NTB." *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 5(1):283-295.
- Handayani, and Sukarniati. 2012. "Membuktikan Kanker Serviks Dengan Cara Pembedaan Dengan 3 Tes Pap-Ajar. Jakarta Selatan: PT Ayo Alinda Pustaka: 122-128.
- Harifap U, Haidhuan FAZ, Sitara F, Arfan H and Satri D. 2018. "Antiproliferative Activity of an Ethylacetate Fraction of *Zanthoxylum Acanthopodium* DC. Fruits in BT1 Breast Cancer Cells." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 19(2): 543-48.
- Harjono T. 2011. *Buku Ajar Mikrobiologi*. Yogyakarta: Universitas Negeri Yogyakarta: 200-205.
- Haidhuan FAZ, Harifap U, Sitara F, and Satri D. 2016. "Ethylacetate Extract of *Zanthoxylum Acanthopodium* DC. Fruit against Doxorubicin-Resistant T47D Cells." *Der Pharmazie Chemie* 63(3): 171-74.
- Hassan M, Watan H, AbuKamashy A, Ohta Y and Sakurai N. 2014. "Apoptosis and Molecular Targeting Therapy in Cancer." *BioMed Research International*, 2014:1-23.
- Hongmei Z. 2012. "Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Signal Pathway Review." In *Apoptosis and Medicine*, International Association of CMA Publisher, London United Kingdom: 1-30.
- Hutaniyari M, Fauza F, Rahmadi M, Saragih TH, Fagan V, Saravati L, et al. 2011. "The Multiple Functions of Ethylphosphonic α and Their Regulation in Life and Death Decisions of JH4 Murine B-cell. From Proliferation to Apoptosis." *Mechanisms*, 11(3): 386-91.
- Isaacs WB. 2011. "Molecular Pathogenesis of Cervical Cancer." *Cancer Biology and Therapy*, 11(10):205-206.
- Ister E, Calka A, Haliloglu B, Unluoguzel E, Mith A, Gunduz T, et al. 2010. "Women's Knowledge of Pap Smear Test and Human Papillomavirus: Acceptance of HPV Vaccination to Themselves and Their Daughters in an Islamic Society." *International Journal of Gynecological Cancer* 20(6): 1058-62.
- Iwan R. 2008. "Epidemiologi Kanker Serviks." *Indonesian Journal of Cancer* 3(1): 103-8.
- Jordan A, Shetty N, Miller SA, and Diaz A. 2018. Induction of apoptosis by pinostrobin in human breast cancer cells: Possible mechanism of action. *Phytochem*, 13(2): 1-23.
- Kadiri CC and Aiyemg SA. 2013. Serum levels of soluble Fas ligand, granzyme B and sphingosine 1 during adjuvant chemotherapy of breast cancer. *Clin Chim Acta*, 438:98-103.

- Kato N, and Johnson TM. 2017. Do CDK4/6 inhibitors have potential as targeted therapies for squamous cell cancers?. *Expert opinion on Investigational Drugs*, 26(2):1-11.
- Kato M, and Takaya G. 2018. "Common Threads in Persistent Viral Infections." *Journal of Virology*, 2018:4115-4123.
- Karnathasan K, Senthikumar A, and Venkatesh V. 2015. "Crystal Structure and Antifungal Evaluation of Epithelial Cell Isolated from *Vigna Radiata* Mut. 'La Schauer'" *Arabian Journal of Chemistry*, 12(1):2229-2232.
- Kan SL, Lee WL, Chung H, Chew JM, Chung CL, Hung WY and Chen MH. 2017. Suppression of reactive oxygen species-mediated ERK and JNK activation sensitizes 4-hydroxynonylamine-induced mitochondrial apoptosis in human non-small cell lung cancer. *Environ Toxicol*. 32:1426-1438.
- Katun G. 2012. "Sajian Pepper and Others (Zanthoxylum, Pimpinella, Sium, Bungeum, Rheo, Acanthopodium)." <http://garnol-lab.com/spice-pages.com/>
- Khalifa, Wafiq E, Iqbal Q, and Bengil K. 2018. "Apoptosis Signaling Pathway in Cervical Cancer Cells Treated with Gamma Radiation 1." *Pharmalog MDPI*, 3: 1511.
- Wahmadi, Gani H, and Saemul M. 2019 "Pengaruh Tipe Histopatologi Dengan Respon Immunisasi Newborn/ward Pada Katakul Servis Stadium 182 Darl 182." *Analisa Obstetri and Gynecology Journal*, 3(2):585-590.
- Kim I, Kang C, Kim N, Seo YB, Nam S, and Kim G. 2018. "Induction of Apoptotic Cell Death on Human Cervix Cancer HeLa Cells by Extract from *Zanthoxylum*" *Biochemistry and Bioprocess Engineering*, 33:201-207.
- Huan, Alexandra, and Walter Buehmann. 2008. "Wnt Signaling and Its Impact on Development and Cancer." *Nature Reviews Cancer*.
- Kusdan, Tiwi S, Agrestini W, and Witkowski. 2017. "The Strange Case of CDK4/6 Inhibitors, Metastasis, Resistance, and Combination Strategies." *Trends in Cancer*, 3(1):29-33.
- Kristanty HE and Janti S. 2014. "Cytotoxic and Antitumor Activity of Petroleum Extract of Andaman Fruits (*Zanthoxylum Acanthopodium* DC.)" *International Journal of PharmTech Research* 8(3): 1054-58.
- Kristanty HE and Janti S. 2013. "The Indonesian *Zanthoxylum Acanthopodium* DC.: Chemical and Biological Values." *International Journal of PharmTech Research* 8(6):314-323.
- Krysani-Kringsda, and Sireen BW. 2014. "Subacute Toxicity Testing of Glucosaminan (A. Muffler) (Bum) Toward SGOT and Solfaem of Wistar Rats by in Veto." *Jurnal Pengap dan Agriindustri* 2(1): 1-7.
- Kusnandarjati S. 2018. *Artikulation Alami*. Surabaya: Trilogi Agrariana. 90-110.

- Karnia I, Siregar, HB and Sartono S. 2014. "Korelasi between Expression of MYB Index of P53 and AgNOR Value with Chemoradiotherapy Clinical Response of Cervical Cancer" *Astra Indonesia*, 1(1): 125-40.
- Karnia I, Soemirani E, Nalun CO, Samli and Natas I. 2012. "Studi Nilai AgNOR Dan MIB-1 Pada Kanker Payudara Yang Di Rangsang Dengan Operasi Study of AgNOR Value and MIB-1 Index in Breast Cancer Treated With Surgery" *Jurnal Jendral Sudarso* Indonesia, 11(1): 49-55.
- Karnia I, Soemirani E, Yulan III, Samli and Natas I, Burjana, et al. 2013. "Korelasi Antara MIB-1, AgNOR Dan Apoptosis Caspase-3 Dengan Respon Kimoterapi Pada Kanker Serviks" *Jurnal Jendral Sudarso Indonesia* 12(2): 51-64.
- Karnia I, Siregar B, dan Lusyanti K. 2006. "Pergunaan AgNOR Sebagai Biomarker Sensitivitas Radiasi Pada Kanker Serviks." in *Seminar Nasional XI, PTSM, Jakarta* PTSM, 1-9.
- Landy R, Eastman A, Dunning N, Liu AWK, Halingworth A, Hamilton W, et al. 2013. "Cervical Cytology and the Diagnosis of Cervical Cancer in Older Women." *Journal of Medical Screening* 23(4): 307-12.
- Landy R, Eastman A, Dunning N, Liu AWK, Halingworth A, Hamilton W, et al. 2016. "Evaluating Cytology for the Detection of Invasive Cervical Cancer." *Cytotechnology* 27(3):201-9.
- Lisanti, 2017. *Penalaran Kognitif Peningkatan AgNOR*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM: 180-90.
- Liul-Esteban LC and Rojas L. 2020. "Cell Cycle Regulators in Cancer Cell Metabolism." *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*, 1866(5): 165721.
- Li M, He Y, Peng C, Ma K and Yu G. 2018. "Eriolin Inhibits Human Cervical Cancer Cell Through Regulation of Tumor Suppressor P53 via the Extracellular Signal - Regulated Kinase Signaling Pathway." *Oncol Rep*,16(6): 5006-12.
- Linggi R, Kariyasa C, and Dury M. 2015. "Pengaruh Pemberian Ekstrak Lengkuas (Alpinia Galanga) Terhadap Gambaran Histologi Penderita Tumor (Mas Mardiana) Yang Dididaki Senyawa Pyrene." *Jurnal e-Biomed* 3(1): 49D-55.
- Lin QZ, Ye CS, Yang ZS, Lu CC, Cheng H, Liu JF, Guo DL, Cheng JL. 2018. Chrysin, a natural and biologically active flavonoid, influences a murine leukemia model in vivo through enhancing apoptosis of B and B-cell6, and promoting macrophage phagocytosis and NK cell cytotoxicity. *In Vivo*; 26(4): 605-611.
- Liu, Fan, Pridmore, and Jeffrey. 2011. *Handbook Of Practical Immunohistochemistry*, ed Jeffrey Pridmore, Dordrecht, USA: Springer 3: 28.
- Liu H, Yu B, Zhang L, Gu S, Li Y, Wang Y, et al. 2017. "Improvement of Pharmacokinetic Profile of TNF α via Green Tag Enhances Its Antitumor Activity in Vivo." *Scientific World*, 7(7):2512.

- Lin, S., Ren, J., and Dijk, F. 2021. Targeting TGF β signal transduction for cancer therapy. *Trends Mol Med* 27: 2103–2122.
- Loper, I., and Tai SWL. 2015. "Mitochondrial Apoptosis: Killing Cancer Using the Bcl-2 Inhibitor." *British Journal of Cancer*, 112:957-962.
- Lung, Andri KS, and Dika PS. 2014. "Up Akt/IKK Aktivitas Vitamin A, E Dengan Metabolit DPPH." *Farma* 14: 1–10.
- Maharaja S, Varghese A, Li Q, Lee L, Liu J, Vardas A, et al. 2019. "Pharmacological of Carboxymethyl Chitosan 28RegulatesElectron Transport Chain Activity in Cancer: Implications for Amy Kinase." *Journal of Biological Chemistry* 292(2):64-67.
- Mahubis R, Ghumbani M, Nuyak R, and yasar SS. 2018. "Evaluation of Apoptotic Nuclear Organites regions in Benign, Premalignant, and Malignant Lesions of Cervix Uteri." *Int. J. Sci Study*, 5(11): 121-125.
- Manung A.D., Ryo, S., Hatabaeer, S., Asatari, SHan-Lang, K.K. 2021. Efficacy of Basic herbal Analgesics (*Zanthoxylum acanthopodium*) to the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) expression in Rat wound in diabetic rats. *IDP IEE Explore* 1-5
- McClellan, J.M., Callaway, G.A., Robinson, A.J., Sulfari, C.N., Grogan-Homander, E., Hahn J.C.E. 2011.Arnica Model and Alternatives in Vaginal Research: a Comparative Review. *Neuro. Sci.* 28, 1720–1773.
- Ming, L., Cheng, K., Chen, Y., Yang, R., Chen, D. 2020. Enhancement of tumor ablation of PDT in photodynamic therapy. *Cancer Medicine*, 12(1):257-268.
- Muyyith C, Hadisulputra S, and Risa S. 2023. "Combinational Effects of Ethylacetate Extract of *Zanthoxylum acanthopodium* DC. With Docetaxel on MCF7 Breast Cancer Cells." *International Journal of PharmTech Research*, 7(4):378-430.
- Mysore SL, and Ferraro WJ. 2014. "Update On Prevention and Screening of Cervical Cancer." *World Journal of Clinical Oncology*, 5(6):744-752.
- Nepanto E, Suprianto, and Rafiq F. 2007. "Etna Kemoterapi Dietil Etilatol Glikosa Procambens (Jawa) Pada Karsinoma Serviks Pauscara TMs." *Alqadiri Farmasi Indonesia* 18(1): 554-61.
- Norris JM, Parides AC, Urban EV, Dawlatie LR, Gonzalez AM and Lisano M. 2014. "The Role of Signaling Pathways in Cervical Cancer and Molecular Therapeutic Targets." *Archives of Medical Research* 45: 525–39.
- Muhammadzaki M, Muchlisin M, and Holimah E. 2024. "Chemical Composition and Anticancer Activity of Andalman Fruit (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) Against C2C or M1a." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science* 5(2): 547-50.

- Muhammad T, Satta S, Dahiya R, Bag MM, Rather IA, Dong J, et al. 2022. "Identification of High-Affinity Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2 towards Anticancer Therapy" *Molecules*, 24(2):4383.
- Mohanty D, and Pathy AK. 2022. "Diagnostic and Prognostic Importance of AgNOR Fluorescence in Cervical Carcinoma" *Indian Journal of Developmental Oncology* 24:02-12.
- Mozley CA, and Lavers LA. 2010. "Human Papillomavirus Oncogenesis Pathways to Transformation." *Nature Reviews Cancer*, 10:330-350.
- Mulawati M, and Prishin IA. 2018. "Y13-Mediated Molecular Correlation Autophagy in Tumor Cells" *Biomolecules*, 8(2):24.
- Musket D, Feldman T, and Wolfe D. 2018. "Tissue Processing and Haematoxylin and Eosin Staining" *Cytan* (, 12(2):31-43.
- Mwata AD, Orah CO, Wem RM, Lyntropoulos G, Mubinyi H, and Ryland M. 2018. "Awareness of Cervical Cancer Risk Factors and Symptoms: Cross-sectional Community Survey in Post-Conflict Northern Uganda" *Health Expectations*, 21(4): 554-57.
- Nagata S, and Tanaka M. 2011. "Programmed Cell Death and the Immune System" *Nature Reviews Immunology*, 11(5): 313-342.
- Nakige C, Schwartz M, and Outh A. 2017. "Gynecologic Oncology Reports Cervical Cancer Screening and Treatment in Uganda" *Gynecologic Oncology Reports* 20: 21-42.
- Narayanan K and Rajwan S. 2018. Antiproliferative activity of Zanthoxylum tetrasperum W.A. stem bark extract against breast carcinoma in mice. *Journal of Pharmacy Research* 4(2): 998-1007.
- Natawidia, Afrida, and Oktavia: 2022. "Botanical Agents, Phytochemicals and Health Benefits of *Zanthoxylum* [*Zanthoxylum Acrothopodum*]." *Indonesian Journal of Life Sciences*, 21(1): 9-15.
- Nascimento, C., Gomes, R., Pereira, J., Correia, J., Ferreira, F. 2021. Diagnostic Value of VEGF-A, VEGFR-1 and VEGFR-2 in Triple Negative Carcinoma. *Cancers*, 13(1):117.
- Nyaka E, Charabati R, Fufai S, Bui M, Machua K and Ghazi B. 2020. Synthesis of biogenic silver nanoparticles using *Zanthoxylum rheticum* (Roxb.) DC seed coat extract as reducing agent and in-vitro assessment of anticancer effect on A549 lung cancer cell line. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(1): 302-314.
- Negi S, Singh VK, Shandari AK, Singh P and Saini HD. 2021. "Chemical Constituents and Biological Activities of the Genus *Zanthoxylum*: A Review" *African Journal of Pure and Applied Chemistry* 5(12): 412-46.

- Nurhayati R, Sunaryana R, Dewi AA, Nizar R, Tama W and Suliana IN. 2014. "Evaluation of Blood Urea Nitrogen and Serum Creatinine in Squamous Cell Carcinoma Cancer Patients Stadium IB-III Who Receiving Facitaxel-Carboplatin Chemotherapy" *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 3(2):55-60.
- Nurhayati R, Indrawati A, Nizar R, Tama W and Suliana IN. 2015. "The Difference of Kidney, Heart and Blood Function on Cervical Cancer Patients with Chemotherapy: Irinotecan, Oxaliplatin, Mitomycin and Carboplatin (Case Study in Sanglah General Hospital, Denpasar in 2013)" *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 3(4):269-277.
- Okada H, Kuroi T, Kuchimizu H, Watanabe T, Ohtani K, Shimizu Y et al. 2017. Zanthoxylum Radix extract from Japanese pepper *Zanthoxylum armatum* induces cell death in cancer cells. *Oncotarget*. 7:70437-70445.
- Rasmi M, Tjau HA, and Orlino E. 2011. Toxicological Evaluation of Methanolic Extract of Zanthoxylum zanthoxyloide (Spice Herb). *Journal of Herbal Practice and Technology*. 1:13-21.
- Oh, M., 2018. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of B-12 agonist-Preclinical and clinical experience. *Seminars in Immunology*. 44:101324.
- Okagu, U., Nkoko, C., Muan, E.C., Udungwa, D.C., 2021. Zanthoxylum Species: A Review of Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology in Relation to Cancer, Infectious Diseases and Skin Cell Ailments. *Front. Pharmacol.* <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.719047>
- O'Leary B, Finn R, and Turner NC, 2018. "Treating Cancer with Selective CDK4/6 inhibitors." *Nature Reviews Clinical Oncology*. 13:417-439.
- Oh-Si, Cho H, Kim S, Noh KH, Song EH, Lee HL et al. 2018. "Targeting Cyclin D-CDK4/6 Sensitizes Immune-Refractory Cancer by Blocking the SCF^{β-TrCP}-NEMO Axis." *Cancer Research*.
- Onam I, Rileng V, Melastomaceae R, Kumar BR & Lakshmi S. 2017. A Study on Hepatoprotective Activity of Ethanol Extract of Zanthoxylum armatum DC (Malabar) Leaves in Experimental Animal. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 8(7): 3025-3029.
- Okamoto, M., Ishikawa H, 2010. "Human Papillomavirus and Cervical Cancer." *Journal of Dietetics and Gerontology*. 76(1):2638-2653.
- Ou YL, Green DR, Han Z, and Mui YK. 2008. "Cytochrome c: Functions beyond apoptosis." *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 9(7):525-42.
- Patil SS, Saha AN, Bhat SM, Kund SR and Khat B. 2005. The Essential Oil from Zanthoxylum radicans Pericarp Induce Apoptosis of HepG2 Human Hepatoma Cells through Increased Reactive Oxygen Species. *Biological and Pharmaceutical*. 28

- Fal SHG, and Iha M, 2018. "Apoptosis Caused by Natural Compounds in Cervical Cancer Cell Line." *Cancer Therapy and Oncology International Journal*. 14(1): 01-08.
- Frutkin E, Kallonen P, Neapomast EM, Ståhl B, and Vuorinen AJ, 2013. "The Prognostic Significance and Value of Cyclin D1, CD44 and P18 in Human Breast Cancer." *Breast Cancer Research*, 15(1):2133.
- Hoffer CM, and Singh AK, 2018. "Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy." *International Journal of Molecular Sciences*. 19(2):448.
- Katzenberg D, and Gorman M. 2011. *Antioxidant in Food Practice*. Edinburg, England: Woodhead Publishing Ltd and CRC Press LLC: 350-363.
- Prayitno AD, Darmawan R, Yuliani I, and Mujiyaga A, 2015. "The Expression of P53, E6, and c-Myc Protein in Cervical Cancer by Immunohistochemistry Test." *Biomedica Journal* 5(1): 157-59.
- Frisa SA, and Wilson LM, 2006. *Patofisiologi: Koneksi antara Proses-Process Penyakit*, 6th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kesehatan LLC: 240-250.
- Purba ST, and Siregar DR, 2017. "Evaluasi Wabah-jaltrak Tambahan Asidaman (Zanthoxylum armatum) Sebagai Fitofarmaka Immunostimulan Pada Tikus (Rattus norvegicus L.)" *Prosiding Seminar Nasional M Biologi dan Pembelajarannya* (Desember): 221-27.
- Rahmadwati, 2014. "Tetapan Diagnosis Kanker serviks Berdasarkan Karakteristik Morfologi." *ASIA* 7(2): 193-96.
- Raj KCS and Taleem, 2012. "Value of Nuclear Organizer Regions (nor) in cervical pathology." *Path of Nepal*, 2:180-185.
- Ranawat L, Bhatt S, and Patel J. 2010. "Hepatoprotective Activity of Ethanolic Extracts of Bark of Zanthoxylum armatum DC in CCl4 Induced Hepatic Damage in Rats." *Journal of Ethnopharmacology* 127(3):777-786.
- Rabe, C., Frankefort, G. 2020. *Ironium-2³ and Cancer*. *Cancers*, 12(7), 1793 - doi:10.3390/cancers12071793.
- Rady DM, and Bates DM, 2016. "Activation of Apoptosis Signaling Pathways by Reactive Oxygen Species." *Biomedica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 186(11):2078-2087.
- Rivankar D, Vohra SK, and Carreira F, 2019. "Targeting CDK5 Pathways and Inhibitor in Breast Cancer." *Breast*, 43:8-17.
- Ripstein ER, Paul WR, Nade PQ, Sears CT, Flindt PK, Iorio MC, et al. 2006. "Reversal of Diet-Induced Insulin Resistance with a Single Bout of Exercise in the Rat: The Role of PTP1B and IRS-1 Serine Phosphorylation." *Journal of Physiology* 578(1):997-1007.

- Nusalah, Haidhari FAZ, Haris G, Mawit F and Latria D. 2018. "Anticancer Activity of Alkaloid Fractions of Zanthoxylum Acanthopodium DC. Fruits with L,3-Diaryloxy-2-Pyrrolidone Acids." *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(12).
- Nusalah, Haidhari FAZ, Haris G, Mawit F and Latria D. 2018. "Tyrosinase Activity of Ethanol Extract of Amlakian Fruits (Zanthoxylum Acanthopodium DC.) towards 4T1 Breast Cancer Cells." *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 02(1): 31-35.
- Razi M. 2018. *Alat Medis Mergutani Kaster Serahi*. Yogyakarta: Aduka 110-120.
- Ruan Y, Kang S, Mawardi A, and Gerlcke A. 2020. "Cellular Stress and Vascular Dysfunction in the Fetus: Therapeutic Strategies." *Acta Anaesth* 5(3): 1-30.
- Sater E. 2007. "Tela Perilaku Ekstak Andalusian (Zanthoxylum Acanthopodium) Pada Tahap Pematangan/terhadap Terlihat dan Perkembangan Embrio Mendid (Mus Musculus)." *Jurnal Biologi Sumedra* 2(2): 28-32.
- Sekhar P. 2011. "Cervical Cancer Screening and Diagnosis Using Acoustic Microscopy." *International Journal of Innovative Research in Computer and Communication Engineering* 1(1): 2012-18.
- Singhwa T, Takagi H, and Makino S. 2018. "Immune Response against Human Papillomavirus (HPV) Infection and Evasion of Host Defense in Cervical Cancer." *Journal of Infection and Chemotherapy*, 18(3): 407-411.
- Sire M. 2018. "Biologi Molekuler Human Papilloma Virus." *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 12(1):2-6.
- Suzuki K, and Hirota R. 2015. *Antropologi Aliran Dan Geografi*, ed. Tut Anggraini. Peking: Anales University Press 66-80.
- Sybil R, Harrison F, and Sedwif HC. 2017. "Anticancer in Health and Disease," in *Book: Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease 4* ed. Academic Press, United States: 521-546.
- Sirena C. 2012. "Immune Response on Rabbit Does of Different Genetic Types Subjective to Reproductive, Environment and Immunologic Challenges." *Universitat Politècnica De València*, Doctoral Thesis, Universitat Politècnica De València.
- Sharma RA. 2000. "Chancer Chemoprevention: A Clinical Reality." *Journal The Royal Society of Medicine* 93: 518-20.
- Werr GJ, Smith G, and Shapiro GJ. 2016. "Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy." *Cancer Discovery*, 6(4): 353-367.
- Shukla S, Rajput A, Acharya S, Acharya R, Ghose S, Saha R, and Jagha S. 2011. "A Study on Helicobacter Organism Region as a Tumour Proliferative Marker in Cervical Cancer." *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(2):278-283.

- Shahang C, Shalini L and Haidison PKZ. 2011. "Cardioprotective Effect of Ethanol Extract of *Zanthoxylum Acanthopodium* DC. Against Oxidative-Induced Cardiotoxicity in Rats." *International Journal of PharmTech Research*, 3(4):249-253.
- Sikdar S, Ichapey K, Paul A, Saha SK, Ghosh S, and Bhatia BH. 2011. "Post-Cancer Treatment with Curcumin-20C Shows Amelioration of BPH(a) Lymph-induced Lung Cancer in Rats through the Molecular Pathway of Caspase-3-Mediated Apoptosis Induction Anti-Lung Cancer Potential of Curcumin-20C in Rats." *Journal of Pharmacopuncture* 18(3): 11-22.
- Smarjastika UM. 2017a. "The Using of AgNOR as Sensitivity Marker in Cervical Cancer." *Acta Oncologica*, 46(2):311-314.
- Smarjastika UM. 2017b. *Up Diagnosis Precocious Hemiparotid Echin Jarak Mendagnosis Fibrosis Gigiul Dengan Penceraman Medikal: Inchrome Pasien Batu Gigiul Obstruksi Denasat Thesis*. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
- Smanudang RH. 2009. "Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Kualitas Eritrosit Merah Sebelum Dan Setelah Latihan Fisik Maksimal Pada Menak Galar DO Wistar" Thesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Smanudang RH. 2018. "Impact of Health Education Intervention on Knowledge of Cervical Cancer Prevention Among Women in Bahasan's Village, North Sumatra Indonesia." *Arthing Nursing Journ* 3(4)(1): 141-45.
- Smanudang RH, and Ihsana IS. 2021. "Effect of health education on Women's Knowledge Level about Pap smear's Early Detection of Cervical Cancer Prevention." *Asian Journal of Oncology* 6(1):69-71.
- Smanudang RH, Fery S, Hatabanun S and Roudah. 2021. Effect of Andaman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) Methanol Extract on Rat's Kidney and Liver Histology Induced by Benzopyrene. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 24: 274-281.
- Sommadh A, Becker E, Rahn J, Gaudl CA, Meyers G, Moustaf T, et al. 2017. "NCTV Virus Susceptible Popula: *Flugividae*." *Journal of General Virology*, 98(11):2-3.
- Sing R, Chao S, and Hatai NR. 2004. Sexual Function Test on The Basis of Serum Creatinine and Urea in Type 2 Diabetes and Nephroticosis. *Bull Medical Assoc*, 3(1): 11-14.
- Singh TD, Wadhvani, Sharma AI, Kulkarni A, Singh LS, and Sing TR. 2015. "Anticancer Properties and Enhancement of Therapeutic Potential of Docetaxel by Leaf Extract of *Zanthoxylum Armatum* DC." *Biological Research*, 48(1):46.
- Utumoring M, Iqin S, and Hatabanun S. 2015. "Study of Combination of Nanohybrid Andaman (*Zanthoxylum Acanthopodium*) and Extra Virgin Olive Oil (Evo) Effect in the Expression of Malondialdehyde (MDA), Heat Shock Protein-70

PhyT01 and Placental Histology of Preclampsic Rats." *Pharmaceutical Science*, 20(3):2387-2395.

Waharung PC, Fyati S, Hutahaean S and Rusidah, 2023. "Effect of Nanoherbal Andaliman (*Zanthoxylum acrothopodum*) and Extra Virgin Olive Oil Gattamanon on Preclampsic Rats Liver Histology" *Qinet Access Mumbawati Journal of Alfabid Science* 7(14): 2225-31.

Waharung, PC., Fyati, S., 2018. Review: perinatal cell apoptosis by herbal medicine. *Asian J Pharm Clin Res*, 11(01) 24-31.

Waharung, PC., Fyati, S., Hutahaean, S., 2019b. Effect of Combination of Nano Herbal Andaliman (*Zanthoxylum acrothopodum* DC.) and Extra Virgin Olive Oil (EVOO) to Kidney Histology of Preclampsic Rats. *ICP Conference: Earth Environ Sci*, 305 012881.

Waharung, PC., Fyati, S., Hutahaean, S., Rusidah, R., Manurung, R.I., 2020. Acute toxicity test and histological description of organs after giving Nano Herbal Andaliman (*Zanthoxylum acrothopodum*). *Respect: J Chem* 11(2):760-768.

Waharung, PC., Fyati, S., Hutahaean, S., Rusidah, R., 2021a. Histological changes in placental cell apoptosis via caspase and cytochrome c by the nano-herbal *Zanthoxylum acrothopodum*. *Saudi J Biol Sci*, 28(5):1060-1068.

Waharung, PC., Fyati, S., Hutahaean, S., Rusidah, R., 2021b. Effect of Nano Herbal Andaliman (*Zanthoxylum acrothopodum*) Fruits in NIF2H1 and Hsa3 Expressions to Human Placental Trophoblasts. *Pakistan J Biol Sci*, 24: 165-171.

Waharung and Agustin, 2023. *Revisi 7 Rumah Yang Paling Menarik*. Yogyakarta: Iyca Media Utama: 83-98.

Waharung PW, Missi ZL, Singh J, Khan M and Basu S, 2019. "AgNOR Fluorometric Count as a Tumor Marker in Cervical Carcinogenesis and Feasibility of its Introduction in Cervical Cancer Screening Programs to Discriminate High-Risk Cases of Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix." *Acta Cyt*, 59:171-176.

Waharung P. and Missi ZL, 2021. "Diagnostic Importance of AgNOR Fluorimetry in Cervical Carcinogenesis." *Estrooncological*, 7:267.

Waharung PA, 2012. "Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus." *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2):215-232.

Waharung P. and Djukovic A, 2018. "HPV Vaccination: Prevention of Cervical Cancer in Serbia and in Europe." *Acta Fisiologica Medicine Naturopathica*, 18(2):3-26.

Wang JY, Bai JH, Koo DH, Lee JI, Jung HK, Lee KJ, et al. 2017. Candidates for Tumor Markers of Cervical Cancer Discovered by Proteomic Analysis. *J Korean Med Sci*, 27(24):26-34.

Waharung PW, 2023. *Metode Penelitian (Metodologi/Deur Matematika)*, Jakarta: Elextra Karya Aksara:129-170.

- Sahay S, Rajan D, Acharya S, Acharya N, Grover S, Samal N, et al. 2018. "A Study on the Nuclear Organiser Region-As a Tumour Proliferative Marker in Oesophageal Squares." *J. Clin and Diag Res.* 12(2): 278-284.
- Satyawan, 2018. "Gambaran Kadar Ghrelin Dan Ghrelin: Seram Pada Pasien Gagal Jantung Kronik yang Merajalela Terapi Hemodialisa Di RSUD Selayang Serang." *Medical Journal.* 41(2):185-193.
- Suzanty and Sutrisno F. 2016. "Perbandingan Metode Ekstraksi Mekanik dan Refluks terhadap Kadar fenolik dari Ekstrak Tengkul Jagung (Zea Mays L.)" *Jurnal Karseno* 5(2): 87-92.
- Syari DM, Rusidah, Hasliwan PAZ, and Sari D. 2020. "Evaluation of Cytotoxic Activity Alkaloid Fraction of *Zanthoxylum Acanthopodium* DC. Fruit." *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 7(27):3295-3297.
- Taligan M. 2008. "Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Kualitas Labori Meroid (PO) Wanita Sebelum Dan Sesudah Latihan Fisik Menormal." Thesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Tan M, Tsuba A, Mihara, and Ozuru S. 2013. "Thrombopoietin-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Diagnosing Precancerous Pathologies from Cervical Cancer." *Journal of Oncology.* 2013:1-6.
- Thakur P, Saini RL, Gupta MK, Hastogi M, Gupta N, Bhattacharya T, et al. 2015. "Comparison of Effects of Hemoglobin Levels upon Tumor Response among Cervical Carcinoma Patients Undergoing Accelerated Hyperfractionated Radiotherapy versus Conventional Chemoradiotherapy." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16(14):4281-4289.
- Thirum M. 2012. *Control of Cell Flow in the Circulatory and Ventilatory Systems Control of Cell Flow in the Circulatory and Ventilatory Systems.* Springer eBook.
- Thery Z. 2010. *Asu Ajar Gammat Dasar.* Basia Aceh: Universitas Sakh Sakh Press: 55-68.
- Tian Y, Zhang C, and Guo M. 2017. Comparative Study On Alkaloids And Their Anti-Proliferative Activities From Three *Zanthoxylum* Species. *WJTC Complementary and Alternative Medicine.* 17(160).
- Tuzkova O, Churakova I, Pkawan A, Sengupta L, and Kalinganthyapan V. 2019. "Mitochondrial Dysfunction Involves J Proteolysis Disrupts Disrupts Disrupts via the Mitochondrial Death Pathway in Cholangiocarcinoma Cells." *Biomolecules and Biomedicine* 11(1):109-118.
- Tyagi KK, Chandra I, Kumar M, Singh S, Patel S, Goyal L, et al. 2020. "Agonin as an effective diagnostic tool for determining the proliferative nature of different types of odontogenic cysts." *J. Family Med Prim Care.* 9:125-130.

- Wikart M, Situmorang FC, Soede AA, and Asyweri WJ. 2018. "Cyclin-Dependent Kinase 2 in Cellular Senescence and Cancer: A Structural and Functional Review of Current Drug Targets, 2017:123-125.
- Wang JM, Wang Y, Huang Y, weng H, Zhu L, et al. 2018. "Prognostic Values of Platelet-Associated Indicators in Esophageal Cervical Cancer." *Dissemination* 17(3): 1-7.
- Wang J, Zhu X, Yin P and Zhu S. 2020. "PPI Affects the Proliferation and Apoptosis of Cervical Cancer Cells by Influencing TERT. *Gen. Molec. Biol.* 43:1827-1835.
- Wardak S. 2018. "Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer." *Minerva stomatologica / odontologia*, 68(1):73-84.
- Waherwany V, and Frenkel ER. 2012. "Deficiency of Hemolysis with Erythrocyte Phosphofructokinase." *Blood Journal* 20(3).
- WHO. 2018. "Cancer" <http://www.who.int/>
- Widjanto E. 2006. "Pengaruh Makroflag Pada Proliferasi Dan Apoptosis Pada Feron Hematopoiesis." *Jurnal Kesehatan Masyarakat* 11(1): 25-38.
- Wijaya DH, Nugitapula FL, Ramady V, and Indarans1. 2015. "A Review of the Bioactivity and Flavor Properties of the Exotic Spice 'Andaliman' (*Zanthoxylum Acanthopodium* DC.)" *Food Reviews International* 2(2):11-18.
- Winarti S. 2010. *Makalah Fungsional Reaksi Cytin*. Yogyakarta: 58-78.
- Witmer B. 2018. "What Are Antioxidants?" *Spine Health*, 2019(48).
- Wingsa. 2012. "Suah Andaliman: Biji-Bijian Utara." *Reaksi Cytin*. Yogyakarta: 56-78: 79-82.
- Wingsa H, and Iwachyuk. 2021. "Inhibisi Kanker Pada Tumor Putih Sprague Dawley Sebagai Model Mekanik Radikal Hiperaktif Radikaloksisida. Di Dalam Pemanfaatan Suhu dan Teknologi Nuclei Selula Ferunan MPM Di Bidang Kesehatan, Lingkungan dan Industri untuk Pembangunan Berkelanjutan." in *Jurnal Nasional Sains dan Teknologi (JNST) PTNIR-2021*, Bandung: Bandung: Pusat Teknologi Nuclei Sains dan Radionetri (PSTN).
- Xiang L, Liu Y, Xu C, Gu, Yu Y, Ni M, et al. 2016. "The Chemical and Genetic Characteristics of Sichuan Peppercorn (*Zanthoxylum Bungeanum* and *Z. Armatum*) Cultivars and Their Suitable Habitat." *Frontiers in Plant Science*, 2016(7):467.
- Xiao L, Zhou Y, Wu W, Guo G, Song B, Tian Q, et al. 2015. "Tfr 1 is Downregulated in Cervical Cancer Tissues and Promotes." *International Journal of Gynecology* 9(6): 1677-1688.
- Xiang Y, Li Z, Kozaki G, Ling H, Zhou Q, Deng Y, et al. 2018. "Tibastatib, a Selective Cyclin D Kinase 4/6 Inhibitor, Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis of Human Cervical Cancer in Vitro and in Vivo." *Biomarkers and Pharmacotherapy*, 2018(11):7.

- Yadav AK, and Tengyi V, 2009. "Therapeutic Efficacy of Zanthoxylum Rhizoma DC Extract against Experimental Gynaecologic Dysentery (Cryptic) Infections." *Indo- Journal of Parasitic Diseases*, 2008(12): 42-47.
- Yan BS, and Amini MZ, 2008. "Anticancer Potential of Zanthoxylolignans." *Pharmaceutical Biology* 46(8): 618.
- Yardl, Pramudita TE, Hartono N, and Juliana K, 2011. "Lignolyl Pepper (Zanthoxylum Acanthopodium DC.) Suppresses the Expression of Proinflammatory Mediators in Lipopolysaccharide-induced Macrophages *In Vitro*." *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 7(4): 130-45.
- Yin F, Zhou M, Lu H, Shimizu DR, Cheng Y and Liu X, 2015. "Zanthoxylum 1 Induces Apoptosis in Human Hepatocarcinoma HepG2 Cells." *Food Science and Biotechnology*, 2015(42): 2169-2175.
- Zaman I, Wang R, and Garske V, 2014. "Targeting the Apoptosis Pathway in Hematologic Malignancies." *Leukemia and Lymphoma*, 55(7): 1093-1097.
- Zhan T, Reiterhoff R, and Boehm M, 2017. "Wnt Signaling in Cancer." *Oncogenes*, 36(12): 1461-1472.
- Zhang L, Kang H, Chen CX, Liu J, Fan R, Wang T, et al, 2014. "Automation-Assisted Cervical Cancer Screening in Manual Liquid-Based Cytology with Hematoxylin and Eosin Staining." *Cytometry Part A*, 85(3): 224-230.
- Zhang, W, Reschering N, Kishi N, 2020.1. T Signaling in Tumor Microenvironment, in Sisirai A. (ed.) *Tumor Microenvironment. Advances in Experimental Medicine and Biology* 1248:1-21 Springer, Cham.

BIOGRAFI PENULIS



Dr. Restine Heryayenni Simanungkalang, S.Kep., Ns., M.Kes. lahir di Huta Dolan Humbang (Huluwatah), 13 September 1973, merupakan anak pertama dari Ibu Muli H. Sembelan dan Bapak Marsianus Simanungkalang. Beliau menempuh Pendidikan D-3 di Akademi Keperawatan Imelda Medan (Universitas Imelda Medan, 1992-1995), D-4 Perawat Pendidik di Fakultas Keperawatan Universitas Sumatera Utara (1996-1999), Pendidikan S-1 Ilmu Keperawatan dan Profesi Ners di Fakultas Ilmu Keperawatan di Universitas Starwa Agung Medan (2007-2010), Pendidikan Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara (2017-2020) dan juga Doktor Biologi

di Universitas Sumatera Utara (2017-2021). Pernah bekerja sebagai Dosen Tetap di Akademi Keperawatan Imelda Medan (1995-2002), Direktur di Akademi Keperawatan Telesian Bahaja Medan (2002-2003), Dosen Tetap di Akademi Keperawatan Glenenggis Medan/Cahaya Asia (2003-2005), Direktur 2005-2017, Dosen Tetap di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Mami Tegak Medan (2017-sekarang). Pernah juga aktif menjadi peneliti dengan beberapa penelitian dengan tema Kanker Serviks, Biologi Molekuler dan Kesehatan Mental. Pernah juga aktif dalam menulis hasil penelitiannya dalam buku maupun jurnal internasional bereputasi seperti (Symposium & Theses Poster) dan jurnal nasional terakreditasi SINTA.



Dr. Putri Cahya Situmorang, M.M. lahir di Medan 11 Desember 1993, merupakan anak pertama dari Ibu Nurhanifah Sibar dan Bapak H. Rezi Situmorang. Beliau menempuh S-1 Pendidikan Biologi di Universitas Negeri Medan (2012-2016), Magister Biologi di Universitas Sumatera Utara (2017-2018) dan juga Doktor Biologi di Universitas Sumatera Utara (2018-2021). Beliau pernah melakukan kolaborasi riset di Universitas of Rome Tervergata Italy (2019-2020) dan Studi Pascasarjana S-2 dan S-3 dengan berbagai Pendidikan Magister, MPhil, Doktor Sesi Sarjana Unggul (PMOSU) dan Kewirausahaan.

Penulis bekerja sebagai Doan Tetap Biologi di Universitas Sumatera Utara sejak 2021-sekarang. Beliau aktif menjadi peneliti dengan beberapa penelitian diantaranya Kanker, Hipertensi, Diabetes dan Biologi Molekuler. Penulis juga aktif dalam menulis hasil penelitiannya dalam buku maupun jurnal internasional bereputasi seperti Scopus dan Thomson Reuters.



Dr. dr. Jekson Martiar Sihuan, M.Sciences, ABO-6, lahir di Medan pada tahun 1985. Pada tahun 2010, menyelesaikan Pendidikan Dokter dari Universitas Methodist Indonesia, melanjutkan studi ke Program Magister Ilmu Biomedik di Universitas Sumatera Utara di tahun 2012 dan selesai tahun 2015, kemudian melanjutkan studi Doktor Program Studi Ilmu Kesehatan tahun 2018 di Universitas Sumatera Utara dengan predikat cum laude.

Pengalaman dalam menulis buku, salah menulis buku *Dasar, Molekul, Biologi Karatowaduler*, dan Pengantar Teknik Analisis Laboratorium Biomolekuler

Dokter, juga publikasi artikel ilmiah di jurnal nasional maupun internasional bereputasi.

Saat ini, penulis sedang menjabat Ketua Prodi Magister Ilmu Biomedik, sekretaris Unit Penelitian dan Publikasi Ilmiah (UPPI) Fakultas Kesehatan Universitas Methodist Indonesia, Medan. Aktif dalam organisasi profesi IS, IAFI, IAFOR, PIRMI.

TERAPI SITOKIN TERHADAP ANDALIMAN CEGAH KANKER SERVIKS

ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

11%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	ejournal2.litbang.kemkes.go.id Internet Source	1%
2	repositori.usu.ac.id Internet Source	1%
3	jurnal.unsyiah.ac.id Internet Source	1%
4	www.researchgate.net Internet Source	1%
5	ejournal.unp.ac.id Internet Source	1%
6	Rostime Hermayerni Simanullang, Putri Cahaya Situmorang, Meriani Herlina, Noradina, Bernita Silalahi, Sarida Surya Manurung. "Histological changes of cervical tumours following Zanthoxylum acanthopodium DC treatment, and its impact on cytokine expression", Saudi Journal of Biological Sciences, 2022 Publication	1%
7	id.scribd.com Internet Source	1%

8	es.scribd.com Internet Source	1%
9	jurnal.unpad.ac.id Internet Source	1%
10	Submitted to Universitas Nasional Student Paper	1%
11	text-id.123dok.com Internet Source	1%
12	pt.scribd.com Internet Source	1%
13	Submitted to Konsorsium Perguruan Tinggi Swasta Indonesia II Student Paper	1%
14	journals.ums.ac.id Internet Source	1%
15	pbxpo.com Internet Source	1%
16	Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper	<1%
17	repository.ub.ac.id Internet Source	<1%
18	www.slideshare.net Internet Source	<1%
19	repository.poltekkes-kaltim.ac.id Internet Source	<1%

docslide.us

20

Internet Source

<1 %

21www.scribd.com

Internet Source

<1 %

22123dok.com

Internet Source

<1 %

23media.neliti.com

Internet Source

<1 %

24core.ac.uk

Internet Source

<1 %

25

Submitted to Sriwijaya University

Student Paper

<1 %

26id.123dok.com

Internet Source

<1 %

27id.wikipedia.org

Internet Source

<1 %

28repository.unpak.ac.id

Internet Source

<1 %

29www.naoli.biz

Internet Source

<1 %

30eprints.uns.ac.id

Internet Source

<1 %

31thousands-passed.xyz

Internet Source

<1 %

32ejournal.uki.ac.id

Internet Source

<1 %

33	jurnal.batan.go.id Internet Source	<1 %
34	ciputrahospital.com Internet Source	<1 %
35	repository.uhn.ac.id Internet Source	<1 %
36	repository.usu.ac.id Internet Source	<1 %
37	repository.um-palembang.ac.id Internet Source	<1 %
38	rctiqqpro.blogspot.com Internet Source	<1 %
39	Submitted to iGroup Student Paper	<1 %
40	repository.upi.edu Internet Source	<1 %
41	ariputuamijaya.blogspot.com Internet Source	<1 %
42	mail.scialert.net Internet Source	<1 %
43	eprints.poltekkesjogja.ac.id Internet Source	<1 %
44	jurnal.kesdammedan.ac.id Internet Source	<1 %
45	fr.scribd.com Internet Source	<1 %

46	hedisasrawan.blogspot.com Internet Source	<1 %
47	winartosagala.blogspot.com Internet Source	<1 %
48	brother-quiet.xyz Internet Source	<1 %
49	Agustin Endriyani, Djaswadi Dasuki, Retno Mawarti. "Analisis Program Skrining Kanker Serviks di Sleman Diy: Studi Kualitatif", Jurnal Kebidanan dan Keperawatan Aisyiyah, 2018 Publication	<1 %
50	Repository.umy.ac.id Internet Source	<1 %
51	analisisduniakesehatan.blogspot.com Internet Source	<1 %
52	nanopdf.com Internet Source	<1 %
53	Dspace.Uii.Ac.Id Internet Source	<1 %
54	jurnal.htp.ac.id Internet Source	<1 %
55	repository.unism.ac.id Internet Source	<1 %
56	adoc.pub Internet Source	<1 %

57	belitungraya.org Internet Source	<1 %
58	cvalfabeta.com Internet Source	<1 %
59	id.elpasobackclinic.com Internet Source	<1 %
60	journals.umkt.ac.id Internet Source	<1 %
61	www.datatulis.com Internet Source	<1 %
62	www.stratech.co.uk Internet Source	<1 %
63	pentinguntukdibacaa.blogspot.com Internet Source	<1 %
64	Siti Wahyuni, Windy Putri Wijaya. "PENGARUH PENAMBAHAN BAHAN KOMPATIBILISASI PADA NILON DAUR ULANG TERHADAP KEKUATAN FLEKSURAL BASIS GIGI TIRUAN NILON TERMOPLASTIK", B-Dent: Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah, 2019 Publication	<1 %
65	juraganesia.net Internet Source	<1 %
66	simantek.sciencemakarioz.org Internet Source	<1 %

67

<1 %

68

digilib.uns.ac.id

Internet Source

<1 %

69

Irma Febrina, Suradi Maryono, Bambang Purwanto. "PENGARUH EKSTRAK PROPOLIS TERHADAP EKSPRESI CYCLIN D1 DAN BAX PADA SEL HELA", Biomedika, 2018

Publication

<1 %

70

Submitted to Universitas Indonesia

Student Paper

<1 %

71

desarwan.blogspot.com

Internet Source

<1 %

72

Mikhael Zein Fitto, Eka Ardiani Putri, Ita Armyanti. "Efektivitas penyuluhan dengan media audiovisual terhadap tingkat pengetahuan wanita usia subur tentang kanker serviks di Puskesmas Tanjung Sekayam Kecamatan Kapuas Kabupaten Sanggau", Jurnal Cerebellum, 2021

Publication

<1 %

73

dspace.umkt.ac.id

Internet Source

<1 %

74

www.scielo.br

Internet Source

<1 %

75

d-nb.info

Internet Source

<1 %

76	eprints.undip.ac.id Internet Source	<1 %
77	ind.kyhistotechs.com Internet Source	<1 %
78	Lely Khulafa'ur Rosidah, Kiky Kusuma Ningrum. "HUBUNGAN PENGETAHUAN WANITA USIA SUBUR TENTANG KANKER SERVIKS DENGAN MINAT MELAKUKAN PAP SMEAR DI RT 16 KELURAHAN BLABAK KECAMATAN PESANTREN KOTA KEDIRI.", JURNAL KEBIDANAN, 2019 Publication	<1 %
79	amelianina37.blogspot.com Internet Source	<1 %
80	ejterberu.blogspot.com Internet Source	<1 %
81	garuda.kemdikbud.go.id Internet Source	<1 %
82	Ses.Library.Usyd.Edu.Au Internet Source	<1 %
83	id.unionpedia.org Internet Source	<1 %
84	publishing-widyagama.ac.id Internet Source	<1 %
85	sinta.unud.ac.id Internet Source	<1 %

smujo.id

86

<1 %

87

www.alodokter.com

Internet Source

<1 %

88

Dewi Fatimatuzzahroh, Bambang Kunarto, Ery Pratiwi. "Lama Ekstraksi Kulit Melinjo Merah (*Gnetum gnemon* L.) Berbantu Gelombang Ultrasonik Menggunakan Pelarut Etil Asetat terhadap Likopen, β -Karoten dan Aktivitas Antioksidan", *Jurnal Teknologi Pangan dan Hasil Pertanian*, 2020

Publication

<1 %

89

Esa Indah Ayudia Tan, Irfannuddin Irfannuddin, Krisna Murti. "PENGARUH DIET KETOGENIK TERHADAP PROLIFERASI DAN KETAHANAN SEL PADA JARINGAN PANKREAS", *JAMBI MEDICAL JOURNAL "Jurnal Kedokteran dan Kesehatan"*, 2019

Publication

<1 %

90

Joni Tandi, Rizaldy Lalu, Magfirah, Yunlis Silintowe Kenta, Ronaldy Nobertson. "Uji Potensi Nefropati Diabetes Daun Sirih Merah (*Piper croatum* Ruiz & Pav) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)", *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 2020

Publication

<1 %

91

Sutyarso Sutyarso, Sumayyah Annida, M. Kanedi, Hendri Busman, Nuning Nurcahyani. "PENURUNAN LAJU PENUAAN

<1 %

REPRODUKSI MENCIT JANTAN (Mus mucus.Linn) DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK JAHE (Zingiber officinale) DALAM PAKAN", Jurnal Ilmiah Biologi Eksperimen dan Keanekaragaman Hayati, 2018

Publication

-
- | | | |
|-----------------|--|------|
| 92 | Tahara Dilla Santi. "Uji Toksisitas Akut dan Efek Antiinflamasi Ekstrak Metanol dan Ekstrak n-Heksana Daun Pepaya (Carica papaya L)", Pharmaceutical Sciences and Research, 2015 | <1 % |
| Publication | | |
| 93 | beauty-withherb.blogspot.com | <1 % |
| Internet Source | | |
| 94 | cms.galenos.com.tr | <1 % |
| Internet Source | | |
| 95 | docshare.tips | <1 % |
| Internet Source | | |
| 96 | erc.bioscientifica.com | <1 % |
| Internet Source | | |
| 97 | himpas-institute.blogspot.com | <1 % |
| Internet Source | | |
| 98 | isainsmedis.id | <1 % |
| Internet Source | | |
| 99 | journals.plos.org | <1 % |
| Internet Source | | |
| 100 | mahessa83.blogspot.com | <1 % |
| Internet Source | | |
-

101	repositorio.unicamp.br Internet Source	<1 %
102	repository.ipb.ac.id Internet Source	<1 %
103	repository.setiabudi.ac.id Internet Source	<1 %
104	repository.unair.ac.id Internet Source	<1 %
105	scholar.unand.ac.id Internet Source	<1 %
106	tel.archives-ouvertes.fr Internet Source	<1 %
107	www.cientperiodique.com Internet Source	<1 %
108	www.thieme-connect.com Internet Source	<1 %
109	Darlan da Silva Bazilio. "Envolvimento das células gliais na modulação das vias neurais do quimiorreflexo periférico no núcleo do trato solitário de ratos jovens submetidos à hipóxia mantida", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2022 Publication	<1 %
110	IAKMI Riau. "Prosiding Seminar Nasional Pengurus Daerah IAKMI Provinsi Riau "Hidup Sehat Melalui Pendekatan Keluarga"	<1 %

Kerjasama dengan Jurnal Kesehatan
Komunitas STIKes Hang Tuah Pekanbaru",
Prosiding Hang Tuah Pekanbaru, 2018
Publication

111 Nurul Azizah, Novi Febrianti. "Pengaruh pemberian jus buah labu kuning terhadap gambaran histopatologik tikus yang dipapar uap rokok elektrik", Symposium of Biology Education (Symbion), 2019
Publication

112 eprints.ums.ac.id
Internet Source

113 C García-Vielma, MI Dávila-Rodríguez, F Hernández-Garza, RM Cerda-Flores, El Cortés-Gutiérrez. "Digital image analysis of AgNORs in cervical smears of women with premalignant and malignant lesions of the uterine cervix", Biotechnic & Histochemistry, 2015
Publication

114 Mengxin Tian, Yinghong Shi, Weiren Liu, Jia Fan. "Immunotherapy of hepatocellular carcinoma: strategies for combinatorial intervention", Science China Life Sciences, 2019
Publication

115 anfis-mariapoppy.blogspot.com
Internet Source

116 cahayapenerangkehidupan.wordpress.com
Internet Source

<1%

117 hadyherbs.wordpress.com
Internet Source

<1%

118 hdl.handle.net
Internet Source

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On