



Dewi Ranggaini | Ferry Sandra

Rahasia Temulawak

Harapan Tersembunyi Pengobatan
Kanker Nasofaring

Editor : Johni Halim



PENERBIT UNIVERSITAS TRISAKTI

Rahasia Temulawak

Harapan Tersembunyi Pengobatan
Kanker Nasofaring

Dewi Ranggaini | Ferry Sandra



PENERBIT UNIVERSITAS TRISAKTI

RAHASIA TEMULAWAK
Harapan Tersembunyi Pengobatan Kanker Nasofaring

Dewi Ranggaini
Ferry Sandra



PENERBIT UNIVERSITAS TRISAKTI

RAHASIA TEMULAWAK

Harapan Tersembunyi Pengobatan Kanker Nasofaring

TIM PENYUSUN

Penulis:

Dewi Ranggaini

Ferry Sandra

Editor:

Johani Halim

Desain dan Tata Letak:

Dicky Gea

Muhammad Ridho Naufal

Cetakan Ke-1, Tahun 2024

ISBN: 978-602-0750-59-0

Hak Cipta Dilindungi oleh Undang-undang

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Diterbitkan oleh:

Penerbit Universitas Trisakti

Universitas Trisakti, Kampus A, Gedung R

Jl. Kyai Tapa No.1, Grogol, Jakarta Barat-11440

Anggota IKAPI, Jakarta

<https://penerbitan.trisakti.ac.id>

Dikeluarkan oleh:

Pusat Pembelajaran, Penerbitan dan Percetakan Digital Trisakti (PP3DT)

Dicetak oleh:

Percetakan Universitas Trisakti, Jakarta

Isi diluar tanggung jawab Percetakan

Isi buku ini menggunakan huruf Minion Pro, 11,5pt

x, 256 hlm, 15,5 x 23 cm



Prakata

Kanker nasofaring merupakan salah satu tipe kanker yang berdampak besar pada kesehatan masyarakat, terutama di wilayah dengan prevalensi yang tinggi. Meskipun telah terjadi kemajuan dalam diagnosis dan terapi kanker, tetap ada tantangan dalam penanganan penyakit ini. Oleh karena itu, pencarian solusi alternatif dan terapi pendukung menjadi semakin krusial.

Selain itu, kanker nasofaring juga merupakan penyakit yang kompleks dan menantang, terutama karena sering kali terdeteksi pada stadium lanjut. Di tengah perkembangan teknologi medis modern, pemanfaatan bahan alami sebagai terapi komplementer telah menjadi salah satu fokus utama untuk pengobatan. Temulawak sebagai bagian dari kekayaan alam Indonesia memiliki kandungan bioaktif dengan efek antikanker yang potensial.

Sejak zaman dahulu, temulawak telah dimanfaatkan sebagai obat alami untuk berbagai macam penyakit. Penelitian terkini semakin mengungkapkan potensi luar biasa yang terdapat dalam rimpang ini, yang menunjukkan sifat anti-inflamasi, anti-oksidan, serta beragam manfaat kesehatan lainnya.

Temulawak yang selama ini dikenal sebagai bahan jamu tradisional, ternyata mengandung senyawa-senyawa aktif dengan potensi signifikan dalam pencegahan dan terapi kanker nasofaring. Penulis menyadari bahwa tantangan pengobatan kanker masih sangat besar terutama ketika terkait dengan pengobatan yang efektif, tetapi minim efek samping. Oleh karena itu, buku ini juga berupaya menjelaskan bagaimana ekstrak temulawak dapat menjadi salah satu solusi alternatif yang ramah untuk tubuh dan terjangkau.

Melalui buku ini, penulis ingin menyampaikan hasil-hasil riset terkini dan analisis ilmiah yang diharapkan dapat menjadi rujukan serta inspirasi bagi para peneliti, praktisi kesehatan, dan masyarakat luas, serta bertujuan untuk memberikan wawasan baru, baik kepada para akademisi maupun masyarakat umum mengenai alternatif pengobatan yang bersumber dari alam. Dengan demikian, buku ini dapat membuka cakrawala baru dan memperkaya diskusi tentang terapi kanker berbasis herbal di Indonesia.

Tidak hanya berisi teori, buku ini juga dilengkapi dengan uraian praktis yang relevan untuk mahasiswa di bidang kesehatan dan farmasi. Setiap bab disusun secara sistematis agar pembaca dari berbagai kalangan bisa mengikuti dengan baik, mulai dari pengenalan temulawak, metode ekstraksi, hingga pembahasan mekanisme kerjanya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker.



Daftar Isi

Prakata	iii
Daftar Isi	v

BAB I

MENGENAL TEMULAWAK—1

Kekerabatan Temulawak.....	1
Asal-Usul dan Penyebarannya	6
Ciri-Ciri Morfologi Temulawak.....	9
Klasifikasi Temulawak.....	16

BAB II

KEUNGGULAN TEMULAWAK—21

Kandungan dan Senyawa Kimia dalam Temulawak.....	21
Khasiat dan Manfaat Temulawak	32
Efek Farmakologi Temulawak.....	35
Temulawak sebagai Obat Tradisional	38

BAB III

TEMULAWAK HERBAL AJAIB INDONESIA—43

Sejarah Penggunaan Temulawak di Indonesia	43
Komponen Bioaktif dalam Temulawak	45
Potensi Farmakologi Temulawak.....	64

BAB IV

KANKER NASOFARING DALAM TUBUH—71

Pengertian Kanker Nasofaring.....	71
<i>Cell Line</i> HONE-1.....	75
<i>B Cell Lymphoma 2 Homology 3-Interacting Domain Death Agonist</i> 80	

BAB V

MEMAHAMI KANKER NASOFARING—87

Anatomi Nasofaring.....	87
Penyebab Kanker Nasofaring.....	91
Faktor Risiko Kanker Nasofaring	110
Gejala dan Diagnosis Kanker Nasofaring	114

BAB VI

MENGENAL APOPTOSIS—139

Pengertian Apoptosis	139
Jalur Apoptosis Intrinsik.....	147
Jalur Apoptosis Ekstrinsik	152

BAB VII

MENGENAL SEL KANKER—157

Pengertian BCL-2 dalam Sel Kanker	157
Pengertian Bid dalam Sel Kanker	160
Aktivasi BCL-2 dan Bid dalam Sel Kanker	164

BAB VIII

APOPTOSIS DAN MEKANISME MOLEKULER SEL KANKER—169

Mekanisme Apoptosis.....	169
Mekanisme Kanker Nasofaring dalam Menghindari Apoptosis...	175
Aktivasi BCL-2 dan Bid dalam Apoptosis Sel Kanker.....	190

BAB IX

PENGARUH TEMULAWAK TERHADAP APOPTOSIS PADA SEL KANKER NASOFARING—195

Studi Eksperimen pada <i>Sel Line</i> HONE-1.....	195
Aktivasi Bid oleh Temulawak.....	211
Potensi Terapi Ekstrak Temulawak untuk Kanker Nasofaring.....	214

BAB X

TROBOSAN BARU DALAM PENGOBATAN KANKER—219

Terapi Kanker Tradisional dan Modern	219
Peran Pengobatan Herbal dalam Terapi Kanker	238
Pengembangan Klinis Ekstrak Temulawak untuk Kanker.....	241

Daftar Pustaka.....	247
Profil Penulis	257
Profil Editor.....	258



BAB I

MENGENAL TEMULAWAK

Kekerabatan Temulawak

Temulawak yang dikenal dengan nama ilmiah *Curcuma xanthorrhiza* Roxb merupakan anggota dari famili *Zingiberaceae*. Famili ini tidak hanya mencakup temulawak, tetapi juga berbagai jenis tanaman temu-temuan lainnya, seperti temu hitam atau *Curcuma aeruginosa*, kunyit atau *Curcuma domestica* Val, kencur atau *Kaempferia galanga*, lengkuas atau *Alpinia galanga*, dan jahe atau *Zingiber officinale* Rosc. Di sepanjang kawasan tropis dan subtropis, famili *Zingiberaceae* mencakup sekitar 47 genus dan sekitar 1.400 spesies yang menunjukkan keragaman yang sangat kaya dalam kelompok tumbuhan ini (Amin dan Sofyan, 2005).

Secara klasifikasi, temulawak termasuk dalam divisi *Spermatophyta*, subdivisi *Angiospermae*, kelas *Monocotyledoneae*, bangsa *Scitamineae*, dan suku atau famili *Zingiberaceae*. Marga yang diwakilinya adalah *Curcuma* dan spesiesnya adalah *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. Klasifikasi ini menempatkan

temulawak dalam kelompok tumbuhan berbunga yang memiliki karakteristik unik, serta menjadi ciri khas dari anggota famili *Zingiberaceae* (Sumarno dan Sudarsono, 2014).

Sebagai bagian dari marga *Curcuma*, temulawak sudah tidak asing lagi di kalangan masyarakat Indonesia. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa tidak kurang dari 20 jenis *Curcuma* tumbuh di Indonesia. Di kawasan Asia Tenggara, Asia Selatan, dan bagian utara Australia, tercatat lebih dari 70 jenis *Curcuma* yang tersebar. Keberagaman ini tidak hanya menunjukkan adaptasi tanaman terhadap berbagai kondisi lingkungan, tetapi juga menyoroti pentingnya tanaman ini dalam budaya dan tradisi masyarakat setempat (Pramiastuti, 2023).

Menurut Hariana (2008), asal-usul nama *Curcuma* sendiri diambil dari kata Arab, yaitu *kurkum* yang berarti kuning. Ini menggambarkan salah satu ciri khas utama tanaman ini, yakni warna kuning yang dihasilkan oleh senyawa aktif di dalamnya. Di sisi lain, istilah *xanthorrhiza* berasal dari bahasa Yunani, di mana *xanthos* berarti kuning dan *rhiza* berarti akar. Dengan demikian, *Curcuma xanthorrhiza* Roxb dapat diartikan sebagai “akar kuning”. Dalam bahasa Indonesia, temulawak merujuk pada tanaman dengan makna yang sama, yaitu akar kuning.

Penggunaan istilah yang berbeda di berbagai negara juga menunjukkan nilai budaya yang melekat pada tanaman ini. Dalam bahasa Belanda, temulawak dikenal sebagai *geelwortel* dan dalam bahasa Jerman, tanaman ini disebut *javanischer gelbwurzel*. Nama-nama ini mencerminkan pengakuan internasional terhadap temulawak sebagai tanaman yang berkhasiat dan berpotensi besar dalam pengobatan. Dengan keragaman spesies dan sejarah panjang penggunaannya dalam pengobatan tradisional, temulawak tidak hanya menjadi bagian dari flora Indonesia, tetapi juga merupakan simbol kekayaan sumber daya alam yang dapat dimanfaatkan untuk kesehatan (Rohmah, 2024).

Sudarsono dkk. (2002) menjelaskan dalam konteks temulawak atau *Curcuma xanthorrhiza* Roxb, kekerabatan ini mencakup beberapa aspek penting sebagaimana berikut.

1. Famili *Zingiberaceae*

Temulawak merupakan salah satu tanaman dari famili *Zingiberaceae*—sebuah kelompok besar tanaman berbunga yang dikenal dengan ciri khas batangnya yang tumbuh berumpun. Famili ini mencakup banyak spesies yang memiliki akar rimpang, suatu bagian tanaman yang tidak hanya memiliki fungsi vital sebagai tempat penyimpanan cadangan makanan, tetapi juga menjadi sumber utama bahan aktif bagi banyak spesies dalam kelompok ini.

Secara keseluruhan, anggota dari famili *Zingiberaceae* ini menunjukkan kemiripan dalam hal struktur morfologi, seperti batang yang tebal, daun yang lebar dan berwarna hijau, serta perbungaan yang menarik. Selain temulawak, kelompok ini juga mencakup berbagai jenis tanaman berkhasiat lainnya, seperti jahe, kunyit, dan lengkuas yang sering digunakan dalam dunia pengobatan tradisional dan kuliner.

Keistimewaan famili *Zingiberaceae* tak hanya terletak pada keragaman morfologi dan komposisi kimia, tetapi juga pada peran pentingnya dalam berbagai aspek kehidupan manusia. Tanaman ini memiliki akar yang berkembang menjadi rimpang besar di bawah permukaan tanah, berfungsi sebagai cadangan energi, serta menjadi sumber bahan aktif yang berperan dalam berbagai aplikasi medis dan kesehatan. *Zingiberaceae* telah lama dikenal sebagai sumber obat-obatan alami yang bermanfaat, di mana temulawak dan tanaman lain dalam kelompok ini memiliki sifat anti-inflamasi, anti-oksidan, serta berbagai potensi lainnya yang mendukung kesehatan tubuh.

2. Marga *Curcuma*

Temulawak yang termasuk dalam marga *Curcuma* memiliki hubungan kekerabatan yang erat dengan sejumlah spesies lainnya dalam kelompok ini. Beberapa kerabat dekatnya adalah kunyit (*Curcuma domestica*) yang dikenal luas sebagai bumbu dapur dan ramuan kesehatan; temu hitam (*Curcuma aeruginosa*) yang juga memiliki berbagai manfaat kesehatan dan biasa digunakan dalam pengobatan tradisional; serta kencur (*Kaempferia galanga*) yang sering dipakai sebagai bahan utama dalam masakan dan ramuan herbal.

Keseluruhan spesies ini berbagi karakteristik botani yang serupa, terutama dalam struktur rimpang yang berkembang sebagai cadangan energi di bawah tanah. Rimpang ini berfungsi tidak hanya sebagai sumber makanan bagi tanaman, tetapi juga sebagai sumber utama senyawa aktif yang banyak dimanfaatkan oleh manusia. Kesamaan di antara spesies ini tidak terbatas pada rimpang saja, bentuk daun mereka juga memiliki pola yang serupa—lebar dan berwarna hijau dengan tulang daun yang terlihat jelas, memungkinkan tanaman menyerap sinar matahari secara efisien.

Warna dan bentuk perbungaan yang dihasilkan oleh berbagai spesies dalam marga *Curcuma* ini sering kali menarik perhatian, memberikan daya tarik estetika yang unik. Kesamaan dalam sifat morfologi dan struktur inilah yang menunjukkan bagaimana marga *Curcuma* telah beradaptasi untuk bertahan hidup dalam berbagai kondisi lingkungan, sembari menyimpan senyawa bioaktif yang berharga. Dengan komposisi rimpang yang mengandung berbagai zat aktif, tanaman ini tidak hanya dikenal dalam dunia kuliner, tetapi juga mendapat tempat penting dalam dunia kesehatan dan pengobatan tradisional di berbagai budaya.

3. Kekayaan Genetik

Kekerabatan yang erat di antara tanaman dalam marga *Curcuma* tidak hanya terlihat dari segi morfologi, tetapi juga mencakup aspek genetik yang mendasar. Tanaman-tanaman ini memiliki sejumlah kesamaan dalam struktur genetik yang berkontribusi terhadap karakteristik biologis dan fisiologisnya. Struktur genetik yang serupa memungkinkan spesies dalam marga *Curcuma* untuk berbagi mekanisme metabolisme yang serupa, serta mendukung proses produksi dan penyimpanan senyawa bioaktif. Senyawa-senyawa ini, yang mencakup komponen seperti curcumin pada kunyit dan *xanthorrhizol* pada temulawak, memiliki peran penting dalam dunia kesehatan karena efek anti-inflamasi, anti-oksidan, dan potensi manfaat lainnya.

Kesamaan genetik juga memberikan kontribusi pada ketahanan spesies *Curcuma* terhadap berbagai penyakit yang sering menyerang

tanaman rimpang. Resistensi ini memungkinkan mereka bertahan dalam lingkungan yang beragam, mulai dari tanah berpasir hingga daerah tropis lembab, di mana tanaman-tanaman ini tumbuh subur. Adaptasi genetik yang dimiliki oleh spesies dalam marga *Curcuma* memungkinkan mereka untuk menyesuaikan diri dengan baik di lingkungan yang beragam sehingga mampu mempertahankan keberlangsungan hidup dan menghasilkan senyawa metabolit sekunder yang kompleks.

Dalam proses adaptasi ini, kesamaan genetik tidak hanya mendukung kelangsungan hidup tanaman, tetapi juga memperkuat kemampuan mereka dalam merespons perubahan lingkungan, seperti perubahan suhu dan ketersediaan air. Hal ini menjadikan spesies dalam marga *Curcuma* tidak hanya tangguh di alam liar, tetapi juga sangat berharga bagi manusia yang memanfaatkannya untuk berbagai tujuan, termasuk dalam bidang pengobatan herbal, kuliner, dan bahkan kosmetik. Struktur genetik yang kuat dan sifat metabolik yang serupa inilah yang menjadikan marga *Curcuma* begitu kaya manfaat dan berpotensi besar untuk terus dikembangkan dalam berbagai penelitian ilmiah.

4. Penggunaan dalam Pengobatan Tradisional

Banyak spesies dalam marga *Curcuma* telah lama dikenal dan dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional, menunjukkan potensi besar dalam dunia kesehatan. Salah satu spesies yang paling populer adalah kunyit yang memiliki khasiat sebagai anti-inflamasi alami. Kunyit mengandung curcumin, sebuah senyawa bioaktif yang terkenal karena kemampuannya mengurangi peradangan dan telah menjadi pilihan alami dalam pengobatan berbagai kondisi inflamasi. Selain itu, kunyit sering dipakai untuk meningkatkan daya tahan tubuh dan kesehatan pencernaan, serta digunakan secara luas dalam praktik medis tradisional di berbagai budaya, mulai dari Asia Selatan hingga Asia Tenggara.

Sementara itu, temulawak dikenal dengan perannya dalam mendukung kesehatan liver. Senyawa-senyawa bioaktif dalam temulawak, seperti *xanthorrhizol* membantu membersihkan hati dan mendukung regenerasi sel-sel hati, membuatnya bermanfaat bagi individu yang

memiliki masalah liver atau yang membutuhkan detoksifikasi. Tak hanya itu, temulawak juga menunjukkan potensi sebagai agen anti-kanker, di mana beberapa penelitian telah menyoroti efek senyawa aktifnya dalam menghambat pertumbuhan sel-sel kanker tertentu. Khasiat ini menjadikan temulawak sebagai bahan herbal yang sangat dihargai dalam pengobatan tradisional Indonesia dan negara-negara tetangganya.

Kekerabatan antara spesies dalam marga *Curcuma* ini tidak hanya menunjukkan kesamaan morfologi dan genetik, tetapi juga membawa sifat-sifat terapeutik yang mungkin diwariskan dari satu spesies ke spesies lainnya. Kekerabatan ini berperan penting dalam distribusi senyawa bioaktif yang serupa, seperti curcumin, *xanthorrhizol*, dan komponen rimpang lainnya yang memiliki peran signifikan dalam kesehatan manusia. Dengan adanya sifat-sifat ini, marga *Curcuma* telah menjadi sumber daya alam yang kaya bagi pengobatan tradisional, memungkinkan tiap spesiesnya menyumbangkan khasiat yang berbeda, tetapi saling melengkapi dalam meningkatkan kesehatan. Pemahaman mengenai hubungan kekerabatan ini juga membuka peluang untuk memanfaatkan dan mengembangkan setiap spesies sesuai dengan manfaat spesifiknya, baik dalam upaya penyembuhan penyakit maupun sebagai bahan penelitian farmakologi untuk menggali lebih dalam potensi terapeutik yang terkandung dalam tanaman-tanaman berharga ini.

Asal-Usul dan Penyebarannya

Temulawak atau yang dikenal secara ilmiah dengan nama *Curcuma xanthorrhiza Roxb* merupakan salah satu jenis tanaman dalam kelompok temu-temuan yang memiliki kedudukan penting dalam kehidupan masyarakat Asia Tenggara. Tanaman ini bukan hanya sekadar flora lokal, tetapi juga simbol kekayaan alam yang menawarkan beragam manfaat bagi kesehatan dan kesejahteraan masyarakat. Sejak zaman dahulu, temulawak telah

dimanfaatkan oleh masyarakat di kawasan ini untuk berbagai keperluan, mulai dari pengobatan tradisional hingga keperluan kuliner (Hadi, 2024).

Asal-usul temulawak diyakini berasal dari Indonesia, khususnya dari Pulau Jawa. Di pulau inilah temulawak pertama kali dikenal dan dimanfaatkan oleh masyarakat setempat. Kegunaan temulawak dalam pengobatan tradisional telah berlangsung lama, di mana rimpangnya digunakan untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan. Misalnya, masyarakat memanfaatkan temulawak untuk meningkatkan kesehatan liver, meredakan gangguan pencernaan, serta sebagai tonik untuk memperkuat stamina. Pengetahuan tentang khasiat temulawak ini telah diturunkan dari generasi ke generasi, menjadikannya bagian integral dari praktik pengobatan tradisional yang kaya akan nilai budaya (Astawan, 2009).

Penyebaran temulawak ke berbagai negara di kawasan Asia Tenggara dan Asia Timur merupakan proses yang dipengaruhi oleh perdagangan, migrasi, serta pertukaran budaya. Dengan meningkatnya kesadaran akan manfaat kesehatan dari temulawak, tanaman ini mulai dikenal di negara-negara tetangga, seperti Malaysia, Cina bagian selatan, Thailand, Myanmar, India, dan Filipina. Penyebaran ini menunjukkan bahwa temulawak tidak hanya memiliki nilai lokal, tetapi juga memiliki daya tarik global sebagai tanaman obat yang bermanfaat (Adi, Nurul, dan Shinto, 2017: 71—78).

Di Indonesia, penyebaran temulawak sangat luas, mencakup banyak pulau besar. Selain Pulau Jawa, temulawak juga tumbuh subur di Sumatera Utara, Sumatera Barat, Sumatera Selatan, Bengkulu, Lampung, Kalimantan, dan Sulawesi. Keberagaman geografis dan iklim di berbagai pulau ini memungkinkan temulawak untuk beradaptasi dengan berbagai kondisi lingkungan sehingga tanaman ini dapat tumbuh dengan baik di berbagai daerah (Nihayati, 2021).

Di Jawa Barat misalnya, temulawak dapat ditemukan di sejumlah daerah termasuk Kecamatan Jatiluhur, Darangdan, Plered, dan Sukatani di Kabupaten Purwakarta. Selain itu beberapa kecamatan lain, seperti Mande, Cipeundeuy, Cililin, Cipongkor, Rancapanggung, dan Cikalong Kulon juga menjadi habitat bagi tanaman ini. Selain itu, Kabupaten Subang dan Sumedang juga memiliki kecamatan-kecamatan yang mendukung

pertumbuhan temulawak, seperti Batujajar, Wado, Situraja, dan Tanjungsari (Murdiono, 2016).

Di Jawa Tengah, temulawak banyak dijumpai di daerah Purworejo, Blora, dan Wonogiri. Penyebaran temulawak yang luas ini menyebabkan tanaman ini dikenal dengan berbagai nama daerah yang masing-masing mencerminkan kekayaan budaya lokal. Di Jawa Barat misalnya, masyarakat menyebutnya *koneng gede* yang berarti “kuning besar”—sebuah nama yang mencerminkan warna kuning mencolok dari rimpangnya. Di Jawa Tengah, sebutan yang lebih umum digunakan adalah *temulawak*, sementara di Sumatera masyarakat mengenalnya sebagai *tetemulawak*. Di Aceh, temulawak disebut *kunyit ketumbu* yang menunjukkan bagaimana tanaman ini telah beradaptasi dengan budaya dan bahasa setempat (Heyne, 1987).

Keberagaman nama ini tidak hanya sekadar variasi linguistik, tetapi juga mencerminkan betapa pentingnya temulawak dalam budaya lokal. Masyarakat di berbagai daerah telah lama mengenal dan memanfaatkan temulawak, baik sebagai ramuan herbal, bumbu masakan, maupun dalam praktik pengobatan tradisional. Dalam konteks ini, temulawak tidak hanya menjadi simbol keanekaragaman hayati, tetapi juga memainkan peran sentral dalam tradisi dan budaya masyarakat Asia Tenggara (Putri dan Raden, 2019: 150).

Keberadaan temulawak dalam berbagai aspek kehidupan masyarakat menjadikannya sebagai bagian penting dari identitas budaya. Tanaman ini sering kali muncul dalam ritual dan upacara, serta digunakan dalam berbagai ramuan untuk menjaga kesehatan. Masyarakat percaya bahwa temulawak dapat membantu menjaga keseimbangan tubuh dan meningkatkan daya tahan terhadap penyakit, menjadikannya sangat dihargai di kalangan praktisi pengobatan tradisional (Dian dan Erika, 2020).

Dengan pemahaman yang lebih dalam mengenai temulawak dan penyebarannya, kita dapat menghargai warisan budaya yang ada serta menggali potensi tanaman ini untuk masa depan. Dalam konteks modern, temulawak terus menjadi perhatian dalam penelitian dan pengembangan, terutama dalam bidang kesehatan serta pengobatan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa temulawak mengandung senyawa aktif yang memiliki

potensi antikanker dan antiinflamasi, membuka kemungkinan baru untuk penggunaan temulawak dalam pengobatan modern.

Sebagai salah satu bagian dari keanekaragaman hayati Indonesia, temulawak memiliki peranan yang relevan dalam kehidupan masyarakat masa kini dan mendatang. Dengan terus mengembangkan penelitian dan memperluas pengetahuan tentang manfaat kesehatan dari temulawak, kita tidak hanya melestarikan warisan budaya, tetapi juga mengoptimalkan potensi tanaman ini untuk memberikan manfaat bagi kesehatan masyarakat secara lebih luas. Temulawak dengan segala keunikannya tetap menjadi simbol kekayaan alam Indonesia yang patut dijaga dan dikembangkan (Syafitri, 2019).

Ciri-Ciri Morfologi Temulawak

Anggota famili *Zingiberaceae* yang termasuk berbagai jenis tanaman beraroma dan bernilai obat memiliki ciri-ciri morfologi yang sering kali sulit dibedakan satu sama lain. Hal ini menjadi tantangan tersendiri dalam mengidentifikasi masing-masing anggota famili ini, termasuk temulawak yang dikenal dengan nama ilmiah *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. Untuk dapat mengenali temulawak secara tepat, diperlukan ketelitian dan kecermatan yang tinggi (Prana, 2009).

Salah satu tanaman yang sering kali disamakan dengan temulawak adalah temu putih yang dikenal dengan nama ilmiah *Curcuma zedoaria* (Berg) Rose. Meskipun kedua tanaman ini sama-sama berasal dari marga *Curcuma*, terdapat perbedaan yang signifikan yang dapat membantu dalam identifikasi mereka. Jika kita memperhatikan penampakan fisik kedua tanaman ini, kita akan menemukan bahwa mereka hampir serupa pada pandangan pertama, terutama jika dilihat dari bentuk daun dan struktur rimpangnya. Namun, perbedaan yang mencolok terdapat pada bunga dan warna rimpang masing-masing (Prahasta dan Sudirman, 2012).

Bunga dari temu putih memiliki warna yang dominan putih dengan tepi berwarna merah. Keindahan bunga ini memberikan daya tarik tersendiri, tetapi juga bisa membuatnya tampak serupa dengan bunga temulawak

yang berwarna putih kuning atau kuning muda. Perbedaan warna bunga ini menjadi petunjuk penting dalam membedakan kedua jenis tanaman tersebut. Jika kita melihat bunga temulawak, kita akan menemukan nuansa yang lebih lembut, yaitu kombinasi antara putih dan kuning muda yang menciptakan kesan yang cerah namun tidak terlalu mencolok.

Selain perbedaan warna bunga, karakteristik rimpang juga dapat digunakan sebagai kriteria untuk membedakan temulawak dari temu putih. Rimpang bagian dalam dari temu putih berwarna kuning muda, sementara rimpang temulawak menunjukkan warna jingga kecokelatan yang lebih dalam dan lebih kaya. Perbedaan warna ini bisa jadi sangat membantu ketika kita melakukan identifikasi di lapangan, terutama bagi para petani atau praktisi pengobatan herbal yang bergantung pada keakuratan dalam penggunaan tanaman obat (Sulistyaningsih, 2015).





Gambar 1 Perbedaan Temulawak dan Temu Putih

Temulawak sebagai bagian dari famili *Zingiberaceae* dikenal luas karena manfaatnya dalam pengobatan tradisional dan kuliner. Dengan tampilan fisik yang khas, tanaman ini menjadi salah satu contoh nyata dari kekayaan flora Indonesia yang tidak hanya memiliki nilai estetika, tetapi juga nilai terapeutik yang tinggi.

Menurut Ravindran, Nirmala, dan Sivaraman (2007), salah satu karakteristik yang paling mencolok dari temulawak adalah struktur batangnya. Tanaman ini termasuk dalam kategori berbatang semu yang berarti batangnya tidak memiliki kekuatan keras seperti batang kayu. Meskipun demikian, batang temulawak memiliki struktur yang kuat dan fleksibel, memungkinkan tanaman ini untuk tumbuh dengan baik dalam berbagai kondisi lingkungan. Warna batangnya bervariasi, mulai dari hijau hingga cokelat gelap, menciptakan nuansa yang alami dan menyatu dengan lingkungan sekitarnya. Tinggi batang temulawak dapat mencapai antara 1,5—2 cm, menjadikannya sebagai tanaman yang paling tinggi dibandingkan dengan kerabat-kerabat semarganya.

Keunikan temulawak juga terletak pada susunan batangnya yang tersusun atas upih-upih daun. Bentuk upih-upih daun ini sangat mirip dengan yang ditemukan pada tanaman pisang, di mana daun-daun tumbuh tegak lurus dan berumpun. Penampilan batang dan daun yang berumpun ini tidak

hanya menambah keindahan visual tanaman, tetapi juga berfungsi sebagai perlindungan bagi rimpang yang terletak di dalam tanah. Keberadaan upih-upih daun yang lebat memberikan kesan yang segar dan menawan sehingga tanaman ini sering dijadikan sebagai penghias taman atau kebun (Trimanto, 2018).

Daun temulawak memiliki bentuk yang khas, menyerupai mata lembing jorong yang agak melonjong atau *oblong elliptic*. Permukaan daunnya berwarna hijau tua, sementara garis-garis cokelat membentang di sepanjang telapak daun, menciptakan pola yang menarik. Lebar daunnya bervariasi antara 1—2,5 cm yang dilengkapi dengan bintik-bintik jernih berwarna hijau muda yang menambah keindahan visual tanaman ini. Keindahan daun temulawak tidak hanya terletak pada warnanya, tetapi juga pada strukturnya yang memberi kesan dinamis dan hidup.

Salah satu ciri menarik yang menjadi daya tarik daun temulawak adalah adanya tanda semacam pita memanjang di sisi kiri dan kanan tulang daun. Pita ini berwarna merah keunguan, memberikan kontras yang mencolok dengan warna dasar daun hijau tua. Pita ini tidak hanya berfungsi sebagai tanda pengenalan, tetapi juga menambah keindahan estetika tanaman, menjadikannya lebih menonjol di antara tanaman lainnya. Sementara itu, punggung daun temulawak tampak pudar dan berkilat, menciptakan kesan halus dan elegan (Elseday, 2022).

Mengenai sistem perakarannya, temulawak memiliki akar yang terdiri dari umbi akar berbentuk telur. Rimpang ini memiliki silinder pusat berwarna kuning tua, sementara kulitnya berwarna kuning muda. Penampilan yang menarik ini menunjukkan bagaimana temulawak tidak hanya memiliki nilai medis, tetapi juga daya tarik visual. Dengan garis diameter yang dapat mencapai hingga enam cm, umbi akar ini menyimpan nutrisi dan senyawa bioaktif yang memberikan manfaat kesehatan yang signifikan, terutama dalam konteks pengobatan tradisional.

Akar temulawak yang sering kali digali dan diolah menyimpan berbagai senyawa aktif yang telah terbukti bermanfaat dalam pengobatan. Senyawa-senyawa ini termasuk *curcuminoid*, minyak atsiri, dan berbagai zat anti-oksidan yang berkontribusi terhadap kesehatan tubuh. Oleh karena

itu, pemahaman tentang karakteristik morfologi temulawak menjadi sangat penting, tidak hanya untuk identifikasi tanaman ini di lapangan, tetapi juga untuk mengoptimalkan penggunaannya dalam pengobatan herbal (Mutrikah, Hari, dan Ahmad, 2018).

Dengan segala keunikan dan ciri khasnya, temulawak menjadi simbol kekayaan hayati Indonesia. Penampilannya yang menarik dan manfaatnya yang luas menjadikannya sebagai tanaman yang sangat dihargai. Melalui pemahaman yang lebih mendalam mengenai morfologi dan karakteristik temulawak, kita tidak hanya dapat menghargai keindahan tanaman ini, tetapi juga mengoptimalkan penggunaannya dalam menjaga kesehatan dan kesejahteraan masyarakat. Temulawak dengan segala potensi dan keistimewaannya terus berkontribusi dalam pengobatan tradisional dan modern, menjadikannya sebagai salah satu sumber daya alam yang sangat berharga.



Gambar 2 Temulawak Berbatang Semu dengan Warna Hijau dan Cokelat Gelap

Temulawak merupakan tanaman monokotil yang memiliki karakteristik morfologi yang unik. Sebagai tanaman monokotil, temulawak tidak memiliki akar tunggang, seperti tanaman berkeping dua. Sebagai gantinya, temulawak mengandalkan sistem perakaran yang khas, yakni rimpang. Rimpang adalah bagian batang yang terletak di bawah tanah dan sering juga disebut sebagai umbi akar atau umbi batang. Dalam konteks ini, rimpang bukan hanya berfungsi sebagai penyimpan nutrisi, tetapi juga sebagai bagian yang memungkinkan tanaman untuk tumbuh dan berkembang dengan baik.

Salah satu hal yang membedakan temulawak dari anggota genus *Curcuma* lainnya adalah ukuran rimpangnya yang paling besar. Ukuran yang signifikan ini membuat rimpang temulawak menjadi salah satu ciri khas yang mudah dikenali. Meskipun terdapat berbagai nama daerah untuk temulawak, semuanya mengandung arti yang sama, yakni temu yang besar. Hal ini menunjukkan pentingnya temulawak dalam kebudayaan lokal, di mana tanaman ini tidak hanya menjadi bagian dari flora, tetapi juga merupakan simbol kekayaan alam yang bermanfaat (Sumarni dan Rahardjo, 2004).

Rimpang temulawak terdiri dari dua bagian utama, yaitu rimpang induk, atau empu, dan rimpang anakan atau cabang. Rimpang induk memiliki bentuk bulat, seperti telur dan berwarna kuning tua atau cokelat kemerahan. Warna tersebut menambah keindahan dan daya tariknya, sekaligus menandakan keberadaan senyawa-senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. Bagian dalam rimpang induk ini berwarna jingga kecokelatan, memberikan karakteristik yang berbeda dan menjadikannya lebih menarik secara visual (Elseday, 2022).

Dari rimpang induk ini, tumbuh rimpang kedua yang lebih kecil dan arahnya tumbuh ke samping. Rimpang cabang ini berwarna lebih muda dan memiliki bentuk yang bervariasi dengan jumlah yang dapat mencapai antara tiga—tujuh buah. Keberadaan rimpang anakan ini memperkuat sistem perakaran temulawak, memungkinkan tanaman untuk lebih stabil dan mampu bertahan dalam berbagai kondisi lingkungan. Jika dibiarkan tumbuh lebih dari satu tahun, rimpang temulawak akan menghasilkan

banyak rimpang lagi, memperkuat jaringan perakaran dan meningkatkan potensi pertumbuhan tanaman (Saptono, dkk., 2024).

Ujung rimpang cabang biasanya membengkak dan membentuk umbi kecil. Aroma rimpang temulawak sangat harum, memberikan daya tarik tersendiri. Rasanya yang pahit dengan sedikit pedas menciptakan sensasi khas yang sangat dihargai dalam ramuan herbal maupun masakan. Keberadaan rimpang ini sangat penting, tidak hanya sebagai sumber nutrisi untuk tanaman, tetapi juga sebagai bagian yang dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional dan kuliner, serta menambah nilai ekonomis dan sosial temulawak di masyarakat.

Namun, keindahan temulawak tidak hanya terletak pada rimpangnya. Bunga temulawak juga menjadi bagian yang menarik perhatian. Bunga-bunga ini berkembang dengan bentuk yang pendek dan lebar, memiliki warna putih kuning atau kuning muda yang bercampur dengan warna merah di bagian puncaknya. Kembang ini tidak hanya menambah daya tarik visual, tetapi juga memberikan keindahan tersendiri bagi lingkungan sekitarnya. Bunga temulawak berkembang secara teratur dengan daun-daun pelindung di ujung perbungaan yang berwarna merah lembayung. Menariknya, daun pelindung ini bersifat mandul dan tidak mengeluarkan bunga di ketiaknya yang membuat proses perkembangan bunga terlihat lebih teratur serta terstruktur (Kusnandar, 2017).

Bunga temulawak mekar satu per satu secara bergiliran dari kantung-kantung daun pelindung yang memiliki tiga—lima kuntum bunga. Di daerah Bogor Jawa Barat, temulawak hampir berbunga sepanjang tahun. Hal ini dipengaruhi oleh iklim setempat yang tidak memiliki musim kemarau yang jelas dan curah hujan yang cukup tinggi, mencapai sekitar 4.000 mm per tahun. Keberadaan curah hujan yang melimpah ini mendukung pertumbuhan tanaman dan siklus berbunga temulawak, menjadikannya sebagai salah satu tanaman yang dapat ditemukan dalam berbagai kondisi iklim.

Proses mekarnya bunga temulawak memiliki ritme tersendiri. Biasanya, bunga temulawak mulai mekar setelah pukul 3.00 dini hari, dan semua kuncup bunga akan mekar sebelum pukul tujuh pagi. Namun, bunga

yang mekar hanya bertahan selama beberapa jam. Setelah itu, bunga-bunga tersebut akan berangsur-angsur layu pada sore harinya dan tidak akan pernah mekar kembali. Pengamatan di berbagai daerah di Indonesia menunjukkan bahwa temulawak umumnya mulai berbunga sekitar dua—empat bulan setelah musim penghujan tiba. Di Jawa Tengah dan Jawa Timur, musim berbunga umumnya terjadi antara bulan Januari—Maret (Mustikaturrokhmah, 2020).

Dengan keunikan rimpang dan bunga yang dimilikinya, temulawak menjadi tanaman yang sangat bernilai. Keberadaan rimpang temulawak yang kaya akan senyawa aktif menjadikannya sebagai bahan baku dalam berbagai ramuan herbal, sementara bunga yang indah menambah daya tarik visual tanaman ini. Temulawak dengan segala keistimewaannya terus menjadi bagian penting dari tradisi pengobatan dan kebudayaan masyarakat Indonesia, serta berkontribusi pada kesehatan dan kesejahteraan banyak orang. Melalui pemahaman yang lebih mendalam mengenai ciri khas dan peranan temulawak, kita dapat lebih menghargai tanaman ini sebagai salah satu warisan alam yang sangat berharga (Van dan Bunyapraphatsara, 2001).

Klasifikasi Temulawak

Temulawak atau yang dikenal dengan nama *Curcuma xanthorrhiza* Roxb adalah tanaman yang kaya akan manfaat, baik dari segi kesehatan maupun kultural. Sebagai bagian dari flora Indonesia, temulawak memiliki peranan yang penting dan sudah dikenal luas oleh masyarakat, terutama dalam praktik pengobatan tradisional.

Untuk memahami keberadaan dan nilai tanaman ini secara lebih mendalam, penting untuk mengkaji klasifikasi ilmiahnya. Proses klasifikasi ini tidak hanya memberikan pemahaman tentang bagaimana temulawak terorganisasi dalam dunia tumbuhan, tetapi juga menyoroti hubungan dan keterkaitannya dengan spesies lain yang memiliki nilai penting dalam ekosistem dan budaya manusia.

Diawali dari *kingdom plantae*, temulawak tergolong dalam kelompok tumbuhan yang meliputi berbagai jenis flora, dari yang paling sederhana

hingga yang paling kompleks. *Kingdom* ini mencakup seluruh jenis tanaman yang berfungsi penting dalam menjaga keseimbangan ekosistem. Tanaman dalam *kingdom* ini menghasilkan oksigen melalui proses fotosintesis, memberikan tempat tinggal, serta menyediakan makanan bagi banyak makhluk hidup. Dalam konteks ini, temulawak berperan sebagai bagian integral dari sistem alam yang berkontribusi pada keberagaman hayati dan keberlanjutan lingkungan (Widjaja, 2006).

Dari level *kingdom*, temulawak masuk dalam divisi *Angiospermae*. *Angiospermae* adalah kelompok tumbuhan berbunga yang memiliki biji tertutup dalam buah. Keberadaan bunga dan buah pada tanaman ini memainkan peran vital dalam proses reproduksi serta penyebaran spesies. Dalam divisi ini, temulawak menunjukkan kemampuannya untuk menarik penyerbuk yang pada gilirannya memastikan keberhasilan reproduksi dan pertumbuhan generasi berikutnya. Keanekaragaman dalam divisi ini juga memungkinkan temulawak untuk beradaptasi dengan berbagai lingkungan, menjadikannya tanaman yang sangat fleksibel dan tangguh (Sukandar, 2012).

Pada tingkat subdivisi, temulawak termasuk dalam kelompok *Eudikotil*. *Eudikotil* adalah kelompok yang memiliki ciri khas tertentu dalam struktur biji dan jaringan yang memengaruhi cara tanaman ini tumbuh serta berkembang. Karakteristik ini termasuk dalam sistem perakarannya yang memberikan temulawak keunggulan dalam mengatasi berbagai kondisi lingkungan, serta meningkatkan peluangnya untuk bertahan dan berkembang biak dalam habitat yang berbeda (Rita, 2022).

Klasifikasi temulawak berlanjut ke tingkat kelas, di mana tanaman ini termasuk dalam *Monocotyledoneae*. Kelas ini mencakup tanaman monokotil yang memiliki satu keping daun pada biji (kotiledon). Ciri khas ini memengaruhi struktur dan morfologi tanaman, termasuk cara pertumbuhan serta perkembangan akarnya. Rimpang yang dimiliki temulawak adalah contoh nyata dari adaptasi morfologi yang dimiliki oleh tanaman monokotil, di mana rimpang berfungsi sebagai penyimpan nutrisi dan sumber energi untuk pertumbuhan.

Lebih lanjut, pada tingkat bangsa, temulawak berada dalam *Zingiberales*. Bangsa ini mencakup tanaman rempah-rempah dan obat-obatan yang memiliki nilai ekonomi tinggi. Dalam konteks ini, temulawak menunjukkan hubungan yang erat dengan spesies lain, seperti jahe dan kunyit yang juga berasal dari famili yang sama. Keterkaitan ini menunjukkan bahwa tanaman dalam bangsa *Zingiberales* berbagi kesamaan dalam struktur morfologi dan senyawa kimia yang terkandung di dalam rimpang mereka yang sering dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional serta kuliner (Kurniawan, 2021).

Di tingkat famili, temulawak tergolong dalam *Zingiberaceae*. Famili ini terkenal dengan keragaman spesies yang memiliki rimpang beraroma dan kaya akan khasiat. Dalam famili ini, temulawak berkerabat dekat dengan berbagai spesies lain, seperti kunyit atau *Curcuma domestica*, kencur atau *Kaempferia galanga*, dan jahe atau *Zingiber officinale*. Keekerabatan ini tidak hanya menegaskan posisi temulawak dalam sistem klasifikasi, tetapi juga menunjukkan potensi kolaborasi dalam penelitian dan pengembangan produk kesehatan berbasis tanaman (Sumarno, 2002).

Klasifikasi temulawak berlanjut pada tingkat marga, di mana tanaman ini termasuk dalam marga *Curcuma*. Marga *Curcuma* dikenal sebagai kelompok tanaman yang memiliki rimpang yang kaya akan manfaat, baik untuk keperluan kuliner maupun pengobatan. Dalam konteks ini, temulawak menonjol sebagai salah satu spesies yang paling dikenal dan digunakan dalam masyarakat, baik di Indonesia maupun di luar negeri.

Pada akhirnya di tingkat spesies, temulawak dikenal dengan nama ilmiah *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. Nama spesifik ini mencerminkan ciri khas tanaman ini. *Xanthorrhiza* berasal dari bahasa Yunani, di mana *xantho* berarti kuning dan *rhiza* berarti akar yang merujuk pada warna rimpang temulawak yang berwarna kuning. Ini menandakan bahwa temulawak tidak hanya menjadi sumber pangan, tetapi juga bagian penting dari pengobatan tradisional (Ali, 2013).

Dengan memahami klasifikasi temulawak, kita tidak hanya dapat mengenali tanaman ini secara ilmiah, tetapi juga memahami posisinya dalam ekosistem yang lebih luas. Klasifikasi ini membantu kita untuk

lebih menghargai keanekaragaman hayati yang ada dan menggali lebih dalam potensi tanaman ini sebagai sumber daya alam yang berharga. Temulawak dengan segala keistimewaannya terus berkontribusi dalam kesehatan masyarakat dan pengobatan tradisional, menjadikannya sebagai salah satu warisan alam yang sangat berharga. Melalui pemahaman ini, kita dapat lebih menghargai hubungan antara manusia dan alam serta berusaha untuk melestarikan kekayaan flora yang ada.



BAB II

KEUNGGULAN TEMULAWAK

Kandungan dan Senyawa Kimia dalam Temulawak

Rimpang temulawak atau *Curcuma xanthorrhiza Roxb* telah dikenal sejak lama sebagai tanaman obat dengan berbagai manfaat bagi kesehatan manusia. Tanaman ini yang berasal dari daerah tropis terutama di Indonesia, menyimpan kekayaan zat yang sangat bermanfaat.

Dalam setiap rimpang temulawak, terkandung sejumlah komponen penting yang memberikan nilai tambah, baik dalam industri kesehatan maupun dalam penggunaan sehari-hari di rumah tangga. Di antara komponen tersebut, terdapat zat kuning curcuminoid, minyak asiri, pati, protein, lemak tetap (*fixed oil*), selulosa, dan mineral (Hartati, 2015).

Curcuminoid sebagai salah satu zat yang paling terkenal dari temulawak, memberikan warna kuning yang khas dan dikenal memiliki sifat anti-inflamasi serta anti-oksidan. Manfaat curcuminoid dalam pengobatan tradisional telah terbukti sehingga banyak digunakan dalam suplemen

kesehatan dan produk kosmetik. Selain curcuminoid, minyak asiri yang diekstrak dari rimpang temulawak juga memiliki banyak kegunaan. Minyak ini sering digunakan dalam aromaterapi, produk perawatan tubuh, dan sebagai bahan baku dalam industri makanan karena aromanya yang khas dan segar (Sudibyo, 2019).

Namun, komponen yang paling banyak dimanfaatkan dari rimpang temulawak adalah pati. Pati merupakan komponen kimia terbesar yang terdapat dalam rimpang ini dan memiliki warna putih kekuningan yang merupakan hasil dari adanya campuran curcuminoid di dalamnya. Pati temulawak tidak hanya berfungsi sebagai sumber energi, tetapi juga memiliki keunggulan gizi yang patut diperhatikan.

Dalam perbandingan dengan pati dari tanaman lain, kadar protein dalam pati temulawak terbilang tinggi. Kadar protein yang terkandung dalam pati temulawak mencapai 1,5% yang menjadikannya lebih tinggi dibandingkan dengan pati dari tanaman lain seperti jagung yang hanya mengandung 0,8%, gandum dengan 0,6%, dan kentang yang hanya memiliki kadar protein sebesar 0,4%. Hal ini menunjukkan bahwa pati temulawak dapat menjadi alternatif yang lebih baik dalam memenuhi kebutuhan gizi, terutama untuk masyarakat yang mengandalkan sumber pati sebagai asupan karbohidrat dalam diet mereka (Kartini, 2016).

Tidak hanya itu, komposisi kimia yang kaya akan zat-zat bermanfaat ini menunjukkan bahwa pati temulawak memiliki potensi besar dalam berbagai aplikasi. Misalnya dalam industri makanan, pati ini dapat digunakan sebagai bahan pengental, pem stabil, atau sebagai pengganti bahan-bahan lain yang mungkin kurang sehat. Di sektor kesehatan, pati temulawak dapat diolah menjadi suplemen yang mendukung kesehatan pencernaan dan meningkatkan sistem kekebalan tubuh.

Untuk memahami lebih dalam mengenai komposisi pati temulawak, sebuah tabel yang merinci berbagai komponen yang terdapat di dalam pati ini dapat dilihat di bawah ini. Tabel ini tidak hanya menyajikan informasi tentang kadar masing-masing komponen, tetapi juga memberikan gambaran tentang potensi pemanfaatannya di berbagai bidang. Dengan demikian, temulawak bukan hanya sekadar tanaman herbal yang sering

dijumpai di pasar tradisional, tetapi juga memiliki nilai yang tinggi dan beragam dalam aplikasi industri serta kesehatan (Nugroho, 2017).

Kekayaan gizi yang terkandung dalam rimpang temulawak menunjukkan bahwa tanaman ini layak untuk diteliti lebih lanjut dan dimanfaatkan secara maksimal. Pengembangan produk berbasis temulawak, baik dalam bentuk suplemen, makanan, maupun produk kecantikan menjadi langkah penting untuk memaksimalkan potensi tanaman herbal ini.

Selain itu, penelitian lebih lanjut tentang cara pengolahan dan pemanfaatan pati temulawak dapat membuka peluang baru dalam industri makanan dan kesehatan, sekaligus membantu meningkatkan kesejahteraan masyarakat yang mengandalkan temulawak sebagai bagian dari gaya hidup sehat mereka. Dengan demikian, temulawak tidak hanya menjadi simbol kekayaan hayati Indonesia, tetapi juga sebagai sumber manfaat yang berkelanjutan bagi kehidupan manusia (Sari dan Wijayanti, 2011).

Tabel 1 Komposisi Temulawak

No.	Komponen	Besaran	
1.	Abu	0,37	%
2.	Protein	1,52	%
3.	Lemak	1,35	%
4.	Serat kasar	0,80	%
5.	Karbohidrat	79,96	%
6.	Curcumin	15,00	ppm
7.	K	11,45	ppm
8.	No	6,38	ppm
9.	Ca	19,07	ppm
10.	Mg	12,72	ppm
11.	Fe	6,68	ppm
12.	Mn	0,82	ppm
13.	Cd	0,02	ppm

Sumber: Sidik, 1999

Temulawak merupakan tanaman herbal yang telah lama digunakan dalam tradisi pengobatan dan kuliner di berbagai belahan dunia, khususnya di Indonesia. Rimpang temulawak dikenal tidak hanya karena cita rasanya yang khas, tetapi juga karena beragam manfaat kesehatannya yang signifikan. Di antara berbagai komponen yang terkandung dalam rimpang ini, pati, minyak asiri, dan curcuminoid adalah zat-zat yang memiliki banyak kegunaan, baik dalam industri makanan maupun dalam praktik pengobatan tradisional (Wahyuni, 2014).

Salah satu keunggulan utama temulawak adalah pati yang terdapat dalam rimpangnya. Pati temulawak memiliki sifat yang mudah dicerna sehingga sangat cocok untuk digunakan sebagai bahan makanan untuk bayi atau individu yang baru sembuh dari sakit. Dalam situasi seperti ini, makanan yang mudah dicerna sangat penting untuk pemulihan kesehatan. Pati ini tidak hanya memberikan sumber energi yang diperlukan tubuh, tetapi juga mendukung proses penyembuhan dengan memberikan nutrisi yang mudah diserap.

Lebih jauh lagi, pati temulawak dapat berfungsi sebagai campuran dalam berbagai bahan makanan lainnya, memberikan manfaat tambahan bagi kualitas makanan yang disajikan. Misalnya dalam industri makanan, pati temulawak sering digunakan sebagai sumber karbohidrat yang dapat meningkatkan tekstur dan konsistensi produk akhir. Dalam penggunaan praktis, pati temulawak bisa dicampurkan dengan pati dari sumber lain, seperti sereal untuk mengurangi sifat basi pada roti. Dengan cara ini, pati temulawak tidak hanya meningkatkan rasa, tetapi juga membantu mempertahankan kesegaran makanan (Anwar, 2020).

Di sisi lain, minyak asiri yang diperoleh dari rimpang temulawak juga menyimpan beragam manfaat. Melalui proses penyulingan, kadar minyak asiri yang dihasilkan dari rimpang ini tidak kurang dari enam persen. Minyak asiri temulawak terkenal memiliki khasiat sebagai kolagoga, yaitu zat yang dapat membantu melancarkan pengeluaran empedu dari hati.

Menurut Indrawati dan Supriyadi (2017) dalam dunia kesehatan, minyak ini banyak digunakan sebagai campuran dalam obat-obatan untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan, termasuk rematik. Sifat

anti-inflamasi dan analgesik yang dimiliki oleh minyak temulawak menjadikannya pilihan yang efektif untuk meredakan rasa sakit dan peradangan.

Komposisi kimia dari minyak temulawak sangat kompleks dan mengandung berbagai zat aktif, seperti *Seskuiterpen*, *A-curcumene*, *1-Sikloisoprenmyrcene*, *Zingiberene*, *Xanthorrhizol*, serta turunan *Lisabolen* dan *Ketonseskuiterpen*. Keberadaan zat-zat ini memberikan kontribusi terhadap efektivitas minyak temulawak dalam pengobatan tradisional. Selain itu, beberapa senyawa monoterpen yang terkandung dalam minyak ini juga memiliki sifat terapeutik yang mendukung kesehatan secara keseluruhan.

Dalam hal ini, curcuminoid adalah komponen lain yang patut diperhatikan. Curcuminoid dalam rimpang temulawak terdiri dari dua senyawa utama, yaitu curcumin dan desmetoksicurcumin. Kedua senyawa ini dikenal memiliki banyak manfaat kesehatan, termasuk sifat anti-inflamasi dan anti-oksidan yang kuat. Berbeda dengan curcuminoid yang terdapat dalam rimpang kunyit (*Curcuma domestica Vahl*), temulawak tidak mengandung bisdesmetoksicurcumin.

Kehadiran bisdesmetoksicurcumin pada kunyit dapat menghambat aktivitas curcumin dan desmetoksicurcumin dalam merangsang sekresi empedu. Oleh karena itu, temulawak dapat dianggap lebih efektif dalam meningkatkan sekresi empedu yang merupakan aspek penting dalam pencernaan dan metabolisme lemak.

Curcuminoid memiliki aroma khas yang dapat meningkatkan cita rasa masakan dan berfungsi sebagai pewarna alami. Selain itu, sifat nontoksiknya membuat curcuminoid aman untuk dikonsumsi dalam berbagai bentuk, baik sebagai rempah, suplemen, maupun bahan baku produk kecantikan. Dalam bentuk serbuk, curcuminoid memiliki rasa yang sedikit pahit, memberikan nuansa unik pada setiap hidangan. Dalam kondisi asam, curcuminoid berwarna kuning atau jingga, sementara dalam kondisi basa, warnanya berubah menjadi merah. Perubahan warna ini bukan hanya menunjukkan sifat kimiawi curcuminoid, tetapi juga menambah daya tarik visual dalam hidangan kuliner (Yuliani dkk., 2018).

Dengan beragam komponen bermanfaat dan khasiat yang dimiliki, temulawak bukan hanya sekadar tanaman herbal yang tumbuh di kebun, tetapi juga merupakan sumber gizi dan kesehatan yang berharga. Keberadaan temulawak dalam pola makan sehari-hari dapat memberikan kontribusi positif bagi kesehatan masyarakat, terutama dengan berbagai cara penggunaannya yang fleksibel dalam masakan dan produk kesehatan (Kusnandar, 2016).

Mengingat banyaknya manfaat yang dimiliki temulawak, penting untuk terus menggali potensi dan pemanfaatan tanaman ini dalam pengembangan produk-produk berbasis herbal yang dapat mendukung kesehatan serta kesejahteraan masyarakat. Temulawak bukan hanya simbol kekayaan hayati Indonesia, tetapi juga merupakan salah satu solusi alami yang dapat membantu meningkatkan kualitas hidup dan kesehatan masyarakat secara keseluruhan.

Menurut Subagio (2015), rimpang memiliki dua ciri khas utama. Adapun penjelasan dua ciri khas utama rimpang adalah sebagai berikut.

1. Curcuminoid (1—2%)

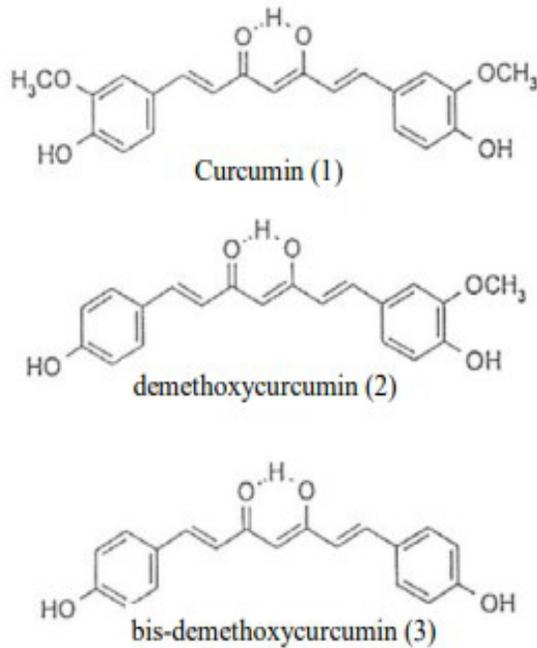
Curcuminoid yang terkandung dalam rimpang merupakan senyawa yang memiliki konsentrasi antara 1—2% dan termasuk dalam kategori campuran derivat dari *Dicinnamoylmethane*. Di antara senyawa-senyawa ini, curcumin yang secara ilmiah dikenal sebagai *Diferuloylmethane*, menjadi salah satu komponen utama yang paling sering dibahas dan diteliti. Selain curcumin, terdapat juga senyawa lain yang tidak kalah penting, seperti *Monodemethoxycurcumin* yang juga dikenal dengan nama *Feruloyl-p hydroxycinnamoylmethane*, serta *Bis-desmethoxycurcumin* yang merupakan *Bis-(p-hydroxycinnamoyl) methane*.

Keberadaan curcuminoid tidak hanya menjadikan rimpang sebagai sumber nutrisi yang kaya, tetapi juga sebagai bahan yang potensial dalam pengobatan. Curcuminoid memiliki berbagai aktivitas biologis yang signifikan, dan hal ini menjadikannya objek penelitian yang menarik bagi ilmuwan serta peneliti di seluruh dunia. Khususnya, senyawa curcumin dikenal luas karena sifat anti-inflamasi, anti-oksidan, dan

kemampuannya dalam melawan berbagai penyakit degeneratif. Selain itu, curcumin juga menunjukkan aktivitas antimikroba yang semakin meningkatkan nilai terapeutik dari rimpang ini.

Selain curcumin, spesies lain dalam genus *curcuma* juga memiliki komponen curcuminoid yang beragam. Pada spesies *C. longa*, curcuminoid adalah kandungan utama yang diandalkan untuk manfaat kesehatannya. Dalam konteks ini, spesies *Curcuma* lainnya memiliki konsentrasi curcumin yang berbeda, tetapi tetap menyimpan potensi luar biasa dalam memberikan efek biologis yang positif. Sebagai contoh, *Demethoxycurcumin* dan *Bis-demethoxycurcumin* juga memiliki sifat biologis yang signifikan, meskipun tidak sepopuler curcumin.

Dengan demikian, keberadaan curcuminoid dalam rimpang *C. xanthorrhiza* mencerminkan kekayaan alam yang dapat dimanfaatkan untuk pengobatan dan kesehatan. Penelitian lebih lanjut mengenai komposisi dan aktivitas biologis dari senyawa-senyawa ini diharapkan dapat mengungkap potensi yang lebih luas, baik dalam konteks tradisional maupun modern. Melalui pemahaman yang lebih mendalam tentang curcuminoid dan komponen lainnya, kita dapat mengembangkan strategi baru dalam terapi penyakit, sekaligus menghargai warisan budaya pengobatan tradisional yang telah ada sejak lama.



Gambar 3 Struktur *Curcuminoids* pada Spesies *Curcuma*

2. Minyak atsiri (3—12%)

Minyak atsiri yang terdapat dalam rimpang memiliki konsentrasi antara 3—12% dan terdiri dari berbagai senyawa yang memberikan kontribusi signifikan terhadap manfaat kesehatan dari tanaman ini. Salah satu komponen utama dalam minyak atsiri ini adalah *Sesquiterpenes*, termasuk β -*curcumen* dan *Ar-curcumin* yang dikenal karena berbagai sifat terapeutiknya. Kedua senyawa ini tidak hanya memberikan aroma khas, tetapi juga memiliki potensi dalam pengobatan, terutama dalam konteks pengobatan herbal.

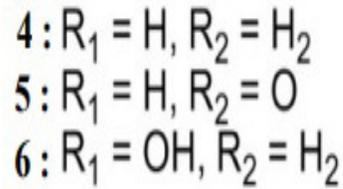
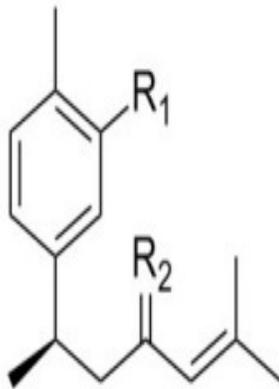
Di samping *Sesquiterpenes*, minyak atsiri ini juga mengandung *Xanthorrhizol* dalam kadar yang cukup tinggi, yaitu sekitar 44,5%. *Xanthorrhizol* merupakan senyawa yang menarik perhatian para peneliti karena berbagai aktivitas biologisnya, termasuk sifat anti-inflamasi dan antimikroba. Kehadiran *Xanthorrhizol* menambah kompleksitas

dan nilai dari minyak atsiri temulawak, menjadikannya bahan yang berharga dalam pengembangan produk kesehatan.

Selain itu, minyak atsiri dari spesies *Curcuma* ini juga mengandung senyawa bioaktif lainnya, yaitu *Bisabolane* yang mencakup *A-curcumen*, *Ar-turmerone*, dan *Xanthorrhizol*. Ketiga senyawa ini telah diteliti secara mendalam dan hasilnya menunjukkan bahwa mereka memiliki aktivitas antikanker yang signifikan. Penelitian yang dilakukan pada tikus dengan Ascites Sarcoma menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini mampu berkontribusi terhadap pengurangan tumor dan memperbaiki respons imun tubuh.

Aktivitas antikanker yang dimiliki oleh senyawa-senyawa dalam minyak atsiri ini membuka peluang baru dalam pengembangan terapi alternatif untuk berbagai jenis kanker. Dengan semakin meningkatnya minat terhadap pengobatan berbasis herbal, pengetahuan mengenai manfaat minyak atsiri dan senyawa-senyawa aktif di dalamnya menjadi sangat relevan. Hal ini juga mendorong penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme kerja dari senyawa-senyawa tersebut sehingga bisa dikembangkan menjadi produk kesehatan yang efektif dan aman.

Kehadiran minyak atsiri dalam rimpang menunjukkan betapa kayanya tanaman ini dalam hal komposisi kimia dan manfaat terapeutik. Dengan kombinasi berbagai senyawa aktif, minyak atsiri temulawak berpotensi tidak hanya sebagai bahan penyedap makanan, tetapi juga sebagai komponen penting dalam pengobatan tradisional dan modern. Penelitian yang berkelanjutan mengenai minyak atsiri dan senyawa-senyawa bioaktif dalam temulawak diharapkan dapat memperluas pengetahuan kita dan memberikan kontribusi positif bagi kesehatan masyarakat secara keseluruhan.



Gambar 4 Struktur Senyawa *Bisabolane* pada Spesies *Curcuma*

Terdapatnya *Xanthorrhizol* dan tidak adanya *Bis-demethoxycurcumin* menjadi ciri khas spesifik yang membedakan *C. xanthorrhiza* dari *C. longa*. Curcumin dan *Xanthorrhizol* adalah komponen utama dalam *C. xanthorrhiza*. Sifat anti-inflamasi sering kali dikaitkan dengan pencegahan kanker, dan banyak penelitian telah melaporkan efek *Xanthorrhizol* serta curcumin sebagai agen antikanker. Adapun penjelasan mengenai *Xanthorrhizol* dan curcumin adalah sebagai berikut (Sudiby, 2019).

3. *Xanthorrhizol*

Dalam penelitian yang dilakukan di laboratorium, *Xanthorrhizol* telah terbukti memiliki efek yang signifikan pada sel kanker, khususnya sel kanker serviks HeLa. Melalui pengujian *in vitro*, *Xanthorrhizol* menunjukkan kemampuannya untuk menginduksi apoptosis, yaitu proses kematian sel terprogram yang penting dalam pengobatan kanker.

Mekanisme di balik kemampuan ini melibatkan peningkatan regulasi dua protein kunci, yaitu Bax dan p53. Protein Bax berperan dalam mempromosikan apoptosis, sementara p53 dikenal sebagai pengatur siklus sel yang berfungsi untuk memperbaiki DNA yang rusak dan mencegah sel yang tidak normal berkembang biak. Dengan meningkatkan regulasi kedua protein ini, *Xanthorrhizol* berkontribusi

pada proses pemusnahan sel kanker, memberikan harapan baru dalam strategi pengobatan kanker serviks.

Selain efeknya pada sel kanker serviks, *Xanthorrhizol* juga menunjukkan hasil yang menarik ketika diuji pada sel kanker usus besar, yaitu HCT116. Dalam percobaan ini, *Xanthorrhizol* tidak hanya menginduksi apoptosis, tetapi juga menunjukkan peningkatan pertumbuhan sel yang menandakan adanya interaksi yang kompleks antara *Xanthorrhizol* dan sel-sel kanker. Peningkatan pertumbuhan sel pada HCT116 menunjukkan bahwa *Xanthorrhizol* dapat memengaruhi dinamika sel kanker secara berbeda tergantung pada jenis sel yang diuji.

Temuan ini memperlihatkan bahwa *Xanthorrhizol* memiliki potensi sebagai agen terapeutik dalam pengobatan kanker dengan kemampuan untuk memodulasi jalur-jalur biologis yang berbeda pada sel kanker. Pengertian yang lebih dalam mengenai efek *Xanthorrhizol* pada berbagai jenis sel kanker ini penting untuk pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif dan terarah. Dengan demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme yang mendasari efek ini, serta untuk menentukan potensi *Xanthorrhizol* sebagai pilihan terapi dalam pengobatan kanker di masa depan.

4. Curcumin

Dalam konteks penelitian yang mendalami potensi antikanker dari senyawa-senyawa alami, kombinasi *Xanthorrhizol* dan curcumin telah menarik perhatian para ilmuwan. Dalam percobaan yang dilakukan secara *in vitro*, terbukti bahwa kombinasi kedua senyawa ini menginduksi apoptosis atau kematian sel terprogram pada sel kanker payudara MDA-MB-231 dengan cara yang jauh lebih efektif dibandingkan jika *Xanthorrhizol* digunakan secara terpisah. Hasil ini menandakan adanya interaksi yang kuat antara *Xanthorrhizol* dan curcumin yang memberikan dampak positif dalam pengobatan sel kanker.

Efek sinergis yang dihasilkan oleh kombinasi *Xanthorrhizol* dan curcumin menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut dapat saling memperkuat aksi terapeutiknya. Sinergisme ini sangat penting

karena mengindikasikan bahwa penggunaan kombinasi senyawa dapat meningkatkan efektivitas terapi dan memungkinkan pengurangan dosis yang diperlukan untuk mencapai hasil yang diinginkan. Dalam penelitian ini, aktivitas sinergis tersebut teramati secara jelas ketika rasio antara *Xanthorrhizol* dan curcumin berada dalam kisaran 3:7 hingga 1:9. Rasio ini memberikan informasi berharga bagi peneliti dan praktisi dalam merancang strategi pengobatan yang lebih efektif.

Melalui pemahaman yang lebih mendalam mengenai rasio dan kombinasi senyawa ini, penelitian dapat mengarah pada pengembangan terapi kanker yang lebih aman dan lebih efisien. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini tidak hanya memperkuat dasar ilmiah bagi penggunaan *Xanthorrhizol* dan curcumin dalam pengobatan kanker, tetapi juga membuka jalan untuk penelitian lebih lanjut tentang mekanisme kerja kedua senyawa ini.

Dengan demikian, kombinasi *Xanthorrhizol* dan curcumin berpotensi untuk menjadi pilihan terapi yang inovatif dalam menghadapi tantangan kanker, khususnya dalam konteks sel kanker payudara yang sering kali sulit diobati dengan metode konvensional. Penemuan ini diharapkan dapat memberikan kontribusi positif dalam pengembangan pengobatan berbasis herbal yang lebih efektif dan aman bagi pasien kanker di masa depan.

Khasiat dan Manfaat Temulawak

Temulawak merupakan salah satu tanaman herbal yang sangat berharga yang tidak hanya di Indonesia, tetapi juga di berbagai belahan dunia. Tanaman ini telah dikenal luas berkat beragam manfaatnya, mulai dari pengobatan hingga penggunaannya dalam industri makanan dan kosmetika. Temulawak dapat dimanfaatkan sebagai obat, sumber karbohidrat, bahan penyedap masakan dan minuman, serta pewarna alami. Oleh karena itu, temulawak termasuk dalam daftar tumbuhan obat di Indonesia yang memiliki potensi besar untuk dikembangkan (Ahmad, 2020).

Dalam konteks penggunaannya, semua bagian tanaman temulawak dapat dimanfaatkan, tetapi rimpangnya adalah bagian yang paling berharga.

Rimpang temulawak kaya akan senyawa aktif yang memberikan banyak khasiat kesehatan. Sejak zaman dahulu, masyarakat telah memanfaatkan rimpang ini untuk berbagai keperluan pengobatan dan khasiatnya telah dikenal baik di dalam negeri maupun di luar negeri, termasuk di negara-negara seperti Jerman dan Belanda. Dalam dunia farmakologi Indonesia, temulawak diakui sebagai salah satu simplisia yang harus selalu tersedia di apotek.

Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengungkap manfaat temulawak, baik melalui pendekatan empiris yang didasarkan pada pengalaman masyarakat maupun melalui hasil penelitian ilmiah yang sistematis. Dari berbagai studi yang ada, terungkap bahwa temulawak memiliki sejumlah khasiat yang bermanfaat bagi kesehatan, menjadikannya sebagai salah satu tanaman herbal yang paling dikenal di Indonesia (Praptiwi dan Widodo, 2019).

Salah satu manfaat utama temulawak yang paling dikenal luas adalah kemampuannya dalam mendukung kesehatan hati. Penelitian menunjukkan bahwa temulawak terbukti efektif dalam mengatasi berbagai gangguan fungsi hati, termasuk hepatitis dan perlemakan hati. Dalam hal ini, temulawak berfungsi sebagai kolagoga, yaitu zat yang dapat meningkatkan produksi dan sekresi empedu. Proses ini sangat penting karena empedu berperan dalam pencernaan dan metabolisme lemak.

Lebih jauh lagi, temulawak juga membantu menurunkan kadar kolesterol di hati dan mengaktifkan enzim yang berperan dalam pemecahan lemak. Dengan demikian, temulawak tidak hanya membantu meningkatkan fungsi hati, tetapi juga berkontribusi pada kesehatan secara keseluruhan.

Dalam praktik pengobatan tradisional, temulawak sering disajikan dalam bentuk rebusan atau ekstrak. Metode ini membuat senyawa-senyawa aktif dalam temulawak lebih mudah diserap oleh tubuh. Penggunaan temulawak dalam bentuk ini sering direkomendasikan untuk mengobati berbagai kondisi, seperti kolelitiasis, kolesistitis, dan kerusakan pada hati. Dengan keampuhannya yang telah terbukti dalam penelitian, temulawak terus menjadi pilihan penting dalam pengobatan herbal untuk mendukung kesehatan hati dan mencegah berbagai penyakit yang terkait (Harahap, 2021).

Selain khasiatnya bagi kesehatan hati, temulawak juga dikenal memiliki sifat anti-inflamasi yang sangat berguna. Aktivitas anti-inflamasi ini membuat temulawak efektif untuk mengobati penyakit radang sendi, rematik, dan artritis rematik. Melalui mekanisme hipokolesterolemik, temulawak dapat membantu menurunkan kadar kolesterol total dalam darah serta meningkatkan kadar lipoprotein densitas tinggi (HDL) yang dikenal sebagai kolesterol baik. Selain itu, temulawak juga menunjukkan sifat fungistatik, yaitu dapat menghambat pertumbuhan beberapa jenis jamur, serta bersifat bakteristatik atau antibakteri terhadap mikroba, seperti *Staphylococcus* dan *Salmonella*.

Jika ditelusuri lebih dalam, sejarah penggunaan temulawak sebagai obat telah ada sejak lama. Masyarakat tradisional telah memanfaatkan rimpang ini untuk mengatasi berbagai gangguan kesehatan, mulai dari menambah nafsu makan, mengobati sakit mag, hingga meredakan batuk, asma, dan sariawan. Temulawak juga digunakan untuk mengatasi demam, malaria, ambeien, sembelit, dan diare (Kartasasmita, 2022).

Selain itu, khasiatnya dalam meningkatkan produksi air susu ibu (ASI) membuatnya populer di kalangan ibu-ibu menyusui. Temulawak juga dapat membantu mengatasi berbagai masalah kesehatan lainnya, seperti gangguan saat nifas dan menstruasi, eksim, kencing nanah, kembung, mulas, asam urat, sakit pinggang, hipertensi, bahkan penyakit batu ginjal. Penggunaan temulawak dalam pengobatan umumnya dilakukan dalam bentuk ramuan, baik sebagai bahan tunggal maupun sebagai campuran dengan bahan lain.

Dalam dunia kecantikan, temulawak semakin dikenal luas sebagai bahan alami yang bermanfaat. Salah satu penggunaan utama temulawak dalam kosmetika adalah sebagai antijerawat. Sifat astringen yang dimiliki temulawak membantu mengurangi sekresi sel *sebacea* pada kulit. Ketika diterapkan, temulawak menyebabkan terjadinya edema pada muara folikel rambut atau pori-pori kulit sehingga membantu mengurangi timbulnya jerawat. Selain itu, sifat antiseptik ringan yang terdapat dalam temulawak berkontribusi dalam membersihkan kulit dari bakteri patogen sehingga radang jerawat dapat berangsur-angsur membaik, mengering, dan akhirnya sembuh (Suwanto dan Nugraheni, 2018).

Keberadaan temulawak dalam pengobatan tradisional dan modern menunjukkan bahwa tanaman ini layak untuk terus diteliti serta dikembangkan. Potensi temulawak yang besar dalam berbagai bidang kesehatan menandakan perlunya kesadaran dan perhatian lebih dalam memanfaatkan sumber daya alam yang telah ada di sekitar kita.

Dalam konteks ini, pengembangan produk berbasis temulawak, baik dalam bentuk suplemen, makanan, maupun produk kecantikan menjadi langkah penting untuk memastikan bahwa manfaatnya dapat diakses oleh lebih banyak orang. Dengan demikian, temulawak bukan hanya sekadar tanaman herbal yang tumbuh di kebun, tetapi juga merupakan sumber daya yang penting bagi kesehatan masyarakat.

Ketersediaan temulawak di apotek dan dalam bentuk produk kesehatan lainnya merupakan langkah yang sangat penting untuk memastikan bahwa manfaatnya dapat diakses oleh lebih banyak orang, sekaligus mendorong kesadaran akan pentingnya pengobatan berbasis herbal dalam upaya menjaga kesehatan serta kesejahteraan. Melalui upaya pengembangan dan penelitian lebih lanjut, temulawak diharapkan dapat terus memberikan kontribusi positif bagi masyarakat serta meningkatkan kualitas hidup banyak orang.

Efek Farmakologi Temulawak

Pengujian untuk menilai aktivitas farmakologi suatu zat adalah langkah yang krusial dalam proses pengembangan obat dan pemahaman terhadap khasiat terapeutik. Dalam penelitian farmakologi, umumnya dilakukan pengujian terhadap hewan percobaan.

Model hewan ini dipilih karena kemiripannya dengan sistem biologis manusia yang memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi efek dari zat aktif yang terkandung dalam berbagai tanaman obat. Salah satu tanaman yang banyak diteliti adalah rimpang temulawak yang kaya akan senyawa bioaktif. Dengan melakukan percobaan pada hewan maka dapat mengamati berbagai respons tubuh terhadap rimpang ini dan mengungkap berbagai mekanisme yang terlibat.

Proses pengujian ini sangat penting karena hasil yang diperoleh tidak hanya memberikan gambaran mengenai daya kerja farmakologis suatu senyawa, tetapi juga dapat dijadikan sebagai petunjuk untuk memahami khasiat terapeutik yang dimiliki. Rimpang temulawak yang secara tradisional telah digunakan sebagai obat herbal, kini semakin mendapat perhatian dalam dunia penelitian ilmiah. Melalui serangkaian percobaan yang sistematis, para ilmuwan dapat mengeksplorasi berbagai efek farmakologis dari senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam rimpang temulawak, seperti curcumin, minyak asiri, dan zat lainnya (Brunton, Hilal, dan Knollmann, 2017).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rimpang temulawak memiliki potensi yang sangat besar dalam pengobatan berbagai penyakit. Misalnya, efek anti-inflamasi yang dimiliki temulawak dapat membantu meredakan berbagai kondisi peradangan yang sering menjadi penyebab banyak penyakit kronis. Selain itu, aktivitas anti-oksidan dari senyawa yang terkandung dalam temulawak juga berperan penting dalam melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas yang berkontribusi terhadap penuaan dini dan berbagai penyakit degeneratif.

Tak hanya itu, temulawak juga menunjukkan sifat antimikroba yang bermanfaat dalam melawan infeksi yang disebabkan oleh berbagai mikroorganisme, termasuk bakteri dan jamur. Dalam pengujian farmakologi yang dilakukan, peneliti dapat melihat seberapa efektif zat aktif dalam rimpang temulawak dalam menghambat pertumbuhan mikroba, serta memberikan bukti yang kuat akan manfaatnya sebagai obat herbal (Sharma, Gescher, dan Steward, 2005).

Hasil-hasil penelitian ini umumnya dirangkum dan disajikan dalam bentuk tabel. Tabel ini berisi informasi yang sangat rinci mengenai efek farmakologis dari zat aktif yang terkandung dalam rimpang temulawak. Setiap senyawa yang diuji akan memiliki data yang mencakup jenis efek yang dihasilkan, dosis yang digunakan, serta respons yang diamati pada hewan percobaan, sebagaimana pada tabel berikut.

Tabel 2 Efek Farmakologi Zat Aktif yang Terkandung dalam Rimpang Temulawak

No.	Nama Zat Aktif	Efek Farmakologis
1.	Germakron	Anti-inflamasi (antiperadangan), dan penghambat oedema (pembengkakan)
2.	P-toluilmetill karbinol dan seskuipterpen d-kamper	Meningkatkan produksi dan sekresi empedu
3.	Turmeron	Antimikroba (antibiotik)

Penyajian data dalam bentuk tabel ini tidak hanya memudahkan peneliti untuk merujuk kembali pada hasil-hasil yang telah diperoleh, tetapi juga memungkinkan perbandingan yang lebih mudah antarpenelitian yang berbeda. Hal ini penting dalam mendorong kolaborasi dan diskusi di antara para peneliti di bidang ini.

Melalui pendekatan yang sistematis ini, hasil-hasil dari pengujian farmakologi tidak hanya memberikan landasan ilmiah untuk penggunaan rimpang temulawak sebagai obat herbal, tetapi juga mendorong penelitian lebih lanjut untuk eksplorasi potensi lain yang mungkin dimiliki oleh tanaman ini. Dengan bukti ilmiah yang kuat, produk yang berbasis pada rimpang temulawak dapat dikembangkan dan dipasarkan dengan lebih percaya diri, memberikan manfaat yang lebih luas bagi masyarakat. Misalnya, produk kesehatan yang mengandung ekstrak temulawak kini semakin populer di pasaran, dan konsumen menjadi semakin sadar akan manfaat kesehatan yang ditawarkan oleh tanaman ini (Achmad dan Ginting, 2018).

Pentingnya pengujian farmakologi juga berkaitan erat dengan perkembangan industri farmasi yang semakin mengedepankan bukti ilmiah dalam pembuatan produk kesehatan. Dalam era informasi dan teknologi yang terus berkembang, konsumen lebih memilih produk yang telah teruji secara ilmiah serta terbukti efektif.

Oleh karena itu, penelitian yang berkelanjutan di bidang ini diharapkan dapat menghasilkan inovasi baru dalam pengobatan dan terapi yang lebih efektif. Hal ini bukan hanya bermanfaat bagi pengembangan produk, tetapi juga dapat memberikan kontribusi positif bagi kesehatan masyarakat secara keseluruhan (Winarsi, 2007).

Secara keseluruhan, pengujian terhadap aktivitas farmakologi rimpang temulawak bukan hanya langkah awal yang penting dalam mengungkap nilai pengobatan dan manfaat kesehatan yang dapat diberikan, tetapi juga merupakan bagian integral dari upaya untuk menjaga serta melestarikan pengetahuan tradisional tentang pengobatan herbal.

Temulawak sebagai Obat Tradisional

Keberadaan obat tradisional di Indonesia merupakan suatu aspek penting dari budaya dan warisan nenek moyang yang telah ada sejak zaman dahulu. Masyarakat Indonesia terutama di pedesaan telah lama mengandalkan obat-obatan alami yang berasal dari tumbuh-tumbuhan sebelum kemajuan dalam pengobatan modern dan pengembangan obat-obatan kimia.

Pengetahuan mengenai khasiat berbagai tanaman herbal ini telah diturunkan dari generasi ke generasi, membentuk bagian integral dari kehidupan sehari-hari masyarakat. Dengan semakin meningkatnya minat terhadap pengobatan alami, obat-obatan yang berasal dari tumbuhan ini dikenal sebagai obat tradisional dan semakin marak digunakan oleh masyarakat (Heinrich, 2014).

Salah satu tanaman herbal yang memiliki peranan penting dalam tradisi pengobatan Indonesia adalah temulawak yang secara ilmiah dikenal dengan nama *Curcuma xanthorrhiza Roxb.* Jauh sebelum temulawak diolah menjadi berbagai produk modern yang tersedia di pasaran, tanaman ini telah digunakan secara luas oleh masyarakat, terutama di pulau Jawa. Keberadaan temulawak dalam pengobatan tradisional mencerminkan kearifan lokal yang telah ada sejak lama, serta nilai-nilai budaya yang melekat pada penggunaan obat-obatan herbal.

Di daerah Jawa Tengah dan Jawa Timur, temulawak telah digunakan untuk berbagai keperluan kesehatan. Salah satu penggunaan yang paling umum adalah untuk merangsang nafsu makan, terutama pada anak-anak. Dalam praktik sehari-hari, masyarakat sering memberikan air parutan temulawak kepada anak-anak mereka sebagai upaya untuk meningkatkan selera makan. Selain itu, temulawak juga bisa dikonsumsi dalam bentuk rimpang muda atau kuncup bunganya yang dimakan sebagai lalapan. Penggunaan ini tidak hanya memberikan rasa segar, tetapi juga menambah asupan nutrisi yang diperlukan oleh tubuh (Jantan, Raweh, dan Sirat, 2006).

Namun, manfaat temulawak tidak berhenti di situ. Tanaman ini juga dikenal memiliki khasiat dalam mengatasi berbagai masalah kesehatan. Dalam pengobatan tradisional, temulawak diyakini efektif untuk mengatasi kondisi-kondisi, seperti kencing batu, sakit kuning, ambeien, dan diare. Masyarakat telah lama menggunakan ramuan yang berbahan dasar temulawak untuk meredakan gejala-gejala tersebut, menunjukkan betapa pentingnya tanaman ini dalam menjaga kesehatan. Pengetahuan ini telah terakumulasi selama berabad-abad dan menjadi bagian dari tradisi pengobatan yang berharga (Dewi, 2012).

Salah satu manfaat utama temulawak adalah kemampuannya untuk merangsang nafsu makan, terutama pada anak-anak. Masyarakat sering memberikan air parutan temulawak kepada anak-anak sebagai cara untuk meningkatkan selera makan mereka. Selain itu, temulawak juga digunakan untuk mengatasi gangguan pencernaan, seperti diare, sakit kuning, dan kencing batu. Dalam praktik pengobatan tradisional, rimpang temulawak sering direbus dan airnya diminum sebagai obat untuk meredakan gejala-gejala tersebut (Widyastuti, 2021).

Setelah melahirkan, banyak ibu-ibu yang diberikan air seduhan temulawak untuk membantu pemulihan kesehatan mereka. Minuman ini diyakini dapat memberikan energi tambahan dan mempercepat proses penyembuhan setelah melalui pengalaman persalinan yang melelahkan. Di samping itu, temulawak juga dikenal memiliki sifat anti-inflamasi sehingga sangat efektif untuk mengobati penyakit radang sendi dan rematik. Dengan

demikian, temulawak memiliki peran yang sangat penting dalam menjaga kesehatan masyarakat, terutama dalam konteks pengobatan tradisional.

Dalam dunia kesehatan yang semakin berkembang, pengetahuan tentang temulawak dan manfaatnya terus diteliti. Penelitian ilmiah semakin banyak dilakukan untuk mengidentifikasi dan memvalidasi khasiat temulawak secara lebih mendalam. Dengan mengkaji komponen aktif yang terkandung di dalamnya, para peneliti berharap dapat mengembangkan produk berbasis temulawak yang lebih efektif untuk masyarakat. Seiring dengan meningkatnya minat terhadap obat-obatan herbal, temulawak tidak hanya menjadi simbol warisan budaya, tetapi juga memberikan kontribusi yang signifikan dalam pengobatan modern.

Dengan kombinasi antara pengetahuan tradisional dan penelitian ilmiah, temulawak memiliki potensi besar untuk dioptimalkan sebagai alternatif dalam pengobatan. Pelestarian pengetahuan mengenai temulawak dan penggunaannya dalam pengobatan tradisional sangatlah penting. Hal ini akan memberikan manfaat yang lebih besar bagi masyarakat, terutama di era di mana pengobatan herbal semakin mendapat perhatian dan pengakuan. Temulawak dengan segala khasiatnya tidak hanya menjadi bagian dari sejarah dan budaya, tetapi juga merupakan solusi alami yang dapat membantu menjaga kesehatan serta kesejahteraan masyarakat (Rahman, Djoko, Purwanto, 2022).

Di samping itu, temulawak juga populer sebagai bahan minuman segar. Minuman ini sering dinikmati sebagai cara untuk menyegarkan diri, terutama di daerah yang lebih panas. Meski di Jawa Barat temulawak tidak sepopuler di Jawa Tengah dan Jawa Timur, penggunaannya tetap memiliki tempat dalam praktik tradisional masyarakat setempat.

Di Jawa Barat, temulawak sering digunakan untuk membantu memulihkan kesehatan setelah melahirkan. Ibu-ibu yang baru saja melahirkan diberikan air seduhan temulawak untuk diminum yang diyakini dapat membantu mempercepat pemulihan serta memberikan energi tambahan yang sangat dibutuhkan setelah proses persalinan.

Melalui praktik-praktik ini, masyarakat menunjukkan bahwa pengetahuan tentang pengobatan tradisional bukanlah sekadar mitos atau

kepercayaan belaka. Sebaliknya, penggunaan temulawak dan obat herbal lainnya didasarkan pada pengalaman empiris serta hasil dari generasi sebelumnya yang telah terbukti efektif. Hal ini menegaskan bahwa kearifan lokal dalam pengobatan tradisional memiliki dasar yang kuat dan relevansi yang terus berlanjut di zaman modern ini (Linawati dan Setiawati, 2022).

Seiring dengan meningkatnya publikasi dan penelitian mengenai obat-obatan herbal, semakin banyak kelompok masyarakat yang tertarik serta mulai percaya pada efektivitas obat-obatan yang berasal dari tumbuhan, termasuk temulawak. Kesadaran ini tidak hanya memperkuat kepercayaan masyarakat terhadap pengobatan tradisional, tetapi juga mendorong penelitian lebih lanjut untuk menggali potensi tanaman herbal dalam pengobatan modern. Penelitian-penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah yang mendukung penggunaan temulawak dan mengungkap manfaat kesehatan yang lebih luas (Backhsall dan Mathias, 1999).

Dengan demikian, temulawak tidak hanya berfungsi sebagai simbol warisan budaya, tetapi juga berkontribusi pada perkembangan ilmu pengetahuan serta kesehatan masyarakat. Penelitian lebih lanjut mengenai senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam temulawak dapat membuka peluang baru dalam pengembangan obat-obatan modern. Melalui kolaborasi antara pengetahuan tradisional dan penelitian ilmiah, kita dapat berharap untuk menemukan lebih banyak manfaat dari temulawak dan tanaman herbal lainnya.

Akhirnya, pengakuan terhadap nilai dan manfaat temulawak serta obat-obatan herbal lainnya akan membantu memperkuat kesadaran masyarakat akan pentingnya pelestarian warisan budaya dan kearifan lokal. Dalam era globalisasi ini, di mana produk-produk modern sering kali mendominasi, penting bagi kita untuk tetap menghargai serta memanfaatkan sumber daya alam yang telah tersedia di sekitar kita. Dengan menjaga dan melestarikan pengetahuan tentang pengobatan tradisional, kita tidak hanya menghormati warisan nenek moyang, tetapi juga memastikan bahwa generasi mendatang dapat memanfaatkan kekayaan alam yang ada untuk kesehatan serta kesejahteraan mereka.



BAB III

TEMULAWAK HERBAL AJAIB INDONESIA

Sejarah Penggunaan Temulawak di Indonesia

Temulawak dengan nama ilmiah *Curcuma xanthorrhiza* Roxb merupakan salah satu tanaman herbal yang memiliki peran penting dalam sejarah pengobatan tradisional di Indonesia. Sejak zaman dahulu, temulawak telah menjadi bagian integral dari kehidupan masyarakat Indonesia, terutama mereka yang tinggal di pulau Jawa, di mana tanaman ini dikenal sebagai obat untuk berbagai macam penyakit. Bagi masyarakat Jawa, rimpang temulawak bukan sekadar bahan yang tumbuh di alam, melainkan simbol kearifan lokal yang diwariskan dari generasi ke generasi, mencerminkan hubungan erat antara manusia dan lingkungan sekitarnya (Novikasari, 2021).

Jika kita menelusuri sejarahnya, penggunaan temulawak dapat dihubungkan dengan zaman kerajaan-kerajaan nusantara. Pada masa itu, para tabib dan ahli pengobatan tradisional telah mengenali khasiat luar biasa

yang terkandung dalam rimpang temulawak. Catatan sejarah menunjukkan bahwa temulawak sering dimanfaatkan untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan yang dihadapi masyarakat (Soetarno, 2011).

Dalam bentuk olahan ramuan herbal, rimpang temulawak digunakan untuk meredakan gangguan pencernaan, memperbaiki fungsi hati, dan bahkan untuk mengobati penyakit yang lebih serius, seperti hepatitis. Penggunaan temulawak dalam pengobatan kala itu tidak hanya terbatas sebagai ramuan herbal semata, tetapi juga sering diintegrasikan ke dalam pola makan sehari-hari masyarakat sebagai upaya untuk menjaga kesehatan dan kebugaran.

Budaya penggunaan temulawak yang berkembang pada masa itu yang menunjukkan betapa pentingnya tanaman herbal dalam kehidupan masyarakat tradisional. Temulawak tidak hanya dilihat sebagai bahan untuk menyembuhkan penyakit, tetapi juga sebagai bagian dari gaya hidup sehat. Rimpangnya sering direbus untuk dijadikan minuman atau diolah menjadi ekstrak yang dapat dikonsumsi dalam berbagai bentuk. Bahkan di beberapa daerah, temulawak sering disajikan sebagai lalapan dalam menu makan sehari-hari. Hal ini mencerminkan bagaimana masyarakat Indonesia menghargai hubungan harmonis dengan alam serta berusaha untuk memanfaatkan kekayaan sumber daya alam sebagai bagian dari upaya menjaga kesejahteraan tubuh (Mutrikah, 2018).

Pada awal abad ke-20, perhatian terhadap pengobatan tradisional mulai meningkat, seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan. Masyarakat di dalam maupun luar negeri mulai melirik kembali berbagai jenis tanaman herbal, termasuk temulawak sebagai sumber pengobatan alternatif yang alami. Penelitian ilmiah terhadap temulawak semakin berkembang dan studi mengenai senyawa aktif dalam tanaman ini mulai dilakukan untuk memvalidasi khasiat yang telah dikenal secara tradisional (Anderson dan Kaye, 2005).

Salah satu temuan penting adalah adanya senyawa curcumin dan *Xanthorrhizol* dalam temulawak yang ternyata memiliki potensi terapeutik. Senyawa-senyawa ini tidak hanya berfungsi sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan, tetapi juga diyakini mampu menghambat pertumbuhan sel

kanker. Temuan ini memberikan harapan besar dalam dunia medis, terutama bagi mereka yang mencari alternatif pengobatan yang lebih alami dan minim efek samping (Widyastuti, dkk., 2021).

Pada masa modern, temulawak terus mendapatkan pengakuan dan perhatian yang lebih luas. Tidak hanya di Indonesia, tetapi juga di seluruh dunia, temulawak mulai diakui sebagai tanaman dengan potensi besar dalam dunia kesehatan. Berbagai produk kesehatan dan suplemen yang mengandung ekstrak temulawak mulai bermunculan di pasar yang mencerminkan kepercayaan masyarakat terhadap khasiat tanaman ini.

Hal ini sejalan dengan meningkatnya minat global terhadap pengobatan berbasis herbal dan alami, sebagai bagian dari kesadaran yang semakin berkembang akan pentingnya menjaga kesehatan tubuh dengan cara yang lebih holistik serta aman. Di tengah semua perkembangan ini, penting untuk tidak melupakan bahwa pengetahuan mengenai temulawak dan manfaatnya berasal dari kearifan lokal yang telah lama ada di masyarakat Indonesia (Riki, dkk., 2020).

Secara keseluruhan, sejarah penggunaan temulawak di Indonesia adalah cerminan dari pengetahuan tradisional yang mendalam yang telah diwariskan selama berabad-abad, dan sekaligus menggambarkan bagaimana ilmu pengetahuan modern terus menggali potensi tanaman ini. Melalui kolaborasi antara tradisi dan inovasi, temulawak diharapkan dapat menjadi bagian penting dalam upaya menjaga kesehatan serta meningkatkan kualitas hidup masyarakat di masa depan. Pengetahuan tradisional yang dipadukan dengan penelitian ilmiah yang maju akan terus memberikan harapan dan solusi bagi mereka yang membutuhkan pengobatan yang aman, efektif, serta terjangkau.

Komponen Bioaktif dalam Temulawak

Temulawak yang dikenal luas sebagai salah satu tanaman herbal penting di Indonesia, mengandung sejumlah komponen bioaktif yang berperan besar dalam kesehatan. Komponen-komponen ini tidak hanya mendukung penggunaan tradisional temulawak sebagai ramuan obat, tetapi juga

semakin menarik perhatian para peneliti modern dalam bidang kesehatan dan obat-obatan (Gomez, 2008).

Menurut Hewling dan Kalman (2017), beberapa komponen bioaktif utama yang terkandung dalam temulawak, seperti *Curcumin*, *Xanthorrhizol*, *Tumeron*, dan *Germakron* telah terbukti memiliki efek terapeutik yang signifikan. Melalui penelitian lebih lanjut, komponen-komponen ini diakui memiliki peran yang sangat penting dalam pengobatan berbagai penyakit, mulai dari peradangan hingga kanker.

1. *Curcumin* sebagai anti-inflamasi

Curcumin sebagai salah satu senyawa *polifenol* yang paling menonjol dalam temulawak telah lama dikenal karena berbagai manfaat kesehatannya, baik dalam pengobatan tradisional maupun dalam penelitian ilmiah modern. *Curcumin* dengan warna kuning khasnya telah menjadi komponen utama dalam berbagai ramuan herbal dan sering digunakan sebagai obat alami di berbagai budaya, termasuk di Indonesia. Penggunaannya sudah berlangsung selama berabad-abad, terutama untuk meredakan berbagai jenis peradangan dan meningkatkan kesejahteraan secara keseluruhan. Dalam beberapa dekade terakhir, banyak penelitian ilmiah telah mendalami khasiat *curcumin*, dan hasilnya mengungkapkan potensi besar yang dimiliki senyawa ini dalam pengobatan berbagai penyakit kronis.

Salah satu sifat utama *Curcumin* adalah kemampuannya sebagai anti-inflamasi yang sangat kuat. Inflamasi atau peradangan adalah respons alami tubuh terhadap cedera atau infeksi, tetapi ketika berlangsung secara kronis, peradangan dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan memicu berbagai penyakit serius. *Curcumin* bekerja dengan cara menghambat produksi berbagai molekul pro-inflamasi dalam tubuh, seperti *Cytokine*, *Cyclooxygenase-2* (COX-2), dan tumor *Necrosis factor-alpha* (TNF- α) yang semuanya bertanggung jawab dalam proses peradangan. Dengan menghambat produksi molekul-molekul ini, *Curcumin* mampu menekan reaksi inflamasi berlebihan yang sering kali menjadi penyebab atau pemicu penyakit inflamasi kronis.

Sifat anti-inflamasi ini menjadikan *Curcumin* sebagai agen yang sangat efektif untuk mengatasi berbagai penyakit yang berkaitan dengan peradangan kronis. Salah satu contohnya adalah radang sendi atau artritis, di mana peradangan yang terus-menerus pada sendi menyebabkan rasa sakit, pembengkakan, dan kekakuan. Penggunaan *Curcumin* dalam bentuk suplemen atau ekstrak temulawak telah terbukti membantu mengurangi gejala artritis, serta memberikan bantuan yang signifikan bagi penderita penyakit ini. Selain itu, *Curcumin* juga bermanfaat dalam pengobatan penyakit jantung, di mana peradangan kronis dalam pembuluh darah sering kali berperan dalam terjadinya aterosklerosis, yaitu penyempitan dan pengerasan pembuluh darah yang dapat menyebabkan serangan jantung atau stroke. Dengan mengurangi peradangan, *Curcumin* dapat membantu menjaga kesehatan pembuluh darah dan mencegah komplikasi serius terkait penyakit jantung.

Curcumin juga memainkan peran penting dalam pengobatan berbagai gangguan metabolik, seperti sindrom metabolik dan diabetes tipe 2 yang sering dikaitkan dengan peradangan kronis. Pada diabetes tipe 2, resistensi insulin yang disertai dengan peradangan sistemik dapat memperburuk kondisi pasien. *Curcumin* dengan sifat anti-inflamasinya dapat membantu meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar gula darah sehingga membantu mengendalikan diabetes secara lebih efektif. Selain itu, *Curcumin* juga dapat mengurangi risiko komplikasi yang sering kali menyertai diabetes, seperti kerusakan pada pembuluh darah, saraf, dan ginjal.

Selain sifat anti-inflamasinya yang menonjol, *Curcumin* juga dikenal memiliki kemampuan sebagai anti-oksidan yang sangat kuat. Radikal bebas yang merupakan molekul tidak stabil dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel-sel tubuh, memicu penuaan dini, dan mempercepat perkembangan berbagai penyakit kronis. *Curcumin* berfungsi sebagai anti-oksidan alami yang membantu menetralkan radikal bebas dan melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan. Dengan demikian, *Curcumin* dapat memperlambat proses penuaan

dan mencegah timbulnya penyakit degeneratif, seperti *Alzheimer* dan penyakit kardiovaskular.

Dalam konteks penyakit kanker, *Curcumin* telah menjadi subjek penelitian yang sangat luas karena kemampuannya untuk menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Kanker adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia, dan banyak terapi konvensional, seperti kemoterapi dan radiasi sering kali memiliki efek samping yang merugikan. *Curcumin* di sisi lain menawarkan pendekatan pengobatan yang lebih alami dengan efek samping yang minimal. Salah satu mekanisme utama *Curcumin* dalam melawan kanker adalah kemampuannya untuk menginduksi apoptosis, yaitu proses kematian sel terprogram. Pada sel normal, apoptosis adalah mekanisme alami yang menghilangkan sel-sel yang rusak atau tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Namun pada sel kanker, proses ini sering terganggu sehingga sel-sel kanker dapat berkembang biak secara tidak terkendali. *Curcumin* membantu memulihkan proses apoptosis ini sehingga mampu menghentikan pertumbuhan sel-sel kanker.

Selain itu, *Curcumin* juga dapat menghambat proliferasi atau perkembangbiakan sel-sel kanker. Senyawa ini bekerja dengan cara mengganggu siklus sel kanker, mencegah pembelahan dan pertumbuhan sel-sel yang abnormal. Penelitian juga menunjukkan bahwa *Curcumin* dapat menghambat angiogenesis, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru yang dibutuhkan oleh tumor untuk mendapatkan suplai nutrisi. Tanpa pasokan darah yang memadai, pertumbuhan tumor dapat dihentikan, dan risiko metastasis atau penyebaran sel kanker ke bagian tubuh lainnya dapat berkurang.

Efek antikanker *Curcumin* telah dipelajari pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, prostat, usus besar, dan paru-paru. Penelitian menunjukkan bahwa *Curcumin* dapat secara efektif menghambat pertumbuhan sel-sel kanker ini dan bahkan dapat meningkatkan efektivitas terapi kanker konvensional. Sebagai contoh, *Curcumin* dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap kemoterapi dan

radiasi sehingga dosis terapi yang dibutuhkan dapat dikurangi, serta efek samping yang merugikan dapat diminimalkan.

Harapan baru yang ditawarkan oleh *Curcumin* dalam pengobatan kanker tidak hanya terbatas pada pengobatan itu sendiri, tetapi juga sebagai agen pencegahan. Kanker sering kali berkembang dari kerusakan sel yang disebabkan oleh peradangan dan stres oksidatif, sifat anti-inflamasi dan anti-oksidan *Curcumin* dapat membantu mencegah perkembangan kanker sejak tahap awal. Dengan demikian, *Curcumin* dapat digunakan sebagai bagian dari pendekatan pencegahan yang lebih holistik dan alami dalam mengurangi risiko kanker.

Secara keseluruhan, *Curcumin* merupakan senyawa yang sangat serbaguna dengan manfaat yang luas dalam bidang kesehatan. Sifat anti-inflamasi dan anti-oksidannya membantu mengatasi berbagai penyakit kronis yang berkaitan dengan peradangan, sementara efek antikankernya menawarkan harapan baru dalam pengobatan dan pencegahan kanker. Sebagai komponen utama dalam temulawak, *Curcumin* tidak hanya menjadi bagian penting dari warisan pengobatan tradisional, tetapi juga menjadi fokus utama dalam penelitian modern yang terus mengungkap potensi luar biasa dari senyawa ini. Dengan semakin banyaknya bukti ilmiah yang mendukung khasiat *Curcumin*, tidak diragukan lagi bahwa senyawa ini akan terus menjadi pilihan populer dalam pengobatan alami dan terapi komplementer di masa depan.

2. *Xanthorrhizol* sebagai agen antimikroba dan antikanker
Xanthorrhizol salah satu komponen bioaktif utama yang ditemukan dalam rimpang temulawak merupakan senyawa yang memiliki berbagai manfaat terapeutik yang luar biasa. Seiring dengan semakin meningkatnya minat dalam pengobatan berbasis herbal, *Xanthorrhizol* semakin mendapatkan perhatian luas dalam penelitian ilmiah karena potensinya dalam mendukung kesehatan dan pengobatan berbagai penyakit. Sebagai salah satu senyawa utama dalam temulawak, *Xanthorrhizol* menawarkan efek yang sangat penting dalam pengobatan modern, terutama karena kemampuannya untuk melawan

mikroorganisme patogen, mengurangi peradangan, melindungi hati, dan bahkan menghambat pertumbuhan sel kanker.

Salah satu sifat terapeutik utama *Xanthorrhizol* adalah kemampuannya sebagai agen antimikroba. Di dunia yang semakin menghadapi tantangan dari resistensi antibiotik akibat penggunaan berlebihan obat-obatan sintetis, penelitian terhadap senyawa alami seperti *Xanthorrhizol* menjadi semakin penting. *Xanthorrhizol* telah terbukti efektif dalam melawan berbagai jenis mikroorganisme patogen, termasuk bakteri gram positif dan gram negatif, serta beberapa jenis jamur yang sering menyebabkan infeksi.

Efek antimikroba yang dimiliki oleh *Xanthorrhizol* membuatnya berpotensi untuk dikembangkan menjadi antibiotik berbasis tanaman yang dapat digunakan untuk melawan infeksi yang disebabkan oleh patogen. Salah satu mikroorganisme patogen yang diketahui dapat dilawan oleh *Xanthorrhizol* adalah *Staphylococcus aureus*, bakteri yang sering menyebabkan infeksi kulit dan infeksi nosokomial. Efek ini memberikan harapan baru dalam mencari alternatif antibiotik alami yang lebih aman dan efektif.

Selain melawan infeksi bakteri, *Xanthorrhizol* juga telah terbukti efektif dalam melawan infeksi jamur. Jamur patogen seperti *Candida albicans* yang sering menyebabkan infeksi pada kulit, mulut, dan saluran genital dapat ditangani dengan penggunaan senyawa ini. Dengan meningkatnya kekhawatiran akan efek samping dari obat antijamur kimia, *Xanthorrhizol* memberikan solusi yang lebih alami dan aman. Hal ini menunjukkan bahwa *Xanthorrhizol* tidak hanya menawarkan perlindungan terhadap bakteri dan jamur yang menyebabkan infeksi, tetapi juga dapat berkontribusi dalam pengembangan produk perawatan kesehatan yang lebih ramah lingkungan serta lebih sedikit efek sampingnya dibandingkan dengan produk farmasi konvensional.

Di luar efek antimikrobanya, *Xanthorrhizol* juga memiliki sifat anti-inflamasi yang sangat kuat. Sama seperti *Curcumin*, *Xanthorrhizol* mampu menghambat jalur inflamasi dalam tubuh yang membuatnya

sangat efektif dalam mengatasi penyakit-penyakit yang disebabkan oleh peradangan kronis. Peradangan kronis sering kali menjadi penyebab mendasar dari berbagai penyakit degeneratif, seperti penyakit kardiovaskular, radang sendi, dan gangguan metabolik lainnya. *Xanthorrhizol* bekerja dengan menghambat produksi molekul-molekul inflamasi dalam tubuh, seperti sitokin pro-inflamasi sehingga mampu mengurangi reaksi inflamasi yang berlebihan. Dengan kemampuannya ini, *Xanthorrhizol* dapat menjadi pilihan pengobatan alami yang efektif untuk mengatasi peradangan tanpa menimbulkan efek samping yang sering kali terjadi pada obat anti-inflamasi sintetis.

Tidak hanya itu, *Xanthorrhizol* juga telah menjadi fokus dalam penelitian antikanker. Berbagai studi menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki kemampuan untuk melawan pertumbuhan dan penyebaran sel-sel kanker. *Xanthorrhizol* bekerja dengan cara menghambat siklus sel kanker, mencegah sel-sel kanker untuk berkembang biak dan menyebar ke bagian tubuh lainnya

Dalam mekanisme yang serupa dengan *Curcumin*, *Xanthorrhizol* mampu menginduksi apoptosis, yaitu proses kematian sel terprogram yang secara alami diperlukan untuk menjaga keseimbangan sel dalam tubuh. Pada sel kanker, proses ini sering kali terganggu yang menyebabkan sel-sel tersebut tumbuh dan berkembang secara tidak terkendali. Dengan mengembalikan proses apoptosis pada sel kanker, *Xanthorrhizol* membantu menghentikan pertumbuhan tumor dan menurunkan risiko metastasis, yaitu penyebaran sel kanker ke organ-organ vital lainnya.

Penelitian yang dilakukan pada berbagai jenis sel kanker menunjukkan bahwa *Xanthorrhizol* memiliki potensi besar dalam melawan beberapa jenis kanker, termasuk kanker payudara, prostat, usus besar, dan paru-paru. Sifat antikanker ini menjadikan *Xanthorrhizol* sebagai salah satu kandidat potensial dalam pengembangan terapi kanker berbasis tanaman. Tidak hanya sebagai agen pengobatan, tetapi *Xanthorrhizol* juga memiliki potensi untuk digunakan sebagai agen pencegahan kanker, mengingat sifatnya yang dapat melawan

peradangan dan stres oksidatif, dua faktor utama yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker.

Selain efek antikankernya, *Xanthorrhizol* juga dikenal memiliki sifat hepatoprotektif yang sangat penting. Hati adalah organ vital yang berperan dalam proses detoksifikasi tubuh, menyaring zat-zat beracun dari darah, dan membantu metabolisme. *Xanthorrhizol* mampu melindungi sel-sel hati dari kerusakan yang disebabkan oleh racun, alkohol, atau penyakit hati seperti hepatitis. Efek hepatoprotektif ini sangat penting karena hati sering kali menjadi sasaran utama dari berbagai zat beracun yang masuk ke dalam tubuh, baik dari makanan, minuman, maupun obat-obatan. Dengan melindungi hati, *Xanthorrhizol* tidak hanya mendukung kesehatan organ vital ini, tetapi juga membantu menjaga fungsi detoksifikasi tubuh secara keseluruhan.

Xanthorrhizol bekerja dengan meningkatkan aktivitas enzim-enzim anti-oksidan di hati, seperti *Glutathione peroxidase* dan *Superoxide dismutase* yang melindungi sel-sel hati dari kerusakan oksidatif. Dengan cara ini, *Xanthorrhizol* dapat mencegah perkembangan penyakit hati kronis, seperti sirosis atau kerusakan hati yang disebabkan oleh konsumsi alkohol yang berlebihan. Sifat hepatoprotektif ini memberikan harapan baru dalam pengobatan penyakit hati yang sering kali sulit diobati dengan obat-obatan konvensional.

Secara keseluruhan, *Xanthorrhizol* merupakan salah satu senyawa bioaktif dalam temulawak yang menawarkan berbagai manfaat kesehatan yang luas. Kemampuannya untuk melawan infeksi mikroba, mengurangi peradangan, melawan sel kanker, dan melindungi hati membuatnya menjadi agen terapeutik yang sangat menjanjikan. Penelitian lebih lanjut mengenai *Xanthorrhizol* akan membuka peluang untuk pengembangan obat-obatan herbal yang lebih alami dan aman, serta memberikan alternatif pengobatan bagi pasien yang mencari solusi alami untuk menjaga kesehatan mereka. Sebagai salah satu komponen utama dalam temulawak, *Xanthorrhizol* tidak hanya memperkuat peran temulawak dalam pengobatan tradisional, tetapi

juga menjadikannya tanaman yang sangat bernilai dalam dunia medis modern.

3. Tumeron sebagai pendukung penyerapan dan neuroprotektif
Tumeron adalah kelompok senyawa yang ditemukan dalam minyak atsiri temulawak yang memiliki peran krusial dalam meningkatkan efektivitas penggunaan temulawak sebagai obat herbal. Tumeron sebagai komponen volatil dalam minyak atsiri tidak hanya memberikan aroma khas pada temulawak, tetapi juga berperan dalam memperkuat manfaat terapeutik dari tanaman ini. Dalam dunia pengobatan tradisional dan penelitian modern, tumeron semakin mendapatkan perhatian karena berbagai potensi farmakologisnya, terutama kemampuannya untuk meningkatkan bioavailabilitas *Curcumin*, senyawa aktif utama dalam temulawak, serta memberikan perlindungan terhadap kesehatan otak.

Salah satu tantangan utama dalam penggunaan *Curcumin* sebagai obat adalah masalah penyerapan. Meskipun *Curcumin* memiliki berbagai manfaat kesehatan yang telah terbukti, termasuk sifat anti-inflamasi, anti-oksidan, dan antikanker senyawa ini dikenal sulit diserap oleh tubuh manusia. Ketika *Curcumin* dikonsumsi, sebagian besar senyawa ini mengalami metabolisme yang cepat di hati dan usus yang mengurangi ketersediaannya dalam aliran darah sehingga mengurangi efektivitas terapeutiknya. Dalam hal ini, tumeron berperan penting karena kemampuannya untuk meningkatkan bioavailabilitas *Curcumin*. Dengan adanya tumeron, penyerapan *Curcumin* di dalam tubuh dapat ditingkatkan secara signifikan, membuat *Curcumin* lebih efektif ketika digunakan sebagai ramuan obat. Tumeron membantu memperlambat proses metabolisme curcumin, memungkinkan senyawa ini tetap berada dalam aliran darah lebih lama sehingga manfaat kesehatan yang dihasilkan dapat lebih optimal.

Peran tumeron dalam meningkatkan bioavailabilitas *Curcumin* memberikan kontribusi besar dalam pemanfaatan temulawak secara keseluruhan. Sebagai salah satu komponen minyak atsiri dalam temulawak, tumeron bekerja secara sinergis dengan *Curcumin* untuk

memaksimalkan efek terapi yang dihasilkan. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan temulawak yang mengandung tumeron dapat meningkatkan efektivitas *Curcumin* dalam mengatasi berbagai kondisi kesehatan, termasuk peradangan, gangguan pencernaan, serta penyakit kronis lainnya. Dengan demikian, tumeron tidak hanya menjadi senyawa pendukung, tetapi juga memainkan peran yang esensial dalam memastikan curcumin dapat memberikan manfaat yang maksimal bagi tubuh.

Lebih dari sekadar meningkatkan bioavailabilitas *Curcumin*, tumeron juga memiliki manfaat farmakologis lainnya, terutama dalam bidang neuroproteksi. Efek neuroprotektif dari tumeron menjadi salah satu aspek yang sangat penting, mengingat peningkatan kasus penyakit neurodegeneratif seperti *Alzheimer*, *Parkinson*, dan penyakit lainnya yang berhubungan dengan penurunan fungsi saraf. Tumeron memiliki kemampuan untuk melindungi sel-sel saraf dari kerusakan yang disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk peradangan dan stres oksidatif. Peradangan kronis dan stres oksidatif sering kali menjadi penyebab utama kerusakan sel saraf yang pada akhirnya memicu penurunan fungsi otak serta memicu perkembangan penyakit degeneratif saraf.

Kemampuan tumeron untuk melindungi sel saraf dari kerusakan membuka peluang besar bagi senyawa ini untuk digunakan dalam pencegahan dan pengobatan penyakit neurodegeneratif. Pada penyakit *Alzheimer*, misalnya, pembentukan plak amiloid di otak menyebabkan kerusakan jaringan saraf dan hilangnya kemampuan kognitif secara progresif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tumeron dapat membantu mengurangi peradangan di otak dan melindungi sel-sel saraf dari efek merusak plak amiloid. Dengan cara ini, tumeron dapat membantu memperlambat perkembangan penyakit *Alzheimer* dan memperpanjang kualitas hidup penderita.

Tidak hanya itu, tumeron juga diketahui memiliki kemampuan untuk merangsang proliferasi sel-sel saraf di otak. Proliferasi sel saraf adalah proses regenerasi dan perbaikan jaringan saraf yang rusak yang sangat penting dalam menjaga kesehatan otak. Dalam kondisi

normal, kemampuan otak untuk meregenerasi sel saraf menurun seiring bertambahnya usia yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif. Tumeron dengan efek neuroprotektifnya dapat membantu merangsang pertumbuhan sel saraf baru dan memperbaiki jaringan saraf yang rusak sehingga dapat mendukung pemeliharaan kesehatan otak seiring bertambahnya usia.

Penemuan ini sangat penting dalam penelitian medis, terutama karena saat ini belum ada obat yang sepenuhnya efektif untuk mencegah atau menghentikan perkembangan penyakit neurodegeneratif seperti *Alzheimer* dan *Parkinson*. Dengan adanya senyawa alami, seperti tumeron yang memiliki potensi untuk melindungi otak dan mendukung regenerasi sel saraf, penelitian lebih lanjut diharapkan dapat membuka jalan bagi pengembangan terapi baru yang lebih alami serta minim efek samping dalam menangani penyakit-penyakit tersebut.

Selain manfaat neuroprotektif, tumeron juga berperan dalam mendukung kesehatan otak secara keseluruhan. Dalam situasi sehari-hari, tumeron dapat membantu melindungi otak dari kerusakan yang disebabkan oleh faktor lingkungan, seperti polusi, paparan racun, dan stres. Senyawa ini juga membantu menjaga fungsi kognitif, meningkatkan daya ingat, dan mendukung kemampuan belajar, terutama pada orang tua yang berisiko mengalami penurunan fungsi otak. Dengan semakin meningkatnya prevalensi gangguan kognitif dan penyakit saraf, temuan mengenai efek perlindungan otak dari tumeron menjadi semakin penting dalam upaya menjaga kesehatan otak di berbagai tahap kehidupan.

Secara keseluruhan, tumeron merupakan senyawa yang memiliki peran penting dalam penggunaan temulawak sebagai obat herbal. Tidak hanya membantu meningkatkan penyerapan *Curcumin*, tumeron juga memiliki potensi besar dalam melindungi kesehatan otak dan mencegah perkembangan penyakit neurodegeneratif. Kombinasi manfaat ini membuat tumeron menjadi salah satu komponen minyak atsiri temulawak yang sangat bernilai, baik dalam pengobatan tradisional maupun dalam penelitian medis modern. Dengan semakin

banyaknya penelitian yang dilakukan untuk mengeksplorasi potensi tumeron, diharapkan senyawa ini dapat digunakan sebagai agen terapeutik yang lebih luas, baik dalam mendukung kesehatan otak maupun dalam meningkatkan efektivitas penggunaan temulawak secara keseluruhan dalam dunia medis.

4. Germakron sebagai pengurang peradangan dan antispasmodik
Germakron adalah salah satu senyawa seskuiterpen yang ditemukan dalam temulawak dan telah lama dikenal dalam pengobatan tradisional karena khasiat terapeutiknya yang kuat, terutama dalam mengatasi peradangan. Seskuiterpen sendiri adalah kelas senyawa kimia yang memiliki 15 atom karbon dan biasanya ditemukan dalam minyak atsiri tanaman, termasuk temulawak. Di antara berbagai komponen seskuiterpen yang ditemukan dalam rimpang temulawak, germakron adalah salah satu yang paling menonjol karena berbagai manfaat kesehatannya, terutama dalam pengobatan peradangan dan gangguan pencernaan.

Salah satu sifat paling menonjol dari germakron adalah kemampuannya sebagai agen anti-inflamasi. Peradangan adalah respons alami tubuh terhadap cedera atau infeksi, tetapi bila peradangan menjadi kronis, ia dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan serius, seperti radang sendi (artritis), penyakit radang usus, dan penyakit inflamasi lainnya. Dalam pengobatan tradisional, germakron telah digunakan selama berabad-abad untuk meredakan berbagai jenis peradangan, terutama pada sendi dan sistem pencernaan. Khasiat anti-inflamasi germakron bekerja dengan cara menghambat produksi senyawa pro-inflamasi yang bertanggung jawab atas terjadinya pembengkakan dan rasa sakit pada area yang meradang. Oleh karena itu, temulawak yang mengandung germakron sering digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi nyeri sendi, peradangan kronis, dan keluhan yang berkaitan dengan radang, baik pada otot maupun jaringan tubuh lainnya.

Dalam kasus nyeri sendi, seperti pada penderita artritis, peradangan yang terus-menerus dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan sendi, menimbulkan rasa sakit yang luar biasa, serta

mengurangi mobilitas. Penggunaan germakron dalam temulawak telah terbukti membantu meredakan gejala-gejala ini dengan menekan respons peradangan sehingga mengurangi pembengkakan dan rasa sakit pada sendi. Selain itu, penggunaan ramuan tradisional yang mengandung germakron juga membantu meningkatkan kenyamanan dan mobilitas pasien, terutama bagi mereka yang mengalami peradangan kronis yang membatasi aktivitas sehari-hari.

Selain sifat anti-inflamasi, germakron juga memiliki efek antispasmodik yang signifikan. Efek antispasmodik berarti bahwa senyawa ini mampu meredakan kejang otot atau kontraksi otot yang tidak normal, terutama pada otot polos yang ditemukan di sistem pencernaan. Otot polos yang mengatur gerakan di berbagai organ dalam, termasuk saluran pencernaan dapat mengalami kontraksi yang berlebihan atau tidak normal akibat berbagai kondisi, seperti perut kembung, kolik, atau gangguan pencernaan lainnya. Kejang atau kontraksi yang tidak normal pada otot polos di saluran pencernaan sering kali menimbulkan rasa sakit yang cukup parah, seperti yang dialami pada kasus kram perut atau sindrom iritasi usus besar (IBS).

Germakron dengan sifat antispasmodiknya membantu meredakan kejang sehingga meringankan rasa sakit dan memberikan kenyamanan bagi penderita. Inilah mengapa temulawak yang mengandung germakron sering digunakan dalam pengobatan tradisional untuk meredakan gangguan pencernaan, seperti perut kembung, kolik, atau rasa kram yang disebabkan oleh gangguan pada saluran pencernaan. Dalam konteks modern, banyak produk herbal yang mengandung temulawak dipasarkan sebagai solusi untuk gangguan pencernaan, dan salah satu komponen utama yang memberikan manfaat tersebut adalah germakron.

Perut kembung yang sering disebabkan oleh penumpukan gas di dalam saluran pencernaan dapat menyebabkan rasa tidak nyaman dan bahkan nyeri. Temulawak melalui kandungan germakronnya, membantu melemaskan otot-otot saluran pencernaan yang tegang dan membantu menghilangkan gas yang terjebak sehingga meredakan

gejala perut kembung. Sifat antispasmodik ini juga efektif untuk meredakan kolik, yaitu kondisi yang sering kali menyebabkan nyeri perut yang tajam dan mendadak akibat kontraksi usus yang berlebihan. Dengan mengurangi kontraksi yang tidak normal, germakron membantu mengembalikan fungsi normal saluran pencernaan dan meningkatkan kenyamanan pasien.

Sifat antispasmodik dari germakron juga bermanfaat bagi mereka yang menderita sindrom iritasi usus besar (IBS), yaitu gangguan kronis pada usus besar yang ditandai dengan serangan kram perut, diare, sembelit, atau kombinasi keduanya. Penderita IBS sering kali mengalami kejang pada usus besar yang menyebabkan rasa sakit dan gangguan buang air besar. Penggunaan germakron dalam pengobatan tradisional telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meredakan gejala-gejala ini. Senyawa ini bekerja dengan cara menenangkan otot-otot di saluran pencernaan dan mengurangi spasme yang terjadi secara berlebihan sehingga memberikan kelegaan bagi penderita IBS.

Selain itu, germakron juga dianggap aman untuk digunakan dalam pengobatan jangka panjang, terutama dalam menangani kondisi peradangan kronis dan gangguan pencernaan. Penggunaan ramuan yang mengandung germakron, seperti temulawak secara tradisional telah terbukti aman dan efektif tanpa menimbulkan efek samping serius. Ini menjadi keuntungan besar, terutama bagi mereka yang mencari alternatif pengobatan yang lebih alami dan minim risiko dibandingkan dengan penggunaan obat-obatan kimia yang mungkin memiliki efek samping jangka panjang.

Secara keseluruhan, germakron adalah komponen penting dalam temulawak yang memberikan manfaat kesehatan yang luas, terutama dalam meredakan peradangan dan gangguan pencernaan. Dalam pengobatan tradisional, germakron telah lama digunakan untuk mengatasi nyeri sendi dan peradangan kronis, serta untuk meredakan kejang otot dan masalah pencernaan lainnya. Dengan kombinasi efek anti-inflamasi dan antispasmodiknya, germakron memberikan solusi alami yang efektif untuk berbagai kondisi kesehatan, baik yang terkait dengan

peradangan maupun yang disebabkan oleh gangguan kontraksi otot pada saluran pencernaan.

Penelitian lebih lanjut mengenai germakron dan potensinya dalam dunia medis modern diharapkan dapat mengungkap lebih banyak manfaat dari senyawa ini sehingga dapat digunakan secara lebih luas dalam pengobatan alami serta terapi komplementer. Sebagai salah satu komponen bioaktif penting dalam temulawak, germakron memainkan peran besar dalam menjadikan temulawak sebagai tanaman yang sangat bernilai dalam dunia kesehatan dan pengobatan, baik dalam tradisi herbal maupun dalam aplikasi medis modern.

5. *Demethoxycurcumin* dan *bisdemethoxycurcumin*: turunan *curcumin* dengan potensi antikanker

Demethoxycurcumin dan *bisdemethoxycurcumin* adalah dua turunan *Curcumin* yang ditemukan dalam temulawak, serta keduanya memiliki sifat terapeutik yang mirip dengan *Curcumin*, terutama dalam hal sifat anti-oksidan dan antikanker. Meskipun jumlah mereka lebih sedikit dibandingkan *Curcumin*, penelitian menunjukkan bahwa kedua senyawa ini tetap memberikan kontribusi signifikan terhadap manfaat kesehatan temulawak secara keseluruhan.

Demethoxycurcumin misalnya telah terbukti memiliki potensi yang lebih kuat dalam menghambat pertumbuhan tumor dan mencegah penyebaran (metastasis) sel kanker dibandingkan *curcumin*. Hal ini membuatnya menarik untuk dikaji lebih lanjut dalam penelitian kanker. Dengan sifat anti-oksidan yang kuat, kedua senyawa ini membantu melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas, menjadikan temulawak sebagai obat herbal yang efektif untuk berbagai kondisi kesehatan.

6. Minyak atsiri sebagai sumber aroma dan khasiat terapeutik

Minyak atsiri yang terkandung dalam rimpang temulawak merupakan komponen penting yang memberikan berbagai manfaat kesehatan dan telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional. Minyak atsiri adalah senyawa volatil yang memberikan aroma khas pada temulawak dan senyawa-senyawa ini tidak hanya memberikan aroma yang

menyenangkan, tetapi juga memiliki beragam khasiat terapeutik yang membuatnya bernilai dalam berbagai aplikasi medis serta kesehatan. Dalam temulawak, minyak atsiri terdiri dari berbagai senyawa aktif yang masing-masing memiliki manfaat tertentu bagi kesehatan, termasuk tumeron dan *curdione* yang dikenal karena efek antimikroba, anti-inflamasi, serta analgesiknya.

Minyak atsiri temulawak sering kali diekstraksi dan digunakan dalam berbagai produk kesehatan serta kecantikan alami. Salah satu aplikasi yang populer adalah dalam aromaterapi, di mana minyak atsiri digunakan untuk memberikan efek relaksasi, mengurangi stres, dan meningkatkan kesehatan mental secara keseluruhan. Ketika minyak atsiri temulawak dihirup, senyawa volatil yang terkandung di dalamnya dapat memengaruhi sistem saraf pusat dan membantu menenangkan pikiran, mengurangi kecemasan, serta memperbaiki suasana hati. Efek aromaterapi ini menjadikan minyak atsiri temulawak sebagai salah satu komponen penting dalam praktik kesehatan holistik yang memanfaatkan manfaat alamiah dari tanaman untuk meningkatkan kesejahteraan secara menyeluruh.

Selain aromaterapi, minyak atsiri temulawak juga sering digunakan dalam bentuk salep atau *balm* untuk pengobatan topikal. Dalam bentuk ini, minyak atsiri temulawak dapat dioleskan langsung ke kulit untuk meredakan berbagai kondisi, terutama yang berkaitan dengan nyeri otot, peradangan, dan infeksi kulit. Kandungan senyawa tumeron dan *curdione* dalam minyak atsiri memberikan sifat anti-inflamasi yang membantu meredakan peradangan pada area yang terkena. Ini sangat berguna bagi mereka yang menderita nyeri otot atau sendi, seperti pada kasus radang sendi atau cedera otot. Dengan mengurangi peradangan, minyak atsiri temulawak tidak hanya meredakan rasa sakit, tetapi juga membantu mempercepat pemulihan jaringan yang rusak.

Sifat analgesik yang dimiliki oleh minyak atsiri temulawak juga membuatnya efektif dalam mengurangi rasa nyeri. Senyawa-senyawa aktif di dalamnya bekerja dengan cara menghambat sinyal rasa sakit di otak sehingga memberikan kelegaan dari rasa sakit yang terkait dengan

cedera, peradangan, atau bahkan sakit kepala. Penggunaan minyak atsiri dalam bentuk kompres atau salep di area yang terasa nyeri dapat memberikan efek menenangkan dan meringankan ketegangan otot.

Selain itu, minyak atsiri temulawak juga memiliki sifat antimikroba yang kuat. Tumeron dan *curdione* adalah senyawa yang diketahui mampu melawan berbagai jenis mikroorganisme patogen, termasuk bakteri dan jamur. Sifat antimikroba ini menjadikan minyak atsiri temulawak efektif dalam pengobatan infeksi kulit, seperti luka yang terinfeksi atau infeksi jamur. Minyak atsiri dapat membantu mencegah infeksi pada luka terbuka dengan menghambat pertumbuhan bakteri, sekaligus mempercepat proses penyembuhan luka. Penggunaan minyak atsiri temulawak sebagai bahan alami dalam produk perawatan kulit juga semakin populer, mengingat kemampuan senyawa ini untuk melawan mikroba sekaligus menjaga kesehatan kulit.

Selain digunakan untuk pengobatan langsung, minyak atsiri temulawak sering kali menjadi bahan utama dalam berbagai produk kesehatan dan kecantikan alami. Produk-produk seperti krim, lotion, dan sabun yang mengandung minyak atsiri temulawak memanfaatkan sifat penyembuhan alami dari tanaman ini untuk menjaga kesehatan kulit, mengurangi peradangan, serta memberikan efek relaksasi. Dengan meningkatnya tren penggunaan produk alami dan organik dalam perawatan kesehatan, minyak atsiri temulawak mendapatkan tempat yang penting sebagai bahan aktif dalam berbagai formulasi yang bertujuan untuk menjaga keseimbangan tubuh serta meningkatkan kualitas hidup secara alami.

Minyak atsiri temulawak juga memiliki potensi untuk digunakan dalam pengobatan berbagai kondisi pernapasan karena sifat antimikroba dan anti-inflamasinya, minyak atsiri ini dapat membantu meredakan gejala infeksi pernapasan, seperti batuk atau pilek. Penggunaan minyak atsiri temulawak dalam penguapan atau inhalasi dapat membantu membersihkan saluran pernapasan, membunuh mikroba penyebab infeksi, dan mengurangi peradangan di saluran pernapasan. Ini menjadikan minyak atsiri temulawak sebagai komponen penting

dalam perawatan kesehatan pernapasan, terutama bagi mereka yang sering mengalami gangguan pernapasan akibat infeksi atau alergi.

Keseluruhan manfaat kesehatan yang ditawarkan oleh minyak atsiri temulawak menjadikannya salah satu komponen penting dalam dunia pengobatan tradisional maupun modern. Dengan berbagai sifat terapeutik yang dimiliki, mulai dari anti-inflamasi, antimikroba, analgesik, hingga efek relaksasi dalam aromaterapi, minyak atsiri temulawak memiliki potensi yang luas dalam meningkatkan kesehatan fisik dan mental. Senyawa-senyawa seperti tumeron dan *curdione* tidak hanya memberikan manfaat kesehatan yang konkret, tetapi juga memperkuat peran temulawak sebagai salah satu tanaman obat yang sangat bernilai dalam pengobatan alami serta perawatan kesehatan holistik.

Dengan semakin meningkatnya minat pada pengobatan berbasis herbal dan alami, minyak atsiri temulawak diharapkan akan terus memainkan peran penting dalam berbagai aplikasi kesehatan. Penggunaan minyak atsiri ini tidak hanya terbatas pada pengobatan tradisional tetapi juga berpotensi berkembang dalam formulasi produk kesehatan modern yang berfokus pada keberlanjutan dan kesehatan alami.

7. Pati sebagai sumber energi dan pelengkap nutrisi
Meskipun pati dalam temulawak tidak memberikan manfaat terapeutik langsung seperti senyawa bioaktif lainnya, seperti *curcumin*, tumeron, atau *xanthorrhizol*, tetapi pati tetap memainkan peran yang sangat penting dalam mendukung manfaat keseluruhan dari temulawak. Pati adalah karbohidrat kompleks yang tersusun dari molekul-molekul glukosa dan merupakan salah satu komponen yang paling melimpah di dalam rimpang temulawak. Sebagai sumber energi utama, pati berperan dalam mendukung kebutuhan energi tubuh, terutama ketika temulawak dikonsumsi sebagai bagian dari makanan atau ramuan herbal.

Dalam konteks penggunaan temulawak sebagai obat atau suplemen herbal, pati tidak memiliki efek terapeutik langsung, seperti pengobatan penyakit, peradangan, atau pencegahan kanker. Namun,

keberadaan pati dalam temulawak memberikan manfaat penting dalam mendukung kinerja komponen bioaktif lainnya. Pati membantu proses penyerapan komponen-komponen bioaktif, seperti *curcumin*, *demethoxycurcumin*, dan *xanthorrhizol* di dalam tubuh sehingga efek terapeutik dari senyawa-senyawa tersebut bisa dirasakan secara maksimal. Dalam bentuk alami, pati bertindak sebagai media penunjang yang memungkinkan senyawa-senyawa aktif dalam temulawak bekerja lebih efektif.

Sebagai karbohidrat kompleks, pati dalam temulawak juga memiliki nilai gizi yang signifikan. Ketika temulawak dikonsumsi sebagai bagian dari makanan sehari-hari, pati bertindak sebagai sumber energi yang dibutuhkan oleh tubuh untuk berfungsi dengan baik. Glukosa yang dihasilkan dari pemecahan pati dalam sistem pencernaan menyediakan bahan bakar yang penting bagi otot, otak, dan organ-organ tubuh lainnya. Oleh karena itu, meskipun pati tidak memiliki efek langsung pada pengobatan penyakit, keberadaannya tetap penting dalam memastikan tubuh mendapatkan dukungan energi yang diperlukan untuk menjalani aktivitas sehari-hari.

Dalam industri makanan, pati yang terkandung dalam temulawak sering dimanfaatkan untuk berbagai keperluan. Pati yang diekstraksi dari temulawak dapat digunakan sebagai bahan pengental, pengikat, atau pengisi dalam produk makanan. Selain itu, pati juga bisa digunakan dalam produk farmasi sebagai bahan tambahan dalam pembuatan tablet, kapsul, atau suplemen. Perannya sebagai bahan tambahan ini sangat penting karena pati membantu menjaga konsistensi, tekstur, dan stabilitas produk farmasi sehingga meningkatkan kenyamanan serta efektivitas konsumsi produk-produk tersebut.

Lebih lanjut, pati juga dapat membantu dalam proses pembuatan berbagai ramuan herbal yang melibatkan temulawak. Ketika temulawak digunakan dalam bentuk bubuk atau ekstrak, pati berfungsi sebagai agen pengikat yang membantu menjaga integritas produk herbal tersebut. Sebagai contoh, dalam pembuatan jamu atau suplemen temulawak, pati memungkinkan bubuk temulawak untuk lebih mudah dicerna dan

diserap oleh tubuh. Dengan adanya pati, senyawa-senyawa bioaktif temulawak yang penting seperti *curcumin* dapat lebih mudah mencapai aliran darah dan memberikan manfaat kesehatan yang diinginkan.

Penting juga untuk mencatat bahwa pati merupakan karbohidrat yang lambat dicerna yang berarti bahwa tubuh membutuhkan waktu lebih lama untuk memecahnya menjadi glukosa. Hal ini membuat pati menjadi sumber energi yang berkelanjutan, memberikan pasokan glukosa yang stabil ke tubuh tanpa menyebabkan lonjakan gula darah yang berlebihan. Bagi mereka yang mencari sumber energi yang stabil dan tahan lama, pati dalam temulawak bisa menjadi komponen penting dalam diet mereka, terutama ketika temulawak dikonsumsi sebagai bagian dari makanan atau ramuan herbal.

Dalam beberapa konteks, pati juga memiliki potensi untuk mendukung kesehatan pencernaan. Sebagai serat pangan, pati membantu menjaga pergerakan usus yang sehat, mencegah sembelit, dan menjaga keseimbangan mikroba dalam usus. Meskipun ini bukan peran utama dari pati dalam temulawak, kontribusi ini menunjukkan bahwa pati tetap memiliki fungsi dalam menjaga kesejahteraan tubuh secara keseluruhan.

Secara keseluruhan komponen bioaktif dalam temulawak, seperti *curcumin*, *xanthorrhizol*, tumeron, dan germakron memberikan berbagai manfaat kesehatan yang signifikan. Senyawa-senyawa ini bekerja secara sinergis untuk memberikan efek anti-inflamasi, antikanker, antimikroba, serta melindungi tubuh dari berbagai penyakit. Penelitian ilmiah terus mendalami potensi besar temulawak dalam dunia medis modern, baik sebagai pengobatan alami maupun sebagai bahan dalam pengembangan obat-obatan berbasis herbal.

Potensi Farmakologi Temulawak

Temulawak merupakan tanaman herbal yang telah lama dikenal dalam pengobatan tradisional Indonesia, semakin menarik perhatian dalam dunia medis modern karena berbagai potensi farmakologisnya. Dalam beberapa

dekade terakhir, para ilmuwan telah meneliti berbagai komponen bioaktif yang terdapat dalam rimpang temulawak, dan hasilnya sangat menjanjikan dalam pengobatan berbagai penyakit (Riki, 2020).

Potensi farmakologis temulawak meliputi berbagai sifat terapeutik, seperti anti-inflamasi, hepatoprotektif, antikanker, anti-oksidan, antimikroba, antidiabetes, dan neuroprotektif. Potensi inilah yang menjadikan temulawak bukan hanya sebagai ramuan tradisional yang diwariskan turun-temurun, tetapi juga sebagai agen terapeutik yang menjanjikan dalam pengobatan modern (Park, 2002).

1. Sifat anti-inflamasi sebagai penangkal peradangan yang efektif

Salah satu manfaat utama dari temulawak adalah kemampuannya sebagai agen anti-inflamasi. Sifat anti-inflamasi temulawak berasal dari kandungan senyawa aktif, seperti *curcumin* yang telah terbukti mampu menghambat enzim dan mediator peradangan dalam tubuh. *Curcumin* bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan *lipoxigenase* (LOX), serta mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi yang semuanya berperan dalam memicu dan mempertahankan peradangan dalam tubuh. Dalam pengobatan tradisional, temulawak telah digunakan untuk mengobati berbagai kondisi peradangan, seperti radang sendi (artritis), radang usus, dan gangguan peradangan pada sistem pencernaan lainnya. Berbeda dengan obat anti-inflamasi modern yang sering kali memiliki efek samping yang berbahaya, seperti iritasi lambung atau penurunan fungsi ginjal, temulawak menawarkan alternatif alami yang aman dan efektif untuk meredakan peradangan kronis.

Selain itu, sifat anti-inflamasi temulawak juga membuatnya efektif dalam pengobatan penyakit kardiovaskular. Peradangan kronis di dalam pembuluh darah sering kali menjadi salah satu faktor risiko utama terjadinya penyakit jantung. Dengan mengurangi peradangan, *curcumin* dalam temulawak dapat membantu menjaga kesehatan pembuluh darah dan menurunkan risiko terjadinya penyakit jantung, termasuk aterosklerosis dan hipertensi.

2. Sifat hepatoprotektif sebagai pelindung alami untuk hati

Temulawak juga dikenal sebagai agen hepatoprotektif yang artinya mampu melindungi hati dari kerusakan akibat racun atau stres oksidatif. Hati adalah organ yang sangat penting dalam proses detoksifikasi tubuh, tetapi sering kali terkena dampak dari konsumsi alkohol berlebihan, penggunaan obat-obatan hepatotoksik, atau paparan bahan kimia berbahaya. Kandungan *curcumin* dan *xanthorrhizol* dalam temulawak bekerja melindungi sel-sel hati dari kerusakan dengan cara meningkatkan aktivitas enzim anti-oksidan, seperti *glutathione peroxidase* serta *superoxide dismutase* yang bertugas melawan stres oksidatif. Temulawak juga dapat menghambat peradangan di hati yang sering menjadi penyebab utama perkembangan penyakit hati kronis, seperti hepatitis dan sirosis.

Dalam pengobatan tradisional, temulawak sering kali digunakan sebagai ramuan herbal untuk meredakan gejala penyakit hati, seperti nyeri di daerah perut bagian atas, kulit yang menguning, dan kelelahan. Sifat hepatoprotektif temulawak membuatnya menjadi pilihan populer untuk menjaga kesehatan hati, terutama bagi mereka yang menjalani pengobatan dengan obat-obatan yang diketahui memiliki potensi efek samping terhadap fungsi hati.

3. Sifat antikanker sebagai harapan baru dalam terapi kanker

Salah satu area yang paling menjanjikan dalam penelitian modern tentang temulawak adalah potensi antikankernya. *Curcumin* komponen aktif utama dalam temulawak telah menjadi subjek banyak penelitian yang mengungkapkan kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker melalui berbagai mekanisme. Salah satu mekanisme utama adalah kemampuan *curcumin* untuk menginduksi apoptosis, yaitu proses kematian sel terprogram yang secara alami terjadi untuk menghilangkan sel-sel yang rusak atau tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Pada sel kanker, apoptosis sering kali terganggu yang menyebabkan sel-sel kanker berkembang biak secara tidak terkendali. *Curcumin* membantu mengembalikan proses apoptosis ini sehingga menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker.

Selain itu, *curcumin* juga dapat menghambat angiogenesis, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru yang dibutuhkan oleh sel kanker untuk tumbuh dan mendapatkan suplai nutrisi. Dengan menghambat angiogenesis, *curcumin* dapat mencegah tumor berkembang lebih lanjut dan mengurangi risiko metastasis, yaitu penyebaran sel kanker ke bagian tubuh lainnya. Penelitian menunjukkan bahwa *curcumin* efektif melawan berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, kanker usus besar, kanker paru-paru, dan kanker prostat.

Curcumin juga sering dipertimbangkan sebagai terapi pendamping dalam pengobatan kanker konvensional, seperti kemoterapi dan radiasi. Dengan kemampuannya untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi efek sampingnya, *curcumin* menawarkan harapan baru bagi para pasien kanker yang mencari alternatif pengobatan yang lebih alami serta minim efek samping.

4. Sifat anti-oksidan sebagai perlindungan dari stres oksidatif
Sifat anti-oksidan temulawak adalah salah satu aspek penting lainnya yang memberikan banyak manfaat kesehatan. Radikal bebas yang merupakan produk sampingan dari metabolisme normal tubuh dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel, DNA, dan protein. Kerusakan ini diyakini sebagai salah satu faktor utama dalam proses penuaan dan perkembangan berbagai penyakit kronis, termasuk penyakit jantung, kanker, serta diabetes. Senyawa seperti *curcumin* dan *xanthorrhizol* dalam temulawak bekerja sebagai anti-oksidan yang kuat mampu menetralkan radikal bebas serta melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan.

Temulawak juga dapat meningkatkan aktivitas enzim anti-oksidan alami dalam tubuh yang membantu menjaga keseimbangan antara produksi radikal bebas dan sistem pertahanan tubuh. Sifat anti-oksidan ini tidak hanya membantu mencegah penyakit degeneratif, tetapi juga mendukung kesehatan kulit, memperlambat penuaan, dan meningkatkan fungsi sistem kekebalan tubuh.

5. Sifat antimikroba sebagai senjata melawan infeksi

Temulawak juga menunjukkan potensi sebagai agen antimikroba alami. Senyawa *xanthorrhizol* yang terkandung dalam rimpang temulawak memiliki aktivitas melawan berbagai jenis mikroorganisme patogen, termasuk bakteri, jamur, dan virus. Dalam beberapa penelitian, *xanthorrhizol* terbukti efektif melawan bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus* dan bakteri gram negatif seperti *Escherichia coli*. Aktivitas antimikroba ini membuat temulawak bermanfaat dalam mengatasi infeksi, baik yang disebabkan oleh bakteri maupun jamur.

Selain itu, temulawak juga memiliki potensi untuk digunakan dalam pengobatan infeksi yang lebih spesifik, seperti infeksi pada saluran pencernaan yang disebabkan oleh *Helicobacter pylori*—bakteri yang sering dikaitkan dengan perkembangan tukak lambung dan kanker lambung. Dengan sifat antimikrobanya, temulawak dapat membantu mengatasi infeksi tanpa menyebabkan resistensi antibiotik yang merupakan masalah serius dalam pengobatan modern saat ini.

6. Sifat antispasmodik dan gastroprotektif sebagai penjaga kesehatan pencernaan

Dalam dunia pengobatan tradisional, temulawak telah lama digunakan untuk meredakan gangguan pencernaan, seperti perut kembung, dispepsia, dan kolik. Kandungan minyak atsiri dalam temulawak, terutama tumeron dan germakron memiliki sifat antispasmodik yang berarti dapat membantu meredakan kejang atau kontraksi otot yang tidak normal di saluran pencernaan. Ini membuat temulawak bermanfaat untuk meredakan rasa tidak nyaman pada perut yang disebabkan oleh kontraksi usus yang berlebihan.

Selain itu, temulawak juga memiliki sifat gastroprotektif yang dapat melindungi lapisan mukosa lambung dari kerusakan yang disebabkan oleh iritasi, asam lambung berlebih, atau penggunaan obat-obatan seperti NSAID—obat antiinflamasi nonsteroid. Dengan melindungi lambung dari kerusakan, temulawak dapat membantu mencegah tukak lambung dan gangguan pencernaan lainnya, serta mendukung kesehatan saluran pencernaan secara keseluruhan.

7. Sifat antidiabetes sebagai pengontrol gula darah alami

Temulawak juga memiliki potensi untuk digunakan dalam pengobatan diabetes, terutama diabetes tipe 2. *Curcumin* dalam temulawak dapat membantu mengatur kadar gula darah dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistensi insulin. Resistensi insulin adalah salah satu faktor utama dalam perkembangan diabetes tipe 2 dan dengan mengurangi resistensi ini, *curcumin* dapat membantu mengontrol kadar gula darah secara alami. Selain itu, sifat anti-inflamasi dan anti-oksidan *curcumin* juga berperan dalam mencegah komplikasi diabetes, seperti kerusakan pembuluh darah, ginjal, serta saraf.

Penelitian awal menunjukkan bahwa penggunaan temulawak sebagai suplemen dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan fungsi insulin pada penderita diabetes. Dengan demikian, temulawak menawarkan potensi sebagai terapi alami yang mendukung pengelolaan diabetes secara efektif.

8. Sifat neuroprotektif sebagai perlindungan untuk otak

Potensi neuroprotektif temulawak adalah bidang penelitian lain yang menjanjikan. Penyakit neurodegeneratif seperti *Alzheimer* dan *Parkinson* semakin meningkat, serta senyawa alami yang dapat melindungi otak dari kerusakan saraf sangat dibutuhkan. *Curcumin* dan tumeron dalam temulawak telah menunjukkan kemampuan untuk melindungi sel-sel saraf dari kerusakan akibat peradangan serta stres oksidatif. *Curcumin* dapat menghambat pembentukan plak amiloid yang merupakan penyebab utama kerusakan otak pada penyakit *Alzheimer*. Selain itu, tumeron diketahui dapat merangsang proliferasi sel-sel otak yang mendukung regenerasi dan perbaikan jaringan saraf yang rusak. Potensi neuroprotektif ini membuka peluang bagi temulawak untuk digunakan dalam pencegahan dan pengobatan penyakit neurodegeneratif, memberikan harapan baru bagi pasien dan keluarganya.

Potensi farmakologis temulawak sangat luas dan mencakup berbagai sifat terapeutik yang dapat dimanfaatkan untuk mengobati dan mencegah berbagai penyakit. Dari sifat anti-inflamasi, hepatoprotektif, antikanker,

hingga sifat anti-oksidan, antimikroba, antispasmodik, antidiabetes, dan neuroprotektif, temulawak menawarkan solusi alami yang aman serta efektif dalam dunia pengobatan modern. Dengan semakin berkembangnya penelitian mengenai tanaman ini, temulawak diharapkan dapat menjadi agen terapeutik utama yang membantu menjaga kesehatan dan meningkatkan kualitas hidup manusia di masa depan.



BAB IV

KANKER NASOFARING DALAM TUBUH

Pengertian Kanker Nasofaring

Kanker adalah salah satu penyebab kematian terbesar di dunia dan menjadi salah satu tantangan terbesar bagi kesehatan masyarakat global. Angka kematian yang disebabkan oleh kanker terus meningkat setiap tahunnya, menjadikan penyakit ini sebagai masalah kesehatan yang serius di banyak negara. Khususnya kanker kepala dan leher merupakan jenis kanker yang cukup umum terjadi pada manusia (Kemenkes, 2022).

Di antara berbagai jenis kanker kepala dan leher, kanker nasofaring (KNF) menjadi salah satu yang paling sering dijumpai. Kanker nasofaring adalah jenis tumor ganas yang berkembang di epitel nasofaring, yaitu di area yang terletak di sekitar ostium tuba Eustachian di dinding lateral nasofaring. Letak ini membuat kanker nasofaring sering tidak terdeteksi pada tahap awal karena gejala awalnya bisa sangat ringan atau tidak spesifik,

seperti hidung tersumbat atau sakit tenggorokan yang sering kali diabaikan (Novita, 2015).

Secara global, kanker nasofaring termasuk jenis kanker yang relatif jarang ditemukan dengan prevalensi di bawah 1 per 100.000 penduduk. Namun, ada beberapa wilayah di dunia yang memiliki tingkat kejadian yang jauh lebih tinggi, khususnya di kawasan Asia. Salah satu wilayah dengan insiden tertinggi adalah bagian selatan Tiongkok, termasuk Hong Kong.

Di wilayah ini, kanker nasofaring ditemukan dengan angka kejadian yang sangat signifikan, terutama pada populasi laki-laki. Di provinsi Guangdong, angka kejadian pada laki-laki bisa mencapai 20—50 kasus per 100.000 orang. Hal ini menunjukkan bahwa faktor genetik dan etnisitas memainkan peran penting dalam penyebaran penyakit ini, terutama di kalangan populasi Asia Timur (Sham dan Wei, 2006).

Laporan medis pertama tentang kanker nasofaring muncul pada tahun 1901, ketika penyakit ini pertama kali didokumentasikan. Selanjutnya secara klinis, kanker nasofaring mulai dikenali pada tahun 1922. Dalam sejarah perkembangannya, penyakit ini menunjukkan pola distribusi geografis yang luas, tetapi lebih umum terjadi di wilayah-wilayah tertentu di Asia, Afrika Utara, dan Kepulauan Pasifik.

Sebaliknya, kanker nasofaring sangat jarang ditemukan pada populasi Kaukasia yang tinggal di Amerika Utara maupun di negara-negara Barat lainnya. Di wilayah ini, insiden kanker nasofaring sangat rendah dengan angka kejadian kurang dari 1 kasus per 100.000 penduduk setiap tahunnya. Kontras ini menunjukkan bahwa selain faktor lingkungan, faktor genetik juga memiliki peran yang besar dalam prevalensi penyakit ini di berbagai wilayah dunia.

Di Indonesia, kanker nasofaring termasuk salah satu jenis kanker yang cukup sering terjadi. Berdasarkan data yang tersedia, kanker nasofaring adalah jenis tumor paling umum keempat di Indonesia, setelah kanker serviks, kanker payudara, dan kanker kulit. Kondisi ini menempatkan kanker nasofaring sebagai masalah kesehatan yang memerlukan perhatian khusus di Indonesia. Lebih lanjut, kanker nasofaring juga merupakan jenis keganasan yang paling sering ditemukan pada area kepala dan leher

di Indonesia. Epidemiologi kanker nasofaring di Indonesia menunjukkan bahwa penyakit ini tidak hanya terkait dengan faktor lingkungan, tetapi juga dengan faktor genetik dan pola hidup (Bernier, 2016).

Salah satu aspek yang paling menarik dalam penelitian tentang kanker nasofaring adalah keterkaitannya dengan virus Epstein-Barr (EBV). Virus ini telah lama diketahui sebagai salah satu penyebab utama dari kanker nasofaring. Pada pasien kanker nasofaring, EBV secara konsisten terdeteksi dalam jumlah yang signifikan, memberikan petunjuk bahwa virus ini memainkan peran kunci dalam perkembangan penyakit. Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa distribusi geografis kanker nasofaring sangat dipengaruhi oleh faktor etnisitas dan genetik (Sinta, dkk., 2020).

Di Indonesia yang merupakan negara dengan populasi yang sangat beragam dari segi etnis dan sosial ekonomi, diperkirakan terdapat sekitar 12.000 kasus baru kanker nasofaring setiap tahunnya. Angka ini menunjukkan bahwa insiden kanker nasofaring di Indonesia mencapai sekitar 6,2 per 100.000 orang, angka yang cukup tinggi dibandingkan dengan beberapa negara Barat (Romdoni, dkk., 2023).

Distribusi geografis kanker nasofaring juga menunjukkan adanya epidemiologi yang heterogen, di mana terdapat variasi signifikan dalam angka kejadian di berbagai wilayah. Salah satu faktor risiko utama yang memengaruhi perkembangan kanker nasofaring adalah jenis kelamin. Laki-laki diketahui memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan. Selain itu, etnisitas juga memainkan peran penting dengan beberapa kelompok etnis tertentu, seperti populasi Tionghoa yang menunjukkan prevalensi yang jauh lebih tinggi daripada kelompok lainnya. Faktor genetik juga berkontribusi, di mana individu yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker nasofaring memiliki risiko lebih besar untuk mengembangkan penyakit ini (Hardiati, dkk., 2022).

Selain faktor-faktor genetik dan etnis, terdapat juga faktor risiko lingkungan serta gaya hidup yang diketahui memengaruhi perkembangan kanker nasofaring. Salah satu faktor yang paling dikenal adalah kebiasaan merokok. Merokok telah lama diidentifikasi sebagai salah satu penyebab utama kanker, termasuk kanker nasofaring. Selain itu, pola makan juga

berperan. Konsumsi ikan asin terutama selama masa kanak-kanak, secara signifikan meningkatkan risiko seseorang terkena kanker nasofaring.

Di Asia terutama di wilayah Cina Selatan, konsumsi ikan asin merupakan bagian dari tradisi kuliner yang berhubungan erat dengan pola makan masyarakat setempat. Makanan yang mengandung nitrosamin yang sering digunakan dalam masakan tradisional di wilayah ini juga dianggap sebagai salah satu penyebab kanker nasofaring (Indrawati, 2017).

Selain itu paparan terhadap zat-zat kimia tertentu, seperti formaldehida, debu kayu, dan asap juga diketahui sebagai faktor risiko yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker nasofaring. Paparan terhadap bahan-bahan kimia ini sering kali terjadi pada individu yang bekerja di industri tertentu, seperti industri kayu atau kimia, di mana kontak dengan zat-zat berbahaya terjadi dalam jangka waktu yang lama.

Dalam hal pengobatan, meskipun ada berbagai metode yang telah dikembangkan untuk mengobati kanker nasofaring, pengobatannya tetap menantang karena sering kali menimbulkan banyak efek samping yang serius. Salah satu metode pengobatan yang umum digunakan adalah pembedahan radikal (Chan dan Gregoire, 2010).

Namun, metode ini sering kali menyebabkan kerusakan fungsional yang signifikan pada pasien, terutama karena area nasofaring merupakan area yang sangat sensitif dan penting bagi fungsi tubuh. Selain itu, terapi radiasi dan kemoterapi juga sering digunakan untuk mengobati kanker nasofaring. Namun, kedua metode ini meskipun efektif, dapat menimbulkan efek samping jangka panjang yang bersifat permanen, seperti kerusakan jaringan di sekitar tumor (Kurniawan, 2021).

Oleh karena itu, penelitian terus dilakukan untuk mengembangkan metode terapi yang lebih aman dan efektif. Salah satu tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menemukan pengobatan dengan tingkat sitotoksitas yang lebih rendah sehingga dapat mengurangi morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup pasien kanker nasofaring.

Tujuan ini sangat penting mengingat pengobatan jangka panjang sering kali tidak hanya memengaruhi fisik pasien, tetapi juga kondisi mental dan emosional mereka. Penelitian-penelitian ini diharapkan dapat

membawa harapan baru bagi pasien yang menderita kanker nasofaring, serta membantu mengurangi beban kesehatan masyarakat yang diakibatkan oleh penyakit ini.

Cell Line HONE-1

Cell line HONE-1 adalah salah satu jenis sel yang diambil dari kanker nasofaring (KNF) yang memiliki karakteristik sel skuamosa yang tidak terdiferensiasi dengan baik. Kanker nasofaring seperti yang telah diketahui merupakan jenis kanker ganas yang muncul di epitel nasofaring dan seringkali tidak menunjukkan gejala yang spesifik pada tahap awal perkembangannya. HONE-1 adalah salah satu *cell line* yang digunakan dalam penelitian ilmiah untuk memahami lebih dalam karakteristik kanker nasofaring serta mengembangkan potensi terapi untuk mengatasi penyakit ini (Glazer, dkk., 2014).

Cell line HONE-1 telah melalui subkultur lebih dari 90 kali. Subkultur adalah proses di mana sel-sel yang sedang dikultur dipindahkan ke media baru untuk terus bertumbuh. Proses subkultur yang berulang kali ini menunjukkan bahwa *cell line* HONE-1 telah berhasil dipertahankan dan dipelajari dalam jangka waktu yang cukup panjang di laboratorium.

Namun, meskipun *cell line* ini dipertahankan dalam kultur, terdapat fenomena penting yang terjadi pada *cell line* HONE-1 dan *cell line* lainnya, yaitu hilangnya genom positif virus *Epstein-Barr* (EBV) ketika sel-sel tersebut dikultur secara *in vitro*, terutama saat sel-sel tersebut pertama kali dikloning. Virus *Epstein-Barr* diketahui sebagai faktor penting dalam perkembangan kanker nasofaring sehingga hilangnya genom EBV dalam kultur sel ini menjadi topik penelitian yang menarik bagi para ilmuwan. *Cell line* lain yang mengalami hilangnya genom EBV secara *in vitro* termasuk HNE-1, *cell line* yang juga diambil dari kanker nasofaring dengan karakteristik yang mirip dengan HONE-1 (Yu dan Yuan, 2002).

Cell line HONE-1 dikultur menggunakan media RPMI 1640, yaitu media kultur yang umum digunakan untuk mendukung pertumbuhan berbagai jenis sel mamalia dalam penelitian laboratorium. Media ini

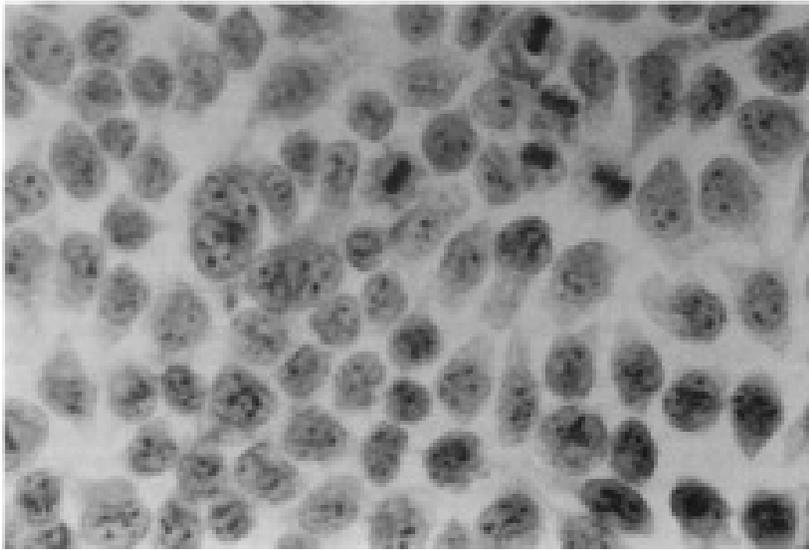
dirancang untuk menyediakan lingkungan yang kaya akan nutrisi bagi sel sehingga sel dapat berkembang dengan baik.

Namun, meskipun dikultur dalam media yang mendukung, *cell line* HONE-1 menunjukkan karakteristik yang tidak terdiferensiasi dengan baik. Ketidakmampuan sel ini untuk terdiferensiasi secara optimal mengindikasikan bahwa *cell line* HONE-1 mempertahankan sifat-sifat keganasan yang sering kali terlihat pada sel kanker, di mana sel kehilangan kemampuan untuk matang dan berkembang menjadi sel yang fungsional dengan struktur yang jelas (Pathmanathan, 1995).

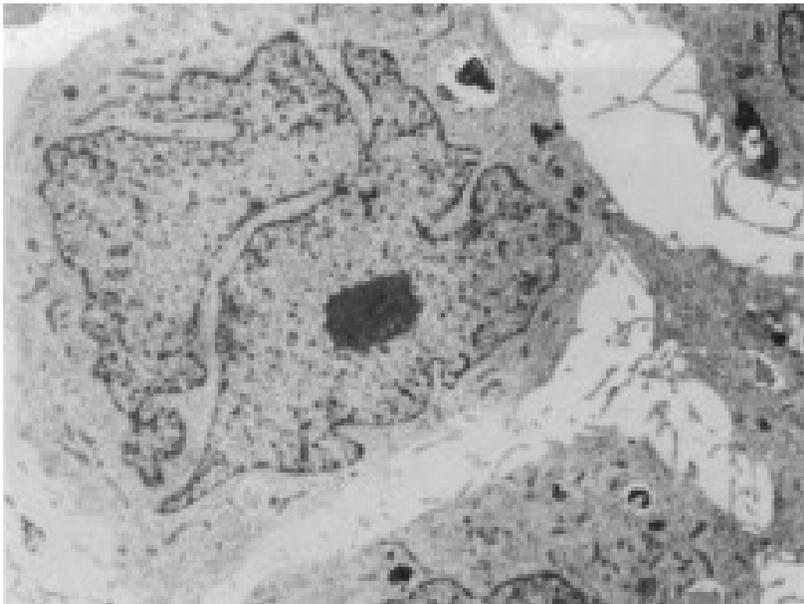
Pada tahap awal penelitian kanker nasofaring, terdapat tiga *cell line* epitelial KNF yang diidentifikasi, yaitu CNE-1, CNE-2, dan NPC / HKI. Ketiga *cell line* ini menjadi model awal yang digunakan oleh para peneliti untuk mempelajari karakteristik molekuler dan biologi dari kanker nasofaring. Seiring berjalannya waktu dan perkembangan teknologi, ditemukan *cell line* epitelial KNF lainnya, seperti HONE-1, HNE-1, dan HNE-3, kemudian menjadi tambahan penting dalam studi tentang kanker nasofaring.

Setiap *cell line* ini memiliki karakteristik unik yang memungkinkan para peneliti untuk mengeksplorasi berbagai aspek dari kanker nasofaring, termasuk respons terhadap terapi, perubahan genetik yang terjadi selama perkembangan kanker, serta interaksi dengan virus *Epstein-Barr*. *Cell line* HONE-1 bersama dengan *cell line* lainnya merupakan alat yang sangat berharga dalam penelitian kanker nasofaring karena memungkinkan para ilmuwan untuk mempelajari penyakit ini secara lebih mendalam dalam lingkungan yang terkendali (Lo dan Huang, 2004).

Penggunaan *cell line* dalam penelitian kanker memberikan peluang untuk mengevaluasi berbagai jenis terapi potensial, termasuk pengembangan obat-obatan baru yang bisa lebih efektif dalam mengatasi kanker nasofaring, sambil meminimalisir efek samping pada pasien. Dengan terus mempelajari *cell line* seperti HONE-1, diharapkan kemajuan yang lebih besar dapat dicapai dalam upaya memahami dan mengobati kanker nasofaring.



Gambar 5 *Cell Line* HONE-1 Menggunakan Mikroskop Cahaya



Gambar 6 *Cell Line* HONE-1 Menggunakan Mikroskop Elektron

Cell line HONE-1 merupakan salah satu alat penting dalam studi kanker nasofaring (KNF) yang telah banyak digunakan oleh para peneliti untuk memahami karakteristik biologis dan molekuler dari jenis kanker ini. Kanker nasofaring adalah sejenis kanker yang muncul di daerah nasofaring, yaitu bagian atas tenggorokan yang terletak di belakang hidung dan di atas langit-langit mulut.

Kanker ini tergolong dalam kelompok kanker kepala dan leher, serta sering kali sulit dideteksi pada tahap awal karena gejalanya yang tidak spesifik, seperti hidung tersumbat, sakit tenggorokan, atau mimisan. Di sinilah peran *cell line* HONE-1 menjadi sangat penting karena memungkinkan para ilmuwan untuk mempelajari kanker nasofaring secara lebih mendalam di lingkungan laboratorium yang terkendali (Lee, 2019).

HONE-1 diambil dari sel-sel skuamosa kanker nasofaring yang tidak terdiferensiasi dengan baik. Diferensiasi adalah proses di mana sel matang menjadi sel yang fungsional dengan bentuk dan fungsi yang spesifik. Namun pada kasus kanker, proses diferensiasi ini sering terganggu, menyebabkan sel kanker tetap dalam kondisi yang lebih primitif, tidak terdiferensiasi, dan cenderung terus membelah secara tidak terkendali. Karakteristik ini adalah salah satu tanda dari keganasan pada sel kanker. *Cell line* HONE-1 menggambarkan kondisi ini dengan sangat baik, di mana sel-sel dalam kultur ini menunjukkan ciri-ciri tidak terdiferensiasi yang serupa dengan sel kanker nasofaring yang ditemukan pada pasien.

Cell line HONE-1 ini telah disubkultur lebih dari 90 kali yang berarti bahwa sel-sel ini telah diambil dari kultur aslinya dan dipindahkan ke media baru lebih dari 90 kali untuk menjaga kelangsungan hidup serta pertumbuhannya. Subkultur berulang kali ini adalah praktik umum dalam penelitian biologi sel, terutama ketika para peneliti ingin mempertahankan model sel dalam jangka waktu yang panjang.

Selama proses ini, HONE-1 tetap stabil dan mempertahankan karakteristik biologis utamanya, menjadikannya model yang andal untuk studi jangka panjang tentang kanker nasofaring. *Cell line* ini juga membantu para peneliti dalam mengamati bagaimana kanker nasofaring berkembang dari waktu ke waktu, bagaimana ia berinteraksi dengan lingkungan mikro di

sekitarnya, dan bagaimana ia merespons berbagai jenis pengobatan (Huang dan Poon, 1980).

Salah satu aspek menarik dari *cell line* HONE-1 adalah hilangnya genom positif dari virus *Epstein-Barr* (EBV) selama proses subkultur *in vitro*. Virus *Epstein-Barr* diketahui memainkan peran utama dalam perkembangan kanker nasofaring. Pada pasien kanker nasofaring, virus ini secara konsisten terdeteksi di dalam tumor mereka, memberikan bukti bahwa infeksi EBV berkaitan erat dengan onkogenesis (proses pembentukan kanker) pada nasofaring.

Namun, yang unik dari *cell line* HONE-1 adalah bahwa meskipun sel-sel asalnya membawa EBV, genom virus ini menghilang setelah sel-sel tersebut dikultur secara *in vitro*. Fenomena ini telah menjadi topik yang menarik dalam penelitian kanker nasofaring karena memberikan petunjuk lebih lanjut tentang bagaimana kanker dapat berkembang baik dengan atau tanpa keberadaan virus ini di dalam sel. Selain HONE-1, *cell line* lainnya seperti HNE-1 juga mengalami hilangnya genom EBV ketika dikultur yang menimbulkan pertanyaan tentang peran EBV dalam perkembangan kanker ketika sel berada di luar tubuh manusia.

Untuk memfasilitasi pertumbuhan *cell line* HONE-1 di laboratorium, media yang digunakan adalah RPMI 1640—sebuah media kultur yang kaya akan nutrisi. Media ini dirancang untuk mendukung pertumbuhan sel-sel mamalia dan telah banyak digunakan dalam berbagai penelitian biomedis. RPMI 1640 menyediakan lingkungan yang ideal bagi sel untuk berkembang dengan kandungan asam amino, vitamin, garam, dan glukosa yang memadai untuk menunjang aktivitas metabolik sel (Tsao, 2002).

Namun, meskipun dikultur dalam kondisi yang optimal, *cell line* HONE-1 tetap mempertahankan sifat tidak terdiferensiasi yang menunjukkan bahwa *cell line* ini masih memiliki karakteristik ganas seperti sel kanker yang diambil dari pasien. Pada awal perkembangan penelitian kanker nasofaring, hanya ada tiga *cell line* utama yang berhasil diidentifikasi, yaitu CNE-1, CNE-2, dan NPC / HKI. Ketiga *cell line* ini menjadi dasar bagi penelitian awal tentang kanker nasofaring dan digunakan untuk memahami

berbagai aspek tentang perkembangan penyakit, perubahan genetik, serta respons terhadap pengobatan.

Namun, seiring dengan kemajuan dalam teknologi kultur sel dan metode isolasi, ditemukanlah *cell line* epitelial kanker nasofaring lainnya, seperti HONE-1, HNE-1, dan HNE-3. Penemuan *cell line* baru ini memungkinkan para peneliti untuk mempelajari berbagai variasi dari kanker nasofaring, termasuk perbedaan dalam agresivitas tumor, respons terhadap terapi, serta interaksi antara sel tumor dengan lingkungan mikro di sekitarnya.

Penggunaan *cell line* HONE-1 tidak terbatas pada pemahaman dasar tentang biologi kanker nasofaring saja. *Cell line* ini juga berperan penting dalam pengembangan terapi baru untuk penyakit ini. Para peneliti menggunakan HONE-1 untuk menguji berbagai obat dan metode pengobatan, seperti kemoterapi dan radioterapi untuk mengevaluasi efektivitasnya. Salah satu tantangan terbesar dalam pengobatan kanker adalah resistensi sel tumor terhadap terapi.

Dengan menggunakan *cell line* seperti HONE-1, para ilmuwan dapat mempelajari mekanisme di balik resistensi ini, serta mencari cara untuk mengatasinya. Hal ini sangat penting karena kanker nasofaring sering kali membutuhkan pengobatan yang kompleks dan berpotensi menimbulkan banyak efek samping bagi pasien. Selain kemoterapi dan radioterapi, *cell line* HONE-1 juga digunakan dalam penelitian yang mengeksplorasi terapi berbasis molekuler, seperti imunoterapi dan terapi yang menargetkan jalur molekuler spesifik yang terlibat dalam perkembangan kanker. Penelitian-penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan pengobatan yang lebih efektif dan spesifik dengan toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan metode konvensional.

Dengan demikian, *cell line* HONE-1 memainkan peran yang sangat penting dalam penelitian kanker nasofaring. Penggunaannya memungkinkan para ilmuwan untuk mengeksplorasi berbagai aspek dari penyakit ini, dari mekanisme biologis yang mendasari perkembangan kanker hingga uji coba pengobatan baru yang dapat meningkatkan hasil pengobatan bagi pasien. Melalui studi yang dilakukan menggunakan *cell line* seperti HONE-1, diharapkan bahwa kemajuan dalam diagnosis dan terapi kanker nasofaring

dapat terus dilakukan yang pada akhirnya akan berkontribusi pada peningkatan prognosis serta kualitas hidup pasien yang menderita penyakit ini.

B Cell Lymphoma 2 Homology 3-Interacting Domain Death Agonist

Bid adalah anggota dari protein famili Bcl-2, sebuah kelompok protein yang memiliki peran penting dalam mengatur permeabilitas membran mitokondria, suatu peristiwa kunci dalam proses apoptosis. Apoptosis atau kematian sel terprogram adalah mekanisme alami yang digunakan oleh tubuh untuk menghilangkan sel-sel yang rusak, tidak diperlukan, atau berbahaya. Dalam konteks ini famili Bcl-2 memiliki peran ganda, yaitu bertindak sebagai regulator yang bisa mendorong atau menghambat proses apoptosis, tergantung pada tipe protein dalam kelompok ini dan struktur domain yang dimiliki. Bid bersama dengan beberapa anggota lainnya memainkan peran penting dalam jalur pro-apoptosis yang berkontribusi pada penghancuran sel dengan memengaruhi permeabilitas membran mitokondria (Qian, dkk., 2022).

Protein famili Bcl-2 dapat dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan fungsi utamanya dalam apoptosis, yaitu protein yang bersifat pro-apoptosis yang memicu kematian sel dan protein anti-apoptosis yang mencegah kematian sel. Perbedaan utama antara kedua kelompok ini terletak pada pengaruhnya terhadap jalur apoptosis, serta jumlah dan jenis domain yang mereka miliki yang dikenal sebagai Bcl-2 *homology domains* (BH). Domain BH adalah segmen protein yang mengandung informasi struktural penting yang menentukan bagaimana protein ini berinteraksi dengan membran mitokondria dan protein lain yang terlibat dalam apoptosis (King, dkk., 2023).

Protein anti-apoptosis dari famili Bcl-2, seperti Bcl-xL dan Bcl-w dikenal karena kemampuannya untuk menekan kematian sel terprogram. Protein-protein ini mengandung empat domain BH, yaitu BH1, BH2, BH3, dan BH4 yang memungkinkan mereka untuk berinteraksi dengan protein lain dalam keluarga Bcl-2 dan mencegah pembentukan pori-pori

pada membran mitokondria. Dengan mencegah permeabilitas membran mitokondria, protein-protein ini menunda atau menghambat pelepasan faktor-faktor pro-apoptosis dari mitokondria ke dalam sitoplasma sehingga menghentikan proses apoptosis dan memungkinkan sel untuk bertahan hidup dalam kondisi yang biasanya memicu kematian sel (Adams dan Cory, 1998).

Sementara itu, kelompok protein pro-apoptosis dalam famili Bcl-2 bertindak sebaliknya, yaitu mendorong kematian sel dengan mempromosikan permeabilitas membran mitokondria. Protein ini dapat dibagi lebih lanjut berdasarkan struktur domain BH yang mereka miliki. Protein pro-apoptosis seperti Bax dan Bak mengandung tiga domain BH, yaitu BH1, BH2, dan BH3. Kehadiran domain-domain ini memungkinkan Bax dan Bak untuk berinteraksi dengan protein anti-apoptosis, seperti Bcl-xL dan Bcl-w, serta mengganggu aktivitas mereka dalam menghambat apoptosis. Ketika Bax dan Bak diaktifkan, mereka membentuk pori-pori pada membran mitokondria yang menyebabkan pelepasan protein-protein seperti sitokrom c ke dalam sitoplasma sehingga memicu rangkaian peristiwa yang mengarah pada kematian sel (Paul, 2021).

Lebih lanjut, beberapa protein pro-apoptosis dalam famili Bcl-2 hanya memiliki satu domain BH yang dikenal sebagai domain BH3. Protein-protein ini sering kali disebut sebagai protein pro-apoptosis BH3-only karena keterbatasan mereka pada satu domain ini. Contoh dari protein-protein tersebut termasuk Bid, Bim, dan Bad. Meskipun hanya memiliki domain BH3, protein ini memainkan peran penting dalam menginisiasi apoptosis dengan bertindak sebagai sensor atau aktivator dalam sel yang merespons sinyal-sinyal stres atau kerusakan. Protein BH3-only ini biasanya berinteraksi dengan protein anti-apoptosis, mengikat mereka dan menetralkan efek protektifnya terhadap sel sehingga memungkinkan protein, seperti Bax serta Bak untuk melakukan fungsinya dalam merusak membran mitokondria (Youle dan Strasser, 2008).

Bid sebagai salah satu protein BH3-*only* yang memiliki peran unik dalam jalur pro-apoptosis. Dalam kondisi tertentu, Bid dapat diaktifkan melalui pemotongan oleh *caspase* yang merupakan protease penting dalam

jalur apoptosis. Setelah dipotong, Bid yang teraktifasi—sering disebut sebagai tBid—kemudian berpindah ke membran mitokondria, di mana ia berinteraksi dengan Bax atau Bak untuk mempromosikan permeabilitas membran. Proses ini memungkinkan pelepasan faktor-faktor yang memicu kematian sel, seperti sitokrom c yang pada akhirnya mengaktifkan *caspase* lain dalam sitoplasma dan memulai kaskade kematian sel yang tidak dapat dibalik.

Selain Bid, protein BH3-*only* lainnya seperti Bim dan Bad juga memiliki peran penting dalam pengaturan apoptosis, meskipun mekanisme kerja mereka sedikit berbeda. Bim berfungsi sebagai sensor apoptosis yang merespons berbagai sinyal stres seluler, sementara Bad berfungsi dengan cara mengikat protein anti-apoptosis seperti Bcl-xL dan menghambat aktivitas protektifnya. Semua protein dalam kelompok BH3-*only* ini bekerja secara sinergis untuk memastikan bahwa sel-sel yang rusak atau berbahaya dapat dihancurkan melalui jalur apoptosis, menjaga keseimbangan antara kelangsungan hidup sel dan kematian sel yang dibutuhkan untuk menjaga kesehatan organisme secara keseluruhan (Cory dan Adams, 2002).

Dengan demikian, protein famili Bcl-2, termasuk Bid dan protein BH3-*only* lainnya, memainkan peran sentral dalam mengatur keseimbangan antara kelangsungan hidup serta kematian sel. Kemampuan mereka untuk mengontrol permeabilitas membran mitokondria menjadikan mereka target utama dalam penelitian dan pengembangan terapi baru untuk penyakit-penyakit yang terkait dengan apoptosis seperti kanker, di mana regulasi apoptosis sering kali terganggu. Penelitian lebih lanjut tentang interaksi antara protein-protein ini dan bagaimana mereka berkontribusi terhadap jalur apoptosis dapat membuka jalan bagi pengembangan strategi terapeutik yang lebih efektif untuk mengatasi penyakit-penyakit ini.

Protein famili Bcl-2 yang terkenal karena perannya dalam mengatur jalur apoptosis intrinsik ternyata tidak secara langsung terlibat dalam pengaturan jalur apoptosis ekstrinsik. Apoptosis atau kematian sel terprogram merupakan mekanisme penting bagi tubuh untuk menjaga keseimbangan dan kesehatan sel dengan menghilangkan sel-sel yang rusak, terinfeksi, atau tidak lagi dibutuhkan. Ada dua jalur utama yang dapat memicu apoptosis,

yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik yang masing-masing diatur oleh sinyal yang berbeda (Pramiastuti, 2023).

Jalur apoptosis ekstrinsik dimulai oleh sinyal dari luar sel, seperti ligan pro-apoptosis yang berikatan dengan reseptor kematian di permukaan sel. Jalur ini pada dasarnya memicu kematian sel melalui aktivasi serangkaian protein protease yang dikenal sebagai *caspase*. Salah satu *caspase* kunci dalam jalur ekstrinsik adalah *caspase-8* yang memainkan peran penting dalam menginisiasi kaskade apoptosis melalui pemotongan protein-protein tertentu (Chipunk dan Green, 2008).

Salah satu protein yang menjadi target utama dari *caspase-8* adalah Bid—sebuah anggota dari protein famili Bcl-2. Ketika *caspase-8* teraktivasi, ia memotong Bid sehingga terbentuk versi protein yang teraktifkan yang dikenal sebagai *truncated* Bid atau tBid. Proses ini adalah langkah kritis dalam menghubungkan jalur apoptosis ekstrinsik dengan jalur apoptosis intrinsik. Dalam jalur apoptosis intrinsik, mitokondria berperan sebagai pusat pengatur yang memutuskan apakah sel harus menjalani apoptosis.

Jalur ini biasanya diaktifkan oleh sinyal internal, seperti kerusakan DNA atau stres oksidatif. Namun dengan adanya tBid, sinyal dari jalur ekstrinsik yang dimediasi oleh *caspase-8* dapat diteruskan ke jalur intrinsik, memungkinkan *crossstalk* atau interaksi antara kedua jalur ini. *Crosstalk* ini memainkan peran kunci dalam memperkuat dan mempercepat proses kematian sel yang terjadi ketika kedua jalur apoptosis bekerja secara bersamaan.

Setelah Bid dipotong oleh *caspase-8* menjadi tBid, protein ini kemudian berpindah dari sitoplasma menuju mitokondria, organel yang memiliki peran vital dalam kehidupan sel. Peran utama mitokondria dalam apoptosis adalah mengatur permeabilitas membran luarnya yang ketika terganggu maka memungkinkan pelepasan faktor-faktor pro-apoptosis ke dalam sitoplasma. Selanjutnya, tBid memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan protein-protein pro-apoptosis lain dalam famili Bcl-2, seperti Bax dan Bak yang bertindak untuk mengganggu integritas membran mitokondria. Ketika tBid berinteraksi dengan Bax atau Bak, protein-protein ini mengalami aktivasi dan membentuk pori-pori pada membran luar mitokondria. Proses ini

disebut sebagai *mitochondrial outer membrane permeabilization* (MOMP) yang menandai titik kritis dalam jalur apoptosis intrinsik (Qian, 2022).

Dengan terbentuknya pori-pori pada membran mitokondria, berbagai protein pro-apoptosis yang sebelumnya tersimpan dalam mitokondria, seperti sitokrom c, dilepaskan ke dalam sitoplasma. Pelepasan sitokrom c ini kemudian memicu pembentukan kompleks protein yang disebut apoptosom yang pada gilirannya mengaktifkan *caspase-9*—salah satu *caspase* penting dalam jalur apoptosis intrinsik.

Caspase-9 kemudian mengaktifkan *caspase* eksekutor, seperti *caspase-3* dan *caspase-7* yang bertanggung jawab untuk melaksanakan tahap akhir apoptosis, yaitu penghancuran sel melalui degradasi komponen-komponen seluler penting, seperti DNA dan protein. Dengan kata lain, tBid secara efektif menghubungkan sinyal kematian sel yang dimulai dari luar sel melalui jalur ekstrinsik dengan mesin kematian sel yang berpusat di mitokondria melalui jalur intrinsik. Hal ini memperkuat respons apoptosis dan memastikan bahwa sinyal kematian yang dimulai oleh *caspase-8* tidak terhenti hanya pada tahap awal, tetapi terus berlanjut hingga sel benar-benar dihancurkan (Danial, 2007).

Proses *crossstalk* yang dimediasi oleh tBid ini sangat penting dalam memastikan bahwa apoptosis berjalan dengan efektif, terutama dalam konteks di mana sinyal ekstrinsik saja mungkin tidak cukup kuat untuk memicu kematian sel. Sebagai contoh dalam situasi tertentu, sinyal apoptosis yang berasal dari reseptor kematian di permukaan sel mungkin hanya menyebabkan aktivasi parsial *caspase-8* yang tidak cukup untuk menimbulkan efek kematian sel yang penuh. Namun dengan adanya tBid, sinyal ini dapat diperkuat melalui jalur intrinsik sehingga terjadi perubahan pada permeabilitas membran mitokondria yang sangat menentukan dalam proses apoptosis.

Selain itu, peran tBid dalam apoptosis tidak terbatas pada menghubungkan dua jalur kematian sel yang berbeda. Dalam beberapa kondisi, seperti pada sel-sel yang terinfeksi virus atau sel-sel kanker, kemampuan tBid untuk memicu perubahan pada membran mitokondria dapat menjadi sangat penting dalam memastikan bahwa sel yang abnormal dapat dihancurkan

secara efektif. Sebagai contoh, banyak jenis sel kanker memiliki mekanisme yang membuat mereka kebal terhadap sinyal kematian sel yang biasa. Dalam konteks ini, tBid memainkan peran penting dalam memaksa sel-sel kanker untuk mengalami apoptosis dengan mengaktifkan jalur intrinsik, bahkan ketika jalur ekstrinsik saja tidak cukup untuk menghancurkan sel tersebut (Riki, 2020).

Sebagai bagian dari protein famili Bcl-2, Bid secara keseluruhan memang dirancang untuk bekerja dalam konteks pengaturan apoptosis, terutama pada jalur intrinsik. Namun peran spesifiknya sebagai tBid, setelah dipotong oleh *caspase-8* yang menjadikannya unik karena kemampuan untuk menjembatani dua jalur apoptosis yang berbeda. *Crosstalk* ini tidak hanya memastikan bahwa sel-sel yang rusak atau terinfeksi dihancurkan, tetapi juga memperkuat sinyal apoptosis sehingga proses ini dapat berjalan dengan cepat dan pasti (Willis dan Adams, 2005).

Secara keseluruhan, mitokondria menjadi target utama dari protein pro-apoptosis seperti tBid. Setelah teraktifasi, tBid berperan dalam mengoordinasikan respons apoptosis dengan berinteraksi dengan mitokondria dan memicu pelepasan faktor-faktor pro-apoptosis yang diperlukan untuk memulai kaskade kematian sel yang tidak dapat dibalik.

Dalam situasi di mana apoptosis sangat penting, seperti dalam respons imun tubuh atau dalam pengobatan kanker, peran tBid ini sangatlah penting. Hal ini karena tBid memastikan bahwa sinyal kematian sel tidak hanya dimulai, tetapi juga diselesaikan dengan baik melalui keterlibatannya dalam jalur intrinsik yang melibatkan mitokondria (Setiadi, 2017).

Oleh karena itu, tBid sebagai penghubung antara jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik merupakan komponen kunci dalam pengaturan kematian sel terprogram. *Crosstalk* yang dimediasi oleh tBid membantu sel untuk merespons berbagai jenis stres dengan cepat dan efisien, memastikan bahwa sel-sel yang berpotensi berbahaya dapat dihancurkan sebelum menyebabkan kerusakan lebih lanjut.



BAB V

MEMAHAMI KANKER NASOFARING

Anatomi Nasofaring

Nasofaring adalah salah satu bagian penting dari saluran pernapasan atas, terletak di belakang rongga hidung dan di atas orofaring. Meskipun relatif kecil dalam ukuran, nasofaring memiliki fungsi vital yang mendukung beberapa sistem utama dalam tubuh, termasuk sistem pernapasan, pendengaran, dan kekebalan tubuh. Peran penting nasofaring melibatkan sirkulasi udara dari rongga hidung ke tenggorokan, regulasi tekanan di telinga tengah, serta perlindungan terhadap infeksi melalui jaringan limfoid yang disebut adenoid. Keberadaan nasofaring bersama dengan struktur-struktur penting lainnya, memastikan keseimbangan antara pernapasan yang efisien, pendengaran yang baik, dan pertahanan tubuh terhadap berbagai patogen (Gray, 2016).

Nasofaring memiliki beberapa komponen penting yang menunjang

fungsinya. Dinding nasofaring dilapisi oleh epitel pernapasan yang terdiri dari sel-sel bersilia dan sel penghasil lendir. Fungsi utama dari lapisan ini adalah untuk menangkap partikel-partikel asing, seperti debu, bakteri, dan virus yang terhirup bersama udara. Silia atau rambut-rambut halus yang ada pada sel-sel epitel, bergerak secara teratur untuk mendorong lendir yang mengandung partikel tersebut keluar dari saluran pernapasan. Dengan demikian, nasofaring memainkan peran utama dalam menjaga saluran pernapasan tetap bersih dari zat-zat berbahaya yang dapat memicu infeksi atau gangguan pernapasan lainnya.

Di samping peran dalam pernapasan, nasofaring juga memiliki peran krusial dalam sistem pendengaran melalui tuba Eustachian. Tuba Eustachian adalah saluran kecil yang menghubungkan nasofaring dengan telinga tengah. Fungsinya adalah menjaga keseimbangan tekanan udara di telinga tengah dengan atmosfer di luar tubuh. Setiap kali kita menelan, menguap, atau mengunyah, tuba Eustachian terbuka untuk memungkinkan udara masuk atau keluar dari telinga tengah sehingga tekanan di dalam telinga tetap seimbang dengan tekanan eksternal. Keseimbangan tekanan ini sangat penting untuk menjaga pendengaran yang normal. Jika tekanan di telinga tengah tidak seimbang, seseorang mungkin mengalami rasa tidak nyaman atau gangguan pendengaran sementara. Misalnya, saat berada di ketinggian seperti di dalam pesawat atau menyelam di bawah air, perubahan tekanan yang cepat bisa menyebabkan ketidaknyamanan di telinga. Di sinilah fungsi tuba Eustachian menjadi sangat penting, karena membantu menyesuaikan tekanan agar tetap stabil.

Selain tuba Eustachian, nasofaring juga menjadi rumah bagi adenoid, jaringan limfoid yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Adenoid berfungsi menangkap mikroorganisme yang masuk melalui hidung, seperti bakteri dan virus, kemudian membantu tubuh memproduksi sel-sel darah putih dan antibodi untuk melawan infeksi. Pada anak-anak, adenoid cenderung lebih aktif dan berperan penting dalam pertahanan awal terhadap infeksi. Adenoid yang membesar adalah hal yang umum pada anak-anak, terutama ketika mereka terpapar infeksi yang berulang.

Meskipun demikian, adenoid biasanya menyusut seiring bertambahnya usia dan menjadi kurang aktif pada orang dewasa.

Fungsi nasofaring dalam mendukung sistem pernapasan tidak hanya terbatas pada penyaringan udara yang masuk, tetapi juga dalam pengaturan suhu dan kelembapan udara sebelum mencapai paru-paru. Lapisan mukosa nasofaring membantu melembapkan dan menghangatkan udara yang dihirup melalui hidung sehingga udara tersebut mencapai paru-paru dalam kondisi yang sesuai untuk pernapasan optimal. Ini penting karena udara yang terlalu dingin atau terlalu kering dapat menyebabkan iritasi pada jaringan paru-paru dan dalam jangka panjang dapat menyebabkan masalah pernapasan (Kern dan Marple, 2001).

Selain perannya dalam pernapasan dan kekebalan tubuh, nasofaring juga memiliki fungsi dalam pengaturan resonansi suara. Saat kita berbicara, suara yang dihasilkan oleh pita suara akan melewati berbagai struktur di saluran napas atas, termasuk rongga mulut, rongga hidung, dan nasofaring. Semua struktur ini berfungsi sebagai ruang resonansi yang memperkuat dan memodifikasi suara sebelum dikeluarkan dari tubuh. Oleh karena itu, setiap gangguan pada nasofaring, seperti pembesaran adenoid atau peradangan, dapat mengubah kualitas suara seseorang. Gangguan pada nasofaring sering kali menyebabkan suara menjadi sengau, di mana udara tidak dapat mengalir dengan baik melalui hidung, sehingga suara terdengar teredam atau berbeda dari biasanya.

Namun, nasofaring juga dapat menjadi lokasi munculnya berbagai masalah kesehatan. Infeksi pada nasofaring, seperti rinofaringitis—peradangan pada rongga hidung dan nasofaring—sering kali disebabkan oleh infeksi virus atau bakteri. Gejalanya meliputi hidung tersumbat, sakit tenggorokan, dan batuk. Infeksi ini sangat umum, terutama pada anak-anak dan sering kali terkait dengan pembesaran adenoid. Pembesaran adenoid dapat memblokir aliran udara melalui hidung, menyebabkan kesulitan bernapas, terutama saat tidur. Dalam beberapa kasus, pembesaran adenoid juga dapat menyebabkan masalah pendengaran dengan menyumbat tuba Eustachian yang pada akhirnya meningkatkan risiko infeksi telinga tengah (otitis media).

Salah satu kondisi yang lebih serius yang dapat terjadi pada nasofaring adalah kanker nasofaring. Kanker ini berkembang di jaringan epitel nasofaring dan merupakan salah satu jenis kanker yang lebih umum di wilayah Asia Tenggara dan Cina Selatan. Kanker nasofaring sering kali tidak menunjukkan gejala spesifik pada tahap awal sehingga sulit untuk didiagnosis sejak dini. Gejala yang mungkin muncul termasuk hidung tersumbat, mimisan, infeksi telinga yang berulang, dan pembengkakan kelenjar getah bening di leher. Kanker nasofaring sering kali baru terdeteksi pada tahap lanjut sehingga penanganannya bisa lebih sulit dan prognosinya kurang baik dibandingkan kanker lain yang terdeteksi lebih awal (Tortora dan Derrickson, 2016).

Meski begitu, nasofaring tetap memainkan peran sentral dalam menjaga keseimbangan fungsi-fungsi vital tubuh. Tanpa nasofaring yang sehat, fungsi pernapasan, pendengaran, dan perlindungan kekebalan tubuh dapat terganggu. Setiap gangguan atau kondisi kesehatan yang melibatkan nasofaring dapat berdampak signifikan pada kualitas hidup seseorang. Misalnya, masalah pernapasan akibat pembesaran adenoid bisa menyebabkan gangguan tidur, sementara masalah pada tuba Eustachian dapat mengganggu pendengaran dan keseimbangan. Dalam kasus yang lebih parah, seperti kanker nasofaring, penanganan dini sangat penting untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dan meningkatkan peluang pemulihan.

Dengan demikian, nasofaring tidak hanya merupakan jalur untuk udara menuju paru-paru, tetapi juga pusat penting yang mengatur beberapa fungsi utama dalam tubuh. Keberadaannya yang strategis memungkinkan nasofaring untuk berperan sebagai penghubung antara pernapasan, pendengaran, dan sistem kekebalan tubuh. Pentingnya nasofaring sering kali terabaikan, tetapi ketika ada gangguan atau penyakit yang menyerang organ ini, dampaknya bisa sangat luas, memengaruhi berbagai aspek kesehatan tubuh secara keseluruhan.

Penyebab Kanker Nasofaring

Kanker nasofaring adalah salah satu jenis kanker yang berkembang di nasofaring—bagian atas tenggorokan di belakang hidung. Kanker ini cukup unik dalam distribusinya karena memiliki insidensi yang tinggi di wilayah-wilayah tertentu, seperti Asia Tenggara, Cina Selatan, Afrika Utara, dan beberapa bagian Timur Tengah, sementara relatif jarang ditemukan di negara-negara Barat (Kawalski dan Wegner, 2009).

Dalam konteks global kanker nasofaring dianggap langka, tetapi di daerah dengan prevalensi tinggi, seperti provinsi Guangdong di Cina, angka kejadian kanker nasofaring mencapai 20—50 per 100.000 orang, terutama pada pria. Sebagai salah satu bentuk kanker yang memiliki distribusi geografis yang berbeda, pemahaman tentang penyebab, faktor risiko, dan mekanisme biologis kanker nasofaring sangat penting dalam konteks epidemiologi serta klinis.

Untuk memahami penyebab kanker nasofaring secara mendalam, perlu dipertimbangkan sejumlah faktor yang berkontribusi pada perkembangan penyakit ini. Faktor-faktor tersebut meliputi infeksi oleh virus tertentu, faktor genetik, pola makan, kebiasaan gaya hidup, serta paparan bahan kimia berbahaya. Berikut adalah uraian rinci tentang setiap faktor penyebab kanker nasofaring (Marur dan Forastiere, 2008).

1. Infeksi Virus *Epstein-Barr* (EBV)

Infeksi virus *Epstein-Barr* (EBV) merupakan salah satu faktor utama yang signifikan dalam perkembangan kanker nasofaring. EBV adalah virus yang tergolong dalam keluarga virus herpes dan dikenal sebagai salah satu virus yang paling umum menginfeksi manusia di seluruh dunia. Sebagian besar orang yang terinfeksi EBV hanya mengalami gejala ringan, seperti yang terjadi pada mononukleosis infeksiosa, yang juga dikenal sebagai “demam kelenjar” atau “mono”. Infeksi ini umumnya tidak menimbulkan masalah jangka panjang bagi kebanyakan individu, dan sistem kekebalan tubuh dapat menanganinya dengan baik. Namun dalam beberapa kasus, infeksi EBV dapat menyebabkan konsekuensi yang jauh lebih serius, termasuk berkontribusi pada

perkembangan kanker nasofaring, terutama di daerah dengan prevalensi tinggi seperti Asia Tenggara dan Cina Selatan.

EBV ditemukan hampir selalu ada di dalam sel-sel tumor pada individu yang mengembangkan kanker nasofaring. Kehadiran EBV di dalam tumor ini memberikan bukti kuat bahwa virus tersebut memainkan peran sentral dalam karsinogenesis atau proses pembentukan kanker pada nasofaring. EBV secara aktif menginfeksi sel-sel epitel di nasofaring, yaitu sel-sel yang melapisi bagian atas tenggorokan di belakang rongga hidung. Infeksi ini menyebabkan perubahan genetik yang memungkinkan sel-sel tersebut tumbuh secara tidak terkendali. Di bawah kondisi normal, sel-sel epitel akan mengalami siklus pembelahan dan kematian yang teratur, diatur oleh sinyal-sinyal molekuler yang memastikan bahwa pertumbuhan sel berjalan dalam kendali. Namun, ketika EBV menginfeksi sel-sel epitel ini, ia mengganggu regulasi normal tersebut, menyebabkan mutasi dan perubahan pada DNA sel yang terinfeksi. Mutasi ini mengganggu kendali sel terhadap pembelahan sehingga memungkinkan proliferasi sel yang tidak terkendali yang berpotensi berkembang menjadi kanker.

EBV bekerja dengan cara yang sangat spesifik dalam mengganggu fungsi normal sel yang terinfeksi. Virus ini dapat menyebabkan kerusakan pada gen-gen yang mengatur pertumbuhan, siklus hidup, dan perbaikan sel. Salah satu cara utama di mana EBV memicu proses keganasan adalah melalui pengaruhnya pada jalur molekuler yang mengendalikan apoptosis (kematian sel terprogram) dan proliferasi sel. Apoptosis adalah mekanisme penting yang digunakan oleh tubuh untuk menyingkirkan sel-sel yang rusak atau terinfeksi. Dalam keadaan normal, sel-sel yang telah mengalami kerusakan DNA atau yang terinfeksi oleh virus akan dihancurkan melalui proses apoptosis, mencegah sel tersebut berkembang menjadi tumor. Namun, EBV memiliki strategi untuk menghambat apoptosis sehingga memungkinkan sel-sel yang terinfeksi untuk terus hidup dan berkembang biak.

Salah satu protein penting yang dihasilkan oleh EBV adalah *Latent Membrane Protein 1* (LMP1). LMP1 adalah protein onkogenik yang

berarti ia memiliki kemampuan untuk mendorong transformasi sel normal menjadi sel kanker. LMP1 bekerja dengan mengaktifkan jalur sinyal yang mencegah apoptosis sehingga sel-sel yang seharusnya dihancurkan oleh mekanisme perlindungan alami tubuh tetap hidup dan terus berkembang. LMP1 juga dapat meningkatkan proliferasi sel yang mengakibatkan peningkatan jumlah sel yang terinfeksi dan berpotensi ganas. Dengan kata lain, LMP1 berfungsi sebagai pemicu yang memulai proses transformasi kanker di dalam sel yang terinfeksi EBV. Protein ini merangsang pertumbuhan sel dan mendorong sel-sel yang sudah rusak atau terinfeksi untuk terus membelah, alih-alih mati sebagaimana mestinya.

Selain LMP1, EBV juga menghasilkan protein lain yang disebut *Epstein-Barr Nuclear Antigen 1* (EBNA1). EBNA1 memainkan peran penting dalam mempertahankan infeksi laten EBV di dalam sel. Infeksi laten adalah kondisi di mana virus tetap berada dalam tubuh untuk jangka waktu yang lama tanpa menyebabkan gejala yang nyata, tetapi masih dapat memengaruhi perilaku sel inang. EBNA1 bertanggung jawab untuk menjaga genom EBV tetap aktif dalam sel yang terinfeksi, memungkinkan virus untuk terus berinteraksi dengan sel inang dan memengaruhi jalur molekuler yang penting bagi pertumbuhan sel. EBNA1 bekerja secara sinergis dengan LMP1 untuk mengubah perilaku sel yang terinfeksi, memperpanjang umur sel, dan membuat sel tersebut bertahan hidup lebih lama dibandingkan dengan sel normal. Kedua protein ini, bersama dengan faktor-faktor lain yang dihasilkan oleh EBV menciptakan lingkungan yang ideal untuk perkembangan sel-sel yang berpotensi ganas di nasofaring.

Proses interaksi antara EBV dan sel inang ini adalah langkah awal dalam karsinogenesis kanker nasofaring. Namun, perlu ditekankan bahwa infeksi EBV saja tidak cukup untuk menyebabkan kanker nasofaring. Meskipun infeksi EBV sangat umum, hanya sebagian kecil dari individu yang terinfeksi virus ini yang akan mengembangkan kanker nasofaring. Ini menunjukkan bahwa faktor-faktor tambahan juga memainkan peran penting dalam proses pembentukan kanker.

Salah satu faktor penting adalah predisposisi genetik, di mana beberapa individu mungkin memiliki variasi genetik yang membuat mereka lebih rentan terhadap efek infeksi EBV. Misalnya, variasi pada gen yang mengatur sistem kekebalan tubuh, seperti gen *Human Leukocyte Antigen* (HLA) dapat memengaruhi bagaimana tubuh merespons infeksi EBV dan sejauh mana virus dapat memicu perubahan seluler yang mengarah pada keganasan.

Selain faktor genetik, faktor lingkungan juga memainkan peran kunci dalam perkembangan kanker nasofaring. Misalnya, pola makan yang kaya akan makanan yang diawetkan, seperti ikan asin telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker nasofaring, terutama di wilayah-wilayah dengan prevalensi tinggi penyakit ini. Makanan yang diawetkan dengan garam sering mengandung kadar tinggi nitrosamin, zat karsinogenik yang diketahui dapat merusak DNA seluler. Paparan nitrosamin dalam jumlah besar, terutama selama masa kanak-kanak dapat meningkatkan risiko perkembangan kanker nasofaring di kemudian hari. Oleh karena itu, kombinasi antara faktor genetik, infeksi EBV, dan paparan karsinogen lingkungan menciptakan kondisi yang mendukung perkembangan kanker nasofaring pada individu yang rentan.

Sistem kekebalan tubuh juga berperan dalam menentukan bagaimana tubuh merespons infeksi EBV. Individu dengan sistem kekebalan yang kuat mungkin dapat mengendalikan infeksi EBV dengan lebih efektif, mencegah virus ini menginfeksi sel epitel nasofaring secara persisten. Namun, pada individu yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lebih lemah atau yang mengalami gangguan pada jalur kekebalan tertentu, infeksi EBV dapat bertahan lebih lama dan menyebabkan perubahan yang lebih besar pada sel-sel nasofaring, meningkatkan risiko transformasi kanker.

Dalam rangkaian kejadian ini, penting untuk memahami bahwa karsinogenesis atau pembentukan kanker nasofaring adalah proses yang kompleks dan melibatkan banyak langkah molekuler serta biologis. Infeksi EBV memulai proses ini, tetapi perjalanan menuju perkembangan kanker melibatkan interaksi yang kompleks antara virus, gen

inang, dan faktor-faktor lingkungan. Setiap individu mungkin mengalami perjalanan yang berbeda menuju keganasan, tergantung pada kombinasi faktor-faktor risiko yang mereka miliki.

Sebagai kesimpulan, infeksi EBV merupakan penyebab utama dan faktor risiko yang sangat penting dalam perkembangan kanker nasofaring, terutama di wilayah dengan prevalensi tinggi. Virus ini bekerja dengan cara yang kompleks untuk mengubah sel-sel epitel nasofaring, mendorong pertumbuhan sel yang tidak terkendali, dan menghambat mekanisme apoptosis yang normal. Namun, infeksi EBV saja tidak cukup untuk menyebabkan kanker dan faktor-faktor lain, seperti predisposisi genetik, pola makan, dan faktor lingkungan juga berperan penting dalam menentukan siapa yang akan mengembangkan penyakit ini. Pemahaman yang lebih baik tentang bagaimana faktor-faktor ini berinteraksi dapat membantu dalam pencegahan dan pengobatan kanker nasofaring, serta memberikan wawasan lebih dalam tentang bagaimana virus seperti EBV berkontribusi pada perkembangan kanker pada manusia.

2. Faktor Genetik dan Hereditas

Faktor genetik merupakan salah satu komponen penting yang memengaruhi kerentanan individu terhadap kanker nasofaring, di samping infeksi virus *Epstein-Barr* (EBV). Penelitian epidemiologi telah mengungkapkan bahwa individu yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker nasofaring lebih mungkin untuk mengembangkan penyakit ini dibandingkan dengan populasi umum. Temuan ini menunjukkan bahwa faktor-faktor genetik memainkan peran signifikan dalam menentukan apakah seseorang memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena kanker nasofaring. Meskipun infeksi EBV merupakan faktor utama, predisposisi genetik juga dapat meningkatkan risiko individu dalam mengembangkan kanker ini.

Salah satu gen yang berperan dalam meningkatkan risiko kanker nasofaring adalah *Human Leukocyte Antigen* (HLA) yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh. Gen HLA membantu tubuh mengenali dan merespons antigen asing, termasuk patogen

seperti bakteri, virus, dan sel-sel yang terinfeksi virus. Variasi dalam gen HLA telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker nasofaring, terutama di wilayah dengan prevalensi tinggi seperti Asia Tenggara. Sistem HLA memungkinkan sel-sel kekebalan tubuh untuk mendeteksi dan menghancurkan sel-sel yang terinfeksi virus, termasuk sel-sel yang terinfeksi EBV. Namun, polimorfisme tertentu dalam gen HLA dapat membuat tubuh kurang efektif dalam mengenali dan melawan infeksi EBV sehingga infeksi ini dapat berlangsung lebih lama atau berulang.

Infeksi EBV yang persisten atau berulang dapat menyebabkan sel-sel nasofaring yang terinfeksi mengalami transformasi keganasan. Ketidakmampuan sistem kekebalan tubuh untuk membersihkan infeksi dengan efektif yang disebabkan oleh variasi dalam gen HLA, dapat menciptakan lingkungan yang mendukung perkembangan kanker. Dalam konteks kanker nasofaring, gen HLA yang tidak optimal dalam merespons infeksi EBV mungkin gagal memberikan sinyal yang diperlukan bagi sistem kekebalan tubuh untuk memusnahkan sel-sel yang terinfeksi. Ini memungkinkan sel-sel yang terinfeksi untuk terus berkembang biak dan akhirnya mengalami mutasi genetik yang mengarah pada transformasi menjadi sel kanker.

Selain gen HLA, variasi genetik lainnya juga berperan penting dalam memengaruhi kerentanan seseorang terhadap kanker nasofaring. Gen-gen yang berperan dalam regulasi pertumbuhan sel, perbaikan DNA, dan mekanisme apoptosis (kematian sel terprogram) dapat mengalami mutasi yang mengakibatkan peningkatan risiko kanker. Salah satu contoh penting adalah gen penekan tumor seperti p53 yang dikenal sebagai “penjaga genom”. Fungsi utama gen p53 adalah mengatur siklus sel dengan memicu perbaikan DNA jika ada kerusakan atau memicu apoptosis jika sel terlalu rusak untuk diperbaiki. Dengan cara ini, p53 membantu mencegah akumulasi mutasi yang dapat menyebabkan keganasan.

Namun, jika gen p53 mengalami mutasi atau tidak berfungsi dengan baik, sel-sel yang rusak atau terinfeksi virus, seperti sel-sel yang terinfeksi EBV dapat lolos dari kontrol normal yang mencegah

pertumbuhan berlebihan. Mutasi pada p53 menyebabkan hilangnya fungsi pengendali ini sehingga sel-sel yang seharusnya dihancurkan oleh tubuh dapat terus membelah secara tidak terkendali. Hal ini menciptakan kondisi sel-sel yang rusak atau terinfeksi dapat berkembang menjadi tumor ganas, termasuk kanker nasofaring. Mutasi dalam gen p53 telah diidentifikasi dalam berbagai jenis kanker dan pada kasus kanker nasofaring, mutasi ini memainkan peran kunci dalam memfasilitasi keganasan.

Selain p53, terdapat pula gen-gen lain yang terlibat dalam perbaikan DNA dan kontrol siklus sel yang dapat memengaruhi risiko kanker nasofaring jika bermutasi. Gen-gen yang berfungsi memperbaiki kerusakan DNA biasanya bertindak sebagai penjaga integritas genom. Setiap kali terjadi kerusakan pada DNA karena paparan zat karsinogenik atau akibat infeksi virus seperti EBV, gen-gen ini bekerja untuk memperbaiki kerusakan tersebut sebelum sel melanjutkan pembelahan. Namun, jika gen-gen ini bermutasi dan tidak dapat berfungsi dengan baik, kerusakan DNA dapat menumpuk dari waktu ke waktu. Akumulasi kerusakan DNA ini dapat menyebabkan perubahan genetik yang tidak terkendali, termasuk aktivasi onkogen dan inaktivasi gen penekan tumor yang pada akhirnya menyebabkan perkembangan kanker nasofaring.

Interaksi antara faktor genetik dan infeksi EBV dalam perkembangan kanker nasofaring menunjukkan bahwa risiko keseluruhan ditentukan oleh kombinasi faktor internal dan eksternal. Bahkan pada individu yang memiliki faktor genetik yang rentan, seperti mutasi pada gen HLA atau p53, perkembangan kanker nasofaring tidak dapat sepenuhnya dijelaskan oleh faktor genetik saja. Faktor lingkungan dan gaya hidup juga berperan penting dalam memengaruhi hasil akhir. Misalnya, individu yang memiliki predisposisi genetik mungkin lebih rentan terhadap dampak negatif infeksi EBV jika mereka juga terpapar faktor risiko lingkungan seperti konsumsi makanan yang diasinkan atau bahan kimia berbahaya.

Pola makan juga merupakan faktor lingkungan yang signifikan dalam perkembangan kanker nasofaring. Konsumsi makanan yang diawetkan dengan garam, terutama ikan asin yang dikonsumsi selama masa kanak-kanak telah lama dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker nasofaring. Makanan yang diawetkan dengan garam mengandung kadar tinggi nitrosamin, zat karsinogenik yang diketahui dapat merusak DNA sel-sel epitel nasofaring. Paparan nitrosamin yang berulang dapat memicu mutasi yang berkontribusi pada perkembangan kanker, terutama pada individu yang sudah memiliki kerentanan genetik. Oleh karena itu, predisposisi genetik berinteraksi dengan faktor risiko lingkungan untuk menciptakan kondisi yang mendukung perkembangan kanker nasofaring.

Selain faktor makanan, paparan bahan kimia berbahaya seperti formaldehida dan debu kayu juga diketahui meningkatkan risiko kanker nasofaring, terutama pada individu yang bekerja di industri yang terpapar bahan-bahan ini. Paparan jangka panjang terhadap bahan kimia beracun dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel nasofaring dan berkontribusi pada proses karsinogenesis. Individu yang memiliki predisposisi genetik terhadap kanker mungkin lebih rentan terhadap dampak bahan kimia karena sistem perbaikan DNA mereka mungkin tidak mampu mengatasi kerusakan yang disebabkan oleh paparan berulang.

Dengan demikian, faktor genetik seperti variasi pada gen HLA dan mutasi pada gen penekan tumor seperti p53 bekerja secara sinergis dengan faktor lingkungan serta infeksi virus dalam menentukan risiko kanker nasofaring. Risiko ini tidak dapat dipahami secara isolasi karena setiap faktor berinteraksi dengan yang lain dalam menciptakan kondisi yang mendukung keganasan. Seorang individu yang memiliki faktor genetik yang rentan mungkin tidak mengembangkan kanker nasofaring jika mereka tidak terpapar infeksi EBV atau zat karsinogenik dari lingkungan. Sebaliknya, individu yang memiliki faktor risiko lingkungan yang kuat mungkin tetap tidak mengembangkan kanker jika mereka tidak memiliki predisposisi genetik yang relevan.

Faktor gaya hidup seperti merokok dan konsumsi alkohol juga berperan dalam memperburuk risiko kanker nasofaring pada individu yang sudah memiliki kerentanan genetik. Merokok diketahui meningkatkan risiko berbagai jenis kanker dengan memaparkan tubuh pada bahan kimia karsinogenik yang dapat merusak DNA seluler. Pada individu yang memiliki variasi genetik tertentu, seperti mutasi pada gen penekan tumor, merokok dapat mempercepat proses transformasi sel kanker. Demikian pula, konsumsi alkohol berlebihan dapat merusak jaringan nasofaring dan memperburuk efek faktor risiko lainnya.

Secara keseluruhan, risiko kanker nasofaring adalah hasil dari interaksi kompleks antara gen dan lingkungan. Tidak ada satu pun faktor yang secara mutlak menyebabkan perkembangan kanker ini, melainkan kombinasi dari berbagai faktor yang bekerja bersama-sama. Predisposisi genetik terutama yang berkaitan dengan gen HLA dan gen penekan tumor, memberikan dasar biologis untuk kerentanan individu terhadap kanker nasofaring. Namun, perkembangan kanker ini juga sangat dipengaruhi oleh infeksi EBV, paparan lingkungan, dan faktor gaya hidup. Oleh karena itu, pendekatan komprehensif yang memperhitungkan semua faktor ini diperlukan untuk memahami risiko kanker nasofaring secara keseluruhan dan untuk merancang strategi pencegahan yang efektif.

3. Pola Makan dan Paparan Nitrosamin

Pola makan telah diakui sebagai salah satu faktor penting yang berkontribusi terhadap risiko kanker nasofaring, terutama di wilayah-wilayah dengan prevalensi tinggi penyakit ini, seperti Asia Tenggara, Cina Selatan, dan beberapa bagian dari Afrika Utara. Hubungan antara pola makan dan risiko kanker nasofaring didukung oleh banyak penelitian epidemiologi yang menunjukkan bahwa jenis makanan tertentu, terutama yang telah diawetkan atau diproses dengan cara tradisional dapat meningkatkan risiko terkena penyakit ini. Salah satu faktor makanan yang paling sering dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker nasofaring adalah konsumsi ikan asin yang diawetkan.

Ikan asin yang diawetkan merupakan makanan yang umum dalam banyak budaya, terutama di Asia Tenggara dan Cina Selatan, di mana metode pengawetan ini telah digunakan selama berabad-abad untuk menjaga pasokan makanan tetap tersedia sepanjang tahun. Namun, proses pengawetan dengan garam, terutama dalam kondisi iklim yang lembap dan hangat, sering kali menyebabkan pembentukan nitrosamin, suatu senyawa karsinogenik yang sangat terkait dengan perkembangan kanker. Nitrosamin terbentuk ketika nitrit dan amina sekunder yang terdapat dalam makanan atau tubuh manusia, bereaksi selama proses pengawetan atau pemasakan. Kandungan nitrosamin yang tinggi dalam makanan asin, seperti ikan yang diawetkan, berpotensi menyebabkan kerusakan DNA yang dapat mengakibatkan mutasi genetik pada sel-sel nasofaring.

Nitrosamin dikenal sebagai bahan kimia yang sangat karsinogenik. Ketika seseorang mengonsumsi makanan yang mengandung nitrosamin, zat tersebut dapat masuk ke dalam tubuh dan memengaruhi berbagai sistem, termasuk sistem pencernaan serta pernapasan. Pada dasarnya, nitrosamin bekerja dengan cara merusak DNA dalam sel-sel tubuh. Sel-sel yang rusak ini, jika tidak diperbaiki oleh mekanisme perbaikan DNA alami tubuh maka dapat mengalami mutasi. Mutasi inilah yang sering kali memicu sel-sel untuk berkembang biak tanpa terkendali sehingga pada akhirnya berpotensi berkembang menjadi tumor ganas. Dalam konteks kanker nasofaring, konsumsi makanan yang mengandung nitrosamin secara teratur dapat menyebabkan kerusakan DNA pada sel-sel epitel nasofaring yang pada gilirannya meningkatkan risiko keganasan di area ini.

Anak-anak yang terpapar nitrosamin dalam jumlah tinggi melalui makanan selama masa perkembangan mereka sangat rentan terhadap risiko ini. Masa kanak-kanak adalah fase yang sangat penting dalam perkembangan sistem tubuh, termasuk sistem kekebalan dan sistem seluler. Paparan karsinogen seperti nitrosamin selama masa kanak-kanak dapat menyebabkan perubahan permanen pada struktur genetik

sel-sel tubuh. Sel-sel yang sedang berkembang sangat rentan terhadap kerusakan genetik yang disebabkan oleh zat karsinogenik.

Produk makanan fermentasi yang juga umum di beberapa masyarakat Asia dapat mengandung zat-zat kimia yang bersifat karsinogenik tergantung pada metode fermentasi yang digunakan. Beberapa metode fermentasi tradisional melibatkan penggunaan bahan pengawet alami atau kimia yang dapat menghasilkan senyawa yang merugikan kesehatan. Meskipun fermentasi adalah teknik pengawetan yang relatif aman jika dilakukan dengan cara yang benar, beberapa produk fermentasi tradisional dapat mengandung kadar nitrosamin yang tinggi atau zat-zat lain yang berpotensi merusak DNA sel.

Dalam masyarakat di mana makanan yang diawetkan dengan cara tradisional, termasuk ikan asin, daging asap, dan makanan fermentasi merupakan bagian utama dari diet, risiko kanker nasofaring cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan masyarakat yang mengonsumsi lebih banyak makanan segar. Makanan segar, seperti buah-buahan, sayuran, dan protein hewani yang tidak diawetkan, secara umum lebih rendah kandungan karsinogenik serta lebih tinggi kandungan nutrisi pelindung seperti anti-oksidan. Anti-oksidan berperan penting dalam melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas dan zat-zat berbahaya lainnya yang dapat menyebabkan mutasi genetik. Oleh karena itu, diet yang kaya akan makanan segar diyakini dapat menurunkan risiko kanker secara keseluruhan, termasuk kanker nasofaring.

Penting untuk diingat bahwa pengaruh pola makan terhadap risiko kanker nasofaring tidak bekerja secara isolasi. Pola makan ini sering kali berinteraksi dengan faktor risiko lain, seperti predisposisi genetik dan infeksi virus *Epstein-Barr* (EBV) yang merupakan faktor kunci dalam perkembangan kanker nasofaring. Misalnya, individu yang memiliki variasi genetik tertentu yang membuat mereka lebih rentan terhadap infeksi EBV dan yang juga mengonsumsi makanan yang tinggi nitrosamin, mungkin memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan kanker nasofaring. Dalam hal ini, interaksi antara faktor genetik dan pola makan memainkan peran penting

dalam menentukan apakah seseorang akan mengembangkan kanker nasofaring atau tidak.

Selain itu, faktor-faktor gaya hidup seperti kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol juga dapat memperburuk risiko yang terkait dengan pola makan yang tinggi zat karsinogenik. Merokok sendiri telah lama dikaitkan dengan peningkatan risiko berbagai jenis kanker, termasuk kanker nasofaring. Zat karsinogenik dalam asap rokok, seperti nikotin dan tar dapat merusak DNA serta meningkatkan risiko keganasan pada sel-sel epitel nasofaring. Kombinasi antara merokok dan konsumsi makanan yang mengandung nitrosamin dapat menciptakan kondisi yang sangat kondusif untuk perkembangan kanker.

Dalam konteks pencegahan, penting bagi masyarakat yang tinggal di daerah-daerah dengan prevalensi tinggi kanker nasofaring untuk mengurangi konsumsi makanan yang diawetkan dengan garam dan makanan olahan yang mengandung zat-zat karsinogenik. Kampanye kesehatan masyarakat yang bertujuan untuk mempromosikan diet yang lebih sehat dan kaya makanan segar dapat membantu mengurangi insidensi kanker nasofaring di wilayah-wilayah ini. Selain itu, pendidikan tentang risiko yang terkait dengan konsumsi makanan asin dan fermentasi harus ditingkatkan, terutama di kalangan populasi muda yang mungkin terpapar nitrosamin sejak dini.

4. Paparan Bahan Kimia dan Polusi

Paparan terhadap bahan kimia berbahaya dan polusi udara telah lama diidentifikasi sebagai faktor lingkungan yang signifikan dalam meningkatkan risiko seseorang terkena kanker nasofaring. Lingkungan kerja yang melibatkan kontak langsung dengan bahan kimia beracun, seperti formaldehida atau debu kayu, serta paparan jangka panjang terhadap polusi udara perkotaan, menciptakan kondisi yang memungkinkan terjadinya kerusakan pada sel-sel di saluran pernapasan, termasuk di area nasofaring. Meskipun infeksi virus *Epstein-Barr* (EBV) dan faktor genetik telah dikaitkan sebagai penyebab utama kanker nasofaring, faktor lingkungan, terutama paparan terhadap zat-zat kimia tertentu

dapat memicu atau mempercepat perkembangan kanker ini pada individu yang rentan.

Salah satu bahan kimia yang telah terbukti meningkatkan risiko kanker nasofaring adalah formaldehida. Formaldehida merupakan bahan kimia yang banyak digunakan dalam berbagai aplikasi industri, termasuk dalam pembuatan resin, pengawetan bahan biologis, produk kosmetik, serta dalam berbagai produk rumah tangga. Dalam industri manufaktur, formaldehida sering digunakan sebagai bahan pengawet atau pelarut, sementara di laboratorium, bahan kimia ini digunakan untuk mengawetkan spesimen biologis. Formaldehida juga ditemukan dalam produk-produk kayu lapis dan papan partikel yang digunakan secara luas di industri furnitur serta konstruksi. Meskipun formaldehida memainkan peran penting dalam banyak industri, paparan jangka panjang terhadap bahan kimia ini diketahui dapat menyebabkan kerusakan seluler yang serius pada jaringan pernapasan, termasuk jaringan nasofaring.

Formaldehida bersifat karsinogenik. Ketika seseorang terpapar formaldehida dalam jumlah yang cukup tinggi selama periode waktu yang lama, bahan kimia ini dapat mengiritasi dan merusak sel-sel di saluran pernapasan. Formaldehida dapat menyebabkan stres oksidatif dalam sel yang dapat merusak DNA dan mengganggu fungsi normal sel. Dalam banyak kasus, kerusakan DNA ini dapat menyebabkan mutasi yang mengubah sel normal menjadi sel pra-kanker. Sel-sel yang terpapar formaldehida secara terus-menerus mengalami peningkatan risiko mengalami transformasi ganas, terutama di area yang paling sering terkena dampak langsung dari bahan kimia ini, seperti nasofaring. Akibatnya, orang yang bekerja di lingkungan dengan paparan formaldehida yang tinggi, seperti pekerja di industri kimia, manufaktur mebel, atau laboratorium memiliki risiko lebih besar untuk mengembangkan kanker nasofaring.

Selain formaldehida, debu kayu juga dianggap sebagai salah satu faktor risiko lingkungan yang signifikan untuk kanker nasofaring. Industri kayu, termasuk industri furnitur dan pembuatan mebel sering

kali melibatkan proses pemotongan, pengamplasan, serta pengolahan kayu yang menghasilkan partikel debu kayu dalam jumlah besar. Ketika debu kayu terhirup oleh pekerja yang terpapar setiap hari, partikel ini dapat menumpuk di saluran pernapasan, termasuk di nasofaring dan menyebabkan iritasi kronis. Iritasi kronis ini dapat memicu respons peradangan yang berkelanjutan di jaringan nasofaring dan peradangan jangka panjang diketahui sebagai salah satu faktor yang berkontribusi pada perkembangan kanker.

Debu kayu tidak hanya menyebabkan peradangan, tetapi juga meningkatkan risiko mutasi seluler di daerah yang terkena. Proses peradangan yang berkelanjutan dapat merusak integritas jaringan, menyebabkan sel-sel di area tersebut lebih rentan terhadap kerusakan DNA. Sel-sel yang rusak ini dapat mengalami mutasi yang akhirnya menyebabkan transformasi menjadi sel kanker. Selain itu, debu kayu sering kali mengandung senyawa kimia berbahaya lainnya yang mungkin berasal dari bahan pengawet atau pelapis kayu yang digunakan selama proses pengolahan yang semakin meningkatkan risiko karsinogenesis di area nasofaring.

Paparan terhadap debu kayu di tempat kerja telah lama dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker nasofaring dan kanker lainnya di saluran pernapasan atas. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan badan-badan kesehatan lainnya telah mengakui debu kayu sebagai agen karsinogenik yang berbahaya. Oleh karena itu, pekerja di industri kayu atau manufaktur furnitur dianjurkan untuk menggunakan alat pelindung diri, seperti masker dan respirator untuk mengurangi paparan debu kayu serta melindungi diri dari risiko kanker yang terkait.

Selain paparan bahan kimia di tempat kerja, polusi udara juga menjadi faktor risiko yang sangat penting, terutama di daerah perkotaan yang memiliki tingkat polusi yang tinggi. Polusi udara terdiri dari berbagai partikel dan senyawa kimia yang dapat menimbulkan bahaya serius bagi kesehatan manusia, termasuk senyawa organik volatil (VOC), ozon, nitrogen dioksida (NO₂), sulfur dioksida (SO₂), dan partikel halus yang dikenal sebagai PM_{2.5} (partikulat dengan

diameter kurang dari 2,5 mikrometer). Polusi udara di kota-kota besar sering kali disebabkan oleh emisi kendaraan bermotor, pembakaran bahan bakar fosil, serta proses industri yang melepaskan zat-zat kimia berbahaya ke atmosfer.

Polusi udara yang mengandung partikel halus seperti PM2.5 telah diketahui dapat menyebabkan iritasi kronis dan peradangan di saluran pernapasan atas, termasuk nasofaring. Partikel halus ini sangat kecil sehingga mereka dapat menembus jauh ke dalam saluran pernapasan dan mencapai nasofaring serta paru-paru. Paparan jangka panjang terhadap polusi udara yang mengandung PM2.5 dan senyawa kimia berbahaya lainnya dapat menyebabkan kerusakan seluler, stres oksidatif, serta peradangan kronis di jaringan nasofaring. Kondisi-kondisi ini menciptakan lingkungan yang kondusif bagi perkembangan sel kanker. Studi epidemiologi telah menunjukkan hubungan yang jelas antara paparan polusi udara jangka panjang dan peningkatan risiko berbagai jenis kanker, termasuk kanker nasofaring.

Selain partikel halus, polusi udara perkotaan juga mengandung senyawa kimia beracun seperti VOC dan hidrokarbon aromatik polisiklik (PAHs) yang bersifat karsinogenik. VOC sering kali dihasilkan dari emisi kendaraan bermotor, industri kimia, serta proses pembakaran, sementara PAHs terbentuk selama pembakaran bahan organik yang tidak sempurna. Senyawa-senyawa ini dapat dihirup dan masuk ke dalam saluran pernapasan, menyebabkan kerusakan sel di nasofaring dan berkontribusi pada peningkatan risiko kanker. Ketika paparan ini terjadi dalam jangka waktu yang lama, risiko terkena kanker nasofaring meningkat secara signifikan, terutama pada individu yang tinggal di daerah perkotaan dengan kualitas udara yang buruk.

Faktor risiko polusi udara juga diperparah oleh kondisi lingkungan dan sosial ekonomi yang dapat memengaruhi paparan individu terhadap polusi. Misalnya, di banyak negara berkembang, tingkat polusi udara yang tinggi sering kali disebabkan oleh penggunaan bahan bakar padat untuk memasak dan pemanasan di rumah tangga, seperti kayu bakar, batu bara, atau biomassa. Pembakaran bahan bakar padat di

dalam ruangan tanpa ventilasi yang memadai menciptakan konsentrasi tinggi dari polutan udara berbahaya yang dapat terhirup oleh anggota rumah tangga. Individu yang tinggal di rumah dengan paparan tinggi terhadap polusi udara dalam ruangan ini memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan berbagai penyakit pernapasan, termasuk kanker nasofaring.

Dampak polusi udara terhadap risiko kanker nasofaring menyoroti pentingnya pengendalian kualitas udara, baik di tempat kerja maupun di lingkungan perkotaan. Upaya untuk mengurangi paparan polusi udara, termasuk melalui regulasi emisi industri, peningkatan kualitas bahan bakar, dan penerapan standar kendaraan bermotor yang lebih bersih dapat membantu menurunkan angka kejadian kanker yang disebabkan oleh faktor lingkungan. Selain itu, kesadaran publik tentang pentingnya menjaga kualitas udara dalam ruangan, terutama dalam penggunaan bahan bakar untuk memasak dan pemanasan juga penting untuk mengurangi risiko kanker nasofaring serta penyakit pernapasan lainnya.

Sebagai kesimpulan, paparan terhadap bahan kimia berbahaya dan polusi udara adalah faktor lingkungan yang berperan signifikan dalam meningkatkan risiko kanker nasofaring. Orang yang bekerja di lingkungan dengan paparan formaldehida dan debu kayu, serta mereka yang tinggal di daerah perkotaan dengan tingkat polusi udara yang tinggi memiliki risiko lebih besar untuk mengembangkan kanker ini. Polusi udara, khususnya yang mengandung partikel halus dan senyawa kimia berbahaya, menyebabkan iritasi serta peradangan kronis di saluran pernapasan yang pada akhirnya dapat memicu perkembangan kanker. Mengurangi paparan terhadap polutan ini, baik melalui perbaikan kondisi kerja maupun pengendalian kualitas udara, sangat penting untuk menurunkan risiko kanker nasofaring dalam populasi yang rentan.

5. Merokok dan Konsumsi Alkohol

Kebiasaan merokok telah lama diakui sebagai salah satu faktor risiko utama untuk berbagai jenis kanker, termasuk kanker nasofaring.

Meskipun kanker paru-paru merupakan jenis kanker yang paling jelas terkait dengan merokok, sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa merokok juga dapat meningkatkan risiko kanker nasofaring. Meskipun hubungan antara merokok dan kanker nasofaring tidak sekuat hubungan dengan kanker paru-paru, perokok memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan kanker nasofaring dibandingkan dengan individu yang tidak merokok. Risiko ini semakin meningkat seiring dengan paparan jangka panjang terhadap berbagai zat berbahaya yang terkandung dalam asap rokok. Zat-zat kimia yang beracun dan karsinogenik dalam asap rokok dapat menyebabkan kerusakan sel pada berbagai bagian tubuh, termasuk di jaringan nasofaring.

Asap rokok mengandung lebih dari 7.000 bahan kimia, dan di antaranya ratusan diketahui beracun serta setidaknya 70 bersifat karsinogenik. Beberapa zat paling berbahaya dalam asap rokok termasuk tar, nikotin, dan senyawa kimia lainnya, seperti *benzo[a]pyrene*, nitrosamin spesifik tembakau, dan formaldehida. Bahan-bahan kimia ini dapat merusak sel-sel epitel yang melapisi nasofaring yang merupakan jaringan sensitif dan rentan terhadap kerusakan oleh zat-zat beracun. Paparan terhadap zat-zat karsinogenik dalam asap rokok ini tidak hanya mengiritasi jaringan nasofaring, tetapi juga menyebabkan mutasi genetik pada DNA sel-sel epitel di sana.

Mutasi genetik ini memainkan peran penting dalam perkembangan kanker. Dalam kondisi normal, sel-sel epitel tumbuh dan membelah sesuai dengan siklus sel yang teratur, serta dikendalikan oleh berbagai mekanisme molekuler dalam sel. Namun, ketika DNA dalam sel-sel epitel mengalami kerusakan akibat paparan karsinogen, mutasi dapat terjadi pada gen-gen yang mengatur pertumbuhan dan perbaikan sel. Salah satu gen yang paling sering terkena dampak adalah gen penekan tumor seperti p53 yang berfungsi mencegah pembelahan sel yang tidak terkendali. Ketika mutasi terjadi pada gen ini, mekanisme pengendalian siklus sel dapat terganggu, sehingga sel-sel yang rusak atau tidak normal dapat terus tumbuh dan membelah tanpa terkendali.

Ketika proses mutasi ini terjadi di sel-sel epitel nasofaring, sel-sel tersebut kehilangan kendali atas siklus pertumbuhannya, menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol. Proses inilah yang menjadi awal dari pembentukan tumor ganas. Pada tahap awal, pertumbuhan sel-sel kanker mungkin belum terdeteksi karena masih terbatas pada area kecil di nasofaring. Namun seiring waktu, sel-sel kanker ini dapat berkembang dan menyebar ke jaringan sekitarnya, serta berpotensi menyebar ke bagian tubuh lain jika tidak ditangani.

Zat-zat beracun dalam asap rokok tidak hanya berperan dalam merusak DNA sel, tetapi juga mengganggu fungsi normal dari sistem kekebalan tubuh. Merokok dalam jangka panjang dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh yang membuat tubuh lebih rentan terhadap berbagai jenis infeksi, termasuk infeksi virus. Salah satu virus yang diketahui memiliki hubungan erat dengan kanker nasofaring adalah virus *Epstein-Barr* (EBV). EBV adalah virus herpes yang sangat umum dan infeksi EBV yang persisten atau kronis telah lama dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker nasofaring, terutama di daerah-daerah dengan prevalensi tinggi, seperti Asia Tenggara serta Cina Selatan.

Ketika sistem kekebalan tubuh terganggu akibat merokok, tubuh menjadi kurang efektif dalam melawan infeksi virus seperti EBV. Pada kebanyakan individu, sistem kekebalan tubuh mampu mengendalikan infeksi EBV, mencegah virus ini menyebabkan kerusakan jangka panjang. Namun pada perokok, kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan melawan EBV bisa terhambat. Akibatnya, infeksi EBV dapat menjadi persisten, memungkinkan virus untuk terus berada di dalam tubuh dan berinteraksi dengan sel-sel epitel di nasofaring. EBV diketahui dapat menyebabkan perubahan molekuler pada sel-sel yang terinfeksi, termasuk mengaktifkan jalur onkogenik yang mempromosikan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Dalam kondisi ini, virus berperan dalam mempercepat proses karsinogenesis yang meningkatkan risiko kanker nasofaring.

Selain itu, merokok juga dapat memperburuk efek dari infeksi EBV dan faktor risiko lingkungan lainnya. Paparan zat-zat berbahaya

dalam asap rokok yang terus-menerus merusak sel-sel nasofaring menciptakan kondisi yang lebih rentan bagi virus EBV untuk memicu perubahan yang mengarah pada keganasan. Dalam konteks ini, peran asap rokok bukan hanya sebagai inisiator karsinogenesis melalui zat karsinogeniknya, tetapi juga sebagai faktor yang memperburuk kondisi tubuh dalam menangani infeksi virus yang berkontribusi pada perkembangan kanker. Kombinasi antara kerusakan seluler akibat merokok dan infeksi persisten EBV menciptakan lingkungan yang ideal bagi perkembangan kanker nasofaring.

Sistem kekebalan yang terkompromi juga memengaruhi bagaimana tubuh merespons peradangan kronis. Merokok sering kali menyebabkan iritasi yang berkelanjutan di saluran pernapasan, termasuk di nasofaring yang dapat memicu respons inflamasi kronis. Peradangan yang terjadi secara terus-menerus dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan dan memperburuk proses mutasi genetik. Sel-sel yang terus-menerus terpapar peradangan berisiko lebih tinggi untuk mengalami perubahan molekuler yang dapat memicu keganasan. Oleh karena itu, efek kumulatif dari merokok tidak hanya terbatas pada kerusakan langsung oleh zat-zat karsinogenik dalam asap rokok, tetapi juga melibatkan interaksi kompleks antara kerusakan seluler, peradangan kronis, dan penurunan fungsi kekebalan tubuh.

Paparan jangka panjang terhadap asap rokok memperparah kondisi kesehatan secara keseluruhan, terutama di saluran pernapasan atas. Nasofaring yang merupakan bagian dari saluran pernapasan yang sensitif menjadi sasaran utama kerusakan akibat asap rokok karena merupakan area, di mana partikel-partikel beracun dari asap pertama kali bersentuhan dengan jaringan tubuh. Seiring waktu, paparan ini menciptakan kondisi yang mendukung perkembangan sel-sel yang rusak menjadi tumor ganas. Oleh karena itu, kebiasaan merokok meningkatkan risiko kanker nasofaring tidak hanya melalui mekanisme kerusakan langsung pada sel-sel nasofaring, tetapi juga dengan memengaruhi faktor risiko lain, seperti infeksi virus dan penurunan fungsi kekebalan tubuh.

Kesimpulannya, merokok memainkan peran ganda dalam meningkatkan risiko kanker nasofaring. Zat-zat karsinogenik dalam asap rokok merusak DNA sel-sel epitel di nasofaring, memicu mutasi genetik yang mengarah pada pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Di sisi lain, merokok juga melemahkan sistem kekebalan tubuh, membuatnya kurang mampu melawan infeksi seperti virus *Epstein-Barr* yang diketahui berperan penting dalam perkembangan kanker nasofaring. Kombinasi dari kerusakan seluler, mutasi genetik, dan infeksi virus menciptakan lingkungan yang ideal bagi perkembangan kanker. Oleh karena itu, perokok memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan kanker nasofaring dibandingkan dengan mereka yang tidak merokok, terutama jika mereka juga terpapar faktor risiko lainnya, seperti infeksi virus atau polusi udara. Mengurangi atau menghentikan kebiasaan merokok adalah langkah penting dalam menurunkan risiko kanker nasofaring, serta risiko berbagai penyakit lain yang terkait dengan merokok.

Faktor Risiko Kanker Nasofaring

Kanker nasofaring adalah penyakit yang berkembang melalui kombinasi faktor yang saling berkaitan, meliputi infeksi virus, predisposisi genetik, dan gaya hidup atau paparan lingkungan. Penyakit ini cenderung lebih umum di beberapa wilayah tertentu seperti Asia Tenggara, Cina Selatan, dan Afrika Utara, meskipun di negara-negara Barat kanker nasofaring relatif jarang ditemukan. Salah satu penyebab utama yang diketahui adalah infeksi virus *Epstein-Barr* (EBV) yang memainkan peran signifikan dalam proses karsinogenesis di nasofaring (Janti dan Irma, 2016).

EBV menginfeksi sel-sel epitel di nasofaring yang merupakan jaringan lapisan permukaan di bagian atas tenggorokan di belakang rongga hidung. Setelah masuk ke dalam sel, virus ini dapat menyebabkan perubahan genetik yang mengganggu mekanisme normal pembelahan dan pertumbuhan sel. Dalam kondisi normal, sel-sel tubuh berkembang melalui siklus yang teratur, di mana mereka membelah, tumbuh, dan akhirnya mati melalui

proses yang disebut apoptosis. Namun, infeksi EBV dapat mengganggu siklus ini dengan mengaktifkan jalur onkogenik di dalam sel yang terinfeksi. Virus ini memicu perubahan dalam DNA sel, yang memungkinkan sel-sel tersebut terus berkembang biak tanpa terkendali, yang pada akhirnya dapat menyebabkan pertumbuhan tumor ganas (Matteo dan Warren, 2010).

Infeksi EBV juga mencegah sel-sel yang terinfeksi menjalani apoptosis yang merupakan mekanisme alami tubuh untuk menghancurkan sel-sel yang rusak atau terinfeksi. Dengan menghambat apoptosis, virus ini memastikan bahwa sel-sel yang terinfeksi tetap hidup dan terus membelah. Proses inilah yang memungkinkan terbentuknya tumor ganas di nasofaring. Meskipun infeksi EBV adalah faktor kunci dalam perkembangan kanker nasofaring, tidak semua orang yang terinfeksi virus ini akan mengembangkan penyakit. Ini menunjukkan bahwa ada faktor-faktor lain yang turut berperan, termasuk faktor genetik dan lingkungan yang memengaruhi apakah seseorang yang terinfeksi EBV akan mengembangkan kanker nasofaring atau tidak (Dewi, dkk., 2020).

Faktor genetik merupakan elemen penting yang memengaruhi kerentanan individu terhadap kanker nasofaring. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa individu yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker nasofaring lebih mungkin mengembangkan penyakit ini dibandingkan dengan populasi umum. Hal ini menunjukkan adanya predisposisi genetik yang berperan dalam meningkatkan risiko seseorang terkena kanker nasofaring. Salah satu gen yang diketahui terkait dengan peningkatan risiko kanker ini adalah *Human Leukocyte Antigen* (HLA), yang berperan dalam mengatur respons sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi. Sistem HLA memungkinkan tubuh untuk mengenali dan merespons antigen asing, seperti bakteri, virus, dan sel-sel yang terinfeksi. Variasi genetik dalam HLA dapat memengaruhi kemampuan tubuh untuk mengenali dan melawan infeksi virus seperti EBV (Young dan Rickinson, 2004).

Polimorfisme atau variasi tertentu dalam gen HLA dapat membuat individu lebih rentan terhadap infeksi EBV yang persisten atau berulang. Ketika sistem kekebalan tubuh tidak dapat dengan efektif mengenali dan melawan EBV, virus ini dapat bertahan lebih lama dalam tubuh,

menciptakan lingkungan yang mendukung transformasi seluler menjadi ganas. Hal ini meningkatkan risiko perkembangan kanker nasofaring pada individu yang memiliki predisposisi genetik. Selain gen HLA, mutasi pada gen penekan tumor, seperti p53 juga berperan dalam meningkatkan risiko kanker nasofaring. Gen p53 bertanggung jawab untuk mengatur siklus sel dan mencegah pembelahan sel yang tidak terkendali. Ketika gen ini mengalami mutasi, mekanisme pengendalian siklus sel terganggu yang menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak normal dan berpotensi berkembang menjadi kanker (Kristian, 2021).

Meskipun faktor genetik berperan, risiko kanker nasofaring tidak bisa sepenuhnya dijelaskan hanya melalui faktor tersebut. Gaya hidup dan faktor lingkungan juga memainkan peran penting. Pola makan, kebiasaan merokok, dan konsumsi alkohol dapat meningkatkan risiko terkena kanker nasofaring. Di wilayah dengan prevalensi tinggi penyakit ini, konsumsi makanan yang diawetkan, seperti ikan asin berkaitan erat dengan peningkatan risiko. Proses pengawetan ikan dengan garam menghasilkan nitrosamin, zat karsinogenik yang diketahui dapat merusak DNA. Paparan nitrosamin yang tinggi sejak masa kanak-kanak dapat memicu mutasi genetik, kemudian meningkatkan risiko kanker di kemudian hari.

Penelitian menunjukkan bahwa anak-anak yang mengonsumsi makanan tinggi garam yang diawetkan memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker nasofaring dibandingkan dengan mereka yang mengonsumsi diet seimbang. Nitrosamin yang terdapat dalam makanan asin dapat merusak DNA sel epitel nasofaring, menyebabkan mutasi yang tidak terkendali. Selain ikan asin, makanan lain yang diawetkan secara tradisional, seperti daging asap dan makanan fermentasi juga dapat meningkatkan risiko kanker karena metode pengolahannya sering kali menghasilkan zat karsinogenik.

Merokok juga merupakan salah satu faktor utama untuk berbagai jenis kanker, termasuk kanker nasofaring. Meskipun lebih sering dikaitkan dengan kanker paru-paru, penelitian menunjukkan bahwa perokok memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker nasofaring dibandingkan mereka yang tidak merokok. Asap rokok mengandung zat karsinogenik seperti tar,

nikotin, dan *benzo[a]pyrene* yang dapat merusak sel epitel di nasofaring, memicu mutasi genetik. Paparan jangka panjang terhadap zat berbahaya ini mengganggu pembelahan sel yang normal, memicu pertumbuhan sel yang tidak terkendali, dan akhirnya menyebabkan tumor ganas di nasofaring.

Merokok juga melemahkan sistem kekebalan tubuh. Perokok cenderung memiliki kekebalan tubuh yang lebih lemah, serta membuat mereka kurang efektif dalam melawan infeksi virus seperti EBV. Kekebalan yang terganggu akibat merokok membuat tubuh lebih rentan terhadap infeksi virus EBV yang bisa memicu perubahan molekuler lebih lanjut, mendukung perkembangan kanker. Jadi, selain mengandung zat karsinogenik, merokok juga memperburuk kemampuan tubuh dalam melawan infeksi yang terkait dengan kanker nasofaring.

Selain itu, konsumsi alkohol juga menjadi faktor risiko yang penting. Konsumsi alkohol dalam jumlah besar secara teratur dapat menyebabkan iritasi kronis pada sel epitel nasofaring yang memicu kerusakan seluler dan meningkatkan risiko kanker. Kombinasi antara alkohol dan merokok mempercepat kerusakan sel serta memperbesar risiko perkembangan kanker (Parkin dan Fernandez, 2006).

Faktor lingkungan seperti paparan bahan kimia berbahaya dan polusi udara juga berkontribusi terhadap risiko kanker nasofaring. Paparan formaldehida dan debu kayu di tempat kerja telah dikaitkan dengan peningkatan risiko. Formaldehida yang digunakan dalam berbagai industri seperti pembuatan resin dan furnitur dapat menyebabkan iritasi kronis serta peradangan di nasofaring, meningkatkan risiko mutasi genetik dan kanker. Paparan debu kayu yang terus menerus, terutama bagi pekerja di industri kayu atau mebel juga dapat menyebabkan iritasi kronis yang memicu perubahan seluler dan kanker. Selain itu, polusi udara terutama di daerah perkotaan dengan tingkat polusi tinggi dapat menyebabkan peradangan kronis di saluran pernapasan atas, termasuk nasofaring. Paparan jangka panjang terhadap polusi udara berkontribusi terhadap peningkatan risiko berbagai jenis kanker, termasuk kanker nasofaring (Arohmah, Oyong, dan Ratna, 2020).

Secara keseluruhan, perkembangan kanker nasofaring adalah hasil dari interaksi kompleks antara faktor-faktor internal, seperti infeksi virus dan predisposisi genetik, serta faktor-faktor eksternal, seperti paparan lingkungan dan gaya hidup. Tidak ada satu faktor tunggal yang dapat menjelaskan perkembangan penyakit ini, melainkan akumulasi dari berbagai faktor yang bekerja bersama-sama.

Gejala dan Diagnosis Kanker Nasofaring

Kanker nasofaring yang letaknya tersembunyi dan gejala awal yang sering kali samar, sering kali didiagnosis pada tahap yang lebih lanjut. Arohmah (2020) menjelaskan gejala-gejala yang muncul bisa bervariasi tergantung pada stadium kanker dan sering kali menyerupai kondisi penyakit lain, seperti infeksi sinus atau gangguan telinga yang menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis. Gejala kanker nasofaring sering kali tidak spesifik, terutama pada tahap awal dan dapat menyerupai gejala kondisi kesehatan lain yang lebih umum. Namun, beberapa gejala khas yang biasanya muncul seiring perkembangan kanker nasofaring antara lain sebagai berikut (Hildesheim dan Levine, 2002).

1. Hidung tersumbat dan mimisan

Kanker nasofaring memiliki beberapa gejala yang sering kali muncul pada tahap awal, meskipun kerap tidak disadari oleh penderitanya. Salah satu gejala yang paling umum adalah hidung tersumbat yang berlangsung cukup lama dan biasanya hanya terjadi pada satu sisi hidung. Kondisi ini terjadi karena tumor yang berkembang di nasofaring, bagian dari tenggorokan yang terletak di belakang hidung dapat tumbuh hingga menghalangi saluran udara. Penutupan saluran ini menyebabkan penderita merasakan sensasi tersumbat yang tidak kunjung membaik, meskipun telah mencoba berbagai cara untuk mengatasinya.

Pada beberapa kasus, hidung tersumbat ini disertai dengan gejala tambahan berupa mimisan ringan atau keluarnya darah dari hidung. Gejala mimisan ini biasanya juga hanya terjadi di satu sisi hidung,

sesuai dengan posisi atau lokasi tumor yang menekan jaringan sekitar. Mimisan yang terjadi mungkin tampak ringan dan tidak sering, tetapi hal ini merupakan tanda yang perlu diwaspadai karena bisa menjadi indikasi adanya pertumbuhan sel abnormal di area nasofaring. Sayangnya, gejala ini sering dianggap sebagai sinusitis atau rinitis oleh penderitanya, terutama karena sifatnya yang mirip dengan gangguan pernapasan umum.

Kesalahpahaman ini membuat banyak penderita mengabaikan gejalanya pada tahap awal, tanpa menyadari bahwa kondisi tersebut bisa saja mengarah pada penyakit yang lebih serius. Gejalanya sering kali samar dan menyerupai infeksi pernapasan biasa, banyak orang yang tidak mencari bantuan medis segera atau menjalani pemeriksaan lebih lanjut. Keterlambatan dalam mengenali gejala kanker nasofaring ini dapat berakibat pada diagnosis yang tertunda sehingga ketika penderita akhirnya mendapatkan pengobatan, kanker mungkin telah mencapai stadium lanjut. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai gejala kanker nasofaring ini sangat penting agar masyarakat dapat lebih waspada dan segera mencari penanganan medis jika merasakan gejala-gejala tersebut, khususnya jika berlangsung dalam jangka waktu yang lama dan tidak membaik dengan pengobatan sederhana.

2. Nyeri atau gangguan telinga

Nasofaring terletak di area yang sangat dekat dengan tuba *Eustachian*—sebuah saluran yang menghubungkan bagian belakang tenggorokan dengan telinga tengah. Posisinya yang berdekatan, pertumbuhan tumor di area nasofaring dapat berdampak langsung pada fungsi tuba *Eustachian* sehingga memengaruhi kondisi pendengaran. Salah satu gejala yang sering dialami oleh penderita kanker nasofaring adalah munculnya perasaan penuh atau tersumbat di telinga, yang terasa seperti sensasi yang dialami ketika terjadi infeksi telinga atau perubahan tekanan udara, seperti saat berada di ketinggian.

Perasaan penuh ini tidak hanya mengganggu, tetapi juga dapat menimbulkan rasa tidak nyaman yang berkepanjangan, terutama karena kondisi ini sering kali hanya terjadi di salah satu telinga—sesuai

dengan sisi di mana tumor berkembang. Selain itu, beberapa pasien melaporkan gejala tambahan berupa telinga yang berdenging atau kondisi yang dikenal sebagai tinnitus. Dengungan ini dapat terjadi terus-menerus atau muncul secara periodik, sering kali berdampak negatif pada kualitas hidup penderita karena rasa bising yang mengganggu aktivitas sehari-hari dan mengganggu tidur.

Selain tinnitus, gejala lain yang cukup mengkhawatirkan adalah penurunan pendengaran yang biasanya hanya terjadi pada satu sisi. Penurunan pendengaran ini bisa berlangsung secara bertahap, dan beberapa penderita mungkin tidak menyadarinya sampai gejalanya semakin parah. Pada kasus-kasus yang lebih berat, gangguan pada tuba *Eustachian* akibat pertumbuhan tumor juga dapat memicu infeksi telinga berulang. Infeksi ini bisa menimbulkan rasa sakit, peradangan, dan bahkan penumpukan cairan di dalam telinga tengah yang menambah tingkat ketidaknyamanan serta komplikasi bagi penderita.

Gangguan-gangguan pendengaran ini sering kali dianggap sebagai masalah biasa yang berkaitan dengan infeksi telinga atau perubahan tekanan sehingga banyak orang mungkin tidak mengaitkannya dengan kondisi serius seperti kanker nasofaring. Namun, memahami bahwa gejala-gejala ini dapat menjadi indikasi awal dari pertumbuhan tumor di nasofaring sangatlah penting. Dengan demikian, masyarakat bisa lebih tanggap untuk segera mencari bantuan medis ketika mengalami gejala-gejala tersebut, khususnya apabila gejala berlangsung dalam jangka panjang dan tidak kunjung membaik dengan pengobatan sederhana.

3. Sakit kepala

Sakit kepala sering menjadi salah satu gejala yang dialami oleh pasien kanker nasofaring, khususnya ketika tumor telah tumbuh hingga cukup besar untuk menekan saraf-saraf di sekitarnya atau bahkan menyebar ke area dasar tengkorak. Kondisi ini menyebabkan tekanan yang signifikan pada jaringan saraf dan pembuluh darah sehingga menimbulkan rasa sakit yang berbeda dari sakit kepala biasa. Pasien biasanya melaporkan bahwa sakit kepala yang dirasakan cenderung

lebih berat dan intens, serta memiliki karakteristik yang khas, seperti denyutan atau rasa sakit yang dalam di area tertentu.

Sakit kepala jenis ini dapat bertahan lebih lama dan lebih sulit diatasi dengan obat-obatan pereda nyeri umum sehingga menimbulkan ketidaknyamanan yang signifikan bagi penderita. Beberapa pasien menggambarkan sensasi sakit tersebut sebagai nyeri berdenyut yang berfokus pada satu sisi kepala, sesuai dengan letak atau posisi tumor yang menekan saraf. Di sisi lain, ada pula yang merasakan nyeri dalam yang seolah-olah berasal dari bagian dalam kepala, bukan dari otot atau jaringan lunak di permukaan seperti sakit kepala tegang biasa.

Kondisi ini bisa menjadi indikator bahwa kanker telah mencapai stadium yang lebih lanjut, di mana sel-sel tumor sudah mulai menyebar area sensitif di sekitar nasofaring. Sakit kepala yang berkaitan dengan kanker nasofaring ini sering kali membingungkan karena dapat menyerupai gejala migrain atau sakit kepala sinusitis sehingga tidak sedikit penderita yang mengabaikannya atau tidak mencurigai gejala ini sebagai bagian dari kondisi yang lebih serius. Namun, apabila sakit kepala terjadi berulang dan disertai dengan gejala-gejala lain, seperti hidung tersumbat satu sisi atau gangguan pendengaran maka penting untuk segera memeriksakan diri ke tenaga medis agar mendapatkan diagnosis yang tepat.

4. Benjolan di leher

Salah satu tanda yang lebih jelas dan sering kali menjadi indikasi awal dari kanker nasofaring adalah munculnya benjolan di leher. Benjolan ini disebabkan oleh pembesaran kelenjar getah bening yang umumnya terjadi karena sel-sel kanker nasofaring telah menyebar ke sistem limfatik, terutama ke kelenjar getah bening di area leher. Pembengkakan pada kelenjar getah bening ini sering kali menjadi tanda pertama yang dapat terlihat oleh pasien atau orang di sekitarnya karena leher menjadi tampak bengkak di salah satu sisi atau terkadang di kedua sisi, tergantung pada penyebaran sel kanker.

Berbeda dengan pembengkakan yang terjadi akibat infeksi atau radang biasa, benjolan ini umumnya tidak menimbulkan rasa nyeri. Kondisi ini membuat banyak orang mengira pembengkakan tersebut hanyalah respons tubuh terhadap infeksi ringan atau kondisi peradangan lain yang sering dialami sehari-hari sehingga sering diabaikan atau tidak mendapat perhatian khusus. Karena tidak nyeri, benjolan ini juga cenderung tidak mengganggu aktivitas sehingga pasien mungkin tidak menyadari pentingnya pemeriksaan lebih lanjut.

Namun, perbedaan mendasar yang perlu diwaspadai adalah ketahanannya. Benjolan yang terjadi akibat infeksi biasa cenderung menghilang dalam beberapa hari atau minggu setelah infeksi mereda, sedangkan benjolan akibat kanker nasofaring cenderung menetap dalam jangka waktu yang lebih lama dan tidak mengecil dengan sendirinya. Apabila benjolan ini bertahan selama beberapa minggu atau bahkan bulan tanpa ada tanda-tanda mengecil maka hal ini sebaiknya dianggap sebagai tanda peringatan serius yang memerlukan pemeriksaan medis lebih lanjut. Menyadari bahwa benjolan yang tak kunjung hilang bisa jadi merupakan tanda kanker nasofaring dapat membantu deteksi dini, yang sangat penting dalam meningkatkan peluang pengobatan yang lebih efektif bagi penderita.

5. Kesulitan bernapas atau menelan

Ketika tumor mulai tumbuh di area nasofaring yang terletak dekat dengan tenggorokan, gejala yang cukup mengganggu seperti kesulitan bernapas atau menelan dapat mulai dirasakan oleh penderita. Pertumbuhan tumor di nasofaring sering kali menyebabkan tekanan dan penyempitan di area tersebut sehingga menimbulkan rasa tidak nyaman setiap kali pasien makan atau minum. Pada awalnya, ketidaknyamanan ini mungkin hanya terasa sebagai sensasi ringan atau rasa terhambat di tenggorokan, tetapi seiring waktu, rasa tersebut dapat berkembang menjadi lebih mengganggu. Beberapa pasien menggambarkan sensasi ini seperti ada sesuatu yang tersangkut di tenggorokan yang menimbulkan ketidaknyamanan saat menelan.

Pada tahap yang lebih lanjut, pertumbuhan tumor di nasofaring dapat memperparah kesulitan menelan dan bernapas yang tentunya berdampak pada pola makan sehari-hari pasien. Setiap kali pasien berusaha menelan makanan atau bahkan air, rasa sakit atau terhambat bisa terasa, membuat mereka ragu untuk makan secara normal. Akibatnya, penderita cenderung mengurangi asupan makanan atau minuman secara tidak sadar untuk menghindari rasa tidak nyaman tersebut. Situasi ini dapat menyebabkan penurunan berat badan yang tidak disengaja yang sering kali menambah masalah kesehatan bagi pasien karena tubuh kekurangan asupan nutrisi yang cukup untuk menunjang kekuatan dan daya tahan tubuhnya.

Gejala ini juga bisa menjadi salah satu tanda serius dari perkembangan kanker nasofaring ke tahap lanjut yang memerlukan perhatian medis segera. Sebab, kesulitan menelan atau bernapas yang semakin parah bisa menandakan bahwa tumor sudah berkembang cukup besar atau mulai menyebar ke jaringan di sekitar tenggorokan. Mengenali gejala-gejala ini dan mendapatkan pemeriksaan sejak dini sangat penting untuk memastikan pengobatan yang tepat dan mencegah dampak kesehatan lebih lanjut akibat kekurangan gizi atau komplikasi lainnya.

6. Mata berkedut atau penglihatan ganda

Pada beberapa kasus kanker nasofaring, tumor tidak hanya terbatas pada area nasofaring, tetapi dapat pula menyebar ke saraf-saraf yang berada di sekitar mata, menyebabkan berbagai gangguan pada penglihatan dan fungsi otot wajah. Ketika tumor berkembang hingga menekan saraf kranial yang mengontrol gerakan dan respons mata, pasien dapat mengalami gejala-gejala yang mencolok seperti mata berkedut, penglihatan ganda, atau penglihatan kabur. Mata berkedut terjadi akibat stimulasi saraf yang tidak normal sehingga otot-otot di sekitar mata mengalami kontraksi berulang tanpa kendali. Meskipun awalnya mungkin terasa sebagai kedutan ringan, kondisi ini bisa semakin intensif seiring perkembangan tumor.

Selain mata berkedut, beberapa pasien juga mengalami penglihatan ganda atau kabur yang dapat sangat mengganggu aktivitas sehari-hari. Penglihatan ganda terjadi ketika satu objek tampak seperti dua objek yang terpisah, membuat pasien sulit memfokuskan pandangan. Hal ini disebabkan oleh tekanan tumor pada saraf-saraf yang mengatur gerakan bola mata sehingga mata tidak dapat bergerak atau bekerja secara sinkron. Akibatnya, koordinasi mata terganggu dan pasien melihat objek secara ganda atau kabur.

Di samping itu, ketika penyebaran tumor semakin meluas, kelemahan pada otot wajah atau kelopak mata yang tampak turun (*ptosis*) juga bisa muncul. *Ptosis* atau kelopak mata yang jatuh ini adalah tanda bahwa tumor sudah menyerang saraf yang mengendalikan kekuatan otot di sekitar mata dan wajah. Kelemahan otot ini bisa memengaruhi satu sisi wajah atau bahkan seluruh bagian wajah, tergantung pada lokasi tumor dan tingkat penyebaran sel kanker. Gejala-gejala ini memberikan petunjuk bahwa kanker nasofaring telah mencapai saraf kranial yang menandakan bahwa penyakit ini berada pada tahap lanjut dan memerlukan penanganan segera.

Pemahaman mengenai tanda-tanda, seperti kedutan mata, penglihatan ganda, atau kelopak mata yang turun sangat penting bagi pasien dan tenaga medis karena gejala-gejala ini bukan hanya mengindikasikan adanya kanker, tetapi juga menunjukkan penyebaran yang telah meluas ke bagian lain yang lebih vital. Deteksi dini dan perhatian terhadap gejala-gejala ini dapat membantu dalam memilih langkah pengobatan yang tepat dan efektif untuk menghentikan perkembangan lebih lanjut.

7. Kelelahan dan penurunan berat badan

Seperti banyak jenis kanker lainnya, kanker nasofaring sering kali disertai dengan gejala umum yang meliputi kelelahan yang tidak biasa dan penurunan berat badan secara tiba-tiba tanpa sebab yang jelas. Kelelahan pada pasien kanker nasofaring tidak seperti kelelahan biasa yang dapat hilang setelah beristirahat, sebaliknya pasien kerap merasakan keletihan yang mendalam dan sulit untuk diatasi meskipun telah

beristirahat cukup. Kondisi ini dapat memengaruhi aktivitas harian mereka, bahkan mengurangi kemampuan untuk melakukan tugas-tugas ringan sekali pun.

Penurunan berat badan yang terjadi pada pasien kanker nasofaring sering kali tanpa sebab yang jelas dan berlangsung secara signifikan. Banyak pasien mungkin awalnya tidak menyadari perubahan ini, tetapi seiring waktu, penurunan berat badan menjadi semakin terlihat. Salah satu penyebab utamanya adalah penurunan nafsu makan yang diakibatkan oleh rasa tidak nyaman saat menelan yang merupakan gejala umum kanker nasofaring. Ketika tumor mulai menghalangi atau menyempitkan saluran di nasofaring, proses makan dan minum menjadi sulit, bahkan menyakitkan. Penderita mungkin secara tidak sadar mengurangi asupan makanan untuk menghindari rasa tidak nyaman yang akhirnya berujung pada penurunan berat badan yang signifikan.

Selain itu, tubuh juga dapat merespons pertumbuhan tumor dengan cara yang menguras energi karena sel-sel kanker menggunakan banyak sumber daya tubuh untuk berkembang dan menyebar. Kondisi ini dapat mempercepat penurunan berat badan serta memicu kelelahan berlebihan, mengingat tubuh sedang berjuang melawan pertumbuhan sel abnormal ini. Kombinasi antara asupan nutrisi yang berkurang dan energi yang tersedot untuk mendukung respons tubuh terhadap kanker membuat penderita mengalami kehilangan berat badan secara drastis, sering kali diiringi dengan kelemahan fisik yang parah.

Gejala-gejala ini, meskipun tampak umum dan tidak spesifik, sebenarnya memberikan indikasi penting bahwa kanker mungkin sudah berada pada tahap lanjut. Oleh karena itu, perhatian lebih terhadap kelelahan yang berkepanjangan dan penurunan berat badan tanpa sebab jelas sangat penting karena keduanya bisa menjadi tanda-tanda peringatan dari kondisi kesehatan yang lebih serius, seperti kanker nasofaring. Mendeteksi perubahan ini sejak dini dapat mendorong pasien untuk mencari bantuan medis tepat waktu sehingga pengobatan dapat segera dilakukan sebelum penyakit berkembang lebih jauh.

Mengingat gejala kanker nasofaring yang tidak spesifik, diagnosis yang akurat memerlukan serangkaian tes dan evaluasi yang menyeluruh. Berikut adalah metode diagnostik yang paling umum digunakan untuk mendeteksi kanker nasofaring (Guo, 2009).

1. Pemeriksaan fisik dan riwayat medis

Langkah pertama dalam proses diagnosis kanker nasofaring biasanya dimulai dengan pemeriksaan fisik yang menyeluruh dan tinjauan riwayat medis pasien. Proses ini sangat penting karena membantu dokter mengidentifikasi gejala awal yang sering kali tidak spesifik, tetapi dapat menunjukkan adanya masalah serius di area nasofaring. Pemeriksaan fisik dimulai dengan memeriksa gejala-gejala yang dialami oleh pasien, termasuk adanya benjolan di leher. Benjolan ini, yang sering kali merupakan tanda pertama dari kanker nasofaring, disebabkan oleh pembesaran kelenjar getah bening yang mungkin menunjukkan bahwa kanker telah menyebar ke kelenjar tersebut. Pada pemeriksaan ini, dokter akan meraba leher pasien untuk mencari tanda-tanda pembengkakan atau benjolan yang abnormal, terutama di salah satu sisi leher yang sering kali tidak menimbulkan rasa sakit pada tahap awal.

Selain itu, dokter juga akan memeriksa gejala-gejala lain yang berhubungan dengan gangguan pada telinga, seperti gangguan pendengaran atau perasaan penuh di telinga. Gejala-gejala ini umum terjadi pada pasien kanker nasofaring karena tumor yang tumbuh di nasofaring dapat menghalangi tuba Eustachian, saluran yang menghubungkan tenggorokan dengan telinga tengah. Pada tahap ini, dokter mungkin menanyakan apakah pasien mengalami gejala seperti telinga berdenging, penurunan pendengaran pada satu sisi, atau infeksi telinga berulang yang semuanya bisa menjadi tanda bahwa tumor telah memengaruhi saluran pendengaran. Deteksi dini gejala-gejala ini sangat penting karena dapat mengarahkan dokter untuk melakukan evaluasi lebih lanjut guna memastikan adanya kanker.

Setelah pemeriksaan fisik, dokter akan mengajukan pertanyaan mendetail untuk mengambil riwayat medis pasien secara lengkap. Ini adalah langkah penting dalam memahami faktor risiko yang mungkin

berkontribusi terhadap perkembangan kanker nasofaring. Riwayat medis mencakup segala informasi mengenai gejala yang sudah dialami, lamanya gejala tersebut terjadi, serta intensitas gejala. Selain itu, dokter juga akan bertanya apakah pasien memiliki riwayat keluarga dengan kanker nasofaring atau jenis kanker lainnya karena faktor genetik sering kali berperan penting dalam menentukan kerentanan seseorang terhadap penyakit ini. Orang yang memiliki anggota keluarga langsung, seperti orang tua atau saudara kandung yang didiagnosis dengan kanker nasofaring memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan penyakit ini, sehingga informasi tentang riwayat keluarga sangat penting dalam membuat diagnosis yang akurat.

Selain riwayat keluarga, dokter juga akan meninjau faktor risiko lain yang mungkin terkait dengan gaya hidup pasien. Salah satu faktor risiko utama untuk kanker nasofaring adalah merokok yang telah diketahui meningkatkan risiko berbagai jenis kanker. Dokter akan bertanya apakah pasien adalah perokok aktif, perokok pasif, atau pernah merokok di masa lalu. Merokok tidak hanya meningkatkan risiko langsung terkena kanker nasofaring, tetapi juga melemahkan sistem kekebalan tubuh yang membuat tubuh lebih rentan terhadap infeksi virus *Epstein-Barr* (EBV)—virus yang diketahui memiliki hubungan erat dengan perkembangan kanker nasofaring. Oleh karena itu, informasi tentang kebiasaan merokok pasien sangat penting untuk dipertimbangkan selama diagnosis.

Selain merokok, infeksi EBV juga merupakan faktor risiko yang sangat signifikan. Dokter akan meninjau apakah pasien pernah mengalami infeksi EBV yang biasanya menyebabkan *Mononukleosis infeksiosa* atau yang lebih dikenal dengan istilah demam kelenjar. Pada kebanyakan orang, infeksi EBV tidak menimbulkan masalah serius dan hilang dengan sendirinya. Namun pada beberapa individu, terutama di wilayah dengan prevalensi kanker nasofaring yang tinggi, infeksi EBV dapat menjadi persisten dan berkontribusi pada perubahan genetik dalam sel-sel epitel di nasofaring yang pada akhirnya menyebabkan kanker. Oleh karena itu, dokter akan menanyakan apakah pasien

pernah mengalami gejala infeksi virus ini atau apakah ada indikasi bahwa tubuh pasien memiliki antibodi terhadap EBV yang dapat mengindikasikan infeksi sebelumnya.

Tidak hanya itu, paparan terhadap bahan kimia berbahaya juga menjadi salah satu faktor risiko yang perlu diperhatikan selama pengambilan riwayat medis. Dokter akan bertanya apakah pasien bekerja atau pernah bekerja di lingkungan yang memiliki paparan tinggi terhadap zat-zat kimia seperti formaldehida atau debu kayu yang diketahui meningkatkan risiko kanker nasofaring. Formaldehida adalah bahan kimia yang banyak digunakan dalam industri manufaktur, seperti pembuatan furnitur, pengawetan bahan biologis, dan produksi resin yang dalam paparan jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan seluler di saluran pernapasan dan meningkatkan risiko kanker. Demikian pula, debu kayu yang terhirup dalam waktu lama dapat menyebabkan iritasi kronis di nasofaring yang meningkatkan risiko kanker pada pekerja yang terpapar. Informasi tentang lingkungan kerja dan paparan kimia berbahaya sangat penting dalam menentukan kemungkinan paparan karsinogen lingkungan.

Riwayat medis yang menyeluruh ini juga akan mencakup informasi tentang pola makan dan kebiasaan makan pasien, terutama jika pasien tinggal di wilayah, di mana konsumsi makanan yang diawetkan dengan garam, seperti ikan asin. Makanan yang diawetkan dengan garam diketahui mengandung nitrosamin, zat karsinogenik yang terbentuk selama proses pengawetan. Nitrosamin telah lama dikaitkan dengan risiko kanker nasofaring, terutama di wilayah Asia Tenggara dan Cina Selatan, di mana ikan asin merupakan bagian dari diet sehari-hari. Dokter mungkin akan bertanya apakah pasien sering mengonsumsi makanan semacam itu, terutama sejak masa kanak-kanak karena paparan terhadap nitrosamin pada usia dini dapat meningkatkan risiko terkena kanker nasofaring di kemudian hari.

Setelah mengumpulkan informasi dari pemeriksaan fisik dan riwayat medis, dokter akan mempertimbangkan semua faktor risiko yang telah teridentifikasi, termasuk riwayat keluarga, infeksi EBV, paparan

bahan kimia, kebiasaan merokok, dan pola makan. Berdasarkan informasi ini, dokter dapat menentukan apakah gejala yang dialami pasien mungkin mengarah pada kanker nasofaring atau kondisi lain yang lebih ringan. Jika ada kecurigaan bahwa kanker nasofaring mungkin menjadi penyebab gejala, langkah-langkah diagnostik lebih lanjut, seperti nasofaringoskopi, biopsi, atau pencitraan lanjutan, seperti CT scan atau MRI maka akan dilakukan untuk memastikan diagnosis dan menentukan tingkat keparahan kanker. Langkah awal ini sangat penting dalam menentukan jalur pengobatan yang tepat karena semakin dini kanker nasofaring terdeteksi, semakin baik peluang keberhasilan pengobatan.

2. Nasofaringoskopi

Untuk mendapatkan pandangan langsung mengenai kondisi nasofaring, dokter dapat melakukan prosedur yang disebut nasofaringoskopi, yaitu suatu prosedur diagnostik yang sangat penting untuk mendeteksi adanya kelainan di area nasofaring. Prosedur ini melibatkan penggunaan alat khusus yang disebut nasofaringoskop, yaitu sebuah tabung panjang, fleksibel, dan tipis yang dilengkapi dengan kamera kecil dan cahaya di ujungnya. Alat ini dirancang sedemikian rupa untuk dapat dimasukkan melalui hidung pasien sehingga dokter dapat memvisualisasikan secara langsung bagian dalam nasofaring. Dengan bantuan kamera pada nasofaringoskop, gambar dari bagian dalam nasofaring akan ditampilkan di layar, memungkinkan dokter untuk memeriksa kondisi jaringan secara rinci.

Nasofaringoskopi adalah salah satu metode yang paling efektif untuk memeriksa adanya tanda-tanda pertumbuhan jaringan abnormal, seperti tumor atau massa yang mencurigakan di area nasofaring. Pada tahap awal kanker nasofaring, mungkin hanya ada perubahan kecil pada jaringan, seperti pembengkakan atau pertumbuhan yang tidak biasa karena nasofaringoskopi memungkinkan dokter untuk melihat area nasofaring secara langsung, prosedur ini sangat berguna dalam mendeteksi kelainan kecil yang mungkin tidak terlihat melalui pemeriksaan fisik biasa atau gejala eksternal. Selain itu, nasofaringoskopi juga dapat membantu mengidentifikasi tanda-tanda lain dari kanker

nasofaring, seperti iritasi kronis pada jaringan atau pendarahan ringan di daerah tersebut yang mungkin mengindikasikan keberadaan tumor.

Prosedur nasofaringoskopi biasanya dilakukan di ruangan klinik atau rumah sakit, meskipun mungkin terasa tidak nyaman bagi pasien, prosedur ini umumnya tidak memerlukan anestesi umum. Sebelum nasofaringoskop dimasukkan ke dalam hidung, dokter biasanya akan menyemprotkan anestesi lokal ke area hidung dan tenggorokan untuk mengurangi ketidaknyamanan selama prosedur. Anestesi lokal ini bekerja dengan cara mati rasa di area tersebut sehingga pasien tidak merasakan sakit ketika nasofaringoskop dimasukkan. Dalam beberapa kasus, dokter juga mungkin akan memberikan semprotan dekongestan untuk membantu membuka saluran hidung sehingga nasofaringoskop dapat dimasukkan dengan lebih mudah.

Setelah anestesi lokal mulai bekerja, dokter akan dengan hati-hati memasukkan nasofaringoskop melalui salah satu lubang hidung dan mengarahkannya ke belakang ke area nasofaring. Pasien mungkin merasakan sedikit tekanan atau ketidaknyamanan selama proses ini, tetapi prosedur ini biasanya berlangsung dengan cepat dan tidak menimbulkan rasa sakit yang berlebihan. Ketika nasofaringoskop sudah berada di tempat, dokter akan mulai memeriksa nasofaring secara menyeluruh dengan menggunakan kamera di ujung alat untuk melihat setiap sudut nasofaring. Kamera ini memberikan gambaran yang jelas dan rinci tentang kondisi jaringan di nasofaring yang memungkinkan dokter untuk memeriksa apakah ada pertumbuhan jaringan yang tidak normal atau kelainan lain.

Jika dokter menemukan adanya kelainan jaringan, seperti massa atau benjolan yang mencurigakan, langkah selanjutnya yang mungkin dilakukan adalah mengambil biopsi. Biopsi dilakukan dengan cara mengambil sampel kecil dari jaringan yang tampak abnormal untuk dianalisis lebih lanjut di laboratorium. Sampel jaringan ini akan diperiksa di bawah mikroskop oleh ahli patologi untuk menentukan apakah sel-sel dalam jaringan tersebut bersifat ganas atau tidak. Prosedur biopsi ini biasanya dilakukan bersamaan dengan nasofaringoskopi, terutama

jika dokter menemukan area yang terlihat mencurigakan. Dalam banyak kasus, biopsi adalah satu-satunya cara pasti untuk menentukan apakah sel-sel abnormal di nasofaring merupakan sel kanker.

Nasofaringoskopi memiliki beberapa keuntungan dibandingkan metode pemeriksaan lain. Salah satu keuntungan utamanya adalah prosedur ini minim invasif yang berarti bahwa nasofaringoskopi tidak memerlukan sayatan atau operasi besar karena nasofaringoskop adalah alat yang fleksibel dan tipis, prosedur ini dapat dilakukan tanpa memerlukan pembedahan sehingga mengurangi risiko komplikasi serta waktu pemulihan. Selain itu, nasofaringoskopi memberikan hasil yang cepat dan langsung karena dokter dapat melihat kondisi nasofaring secara *real-time* selama prosedur. Ini memungkinkan deteksi dini pertumbuhan tumor yang sangat penting dalam pengobatan kanker nasofaring, karena kanker ini sering kali terdeteksi pada tahap lanjut.

Nasofaringoskopi juga memungkinkan dokter untuk memeriksa area yang sulit dijangkau di nasofaring yang tidak dapat dijangkau melalui pemeriksaan fisik biasa atau pencitraan seperti sinar-X. Oleh karena itu, nasofaring terletak di belakang hidung dan di atas tenggorokan, pemeriksaan langsung ke area ini bisa menjadi tantangan. Alat nasofaringoskop yang fleksibel dapat dimasukkan ke dalam saluran hidung dan diarahkan ke berbagai sudut untuk memastikan bahwa seluruh area nasofaring telah diperiksa secara menyeluruh. Dengan cara ini, dokter dapat memeriksa seluruh area yang mungkin tidak terlihat pada prosedur diagnostik lainnya.

Namun, meskipun nasofaringoskopi adalah prosedur yang sangat berguna, ada beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan. Misalnya, nasofaringoskopi mungkin tidak dapat mendeteksi tumor yang sangat kecil atau sel-sel kanker yang berada di lapisan lebih dalam dari jaringan. Oleh karena itu, jika hasil nasofaringoskopi tidak menunjukkan adanya kelainan yang jelas, tetapi gejala kanker nasofaring tetap ada, dokter mungkin akan merekomendasikan tes lanjutan, seperti pencitraan CT scan atau MRI untuk memastikan bahwa tidak ada tumor yang terlewatkan.

Selain itu, meskipun nasofaringoskopi umumnya aman, prosedur ini bisa menyebabkan ketidaknyamanan sementara pada pasien. Setelah prosedur, beberapa pasien mungkin mengalami iritasi ringan pada hidung atau tenggorokan, serta sedikit pendarahan dari hidung. Efek samping ini biasanya bersifat sementara dan akan hilang dengan sendirinya dalam beberapa jam atau beberapa hari. Namun, jika pasien mengalami gejala yang lebih serius seperti pendarahan hebat atau nyeri yang berkepanjangan, mereka harus segera menghubungi dokter.

Secara keseluruhan, nasofaringoskopi adalah prosedur diagnostik yang sangat penting dalam mendeteksi kanker nasofaring dan gangguan lain di daerah nasofaring. Prosedur ini memberikan dokter pandangan langsung tentang kondisi jaringan di nasofaring dan memungkinkan deteksi dini dari kelainan atau pertumbuhan tumor yang mencurigakan. Minimnya invasif dan memberikan hasil yang cepat, nasofaringoskopi sering digunakan sebagai langkah awal dalam diagnosis kanker nasofaring serta dapat menjadi alat yang sangat berharga dalam penanganan dini penyakit ini. Dengan deteksi dini melalui nasofaringoskopi dan tindakan yang tepat, prognosis bagi pasien kanker nasofaring dapat lebih baik, dan pengobatan dapat segera dimulai sebelum kanker berkembang lebih lanjut.

3. Biopsi

Jika selama pemeriksaan nasofaringoskopi ditemukan jaringan yang tampak mencurigakan, langkah berikutnya yang biasanya dilakukan oleh dokter adalah biopsi. Prosedur biopsi merupakan salah satu langkah paling penting dalam proses diagnostik kanker nasofaring karena ini adalah satu-satunya metode yang memungkinkan dokter untuk memastikan dengan pasti apakah jaringan yang diambil terdiri dari sel-sel kanker atau tidak. Biopsi melibatkan pengambilan sampel kecil jaringan dari area nasofaring yang tampak tidak normal atau menunjukkan tanda-tanda pertumbuhan abnormal. Setelah sampel jaringan ini diambil, sampel tersebut akan dikirim ke laboratorium untuk dianalisis lebih lanjut di bawah mikroskop oleh seorang ahli patologi.

Proses biopsi dimulai dengan pemilihan area jaringan yang mencurigakan yang biasanya telah diidentifikasi selama nasofaringoskopi. Jaringan yang tampak bengkak, memiliki tekstur yang berbeda, atau memiliki warna yang tidak normal sering kali menjadi indikasi adanya pertumbuhan sel yang abnormal. Selama biopsi, dokter akan menggunakan alat khusus yang dirancang untuk mengambil potongan kecil dari jaringan yang mencurigakan tanpa merusak jaringan di sekitarnya. Nasofaring merupakan area yang sensitif maka prosedur biopsi biasanya dilakukan dengan menggunakan anestesi lokal untuk meminimalkan rasa sakit atau ketidaknyamanan yang mungkin dialami pasien selama pengambilan sampel. Anestesi lokal ini akan mati rasa pada area nasofaring sehingga pasien tidak merasa sakit ketika sampel jaringan diambil.

Setelah sampel jaringan berhasil diambil, sampel tersebut akan dikirim ke laboratorium untuk dianalisis melalui proses yang disebut analisis histologis. Di laboratorium, ahli patologi akan memproses sampel jaringan tersebut dan melihatnya di bawah mikroskop untuk memeriksa struktur seluler serta pola pertumbuhan sel. Salah satu hal utama yang dicari oleh ahli patologi adalah morfologi sel atau bentuk dan penampilan sel-sel dalam jaringan. Sel-sel kanker biasanya memiliki karakteristik tertentu yang membedakannya dari sel-sel normal, termasuk bentuk sel yang tidak teratur, inti sel yang lebih besar dari biasanya, dan pola pembelahan sel yang tidak terkendali. Dengan memeriksa sampel ini, ahli patologi dapat mengidentifikasi apakah sel-sel tersebut bersifat kanker atau tidak.

Jika ditemukan adanya sel-sel kanker, analisis histologi juga memungkinkan ahli patologi untuk menentukan jenis kanker yang sedang berkembang. Pada kasus kanker nasofaring, ahli patologi akan menentukan apakah sel-sel tersebut berasal dari karsinoma tidak berdiferensiasi yang merupakan bentuk kanker nasofaring yang paling umum. Jenis kanker ini biasanya agresif, tetapi dapat merespons dengan baik terhadap pengobatan tertentu seperti radioterapi. Selain itu, ahli patologi juga dapat menentukan tingkat atau derajat kanker yang

mengacu pada seberapa jauh kanker telah berkembang dan seberapa cepat sel-sel kanker membelah. Informasi ini sangat penting karena akan membantu dokter merancang rencana pengobatan yang paling tepat bagi pasien.

Proses analisis histologi tidak hanya terbatas pada identifikasi kanker, tetapi juga melibatkan pemeriksaan lebih mendalam tentang karakteristik genetik dari sel kanker. Pada beberapa kasus, sampel jaringan dapat dianalisis untuk mendeteksi perubahan genetik atau mutasi yang terjadi dalam sel kanker yang dapat memberikan petunjuk tentang bagaimana kanker tersebut bereaksi terhadap pengobatan tertentu. Misalnya, jika ditemukan mutasi tertentu yang memengaruhi pertumbuhan sel, dokter mungkin dapat meresepkan pengobatan yang lebih efektif dan lebih sesuai dengan karakteristik genetik tumor.

Selain itu, hasil biopsi juga dapat memberikan informasi tentang stadium kanker, yaitu seberapa jauh kanker telah menyebar di dalam tubuh. Jika kanker hanya terbatas pada area nasofaring, ini mungkin menunjukkan bahwa kanker berada pada tahap awal yang berarti bahwa peluang untuk mengobatinya lebih tinggi. Namun, jika kanker sudah menyebar ke kelenjar getah bening atau bagian tubuh lainnya, hasil biopsi dapat membantu dokter menentukan sejauh mana kanker telah menyebar dan merencanakan perawatan lebih lanjut, seperti kemoterapi atau radioterapi untuk menangani penyebaran tersebut.

Biopsi juga dapat membantu dalam membedakan antara jenis-jenis pertumbuhan jaringan yang mungkin terjadi di nasofaring. Tidak semua pertumbuhan abnormal adalah kanker karena dalam beberapa kasus, biopsi dapat menunjukkan bahwa pertumbuhan jaringan tersebut adalah polip, tumor jinak, atau kondisi peradangan kronis lainnya yang bukan bersifat kanker. Mengetahui hal ini sangat penting untuk menghindari diagnosis yang salah dan memastikan bahwa pasien menerima pengobatan yang tepat untuk kondisi yang mereka alami.

Secara umum, prosedur biopsi sangat penting dalam memastikan diagnosis kanker nasofaring. Meskipun pemeriksaan visual melalui

nasofaringoskopi dapat menunjukkan adanya kelainan, biopsi memberikan bukti pasti dengan menganalisis sel-sel yang diambil dari area yang mencurigakan. Hasil dari biopsi menjadi dasar untuk mengkonfirmasi keberadaan kanker dan memberikan informasi kritis tentang jenis dan tingkat kanker yang dihadapi oleh pasien. Dengan informasi yang lengkap dari hasil biopsi, dokter dapat menentukan langkah-langkah pengobatan yang paling efektif, serta dapat mencakup kombinasi dari operasi, radioterapi, kemoterapi, atau pendekatan lain yang disesuaikan dengan karakteristik spesifik dari kanker yang dihadapi oleh pasien.

Dalam kasus kanker nasofaring, deteksi dini melalui prosedur seperti nasofaringoskopi dan biopsi dapat meningkatkan peluang keberhasilan pengobatan. Semakin cepat kanker didiagnosis dan ditangani, semakin besar peluang untuk mencegah penyebaran kanker ke bagian tubuh lainnya dan untuk mencapai hasil pengobatan yang lebih baik. Oleh karena itu, biopsi menjadi salah satu alat diagnostik yang sangat penting dalam memastikan diagnosis yang tepat dan memandu jalannya pengobatan yang optimal bagi pasien yang menderita kanker nasofaring.

4. Pencitraan (CTScan, MRI, PETScan)

Setelah kanker nasofaring dikonfirmasi melalui biopsi, langkah penting berikutnya adalah menentukan stadium kanker, yaitu sejauh mana kanker telah berkembang dan apakah kanker telah menyebar ke bagian tubuh lainnya. Menentukan stadium kanker adalah bagian yang sangat penting dalam proses perencanaan pengobatan karena pengobatan yang tepat sangat bergantung pada seberapa lanjut penyakit tersebut. Untuk mengetahui hal ini, berbagai metode pencitraan yang canggih digunakan untuk memberikan gambaran yang rinci tentang kondisi tubuh dan lokasi kanker. Beberapa metode pencitraan yang umum digunakan termasuk CTScan, MRI, dan PETScan. Setiap teknik pencitraan ini memiliki keunggulannya masing-masing dan sering kali dokter akan mengombinasikan beberapa di antaranya untuk mendapatkan gambaran yang lengkap mengenai kondisi pasien.

Salah satu metode pencitraan yang paling umum digunakan adalah CTScan (*computed tomography*) yang membantu dokter melihat ukuran dan lokasi tumor dengan sangat detail. CTScan menggunakan serangkaian sinar-X untuk menghasilkan gambar potongan melintang dari tubuh yang memungkinkan dokter melihat area nasofaring secara lebih jelas dan mengidentifikasi apakah ada massa tumor. CTScan dapat mendeteksi pertumbuhan tumor, baik itu di nasofaring maupun di jaringan sekitarnya. Dengan CTScan, dokter dapat melihat apakah kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening yang merupakan tempat umum penyebaran kanker nasofaring pada tahap awal. Selain itu, CTScan juga memungkinkan dokter untuk melihat apakah tumor telah menyebar ke tulang tengkorak karena kanker nasofaring sering kali menyebar ke area ini jika dibiarkan berkembang tanpa penanganan.

Selain CTScan, metode pencitraan lain yang sangat penting adalah MRI (*magnetic resonance imaging*). MRI menggunakan medan magnet dan gelombang radio untuk menghasilkan gambar yang sangat detail dari jaringan tubuh, terutama jaringan lunak seperti otot, saraf, dan otak. Salah satu keunggulan MRI dibandingkan CTScan adalah kemampuannya untuk mendeteksi penyebaran kanker ke jaringan lunak dengan lebih jelas, termasuk apakah kanker telah menyebar ke otak atau jaringan saraf yang berada di dekat nasofaring. Ini sangat penting karena kanker nasofaring yang telah menyebar ke otak atau saraf kranial memerlukan penanganan yang lebih intensif. MRI juga sangat berguna untuk memantau pembuluh darah di sekitar nasofaring karena kanker dapat memengaruhi aliran darah ke area tertentu di kepala dan leher.

Jika kanker nasofaring telah menyebar ke jaringan di luar nasofaring dan kelenjar getah bening, dokter mungkin akan merekomendasikan PETScan (*positron emission tomography*) yang merupakan teknik pencitraan yang lebih canggih. PETScan memungkinkan dokter untuk melihat penyebaran kanker ke bagian tubuh lainnya, termasuk organ-organ yang lebih jauh seperti paru-paru, hati, atau tulang. PETScan bekerja dengan cara menggunakan zat radioaktif yang disuntikkan

ke dalam tubuh. Zat ini akan terkumpul di area-area yang memiliki aktivitas metabolik tinggi, seperti tumor kanker karena sel kanker memiliki tingkat metabolisme yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel-sel normal. Ketika zat ini terkumpul di jaringan kanker, dokter dapat melihat gambaran yang lebih jelas tentang penyebaran penyakit.

PETScan tidak hanya digunakan untuk mendeteksi penyebaran kanker ke organ-organ jauh, tetapi juga untuk mengidentifikasi keberadaan kanker pada kelenjar getah bening, yang mungkin tidak terdeteksi oleh CTScan atau MRI. PETScan sangat sensitif dalam mendeteksi keberadaan kanker yang telah menyebar secara mikroskopis, bahkan jika belum terbentuk tumor yang dapat dilihat pada pencitraan lain. Hal ini sangat berguna dalam menentukan apakah kanker nasofaring telah menyebar secara signifikan di luar area nasofaring atau masih terbatas pada area tertentu. PETScan juga digunakan untuk memantau respons tubuh terhadap pengobatan, misalnya setelah kemoterapi atau radioterapi, untuk menilai apakah tumor telah berkurang atau jika ada sisa kanker yang mungkin memerlukan intervensi lebih lanjut.

Gabungan hasil dari CTScan, MRI, dan PETScan sangat penting dalam menentukan stadium kanker nasofaring. Stadium kanker umumnya diklasifikasikan berdasarkan sistem TNM yang menggambarkan ukuran dan penyebaran tumor (T), apakah kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening (N), dan apakah kanker telah menyebar ke organ lain (M). Misalnya, pada stadium awal (stadium I atau II), kanker mungkin terbatas hanya di nasofaring atau kelenjar getah bening terdekat. Pada stadium yang lebih lanjut (stadium III atau IV), kanker mungkin telah menyebar ke area lain seperti tulang tengkorak, otak, atau organ-organ jauh. Dengan mengetahui stadium kanker secara akurat, dokter dapat merencanakan strategi pengobatan yang paling efektif, termasuk apakah pasien memerlukan radioterapi, kemoterapi, operasi, atau kombinasi dari ketiga pendekatan tersebut.

CTScan sering kali menjadi metode pertama yang digunakan untuk mendiagnosis keberadaan tumor dan penyebarannya, terutama karena prosedur ini dapat dilakukan dengan cepat dan memberikan

gambar yang cukup rinci mengenai kondisi fisik nasofaring serta area di sekitarnya. MRI kemudian digunakan untuk mendapatkan gambaran yang lebih jelas tentang jaringan lunak dan saraf yang sering kali terlibat dalam penyebaran kanker nasofaring. Jika hasil CTScan dan MRI menunjukkan bahwa kanker mungkin telah menyebar lebih jauh dari nasofaring dan kelenjar getah bening, PETScan digunakan untuk memberikan informasi lebih lanjut mengenai penyebaran ke organ-organ lain yang lebih jauh.

Pencitraan ini tidak hanya memberikan informasi tentang seberapa jauh kanker telah menyebar, tetapi juga membantu dokter dalam menilai efektivitas pengobatan. Misalnya, setelah pasien menjalani siklus pengobatan seperti kemoterapi atau radioterapi, CTScan atau PETScan sering digunakan untuk memantau apakah tumor telah menyusut atau hilang sepenuhnya. Informasi ini membantu dokter menentukan apakah pengobatan berjalan efektif atau jika ada kebutuhan untuk menyesuaikan rencana pengobatan. Dalam beberapa kasus, jika pencitraan menunjukkan bahwa kanker telah menyebar lebih jauh dari yang diperkirakan, dokter mungkin akan mengubah pendekatan pengobatan untuk memfokuskan pada area yang lebih luas atau menggunakan pendekatan yang lebih agresif.

Secara keseluruhan, penggunaan berbagai teknik pencitraan seperti CTScan, MRI, dan PETScan sangat penting dalam menentukan stadium kanker nasofaring dan memahami sejauh mana kanker telah menyebar di dalam tubuh. Informasi dari pencitraan ini memberikan gambaran yang sangat rinci tentang ukuran tumor, lokasi penyebaran, dan keterlibatan organ-organ lain sehingga dokter dapat merencanakan strategi pengobatan yang paling tepat. Deteksi dini dan penentuan stadium yang akurat melalui pencitraan ini sangat penting untuk meningkatkan peluang keberhasilan pengobatan dan meningkatkan harapan hidup pasien dengan kanker nasofaring.

5. Tes darah

Sebagai bagian dari proses diagnostik kanker nasofaring, selain prosedur pencitraan dan biopsi, dokter juga dapat merekomendasikan

serangkaian tes darah untuk memberikan informasi tambahan tentang kondisi pasien. Salah satu tes darah yang paling penting adalah tes untuk mendeteksi antibodi terhadap virus *Epstein-Barr* (EBV), mengingat hubungan erat antara infeksi EBV dan perkembangan kanker nasofaring. EBV yang merupakan virus dari keluarga herpes sangat umum menginfeksi manusia dan sering kali tidak menimbulkan gejala serius. Namun, pada individu tertentu terutama di wilayah dengan prevalensi tinggi kanker nasofaring, infeksi EBV dapat menjadi faktor pemicu perkembangan kanker di nasofaring. Dengan demikian, mendeteksi keberadaan antibodi terhadap EBV dalam darah pasien menjadi langkah penting dalam memperkuat diagnosis dan memahami keterkaitan antara virus ini dan kanker nasofaring.

Antibodi terhadap EBV diproduksi oleh sistem kekebalan tubuh sebagai respons terhadap infeksi virus tersebut. Ketika seseorang terinfeksi EBV, tubuh akan membentuk antibodi spesifik yang bertujuan untuk melawan virus ini. Antibodi ini dapat bertahan dalam tubuh bahkan setelah infeksi awal telah sembuh yang menunjukkan bahwa tubuh pernah terpapar virus tersebut. Pada pasien yang diduga menderita kanker nasofaring, keberadaan antibodi EBV dapat memberikan petunjuk penting tentang apakah infeksi virus ini mungkin terlibat dalam perkembangan kanker. Tes darah ini dilakukan dengan mengambil sampel darah pasien dan menganalisisnya di laboratorium untuk mengukur kadar antibodi yang spesifik terhadap EBV, termasuk antibodi EBV-VCA (*viral capsid antigen*) dan EBV-EA (*early antigen*) yang keduanya dapat menunjukkan adanya infeksi aktif atau persisten.

Keberadaan antibodi yang tinggi terhadap EBV, terutama EBV-EA dapat menjadi indikasi bahwa tubuh sedang berusaha melawan infeksi virus yang sedang berlangsung yang pada pasien dengan kanker nasofaring dapat berarti bahwa EBV memainkan peran aktif dalam perkembangan penyakit. Selain itu, peningkatan kadar antibodi terhadap EBV-VCA juga sering dikaitkan dengan perkembangan kanker nasofaring pada populasi berisiko tinggi. Hubungan ini menjadi penting dalam proses diagnosis karena memberikan petunjuk bahwa virus EBV

mungkin telah menyebabkan kerusakan pada sel-sel epitel nasofaring, yang kemudian berkembang menjadi tumor ganas. Dokter sering kali menggunakan hasil tes antibodi EBV ini untuk mendukung hasil dari pemeriksaan lainnya, seperti biopsi atau pencitraan, guna memastikan bahwa kanker nasofaring terkait dengan infeksi virus *Epstein-Barr*.

Selain tes antibodi terhadap EBV, tes darah lainnya juga bisa dilakukan untuk menilai kondisi umum kesehatan pasien dan fungsi organ-organ penting, terutama jika kanker telah menyebar ke organ lain. Salah satu tes darah yang penting dalam hal ini adalah tes fungsi hati dan tes fungsi ginjal yang membantu dokter menilai apakah kanker atau pengobatan yang sedang berlangsung telah memengaruhi fungsi organ-organ vital tersebut. Misalnya, jika kanker nasofaring telah menyebar ke hati, tes darah dapat menunjukkan peningkatan enzim hati abnormal yang menandakan bahwa fungsi hati mungkin terganggu. Begitu pula, jika ginjal terpengaruh oleh penyebaran kanker atau efek samping dari pengobatan, seperti kemoterapi, tes darah akan menunjukkan penurunan fungsi ginjal yang harus ditangani segera.

Selain itu, tes darah juga bisa dilakukan untuk memeriksa kadar hemoglobin, sel darah merah, dan sel darah putih dalam tubuh. Hal ini penting karena kanker nasofaring atau pengobatannya dapat menyebabkan anemia (penurunan jumlah sel darah merah) atau memengaruhi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi. Kadar sel darah putih yang rendah dapat menunjukkan bahwa sistem kekebalan tubuh sedang tertekan yang mungkin disebabkan oleh kanker itu sendiri atau sebagai efek samping dari kemoterapi. Tes darah yang memantau kadar hemoglobin dan sel darah putih sangat penting untuk menentukan apakah pasien memerlukan transfusi darah atau pengobatan tambahan untuk memperkuat sistem kekebalan tubuh selama proses perawatan kanker.

Selain itu dalam beberapa kasus, dokter mungkin memesan tes darah untuk memantau penanda tumor spesifik. Penanda tumor adalah zat yang diproduksi oleh sel kanker atau oleh tubuh sebagai respons terhadap keberadaan kanker. Meskipun tidak ada penanda tumor spesifik untuk kanker nasofaring yang sangat sensitif, beberapa tes

darah dapat mengukur zat-zat yang mungkin meningkat ketika kanker berkembang atau menyebar. Penanda tumor ini dapat membantu dalam memantau perkembangan penyakit dari waktu ke waktu dan menilai respons pasien terhadap pengobatan.

Tes darah juga sangat bermanfaat dalam memantau respons tubuh terhadap pengobatan, terutama setelah pasien menjalani terapi, seperti kemoterapi atau radioterapi. Misalnya, jika kanker nasofaring telah menyebar ke sumsum tulang, tes darah dapat menunjukkan perubahan signifikan pada komposisi sel darah. Dengan memantau perubahan ini, dokter dapat menyesuaikan rencana pengobatan sesuai dengan kondisi pasien dan memastikan bahwa tubuh pasien tetap dalam kondisi yang seimbang dan stabil selama proses pengobatan.

Secara keseluruhan, tes darah memainkan peran penting dalam diagnosis, penilaian, dan pengelolaan kanker nasofaring. Selain mendeteksi keberadaan antibodi terhadap EBV yang sangat terkait dengan perkembangan kanker ini, tes darah juga memberikan gambaran umum tentang status kesehatan pasien, termasuk fungsi organ vital dan sistem kekebalan tubuh. Tes darah yang dilakukan secara rutin memungkinkan dokter untuk terus memantau perkembangan penyakit, menilai respons pasien terhadap pengobatan, serta mengidentifikasi potensi komplikasi yang mungkin timbul selama terapi. Dengan menggabungkan hasil dari tes darah dengan informasi dari biopsi dan pencitraan, dokter dapat memberikan perawatan yang lebih tepat dan personal, yang pada akhirnya meningkatkan prognosis dan kualitas hidup pasien yang menghadapi kanker nasofaring.

Kanker nasofaring sering kali sulit didiagnosis pada tahap awal karena gejalanya yang tidak spesifik dan sering kali menyerupai penyakit pernapasan umum lainnya. Gejala seperti hidung tersumbat, gangguan pendengaran, sakit kepala, dan benjolan di leher dapat diabaikan atau salah didiagnosis sebagai infeksi biasa. Oleh karena itu, penting untuk segera melakukan evaluasi medis yang menyeluruh jika gejala tersebut berlangsung lama atau semakin parah. Metode diagnostik seperti nasofaringoskopi, biopsi, dan pencitraan sangat penting untuk mendeteksi kanker nasofaring

secara akurat, sementara tes darah dapat membantu mendukung diagnosis. Deteksi dini melalui pemeriksaan rutin dan respons cepat terhadap gejala yang mencurigakan adalah kunci dalam meningkatkan peluang pemulihan pasien.



BAB VI

MENGENAL APOPTOSIS

Pengertian Apoptosis

Apoptosis adalah proses kematian sel yang terprogram, di mana sel mati secara teratur dan terkendali melalui serangkaian mekanisme biologis yang sangat terorganisir. Proses ini penting dalam menjaga keseimbangan seluler dan kesehatan jaringan di seluruh tubuh, serta berperan dalam perkembangan normal, homeostasis, dan respons terhadap kerusakan sel. Sel yang mengalami apoptosis akan mengaktifkan berbagai enzim, termasuk enzim proteolitik yang disebut *caspase* yang berfungsi untuk memecah protein-protein penting dalam inti sel dan sitoplasma, serta mengakibatkan fragmentasi DNA inti sel. Akibat dari aktivasi enzim-enzim ini, sel secara bertahap mulai kehilangan fungsinya dan mengalami penghancuran terarah tanpa menyebabkan peradangan atau kerusakan pada jaringan sekitarnya (Green, 2018).

Salah satu ciri khas dari apoptosis adalah bahwa selama proses ini, membran plasma dari sel yang mengalami apoptosis tetap utuh, meskipun terjadi perubahan yang signifikan pada struktur sel secara internal. Membran sel tidak mengalami kerusakan atau kebocoran yang signifikan seperti yang terjadi pada sel yang mengalami nekrosis. Sebaliknya, membran sel pada sel yang mengalami apoptosis mengalami pembengkakan, tetapi tetap mempertahankan integritasnya. Pembengkakan ini terjadi karena proses internal yang mempersiapkan sel untuk dipecah menjadi bagian-bagian kecil yang dikenal sebagai badan apoptotis. Badan apoptotis ini kemudian akan dikenali dan dibersihkan oleh sel-sel kekebalan tubuh, seperti makrofag melalui proses yang dikenal sebagai fagositosis. Ini berarti bahwa sel yang mengalami apoptosis akan dibuang dari jaringan tanpa memicu respons imun atau menyebabkan peradangan sehingga melindungi jaringan di sekitarnya dari kerusakan lebih lanjut (Chan dan Teo, 2010).

Proses apoptosis sangat berbeda dari nekrosis yang merupakan bentuk kematian sel yang lebih tidak terkontrol dan sering kali terjadi sebagai respons terhadap cedera atau infeksi yang parah. Pada nekrosis, sel mengalami kerusakan mendadak dan kehilangan kemampuan untuk mempertahankan integritas membran sel. Ketika sel mengalami nekrosis, membran selnya pecah yang menyebabkan kebocoran isi sel, termasuk enzim-enzim dan komponen-komponen seluler lainnya ke dalam lingkungan sekitarnya. Kebocoran ini sering kali memicu peradangan di jaringan yang terkena, serta dapat menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada sel dan jaringan yang sehat di sekitarnya. Peradangan ini dapat menyebabkan respons kekebalan yang signifikan dan memperburuk cedera karena tubuh berusaha untuk membersihkan sel-sel mati dan memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh nekrosis (Bredesen, 2006).

Apoptosis di sisi lain adalah proses yang sangat terprogram dan dirancang untuk meminimalkan dampak negatif pada jaringan. Selama apoptosis, sel mengalami perubahan morfologi yang dapat dikenali, seperti penyusutan sel dan fragmentasi inti yang mengakibatkan terpecahnya DNA menjadi potongan-potongan kecil. Sel-sel ini juga melepaskan sinyal "makan saya" pada permukaan membran mereka untuk menarik perhatian makrofag

atau sel-sel pembersih lainnya. Dengan cara ini, tubuh dapat secara efisien menghilangkan sel-sel yang tidak diperlukan, rusak, atau berpotensi berbahaya tanpa menimbulkan peradangan yang merugikan.

Peran apoptosis sangat penting dalam berbagai aspek perkembangan embrionik, seperti dalam pembentukan jari tangan dan kaki, di mana sel-sel di antara jari-jari menjalani apoptosis untuk membentuk struktur yang terpisah. Proses ini juga penting dalam kesehatan sistem kekebalan tubuh karena apoptosis membantu menghilangkan sel-sel kekebalan yang telah teraktivasi berlebihan setelah infeksi atau peradangan mereda sehingga mencegah reaksi auto-imun. Selain itu, apoptosis memainkan peran penting dalam menjaga keseimbangan antara pembentukan sel baru dan penghilangan sel tua yang menjaga agar tidak terjadi pertumbuhan sel yang berlebihan atau tidak terkendali, seperti yang terjadi pada kanker (Peter, dkk., 2014).

Namun, jika regulasi apoptosis terganggu maka dapat menyebabkan berbagai penyakit. Apoptosis yang tidak mencukupi dapat berkontribusi pada perkembangan kanker karena sel-sel yang seharusnya dihancurkan oleh tubuh justru terus bertahan hidup dan berkembang biak secara tidak terkendali. Banyak sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari apoptosis yang memungkinkan mereka terus tumbuh meskipun ada kerusakan genetik yang signifikan. Di sisi lain, apoptosis yang berlebihan dapat berkontribusi pada penyakit degeneratif, seperti penyakit *Alzheimer* atau penyakit *Parkinson*, di mana terjadi hilangnya sel-sel saraf yang lebih cepat dari yang seharusnya sehingga menyebabkan gangguan fungsi neurologis.

Dalam dunia terapi kanker, upaya untuk memulihkan mekanisme apoptosis yang normal pada sel kanker adalah salah satu pendekatan penting dalam pengembangan pengobatan. Dengan merangsang apoptosis pada sel kanker, obat-obatan tertentu dapat membantu menghancurkan tumor dengan lebih efektif, sementara sel-sel sehat di sekitarnya tidak terpengaruh. Ini menjadi dasar dari banyak penelitian dalam kemoterapi dan terapi target yang bertujuan untuk memicu kematian sel terprogram pada sel kanker (Thompson, 1995).

Secara keseluruhan, apoptosis merupakan mekanisme vital yang menjaga keseimbangan dalam tubuh, mencegah pertumbuhan sel yang tidak terkendali, dan memastikan bahwa sel-sel yang rusak atau berbahaya dieliminasi dengan cara yang aman dan terkendali. Proses ini sangat terorganisir, memastikan bahwa sel-sel mati tanpa menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitarnya atau memicu respons peradangan yang merugikan. Perbedaan mendasar antara apoptosis dan nekrosis terletak pada sifatnya yang terprogram serta berkelanjutan, sedangkan nekrosis adalah bentuk kematian sel yang lebih destruktif dan tidak terkontrol yang dapat menyebabkan komplikasi serius di jaringan yang terpengaruh.

Tabel 3 Gambaran Nekrosis dan Apoptosis

Gambaran	Nekrosis	Apoptosis
Besar sel	Membesar (bengkak)	Mengecil (Melisut)
Inti	<p>Piknosis → <i>Karyorrhexis</i> → <i>Karyolysis</i></p> <p>Piknosis adalah proses kerusakan pada inti sel ditandai dengan larutnya kromosom dan proses kondensasi pada inti sel. <i>Karyorrhexis</i> adalah proses kerusakan sel ditandai dengan pecahnya inti sel dan rusaknya kromatin.</p> <p><i>Karyolysis</i> adalah proses larutnya kromatin di dalam inti sel yang terjadi secara alami atau dikarenakan adanya kerusakan pada jaringan tubuh.</p>	Fragmentasi menjadi fragmensebesar nukleosom

Gambaran	Nekrosis	Apoptosis
Besar sel	Membesar (bengkak)	Mengecil (Melisut)
Membran plasma	Rusak	Utuh; struktur berubah, terutama pada orientasi lemak
Isi sel	Pencernaan enzimatik; dapat menyebabkan sel mengalami kebocoran	Utuh; terbentuk badan apoptosis
Radang sekitarnya	Sering	Tidak
Peran fisiologis atau patologis	Patologis (kulminasi jejas sel yang tidak reversibel)	Sering fisiologis: upaya untuk mengeliminasi sel yang tidak diinginkan; dapat bersifat patologis setelah berbagai cedera sel, khususnya pada kerusakan DNA dan protein

Apoptosis adalah mekanisme kematian sel yang terprogram yang terjadi secara normal dalam tubuh selama berbagai proses fisiologis, termasuk perkembangan, penuaan, dan pemeliharaan homeostasis. Proses ini berfungsi sebagai mekanisme pengaturan populasi sel dalam jaringan, di mana sel-sel yang sudah tidak diperlukan atau yang telah menyelesaikan masa fungsinya akan dihancurkan dan dihilangkan secara teratur. Selama masa perkembangan embrionik, apoptosis memainkan peran penting dalam pembentukan struktur tubuh, misalnya dalam proses pembentukan jari-jari tangan dan kaki, di mana sel-sel yang ada di antara jari-jari mengalami apoptosis sehingga membentuk struktur yang terpisah. Selain itu, apoptosis juga terjadi selama proses penuaan, di mana sel-sel yang tua atau rusak dihancurkan untuk mempertahankan kesehatan jaringan.

Selain berperan dalam perkembangan dan penuaan, apoptosis juga merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh, di mana apoptosis

berfungsi untuk mengeliminasi sel-sel yang rusak akibat infeksi, penyakit, atau paparan zat berbahaya. Misalnya, jika suatu sel mengalami kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki atau terinfeksi oleh virus, sel tersebut dapat memicu apoptosis sebagai cara untuk melindungi tubuh dari penyebaran kerusakan atau infeksi. Proses ini sangat penting dalam mencegah perkembangan penyakit lebih lanjut, seperti kanker, di mana sel-sel yang rusak yang tidak dihancurkan dapat berkembang menjadi sel ganas yang tak terkendali. Apoptosis bertindak sebagai penjaga integritas seluler, memastikan bahwa hanya sel-sel yang sehat dan fungsional yang dipertahankan dalam tubuh (Kerr, 1972).

Namun, apoptosis tidak selalu terjadi secara terisolasi. Dalam beberapa kasus, apoptosis dan nekrosis dapat ditemukan terjadi secara bersamaan. Walaupun apoptosis adalah bentuk kematian sel yang terprogram dan terkendali, ada situasi tertentu di mana apoptosis yang diinduksi oleh stimulus patologis dapat berkembang menjadi nekrosis yang merupakan bentuk kematian sel yang lebih destruktif serta tidak teratur. Nekrosis terjadi ketika sel mengalami kerusakan yang begitu parah sehingga tidak dapat mengaktifkan jalur apoptosis dengan benar yang menyebabkan kerusakan membran sel dan kebocoran isi sel ke lingkungan sekitarnya. Ini sering memicu respons peradangan yang merugikan di jaringan, berlawanan dengan apoptosis yang cenderung bersih dan tidak menyebabkan peradangan.

Apoptosis sering kali terjadi dalam keadaan normal dan berfungsi untuk menghilangkan sel-sel yang sudah tidak dibutuhkan atau yang bisa menjadi berbahaya jika dibiarkan terus berkembang. Contohnya adalah apoptosis pada sel-sel sistem kekebalan setelah mereka menyelesaikan tugasnya melawan infeksi sehingga mencegah terjadinya aktivasi kekebalan yang berlebihan yang dapat merusak jaringan. Proses ini memastikan bahwa sistem kekebalan tubuh tetap seimbang, mencegah serangan terhadap sel-sel sehat, dan mengurangi risiko gangguan auto-imun. Apoptosis juga terjadi pada sel-sel yang sudah melewati masa fungsinya, seperti sel-sel epitel yang melapisi permukaan tubuh yang secara berkala digantikan oleh sel-sel baru melalui mekanisme apoptosis (Green, 2018).

Pada situasi patologis, apoptosis dapat dipicu oleh berbagai faktor, seperti radiasi atau obat-obatan kemoterapi yang digunakan dalam pengobatan kanker. Terapi ini bekerja dengan merusak DNA pada sel-sel kanker, memicu jalur kematian sel yang terprogram melalui jalur yang dikendalikan oleh protein p53 yang dikenal sebagai “penjaga genom”. Ketika p53 mendeteksi adanya kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki, ia akan memicu apoptosis untuk memastikan bahwa sel yang rusak tersebut dihancurkan dan tidak berkembang menjadi tumor ganas. Sebagian besar obat-obatan kemoterapi bekerja melalui mekanisme ini, di mana sel kanker mengalami kerusakan DNA yang parah yang pada akhirnya memicu apoptosis.

Selain pengobatan kanker, beberapa hormon juga dapat memicu apoptosis pada jenis sel tertentu. Misalnya, kortikosteroid yang merupakan jenis hormon yang diproduksi oleh kelenjar adrenal yang dapat menyebabkan apoptosis pada sel-sel tertentu, seperti timosit di dalam kelenjar timus. Timosit adalah sel-sel prekursor limfosit T yang terlibat dalam perkembangan sistem kekebalan tubuh. Meskipun kortikosteroid dapat menyebabkan apoptosis pada timosit, sel-sel lain dalam tubuh mungkin tidak terpengaruh oleh hormon ini, yang menunjukkan bahwa apoptosis dapat dipicu secara selektif dalam jenis sel tertentu, tergantung pada stimulusnya (Kroemer, 2009).

Selain kortikosteroid, radiasi dan obat sitotoksik antikanker juga dapat memicu apoptosis melalui mekanisme yang serupa. Radiasi bekerja dengan merusak DNA sel melalui pembentukan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan pada struktur DNA seluler. Jika kerusakan ini terlalu parah untuk diperbaiki oleh mekanisme perbaikan DNA yang normal, sel tersebut akan memicu jalur apoptosis intrinsik yang akhirnya mengarah pada kematian sel terprogram. Begitu pula obat sitotoksik yang digunakan dalam kemoterapi antikanker bekerja dengan cara yang serupa, menyebabkan kerusakan DNA yang memicu apoptosis dalam sel-sel kanker. Obat-obatan ini secara selektif menargetkan sel-sel yang membelah dengan cepat, termasuk sel-sel kanker yang membuat mereka rentan terhadap kerusakan DNA yang disebabkan oleh terapi tersebut.

Apabila kerusakan DNA yang dihasilkan oleh radiasi atau kemoterapi tidak dapat diperbaiki, sel-sel tersebut akan memicu mekanisme intrinsik yang mengarah pada apoptosis sebagai cara untuk menghindari transformasi menjadi sel kanker yang lebih ganas. Mekanisme ini sangat penting dalam pengobatan kanker, di mana tujuan utama dari terapi adalah untuk menghancurkan sel-sel kanker tanpa merusak sel-sel normal di sekitarnya. Induksi apoptosis pada sel-sel kanker merupakan salah satu efek utama dari banyak obat kemoterapi, dan keberhasilan terapi ini bergantung pada kemampuan untuk merusak DNA sel kanker dengan cukup parah sehingga apoptosis dipicu (Lavrik, 2005).

Namun dalam beberapa kasus, jika proses apoptosis tidak diaktifkan dengan benar, sel-sel yang rusak mungkin tidak dihancurkan dan malah mengalami transformasi keganasan. Kerusakan DNA yang tidak diperbaiki dapat menyebabkan mutasi pada gen-gen yang mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel yang memungkinkan sel-sel tersebut untuk berkembang biak secara tidak terkendali. Oleh karena itu, induksi apoptosis sangat penting dalam mencegah perkembangan tumor dan dalam memastikan bahwa sel-sel yang rusak tidak terus hidup serta berkembang menjadi kanker.

Secara keseluruhan, apoptosis adalah proses yang sangat penting untuk menjaga keseimbangan seluler dalam tubuh, baik dalam kondisi normal maupun dalam respons terhadap berbagai stimulus patologis. Meskipun apoptosis dan nekrosis dapat terjadi bersamaan dalam situasi tertentu, apoptosis pada dasarnya adalah proses yang terkendali serta terprogram yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari sel-sel yang rusak atau berbahaya. Dalam konteks terapi kanker, induksi apoptosis adalah salah satu mekanisme kunci untuk menghancurkan sel-sel kanker yang sebagian besar dicapai melalui kerusakan DNA yang dihasilkan oleh radiasi atau obat-obatan kemoterapi. Dengan memahami bagaimana apoptosis berperan dalam menghilangkan sel-sel yang tidak diinginkan atau berbahaya, kita dapat lebih memahami bagaimana tubuh menjaga kesehatannya dan bagaimana pendekatan terapi dapat dikembangkan untuk memaksimalkan efek pengobatan kanker.

Jalur Apoptosis Intrinsik

Jalur apoptosis intrinsik adalah salah satu mekanisme utama yang digunakan oleh sel untuk memicu kematian sel terprogram dari dalam sel itu sendiri, tanpa memerlukan sinyal dari reseptor permukaan sel. Proses ini dimulai dengan induksi nonreseptor yang berarti bahwa sinyal apoptosis tidak dipicu oleh interaksi dengan faktor eksternal melalui reseptor, melainkan oleh rangsangan yang berasal dari lingkungan intraseluler. Sinyal-sinyal ini berasal dari organel yang sangat penting dalam sel, yaitu mitokondria yang sering kali disebut sebagai pembangkit energi sel. Namun, selain berperan dalam produksi energi melalui respirasi seluler, mitokondria juga memiliki peran krusial dalam regulasi kematian sel melalui apoptosis (Elmore, 2007).

Dalam jalur apoptosis intrinsik, rangsangan yang merusak sel dapat berasal dari berbagai sumber. Faktor-faktor seperti radiasi, toksin, hipoksia (kekurangan oksigen), hipertermia (peningkatan suhu tubuh yang ekstrem), infeksi virus, serta pembentukan radikal bebas, semuanya dapat memicu sinyal intraseluler yang mengaktifkan jalur apoptosis intrinsik. Radiasi dan toksin dapat menyebabkan kerusakan DNA yang serius, sementara hipoksia mengganggu pasokan oksigen yang penting untuk fungsi seluler normal (James, 2017).

Infeksi virus dan radikal bebas yang merupakan molekul sangat reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada DNA, protein, serta lipid membran juga dapat memicu jalur apoptosis intrinsik. Ketika sel mengalami salah satu atau kombinasi dari stimulus tersebut, sel akan memulai serangkaian sinyal di dalamnya untuk mengaktifkan mekanisme apoptosis sebagai cara untuk menghentikan penyebaran kerusakan lebih lanjut atau untuk menghentikan sel yang mungkin telah rusak atau terinfeksi agar tidak berkembang menjadi sel yang lebih berbahaya.

Sinyal apoptosis dalam jalur intrinsik ini dimulai dari mitokondria, yang memainkan peran sentral dalam proses tersebut. Mitokondria mengandung beberapa protein yang memiliki kemampuan untuk memicu apoptosis dengan salah satu yang paling dikenal adalah *cytochrome C*. Dalam kondisi normal, *cytochrome C* berada di dalam membran dalam mitokondria dan

berfungsi dalam rantai transport elektron untuk menghasilkan energi (ATP). Namun, ketika sel menerima sinyal apoptosis, pori-pori di membran mitokondria menjadi terbuka yang menyebabkan *cytochrome C* dilepaskan ke sitosol (cairan di dalam sel). Pelepasan *cytochrome C* ini adalah peristiwa kunci dalam aktivasi apoptosis.

Setelah dilepaskan ke sitosol, *cytochrome C* kemudian berinteraksi dengan protein lain di dalam sel untuk membentuk kompleks besar yang dikenal sebagai apoptosom. Pembentukan apoptosom ini memicu aktivasi *caspase-9*, yaitu enzim *protease* yang merupakan bagian penting dari kaskade apoptosis. Setelah diaktifkan, *caspase-9* mengaktifkan *caspase-caspase* eksekutor lainnya, seperti *caspase-3* yang kemudian memulai proses pemecahan komponen seluler utama, termasuk DNA, protein struktural, dan protein fungsional di dalam sel. Akhirnya, sel tersebut dihancurkan secara sistematis melalui serangkaian langkah yang sangat terorganisir, di mana inti sel terfragmentasi dan sel terpecah menjadi bagian-bagian kecil yang disebut badan apoptotik, kemudian akan dibersihkan oleh sel-sel fagositik seperti makrofag.

Proses pelepasan *cytochrome C* dan aktivasi jalur apoptosis intrinsik ini dikendalikan oleh sebuah kelompok protein yang dikenal sebagai protein famili Bcl-2. Keluarga protein ini memainkan peran penting dalam menentukan nasib sel, apakah sel akan bertahan hidup atau menjalani apoptosis. Protein keluarga Bcl-2 terdiri dari protein-protein yang bersifat anti-apoptosis dan pro-apoptosis yang bersama-sama mengatur keseimbangan antara sinyal prokehidupan serta sinyal prokematiian dalam sel. Beberapa anggota keluarga Bcl-2, seperti Bcl-2 dan Bcl-xL adalah protein yang bersifat anti-apoptosis yang berarti mereka berfungsi untuk menjaga integritas membran mitokondria dan mencegah pelepasan *cytochrome C* ke sitosol. Protein anti-apoptosis ini membantu sel bertahan hidup dalam kondisi stres ringan dan memastikan bahwa apoptosis hanya terjadi ketika benar-benar diperlukan (Wang dan Youle, 2009).

Namun, ketika kerusakan pada sel terlalu parah atau stimulus pro-apoptosis cukup kuat, protein pro-apoptosis dari keluarga Bcl-2, seperti Bax dan Bak akan diaktifkan. Protein Bax dan Bak bekerja dengan cara membentuk

pori-pori di membran mitokondria yang kemudian menyebabkan pelepasan *cytochrome C* dan protein-protein pro-apoptosis lainnya ke sitosol. Dengan demikian, Bax dan Bak menjadi mediator utama dari pelepasan sinyal apoptosis, serta aktivitas mereka dikendalikan oleh keseimbangan antara protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis di dalam sel.

Selain *cytochrome C*, mitokondria juga mengandung protein lain yang dapat mendukung proses apoptosis. Salah satu protein lainnya yang penting adalah Smac/DIABLO yang dilepaskan dari mitokondria bersama *cytochrome C* dan berperan dalam menghambat protein yang dikenal sebagai inhibitor apoptosis proteins (IAPs). Protein IAP berfungsi untuk menghambat aktivitas *caspase* dan dengan adanya Smac/DIABLO, hambatan ini dapat diatasi yang memungkinkan jalur *caspase* berjalan tanpa gangguan. Dengan demikian, pelepasan protein dari mitokondria berfungsi sebagai sinyal yang kuat untuk mengarahkan sel menuju apoptosis dengan cara yang terkendali dan efisien.

Keseluruhan proses apoptosis intrinsik sangat penting untuk menjaga kesehatan seluler dan jaringan karena membantu memastikan bahwa sel-sel yang rusak atau terinfeksi tidak dapat bertahan hidup dan membahayakan tubuh. Jika jalur apoptosis intrinsik terganggu, seperti yang terjadi pada beberapa jenis kanker, di mana protein anti-apoptosis dari keluarga Bcl-2 diekspresikan secara berlebihan, sel-sel yang seharusnya mati justru terus bertahan hidup dan berkembang biak secara tidak terkendali. Hal ini dapat menyebabkan pertumbuhan tumor yang agresif. Oleh karena itu, banyak terapi kanker modern yang ditujukan untuk memulihkan keseimbangan apoptosis dengan menargetkan protein-protein keluarga Bcl-2, mendorong sel kanker untuk menjalani apoptosis.

Dengan demikian, jalur apoptosis intrinsik yang dimediasi oleh mitokondria merupakan mekanisme penting dalam regulasi kehidupan dan kematian sel, dan memiliki implikasi besar dalam pengobatan berbagai penyakit, termasuk kanker. Proses ini tidak hanya penting untuk memastikan bahwa sel-sel yang rusak dihancurkan secara terkendali, tetapi juga membantu menjaga keseimbangan antara sel-sel yang sehat dan yang berpotensi berbahaya dalam tubuh.

Ketika apoptosis atau kematian sel terprogram terjadi, salah satu jalur penting yang terlibat adalah jalur apoptosis intrinsik yang dimediasi oleh mitokondria. Pada saat proses ini diaktifkan, peran utama dimainkan oleh kelompok protein yang berasal dari protein famili Bcl-2 yang berfungsi sebagai pengatur utama kematian sel. Di antara protein ini, terdapat dua kelompok yang saling berlawanan dalam fungsinya, yaitu protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis. Protein pro-apoptosis dari keluarga Bcl-2, seperti Bax dan Bak memiliki peran yang sangat penting dalam memicu apoptosis dengan memfasilitasi keluarnya sinyal-sinyal kematian sel dari mitokondria.

Ketika sel menerima sinyal apoptosis dari lingkungan internalnya, seperti kerusakan DNA, infeksi virus, atau kondisi stres lain, protein Bax dan Bak akan diaktifkan. Aktivasi ini memicu proses dimerisasi, yaitu penggabungan dua molekul Bax atau Bak untuk membentuk dimer yang stabil. Setelah proses dimerisasi ini terjadi, Bax dan Bak kemudian bergerak menuju membran luar mitokondria yang merupakan tempat mereka menjalankan fungsi utamanya dalam apoptosis. Di sana, Bax dan Bak membentuk struktur seperti terowongan atau pori-pori di membran mitokondria. Terowongan ini memungkinkan *cytochrome C*, bersama dengan protein mitokondria lainnya untuk keluar dari mitokondria menuju sitosol.

Cytochrome C adalah protein kunci yang berperan dalam rantai transpor elektron dalam respirasi seluler. Namun dalam konteks apoptosis, pelepasan *cytochrome C* dari mitokondria ke sitosol menjadi peristiwa utama yang memicu aktivasi jalur apoptosis. *Cytochrome C* tidak bekerja sendirian, begitu keluar dari mitokondria maka *cytochrome C* berinteraksi dengan beberapa kofaktor, termasuk protein Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor-1*), membentuk suatu kompleks besar yang disebut apoptosom. Pembentukan apoptosom ini sangat penting karena kompleks ini berfungsi sebagai platform untuk mengaktifkan *caspase-9* yang merupakan *caspase* inisiator pada jalur apoptosis intrinsik.

Caspase-9 yang telah diaktifkan kemudian memulai kaskade *caspase*, yaitu serangkaian aktivasi enzim protease lainnya, seperti *caspase-3* dan *caspase-7* yang merupakan eksekutor apoptosis. Enzim-enzim ini bertanggung jawab untuk memecah protein-protein penting di dalam sel, termasuk

protein yang membentuk struktur inti sel sehingga menyebabkan fragmentasi inti dan akhirnya kematian sel. Proses ini berlangsung secara sistematis dengan setiap langkah memicu langkah berikutnya untuk memastikan bahwa sel hancur secara terprogram dan tidak menyebabkan kerusakan pada sel atau jaringan sekitarnya.

Namun, penting untuk dicatat bahwa tidak semua sel yang mengalami stres atau kerusakan akan langsung menuju apoptosis. Aktivasi protein Bax dan Bak, serta pelepasan *cytochrome C* dapat dihambat oleh protein famili Bcl-2 yang bersifat anti-apoptosis, seperti Bcl-2 dan Bcl-XL. Protein-protein anti-apoptosis ini bekerja dengan cara mengikat Bax dan Bak, mencegah mereka untuk membentuk terowongan di membran mitokondria. Dengan demikian, Bcl-2 dan Bcl-XL menjaga agar integritas membran mitokondria tetap utuh sehingga kebocoran membran dan pelepasan *cytochrome C* dari mitokondria dapat dicegah. Mekanisme ini memberikan sel waktu untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi, seperti kerusakan DNA dan memastikan bahwa apoptosis hanya terjadi jika perbaikan tersebut gagal. Dengan adanya Bcl-2 dan Bcl-XL, sel diberi kesempatan untuk bertahan hidup dan memulihkan diri dari kondisi stres sebelum memicu mekanisme penghancuran diri.

Selain *cytochrome C*, mitokondria juga melepaskan protein penting lainnya yang mendukung jalur apoptosis, salah satunya adalah Smac (*second mitochondria-derived activator of caspases*) yang juga dikenal sebagai DIABLO. Protein ini dilepaskan bersamaan dengan *cytochrome C* selama permeabilitas membran mitokondria meningkat. Smac/DIABLO memiliki peran penting dalam menghalangi aktivitas inhibitor apoptosis (IAPs) yang merupakan sekelompok protein yang berfungsi untuk menghambat aktivitas *caspase*, terutama *caspase-9* dan *caspase* eksekutor seperti *caspase-3*. Dengan menghalangi fungsi IAPs, Smac memungkinkan kaskade *caspase* untuk berlangsung tanpa hambatan yang memperkuat sinyal apoptosis di dalam sel. Oleh karena itu, Smac membantu memastikan bahwa setelah *cytochrome C* dilepaskan dan apoptosom terbentuk, jalur apoptosis dapat berjalan secara efektif dan menyelesaikan proses penghancuran sel.

Pada dasarnya, keseimbangan antara protein pro-apoptosis seperti Bax dan Bak, serta protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-XL menentukan apakah sel akan menjalani apoptosis atau tidak. Jika protein pro-apoptosis lebih dominan, sel akan menjalani kematian terprogram melalui jalur apoptosis. Namun, jika protein anti-apoptosis lebih kuat, sel akan terhindar dari apoptosis, setidaknya untuk sementara waktu. Dalam banyak kasus kanker, ekspresi berlebihan dari protein anti-apoptosis Bcl-2 atau Bcl-XL membuat sel kanker dapat bertahan hidup meskipun mereka mengalami stres atau kerusakan DNA yang serius yang seharusnya memicu apoptosis. Inilah mengapa protein keluarga Bcl-2 menjadi target penting dalam pengembangan terapi kanker dengan tujuan menurunkan aktivitas anti-apoptosis dan merangsang apoptosis pada sel kanker.

Kesimpulannya, jalur apoptosis intrinsik yang dimediasi oleh mitokondria merupakan mekanisme yang sangat kompleks, tetapi terkoordinasi dengan baik untuk memastikan bahwa sel yang rusak atau mengalami stres berat dapat dihancurkan dengan cara yang teratur dan terprogram. Aktivasi protein Bax dan Bak yang pro-apoptosis menyebabkan permeabilitas mitokondria meningkat, memungkinkan pelepasan *cytochrome C* dan Smac, kemudian memicu kaskade *caspase* yang akhirnya menyebabkan kematian sel.

Sementara itu, protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-XL berperan sebagai penyeimbang, memastikan bahwa apoptosis hanya terjadi ketika benar-benar diperlukan dan memberikan kesempatan bagi sel untuk pulih dari kerusakan. Interaksi yang rumit antara berbagai protein dalam jalur ini memastikan bahwa apoptosis berlangsung dengan tepat dan sesuai dengan kondisi sel sehingga menjaga keseimbangan antara kehidupan dan kematian sel di dalam tubuh.

Jalur Apoptosis Ekstrinsik

Apoptosis atau kematian sel terprogram adalah mekanisme penting yang digunakan oleh tubuh untuk mengatur keseimbangan seluler, menghilangkan sel-sel yang rusak atau tidak lagi diperlukan, serta mempertahankan

kesehatan jaringan. Salah satu cara apoptosis diinduksi adalah melalui jalur ekstrinsik yang dimulai dengan aktivasi reseptor kematian di permukaan sel. Banyak sel di dalam tubuh mengekspresikan molekul permukaan yang disebut reseptor kematian, dan ketika reseptor ini diaktifkan oleh ligan tertentu, mereka memulai serangkaian peristiwa intraseluler yang akhirnya memicu apoptosis. Reseptor kematian yang paling terkenal adalah reseptor *Tumor necrosis factor* (TNF) yang merupakan bagian dari keluarga reseptor TNF dan berperan dalam banyak proses biologis, termasuk respons imun dan pengaturan kematian sel (Ashkenazi dan Dixit, 1998).

Pada struktur intraselulernya, reseptor TNF memiliki domain khusus yang disebut *death domain*. *Death domain* adalah wilayah protein yang sangat penting dalam menghubungkan sinyal eksternal yang diterima reseptor dengan proses-proses intraseluler yang mengarah pada apoptosis. Ketika reseptor TNF diaktifkan oleh ligannya, *death domain* ini memungkinkan interaksi dengan protein-protein intraseluler lainnya yang akan memulai jalur apoptosis. Aktivasi *death domain* menginisiasi pengumpulan protein adaptor yang mengaktifkan enzim-enzim kunci dalam proses apoptosis.

Selain reseptor TNF, salah satu reseptor kematian yang paling dikenal adalah reseptor Fas yang juga disebut sebagai CD95. Reseptor Fas memainkan peran penting dalam apoptosis yang diinduksi oleh interaksi dengan *Fas Ligand* (FasL). FasL adalah sebuah protein membran yang diekspresikan terutama oleh limfosit T yang aktif, yaitu sel-sel kekebalan yang bertugas mengenali dan menyerang sel-sel yang terinfeksi atau yang dianggap abnormal, seperti sel-sel kanker. Ketika limfosit T yang aktif mengenali sel target yang mengekspresikan reseptor Fas di permukaannya, ligan FasL pada permukaan limfosit T akan berikatan dengan reseptor Fas di sel target. Proses ini disebut sebagai pengikatan silang, di mana beberapa molekul FasL mengikat dan mengaktifkan beberapa reseptor Fas yang kemudian memulai jalur apoptosis.

Setelah reseptor Fas diaktifkan oleh FasL, terjadi serangkaian peristiwa yang dimulai dengan pengumpulan protein adaptor di sekitar *death domain* dari reseptor Fas. Salah satu langkah penting dalam proses ini adalah aktivasi

caspase-8 yang merupakan enzim protease yang tidak aktif (dalam bentuk pro-*caspase*) sebelum diaktifkan. *Caspase-8* diaktifkan melalui pembelahan proteolitik yang mengubahnya menjadi bentuk aktifnya. Aktivasi *caspase-8* adalah langkah kritis dalam memulai kaskade *caspase*, di mana *caspase-8* bertindak sebagai *caspase* inisiator yang mengaktifkan *caspase-caspase* lain yang disebut *caspase* eksekutor.

Caspase eksekutor, seperti *caspase-3* dan *caspase-7* adalah enzim yang memiliki peran penting dalam tahap akhir apoptosis. Setelah diaktifkan, *caspase* eksekutor mulai memecah berbagai protein esensial di dalam sel, termasuk protein matriks inti dan protein sitoskeleton yang bertanggung jawab untuk menjaga bentuk dan struktur sel. Pemecahan protein-protein ini menyebabkan kerusakan besar pada inti sel yang mengarah pada fragmentasi DNA. Salah satu target utama dari *caspase* eksekutor adalah nuklease, yaitu enzim yang berfungsi untuk memecah DNA di dalam inti sel. Ketika nuklease diaktifkan, mereka merusak DNA menjadi potongan-potongan kecil, menyebabkan fragmentasi inti yang merupakan tanda utama dari apoptosis.

Kerusakan DNA ini memastikan bahwa sel tidak lagi mampu membelah atau mempertahankan fungsinya karena protein nukleoprotein yang penting juga dipecah, struktur inti sel menjadi rusak. Selain itu, *caspase* eksekutor juga memecah berbagai protein di sitoplasma, termasuk protein yang terlibat dalam struktur sitoplasma yang menyebabkan hilangnya integritas sel secara keseluruhan. Sebagai hasil dari semua proses ini, sel secara bertahap terurai dan hancur, menghasilkan badan apoptotis yang dapat dengan mudah dikenali dan dihilangkan oleh sel-sel fagositik, seperti makrofag tanpa memicu peradangan atau kerusakan pada jaringan sekitarnya.

Peran *caspase-8* tidak terbatas hanya pada pengaktifan *caspase* eksekutor dan memulai kaskade proteolitik yang menyebabkan kerusakan sel. *Caspase-8* juga memiliki peran dalam menghubungkan jalur apoptosis ekstrinsik yang dimediasi oleh reseptor kematian dengan jalur apoptosis intrinsik yang melibatkan mitokondria. Salah satu cara *caspase-8* menghubungkan kedua jalur ini adalah melalui protein dari keluarga Bcl-2 yang pro-apoptosis, seperti Bid. Ketika *caspase-8* diaktifkan, ia memecah Bid

menjadi bentuk aktifnya yang disebut *truncated Bid* (tBid). tBid ini kemudian bergerak menuju mitokondria, di mana ia berinteraksi dengan protein lain dari keluarga Bcl-2 seperti Bax dan Bak yang bersifat pro-apoptosis.

Setelah diaktifkan oleh tBid, Bax dan Bak membentuk pori-pori di membran luar mitokondria yang memungkinkan pelepasan *cytochrome C* serta protein-protein lain dari mitokondria ke sitosol. Pelepasan *cytochrome C* adalah langkah kritis dalam jalur apoptosis intrinsik karena *cytochrome C* bersama dengan protein Apaf-1 membentuk apoptosom, kemudian mengaktifkan *caspase-9* yang selanjutnya mengaktifkan *caspase* eksekutor. Dengan demikian, *caspase-8* tidak hanya mengaktifkan *caspase* eksekutor melalui jalur ekstrinsik, tetapi juga berkontribusi pada aktivasi jalur intrinsik dengan memicu pelepasan sinyal kematian dari mitokondria melalui protein-protein pro-apoptosis.

Dalam keseluruhan proses ini, terdapat interaksi yang erat antara jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Jalur ekstrinsik yang dimulai dari reseptor kematian di membran plasma seperti Fas dan TNF, dapat mengaktifkan jalur intrinsik melalui aktivasi *caspase-8* dan Bid, kemudian menyebabkan pelepasan *cytochrome C* dari mitokondria. Ini memastikan bahwa apoptosis berlangsung dengan kuat dan terkoordinasi, terutama dalam situasi di mana kerusakan pada sel begitu parah sehingga kedua jalur kematian sel perlu diaktifkan untuk memastikan penghancuran sel yang efektif (Lavrik, 2005).

Selain itu, jalur apoptosis yang dimediasi oleh reseptor kematian seperti Fas dan TNF juga menunjukkan betapa pentingnya regulasi apoptosis dalam menjaga kesehatan jaringan serta mencegah penyakit. Jika jalur ini tidak berfungsi dengan baik, sel-sel yang rusak atau abnormal mungkin tidak dihancurkan yang dapat menyebabkan penyakit serius seperti kanker, di mana sel-sel yang seharusnya mati justru bertahan dan berkembang biak tanpa kontrol. Sebaliknya, jika apoptosis terjadi secara berlebihan atau tidak terkendali, kondisi seperti penyakit neurodegeneratif atau penyakit auto-imun dapat terjadi, di mana sel-sel sehat dihancurkan oleh sistem kekebalan tubuh sendiri.

Dalam konteks terapi kanker, manipulasi jalur apoptosis ini sangat penting. Banyak pendekatan terapi modern berusaha untuk mengaktifkan

kembali jalur apoptosis yang terganggu di dalam sel kanker dengan menargetkan reseptor kematian atau protein-protein yang terlibat dalam jalur intrinsik sehingga sel kanker dapat diinduksi untuk menjalani apoptosis. Memahami bagaimana kedua jalur ini saling berhubungan dan bekerja bersama-sama memberi kita wawasan yang lebih dalam tentang bagaimana apoptosis dapat diatur dan dimanfaatkan untuk pengobatan berbagai penyakit.

Secara keseluruhan, jalur apoptosis ekstrinsik yang dimediasi oleh reseptor kematian seperti Fas dan TNF adalah mekanisme penting dalam mengatur kematian sel, terutama ketika sel mengalami kerusakan serius atau menjadi berbahaya bagi tubuh. Melalui aktivasi *caspase-8*, jalur ini memicu kaskade *caspase* yang akhirnya menyebabkan penghancuran sel secara sistematis. Pada saat yang sama, *caspase-8* juga menghubungkan jalur ekstrinsik dengan jalur intrinsik melalui protein Bid, memastikan bahwa apoptosis terjadi dengan kuat dan efektif. Jalur ini sangat penting untuk menjaga keseimbangan antara sel-sel sehat dan yang rusak, dan menjadi target penting dalam pengembangan terapi untuk penyakit seperti kanker.



BAB VII

MENGENAL SEL KANKER

Pengertian BCL-2 dalam Sel Kanker

Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) adalah sebuah protein yang sangat penting dalam regulasi apoptosis atau kematian sel terprogram. Protein ini termasuk dalam keluarga protein Bcl-2 yang terdiri dari beberapa protein dengan fungsi berlawanan, yaitu protein anti-apoptosis dan pro-apoptosis. Bcl-2 sendiri adalah salah satu protein anti-apoptosis yang paling dikenal dan memainkan peran sentral dalam mempertahankan kelangsungan hidup sel dengan cara menghambat apoptosis. Fungsi utama Bcl-2 adalah untuk mencegah sel-sel mati dengan cara menstabilkan membran mitokondria dan mencegah pelepasan sinyal kematian dari mitokondria. Dalam konteks sel kanker, fungsi Bcl-2 menjadi sangat relevan karena kemampuan proteinnya untuk melindungi sel kanker dari kematian yang seharusnya terjadi sehingga sel-sel kanker bisa berkembang dan bertahan lebih lama dari seharusnya (Petter dan Kramer, 2003).

Pada kondisi normal, apoptosis adalah mekanisme biologis yang vital untuk menjaga keseimbangan seluler di dalam tubuh. Sel-sel yang telah mengalami kerusakan DNA, sel-sel yang tidak diperlukan lagi, atau sel-sel yang berpotensi membahayakan tubuh akan menjalani apoptosis sebagai cara untuk memastikan bahwa mereka tidak berkembang biak secara tidak terkendali. Dengan kata lain, apoptosis berfungsi sebagai proses pembersihan yang memastikan bahwa hanya sel-sel yang sehat dan berfungsi dengan baik yang bertahan. Bcl-2 menghambat apoptosis dengan menstabilkan mitokondria, organel sel yang berfungsi sebagai pusat produksi energi. Mitokondria juga merupakan pusat pengaturan apoptosis melalui pelepasan protein *cytochrome C* yang menjadi pemicu jalur apoptosis intrinsik. Ketika *cytochrome C* dilepaskan ke dalam sitosol, ia memicu aktivasi *caspase*, serangkaian enzim proteolitik yang memulai proses penghancuran sel.

Dalam sel-sel kanker, protein Bcl-2 diekspresikan secara berlebihan yang memungkinkan sel kanker untuk menghindari mekanisme apoptosis yang biasanya bertanggung jawab untuk menghancurkan sel yang rusak atau abnormal. Dengan kata lain, Bcl-2 yang berlebihan mencegah kematian sel yang normal dan memungkinkan sel kanker bertahan hidup lebih lama. Sel kanker yang seharusnya dihancurkan oleh mekanisme pertahanan tubuh melalui apoptosis mampu berkembang biak dengan lebih cepat dan bertahan dalam lingkungan yang tidak mendukung. Ini adalah salah satu karakteristik utama yang membuat sel kanker mampu tumbuh secara tidak terkendali dan dengan adanya ekspresi Bcl-2 yang tinggi, sel kanker memiliki keuntungan dalam hal kelangsungan hidup.

Bcl-2 pertama kali ditemukan dalam konteks limfoma sel B, sebuah jenis kanker darah yang terkait dengan peningkatan ekspresi protein ini. Dalam kasus limfoma sel B, ditemukan bahwa gen BCL-2 sering mengalami mutasi atau translokasi kromosom yang mengakibatkan produksi protein Bcl-2 yang berlebihan. Translokasi ini sering kali ditemukan pada pasien dengan limfoma folikular, di mana gen BCL-2 berpindah ke lokasi gen promotor yang sangat aktif, menyebabkan protein ini diproduksi secara berlebihan. Peningkatan ekspresi Bcl-2 memungkinkan sel-sel limfoma untuk menghindari apoptosis yang membuat sel-sel kanker bertahan lebih

lama dari sel normal. Akibatnya, sel kanker dapat berkembang biak dan memperluas populasi tumor karena mereka tidak lagi mengalami kematian sel yang diatur.

Selain pada limfoma, ekspresi berlebihan Bcl-2 juga ditemukan pada berbagai jenis kanker lainnya, termasuk kanker paru-paru, kanker payudara, kanker ovarium, kanker prostat, dan beberapa kanker hematologis lainnya. Dalam semua jenis kanker ini, fungsi Bcl-2 tetap sama, yaitu untuk menghambat jalur apoptosis dan memungkinkan sel kanker untuk bertahan hidup dalam kondisi yang biasanya akan memicu kematian sel. Selain itu, kelebihan Bcl-2 pada sel kanker juga memberikan resistensi terhadap pengobatan, termasuk kemoterapi dan radioterapi yang pada dasarnya bekerja dengan cara merusak DNA sel kanker serta memicu apoptosis. Dengan ekspresi Bcl-2 yang tinggi, sel kanker menjadi lebih kebal terhadap mekanisme kematian yang dipicu oleh terapi ini, yang mengakibatkan kesulitan dalam pengobatan dan peningkatan resistensi terhadap terapi kanker.

Selain menjadi faktor kelangsungan hidup bagi sel kanker, ekspresi Bcl-2 yang berlebihan juga terkait dengan prognosis yang lebih buruk bagi pasien kanker. Semakin tinggi ekspresi Bcl-2 dalam tumor, semakin besar kemungkinan sel kanker bertahan hidup, memperbanyak diri, dan menyebar ke bagian tubuh lainnya (metastasis). Oleh karena itu, Bcl-2 sering digunakan sebagai penanda prognostik dalam beberapa jenis kanker, di mana keberadaan dan tingkat ekspresinya dapat membantu dokter menentukan seberapa agresif kanker tersebut serta bagaimana kemungkinan respons pasien terhadap pengobatan tertentu karena peran pentingnya dalam menghambat apoptosis, Bcl-2 telah menjadi target terapi yang sangat penting dalam pengobatan kanker.

Salah satu pendekatan yang dikembangkan adalah menggunakan obat yang disebut BH3 mimetics. BH3 mimetics adalah kelas obat yang meniru aktivitas protein-protein pro-apoptosis dari keluarga Bcl-2, seperti Bax dan Bak yang seharusnya menginduksi apoptosis pada sel yang rusak atau kanker. Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat fungsi anti-apoptosis Bcl-2 yang memungkinkan mekanisme apoptosis berjalan dengan normal. Dengan cara ini, sel kanker yang terlindungi oleh Bcl-2 dapat dipaksa

untuk menjalani kematian sel terprogram yang membuat terapi menjadi lebih efektif. Salah satu contoh dari BH3 mimetics yang telah digunakan dalam terapi kanker adalah *Venetoclax* yang telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengobatan kanker darah seperti leukemia limfositik kronis (Igney dan Krammer, 2002).

Selain pengembangan obat-obatan seperti BH3 *mimetics*, penelitian terus dilakukan untuk menemukan cara lain yang dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 atau menetralkan efeknya pada sel kanker. Pendekatan-pendekatan baru ini bertujuan untuk mengembalikan keseimbangan antara sinyal pro-apoptosis dan anti-apoptosis dalam sel kanker sehingga memungkinkan apoptosis terjadi seperti yang seharusnya. Dengan menargetkan Bcl-2 dan memulihkan kemampuan sel kanker untuk menjalani apoptosis, para peneliti berharap dapat meningkatkan efektivitas terapi kanker dan mengurangi resistensi sel kanker terhadap pengobatan.

Secara keseluruhan, Bcl-2 adalah protein yang sangat penting dalam pengaturan kelangsungan hidup sel melalui mekanisme anti-apoptosis. Dalam konteks sel kanker, ekspresi berlebihan dari Bcl-2 memungkinkan sel kanker untuk menghindari apoptosis dan bertahan hidup lebih lama yang berkontribusi pada pertumbuhan tumor dan resistensi terhadap terapi. Oleh karena itu, Bcl-2 telah menjadi target penting dalam pengembangan terapi kanker yang bertujuan untuk memulihkan mekanisme apoptosis pada sel kanker, dengan harapan meningkatkan respons terhadap pengobatan dan hasil klinis pasien.

Pengertian Bid dalam Sel Kanker

Bid (*BH3-interacting domain death agonist*) adalah protein yang memiliki peran penting dalam apoptosis, yaitu kematian sel terprogram yang merupakan mekanisme vital bagi tubuh untuk menjaga keseimbangan sel dan mempertahankan kesehatan jaringan. Apoptosis berfungsi untuk menghilangkan sel-sel yang rusak, terinfeksi, atau tidak lagi dibutuhkan dengan cara yang teratur dan terkendali, tanpa menyebabkan peradangan atau kerusakan pada jaringan sekitarnya. Dalam sel normal, apoptosis adalah bagian dari

mekanisme perlindungan tubuh yang menjaga agar sel-sel yang tidak sehat, tidak berkembang biak, dan menyebabkan masalah, seperti kanker. Bid merupakan salah satu protein pro-apoptosis yang berarti peran utamanya adalah mendorong sel-sel menuju apoptosis ketika mereka mengalami kerusakan yang tidak bisa diperbaiki atau berada dalam kondisi stres yang berlebihan (Gross, 1999).

Bid tergolong dalam keluarga protein Bcl-2 yang terdiri dari beberapa protein dengan fungsi yang berbeda, yaitu pro-apoptosis dan anti-apoptosis. Protein Bcl-2 sendiri terkenal sebagai penghambat apoptosis, tetapi Bid justru berperan dalam memicu jalur apoptosis. Bid bekerja sebagai penghubung antara dua jalur apoptosis utama, yaitu jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Jalur ekstrinsik dipicu oleh sinyal eksternal dari luar sel, sementara jalur intrinsik melibatkan mitokondria sebagai pusat pengatur. Bid memiliki kemampuan untuk mengintegrasikan sinyal dari kedua jalur ini, memastikan bahwa apoptosis berjalan dengan efektif dan menghancurkan sel-sel yang tidak diinginkan.

Untuk memahami peran Bid dalam apoptosis, penting untuk mengetahui bagaimana jalur apoptosis ekstrinsik bekerja. Jalur ini dimulai dengan aktivasi reseptor kematian yang terletak di permukaan sel. Beberapa reseptor kematian yang paling dikenal adalah Fas (CD95) dan reseptor TNF (*tumor necrosis factor*). Kedua reseptor ini diaktifkan ketika mereka berinteraksi dengan ligan spesifik, seperti *Fas Ligand* (FasL) atau TNF- α yang dikirimkan oleh sel-sel lain sebagai sinyal bahwa sel target harus menjalani kematian terprogram. Setelah ligan berikatan dengan reseptor kematian, sinyal dikirimkan ke dalam sel, dan salah satu langkah pertama yang terjadi adalah aktivasi enzim protease yang disebut *caspase-8*.

Caspase-8 adalah *caspase* inisiator yang bertindak sebagai penggerak awal proses apoptosis. *Caspase-8* bertanggung jawab untuk memecah berbagai protein di dalam sel, termasuk Bid. Ketika *caspase-8* diaktifkan, ia memecah Bid menjadi bentuk aktif yang disebut *truncated Bid* (tBid). tBid kemudian memainkan peran penting dalam menghubungkan jalur apoptosis ekstrinsik dengan jalur apoptosis intrinsik, yaitu jalur yang melibatkan mitokondria.

Setelah Bid diaktifkan menjadi tBid, ia berpindah dari sitosol (cairan di dalam sel) menuju mitokondria, organel yang dikenal sebagai pusat produksi energi sel, tetapi juga memainkan peran sentral dalam regulasi apoptosis. Di dalam mitokondria, tBid berinteraksi dengan protein pro-apoptosis lainnya, terutama Bax dan Bak yang juga merupakan anggota dari keluarga protein Bcl-2. Interaksi ini menyebabkan perubahan pada membran luar mitokondria sehingga membran mitokondria menjadi lebih permeabel. Ketika permeabilitas meningkat, berbagai protein penting yang ada di dalam mitokondria dilepaskan ke dalam sitosol, termasuk *cytochrome C*.

Pelepasan *cytochrome C* adalah peristiwa kunci dalam memicu jalur apoptosis intrinsik. Di dalam sitosol, *cytochrome C* berinteraksi dengan protein lain, seperti Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor-1*) untuk membentuk kompleks besar yang disebut apoptosom. Pembentukan apoptosom ini kemudian mengaktifkan *caspase-9* yang merupakan *caspase* inisiator lainnya yang memulai kaskade proteolitik di dalam sel. *Caspase-9* mengaktifkan *caspase* eksekutor, seperti *caspase-3* yang bertanggung jawab untuk memecah protein-protein utama di dalam sel, termasuk protein struktur dan komponen inti sel sehingga sel tersebut dapat dihancurkan dengan cara yang teratur.

Dengan perannya sebagai penghubung molekuler, Bid memastikan bahwa sinyal kematian yang dimulai oleh reseptor kematian di permukaan sel dapat diintegrasikan dengan jalur intrinsik di dalam mitokondria. Bid memperkuat sinyal apoptosis, memastikan bahwa sinyal yang berasal dari reseptor kematian diperkuat oleh proses yang terjadi di mitokondria. Ini menjadikan Bid sebagai komponen penting dalam konsolidasi dua jalur apoptosis utama—jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik—yang keduanya penting untuk memastikan bahwa sel-sel yang rusak atau abnormal benar-benar menjalani kematian sel yang terprogram.

Namun dalam sel kanker, fungsi Bid sering kali terganggu atau tidak berfungsi sebagaimana mestinya. Kanker adalah kondisi di mana sel-sel mengalami pertumbuhan yang tidak terkendali dan salah satu ciri utama dari sel kanker adalah kemampuannya untuk menghindari apoptosis. Apoptosis biasanya bertindak sebagai mekanisme pengendalian, mencegah

sel-sel yang rusak atau abnormal, termasuk sel-sel yang berpotensi menjadi kanker untuk berkembang biak dan menyebar. Namun pada sel kanker, protein-protein pro-apoptosis seperti Bid sering kali tidak diekspresikan dengan baik atau aktivitasnya terhambat yang memungkinkan sel-sel kanker untuk menghindari kematian meskipun mereka telah mengalami kerusakan genetik yang signifikan.

Sebagai contoh dalam banyak jenis kanker, ekspresi Bid berkurang atau aktivitas Bid dihambat sehingga jalur apoptosis intrinsik tidak dapat diaktifkan secara efisien. Ketidakmampuan untuk mengaktifkan jalur apoptosis ini memberikan keuntungan bagi sel kanker karena mereka dapat terus berkembang biak tanpa terpengaruh oleh sinyal kematian yang seharusnya menghancurkan mereka. Ini adalah salah satu alasan mengapa sel kanker mampu bertahan hidup lebih lama dan menjadi lebih agresif, meskipun mereka mengalami kerusakan atau stres yang biasanya akan memicu kematian sel.

Oleh karena itu, Bid telah menjadi target penting dalam penelitian kanker dan pengembangan terapi kanker. Banyak terapi kanker, seperti kemoterapi dan radioterapi bekerja dengan cara merusak DNA sel kanker serta menginduksi stres seluler yang seharusnya memicu apoptosis. Namun, jika jalur apoptosis yang melibatkan Bid tidak berfungsi dengan baik, sel-sel kanker dapat menjadi resistan terhadap pengobatan ini. Resistensi terhadap apoptosis ini menjadi salah satu tantangan utama dalam pengobatan kanker karena sel-sel kanker yang resistan terhadap kemoterapi atau radioterapi dapat terus berkembang meskipun telah menjalani pengobatan.

Salah satu strategi yang sedang dikembangkan dalam terapi kanker adalah mengembalikan fungsi Bid atau meningkatkan aktivitasnya sehingga sel-sel kanker menjadi lebih rentan terhadap apoptosis. Pendekatan ini melibatkan penggunaan agen-agen yang mengaktifkan protein pro-apoptosis, termasuk Bid untuk mendorong sel-sel kanker menjalani kematian terprogram. Misalnya dalam beberapa jenis kanker, terapi yang dirancang untuk meningkatkan aktivasi Bax dan Bak yang bekerja bersama dengan Bid telah menunjukkan potensi untuk memulihkan mekanisme apoptosis

serta menghancurkan sel-sel kanker yang sebelumnya resistan terhadap terapi (Letai, 2008).

Selain itu penggunaan BH3 *mimetics*, yaitu obat yang meniru aktivitas protein BH3 seperti Bid juga telah dikembangkan untuk menetralkan protein anti-apoptosis dalam sel kanker dan menginduksi apoptosis. BH3 *mimetics* bekerja dengan cara meniru fungsi protein BH3 seperti Bid dan menghambat aktivitas protein anti-apoptosis, seperti Bcl-2 dan Bcl-xL yang biasanya menghambat proses apoptosis di dalam sel kanker. Dengan menggunakan BH3 *mimetics*, diharapkan bahwa mekanisme apoptosis dapat dipulihkan sehingga sel-sel kanker yang resistan terhadap terapi dapat dihancurkan.

Dalam kesimpulannya, Bid adalah komponen kunci dalam regulasi apoptosis, terutama karena kemampuannya untuk menghubungkan jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik. Dalam sel normal, Bid memastikan bahwa sinyal kematian dari reseptor kematian dapat diperkuat oleh jalur mitokondria sehingga apoptosis berjalan dengan kuat dan efektif. Namun dalam sel kanker, fungsi Bid sering kali terganggu atau tidak berjalan dengan semestinya yang memungkinkan sel kanker menghindari kematian yang seharusnya terjadi. Ketika fungsi Bid terganggu, sel-sel kanker dapat bertahan hidup dan terus berkembang, bahkan dalam kondisi yang biasanya mematikan. Oleh karena itu, Bid menjadi target penting dalam pengembangan terapi kanker dengan tujuan untuk meningkat.

Aktivasi BCL-2 dan Bid dalam Sel Kanker

Dalam proses apoptosis atau kematian sel terprogram, terdapat dua protein penting yang memainkan peran krusial dalam menentukan apakah sel akan bertahan hidup atau menjalani kematian. Kedua protein tersebut adalah Bcl-2 dan Bid yang termasuk dalam keluarga protein Bcl-2. Apoptosis adalah mekanisme biologis yang esensial untuk menjaga keseimbangan seluler dalam tubuh. Proses ini memastikan bahwa sel-sel yang rusak, terinfeksi, atau tidak lagi diperlukan akan dihilangkan secara teratur dan aman tanpa menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitarnya (Youle, 2008).

Dalam konteks sel kanker, regulasi apoptosis menjadi sangat penting karena menentukan apakah sel kanker yang abnormal dapat bertahan atau dihancurkan. Aktivasi dan interaksi Bcl-2 dan Bid secara langsung memengaruhi jalur apoptosis, membuat keduanya memiliki peran yang sangat penting dalam perkembangan dan ketahanan kanker.

Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) adalah salah satu protein paling penting dalam keluarga protein Bcl-2 yang berfungsi sebagai inhibitor apoptosis. Protein ini bertindak sebagai penghambat utama jalur apoptosis dengan cara menstabilkan membran luar mitokondria yang mencegah pelepasan sinyal pro-apoptosis, seperti *cytochrome C* dari mitokondria. Biasanya apoptosis berfungsi sebagai mekanisme pertahanan tubuh untuk mengeliminasi sel-sel yang mengalami kerusakan DNA, mutasi, atau berada dalam kondisi stres yang berbahaya. Namun, ketika Bcl-2 diaktifkan secara berlebihan, proses apoptosis dihambat yang memungkinkan sel-sel yang seharusnya dihancurkan tetap hidup dan berkembang.

Pada sel normal, Bcl-2 berperan dalam melindungi sel-sel yang sehat dari kematian yang tidak perlu dan mempertahankan keseimbangan antara kelangsungan hidup dan kematian sel. Namun dalam sel kanker, Bcl-2 sering kali diekspresikan secara berlebihan, memberikan sel kanker kemampuan untuk menghindari apoptosis. Dengan Bcl-2 yang berlebihan, sel kanker mendapatkan keuntungan untuk bertahan hidup dalam kondisi yang biasanya memicu kematian sel. Peningkatan ekspresi Bcl-2 sering ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk limfoma, kanker payudara, kanker paru-paru, dan kanker prostat.

Dalam sel kanker, Bcl-2 secara efektif menekan jalur apoptosis yang menyebabkan pertumbuhan tumor yang tidak terkendali. Protein ini mencegah permeabilitas membran mitokondria sehingga mencegah pelepasan *cytochrome C* yang merupakan langkah penting dalam memulai proses apoptosis melalui jalur intrinsik. Dengan demikian, sel-sel kanker yang seharusnya menjalani apoptosis tetap bertahan dan terus berkembang biak yang memperparah pertumbuhan tumor. Selain itu, ekspresi Bcl-2 yang tinggi sering kali menyebabkan resistensi terhadap terapi kanker, termasuk kemoterapi dan radioterapi. Oleh karena itu, banyak terapi kanker bertujuan

untuk merusak DNA sel kanker dan memicu apoptosis, ekspresi Bcl-2 yang tinggi membuat sel kanker lebih sulit dihancurkan dan lebih tahan terhadap pengobatan.

Sementara itu, peran Bid (*BH3-interacting domain death agonist*) sangat berbeda dari Bcl-2. Bid adalah protein pro-apoptosis yang memainkan peran penting dalam menghubungkan jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik. Apoptosis ekstrinsik dimulai dengan aktivasi reseptor kematian pada permukaan sel, seperti Fas (CD95) atau reseptor TNF (*tumor necrosis factor*) yang memulai proses kematian sel ketika diaktifkan oleh ligan tertentu, seperti FasL atau TNF- α . Setelah aktivasi reseptor kematian, sinyal dikirimkan ke dalam sel dan mengaktifkan *caspase-8*, enzim protease yang bertanggung jawab untuk memulai kaskade apoptosis. Salah satu langkah kunci dalam proses ini adalah pemecahan Bid oleh *caspase-8* menjadi bentuk aktifnya yang disebut *truncated Bid* (tBid) (Letai, 2008).

Setelah diaktifkan, tBid berpindah dari sitosol ke mitokondria, di mana ia berinteraksi dengan protein pro-apoptosis lainnya, seperti Bax dan Bak. Interaksi ini menyebabkan perubahan pada permeabilitas membran mitokondria yang memungkinkan pelepasan *cytochrome C* dan protein-protein lain dari mitokondria ke dalam sitosol. Pelepasan *cytochrome C* adalah langkah penting dalam memulai jalur apoptosis intrinsik yang melibatkan pembentukan apoptosom dan aktivasi *caspase-9* yang mengaktifkan *caspase* eksekutor, seperti *caspase-3*. *Caspase* eksekutor inilah yang memecah protein-protein esensial dalam sel, menyebabkan penghancuran inti sel dan fragmentasi DNA yang akhirnya mengarah pada kematian sel.

Bid memainkan peran penting sebagai penghubung antara dua jalur apoptosis utama—jalur ekstrinsik yang dimediasi oleh reseptor kematian dan jalur intrinsik yang dimediasi oleh mitokondria. Dengan mengaktifkan jalur mitokondria, Bid memastikan bahwa sinyal apoptosis yang dimulai di permukaan sel diperkuat dan diintegrasikan dengan jalur intrinsik sehingga proses kematian sel dapat berlangsung dengan kuat dan efisien. Tanpa Bid, sinyal dari reseptor kematian mungkin tidak cukup kuat untuk memicu apoptosis secara mandiri, terutama dalam situasi di mana sel telah mengembangkan mekanisme untuk menahan apoptosis.

Dalam sel kanker, fungsi Bid sering terganggu atau tidak aktif yang memungkinkan sel kanker menghindari apoptosis meskipun ada sinyal kematian dari luar sel. Ketika aktivitas Bid ditekan atau tidak memadai, jalur apoptosis intrinsik melalui mitokondria tidak dapat berfungsi dengan baik sehingga sel-sel kanker dapat bertahan hidup meskipun berada dalam kondisi yang biasanya memicu kematian sel. Aktivasi berlebihan Bcl-2 dalam sel kanker sering kali diiringi dengan penurunan ekspresi atau fungsi protein pro-apoptosis seperti Bid yang memungkinkan resistensi kanker terhadap terapi.

Salah satu pendekatan dalam terapi kanker adalah menargetkan Bcl-2 untuk menghambat aktivitas anti-apoptosis dari protein ini sehingga sel-sel kanker dapat kembali menjalani apoptosis. BH3 *mimetics* adalah salah satu contoh terapi yang bertujuan untuk meniru aktivitas protein pro-apoptosis dari keluarga Bcl-2, seperti Bid, Bax, dan Bak yang dapat menghambat fungsi Bcl-2 serta memungkinkan apoptosis berjalan dengan normal. Dengan menggunakan BH3 *mimetics*, diharapkan keseimbangan antara protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis dapat dipulihkan sehingga sel-sel kanker dapat dipicu untuk mengalami kematian sel terprogram.

Selain itu, terapi yang berfokus pada aktivasi Bid atau memulihkan fungsinya juga sedang dikembangkan. Aktivasi Bid dapat meningkatkan efektivitas terapi kanker, seperti kemoterapi dan radioterapi dengan memastikan bahwa jalur apoptosis intrinsik diaktifkan setelah sel kanker dirusak oleh pengobatan. Dengan mengaktifkan Bid, sel-sel kanker yang sebelumnya resistan terhadap apoptosis dapat dipicu untuk menjalani kematian sel terprogram yang meningkatkan peluang keberhasilan terapi.

Dalam konteks ini, Bcl-2 dan Bid adalah dua protein yang memiliki peran berlawanan namun saling melengkapi dalam regulasi apoptosis. Bcl-2 berperan sebagai penghambat apoptosis, sedangkan Bid berfungsi sebagai pemicu apoptosis. Dalam sel kanker, ketidakseimbangan antara aktivitas Bcl-2 dan Bid sering kali mengarah pada resistensi terhadap kematian sel yang memungkinkan sel-sel kanker bertahan hidup dan berkembang biak. Oleh karena itu, memanipulasi aktivitas Bcl-2 dan Bid dalam sel kanker menjadi salah satu pendekatan penting dalam pengembangan terapi kanker

yang lebih efektif dengan tujuan meningkatkan kemampuan sel kanker untuk menjalani apoptosis dan mengurangi resistensi terhadap pengobatan.



BAB VIII

APOPTOSIS DAN MEKANISME MOLEKULER SEL KANKER

Mekanisme Apoptosis

Apoptosis atau kematian sel terprogram adalah proses biologis yang sangat kompleks dan terkoordinasi dengan baik yang melibatkan berbagai mekanisme molekuler dan memerlukan energi untuk menjalankannya. Proses ini tidak hanya penting untuk menjaga keseimbangan seluler, tetapi juga memainkan peran krusial dalam mempertahankan homeostasis jaringan serta mencegah perkembangan penyakit, seperti kanker dan penyakit degeneratif. Dalam proses apoptosis, terdapat dua jalur utama yang mengatur mekanisme kematian sel ini, yaitu jalur apoptosis ekstrinsik dan jalur apoptosis intrinsik. Meskipun kedua jalur ini memiliki rute yang berbeda dalam hal bagaimana sinyal kematian diinduksi dan bagaimana proses apoptosis dijalankan, riset menunjukkan bahwa kedua jalur apoptosis ini saling berhubungan serta terkait satu sama lain (Elmore, 2007).

Kedua jalur apoptosis, ekstrinsik dan intrinsik tidak hanya bekerja secara independen, tetapi juga dapat memengaruhi satu sama lain melalui berbagai interaksi molekuler. Molekul-molekul dalam satu jalur dapat berfungsi untuk memodulasi atau memengaruhi aktivitas molekul dalam jalur yang lain. Walaupun pada dasarnya jalur ekstrinsik dan intrinsik dapat berujung pada hasil yang sama, yaitu aktivasi *caspase* dan akhirnya kematian sel, masing-masing jalur ini diinduksi oleh kondisi yang berbeda. Jalur ekstrinsik dipicu oleh sinyal eksternal yang datang dari luar sel, seperti interaksi antara reseptor kematian di permukaan sel dan ligan spesifik seperti FasL atau TNF- α . Sementara itu, jalur intrinsik diinduksi oleh rangsangan dari dalam sel itu sendiri yang biasanya merupakan respons terhadap kerusakan DNA, stres oksidatif, gangguan mitokondria, atau sinyal stres lainnya yang dapat menyebabkan disfungsi seluler.

Jalur ekstrinsik dimulai ketika reseptor kematian yang terletak di permukaan sel berinteraksi dengan ligan mereka. Aktivasi reseptor kematian ini, seperti Fas (CD95) atau TNF receptor memicu kaskade sinyal yang mengarah pada aktivasi *caspase-8*. *Caspase-8* adalah salah satu enzim utama dalam proses apoptosis yang berfungsi sebagai *caspase* inisiator. Ketika *caspase-8* diaktifkan, ia memulai serangkaian peristiwa proteolitik yang mengarah pada pemecahan protein-protein kunci di dalam sel, termasuk protein Bid yang merupakan salah satu penghubung antara jalur ekstrinsik dan intrinsik. Dalam hal ini, jalur ekstrinsik dapat memodulasi jalur intrinsik dengan cara mengaktifkan Bid, kemudian berinteraksi dengan protein-protein lain di dalam mitokondria, seperti Bax dan Bak untuk menginduksi permeabilitas membran mitokondria serta memicu pelepasan *cytochrome C* yang merupakan langkah kunci dalam jalur apoptosis intrinsik.

Sementara itu, jalur apoptosis intrinsik berpusat pada mitokondria sebagai organel utama yang mengatur sinyal-sinyal pro-apoptosis. Jalur ini diaktifkan oleh berbagai bentuk stres intraseluler, seperti kerusakan DNA, hipoksia (kekurangan oksigen), atau gangguan lainnya yang merusak keseimbangan seluler. Ketika sel mengalami kondisi stres yang tidak dapat diatasi, sinyal dari dalam sel memicu peningkatan aktivitas protein

pro-apoptosis seperti Bax dan Bak yang pada gilirannya menyebabkan permeabilitas membran mitokondria meningkat serta memungkinkan pelepasan protein seperti *cytochrome C*. Setelah dilepaskan ke dalam sitosol, *cytochrome C* berinteraksi dengan Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor-1*) dan membentuk kompleks besar yang disebut apoptosom, kemudian mengaktifkan *caspase-9*. *Caspase-9* selanjutnya mengaktifkan *caspase* eksekutor, seperti *caspase-3* yang bertanggung jawab untuk memecah protein-protein esensial di dalam sel, menyebabkan penghancuran inti sel, fragmentasi DNA, dan akhirnya kematian sel terprogram (Danial, 2004).

Paling menarik dari kedua jalur ini adalah bahwa meskipun mereka memiliki titik awal dan pemicu yang berbeda, jalur ekstrinsik dan intrinsik dapat bersatu dalam tahap akhir untuk mengaktifkan *caspase* eksekutor yang sama yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan sel yang tak terhindarkan. *Caspase-3* yang merupakan salah satu *caspase* eksekutor utama, bertindak sebagai enzim yang memotong berbagai protein penting di dalam sel, termasuk protein sitoskeletal, protein nukleus, dan DNA yang menyebabkan sel mengalami kematian yang terkendali. Dengan demikian, kedua jalur apoptosis ini berkolaborasi untuk memastikan bahwa sel-sel yang mengalami kerusakan serius atau yang tidak diperlukan lagi dapat dihilangkan secara efektif sehingga tidak menimbulkan kerusakan pada jaringan sekitarnya atau menyebabkan perkembangan penyakit.

Aktivasi *caspase*, baik melalui jalur ekstrinsik maupun intrinsik bergantung pada keseimbangan antara protein-protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis. Di dalam sel, terdapat berbagai faktor pengatur apoptosis yang menjaga keseimbangan ini. Protein pro-apoptosis, seperti Bax, Bak, dan Bid mendorong sel untuk menjalani apoptosis ketika diperlukan, sementara protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 serta Bcl-xL bekerja untuk menghambat proses apoptosis dan mencegah kematian sel. Keseimbangan antara kedua kelompok protein ini sangat penting untuk menentukan nasib sel. Jika protein anti-apoptosis lebih dominan, sel akan bertahan hidup meskipun seharusnya mati yang sering terjadi pada sel kanker. Sebaliknya, jika protein pro-apoptosis lebih aktif, sel akan menjalani kematian terprogram dengan cepat.

Dalam kondisi fisiologis normal, apoptosis berperan dalam perkembangan embrio, respons imun, dan pembaharuan jaringan dengan cara menghilangkan sel-sel yang sudah tua, rusak, atau berbahaya bagi tubuh. Namun dalam kondisi patologis, seperti pada penyakit kanker atau gangguan degeneratif, keseimbangan antara pro-apoptosis dan anti-apoptosis sering kali terganggu yang dapat mengakibatkan proliferasi sel yang tidak terkendali atau kematian sel yang berlebihan. Dalam kanker, misalnya ekspresi berlebihan protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 memungkinkan sel kanker untuk menghindari kematian yang seharusnya terjadi melalui apoptosis yang memungkinkan mereka bertahan hidup lebih lama dan berkembang biak secara tidak terkendali. Sebaliknya, pada penyakit degeneratif, peningkatan aktivitas protein pro-apoptosis dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang parah karena terlalu banyak sel yang menjalani apoptosis (Youle dan Strasser, 2008).

Secara keseluruhan, dua jalur apoptosis yang berbeda—jalur ekstrinsik dan intrinsik—memiliki hubungan yang erat serta dapat saling memengaruhi untuk memastikan bahwa apoptosis terjadi secara terkendali. Jalur ekstrinsik yang dimediasi oleh reseptor kematian di permukaan sel dan jalur intrinsik yang dimediasi oleh mitokondria, pada akhirnya bertemu dalam proses aktivasi *caspase* yang sama. Kedua jalur ini memungkinkan sel untuk merespons berbagai jenis sinyal stres atau kerusakan dengan tujuan akhir untuk menghilangkan sel-sel yang berpotensi berbahaya dengan cara yang aman dan efektif.

Caspase adalah enzim yang sangat penting dalam proses apoptosis, yaitu kematian sel terprogram. Pada sebagian besar sel, *caspase* diekspresikan dalam bentuk proenzim yang tidak aktif atau dikenal sebagai *pro-caspase*. Bentuk ini adalah bentuk tidak aktif dari enzim yang menunggu untuk diaktifkan oleh sinyal apoptosis. Aktivasi *caspase* merupakan peristiwa kunci dalam proses apoptosis dan ketika diaktifkan, *caspase* tidak hanya melakukan fungsinya sendiri, tetapi juga memiliki kemampuan untuk mengaktifkan *pro-caspase* lainnya yang menyebabkan serangkaian peristiwa proteolitik yang dikenal sebagai kaskade protease.

Pro-*caspase* adalah bentuk “siaga” dari enzim *caspase* yang ada dalam sel secara konstan, tetapi hanya diaktifkan ketika sel menerima sinyal untuk mati. Pro-*caspase* ini dapat diaktifkan oleh berbagai sinyal kematian, baik yang berasal dari luar sel melalui reseptor kematian di permukaan sel, seperti yang terjadi pada jalur apoptosis ekstrinsik atau dari dalam sel melalui jalur yang melibatkan mitokondria, seperti pada jalur apoptosis intrinsik. Ketika sinyal ini diterima, pro-*caspase* menjalani pembelahan proteolitik untuk membentuk *caspase* aktif, kemudian menjalankan fungsinya dalam apoptosis. Aktivasi ini sering kali dimulai oleh *caspase* inisiator, seperti *caspase-8* atau *caspase-9* yang mengaktifkan *caspase* eksekutor, seperti *caspase-3*, *caspase-6*, dan *caspase-7*.

Ketika *caspase* inisiator seperti *caspase-8* atau *caspase-9* diaktifkan, mereka mulai mengaktifkan pro-*caspase* lainnya sehingga memulai apa yang dikenal sebagai kaskade protease. Kaskade ini merupakan salah satu mekanisme yang paling penting dalam pensinyalan apoptosis, di mana satu *caspase* yang diaktifkan dapat memicu aktivasi *caspase* lain, kemudian mengaktifkan *caspase* lainnya secara berurutan. Proses ini memperkuat sinyal apoptosis secara signifikan dan memungkinkan kematian sel yang cepat dan efisien. Sebagai contoh, ketika *caspase-8* diaktifkan dalam jalur ekstrinsik, ia dapat memecah dan mengaktifkan pro-*caspase-3* yang merupakan *caspase* eksekutor yang bertanggung jawab untuk memecah berbagai protein dalam sel yang diperlukan untuk menjaga integritas struktural dan fungsi sel. Akibatnya, aktivasi *caspase-3* mengarah pada penghancuran DNA, fragmentasi inti, dan penghancuran protein sitoskeleton yang semuanya berkontribusi pada kematian sel secara terprogram (Chipunk dan Green, 2008).

Kaskade protease adalah mekanisme amplifikasi yang sangat efektif. Begitu *caspase* inisiator diaktifkan, sinyal kematian dapat disebarkan dengan sangat cepat melalui sel karena setiap *caspase* yang diaktifkan dapat mengaktifkan beberapa pro-*caspase* lainnya. Ini berarti bahwa sedikit sinyal kematian pada awalnya dapat dengan cepat diperkuat menjadi respons yang jauh lebih besar yang memastikan bahwa apoptosis berlangsung secara efisien dan sel yang ditargetkan benar-benar mati dalam waktu singkat.

Mekanisme ini sangat penting karena apoptosis harus terjadi dengan cara yang terkontrol, efisien, dan cepat sehingga tidak menimbulkan peradangan atau kerusakan pada sel-sel sehat di sekitarnya.

Selain mengaktifkan kaskade *caspase*, aktivasi *caspase-3* dan *caspase* eksekutor lainnya mengarah pada degradasi substrat utama dalam sel, seperti protein lamina nuklir yang mempertahankan struktur inti sel, dan protein aktin dan tubulin, yang membentuk sitoskeleton sel. Penghancuran protein-protein ini menyebabkan keruntuhan struktur inti sel yang mengakibatkan fragmentasi DNA dan penghancuran inti sel. *Caspase* juga dapat memecah protein-protein yang bertanggung jawab untuk menjaga integritas seluler lainnya yang pada akhirnya menyebabkan disintegrasi total sel dan pembentukan badan apoptotik yang merupakan pecahan sel yang terdegradasi yang kemudian akan difagositosis oleh sel-sel fagositik seperti makrofag. Dengan cara ini, sel-sel yang menjalani apoptosis dihancurkan tanpa menyebabkan peradangan atau kerusakan pada jaringan di sekitarnya.

Proses ini sangat penting untuk menjaga homeostasis dalam tubuh, terutama dalam merespons kerusakan DNA, infeksi virus, atau stres seluler lainnya yang dapat menyebabkan disfungsi sel. Dalam konteks penyakit, seperti kanker sering kali ditemukan bahwa jalur apoptosis ini terganggu. Misalnya pada beberapa jenis kanker, ekspresi protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 meningkat yang menghambat aktivasi *caspase* dan memungkinkan sel kanker untuk bertahan hidup lebih lama daripada yang seharusnya. Selain itu pada kanker, mutasi yang memengaruhi *caspase* inisiator atau *caspase* eksekutor dapat menyebabkan penghambatan apoptosis yang memungkinkan sel kanker berkembang tanpa mengalami kematian sel terprogram. Hal ini memperburuk perkembangan kanker karena memungkinkan sel-sel yang mengalami kerusakan genetik untuk bertahan hidup dan berkembang biak tanpa terkontrol (Kerr, 2972).

Sebaliknya, dalam situasi di mana apoptosis terjadi secara berlebihan atau tidak terkontrol, seperti pada penyakit neurodegeneratif atau penyakit auto-imun, kaskade *caspase* ini dapat mengarah pada kematian sel yang berlebihan yang menyebabkan hilangnya jaringan atau kerusakan pada sistem saraf. Dalam konteks penyakit seperti *Alzheimer* atau *Parkinson*,

aktivasi *caspase* yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan neuron secara luas yang pada akhirnya berkontribusi pada penurunan fungsi kognitif atau motorik.

Kesimpulannya, aktivasi *caspase* melalui kaskade protease adalah mekanisme utama yang memungkinkan apoptosis berjalan dengan cepat dan efisien. *Caspase* inisiator yang diaktifkan memicu serangkaian aktivasi pro-*caspase* lain yang memperkuat sinyal apoptosis dan memungkinkan kematian sel yang terkontrol. Mekanisme ini penting untuk menjaga keseimbangan seluler dan kesehatan jaringan, memastikan bahwa sel-sel yang rusak, tua, atau tidak lagi diperlukan dapat dihancurkan tanpa menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitarnya. Jalur *caspase* juga memberikan target penting dalam pengembangan terapi kanker, di mana memulihkan atau meningkatkan aktivitas *caspase* dapat memicu apoptosis pada sel-sel kanker yang sebelumnya resistan terhadap kematian sel terprogram.

Mekanisme Kanker Nasofaring dalam Menghindari Apoptosis

Kanker nasofaring (KNF) adalah jenis kanker yang berkembang di nasofaring, bagian atas tenggorokan yang berada di belakang hidung. Kanker ini dikenal sulit diobati karena salah satu sifatnya yang khas adalah kemampuan sel kanker nasofaring untuk menghindari apoptosis yang merupakan kematian sel terprogram yang normal. Mekanisme penghindaran apoptosis ini membuat sel kanker nasofaring lebih tahan terhadap berbagai bentuk terapi, termasuk kemoterapi dan radioterapi yang biasanya bekerja dengan memicu jalur apoptosis dalam sel kanker. Berikut adalah penjelasan mengenai mekanisme yang digunakan oleh sel kanker nasofaring untuk menghindari apoptosis dan mengapa mereka sulit dimatikan melalui proses ini (Fulda dan Debatin, 2006).

1. Ekspresi berlebihan protein anti-apoptosis (Bcl-2)

Salah satu mekanisme utama yang digunakan oleh sel kanker nasofaring untuk menghindari apoptosis adalah melalui ekspresi berlebihan dari protein anti-apoptosis, khususnya protein seperti Bcl-2 dan Bcl-xL.

Kedua protein ini termasuk dalam keluarga protein Bcl-2 yang berperan penting dalam menjaga kelangsungan hidup sel dengan cara menghambat jalur apoptosis. Pada sel normal, apoptosis merupakan mekanisme vital yang diperlukan untuk menghilangkan sel-sel yang rusak, mengalami mutasi, atau tidak lagi diperlukan. Apoptosis intrinsik salah satu jalur utama yang mengarah pada kematian sel sangat bergantung pada sinyal-sinyal dari mitokondria, organel yang tidak hanya berfungsi sebagai penghasil energi, tetapi juga sebagai pengendali utama dalam menentukan nasib sel.

Dalam kondisi normal, mitokondria memainkan peran penting dalam memicu apoptosis melalui pelepasan *cytochrome C* dari membran luar mitokondria ke dalam sitosol. *Cytochrome C* adalah molekul yang sangat penting dalam mengaktifkan jalur apoptosis intrinsik. Setelah dilepaskan ke sitosol, *cytochrome C* berinteraksi dengan protein Apaf-1 dan membentuk kompleks besar yang disebut apoptosom yang pada akhirnya mengaktifkan enzim *caspase-9*. *Caspase-9* kemudian menginisiasi kaskade proteolitik dengan mengaktifkan *caspase* eksekutor, seperti *caspase-3* yang bertanggung jawab untuk memecah protein-protein penting di dalam sel dan menyebabkan kematian sel secara terprogram.

Namun pada sel kanker nasofaring, ekspresi protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-xL sering kali sangat berlebihan yang secara signifikan menghambat proses apoptosis. Bcl-2 berfungsi dengan cara menstabilkan membran luar mitokondria yang menghalangi pelepasan *cytochrome C* ke sitosol. Ketika membran mitokondria tetap stabil, *cytochrome C* tidak dapat dilepaskan, dan jalur apoptosis intrinsik tidak dapat diaktifkan. Dengan kata lain, Bcl-2 bertindak sebagai penjaga hidup bagi sel-sel kanker, melindungi mereka dari sinyal-sinyal apoptosis yang biasanya akan memicu kematian sel. Ini memberi keuntungan signifikan bagi sel kanker karena mereka dapat menghindari mekanisme apoptosis yang seharusnya menghancurkan sel yang mengalami kerusakan DNA atau berada dalam kondisi stres lingkungan yang berbahaya.

Ekspresi berlebihan Bcl-2 menyebabkan permeabilitas membran mitokondria tetap terjaga yang berarti bahwa mitokondria tidak dapat melepaskan *cytochrome C* ke dalam sitosol sehingga seluruh jalur apoptosis intrinsik terhambat. Dengan jalur apoptosis ini tidak aktif, sel-sel kanker dapat bertahan hidup lebih lama, meskipun mereka menghadapi kerusakan yang biasanya akan memicu kematian sel. Bcl-2 bertindak sebagai perisai molekuler yang melindungi mitokondria dari sinyal kematian sel, memastikan bahwa sel kanker tetap utuh meskipun mengalami kerusakan signifikan atau mendapatkan sinyal apoptosis dari luar.

Dalam kondisi normal, apoptosis diaktifkan oleh berbagai faktor, termasuk kerusakan DNA, stres oksidatif, gangguan lingkungan mikro seluler, atau bahkan pengobatan seperti kemoterapi dan radioterapi yang dirancang untuk memicu apoptosis pada sel kanker. Namun, pada sel kanker nasofaring yang ekspresi Bcl-2-nya meningkat, sinyal-sinyal ini tidak lagi efektif dalam memicu apoptosis. Bcl-2 menghambat respons alami sel terhadap kerusakan yang menghalangi sel untuk menjalani kematian terprogram, sekaligus memperpanjang masa hidup sel-sel kanker tersebut.

Sel kanker nasofaring menjadi sangat sulit dimatikan melalui mekanisme apoptosis karena proteksi yang diberikan oleh Bcl-2. Meskipun sel kanker mengalami kerusakan genetik akibat faktor internal atau eksternal, seperti radiasi atau agen kemoterapi yang seharusnya mengarah pada aktivasi jalur apoptosis, Bcl-2 terus menjaga integritas mitokondria dan mencegah pelepasan sinyal apoptosis yang diperlukan. Dengan demikian, sel kanker nasofaring mampu bertahan hidup dan berkembang biak, bahkan di bawah kondisi yang biasanya akan memicu kematian sel pada sel normal.

Selain itu, ekspresi berlebihan Bcl-2 memberikan keuntungan bertahan hidup kepada sel-sel kanker, yang memungkinkan mereka untuk berkembang secara tidak terkendali. Dengan tidak adanya sinyal apoptosis yang efektif, sel-sel kanker ini mampu menghindari mekanisme alami tubuh yang biasanya bertujuan untuk menghilangkan

sel-sel yang rusak atau berbahaya. Sel kanker nasofaring dengan tingkat Bcl-2 yang tinggi juga menjadi lebih resistan terhadap terapi kanker. Kemoterapi dan radioterapi yang dirancang untuk merusak DNA sel kanker dan memicu apoptosis menjadi kurang efektif karena sel-sel ini tidak merespons sinyal kematian dengan cara yang diharapkan. Dengan Bcl-2 yang menjaga mitokondria tetap stabil, terapi yang bertujuan untuk memicu kerusakan pada sel kanker sering kali gagal memicu kematian sel yang diinginkan yang membuat pengobatan menjadi kurang efektif dan menyebabkan kekambuhan kanker yang lebih tinggi.

2. Penghambatan aktivasi *caspase*

Caspase adalah kelompok enzim protease yang sangat penting dalam menginisiasi dan menjalankan apoptosis, atau kematian sel terprogram. Pada sel yang sehat dan berfungsi normal, aktivasi *caspase* menjadi langkah penting dalam memastikan bahwa sel-sel yang rusak, tidak diperlukan lagi, atau berbahaya dapat dihilangkan dengan cara yang teratur dan terkendali. *Caspase-8* dan *caspase-9* adalah dua *caspase* inisiator yang memainkan peran kunci dalam dua jalur utama apoptosis, yaitu jalur apoptosis ekstrinsik dan jalur apoptosis intrinsik. Jalur ekstrinsik dipicu oleh sinyal kematian dari luar sel, seperti yang disampaikan melalui reseptor kematian di permukaan sel, sementara jalur intrinsik dipicu oleh sinyal dari dalam sel, terutama yang berasal dari mitokondria.

Pada sel normal ketika jalur apoptosis dipicu, baik melalui jalur ekstrinsik maupun intrinsik, *caspase-8* atau *caspase-9* akan diaktifkan terlebih dahulu. Aktivasi salah satu dari *caspase* ini kemudian mengarah pada aktivasi *caspase* eksekutor, seperti *caspase-3* yang berfungsi sebagai enzim utama yang menghancurkan protein-protein penting di dalam sel. *Caspase-3* adalah *caspase* eksekutor yang memecah berbagai protein struktural dalam sel, termasuk protein sitokeratin, aktin, dan lamin yang semuanya penting untuk menjaga integritas struktur seluler. Ketika *caspase-3* diaktifkan, ia menyebabkan keruntuhan struktur sel, termasuk degradasi DNA dan fragmentasi inti yang pada akhirnya mengakibatkan kematian sel yang terprogram secara teratur. Proses

ini memastikan bahwa sel yang rusak dihancurkan tanpa menyebabkan kerusakan pada jaringan di sekitarnya, dan ini adalah mekanisme penting untuk menjaga keseimbangan seluler dalam tubuh.

Namun pada sel kanker nasofaring, proses apoptosis yang diatur oleh *caspase* ini sering kali terhambat yang memungkinkan sel kanker untuk bertahan hidup meskipun berada dalam kondisi yang seharusnya memicu kematian sel. Salah satu alasan utama terhambatnya apoptosis dalam sel kanker nasofaring adalah adanya penghambatan jalur molekuler yang mencegah aktivasi *caspase-8*, *caspase-9*, dan *caspase-3*. Penghambatan ini mengakibatkan kegagalan jalur apoptosis untuk berfungsi dengan benar sehingga sel kanker tidak menjalani kematian sel yang seharusnya terjadi. Penghambatan aktivasi *caspase* dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, termasuk perubahan ekspresi protein tertentu yang berfungsi untuk mengganggu proses apoptosis.

Salah satu protein yang sangat berperan dalam penghambatan aktivasi *caspase* pada sel kanker nasofaring adalah FLIP (*FLICE-like inhibitory protein*). FLIP adalah protein yang mirip dengan *caspase-8*, tetapi tidak memiliki aktivitas enzimatis yang dibutuhkan untuk menjalankan fungsinya dalam apoptosis. Pada sel kanker nasofaring, ekspresi FLIP sering kali berlebihan, dan ini menjadi salah satu faktor utama yang menghalangi aktivasi *caspase-8*. *Caspase-8* adalah *caspase* inisiator yang berperan penting dalam jalur apoptosis ekstrinsik yang dipicu oleh interaksi antara reseptor kematian di permukaan sel dan ligan seperti Fas *Ligand* (FasL) atau TNF- α . Ketika reseptor kematian diaktifkan, *caspase-8* seharusnya diaktifkan untuk memulai proses apoptosis. Namun, kehadiran FLIP menghalangi sinyal kematian ini dengan mengikat reseptor kematian, tetapi tidak mengaktifkan *caspase-8* sehingga sinyal kematian tidak diteruskan dan apoptosis tidak terjadi.

FLIP menghambat aktivasi *caspase-8* dengan mencegah pembentukan kompleks DISC (*death-inducing signaling complex*) yang penting untuk memulai jalur apoptosis ekstrinsik. Kompleks DISC terdiri dari reseptor kematian, FADD (*fas-associated death domain*), dan *caspase-8*

yang bersama-sama bertugas untuk mentransduksi sinyal dari luar sel ke dalam sel dan memulai kaskade proteolitik yang mengarah pada kematian sel. Namun, ketika FLIP diekspresikan secara berlebihan, ia menggantikan *caspase-8* dalam kompleks DISC, tetapi tidak dapat memicu aktivasi kaskade apoptosis. Akibatnya, jalur apoptosis ekstrinsik terputus dan sinyal kematian yang seharusnya memicu apoptosis di dalam sel kanker nasofaring menjadi tidak efektif.

Sebagai hasil dari penghambatan *caspase-8* oleh FLIP, sinyal dari reseptor kematian, seperti Fas atau TNF receptor yang seharusnya menyebabkan apoptosis melalui jalur ekstrinsik, tidak dapat menjalankan fungsinya dengan baik. Fas dan TNF *receptor* yang biasanya bertanggung jawab untuk menerima sinyal kematian dari lingkungan luar sel dan meneruskannya ke dalam sel untuk memulai apoptosis, tidak dapat mengaktifkan *caspase-8*. Ketika *caspase-8* gagal diaktifkan, sinyal kematian dari luar tidak diteruskan ke *caspase* eksekutor, seperti *caspase-3* sehingga proses apoptosis tidak dapat dimulai. Akibatnya, sel kanker nasofaring tetap hidup, meskipun mereka telah menerima sinyal yang seharusnya menyebabkan kematian sel.

Penghambatan jalur apoptosis ini membuat sel kanker nasofaring menjadi lebih tahan terhadap berbagai jenis pengobatan, termasuk kemoterapi dan radioterapi yang biasanya bekerja dengan memicu apoptosis pada sel kanker. Kemoterapi dan radioterapi umumnya merusak DNA sel kanker atau menyebabkan stres oksidatif yang seharusnya memicu aktivasi *caspase* dan memulai jalur apoptosis. Namun, karena aktivasi *caspase* terhambat dalam sel kanker nasofaring, sinyal apoptosis yang dipicu oleh pengobatan ini tidak dapat berjalan dengan efektif yang membuat sel kanker resistan terhadap pengobatan dan sulit dihancurkan.

3. Disregulasi protein pro-apoptosis

Dalam kondisi sel normal, protein pro-apoptosis memainkan peran kunci dalam memastikan bahwa sel-sel yang mengalami kerusakan genetik atau stres seluler yang tidak dapat diperbaiki akan menjalani apoptosis, atau kematian sel terprogram untuk melindungi tubuh

dari perkembangan sel yang berpotensi berbahaya. Beberapa protein pro-apoptosis yang penting dalam proses ini termasuk Bid, Bax, dan Bak yang semuanya berfungsi untuk menginisiasi jalur apoptosis, terutama jalur apoptosis intrinsik yang berpusat pada mitokondria. Ketika sel mengalami kerusakan DNA, stres oksidatif, atau bentuk stres lainnya yang tidak dapat dipulihkan, protein seperti Bid, Bax, dan Bak akan aktif serta bekerja bersama untuk memastikan bahwa sel-sel tersebut dihancurkan sebelum mereka dapat menyebabkan kerusakan lebih lanjut, seperti yang terjadi dalam perkembangan kanker.

Salah satu peran kunci Bid adalah sebagai penghubung antara jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik. Jalur ekstrinsik dipicu oleh sinyal kematian yang berasal dari luar sel, seperti yang ditransmisikan oleh reseptor kematian di permukaan sel, termasuk reseptor Fas atau TNF *receptor*. Ketika sinyal dari luar sel ini diterima, *caspase-8* diaktifkan yang memulai proses pemecahan Bid menjadi bentuk aktifnya, yaitu tBid (*truncated Bid*) kemudian memainkan peran krusial dengan berpindah dari sitosol ke mitokondria, organel yang sangat penting dalam regulasi apoptosis. Sesampainya di mitokondria, tBid berinteraksi dengan protein pro-apoptosis lainnya, seperti Bax dan Bak yang juga merupakan anggota dari keluarga protein Bcl-2.

Interaksi antara tBid, Bax, dan Bak pada membran mitokondria mengarah pada peningkatan permeabilitas membran luar mitokondria. Perubahan permeabilitas ini memungkinkan pelepasan berbagai protein penting dari mitokondria ke sitosol yang paling signifikan adalah *cytochrome C*. *Cytochrome C* adalah sinyal kunci dalam jalur apoptosis intrinsik yang setelah dilepaskan dari mitokondria, berinteraksi dengan protein lain di dalam sitosol, seperti Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor-1*) untuk membentuk kompleks besar yang disebut apoptosom. Pembentukan apoptosom ini kemudian mengarah pada aktivasi *caspase-9* yang pada gilirannya mengaktifkan *caspase* eksekutor, seperti *caspase-3* yang bertanggung jawab untuk memecah protein-protein penting di dalam sel dan akhirnya menyebabkan kematian sel secara terprogram.

Namun pada kanker nasofaring, aktivitas protein pro-apoptosis seperti Bid, Bax, dan Bak sering kali terganggu yang mengakibatkan sel-sel kanker mampu menghindari apoptosis meskipun mengalami kerusakan genetik atau stres seluler yang biasanya akan memicu kematian sel. Gangguan ini dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk mutasi genetik atau disregulasi jalur molekuler di dalam sel kanker yang menghambat ekspresi atau aktivasi protein pro-apoptosis tersebut. Ketika Bid tidak diaktifkan, proses yang dimulai oleh sinyal kematian dari luar sel, seperti yang diteruskan melalui reseptor kematian, tidak dapat berlanjut ke tahap berikutnya, yaitu penerusan sinyal ke mitokondria.

Tanpa aktivasi Bid, jalur apoptosis intrinsik yang melibatkan mitokondria tidak pernah diaktifkan yang berarti bahwa meskipun reseptor kematian diaktifkan oleh sinyal eksternal, sinyal tersebut tidak dapat diteruskan untuk mengaktifkan *caspase-caspase* inisiator dan eksekutor melalui jalur mitokondria. Akibatnya, *cytochrome C* tidak dilepaskan dari mitokondria dan proses pembentukan apoptosom serta aktivasi *caspase* yang seharusnya menyebabkan kematian sel tidak pernah terjadi.

Dengan kata lain, ketika Bid tidak diaktifkan atau tidak berfungsi dengan baik, jalur apoptosis intrinsik gagal dimulai sehingga sel kanker nasofaring tetap bertahan hidup meskipun mereka menghadapi kondisi yang biasanya akan memicu apoptosis, seperti kerusakan DNA, stres oksidatif, atau bahkan pengobatan seperti kemoterapi dan radioterapi. Ini memberikan keuntungan bertahan hidup yang signifikan bagi sel kanker karena mereka dapat menghindari kematian sel dan terus berkembang biak meskipun mengalami kerusakan yang seharusnya memicu kematian sel terprogram.

Pada sel kanker nasofaring, gangguan pada jalur apoptosis ini sering kali terjadi melalui disregulasi molekuler yang melibatkan peningkatan ekspresi protein anti-apoptosis, seperti Bcl-2 dan Bcl-xL yang menghambat fungsi protein pro-apoptosis seperti Bid, Bax, serta Bak. Ketika Bcl-2 diekspresikan secara berlebihan, ia bertindak untuk

menstabilkan membran luar mitokondria sehingga mencegah pelepasan *cytochrome C* dan menghentikan proses apoptosis. Selain itu, adanya mutasi genetik pada protein pro-apoptosis seperti Bid, Bax, atau Bak dapat menghambat aktivasi mereka yang semakin memperburuk ketidakmampuan sel kanker untuk menjalani apoptosis.

Akibatnya, sel kanker nasofaring mampu menghindari apoptosis bahkan dalam situasi di mana sel-sel normal akan menjalani kematian sel. Ketidakmampuan sel kanker untuk menjalani apoptosis adalah salah satu alasan mengapa kanker nasofaring sering kali lebih sulit diobati karena sel-sel kanker tersebut lebih resistan terhadap pengobatan yang dirancang untuk memicu apoptosis, seperti kemoterapi dan radioterapi. Dalam banyak kasus, sel kanker nasofaring yang memiliki disfungsi pada protein pro-apoptosis mampu bertahan hidup dan berkembang lebih agresif yang pada akhirnya menyebabkan perkembangan kanker yang lebih parah dan peningkatan resistensi terhadap terapi.

4. Peran *epstein-barr* virus (EBV)

Kanker nasofaring sangat erat kaitannya dengan infeksi oleh virus *Epstein-Barr* (EBV) yang merupakan salah satu faktor utama yang berperan dalam perkembangan dan ketahanan sel kanker nasofaring. EBV adalah virus yang sangat umum dan diketahui menginfeksi banyak individu di seluruh dunia, tetapi pada sebagian orang, infeksi ini dapat memicu perkembangan kanker nasofaring. Salah satu alasan mengapa EBV memiliki dampak yang begitu besar dalam konteks kanker ini adalah karena virus ini mampu memodulasi mekanisme molekuler sel dengan cara yang memfasilitasi ketahanan sel kanker terhadap apoptosis, yaitu proses alami di mana sel yang rusak atau abnormal dihancurkan secara terprogram.

EBV menghasilkan sejumlah protein onkogenik dan salah satu yang paling penting adalah LMP1 (*latent membrane protein 1*). LMP1 berfungsi sebagai onkogen, yaitu gen yang memiliki potensi untuk menyebabkan kanker dengan merangsang pertumbuhan sel yang tidak terkendali. LMP1 bekerja dengan cara berinteraksi dengan berbagai

jalur sinyal molekuler yang berperan dalam mengontrol kelangsungan hidup sel, terutama jalur yang berkaitan dengan regulasi apoptosis. Salah satu jalur utama yang dipengaruhi oleh LMP1 adalah jalur NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) yang merupakan jalur persinyalan penting yang mengontrol berbagai aspek dari respons seluler, termasuk inflamasi, kelangsungan hidup sel, dan ekspresi gen.

Aktivasi jalur NF- κ B oleh LMP1 memberikan sel kanker nasofaring kemampuan untuk meningkatkan ekspresi protein anti-apoptosis, seperti Bcl-2 dan Bcl-xL yang berfungsi untuk melindungi sel dari sinyal-sinyal yang biasanya akan memicu apoptosis. Bcl-2 dan Bcl-xL adalah protein dari keluarga Bcl-2 yang berfungsi untuk menghambat apoptosis dengan cara menstabilkan membran luar mitokondria dan mencegah pelepasan *cytochrome C*, molekul yang diperlukan untuk memulai kaskade apoptosis intrinsik. Dengan meningkatkan ekspresi protein anti-apoptosis ini, EBV memberikan perlindungan ekstra kepada sel kanker nasofaring sehingga mereka dapat bertahan hidup lebih lama dan lebih tahan terhadap sinyal-sinyal apoptosis yang biasanya dihasilkan oleh kerusakan sel atau stres lingkungan.

Sebagai akibat dari aktivasi NF- κ B oleh LMP1, sel kanker nasofaring menjadi lebih resistan terhadap kematian sel yang seharusnya terjadi akibat kerusakan DNA, stres oksidatif, atau bahkan pengobatan seperti kemoterapi dan radioterapi. Jalur NF- κ B, ketika diaktifkan oleh LMP1 tidak hanya meningkatkan ekspresi protein anti-apoptosis, tetapi juga mengatur ekspresi berbagai gen lain yang terkait dengan kelangsungan hidup sel, termasuk gen yang berperan dalam proliferasi sel, invasi jaringan, dan angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru yang membantu tumor mendapatkan nutrisi yang dibutuhkannya). Dengan kata lain, LMP1 berperan dalam menciptakan lingkungan molekuler yang sangat menguntungkan bagi sel kanker nasofaring, memungkinkan mereka untuk tumbuh dan berkembang lebih agresif daripada sel normal.

Selain LMP1, EBV juga menghasilkan protein lain yang berkontribusi pada ketahanan sel kanker nasofaring terhadap apoptosis. Salah

satu protein ini adalah EBNA1 (*epstein-barr nuclear antigen 1*) yang memiliki peran yang sangat penting dalam mempertahankan infeksi laten EBV di dalam sel. EBNA1 membantu virus tetap tersembunyi di dalam sel, tanpa memicu respons imun yang akan mengeliminasi infeksi. Dengan menjaga infeksi laten, EBNA1 memungkinkan EBV untuk terus memengaruhi mekanisme seluler dalam jangka panjang, membuat sel kanker nasofaring semakin resistan terhadap sinyal-sinyal apoptosis.

Kehadiran EBV di dalam sel kanker nasofaring menyebabkan disregulasi jalur molekuler normal yang seharusnya mengatur keseimbangan antara kelangsungan hidup dan kematian sel. Biasanya, ketika sel mengalami kerusakan genetik atau stres yang parah, mekanisme apoptosis akan terpicu untuk memastikan bahwa sel-sel yang berpotensi merusak ini dihancurkan sebelum mereka dapat berkembang menjadi lebih berbahaya. Namun, dengan adanya EBV dan protein-protein onkogenik yang dihasilkannya, seperti LMP1 dan EBNA1, jalur apoptosis terhambat, serta sel-sel kanker nasofaring dapat menghindari kematian sel yang seharusnya terjadi.

Disregulasi jalur molekuler yang disebabkan oleh kehadiran EBV memberikan keuntungan besar bagi sel kanker nasofaring dalam hal kelangsungan hidup dan proliferasi. Ketika sel-sel kanker nasofaring tidak mampu menjalani apoptosis secara normal, mereka dapat bertahan hidup lebih lama, bahkan di bawah kondisi yang biasanya akan memicu kematian sel, seperti kerusakan DNA atau stres lingkungan. Lebih dari itu, kemampuan sel kanker untuk menghindari apoptosis juga membuat mereka lebih tahan terhadap berbagai bentuk terapi kanker, termasuk kemoterapi dan radioterapi yang biasanya bertujuan untuk merusak DNA sel kanker serta memicu kematian sel melalui apoptosis.

Dalam kondisi ini, sel kanker nasofaring yang terinfeksi EBV menjadi lebih agresif dan lebih sulit diobati. Mereka mampu berkembang biak dengan cepat, menyebar ke jaringan sekitarnya, dan membentuk metastasis (penyebaran kanker ke bagian tubuh lain). Selain itu,

resistensi terhadap apoptosis juga membuat kanker nasofaring lebih resistan terhadap kekambuhan yang artinya sel-sel kanker yang selamat dari pengobatan dapat kembali tumbuh dan menyebabkan kanker muncul kembali.

5. Ketahanan terhadap stres dan kerusakan DNA

Sel kanker nasofaring sering kali berada dalam kondisi yang penuh tekanan akibat berbagai faktor internal dan eksternal yang berkontribusi pada stres seluler serta kerusakan DNA. Salah satu faktor utama yang menyebabkan stres seluler pada sel kanker nasofaring adalah lingkungan mikro tumor yang sering kali buruk. Lingkungan mikro tumor adalah ekosistem lokal di sekitar tumor yang mencakup jaringan pendukung, pembuluh darah, dan berbagai sinyal molekuler yang saling berinteraksi dengan sel kanker. Pada kanker nasofaring, lingkungan mikro ini sering kali tidak menyediakan oksigen dan nutrisi yang cukup, menghasilkan kondisi hipoksia (kekurangan oksigen) dan stres oksidatif yang dapat merusak sel kanker.

Selain itu, pengobatan seperti kemoterapi dan radioterapi yang sering digunakan untuk merusak sel kanker dengan memicu kerusakan DNA juga menambah beban stres pada sel kanker nasofaring. Kemoterapi bekerja dengan mengganggu replikasi DNA sel kanker, menyebabkan kerusakan yang begitu parah sehingga memicu kematian sel melalui apoptosis. Radioterapi menggunakan radiasi untuk menciptakan radikal bebas di dalam sel yang merusak struktur seluler, termasuk DNA, membran sel, dan protein penting sehingga memaksa sel menjalani apoptosis.

Namun, meskipun sel kanker nasofaring sering menghadapi stres seluler yang intens dan kerusakan DNA akibat faktor-faktor tersebut, salah satu karakteristik yang membuat sel kanker ini sangat berbahaya adalah kemampuannya untuk bertahan hidup meskipun berada dalam kondisi yang biasanya akan memicu apoptosis. Apoptosis adalah mekanisme seluler yang dirancang untuk mengeliminasi sel-sel yang rusak atau tidak lagi dibutuhkan, dan biasanya diaktifkan ketika sel mendeteksi adanya kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki. Namun, sel

kanker nasofaring mengembangkan berbagai mekanisme perlindungan yang memungkinkannya untuk menghindari apoptosis, bahkan ketika mereka berada di bawah tekanan besar akibat kerusakan DNA atau stres lingkungan.

Salah satu mekanisme penting yang digunakan oleh sel kanker nasofaring untuk bertahan hidup dalam kondisi yang keras adalah kemampuannya untuk memperbaiki kerusakan DNA. Meskipun kerusakan DNA sering kali sangat parah, sel kanker nasofaring telah mengembangkan kemampuan untuk melakukan perbaikan DNA yang tidak sempurna, serta memungkinkan mereka untuk bertahan hidup meskipun tidak sepenuhnya memperbaiki kerusakan yang telah terjadi. Proses ini disebut perbaikan DNA suboptimal yang artinya sel mampu memperbaiki sebagian besar kerusakan yang terjadi pada materi genetiknya, cukup untuk memastikan kelangsungan hidup, meskipun perbaikan tersebut tidak sepenuhnya sempurna. Ketika sel kanker dapat memperbaiki DNA yang rusak secara tidak sempurna, mereka masih dapat menghindari jalur apoptosis yang biasanya diinduksi oleh kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki. Akibatnya, sel-sel ini tetap hidup dan melanjutkan pertumbuhannya, meskipun membawa mutasi genetik atau anomali DNA yang dapat memperburuk agresivitas tumor.

Selain kemampuan untuk memperbaiki kerusakan DNA secara tidak sempurna, sel kanker nasofaring juga mengembangkan adaptasi molekuler yang memungkinkan mereka mengatasi stres oksidatif dan hipoksia. Stres oksidatif terjadi ketika terdapat ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas (molekul yang sangat reaktif) dan kemampuan sel untuk menetralsirkannya dengan anti-oksidan. Dalam lingkungan mikro tumor yang buruk, sel kanker sering terpapar radikal bebas yang dihasilkan oleh metabolisme seluler yang abnormal atau oleh pengobatan seperti radioterapi. Hipoksia atau kekurangan oksigen adalah kondisi umum di dalam banyak tumor, termasuk kanker nasofaring karena pertumbuhan tumor yang cepat sering kali melampaui

kemampuan tubuh untuk menyediakan suplai oksigen yang memadai melalui pembuluh darah.

Biasanya stres oksidatif dan hipoksia dapat memicu jalur apoptosis intrinsik melalui mitokondria. Mitokondria adalah organel yang tidak hanya bertanggung jawab untuk menghasilkan energi bagi sel, tetapi juga bertindak sebagai pengatur utama apoptosis. Ketika sel mengalami stres oksidatif yang parah atau kekurangan oksigen, mitokondria melepaskan sinyal-sinyal seperti *cytochrome C* yang memicu kaskade apoptosis dan menyebabkan kematian sel. Namun, sel kanker nasofaring telah mengembangkan adaptasi molekuler yang memungkinkan mereka untuk bertahan hidup dalam kondisi ini, tanpa memicu apoptosis.

Salah satu adaptasi ini adalah penghambatan jalur pro-apoptosis. Sel kanker nasofaring cenderung meningkatkan ekspresi protein anti-apoptosis, seperti Bcl-2 dan Bcl-xL yang berfungsi untuk menstabilkan membran luar mitokondria serta mencegah pelepasan *cytochrome C*. Dengan cara ini, sel kanker dapat menghindari sinyal apoptosis yang biasanya dihasilkan oleh stres oksidatif dan hipoksia. Protein anti-apoptosis ini bertindak sebagai pelindung molekuler, memastikan bahwa meskipun mitokondria berada dalam kondisi yang penuh tekanan, mereka tidak akan memicu jalur apoptosis yang mengarah pada kematian sel.

Selain itu, sel kanker nasofaring juga mengaktifkan jalur pensinyalan alternatif yang membantu mereka bertahan hidup dalam kondisi stres. Sebagai contoh, jalur seperti NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) yang sering diaktifkan oleh virus *Epstein-Barr* (EBV) pada kanker nasofaring, dapat meningkatkan ekspresi gen anti-apoptosis, merangsang proliferasi sel, dan memungkinkan sel kanker untuk bertahan hidup dalam kondisi hipoksia atau stres oksidatif. Dengan memodifikasi jalur pensinyalan ini, sel kanker nasofaring dapat menyesuaikan diri dengan kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan dan terus tumbuh tanpa memicu apoptosis.

Mekanisme perlindungan ini, yaitu perbaikan DNA yang tidak sempurna, adaptasi terhadap stres oksidatif, dan penghambatan jalur pro-apoptosis, semuanya bekerja bersama-sama untuk memastikan bahwa sel kanker nasofaring tetap hidup serta berkembang meskipun berada dalam kondisi tekanan besar. Bahkan ketika sel-sel kanker menghadapi kerusakan DNA yang parah akibat pengobatan atau tekanan dari lingkungan mikro tumor, mekanisme-mekanisme ini memungkinkan mereka untuk menghindari apoptosis dan terus membelah diri sehingga tumor dapat tumbuh dan berkembang lebih agresif.

Akibat dari kemampuan sel kanker nasofaring untuk bertahan hidup dalam kondisi stres ini adalah bahwa mereka menjadi lebih sulit diobati. Kemoterapi dan radioterapi yang dirancang untuk memicu kerusakan DNA dan apoptosis sering kali kurang efektif pada kanker nasofaring karena sel-sel kanker ini telah mengembangkan resistensi terhadap mekanisme apoptosis. Sel kanker yang selamat dari pengobatan ini dapat terus tumbuh, menyebabkan kekambuhan dan perkembangan tumor yang lebih agresif.

Secara keseluruhan, sel kanker nasofaring sulit dimatikan melalui apoptosis karena berbagai mekanisme yang memungkinkan mereka menghindari sinyal kematian. Ekspresi berlebihan protein anti-apoptosis, penghambatan *caspase*, disregulasi protein pro-apoptosis, dan peran virus *Epstein-Barr* semuanya berkontribusi pada ketahanan sel kanker nasofaring terhadap apoptosis. Kemampuan untuk menghindari apoptosis memungkinkan sel kanker untuk terus tumbuh dan berkembang biak tanpa kontrol, membuat pengobatan menjadi lebih sulit. Oleh karena itu, memahami mekanisme-mekanisme ini sangat penting untuk mengembangkan terapi baru yang dapat mengatasi resistensi apoptosis dan meningkatkan efektivitas pengobatan kanker nasofaring.

Aktivasi BCL-2 dan Bid dalam Apoptosis Sel Kanker

Dalam mekanisme apoptosis sel kanker, terdapat dua protein utama dari keluarga Bcl-2 yang memainkan peran penting, tetapi memiliki fungsi yang berlawanan. Bcl-2 dan Bid merupakan komponen utama dalam jalur regulasi apoptosis, di mana keduanya terlibat dalam pengendalian hidup dan mati sel. Peran Bcl-2 sebagai protein anti-apoptosis memberikan kontribusi pada pencegahan kematian sel, sedangkan Bid sebagai protein pro-apoptosis mendorong proses kematian sel. Dalam konteks sel kanker, keseimbangan antara protein yang menghambat apoptosis dan yang mendorong apoptosis sangat penting karena ketidakseimbangan di antara keduanya dapat memengaruhi kemampuan sel kanker untuk bertahan hidup atau mati (Kroemer dan Martin, 2005).

Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) adalah salah satu protein yang paling dikenal dalam keluarga Bcl-2 dan memiliki fungsi utama sebagai penghambat apoptosis. Fungsinya berpusat pada kemampuan untuk menstabilkan membran luar mitokondria yang merupakan titik krusial dalam jalur apoptosis intrinsik. Pada sel normal, mitokondria melepaskan protein penting yang disebut *cytochrome C* ketika sel mengalami kerusakan atau stres yang memicu apoptosis. *Cytochrome C* berperan dalam memulai kaskade apoptosis dengan mengaktifkan serangkaian enzim yang disebut *caspase*, terutama *caspase-9* dan *caspase-3* yang akhirnya memecah protein struktural sel serta menyebabkan sel mengalami kematian terprogram.

Namun dalam sel kanker, terutama ketika Bcl-2 diaktifkan secara berlebihan, proses apoptosis menjadi sangat terganggu. Bcl-2 bekerja dengan mencegah pelepasan *cytochrome C* dari mitokondria sehingga proses kaskade apoptosis tidak dapat berlangsung dengan baik. Dengan mencegah pelepasan *cytochrome C*, Bcl-2 menjaga agar membran mitokondria tetap stabil yang pada gilirannya menunda atau menghambat sinyal kematian yang biasanya terjadi dalam situasi kerusakan sel. Dengan kata lain, Bcl-2 bertindak sebagai penjaga sel yang secara efektif melindungi sel kanker dari sinyal apoptosis yang biasanya berujung pada kematian sel. Hal ini memberi sel kanker kemampuan untuk tetap hidup dan berkembang biak meskipun berada dalam kondisi yang seharusnya memicu apoptosis, seperti

kerusakan DNA, stres oksidatif, atau bahkan pengobatan yang dirancang untuk memicu kematian sel (Cory dan Adams, 2002).

Bcl-2 sering diekspresikan secara berlebihan dalam sel kanker, termasuk dalam kanker limfoma, kanker payudara, dan kanker paru-paru. Ekspresi berlebihan Bcl-2 ini memungkinkan sel kanker untuk menghindari apoptosis yang menyebabkan pertumbuhan tumor yang tidak terkendali. Dalam konteks ini, Bcl-2 memberikan resistensi yang signifikan terhadap terapi kanker, termasuk kemoterapi dan radioterapi karena sebagian besar terapi kanker bekerja dengan merusak DNA sel kanker dan memicu apoptosis, ekspresi Bcl-2 yang berlebihan melindungi sel-sel kanker dari efek merusak pengobatan ini. Dengan memblokir jalur apoptosis, Bcl-2 memungkinkan sel kanker untuk bertahan hidup lebih lama, memperparah perkembangan kanker dan menyebabkan resistensi terhadap pengobatan.

Di sisi lain, Bid (*BH3-interacting domain death agonist*) merupakan protein pro-apoptosis yang memiliki peran sangat penting dalam memicu apoptosis, terutama dengan menghubungkan jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik. Tidak seperti Bcl-2 yang bertindak sebagai penghambat, Bid bekerja untuk memastikan bahwa sinyal kematian yang diterima oleh sel diteruskan melalui jalur apoptosis intrinsik, terutama di mitokondria. Bid diaktifkan melalui pemecahan proteolitik oleh *caspase-8* dalam jalur apoptosis ekstrinsik yang dimulai oleh sinyal kematian dari luar sel. Sinyal tersebut biasanya berasal dari reseptor kematian di permukaan sel, seperti Fas (CD95) atau TNF *receptor*. Ketika reseptor ini diaktifkan, *caspase-8* memecah Bid menjadi bentuk aktifnya yang disebut tBid (*truncated Bid*).

Selanjutnya, tBid berpindah ke mitokondria serta berinteraksi dengan protein pro-apoptosis lainnya, seperti Bax dan Bak. Dalam proses ini, tBid meningkatkan permeabilitas membran mitokondria yang memungkinkan pelepasan *cytochrome C* dan protein pro-apoptosis lainnya dari mitokondria ke sitosol. Pelepasan *cytochrome C* adalah langkah kunci dalam jalur apoptosis intrinsik karena memicu pembentukan apoptosom. Pada akhirnya mengaktifkan *caspase-9* dan *caspase-3* yang menghancurkan struktur seluler dan memicu kematian sel. Dengan kata lain, Bid berfungsi sebagai penghubung penting antara sinyal kematian ekstrinsik dan mitokondria,

memastikan bahwa apoptosis dapat berjalan dengan lancar serta efektif (Gross, 1999).

Dalam kondisi normal, Bid memainkan peran penting dalam memperkuat sinyal kematian sel, terutama ketika jalur ekstrinsik tidak cukup kuat untuk memicu kematian sel sendirian. Dengan menghubungkan kedua jalur ini, Bid memastikan bahwa sinyal apoptosis diperkuat melalui mitokondria sehingga apoptosis berjalan secara efektif dan menghancurkan sel-sel yang rusak atau tidak diperlukan lagi.

Namun dalam sel kanker, sering kali terdapat ketidakseimbangan antara ekspresi Bcl-2 dan Bid yang menyebabkan gangguan dalam proses apoptosis. Pada kanker, ekspresi Bcl-2 meningkat secara berlebihan yang membuat sel-sel kanker lebih mampu bertahan hidup, bahkan di bawah kondisi stres yang biasanya akan memicu apoptosis. Di sisi lain, aktivasi Bid dapat terhambat yang mengurangi kemampuan sel untuk menjalani kematian terprogram. Dengan adanya ekspresi Bcl-2 yang berlebihan dan penghambatan protein pro-apoptosis seperti Bid, sel kanker dapat menghindari kematian dan terus berkembang, meskipun mengalami kerusakan genetik yang parah. Ini adalah salah satu faktor utama yang memungkinkan sel kanker menjadi resistan terhadap terapi dan menyebabkan pertumbuhan tumor yang tidak terkendali.

Bid dan Bcl-2 berperan dalam keseimbangan yang menentukan nasib sel, serta ketidakseimbangan antara kedua protein ini dapat mengakibatkan sel kanker menghindari apoptosis. Dalam sel kanker, ekspresi berlebihan Bcl-2, bersama dengan penghambatan Bid dan protein pro-apoptosis lainnya, memungkinkan sel kanker untuk berkembang biak dengan cepat tanpa kontrol yang seharusnya diberikan oleh mekanisme apoptosis. Ini menjelaskan mengapa sel kanker lebih sulit untuk dihancurkan melalui pengobatan konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi yang bergantung pada induksi apoptosis.

Secara keseluruhan, Bcl-2 dan Bid memiliki peran yang saling berlawanan dalam regulasi apoptosis. Bcl-2 bertindak sebagai penghambat apoptosis, melindungi sel dari kematian dengan menjaga stabilitas mitokondria, sedangkan Bid berperan sebagai pemicu apoptosis, memastikan bahwa

sinyal kematian diteruskan melalui mitokondria untuk memicu proses apoptosis yang lebih luas. Dalam sel kanker, ketidakseimbangan antara Bcl-2 dan Bid dengan Bcl-2 yang berlebihan serta Bid yang terhambat, memungkinkan sel kanker menghindari kematian dan terus berkembang biak, menyebabkan pertumbuhan tumor yang agresif serta resistensi terhadap pengobatan.



BAB IX

PENGARUH TEMULAWAK TERHADAP APOPTOSIS PADA SEL KANKER NASOFARING

Studi Eksperimen pada *Sel Line* HONE-1

Studi pada sel kanker HONE-1 dan efek ekstrak temulawak telah menarik perhatian dalam beberapa tahun terakhir karena potensi senyawa alami yang terdapat pada temulawak sebagai agen antikanker. Sel kanker HONE-1 adalah *cell line* yang berasal dari sel kanker nasofaring yang sering digunakan dalam penelitian untuk mempelajari mekanisme kanker serta pengujian agen terapi potensial. Dalam konteks penelitian ini, ekstrak temulawak telah diidentifikasi mengandung berbagai komponen bioaktif, seperti *curcumin*, *xanthorrhizol*, dan minyak atsiri yang diketahui memiliki sifat anti-oksidan, anti-inflamasi, serta antikanker (Aggarwal dan Harikumar, 2009).

Sel kanker HONE-1 adalah model sel yang berasal dari kanker nasofaring dan telah banyak digunakan dalam berbagai studi untuk mengeksplorasi

potensi pengobatan antikanker. Penelitian pada sel kanker ini berfokus pada beberapa aspek penting, termasuk mekanisme proliferasi sel, ketahanan terhadap apoptosis, serta respons terhadap berbagai terapi.

Sel HONE-1 seperti halnya banyak sel kanker lainnya, sering kali menunjukkan peningkatan ekspresi protein anti-apoptosis, seperti Bcl-2 dan resistensi terhadap terapi kemoterapi atau radioterapi. Sel ini sering digunakan dalam screening obat-obatan baru atau agen alami untuk mengevaluasi apakah senyawa tertentu mampu menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi, atau mengganggu siklus sel kanker. Melalui berbagai pendekatan molekuler, para peneliti mempelajari bagaimana berbagai senyawa, termasuk ekstrak tumbuhan seperti temulawak dapat memodulasi jalur molekuler dalam sel kanker HONE-1.

Ekstrak temulawak telah dipelajari secara ekstensif dalam konteks sel kanker, terutama karena kandungan *curcumin* dan *xanthorrhizol*. Kedua senyawa ini memiliki potensi sebagai agen antikanker karena kemampuannya untuk memengaruhi jalur molekuler yang penting dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker. Pada sel kanker HONE-1, ekstrak temulawak telah menunjukkan beberapa efek penting sebagai berikut (Chen, 2013).

1. Induksi apoptosis

Salah satu temuan yang paling signifikan dari penelitian terhadap *curcumin* dan *xanthorrhizol*, dua komponen aktif dalam ekstrak temulawak adalah kemampuan luar biasa mereka untuk menginduksi apoptosis atau kematian sel terprogram dalam sel kanker. Apoptosis adalah proses alami yang digunakan tubuh untuk menghancurkan sel-sel yang rusak atau berbahaya, seperti sel kanker tanpa menyebabkan kerusakan pada jaringan sehat di sekitarnya. Dalam berbagai studi ilmiah, ekstrak temulawak yang kaya akan *curcumin* dan *xanthorrhizol* telah terbukti secara efektif memicu aktivasi *caspase* dalam sel kanker, termasuk sel HONE-1 yang merupakan *cell line* kanker nasofaring.

Caspase adalah enzim protease yang memainkan peran kunci dalam mekanisme apoptosis. Ada beberapa jenis *caspase*, tetapi dua yang paling penting dalam proses apoptosis adalah *caspase-3* dan

caspase-9. *Caspase-9* adalah *caspase* inisiator yang diaktifkan pada tahap awal jalur apoptosis intrinsik, sedangkan *caspase-3* adalah *caspase* eksekutor yang bertanggung jawab untuk menghancurkan protein-protein penting di dalam sel dan menyebabkan keruntuhan struktur sel yang pada akhirnya mengarah pada kematian sel. Aktivasi kedua *caspase* ini sangat penting dalam memastikan bahwa apoptosis berjalan dengan efektif dan sel kanker dihancurkan secara terprogram.

Penelitian menunjukkan bahwa ketika sel kanker HONE-1 diperlakukan dengan ekstrak temulawak, terjadi peningkatan signifikan dalam aktivasi *caspase-3* dan *caspase-9*. Aktivasi *caspase* ini menandakan bahwa jalur apoptosis intrinsik telah dipicu, di mana mitokondria memainkan peran sentral. Salah satu langkah penting dalam jalur apoptosis ini adalah peningkatan permeabilitas membran mitokondria yang merupakan langkah kunci dalam memulai kaskade apoptosis.

Permeabilitas membran mitokondria diatur oleh serangkaian protein dari keluarga Bcl-2 yang mencakup protein pro-apoptosis seperti Bax dan Bak serta protein anti-apoptosis seperti Bcl-2. Ketika sel kanker mengalami tekanan atau kerusakan, seperti yang disebabkan oleh perlakuan dengan *curcumin* dan *xanthorrhizol*, protein pro-apoptosis seperti Bax serta Bak menjadi aktif yang menyebabkan peningkatan permeabilitas membran luar mitokondria. Perubahan permeabilitas ini memungkinkan pelepasan berbagai molekul penting dari mitokondria ke dalam sitosol, termasuk *cytochrome C* yang merupakan faktor penting dalam aktivasi *caspase-9*.

Cytochrome C, setelah dilepaskan dari mitokondria ke dalam sitosol, berikatan dengan Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor-1*) dan membentuk kompleks yang disebut apoptosom. Pembentukan apoptosom ini merupakan langkah penting dalam aktivasi *caspase-9* yang kemudian mengarah pada aktivasi *caspase* eksekutor, terutama *caspase-3*. *Caspase-3* bertindak sebagai eksekutor apoptosis dengan memecah berbagai protein di dalam sel yang bertanggung jawab untuk menjaga integritas struktural sel. Ketika *caspase-3* aktif, ia memecah protein-protein seperti lamin, aktin, dan protein sitoskeletal lainnya

yang menyebabkan keruntuhan struktur inti serta sitoskeleton sel sehingga mengarah pada penghancuran sel secara sistematis.

Dalam konteks sel kanker HONE-1, induksi apoptosis oleh ekstrak temulawak sangat penting karena memungkinkan penghancuran sel kanker tanpa merusak jaringan sehat. Ini adalah salah satu keunggulan utama dari penggunaan senyawa alami, seperti *curcumin* dan *xanthorrhizol* dibandingkan dengan agen kemoterapi tradisional yang sering kali menyebabkan kerusakan pada sel sehat di sekitar tumor. Dengan cara ini, ekstrak temulawak bertindak sebagai agen selektif yang menargetkan sel kanker dan memicu kematian sel terprogram dengan cara yang terkontrol.

Lebih lanjut, proses induksi apoptosis ini tidak hanya bergantung pada aktivasi *caspase*, tetapi juga melibatkan modulasi jalur molekuler lain yang mendukung kelangsungan hidup sel kanker. Sebagai contoh, *curcumin* dan *xanthorrhizol* telah terbukti dapat menghambat jalur sinyal pro-survival, seperti NF-kB dan PI3K/Akt yang sering kali terlalu aktif pada sel kanker. Penghambatan jalur-jalur ini berkontribusi lebih jauh pada peningkatan kematian sel kanker, karena NF-kB dan PI3K/Akt biasanya terlibat dalam menghambat apoptosis serta mempromosikan kelangsungan hidup sel kanker. Dengan menargetkan jalur-jalur ini, ekstrak temulawak tidak hanya memicu apoptosis secara langsung, tetapi juga menghambat mekanisme seluler yang memungkinkan sel kanker bertahan hidup.

Efektivitas ekstrak temulawak dalam menginduksi apoptosis melalui aktivasi *caspase* dan pengaturan permeabilitas membran mitokondria menjadikannya salah satu agen alami yang menjanjikan dalam pengobatan kanker, khususnya kanker nasofaring. Apoptosis yang diinduksi oleh *curcumin* dan *xanthorrhizol* adalah mekanisme yang sangat selektif serta terarah yang membuatnya lebih aman dan kurang merusak dibandingkan dengan pengobatan konvensional seperti kemoterapi yang tidak selektif. Selain itu karena *curcumin* dan *xanthorrhizol* merupakan senyawa alami dengan efek samping yang minimal, mereka dapat diintegrasikan ke dalam pengobatan kanker

sebagai terapi komplementer yang membantu meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi resistensi kanker terhadap terapi standar.

2. Penghambatan proliferasi sel

Ekstrak temulawak telah menunjukkan potensi yang signifikan untuk menghambat proliferasi sel kanker, khususnya pada *cell line* HONE-1, yang merupakan model untuk kanker nasofaring. Proliferasi sel adalah proses di mana sel-sel kanker membelah dan berkembang biak secara tidak terkendali yang pada akhirnya menyebabkan pertumbuhan tumor yang agresif. Salah satu aspek penting dalam pengobatan kanker adalah kemampuan untuk menghentikan atau memperlambat proliferasi sel ini sehingga kanker tidak dapat terus berkembang. Ekstrak temulawak yang mengandung senyawa aktif seperti *curcumin* dan *xanthorrhizol* telah terbukti efektif dalam mencapai tujuan ini melalui berbagai mekanisme molekuler.

Salah satu mekanisme utama di mana ekstrak temulawak bekerja untuk menghambat proliferasi sel kanker HONE-1 adalah melalui penghambatan jalur sinyal NF- κ B. NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) adalah faktor transkripsi yang memainkan peran penting dalam regulasi gen yang mengontrol kelangsungan hidup sel, proliferasi, dan respons inflamasi. Pada sel kanker, termasuk kanker nasofaring, jalur NF- κ B sering kali diaktifkan secara berlebihan yang memungkinkan sel kanker untuk menghindari apoptosis dan terus berkembang biak meskipun berada di bawah tekanan lingkungan yang biasanya akan memicu kematian sel. Aktivasi berlebihan NF- κ B juga mendukung resistensi sel kanker terhadap terapi, seperti kemoterapi dan radioterapi.

Curcumin salah satu komponen utama dalam ekstrak temulawak, telah terbukti dapat menghambat aktivasi NF- κ B dalam berbagai studi. Penghambatan jalur NF- κ B oleh *curcumin* terjadi melalui beberapa langkah, termasuk inhibisi fosforilasi dan degradasi I κ B (*inhibitor of kappa B*) yang merupakan pengatur negatif NF- κ B. Dalam keadaan normal, I κ B menahan NF- κ B di sitoplasma, mencegahnya berpindah ke inti sel dan mengaktifkan transkripsi gen-gen yang mendukung kelangsungan hidup serta proliferasi sel. Namun pada sel kanker, I κ B

sering kali dipecah melalui fosforilasi yang memungkinkan NF- κ B berpindah ke inti sel dan mengaktifkan gen-gen yang terkait dengan resistensi apoptosis dan proliferasi sel kanker. *Curcumin* dengan cara mencegah fosforilasi I κ B, menjaga NF- κ B tetap tidak aktif di sitoplasma sehingga menekan ekspresi gen-gen yang mendukung pertumbuhan dan pembelahan sel kanker HONE-1.

Selain itu, penghambatan NF- κ B oleh ekstrak temulawak juga berdampak pada pengurangan ekspresi protein anti-apoptosis, seperti Bcl-2 dan Bcl-xL. Bcl-2 adalah protein anti-apoptosis yang bertindak untuk melindungi sel dari kematian terprogram dengan menjaga stabilitas membran mitokondria, mencegah pelepasan *cytochrome C*, dan menghalangi aktivasi *caspase*. Pada sel kanker, ekspresi Bcl-2 sering kali meningkat secara signifikan yang memungkinkan sel kanker untuk menghindari apoptosis dan terus berkembang biak meskipun mengalami kerusakan yang biasanya akan memicu kematian sel. *Curcumin* dan *xanthorrhizol* melalui penghambatan jalur NF- κ B, menurunkan ekspresi Bcl-2 yang mengakibatkan peningkatan kerentanan sel kanker terhadap apoptosis.

Selain menghambat jalur NF- κ B dan menurunkan ekspresi protein anti-apoptosis, ekstrak temulawak juga berpengaruh pada siklus sel yang merupakan serangkaian proses yang dilalui sel untuk tumbuh serta membelah diri. Siklus sel terdiri dari beberapa fase penting termasuk fase G1, di mana sel mempersiapkan dirinya untuk replikasi DNA, fase S, di mana DNA direplikasi, dan fase G2/M, di mana sel bersiap untuk pembelahan mitosis. *Curcumin* yang terdapat dalam ekstrak temulawak, dikenal memiliki kemampuan untuk mengganggu siklus sel dengan memblokir transisi antar fase-fase ini, khususnya antara fase G1 dan S, serta fase G2/M. Dengan mengganggu transisi ini, *curcumin* dapat menghambat kemampuan sel kanker untuk berkembang biak dan membelah diri.

Salah satu cara *curcumin* memblokir transisi fase siklus sel adalah dengan menurunkan aktivitas kompleks protein siklin-CDK (*cyclin-dependent kinases*) yang bertanggung jawab untuk

menggerakkan siklus sel dari satu fase ke fase berikutnya. Kompleks siklin D-CDK4 dan siklin E-CDK2 berperan dalam mendorong transisi dari fase G1 ke S, di mana sel-sel mulai menduplikasi DNA mereka. *Curcumin* menghambat aktivitas kompleks-kompleks ini yang mengakibatkan penahanan siklus sel di fase G1, mencegah sel kanker HONE-1 untuk melanjutkan ke fase replikasi DNA. Penahanan siklus sel di fase G1 adalah strategi penting untuk mengurangi proliferasi sel kanker karena tanpa replikasi DNA, sel tidak dapat membelah diri dan terus tumbuh.

Selain itu, *curcumin* juga berinteraksi dengan siklin B1-CDK1 yang terlibat dalam transisi dari fase G2 ke fase M, yaitu fase mitosis di mana sel-sel membelah diri untuk membentuk dua sel anak. Dengan menghambat aktivitas CDK1, *curcumin* menunda atau mencegah sel-sel kanker memasuki mitosis yang pada akhirnya menghambat kemampuan sel kanker untuk berkembang biak. Penahanan siklus sel di fase G2/M ini merupakan langkah penting dalam membatasi pertumbuhan tumor dan memperlambat laju perkembangan kanker.

Selain memengaruhi siklus sel dan menghambat jalur sinyal penting seperti NF- κ B, ekstrak temulawak juga berfungsi sebagai agen anti-oksidan dan anti-inflamasi yang membantu menciptakan lingkungan yang tidak mendukung bagi pertumbuhan kanker. *Curcumin* dan *xanthorrhizol* memiliki sifat anti-oksidan kuat yang berarti bahwa mereka dapat menetralkan radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif di dalam sel kanker. Stres oksidatif adalah salah satu faktor yang dapat memicu kerusakan DNA dan mempercepat pertumbuhan sel kanker. Dengan mengurangi stres oksidatif, ekstrak temulawak tidak hanya melindungi sel sehat, tetapi juga membuat sel kanker lebih rentan terhadap mekanisme apoptosis.

Efek anti-inflamasi dari ekstrak temulawak juga penting karena inflamasi kronis diketahui mendukung perkembangan kanker dengan meningkatkan proliferasi sel kanker dan mendukung lingkungan mikro tumor yang mendukung pertumbuhan kanker. *Curcumin* melalui penghambatan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan COX-2

dapat mengurangi peradangan serta dengan demikian memperlambat perkembangan kanker. Dengan cara ini, temulawak tidak hanya bekerja langsung pada sel kanker, tetapi juga memodifikasi lingkungan sekitarnya untuk menghambat proliferasi tumor.

3. Modulasi jalur sinyal molekuler

Studi lebih lanjut mengenai *xanthorrhizol*, senyawa bioaktif utama yang ditemukan dalam temulawak, menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki kemampuan yang luar biasa dalam modulasi berbagai jalur molekuler yang berperan dalam kelangsungan hidup sel kanker. *Xanthorrhizol* melalui mekanisme molekuler yang kompleks, terbukti dapat memengaruhi sejumlah jalur sinyal yang secara langsung berkontribusi terhadap kemampuan sel kanker untuk bertahan hidup dan berkembang biak. Penelitian menunjukkan bahwa *xanthorrhizol* dapat secara efektif menghambat aktivasi jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK yang merupakan dua jalur utama yang mengontrol proliferasi sel kanker, resistensi terhadap apoptosis, dan kelangsungan hidup sel kanker.

Jalur PI3K/Akt dan jalur MAPK/ERK dikenal sebagai jalur sinyal pro-survival yang berarti jalur ini berperan dalam menjaga kelangsungan hidup sel dan mendukung proliferasi sel. Pada sel kanker, kedua jalur ini sering kali aktif secara berlebihan sehingga memungkinkan sel kanker menghindari kematian dan terus membelah diri dengan cepat. Jalur-jalur ini juga berhubungan erat dengan resistensi terhadap pengobatan kanker yang membuat sel kanker lebih sulit dihancurkan melalui kemoterapi atau radioterapi. *Xanthorrhizol* sebagai salah satu senyawa aktif dalam temulawak, memainkan peran penting dalam menghambat aktivasi jalur-jalur ini yang pada akhirnya dapat menekan pertumbuhan sel kanker, termasuk sel kanker HONE-1 yang merupakan model untuk kanker nasofaring.

Jalur PI3K/Akt merupakan salah satu jalur yang paling sering ditemukan aktif secara abnormal dalam berbagai jenis kanker. Jalur ini dimulai dengan aktivasi *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) yang kemudian mengaktifkan protein kinase B (Akt). Akt adalah molekul

kunci dalam jalur ini yang bertindak sebagai regulator utama kelangsungan hidup sel dan proliferasi sel. Ketika jalur PI3K/Akt diaktifkan, Akt dapat menstimulasi serangkaian proses yang mendukung kelangsungan hidup sel, seperti meningkatkan sintesis protein, menghambat apoptosis, dan mendukung pertumbuhan seluler. Jalur ini juga dikenal mampu mempromosikan resistensi terhadap apoptosis dengan cara menghambat aktivasi protein pro-apoptosis seperti Bad dan Bax, serta meningkatkan ekspresi protein anti-apoptosis seperti Bcl-2.

Penelitian menunjukkan bahwa *xanthorrhizol* mampu menghambat jalur PI3K/Akt pada sel kanker, termasuk sel HONE-1. Dengan memblokir aktivasi PI3K, *xanthorrhizol* secara efektif mencegah aktivasi Akt yang merupakan langkah penting dalam mempertahankan kelangsungan hidup sel kanker. Ketika Akt tidak aktif, banyak proses yang mendukung kelangsungan hidup sel kanker, seperti sintesis protein dan inhibisi apoptosis menjadi terhenti. Dengan cara ini, *xanthorrhizol* dapat mempromosikan kematian sel kanker dengan meningkatkan sensitivitas sel terhadap apoptosis dan menurunkan proliferasi. Dengan menghambat jalur PI3K/Akt, *xanthorrhizol* juga dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap kemoterapi dan radioterapi yang artinya sel kanker menjadi lebih rentan terhadap terapi standar.

Selain jalur PI3K/Akt, *xanthorrhizol* juga telah terbukti dapat menghambat jalur MAPK/ERK, jalur lain yang penting dalam regulasi proliferasi sel kanker dan kelangsungan hidup sel. Jalur MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), khususnya subjalur ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) sering terlibat dalam pertumbuhan sel dan respons terhadap rangsangan eksternal yang mempromosikan pembelahan sel. Ketika jalur MAPK/ERK diaktifkan, ia menginduksi proliferasi sel dengan cara menstimulasi ekspresi gen yang terlibat dalam siklus sel sehingga memungkinkan sel kanker untuk berkembang biak tanpa hambatan. Jalur ini juga dapat mengatur ekspresi protein yang berperan dalam resistensi apoptosis, sehingga memberikan keuntungan bertahan hidup pada sel kanker.

Penelitian telah menunjukkan bahwa *xanthorrhizol* secara efektif dapat menghambat aktivasi ERK yang mencegah jalur MAPK/ERK dari mempromosikan proliferasi sel kanker. Dengan menghambat aktivasi ERK, *xanthorrhizol* dapat mengurangi ekspresi gen-gen yang terlibat dalam siklus sel sehingga menghambat transisi sel kanker dari fase G1 ke fase S. Ini berarti bahwa sel-sel kanker tidak dapat menduplikasi DNA mereka dengan efektif dan akibatnya tidak dapat melanjutkan proses pembelahan sel. Dengan cara ini, *xanthorrhizol* secara langsung menghambat proliferasi sel kanker HONE-1 yang pada akhirnya dapat memperlambat pertumbuhan tumor dan menekan penyebaran kanker.

Selain menghambat proliferasi sel, *xanthorrhizol* juga memiliki efek sinergis ketika dikombinasikan dengan terapi kanker lainnya karena banyak terapi kanker modern, seperti kemoterapi dan radioterapi yang dirancang untuk merusak DNA sel kanker serta memicu apoptosis, penghambatan jalur pro-survival seperti PI3K/Akt dan MAPK/ERK oleh *xanthorrhizol* dapat membuat sel kanker lebih rentan terhadap efek terapi ini. Ketika jalur-jalur ini dihambat, sel kanker kehilangan kemampuan untuk bertahan dari kerusakan yang diinduksi oleh terapi kanker sehingga apoptosis lebih mudah dipicu dan sel kanker lebih cepat dihancurkan. Dalam studi yang melibatkan kombinasi *xanthorrhizol* dengan agen kemoterapi, sel kanker menunjukkan peningkatan sensitivitas terhadap kemoterapi yang berpotensi mengurangi dosis obat yang diperlukan dan meminimalkan efek samping pada pasien.

Selain menghambat dua jalur molekuler utama ini, *xanthorrhizol* juga memiliki potensi untuk mengurangi inflamasi dalam lingkungan mikro tumor yang merupakan faktor penting dalam perkembangan kanker. Inflamasi kronis sering kali ditemukan dalam mikro lingkungan tumor, dan hal ini berkontribusi pada perkembangan tumor serta penyebarannya. *Xanthorrhizol* dengan sifat anti-inflamasinya dapat menekan produksi sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- α dan IL-6 yang memainkan peran dalam mendukung pertumbuhan sel kanker dan menghalangi mekanisme imun yang biasanya akan melawan sel kanker. Dengan mengurangi inflamasi di sekitar tumor, *xanthorrhizol*

membantu menciptakan kondisi yang kurang menguntungkan bagi pertumbuhan kanker dan mendukung upaya pengobatan untuk menghentikan penyebaran penyakit.

4. Efek anti-inflamasi

Temulawak telah lama dikenal sebagai tanaman obat yang memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk kemampuan untuk meredakan peradangan. Dalam konteks kanker, sifat anti-inflamasi dari temulawak memainkan peran yang sangat penting. Inflamasi kronis telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor utama yang mendorong perkembangan dan penyebaran kanker. Ketika terjadi peradangan yang berkepanjangan, lingkungan mikro di sekitar sel kanker menjadi lebih mendukung untuk pertumbuhan tumor, memperkuat resistensi terhadap apoptosis, dan bahkan memfasilitasi penyebaran metastasis ke bagian tubuh lainnya. Dengan demikian, temulawak melalui berbagai komponen bioaktifnya, seperti *curcumin* memberikan perlindungan terhadap proses yang mendorong peradangan kronis ini sehingga secara efektif dapat menekan perkembangan tumor.

Curcumin yang merupakan salah satu senyawa utama dalam temulawak telah banyak diteliti karena sifat anti-inflamasinya yang kuat. Pada dasarnya, *curcumin* memiliki kemampuan untuk menghambat produksi sitokin pro-inflamasi yang sering kali berperan besar dalam menciptakan lingkungan mikro tumor yang mendukung. Sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*) dan IL-6 (*interleukin-6*) adalah molekul sinyal yang dikeluarkan oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh sebagai respons terhadap stres atau kerusakan sel. Dalam kondisi normal, molekul-molekul ini membantu tubuh melawan infeksi atau memperbaiki jaringan yang rusak. Namun, pada kondisi inflamasi kronis sitokin-sitokin ini justru dapat memperparah kondisi dengan mendukung proliferasi sel kanker, mendorong angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru untuk mendukung pertumbuhan tumor), dan melindungi sel kanker dari serangan sistem kekebalan tubuh.

TNF- α adalah salah satu sitokin yang sangat terkait dengan proses inflamasi kronis dan dikenal memiliki efek pro-tumorigenik. Dalam kanker, TNF- α berfungsi untuk meningkatkan kelangsungan hidup sel kanker, mendukung pertumbuhan sel yang tidak terkendali, dan bahkan membantu penyebaran sel kanker melalui proses yang dikenal sebagai metastasis. Ketika TNF- α diekspresikan dalam jumlah yang berlebihan, ia memicu aktivasi jalur-jalur molekuler yang mendorong pertumbuhan tumor dan membantu sel kanker menghindari mekanisme apoptosis. Oleh karena itu, kemampuan *curcumin* dalam menghambat produksi TNF- α menjadi salah satu mekanisme utama yang digunakan oleh ekstrak temulawak untuk menekan pertumbuhan tumor. Dengan menurunkan kadar TNF- α , *curcumin* mengurangi kemampuan sel kanker untuk berkembang biak, menyebar, dan bertahan hidup dalam kondisi yang seharusnya menghancurkannya.

Selain TNF- α , IL-6 juga memainkan peran penting dalam inflamasi kronis dan perkembangan kanker. IL-6 adalah sitokin yang terlibat dalam regulasi respons imun, tetapi dalam konteks kanker, IL-6 berfungsi untuk mendorong kelangsungan hidup sel kanker, meningkatkan pertumbuhan sel, dan mengaktifkan jalur pro-survival seperti jalur JAK/STAT. Aktivasi jalur ini memungkinkan sel kanker untuk bertahan hidup meskipun menghadapi tekanan dari pengobatan atau lingkungan yang tidak mendukung. Dengan meningkatkan proliferasi sel kanker dan menghambat apoptosis, IL-6 juga mendukung resistensi sel kanker terhadap kemoterapi, membuatnya lebih sulit untuk dihancurkan melalui terapi konvensional.

Penelitian menunjukkan bahwa *curcumin* dari temulawak mampu menghambat produksi IL-6 yang pada gilirannya memblokir jalur-jalur pro-survival seperti JAK/STAT. Dengan menurunkan kadar IL-6, *curcumin* tidak hanya mengurangi peradangan yang mendorong pertumbuhan kanker, tetapi juga memudahkan penghancuran sel kanker melalui apoptosis. Ini adalah mekanisme yang sangat penting karena banyak sel kanker, termasuk kanker nasofaring bergantung

pada sinyal pro-survival dari IL-6 untuk terus berkembang meskipun menghadapi terapi antikanker yang kuat.

Selain menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, *curcumin* juga memengaruhi ekspresi enzim COX-2 (*Cyclooxygenase-2*) yang merupakan enzim pro-inflamasi yang sering diekspresikan dalam tingkat tinggi pada jaringan tumor. COX-2 terlibat dalam produksi prostaglandin yang meningkatkan peradangan dan mendukung kelangsungan hidup serta pertumbuhan sel kanker. Dengan menghambat aktivitas COX-2, *curcumin* membantu menghentikan siklus inflamasi yang mendukung kanker sehingga memberikan manfaat tambahan dalam menekan pertumbuhan tumor. Dengan demikian, temulawak memiliki potensi yang kuat dalam menurunkan proses inflamasi yang terkait dengan kanker yang berkontribusi pada efek antikankernya secara keseluruhan.

Efek anti-inflamasi dari temulawak juga memiliki implikasi penting dalam meningkatkan efektivitas terapi kanker karena inflamasi kronis dapat memperkuat resistensi sel kanker terhadap pengobatan dengan mengurangi peradangan, ekstrak temulawak membantu membuat sel kanker lebih rentan terhadap kemoterapi dan radioterapi. Misalnya dalam kondisi peradangan kronis, sel-sel kanker sering kali lebih mampu memperbaiki kerusakan DNA yang diinduksi oleh radioterapi atau kemoterapi yang memungkinkan mereka bertahan hidup dan terus berkembang. Dengan mengurangi peradangan, *curcumin* dari temulawak mengurangi kemampuan sel kanker untuk bertahan dari kerusakan ini sehingga meningkatkan keberhasilan pengobatan.

Selain itu dengan menekan produksi sitokin pro-inflamasi, temulawak juga membantu meningkatkan respons imun tubuh terhadap sel kanker. Inflamasi kronis sering kali mengganggu fungsi sistem kekebalan tubuh, membuatnya kurang efektif dalam mengenali dan menyerang sel kanker. Dengan mengurangi tingkat inflamasi, *curcumin* membantu memulihkan fungsi kekebalan, memungkinkan tubuh untuk lebih efektif dalam melawan sel kanker dan mencegah pertumbuhan atau penyebaran tumor lebih lanjut.

5. Sensitivitas terhadap terapi kanker

Penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa ekstrak temulawak memiliki potensi luar biasa dalam meningkatkan efektivitas pengobatan kanker, khususnya pada sel kanker HONE-1 yang merupakan *cell line* kanker nasofaring. Salah satu temuan paling signifikan dalam penelitian ini adalah kemampuan ekstrak temulawak untuk meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap kemoterapi dan radioterapi, dua metode utama yang digunakan dalam pengobatan kanker. *Curcumin* dan *xanthorrhizol*, dua senyawa aktif dalam temulawak yang memainkan peran penting dalam proses ini dengan mengurangi ekspresi protein yang menyebabkan resistensi obat sehingga membuat sel kanker lebih rentan terhadap terapi standar. Dengan memanfaatkan potensi ekstrak temulawak, pengobatan kanker dapat menjadi lebih efektif, terutama dalam menghadapi masalah resistensi yang sering kali menjadi hambatan dalam terapi kanker konvensional.

Resistensi obat, baik terhadap kemoterapi maupun radioterapi adalah salah satu tantangan terbesar dalam pengobatan kanker. Resistensi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk overekspresi protein anti-apoptosis, aktivasi jalur molekuler pro-survival, atau kemampuan sel kanker untuk memperbaiki kerusakan DNA yang disebabkan oleh terapi. Protein seperti Bcl-2, Bcl-xL, serta protein transpor *multidrug resistance* (MDR), sering kali diekspresikan secara berlebihan dalam sel kanker yang membuat sel-sel ini mampu menghindari apoptosis, meskipun telah mengalami kerusakan yang diinduksi oleh kemoterapi atau radiasi. Ketika sel kanker menjadi resistan, pengobatan menjadi kurang efektif sehingga mengharuskan penggunaan dosis obat yang lebih tinggi yang pada gilirannya meningkatkan efek samping dan toksisitas pada jaringan sehat.

Curcumin dan *xanthorrhizol* dalam ekstrak temulawak memiliki kemampuan untuk mengurangi ekspresi protein yang menyebabkan resistensi obat, seperti Bcl-2 dan MDR sehingga memungkinkan sel kanker menjadi lebih sensitif terhadap kemoterapi serta radioterapi. *Curcumin* khususnya telah terbukti mampu menghambat aktivitas

jalur NF- κ B yang merupakan salah satu jalur molekuler yang berperan dalam meningkatkan ekspresi protein anti-apoptosis dan resistensi terhadap terapi. Dengan menekan jalur NF- κ B, *curcumin* menurunkan ekspresi protein Bcl-2 dan Bcl-xL yang memungkinkan jalur apoptosis berjalan lebih efektif sehingga sel-sel kanker yang telah mengalami kerusakan oleh kemoterapi atau radiasi dapat dihancurkan melalui apoptosis. Dengan demikian, *curcumin* tidak hanya meningkatkan efektivitas pengobatan dengan membatasi kemampuan sel kanker untuk bertahan hidup, tetapi juga mengurangi dosis obat yang diperlukan untuk mencapai hasil yang sama, pada akhirnya mengurangi efek samping pada pasien.

Xanthorrhizol komponen bioaktif lain dari temulawak juga memiliki peran penting dalam menghambat protein resistensi obat, termasuk *multidrug resistance proteins* (MDR) yang sering kali diekspresikan berlebihan dalam sel kanker dan bertanggung jawab untuk memompa keluar obat-obatan kemoterapi dari sel kanker sehingga mengurangi efektivitas pengobatan. Dengan mengurangi ekspresi MDR, *xanthorrhizol* memungkinkan obat-obatan kemoterapi untuk tetap berada di dalam sel kanker dalam konsentrasi yang cukup tinggi untuk merusak DNA sel kanker dan memicu apoptosis. Penghambatan MDR ini secara signifikan meningkatkan efikasi kemoterapi, membuat sel kanker lebih rentan terhadap kerusakan oleh obat-obatan kemoterapi.

Selain kemoterapi, *curcumin* dan *xanthorrhizol* juga berperan dalam meningkatkan sensitivitas sel kanker HONE-1 terhadap radioterapi. Radioterapi bekerja dengan menggunakan radiasi untuk merusak DNA sel kanker yang memicu kerusakan fatal dan memaksa sel kanker menjalani apoptosis. Namun, sel kanker yang resistan terhadap radiasi sering kali mampu memperbaiki kerusakan DNA ini, atau menggunakan jalur molekuler untuk melindungi diri dari kerusakan yang diinduksi oleh radiasi. *Curcumin* telah terbukti memiliki kemampuan untuk menurunkan ekspresi protein yang berperan dalam perbaikan DNA, seperti ATM (*ataxia-telangiectasia mutated*) dan ATR (*ataxia-telangiectasia and Rad3 related*) yang merupakan protein

kunci dalam mekanisme perbaikan kerusakan DNA. Dengan menurunkan ekspresi ATM dan ATR, *curcumin* membuat sel kanker lebih rentan terhadap kerusakan DNA yang disebabkan oleh radiasi sehingga memicu apoptosis lebih efektif setelah terapi radiasi. Dengan demikian, *curcumin* meningkatkan kerentanan sel terhadap radiasi, membuat radioterapi menjadi lebih efektif dalam menghancurkan sel kanker.

Selain itu, *curcumin* juga dapat mengurangi hipoksia di sekitar lingkungan mikro tumor yang sering kali menjadi salah satu faktor yang mengurangi efektivitas radioterapi. Hipoksia atau kurangnya oksigen membuat sel kanker kurang responsif terhadap radiasi karena radiasi bekerja paling efektif ketika ada oksigen yang cukup di sekitar sel. *Curcumin* bekerja dengan cara meningkatkan sirkulasi darah dan mengurangi peradangan di sekitar tumor yang pada akhirnya meningkatkan kadar oksigen serta membuat radioterapi lebih efektif dalam menyerang sel kanker.

Kemampuan *curcumin* dan *xanthorrhizol* dalam meningkatkan sensitivitas sel kanker HONE-1 terhadap kemoterapi dan radioterapi memberikan peluang besar untuk mengembangkan terapi kombinasi yang lebih efektif serta kurang merusak bagi pasien. Dengan menggunakan ekstrak temulawak sebagai agen tambahan, dokter dapat menurunkan dosis obat-obatan kemoterapi atau intensitas radiasi yang diberikan sehingga mengurangi efek samping yang tidak diinginkan, seperti kerusakan jaringan sehat, mual, rambut rontok, dan kelelahan yang sering kali menyertai pengobatan kanker tradisional. Lebih lanjut karena *curcumin* dan *xanthorrhizol* adalah senyawa alami yang umumnya aman serta memiliki efek samping minimal, ekstrak temulawak dapat digunakan secara luas sebagai terapi pendukung dalam pengobatan kanker tanpa menimbulkan risiko tambahan bagi pasien.

Secara keseluruhan, ekstrak temulawak telah menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam menghambat pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker HONE-1 melalui berbagai mekanisme. Dengan menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi sel, memodulasi jalur molekuler, dan meningkatkan sensitivitas terhadap terapi, temulawak dapat menjadi

agen antikanker alami yang efektif, terutama dalam pengobatan kanker nasofaring. Meski penelitian lebih lanjut diperlukan, hasil awal menunjukkan bahwa temulawak memiliki potensi besar sebagai bagian dari strategi pengobatan kanker komplementer yang dapat meningkatkan hasil klinis pada pasien dengan kanker nasofaring.

Aktivasi Bid oleh Temulawak

Ekstrak temulawak memiliki senyawa aktif seperti *curcumin* dan *xanthorrhizol* yang diketahui memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis pada sel kanker, termasuk melalui aktivasi protein-protein kunci dalam jalur apoptosis. Salah satu protein yang sangat penting dalam proses apoptosis adalah Bid (*BH3-interacting domain death agonist*) yang berperan sebagai penghubung antara jalur apoptosis ekstrinsik dan jalur apoptosis intrinsik (Zhou dan Beever, 2011).

Untuk memahami bagaimana ekstrak temulawak memicu aktivasi Bid dan akhirnya menginduksi apoptosis, kita perlu meninjau mekanisme molekuler di balik proses ini secara rinci sebagai berikut.

1. Peran Bid dalam apoptosis

Bid adalah protein pro-apoptosis dari keluarga Bcl-2 yang berfungsi untuk memicu apoptosis melalui jalur mitokondria. Bid memiliki fungsi unik sebagai penghubung antara jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik apoptosis. Jalur ekstrinsik dimulai ketika reseptor kematian di permukaan sel, seperti Fas (CD95) atau TNF *receptor* diaktifkan oleh ligan eksternal. Aktivasi reseptor ini memicu serangkaian peristiwa yang mengarah pada aktivasi *caspase-8* yang merupakan *caspase* inisiator dalam jalur apoptosis ekstrinsik.

Caspase-8 setelah diaktifkan, memecah Bid menjadi bentuk aktifnya yang disebut tBid (*truncated Bid*). Setelah diaktifkan, tBid berpindah dari sitosol ke mitokondria, di mana ia berinteraksi dengan protein pro-apoptosis lain seperti Bax dan Bak. Interaksi antara tBid, Bax, dan Bak menyebabkan peningkatan permeabilitas membran luar mitokondria yang memungkinkan pelepasan *cytochrome C* serta

protein lain dari mitokondria ke dalam sitosol. Pelepasan *cytochrome C* adalah langkah kunci dalam jalur apoptosis intrinsik karena memicu aktivasi *caspase-9* melalui pembentukan kompleks apoptosom, yang pada akhirnya mengaktifkan *caspase* eksekutor seperti *caspase-3* untuk memicu penghancuran sel secara terprogram.

2. Cara ekstrak temulawak menginduksi Bid

Ekstrak temulawak melalui komponen aktifnya seperti *curcumin* dan *xanthorrhizol*, mampu memicu aktivasi Bid dengan beberapa mekanisme utama yang dimulai dengan induksi apoptosis melalui jalur ekstrinsik dan intrinsik sebagai berikut.

a. Induksi apoptosis melalui jalur ekstrinsik

Salah satu mekanisme yang diinduksi oleh *curcumin* adalah aktivasi reseptor kematian, seperti Fas dan TNF *receptor* di permukaan sel kanker. Ketika *curcumin* mengaktifkan reseptor-reseptor ini, mereka memulai kaskade pensinyalan yang mengarah pada aktivasi *caspase-8*. *Caspase-8* kemudian memecah Bid menjadi tBid. Aktivasi *caspase-8* adalah langkah kunci dalam memulai jalur apoptosis ekstrinsik dan *curcumin* diketahui dapat meningkatkan ekspresi reseptor kematian serta mengaktifkan jalur ini pada sel kanker, termasuk sel kanker nasofaring HONE-1. Dengan meningkatnya aktivasi *caspase-8*, *curcumin* secara efektif memfasilitasi pemecahan Bid menjadi tBid, kemudian mengarahkan jalur apoptosis ke mitokondria.

b. Induksi apoptosis melalui jalur intrinsik

Selain memicu jalur ekstrinsik, *curcumin* dan *xanthorrhizol* juga dapat mengganggu keseimbangan antara protein pro-apoptosis, seperti Bid, Bax, dan Bak, serta protein anti-apoptosis, seperti Bcl-2 dan Bcl-xL dalam mitokondria. Ekstrak temulawak menurunkan ekspresi Bcl-2 dan Bcl-xL yang merupakan protein yang menjaga stabilitas membran luar mitokondria serta mencegah pelepasan *cytochrome C*. Dengan menekan ekspresi Bcl-2, temulawak membuat mitokondria lebih rentan terhadap perubahan

permeabilitas yang mempermudah aktivitas tBid dalam memicu pelepasan *cytochrome C*.

Setelah tBid berpindah ke mitokondria, ia bekerja sama dengan Bax dan Bak untuk menciptakan pori-pori pada membran luar mitokondria yang menyebabkan permeabilitas membran meningkat. Peningkatan permeabilitas ini menyebabkan *cytochrome C* dan protein pro-apoptosis lainnya dilepaskan dari mitokondria ke sitosol, kemudian mengaktifkan *caspase-9* dan memulai jalur apoptosis intrinsik. Dengan demikian, *curcumin* dan *xanthorrhizol* memfasilitasi aktivasi Bid baik melalui jalur ekstrinsik maupun intrinsik, memastikan bahwa apoptosis berjalan dengan efektif.

3. Modulasi protein Bcl-2 oleh *curcumin*

Salah satu mekanisme utama melalui mana *curcumin* bekerja untuk menginduksi Bid dan memicu apoptosis adalah melalui penghambatan protein anti-apoptosis seperti Bcl-2. Bcl-2 adalah protein yang melindungi sel dari apoptosis dengan cara menjaga integritas membran luar mitokondria dan mencegah pelepasan *cytochrome C*. Pada sel kanker, termasuk sel kanker nasofaring HONE-1, ekspresi Bcl-2 sering kali meningkat yang memungkinkan sel kanker bertahan hidup meskipun mengalami kerusakan yang seharusnya memicu kematian sel.

Curcumin menurunkan ekspresi Bcl-2 sehingga mitokondria menjadi lebih rentan terhadap pelepasan **cytochrome C** yang dipicu oleh tBid. Dengan menghambat Bcl-2, *curcumin* membantu menciptakan kondisi di mana tBid dapat berfungsi secara optimal dalam merusak membran mitokondria dan memicu pelepasan faktor-faktor pro-apoptosis. Ini adalah langkah kunci dalam memastikan bahwa jalur apoptosis intrinsik berjalan dengan baik karena tanpa penghambatan Bcl-2, tBid tidak akan mampu meningkatkan permeabilitas mitokondria dengan efektif.

4. Pelepasan *cytochrome C* dan aktivasi *caspase*

Setelah tBid, Bax, dan Bak meningkatkan permeabilitas membran luar mitokondria, *cytochrome C* dilepaskan ke dalam sitosol. Di sitosol,

cytochrome C berikatan dengan Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor-1*) dan membentuk kompleks besar yang disebut apoptosom. Kompleks ini kemudian mengaktifkan *caspase-9* yang merupakan *caspase* inisiator dalam jalur apoptosis intrinsik. *Caspase-9* pada gilirannya mengaktifkan *caspase* eksekutor, seperti *caspase-3* yang bertanggung jawab untuk memecah protein-protein utama di dalam sel, termasuk lamin, aktin, dan protein sitoskeletal lainnya yang menyebabkan keruntuhan struktur seluler serta akhirnya kematian sel secara terprogram.

Dengan memfasilitasi aktivasi Bid dan pemecahannya menjadi tBid, ekstrak temulawak secara efektif mengarahkan sel kanker menuju jalur apoptosis, baik melalui aktivasi reseptor kematian (jalur ekstrinsik) maupun melalui pelepasan *cytochrome C* dari mitokondria (jalur intrinsik). Dengan mengaktifkan kedua jalur apoptosis ini, temulawak memastikan bahwa sel kanker HONE-1 mengalami kematian sel secara terprogram, tanpa memengaruhi jaringan sehat di sekitarnya.

Secara keseluruhan, ekstrak temulawak menginduksi aktivasi protein Bid dan memicu apoptosis melalui beberapa mekanisme penting. *Curcumin* dan *xanthorrhizol* sebagai komponen aktif dalam temulawak bekerja dengan mengaktifkan reseptor kematian yang memicu aktivasi *caspase-8* dan pemecahan Bid menjadi tBid. tBid kemudian berinteraksi dengan Bax dan Bak untuk meningkatkan permeabilitas membran mitokondria, memungkinkan pelepasan *cytochrome C*. Pada akhirnya memicu aktivasi *caspase-9* dan *caspase-3* sehingga menyebabkan kematian sel kanker melalui jalur apoptosis intrinsik.

Potensi Terapi Ekstrak Temulawak untuk Kanker Nasofaring

Ekstrak temulawak telah menunjukkan potensi besar sebagai terapi alami untuk kanker nasofaring, sebuah penyakit yang umumnya sulit diobati dengan pendekatan konvensional, seperti kemoterapi dan radioterapi saja. Kanker nasofaring yang berkembang di area nasofaring (bagian atas

tenggorokan di belakang hidung) sering dikaitkan dengan infeksi virus *Epstein-Barr* (EBV), serta faktor-faktor genetik dan lingkungan. Mengingat karakteristik agresif dan kecenderungan kanker ini untuk menjadi resistan terhadap terapi konvensional, penggunaan agen alami seperti ekstrak temulawak dapat menawarkan solusi tambahan yang lebih aman dan efektif, sambil meningkatkan hasil pengobatan secara keseluruhan (Fulda, 2010).

1. Induksi apoptosis oleh ekstrak temulawak

Salah satu mekanisme utama yang membuat ekstrak temulawak efektif sebagai terapi kanker nasofaring adalah induksi apoptosis, atau kematian sel terprogram. Apoptosis adalah proses di mana sel-sel yang rusak atau tidak diperlukan dihancurkan dengan cara yang terkontrol tanpa menyebabkan peradangan atau kerusakan jaringan sekitarnya. Pada kanker, kemampuan sel untuk menghindari apoptosis sering kali menjadi penyebab utama kegagalan terapi karena sel kanker yang resistan terhadap apoptosis dapat terus berkembang dan menyebar ke bagian tubuh lainnya. *Curcumin* dan *xanthorrhizol* sebagai dua komponen bioaktif utama dalam temulawak memainkan peran penting dalam memicu proses apoptosis pada sel kanker, termasuk sel kanker nasofaring.

Curcumin telah terbukti efektif dalam mengaktifkan jalur ekstrinsik dan intrinsik apoptosis. Pada jalur ekstrinsik, *curcumin* bekerja dengan mengaktifkan reseptor kematian, seperti Fas dan TNF receptor yang ada di permukaan sel kanker. Ketika reseptor-reseptor ini diaktifkan, mereka memicu aktivasi *caspase-8*, sebuah enzim penting dalam memulai jalur apoptosis. *Caspase-8* kemudian memecah protein Bid, mengubahnya menjadi tBid yang aktif. tBid berfungsi dengan cara berpindah ke mitokondria, organel yang memainkan peran utama dalam regulasi kematian sel. Di mitokondria, tBid bekerja sama dengan protein pro-apoptosis lainnya, seperti Bax dan Bak untuk meningkatkan permeabilitas membran mitokondria. Peningkatan permeabilitas ini menyebabkan pelepasan *cytochrome C* dari mitokondria ke dalam sitosol yang pada gilirannya memicu pembentukan apoptosom dan aktivasi *caspase-9*. Jalur ini akhirnya mengarah pada aktivasi *caspase*

eksekutor, seperti *caspase-3* yang bertanggung jawab untuk menghancurkan komponen seluler dan memicu kematian sel kanker.

Di samping itu, *curcumin* juga memperkuat jalur apoptosis intrinsik yang dimulai dari kerusakan di dalam sel itu sendiri, seperti kerusakan DNA atau stres oksidatif. *Xanthorrhizol* senyawa lain yang ditemukan dalam temulawak, bekerja dengan cara yang serupa. Senyawa ini menghambat jalur pro-survival dalam sel kanker, seperti jalur PI3K/Akt yang sering aktif secara berlebihan pada sel kanker dan melindungi sel dari apoptosis. Dengan menghambat jalur ini, *xanthorrhizol* menurunkan ekspresi protein yang mendorong kelangsungan hidup sel kanker, seperti Bcl-2 dan Bcl-xL sehingga meningkatkan kerentanan sel kanker terhadap kematian sel terprogram.

2. Penghambatan proliferasi sel kanker

Selain memicu apoptosis, ekstrak temulawak juga berperan penting dalam menghambat proliferasi sel kanker, yakni kemampuan sel kanker untuk tumbuh dan membelah secara tak terkendali. Proliferasi sel yang berlebihan adalah ciri khas dari semua kanker, termasuk kanker nasofaring, di mana sel kanker terus-menerus membelah diri tanpa mengalami penghancuran alami yang biasanya terjadi pada sel-sel normal. *Curcumin* dalam ekstrak temulawak dapat menghambat jalur sinyal molekuler yang mengatur siklus sel dan pertumbuhan sel kanker. Salah satu jalur utama yang dihambat oleh *curcumin* adalah NF- κ B yang bertindak sebagai faktor transkripsi yang mengaktifkan gen-gen yang bertanggung jawab atas resistensi sel kanker terhadap apoptosis dan proliferasi sel.

Dengan menghambat aktivasi NF- κ B, *curcumin* menurunkan ekspresi protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-xL yang memungkinkan apoptosis berjalan lebih efektif. Selain itu, *xanthorrhizol* menghambat jalur PI3K/Akt dan jalur MAPK/ERK, yang keduanya berperan penting dalam mendukung proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Dengan memblokir aktivasi jalur PI3K/Akt, *xanthorrhizol* menghentikan sintesis protein yang diperlukan untuk kelangsungan hidup sel kanker dan mencegah sel kanker melanjutkan siklus selnya.

Pengaruh temulawak pada siklus sel juga merupakan faktor penting dalam menghambat proliferasi kanker. *Curcumin* dapat menghambat transisi antara fase G1 dan S dalam siklus sel, yaitu fase di mana sel-sel mulai mempersiapkan diri untuk menduplikasi DNA mereka. Dengan menghambat transisi ini, *curcumin* mencegah sel-sel kanker untuk berkembang biak yang pada akhirnya memperlambat pertumbuhan tumor. Penundaan pada fase G2/M dalam siklus sel juga telah dilaporkan yang mencegah sel-sel kanker memasuki mitosis atau pembelahan sel sehingga lebih sedikit sel kanker yang terbentuk.

3. Sifat anti-inflamasi yang mendukung pengobatan kanker

Peradangan kronis sering kali berperan dalam perkembangan kanker dan mendukung lingkungan mikro tumor yang kondusif bagi pertumbuhan sel kanker. Dalam konteks kanker nasofaring, peradangan dapat memperparah perkembangan tumor dan membuat sel kanker lebih resistan terhadap terapi. *Curcumin* komponen utama dalam temulawak dikenal memiliki sifat anti-inflamasi yang kuat yang dapat mengurangi dampak buruk dari peradangan kronis.

Curcumin bekerja dengan menekan produksi sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- α dan IL-6 yang dikenal dapat meningkatkan pertumbuhan tumor. TNF- α dan IL-6 berperan dalam menciptakan lingkungan pro-tumor, di mana mereka mempromosikan proliferasi sel kanker, meningkatkan resistensi terhadap apoptosis, dan mendukung angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru untuk mendukung pertumbuhan tumor). Dengan mengurangi ekspresi sitokin-sitokin ini, *curcumin* membantu menghambat peradangan yang mendukung pertumbuhan tumor dan membuat sel kanker lebih rentan terhadap penghancuran oleh mekanisme apoptosis alami tubuh. Selain itu, *curcumin* juga dapat mengurangi ekspresi COX-2, enzim pro-inflamasi yang terkait dengan perkembangan kanker yang lebih jauh membantu menekan pertumbuhan tumor.

4. Meningkatkan sensitivitas terhadap kemoterapi dan radioterapi

Salah satu manfaat terbesar dari penggunaan ekstrak temulawak dalam terapi kanker nasofaring adalah kemampuannya untuk meningkatkan

sensitivitas sel kanker terhadap kemoterapi dan radioterapi. Resistensi terhadap terapi adalah masalah umum dalam pengobatan kanker, di mana sel kanker mengembangkan mekanisme yang memungkinkan mereka bertahan dari kerusakan yang disebabkan oleh obat-obatan atau radiasi.

Curcumin dan *xanthorrhizol* dalam temulawak bekerja dengan menghambat ekspresi protein yang menyebabkan resistensi obat, seperti MDR (*multidrug resistance proteins*). Protein MDR bertanggung jawab untuk memompa keluar obat kemoterapi dari dalam sel kanker sehingga mengurangi efektivitasnya. Dengan menurunkan ekspresi MDR, *curcumin* dan *xanthorrhizol* memungkinkan obat-obatan kemoterapi tetap berada di dalam sel kanker pada konsentrasi yang cukup tinggi untuk merusak DNA sel kanker serta memicu apoptosis.

Selain itu, *curcumin* juga menghambat jalur perbaikan DNA, seperti jalur ATM dan ATR yang berperan dalam memperbaiki kerusakan yang diakibatkan oleh radiasi. Dengan menghambat perbaikan DNA, *curcumin* membuat sel kanker lebih rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh radioterapi yang pada akhirnya meningkatkan keberhasilan pengobatan.



BAB X

TROBOSAN BARU DALAM PENGobatan KANKER

Terapi Kanker Tradisional dan Modern

Terapi kanker telah mengalami perkembangan yang luar biasa, mulai dari metode tradisional yang telah digunakan selama ribuan tahun hingga pendekatan modern yang sangat spesifik dan didukung oleh teknologi canggih. Saat ini, pasien yang menghadapi kanker memiliki banyak pilihan terapi yang tersedia, dari pengobatan tradisional berbasis herbal dan ramuan alami, hingga terapi modern seperti kemoterapi, radioterapi, terapi target, imunoterapi, dan bahkan terapi genetik. Setiap pendekatan ini bekerja dengan mekanisme yang berbeda, menargetkan sel kanker dengan cara yang bervariasi tergantung pada jenis kanker, stadium penyakit, serta kondisi individu pasien (Hanahan dan Weinberg, 2011).

1. Terapi kanker tradisional

Dalam dunia pengobatan tradisional, pendekatan untuk mengobati kanker umumnya mengandalkan penggunaan herbal, ramuan alami, serta praktik pengobatan yang sudah diterapkan selama ribuan tahun di berbagai budaya. Terapi tradisional berfokus pada upaya memperkuat sistem kekebalan tubuh dan menciptakan keseimbangan dalam tubuh sehingga tubuh memiliki kemampuan yang lebih baik untuk melawan penyakit.

a. Pengobatan herbal dan ramuan alami

Pengobatan tradisional di berbagai belahan dunia telah lama memanfaatkan kekayaan alam sebagai salah satu upaya dalam mengobati atau mencegah berbagai jenis penyakit, termasuk kanker. Berbagai ramuan alami dipercaya mampu memberikan efek terapeutik, baik dalam mengurangi gejala maupun mendukung proses penyembuhan. Salah satu contoh yang menonjol adalah penggunaan temulawak—tanaman herbal khas Indonesia yang mengandung sejumlah komponen bioaktif. Salah satu senyawa utama dalam temulawak adalah *curcumin* yang banyak diteliti karena kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker sekaligus meredakan peradangan yang sering menyertai penyakit ini.

Curcumin bekerja dengan cara yang kompleks dan menyeluruh dalam mencegah perkembangan kanker. Salah satu mekanismenya adalah menghambat proliferasi sel kanker, yaitu proses di mana sel-sel abnormal berkembang biak tanpa terkendali. Selain itu, *curcumin* juga memicu apoptosis atau kematian sel terprogram, sebuah proses alami yang membuat sel-sel kanker mati dengan sendirinya sehingga menghambat penyebaran lebih lanjut. Manfaat ganda ini menjadikan temulawak tidak hanya efektif sebagai pencegah perkembangan tumor, tetapi juga potensial sebagai suplemen pendukung dalam terapi kanker.

Selain temulawak, beberapa tanaman herbal lainnya juga populer digunakan untuk mendukung pengobatan kanker dan

menjaga kesehatan tubuh. Ginseng misalnya, dikenal luas di Asia sebagai herbal yang mampu meningkatkan energi dan ketahanan tubuh, membantu pasien kanker agar tetap kuat selama menjalani perawatan yang sering kali melelahkan, seperti kemoterapi atau radioterapi. Demikian pula, kayu manis tidak hanya digunakan sebagai bumbu masakan, tetapi juga memiliki khasiat anti-oksidan dan anti-inflamasi yang bermanfaat bagi kesehatan pasien.

Lidah buaya juga tak kalah penting dalam dunia pengobatan tradisional. Selain membantu mempercepat proses regenerasi sel dan memperbaiki jaringan yang rusak, tanaman ini juga dikenal mampu mengurangi efek samping dari pengobatan konvensional, seperti rasa mual dan iritasi. Dengan berbagai manfaat tersebut, temulawak, ginseng, kayu manis, dan lidah buaya tidak hanya sekadar membantu meringankan gejala atau efek samping terapi, tetapi juga berperan dalam meningkatkan daya tahan tubuh pasien, memberikan energi, serta mendukung pemulihan kondisi fisik dan mental selama masa pengobatan.

Penggunaan tanaman herbal dalam pengobatan tradisional tidak hanya mencerminkan warisan budaya yang kaya, tetapi juga menekankan pentingnya pendekatan holistik dalam menangani penyakit serius seperti kanker. Dengan menggabungkan pengetahuan modern dan kebijaksanaan tradisional, penggunaan herbal seperti temulawak dan tanaman lainnya membuka peluang untuk mendukung terapi konvensional secara lebih komprehensif, memberikan harapan baru bagi para pasien yang tengah berjuang melawan kanker.

b. Pengobatan tradisional Cina (TCM)

Pengobatan tradisional Cina (TCM) telah dikenal sebagai salah satu sistem kesehatan holistik yang kaya akan pengetahuan dan praktik kuno. Dalam pendekatan ini, penyakit dipandang sebagai gangguan terhadap keseimbangan alami tubuh, terutama keseimbangan antara dua energi mendasar, yaitu *yin* dan *yang*. Keseimbangan kedua energi ini dianggap esensial untuk menjaga

kesehatan dan mencegah berbagai penyakit, termasuk kanker. Oleh karena itu, TCM tidak hanya berfokus pada pengobatan gejala fisik, tetapi juga berupaya memperkuat vitalitas dan harmonisasi energi tubuh agar mampu melawan penyakit dengan lebih efektif.

Dalam pengobatan kanker, TCM menawarkan berbagai metode terapi yang melibatkan kombinasi antara akupunktur, ramuan herbal, dan praktik penyelarasan energi tubuh seperti *qigong* atau *tai chi*. Akupunktur salah satu komponen utama TCM yang dilakukan dengan menstimulasi titik-titik tertentu di tubuh menggunakan jarum halus. Terapi ini tidak hanya dipercaya membantu mengurangi rasa sakit dan ketidaknyamanan, tetapi juga memperbaiki aliran energi dalam tubuh yang dianggap penting dalam mendukung proses penyembuhan. Bagi pasien kanker, akupunktur sering digunakan untuk meredakan efek samping dari pengobatan konvensional, seperti mual akibat kemo-terapi, nyeri, dan kelelahan.

Selain akupunktur, TCM juga menekankan pentingnya konsumsi ramuan herbal untuk memperkuat sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan energi vital. Beberapa jenis herbal yang populer digunakan dalam pengobatan kanker, antara lain ginseng, jamur reishi, dan *huang qi*. Ginseng dikenal sebagai adaptogen, yaitu zat yang membantu tubuh beradaptasi dengan stres dan meningkatkan daya tahan tubuh. Dalam konteks pengobatan kanker, ginseng dipercaya membantu menjaga stamina dan energi pasien selama menjalani terapi yang berat.

Jamur reishi yang juga dikenal sebagai “jamur keabadian”, memiliki khasiat antioksidan dan imunomodulator. Reishi diyakini dapat membantu meningkatkan respons kekebalan tubuh, mencegah penyebaran sel kanker, serta memperbaiki kualitas hidup pasien. Sementara itu, *huang qi* atau astragalus adalah herbal yang sering digunakan untuk memperkuat *qi* dan memperbaiki daya tahan tubuh. Tanaman ini juga berperan dalam meningkatkan

fungsi sistem kekebalan, membantu tubuh melawan infeksi, dan mendukung regenerasi jaringan yang rusak.

Selain terapi fisik dan herbal, TCM juga mengajarkan praktik-praktik yang membantu menjaga keseimbangan mental dan emosional melalui teknik *qigong* dan *tai chi*. Kedua teknik ini merupakan bentuk latihan meditasi bergerak yang berfokus pada pernapasan, postur tubuh, dan aliran energi. Dalam TCM, kondisi mental dan emosional yang baik dipandang sama pentingnya dengan kesehatan fisik dalam mendukung proses pemulihan dari penyakit. Dengan mengatur pernapasan dan gerakan secara teratur, *qigong* dan *tai chi* dipercaya dapat menenangkan pikiran, mengurangi stres, serta meningkatkan aliran energi positif dalam tubuh.

Secara keseluruhan, pengobatan kanker dalam perspektif TCM menekankan pendekatan holistik, di mana tubuh, pikiran, dan energi harus bekerja selaras untuk mencapai kesembuhan. Dengan memadukan akupunktur, ramuan herbal, dan latihan energi seperti *qigong*, TCM tidak hanya bertujuan mengurangi gejala penyakit, tetapi juga memperkuat kemampuan alami tubuh untuk melawan kanker. Bagi banyak pasien, pendekatan TCM menawarkan harapan dan dukungan tambahan di samping pengobatan konvensional, sekaligus membuka jalan bagi keseimbangan yang lebih baik antara kesehatan fisik, mental, dan spiritual dalam perjalanan menuju pemulihan.

c. Pengobatan *ayurveda*

Pengobatan tradisional India yang dikenal sebagai *ayurveda* merupakan salah satu sistem kesehatan tertua di dunia dengan pendekatan holistik terhadap penyembuhan dan pencegahan penyakit. Dalam *ayurveda*, kanker dianggap sebagai hasil dari ketidakseimbangan tiga jenis energi atau *dosha* dalam tubuh, yaitu *vata*, *pitta*, dan *kapha*. Setiap individu memiliki kombinasi unik dari ketiga *dosha* tersebut, dan kesehatan dicapai ketika energi-energi ini berada dalam keseimbangan. Ketika terjadi ketidakseimbangan,

tubuh menjadi rentan terhadap berbagai penyakit, termasuk pertumbuhan sel kanker. Oleh karena itu, tujuan utama pengobatan *ayurveda* adalah mengembalikan keseimbangan *dosha*, memperkuat daya tahan tubuh, dan membantu tubuh menyembuhkan dirinya sendiri dari dalam.

Dalam pengobatan kanker, *ayurveda* menawarkan berbagai terapi alami yang melibatkan ramuan herbal, perubahan pola makan, detoksifikasi, serta teknik-teknik pernapasan dan meditasi. Beberapa ramuan herbal utama yang sering digunakan untuk mendukung pengobatan kanker, antara lain kunyit, *ashwagandha*, dan tripala. Kunyit merupakan salah satu bahan penting dalam *ayurveda*, terutama karena kandungan *curcumin* yang memiliki sifat antikanker dan anti-inflamasi. *Curcumin* berperan dalam mengurangi peradangan kronis, sebuah kondisi yang sering kali memicu atau mempercepat perkembangan tumor. Selain itu, *curcumin* juga dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dan merangsang apoptosis atau kematian sel terprogram yang membantu mencegah penyebaran kanker di dalam tubuh.

Ashwagandha atau *Withania somnifera* dikenal sebagai adaptogen dalam *ayurveda*, yakni zat yang membantu tubuh mengatasi stres dan menjaga keseimbangan energi. Dalam konteks pengobatan kanker, *ashwagandha* berperan penting dalam memperkuat sistem kekebalan tubuh dan mendukung tubuh agar tetap kuat selama menjalani terapi intensif seperti kemoterapi atau radioterapi. Selain itu, herbal ini memiliki kemampuan untuk mengurangi kelelahan dan kecemasan, yang sering dialami pasien kanker, serta memperbaiki kualitas tidur dan kesejahteraan emosional.

Herbal lain yang tidak kalah penting dalam pengobatan *ayurveda* adalah tripala, yaitu campuran dari tiga buah kering—*amalaki*, *haritaki*, dan *bibhitaki*. Tripala memiliki sifat detoksifikasi dan kaya akan anti-oksidan yang membantu tubuh melawan radikal bebas serta mengurangi risiko kerusakan sel. Dalam pengobatan kanker, tripala digunakan untuk memperkuat fungsi pencernaan,

mendukung proses detoksifikasi tubuh, dan meningkatkan kekebalan. Dengan demikian, tripala tidak hanya membantu tubuh dalam melawan sel-sel abnormal, tetapi juga mendukung regenerasi sel sehat dan memperbaiki fungsi organ vital.

Selain ramuan herbal, *ayurveda* juga menekankan pentingnya perubahan gaya hidup dan pola makan untuk menjaga keseimbangan *dosha*. Pasien dianjurkan untuk mengonsumsi makanan alami dan seimbang, sesuai dengan kebutuhan tubuh mereka, serta menjalani praktik meditasi dan teknik pernapasan seperti *pranayama* untuk menenangkan pikiran serta meningkatkan energi vital. Detoksifikasi melalui terapi, seperti *panchakarma* juga sering disarankan untuk membersihkan racun dari tubuh sehingga proses penyembuhan dapat berlangsung lebih efektif.

Dengan memadukan ramuan herbal, detoksifikasi, dan perubahan gaya hidup, *ayurveda* berfokus pada peningkatan kualitas hidup pasien sekaligus mendukung proses penyembuhan alami tubuh. Pendekatan ini tidak hanya berusaha mengobati penyakit, tetapi juga mengembalikan keseimbangan fisik, mental, dan emosional yang semuanya dianggap penting dalam perjalanan menuju kesehatan yang optimal. Bagi banyak pasien, pengobatan *ayurveda* menawarkan dukungan tambahan yang bersifat komprehensif dan memberikan harapan baru dalam menghadapi kanker, terutama dengan mengintegrasikan aspek-aspek kesehatan yang sering kali terabaikan dalam pengobatan konvensional.

Meskipun pengobatan tradisional sering kali digunakan sebagai terapi komplementer, efektivitasnya dalam menangani kanker secara langsung masih menjadi subjek penelitian ilmiah yang sedang berkembang. Oleh karena itu, banyak pasien yang memilih untuk menggabungkan pengobatan tradisional dengan terapi modern guna memperoleh manfaat maksimal dalam menghadapi penyakit ini.

2. Kemoterapi

Kemoterapi adalah salah satu pendekatan paling umum dan efektif dalam terapi modern untuk mengatasi kanker. Metode ini melibatkan penggunaan obat-obatan kimia yang dirancang untuk membunuh atau menghentikan pertumbuhan sel kanker dengan menargetkan sel-sel yang membelah cepat—salah satu karakteristik utama sel kanker. Kanker berkembang melalui pembelahan sel yang tidak terkendali, kemoterapi bertujuan untuk mengganggu siklus pembelahan ini dan menghancurkan sel-sel abnormal tersebut. Obat-obatan yang digunakan dalam kemoterapi bekerja secara sistemik—menyebarkan melalui aliran darah dan menjangkau sel kanker di berbagai bagian tubuh. Inilah yang membuat kemoterapi menjadi pilihan utama, terutama ketika kanker telah menyebar atau bermetastasis ke organ lain.

Namun, karena sifatnya yang menargetkan semua sel dengan tingkat pembelahan cepat, kemoterapi juga memengaruhi sel-sel sehat dalam tubuh yang memiliki pola pembelahan serupa. Sel-sel di folikel rambut, dinding usus, dan sumsum tulang termasuk jenis sel yang sering terkena dampak obat-obatan kemoterapi. Akibatnya, pasien yang menjalani kemoterapi kerap mengalami berbagai efek samping, seperti rambut rontok, mual, muntah, diare, serta kelelahan yang signifikan. Selain itu, sistem kekebalan tubuh juga bisa menurun karena sel darah putih yang diproduksi di sumsum tulang turut terdampak. Oleh karena itu, pasien sering kali perlu menjalani perawatan tambahan untuk mengurangi efek samping tersebut dan menjaga kualitas hidup selama masa terapi.

Kemoterapi sering digunakan dalam kombinasi dengan bentuk terapi lain, seperti radioterapi atau pembedahan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan. Dalam banyak kasus, kemoterapi diberikan sebelum operasi untuk mengecilkan tumor sehingga lebih mudah diangkat secara bedah. Pendekatan ini disebut *neoadjuvant therapy*. Sementara itu, kemoterapi juga dapat diberikan setelah operasi dalam bentuk *adjuvant therapy* untuk memastikan bahwa tidak ada sel kanker yang tersisa dan mencegah kekambuhan penyakit. Kombinasi

kemoterapi dan radioterapi juga sering diterapkan untuk menargetkan kanker dari berbagai arah, di mana radioterapi bekerja secara lokal pada area tertentu, sementara kemoterapi menyebar melalui seluruh tubuh.

Salah satu keuntungan besar kemoterapi adalah kemampuannya untuk mengatasi kanker yang telah menyebar ke berbagai organ atau jaringan tubuh. Obat kemoterapi bersirkulasi melalui aliran darah, mereka mampu menargetkan sel-sel kanker yang mungkin sudah mencapai bagian tubuh lain dan sulit diatasi dengan terapi lokal seperti pembedahan atau radioterapi. Kemoterapi menjadi sangat penting untuk kanker yang tidak terlokalisasi, seperti leukemia atau limfoma yang memerlukan pendekatan sistemik untuk menghancurkan sel-sel kanker di seluruh tubuh.

Namun, meskipun kemoterapi terbukti efektif, tantangan besar tetap ada, terutama dalam hal resistensi obat. Dalam beberapa kasus, sel-sel kanker mampu mengembangkan mekanisme perlindungan untuk bertahan dari kerusakan yang disebabkan oleh obat-obatan kemoterapi. Sel kanker dapat beradaptasi dengan cara memperbaiki DNA mereka yang rusak, memompa keluar obat sebelum mencapai tingkat yang efektif, atau mengalami mutasi yang membuat mereka kebal terhadap terapi tertentu. Resistensi semacam ini membuat kemoterapi menjadi kurang efektif dalam jangka panjang dan memerlukan strategi tambahan, seperti penggantian obat atau penggunaan kombinasi obat-obatan untuk mengatasi hambatan tersebut.

Untuk mengatasi tantangan ini, para peneliti terus mengembangkan pendekatan baru dalam terapi kanker, termasuk penggunaan imunoterapi, terapi target, dan terapi genetik. Terapi kombinasi yang melibatkan kemoterapi dengan pendekatan-pendekatan baru ini diharapkan dapat meningkatkan hasil pengobatan secara signifikan. Selain itu, perhatian lebih juga diberikan pada pengembangan obat-obatan kemoterapi yang lebih selektif dan spesifik sehingga hanya menargetkan sel kanker tanpa merusak sel sehat dengan tujuan mengurangi efek samping dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Secara keseluruhan, kemoterapi tetap menjadi salah satu komponen penting dalam perawatan kanker modern, terutama karena kemampuannya untuk menangani penyakit yang telah menyebar luas di dalam tubuh. Meskipun memiliki sejumlah efek samping dan tantangan seperti resistensi obat, kemoterapi telah menyelamatkan banyak nyawa dan memberikan harapan baru bagi jutaan pasien. Dengan kemajuan dalam ilmu pengetahuan dan teknologi, diharapkan terapi ini akan terus berkembang, semakin efektif, serta lebih nyaman bagi pasien di masa depan.

3. Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu metode pengobatan utama dalam terapi kanker yang menggunakan radiasi berenergi tinggi untuk menghancurkan sel-sel kanker. Prinsip dasar dari radioterapi adalah merusak DNA sel kanker sehingga sel-sel tersebut kehilangan kemampuan untuk memperbaiki diri atau melakukan pembelahan. Tanpa kemampuan untuk beregenerasi, sel kanker secara bertahap akan mati dan tidak dapat berkembang lebih lanjut. Pendekatan ini sangat efektif untuk mengatasi kanker yang terlokalisasi atau regional, seperti kanker payudara, kanker prostat, dan kanker nasofaring, di mana tumor belum menyebar jauh ke bagian tubuh lainnya. Dengan menargetkan area tertentu, radioterapi dapat menghancurkan sel-sel kanker di lokasi spesifik dan membantu mengendalikan pertumbuhan tumor.

Radioterapi sering kali digunakan sebagai bagian dari terapi kombinasi dalam manajemen kanker, terutama untuk memastikan hasil pengobatan yang lebih optimal. Misalnya, radioterapi dapat diberikan setelah operasi untuk membersihkan sisa-sisa sel kanker yang mungkin tidak terdeteksi atau tidak terangkat sepenuhnya selama pembedahan. Pendekatan ini dikenal sebagai terapi *adjuvant* yang bertujuan untuk mencegah kekambuhan kanker di kemudian hari. Radioterapi juga dapat digunakan sebelum operasi—dalam bentuk terapi *neoadjuvant*—untuk mengecilkan ukuran tumor agar lebih mudah diangkat. Selain itu, radioterapi kerap dikombinasikan dengan kemoterapi dalam beberapa kasus, terutama ketika diperlukan serangan ganda terhadap

sel-sel kanker. Kombinasi ini dapat memberikan efek sinergis, di mana kemoterapi membuat sel-sel kanker lebih sensitif terhadap radiasi, sehingga meningkatkan efektivitas keseluruhan pengobatan.

Namun, meskipun radioterapi terbukti efektif dalam membunuh sel kanker, terapi ini juga memiliki risiko terhadap jaringan sehat di sekitar tumor. Radiasi tidak hanya merusak sel kanker, tetapi juga dapat memengaruhi sel-sel normal yang berada di sekitarnya, efek samping sering kali tidak terhindarkan. Beberapa efek samping yang umum dialami oleh pasien radioterapi meliputi luka bakar atau iritasi kulit di area yang terkena radiasi, kelelahan berkepanjangan, dan bahkan kerusakan jaringan yang lebih luas, tergantung pada dosis radiasi yang diberikan dan lokasi pengobatan. Dalam kasus tertentu, kerusakan pada jaringan sehat ini dapat menyebabkan masalah jangka panjang, seperti perubahan fungsi organ atau munculnya jaringan parut.

Untuk mengatasi tantangan ini, teknologi radioterapi terus berkembang dengan tujuan meningkatkan presisi dan mengurangi kerusakan pada jaringan sehat. Salah satu inovasi modern dalam bidang ini adalah *intensity modulated radiation therapy* (IMRT), yaitu terapi radiasi dengan modulasi intensitas yang memungkinkan dokter menargetkan tumor secara lebih akurat. Dengan IMRT, intensitas radiasi dapat disesuaikan untuk setiap area tumor sehingga sel-sel kanker menerima dosis tinggi, sementara jaringan sehat di sekitarnya hanya terkena dosis minimal. Inovasi seperti ini tidak hanya meningkatkan efektivitas pengobatan, tetapi juga mengurangi risiko efek samping serta memperbaiki kualitas hidup pasien selama dan setelah terapi.

Selain IMRT, metode lain seperti terapi radiasi stereotaktik dan *brachytherapy* juga berkembang pesat untuk menangani kanker di area-area sulit dengan presisi tinggi. Terapi radiasi stereotaktik menggunakan teknologi pencitraan canggih untuk menargetkan tumor dengan radiasi dosis tinggi dalam waktu singkat, sangat berguna untuk tumor kecil atau tumor yang berada di dekat organ vital. Sementara itu, *brachytherapy* melibatkan penempatan sumber radiasi langsung

di dalam atau di dekat tumor, memberikan dosis radiasi yang sangat terkonsentrasi tanpa merusak jaringan di sekitarnya.

Secara keseluruhan, radioterapi tetap menjadi salah satu pilar utama dalam pengobatan kanker modern. Dengan kemampuan untuk menargetkan tumor secara lokal, radioterapi memainkan peran penting dalam menghancurkan sel-sel kanker dan mencegah pertumbuhannya kembali. Meskipun masih ada risiko terhadap jaringan sehat, perkembangan teknologi seperti IMRT dan teknik radioterapi presisi lainnya telah membantu meminimalkan efek samping, memungkinkan pasien menjalani pengobatan dengan lebih nyaman. Kombinasi radioterapi dengan terapi lain, seperti pembedahan dan kemoterapi menawarkan strategi pengobatan yang komprehensif serta meningkatkan peluang keberhasilan dalam melawan kanker. Di masa depan, diharapkan teknologi dan pendekatan dalam radioterapi akan terus berkembang, memberikan hasil yang lebih baik sekaligus mengurangi dampak negatif bagi para pasien.

4. Terapi target

Salah satu pendekatan modern yang semakin berkembang dalam terapi kanker adalah terapi target yang secara khusus dirancang untuk menargetkan molekul atau jalur biologis tertentu yang berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Berbeda dengan kemoterapi yang menyerang sel-sel yang membelah cepat secara umum—baik sel kanker maupun sel sehat—terapi target bekerja dengan lebih spesifik. Pendekatan ini bertujuan hanya untuk menyerang komponen spesifik dalam sel kanker, seperti protein atau gen yang bermutasi sehingga dapat meminimalkan kerusakan pada sel-sel normal dan mengurangi efek samping bagi pasien. Hal ini membuat terapi target menjadi pilihan yang semakin populer dan menjanjikan dalam pengobatan kanker modern.

Salah satu contoh terapi target adalah penggunaan *tyrosine kinase inhibitors* (TKI), seperti imatinib yang secara efektif menargetkan mutasi genetik tertentu dalam sel kanker. Imatinib telah terbukti sangat efektif dalam pengobatan leukemia mieloid kronis (CML) dan beberapa

jenis tumor gastrointestinal. Obat ini bekerja dengan menghambat aktivitas enzim *tyrosine kinase*—sebuah protein yang berperan penting dalam proses persinyalan yang memicu pembelahan dan pertumbuhan sel kanker. Dengan menghambat jalur persinyalan tersebut, imatinib dapat memperlambat atau menghentikan pertumbuhan sel kanker secara signifikan, sekaligus membatasi perkembangan penyakit.

Selain TKI, terdapat juga kelompok obat yang dikenal sebagai inhibitor angiogenesis, seperti *bevacizumab* yang berfungsi dengan cara mencegah pembentukan pembuluh darah baru yang dibutuhkan oleh tumor untuk berkembang. Angiogenesis yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru, sangat penting bagi tumor untuk mendapatkan suplai oksigen dan nutrisi yang mendukung pertumbuhan serta penyebarannya. Dengan menghambat proses ini, *bevacizumab* memutus suplai vital yang dibutuhkan tumor sehingga memperlambat pertumbuhan dan mengurangi ukuran tumor. Terapi semacam ini sangat berguna terutama untuk kanker yang cenderung agresif dan membutuhkan suplai darah tambahan agar dapat terus berkembang.

Selain itu, terapi target juga mencakup terapi hormon yang secara khusus ditujukan untuk jenis kanker yang sensitif terhadap hormon, seperti kanker payudara dan kanker prostat. Pada beberapa kanker, hormon seperti estrogen atau testosteron dapat merangsang pertumbuhan sel-sel kanker. Untuk menghambat proses ini, obat-obatan seperti *tamoxifen* dan *anastrozole* digunakan. *Tamoxifen* bekerja dengan menghalangi reseptor estrogen pada sel-sel kanker payudara sehingga mencegah hormon tersebut memicu pertumbuhan sel. Di sisi lain, *anastrozole* berfungsi dengan mengurangi kadar estrogen dalam tubuh, terutama pada wanita pascamenopause sehingga pertumbuhan sel-sel kanker yang bergantung pada estrogen dapat dihentikan atau diperlambat. Terapi hormon juga sering digunakan secara *adjuvant*, yaitu sebagai terapi tambahan setelah operasi atau radioterapi untuk mengurangi risiko kekambuhan penyakit.

Keunggulan utama terapi target adalah spesifisitasnya yang memungkinkan pengobatan fokus pada molekul atau mekanisme

tertentu dalam sel kanker tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya. Terapi ini lebih selektif, pasien biasanya mengalami efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan kemoterapi atau radioterapi. Namun, meskipun terapi target menawarkan banyak manfaat, tantangan tetap ada, terutama terkait dengan resistensi obat. Sama seperti dalam kemoterapi, beberapa sel kanker dapat mengembangkan mekanisme untuk bertahan dari efek terapi target. Misalnya, sel kanker dapat mengalami mutasi tambahan atau mengaktifkan jalur alternatif untuk tetap bertahan dan berkembang meskipun terapi target sedang dijalankan.

Untuk mengatasi tantangan ini, para peneliti terus bekerja mengembangkan terapi baru dan meningkatkan efektivitas obat-obatan yang ada. Salah satu strategi yang diterapkan adalah penggunaan kombinasi beberapa terapi target atau menggabungkannya dengan metode pengobatan lain, seperti kemoterapi dan imunoterapi untuk mencegah resistensi serta memperkuat respons pengobatan. Dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi, terapi target diharapkan terus berkembang serta menjadi solusi yang lebih efektif dalam melawan berbagai jenis kanker.

Secara keseluruhan, terapi target merupakan langkah besar dalam evolusi pengobatan kanker karena memungkinkan pendekatan yang lebih cerdas dan personal. Dengan menyesuaikan terapi berdasarkan jenis dan karakteristik molekuler dari kanker setiap pasien, terapi ini memberikan harapan baru untuk meningkatkan angka keberhasilan pengobatan serta memperpanjang harapan hidup pasien. Di masa depan dengan semakin majunya penelitian di bidang onkologi molekuler, terapi target berpotensi menjadi bagian integral dari manajemen kanker yang lebih presisi dan efektif.

5. Imunoterapi

Imunoterapi merupakan salah satu terobosan terbaru dan paling inovatif dalam pengobatan kanker, di mana sistem kekebalan tubuh pasien dimanfaatkan secara aktif untuk melawan dan menghancurkan sel-sel kanker. Prinsip dasar imunoterapi adalah merangsang

atau memodifikasi respons imun agar mampu mengenali sel kanker sebagai ancaman dan menyerangnya dengan efektif. Berbeda dengan terapi tradisional seperti kemoterapi atau radioterapi yang menyerang sel kanker secara langsung, imunoterapi bekerja dengan memperkuat kemampuan alami tubuh sendiri dalam melawan kanker, memberikan harapan baru bagi pasien dengan kondisi yang sulit diatasi oleh metode konvensional.

Salah satu pendekatan penting dalam imunoterapi adalah penggunaan *checkpoint inhibitors*, seperti *pembrolizumab* dan *nivolumab* yang secara khusus menargetkan molekul *checkpoint* pada permukaan sel-sel imun dan kanker. Molekul *checkpoint*, seperti PD-1, PD-L1, atau CTLA-4, berperan sebagai “rem” alami yang mengontrol dan menghambat aktivitas sistem kekebalan tubuh agar tidak menyerang sel-sel tubuh sendiri. Namun, sel kanker sering kali mengeksploitasi molekul *checkpoint* ini sebagai mekanisme pelindung sehingga mereka dapat bersembunyi dan menghindari deteksi oleh sistem imun. *Checkpoint inhibitors* bekerja dengan menghambat fungsi molekul ini, melepaskan “rem” dari sel-sel imun sehingga mereka dapat menyerang sel-sel kanker dengan lebih agresif. Pendekatan ini telah menunjukkan hasil yang sangat baik dalam pengobatan berbagai jenis kanker, termasuk melanoma, kanker paru-paru, dan kanker ginjal yang sebelumnya sulit diobati dengan terapi tradisional.

Selain *checkpoint inhibitors*, imunoterapi juga mencakup teknologi canggih seperti *CAR T-cell therapy* (terapi sel T dengan reseptor antigen chimera). Dalam pendekatan ini, sel T—salah satu jenis sel darah putih yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh—diambil dari tubuh pasien dan direkayasa secara genetis di laboratorium agar mampu mengenali dan menyerang sel kanker secara spesifik. Setelah proses rekayasa selesai, sel-sel T tersebut dikembalikan ke tubuh pasien, di mana mereka bekerja dengan menargetkan dan menghancurkan sel-sel kanker. Terapi *CAR T-cell* telah memberikan hasil yang mengesankan, terutama dalam pengobatan beberapa jenis kanker darah, seperti leukemia dan limfoma dengan tingkat remisi yang tinggi pada

banyak pasien. Namun, karena terapi ini melibatkan manipulasi genetik dan respons kekebalan yang sangat kuat, pemantauan ketat diperlukan untuk menghindari komplikasi serius.

Vaksin kanker juga merupakan bagian dari imunoterapi yang bertujuan untuk meningkatkan respons kekebalan tubuh terhadap sel-sel kanker. Berbeda dengan vaksin tradisional yang digunakan untuk mencegah penyakit infeksi, vaksin kanker dirancang untuk merangsang sistem imun agar dapat mengenali dan menyerang sel-sel kanker yang sudah ada di dalam tubuh. Salah satu contoh vaksin kanker yang telah digunakan adalah *sipuleucel-T* yang dikembangkan untuk pengobatan kanker prostat. Vaksin ini bekerja dengan melatih sistem imun untuk lebih efektif dalam mengenali sel kanker dan melancarkan serangan terhadapnya. Meskipun vaksin kanker masih dalam tahap pengembangan dan penerapannya belum merata untuk semua jenis kanker, pendekatan ini menunjukkan potensi besar dalam menciptakan terapi yang lebih personal dan efektif di masa depan.

Namun, meskipun imunoterapi menawarkan banyak keuntungan, tidak semua pasien merespons terapi ini dengan baik. Beberapa pasien menunjukkan respons yang sangat positif dengan tumor yang mengecil atau hilang sepenuhnya, sementara pasien lain mungkin tidak merespons sama sekali. Variasi respons ini menunjukkan bahwa imunoterapi tidak selalu efektif untuk setiap individu dan masih banyak yang harus dipelajari tentang faktor-faktor yang memengaruhi keberhasilan terapi. Tantangan lainnya adalah munculnya efek samping auto-imun, yaitu kondisi di mana sistem kekebalan tubuh yang telah dirangsang untuk menyerang sel kanker mulai menyerang jaringan sehat dalam tubuh. Efek samping auto-imun ini dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan, seperti radang usus, masalah tiroid, atau peradangan organ lain dan memerlukan penanganan medis yang intensif.

Meskipun tantangan seperti efek samping dan variasi respons masih menjadi kendala, imunoterapi tetap menjadi harapan besar bagi masa depan pengobatan kanker. Penelitian terus berlangsung untuk memahami bagaimana memperbaiki efektivitas terapi dan mengurangi

risiko efek samping. Salah satu arah penelitian yang sedang berkembang adalah kombinasi imunoterapi dengan terapi lain, seperti kemoterapi, radioterapi, atau terapi target untuk meningkatkan hasil pengobatan dan memperluas cakupan pasien yang dapat merespons terapi ini. Selain itu, para peneliti juga bekerja keras mengembangkan biomarker yang dapat membantu memprediksi pasien mana yang kemungkinan besar akan merespons imunoterapi, sehingga terapi dapat lebih tepat sasaran.

Secara keseluruhan, imunoterapi merupakan langkah revolusioner dalam dunia onkologi dan menawarkan perspektif baru dalam manajemen kanker. Dengan memanfaatkan kekuatan alami sistem kekebalan tubuh, imunoterapi memberikan harapan baru bagi banyak pasien, terutama bagi mereka yang sebelumnya memiliki pilihan pengobatan yang terbatas. Di masa depan dengan terus berkembangnya teknologi dan pemahaman tentang biologi kanker, imunoterapi diharapkan menjadi salah satu pilar utama dalam pengobatan kanker yang lebih efektif, aman, serta personal.

6. Terapi genetik

Salah satu pendekatan paling inovatif yang masih dalam tahap awal pengembangan dalam dunia onkologi adalah terapi genetik, sebuah metode yang bertujuan untuk memperbaiki atau mengganti gen yang rusak yang berperan dalam pembentukan dan perkembangan kanker. Terapi genetik didasarkan pada pemahaman bahwa banyak kasus kanker disebabkan oleh mutasi atau kerusakan pada DNA yang menyebabkan sel-sel tubuh tumbuh tak terkendali dan membentuk tumor. Dengan memperbaiki mutasi ini atau mengganti gen yang rusak, terapi genetik memiliki potensi untuk menghentikan perkembangan kanker dari sumbernya, menawarkan solusi jangka panjang bagi pasien yang sebelumnya sulit diobati dengan terapi konvensional seperti kemoterapi atau radioterapi.

Teknologi CRISPR-Cas9 merupakan salah satu alat paling mutakhir yang memungkinkan para ilmuwan mengedit gen dengan presisi sangat tinggi. CRISPR bekerja seperti gunting molekuler, di mana

ia dapat memotong DNA pada titik tertentu dan memperbaiki atau mengganti bagian yang rusak. Teknologi ini menawarkan harapan besar karena dengan mengoreksi mutasi genetik yang spesifik, terutama pada gen yang berperan penting dalam pertumbuhan sel kanker karena dapat diatasi secara langsung di tingkat molekuler. Contohnya, pada pasien dengan kanker akibat mutasi pada gen BRCA1 atau BRCA2 (yang terkait dengan kanker payudara dan ovarium), terapi genetik dapat berfungsi untuk memperbaiki mutasi tersebut, mengurangi risiko perkembangan kanker, atau bahkan menghentikannya sepenuhnya.

Potensi terapi genetik sangat besar, terutama untuk pasien yang memiliki kanker dengan komponen genetik yang membuatnya sulit diatasi menggunakan metode pengobatan tradisional. Pada beberapa kasus, terapi konvensional hanya dapat mengatasi gejala atau memperlambat perkembangan kanker, tetapi tidak dapat menargetkan akar masalah yang terletak pada mutasi genetik. Dengan terapi genetik, dokter dan peneliti berharap dapat mengatasi sumber masalah ini serta menciptakan pengobatan yang lebih efektif dan tahan lama. Ini tidak hanya berlaku untuk jenis kanker tertentu, tetapi juga dapat diterapkan pada berbagai jenis kanker yang disebabkan oleh mutasi spesifik.

Meskipun potensi terapi genetik sangat menjanjikan, pengembangannya masih berada dalam tahap awal, dan penerapannya di klinik memerlukan lebih banyak penelitian serta uji klinis. Salah satu tantangan utama adalah memastikan bahwa teknologi CRISPR dan alat pengeditan gen lainnya bekerja dengan aman dan akurat, tanpa menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. CRISPR melibatkan perubahan langsung pada DNA, terdapat risiko bahwa kesalahan kecil dalam proses pengeditan bisa menimbulkan mutasi baru atau merusak gen sehat yang berpotensi menyebabkan masalah kesehatan serius. Selain itu, tubuh manusia adalah sistem yang sangat kompleks, dan memastikan bahwa terapi genetik hanya menargetkan sel kanker tanpa memengaruhi jaringan sehat memerlukan penelitian lebih lanjut.

Regulasi dan etika juga menjadi tantangan dalam pengembangan terapi genetik. Terapi ini melibatkan modifikasi genetik, banyak pihak

khawatir tentang dampak jangka panjangnya, baik bagi individu maupun masyarakat secara keseluruhan. Pertanyaan etis juga muncul terkait penggunaan teknologi pengeditan gen, misalnya apakah ada batasan dalam pengeditan genetik dan bagaimana teknologi ini dapat diterapkan secara bertanggung jawab. Di samping itu, biaya pengembangan terapi genetik masih sangat tinggi, dan aksesibilitasnya bisa menjadi masalah, terutama bagi pasien di negara dengan sumber daya kesehatan yang terbatas.

Namun, meski menghadapi banyak tantangan, para ilmuwan dan peneliti optimis bahwa terapi genetik akan menjadi bagian integral dari masa depan pengobatan kanker. Saat ini, berbagai uji klinis sedang dilakukan untuk menguji keamanan dan efektivitas teknologi ini, baik secara mandiri maupun dalam kombinasi dengan metode pengobatan lain seperti imunoterapi dan kemoterapi. Jika penelitian ini berhasil, terapi genetik tidak hanya akan membuka era baru dalam pengobatan kanker tetapi juga berpotensi mengubah cara kita menangani penyakit-penyakit genetik lainnya.

Dalam beberapa dekade mendatang, terapi genetik diharapkan tidak hanya mampu memperbaiki mutasi penyebab kanker tetapi juga memungkinkan pencegahan kanker melalui deteksi dini dan intervensi proaktif. Misalnya, orang yang memiliki risiko tinggi terkena kanker karena faktor genetik mungkin bisa menjalani terapi genetik preventif untuk memperbaiki mutasi sebelum kanker berkembang. Ini akan membuka peluang bagi pendekatan pengobatan yang lebih personal dan presisi, di mana terapi dirancang khusus berdasarkan profil genetik setiap individu.

Secara keseluruhan, terapi genetik merupakan langkah maju yang revolusioner dalam upaya melawan kanker, menawarkan harapan baru bagi pasien yang sebelumnya tidak memiliki banyak pilihan pengobatan. Dengan terus berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, terapi genetik memiliki potensi untuk mengubah paradigma pengobatan kanker, membawa kita lebih dekat pada masa depan di

mana kanker bukan lagi menjadi vonis akhir, melainkan kondisi yang dapat diobati dan bahkan dicegah secara efektif.

Peran Pengobatan Herbal dalam Terapi Kanker

Pengobatan herbal kini semakin diakui sebagai alternatif yang penting dalam dunia medis modern, terutama dalam konteks terapi kanker. Sebagai terapi yang memanfaatkan bahan-bahan alami, herbal menawarkan pendekatan yang lebih lembut dibandingkan dengan pengobatan konvensional, seperti kemoterapi dan radioterapi yang sering kali memiliki efek samping yang berat. Sifat alami dari pengobatan herbal membuatnya menarik bagi banyak pasien karena diyakini memiliki efek samping yang lebih sedikit, sekaligus dapat digunakan sebagai terapi komplementer yang mendukung pengobatan medis modern (Topalian, 2015).

Dalam terapi kanker, peran pengobatan herbal tidak hanya untuk mendukung kesehatan umum pasien, tetapi juga untuk memperkuat sistem imun, mengurangi efek samping terapi konvensional, serta menargetkan proses biologis yang memengaruhi pertumbuhan dan penyebaran sel kanker. Perkembangan bukti ilmiah yang mendukung penggunaan tanaman obat semakin memperkuat peran pengobatan herbal sebagai bagian dari pendekatan yang holistik dan terintegrasi dalam menangani kanker.

Salah satu alasan utama mengapa pengobatan herbal diminati adalah karena sifatnya yang holistik. Pengobatan herbal dalam terapi kanker tidak hanya berfokus pada pengobatan penyakit itu sendiri, tetapi juga memperhatikan keseimbangan tubuh secara keseluruhan. Herbal seperti temulawak, kunyit, ginseng, dan lidah buaya telah digunakan selama ribuan tahun di berbagai sistem pengobatan tradisional seperti pengobatan tradisional Cina (TCM) dan *ayurveda* yang berfokus pada peningkatan daya tahan tubuh serta keseimbangan energi.

Saat ini, ramuan-ramuan ini semakin mendapatkan perhatian dalam dunia medis modern, terutama karena beberapa di antaranya telah terbukti memiliki sifat antikanker, anti-inflamasi, anti-oksidan, dan imunomodulator. Kemampuan herbal untuk memperkuat sistem imun, menurunkan

stres oksidatif, dan mengurangi peradangan, menjadikannya sangat penting dalam mendukung tubuh melawan kanker.

Dalam dunia medis modern, pengobatan herbal banyak digunakan sebagai terapi komplementer untuk mendukung pengobatan kanker konvensional. Terapi komplementer artinya pengobatan herbal digunakan bersamaan dengan terapi medis, seperti kemoterapi atau radioterapi untuk meningkatkan efektivitasnya dan mengurangi efek samping yang terkait dengan terapi tersebut. Salah satu contohnya adalah penggunaan jahe dan peppermint yang dikenal efektif untuk mengurangi mual serta muntah yang sering dialami oleh pasien kanker selama menjalani kemoterapi. Selain itu, herbal seperti ginseng sering digunakan untuk mengurangi kelelahan yang merupakan salah satu efek samping paling umum dari radioterapi dan kemoterapi. Penggunaan herbal ini tidak hanya bertujuan untuk meningkatkan kesehatan fisik pasien, tetapi juga memperbaiki kualitas hidup mereka sehingga pasien dapat menjalani terapi kanker dengan lebih baik dan lebih nyaman (Aggarwal, 2009).

Lebih jauh lagi, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa pengobatan herbal dapat berperan langsung dalam menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker. Beberapa herbal memiliki komponen bioaktif yang mampu menargetkan jalur molekuler spesifik yang penting dalam perkembangan sel kanker. Sebagai contoh, *curcumin* yang ditemukan dalam temulawak dan kunyit telah terbukti memiliki sifat antikanker.

Curcumin bekerja dengan memodulasi jalur molekuler yang mengontrol pertumbuhan dan pembelahan sel kanker, serta memicu apoptosis (kematian sel terprogram). *Curcumin* diketahui dapat menghambat beberapa jalur penting yang mendukung kelangsungan hidup sel kanker, seperti NF- κ B, PI3K/Akt, dan MAPK/ERK. Dengan menghambat jalur ini, *curcumin* tidak hanya memperlambat pertumbuhan tumor, tetapi juga membuat sel kanker lebih rentan terhadap terapi lain, seperti kemoterapi atau radioterapi.

Selain *curcumin*, komponen lain dari temulawak, yaitu *xanthorrhizol* juga memiliki potensi besar dalam terapi kanker. *Xanthorrhizol* telah terbukti menghambat jalur sinyal molekuler yang penting bagi pertumbuhan sel

kanker, seperti jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK yang berperan dalam kelangsungan hidup sel kanker. Dengan menghambat jalur ini, *xanthorrhizol* dapat memperlambat perkembangan sel kanker dan mengurangi kemungkinan penyebaran kanker ke bagian tubuh lainnya (metastasis). Ini menjadikan herbal seperti temulawak dan kunyit sebagai terapi komplementer yang tidak hanya memperkuat tubuh, tetapi juga berpotensi membantu dalam menghambat perkembangan kanker secara langsung (Chen, 2015).

Salah satu keuntungan terbesar dari pengobatan herbal adalah kemampuannya untuk meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap terapi konvensional. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan herbal dapat membantu meningkatkan efektivitas kemoterapi dan radioterapi dengan mengurangi resistensi sel kanker terhadap terapi ini.

Sebagai contoh, *curcumin* telah terbukti dapat menurunkan ekspresi protein yang menyebabkan resistensi obat, seperti MDR (*multidrug resistance proteins*) yang memungkinkan obat kemoterapi bekerja lebih efektif dalam membunuh sel kanker. Ketika resistensi obat pada sel kanker berkurang, kemoterapi menjadi lebih berhasil dalam menghancurkan sel kanker sehingga meningkatkan peluang pemulihan pasien. Selain itu, *curcumin* juga diketahui mampu menghambat mekanisme perbaikan DNA pada sel kanker, yang membuat sel-sel kanker lebih rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh radiasi atau obat kemoterapi.

Selain membantu meningkatkan efektivitas terapi konvensional, pengobatan herbal juga memiliki sifat anti-inflamasi dan anti-oksidan yang dapat membantu dalam menekan peradangan serta mengurangi stres oksidatif. Dua faktor ini sangat penting karena peradangan kronis dan stres oksidatif sering kali memicu perkembangan kanker serta mempercepat penyebaran sel kanker di dalam tubuh. Herbal seperti *green tea* (teh hijau) yang mengandung polifenol seperti *catechin* yang memiliki efek anti-oksidan yang kuat dan dapat melindungi tubuh dari kerusakan oksidatif. Teh hijau juga telah terbukti memiliki sifat antikanker, di mana konsumsi rutin teh hijau dapat menurunkan risiko pertumbuhan tumor dan membantu mencegah penyebaran sel kanker.

Dalam konteks terapi kanker secara keseluruhan, pengobatan herbal memberikan pendekatan komplementer dan terintegratif yang dapat memberikan manfaat yang signifikan bagi pasien. Kombinasi terapi konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi dengan pengobatan herbal dapat menciptakan efek sinergis, di mana herbal membantu mengurangi efek samping, memperkuat kekebalan tubuh, serta meningkatkan efektivitas pengobatan konvensional.

Dengan adanya pendekatan yang lebih holistik dan menyeluruh ini, pasien kanker dapat mengalami pemulihan yang lebih baik dari segi fisik maupun kualitas hidup. Pengobatan herbal meskipun tidak dapat menggantikan terapi medis konvensional, memainkan peran yang sangat penting dalam mendukung pemulihan pasien kanker, menjadikan tubuh lebih kuat dalam menghadapi tantangan terapi kanker, dan berkontribusi pada penghambatan perkembangan sel kanker secara alami.

Dengan semakin berkembangnya penelitian dan pengakuan terhadap manfaat pengobatan herbal dalam terapi kanker, pendekatan ini kini menjadi salah satu bagian penting dari strategi pengobatan kanker yang lebih luas. Pengobatan herbal memberikan pasien harapan baru untuk menjalani perawatan yang tidak hanya efektif, tetapi juga lebih manusiawi, alami, dan seimbang.

Pengembangan Klinis Ekstrak Temulawak untuk Kanker

Pengembangan klinis ekstrak temulawak untuk kanker telah menarik perhatian banyak peneliti dan praktisi kesehatan karena sifat alami dan potensi bioaktif yang terkandung di dalamnya. Temulawak telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional, terutama di wilayah Asia Tenggara termasuk Indonesia. Potensi temulawak sebagai terapi komplementer untuk kanker telah diakui berkat kandungan senyawa aktif seperti *curcumin*, *xanthorrhizol*, dan berbagai komponen lainnya yang memiliki aktivitas anti-oksidan, anti-inflamasi, serta antikanker (Wong, 2011).

Dalam beberapa dekade terakhir, pengembangan ilmiah telah berfokus pada pengujian klinis ekstrak temulawak, khususnya dalam konteks kemampuannya untuk menghambat pertumbuhan sel kanker, memicu apoptosis, serta meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap terapi konvensional, seperti kemoterapi dan radioterapi. Temulawak mengandung beberapa senyawa bioaktif utama yang memainkan peran penting dalam mekanisme antikanker, di mana *curcumin* merupakan salah satu yang paling banyak diteliti.

Curcumin adalah polifenol yang menunjukkan berbagai aktivitas biologis, termasuk agen anti-inflamasi, anti-oksidan, dan antikanker. Mekanisme *curcumin* dalam melawan kanker berpusat pada kemampuannya untuk memodulasi jalur sinyal molekuler yang terkait dengan pertumbuhan, proliferasi, apoptosis, dan angiogenesis sel kanker. Salah satu jalur yang dipengaruhi *curcumin* adalah NF- κ B yang berperan dalam regulasi peradangan kronis dan kelangsungan hidup sel kanker. Dengan menekan aktivitas NF- κ B, *curcumin* mengurangi ekspresi gen pro-inflamasi dan pro-survival yang pada akhirnya melemahkan kemampuan sel kanker untuk berkembang biak dan bertahan hidup.

Xanthorrhizol sebagai senyawa terpenoid lain yang ditemukan dalam temulawak juga memiliki potensi antikanker yang signifikan. *Xanthorrhizol* bekerja dengan menghambat jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK yang merupakan jalur penting dalam regulasi proliferasi serta kelangsungan hidup sel kanker. Dengan memblokir aktivasi jalur-jalur ini, *xanthorrhizol* menghambat pertumbuhan sel kanker dan mendorong kematian sel secara terprogram. Selain itu, *xanthorrhizol* juga diketahui meningkatkan efek anti-oksidan dalam tubuh yang membantu mengurangi stres oksidatif yang sering kali terkait dengan perkembangan kanker.

Penelitian preklinis yang dilakukan baik *in vitro* (di laboratorium menggunakan sel kanker) maupun *in vivo* (pada hewan uji) mendukung potensi temulawak sebagai agen antikanker. Studi yang menggunakan sel kanker yang diisolasi dari manusia, seperti sel kanker payudara, prostat, kolorektal, dan nasofaring telah menunjukkan bahwa *curcumin* dari temulawak dapat menginduksi apoptosis melalui jalur mitokondria. Pada tingkat

sel, *curcumin* meningkatkan permeabilitas membran mitokondria yang menyebabkan pelepasan *cytochrome C* dari mitokondria ke sitosol, memicu aktivasi *caspase-9* dan *caspase-3* yang bertanggung jawab untuk kematian sel. Dengan demikian, *curcumin* memicu serangkaian reaksi yang mengarah pada penghancuran sel kanker secara terprogram (Topalian, 2015).

Penelitian lain pada model hewan menunjukkan bahwa pemberian ekstrak temulawak pada hewan yang diinduksi dengan kanker mampu mengurangi ukuran tumor secara signifikan. Pada tikus laboratorium dengan kanker payudara, ekstrak temulawak menunjukkan pengurangan volume tumor yang signifikan dan peningkatan apoptosis pada sel kanker. Penelitian ini memberikan bukti bahwa temulawak efektif tidak hanya dalam mencegah pertumbuhan sel kanker, tetapi juga memperlambat perkembangan kanker yang sudah terbentuk. Dalam penelitian lain yang menggunakan sel kanker nasofaring, ekstrak temulawak terbukti mampu menginduksi apoptosis melalui aktivasi *caspase* dan penghambatan jalur NF- κ B, serta meningkatkan efektivitas kemoterapi dengan memodulasi jalur resistensi obat.

Salah satu tantangan terbesar dalam pengembangan temulawak untuk kanker adalah bio-availabilitas *curcumin* yang rendah. Meskipun *curcumin* memiliki banyak manfaat biologis, sifat kimianya membuatnya sulit diserap oleh sistem pencernaan manusia dalam jumlah yang memadai. Sebagian besar *curcumin* yang dikonsumsi secara oral dipecah di dalam usus dan hati sebelum mencapai konsentrasi efektif dalam darah. Untuk mengatasi masalah ini, berbagai strategi telah dikembangkan, termasuk penggunaan nanopartikel untuk meningkatkan penyerapan dan distribusi *curcumin* di dalam tubuh. Selain itu, penggunaan piperin—senyawa yang ditemukan dalam lada hitam—telah terbukti meningkatkan penyerapan *curcumin* hingga 2000%. Strategi lain termasuk penggunaan liposom untuk mengangkut *curcumin* langsung ke sel target, serta pengembangan formulasi *curcumin* yang larut dalam air yang meningkatkan penyerapan di saluran pencernaan.

Beberapa uji klinis telah dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas *curcumin* dan ekstrak temulawak pada pasien kanker. Salah satu uji klinis

pada pasien kanker kolorektal menunjukkan bahwa pemberian *curcumin* bersamaan dengan kemoterapi standar dapat meningkatkan hasil pengobatan secara signifikan. Pasien yang menerima kombinasi *curcumin* dan kemoterapi mengalami penurunan ukuran tumor yang lebih cepat serta peningkatan respons tumor dibandingkan dengan mereka yang hanya menerima kemoterapi. Selain itu, efek samping kemoterapi seperti mual dan kelelahan juga berkurang pada pasien yang menerima *curcumin*, menunjukkan bahwa *curcumin* dapat meningkatkan kualitas hidup pasien kanker.

Uji klinis lain yang melibatkan pasien kanker pankreas juga menunjukkan hasil yang positif. Dalam studi ini, pasien yang menerima dosis tinggi *curcumin* menunjukkan peningkatan toleransi terhadap kemoterapi dan perpanjangan kelangsungan hidup dibandingkan kelompok kontrol. Ini menunjukkan bahwa *curcumin* tidak hanya dapat meningkatkan efektivitas kemoterapi, tetapi juga membantu pasien mengatasi efek samping pengobatan. Namun, tantangan tetap ada karena variasi respons individu terhadap *curcumin* membuat hasil terapi menjadi tidak konsisten. Beberapa pasien merespons dengan baik, sementara yang lain tidak menunjukkan perubahan signifikan. Ini menunjukkan bahwa dosis optimal *curcumin* masih perlu diteliti lebih lanjut (Hanahan dan Weinberg, 2011).

Meskipun hasil-hasil ini menjanjikan, pengembangan *curcumin* dan ekstrak temulawak sebagai terapi kanker yang berdiri sendiri menghadapi tantangan signifikan. Salah satunya adalah variasi respons individu terhadap *curcumin*, di mana beberapa pasien menunjukkan respons yang sangat baik terhadap terapi, sementara yang lain menunjukkan respons yang minimal. Selain itu, dosis yang optimal untuk mencapai efek terapeutik yang konsisten masih perlu ditentukan melalui uji klinis yang lebih besar dan lebih terkontrol. Faktor lain yang perlu diperhitungkan adalah kemungkinan interaksi antara *curcumin* dan obat-obatan kanker lainnya, yang dapat memengaruhi efektivitas pengobatan secara keseluruhan.

Masa depan pengembangan ekstrak temulawak sangat menjanjikan, terutama dalam konteks terapi personalisasi kanker. Dengan kemajuan ilmu genomik dan teknologi pengurutan gen, peneliti kini dapat mengidentifikasi mutasi genetik spesifik pada tumor pasien serta menyesuaikan pengobatan

berdasarkan profil genetik ini. Temulawak dengan kemampuannya untuk memodulasi berbagai jalur molekuler yang terlibat dalam perkembangan kanker, berpotensi digunakan dalam kombinasi dengan terapi target yang lebih spesifik. Misalnya, pasien dengan mutasi pada jalur PI3K/Akt mungkin mendapat manfaat yang lebih besar dari terapi berbasis temulawak yang dirancang untuk memblokir jalur tersebut.

Selain itu, temulawak juga memiliki potensi untuk digunakan dalam pencegahan kanker. Penelitian menunjukkan bahwa konsumsi temulawak dan kunyit dalam jangka panjang dapat menurunkan risiko kanker, terutama kanker yang terkait dengan peradangan kronis serta stres oksidatif. Temulawak dapat berperan sebagai suplemen pencegahan bagi individu yang berisiko tinggi terkena kanker, terutama jika dikombinasikan dengan gaya hidup sehat dan pola makan yang seimbang.

Meskipun temulawak bukanlah solusi tunggal untuk kanker, potensinya sebagai terapi komplementer dan dukungan terhadap pengobatan konvensional sangat menjanjikan. Pengembangan klinis yang berkelanjutan, termasuk peningkatan formulasi dan uji klinis yang lebih besar akan sangat penting dalam menentukan tempat temulawak dalam pengobatan kanker modern. Terapi berbasis ekstrak temulawak dapat memberikan pilihan tambahan yang aman dan alami bagi pasien kanker di masa depan dengan potensi untuk mengurangi risiko kanker serta meningkatkan efektivitas dan kualitas pengobatan kanker konvensional.



Daftar Pustaka

- Achmad, S. A. dan S. Ginting. 2018. *Farmakologi dan Toksikologi Tanaman Obat Indonesia*. Yogyakarta: UGM Press.
- Adams, J. M. dan S. Cory. "The Bcl-2 Protein Family: Arbiters of Cell Survival". *Science*, 281(5381), 1322—1326. 1998.
- Aggarwal, B. B. dan K. B. Harikumar. "Potential Therapeutic Effects of Curcumin, The Anti-Inflammatory Agent, Against Neurodegenerative, Cardiovascular, Pulmonary, Metabolic, Autoimmune, and Neoplastic Diseases". *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 41(1), 40—59. 2009.
- Ahmad, M. dan R. Jannah. 2020. *Tanaman Obat dan Khasiatnya dalam Pengobatan Tradisional Indonesia*. Jakarta: Pustaka Alam.
- Ali, dkk. "Kandungan Kimia dan Manfaat Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) dalam Pengobatan Tradisional". *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 2(3). 2013.
- Amin, M. dan M. Sofyan. 2005. *Tumbuhan Obat Indonesia*. Jakarta: Balai Pustaka.
- Anderson, S. L. dan A. D. Kaye. "Curcumin As a Therapeutic Agent: The Evidence from Studies". *Alternative Medicine Review*, 10(1), 25—29. 2005.
- Anwar, R., dkk. "Kombinasi Xanthorrhizol dan Curcumin dalam Pengobatan Kanker Payudara MDA-MB-231". *Jurnal Farmasi Klinis Indonesia*, 28(1). 2020.

- Arohmah, Nuha Khoirunnisa, Oyong, dan Ratna Herawati. 2020. *Gambaran Klinis dan Faktor Risiko Penderita Kanker Nasofaring*. Surakarta: USB Press.
- Ashkenazi, A. dan V. M. Dixit. “Death Receptors: Signaling and Modulation”. *Science*, 281(5381), 1305—1308. 1998.
- Astawan, M. 2009. *Sehat dengan Ramuan Tradisional Indonesia*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Backshall, J. H. dan J. R. Mathias. 1999. *Medicinal Plants for Forest Conservation and Health Care*. Rome: Food and Agriculture Organization (FAO).
- Bernier, J. 2016. *Head and Neck Cancer: Multimodality Management*. New York: Springer.
- Bredesen, dkk. “Cell Death In the Nervous System”. *Nature*, 443(7113), 796—802. 2006.
- Brunton, L. L., Hilal Dandan, dan Knollmann. *Goodman and Gilman’s: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Education. 2017.
- Chan, A. T. C. dan P. M. Teo. 2010. *Nasopharyngeal Carcinoma*. In *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford: Oxford University Press.
- Chan, A. T. C. dan V. Gregoire. 2010. *Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management*. Berlin: Springer.
- Chen. “Curcumin: A Promising Anticancer Agent for Human Nasopharyngeal Carcinoma”. *Cancer Letters*, 337(1), 1—10. 2013.
- Chipuk, J. E. dan D. R. Green. “How do BCL-2 Proteins Induce Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization”. *Trends in Cell Biology*, 18(4), 157—164. 2008.
- Cory, S. dan J. M. Adams. “The Bcl2 Family: Regulators of The Cellular Life-Or-Death Switch”. *Nature Reviews Cancer*, 2(9), 647—656. 2002.
- Danial, N. N. “BCL-2 Family Proteins: Critical Checkpoints of Apoptotic Cell Death”. *Clinical Cancer Research*, 13(24), 7254—7263. 2007.
- Dewi, Mira. “Pengetahuan Tentang Manfaat Kesehatan Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) serta Uji Klinis Pengaruhnya pada Sistem Imun Humoral pada Dewasa Obes”. *Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia*, 17(3). 2012.

- Dewi, Sinta, dkk. “Kadar Plasma Epstein-Barr Virus (EBV) DNA sebagai Parameter Prognosis pada Kanker Nasofaring Tidak Berkeratin”. *Jurnal Radioterapi dan Onkologi Indonesia*, 11(1). 2020.
- Elfianis, Rita. “Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Temulawak”. *Argotek Jurnal Ilmiah Ilmu Pengetahuan*. 2(1). 2022.
- Elmore, S. “Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death”. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495—516. 2007.
- Elseday, Meilani. “Morfologi dan Analisis Kandungan Kurkumin Temulawak Kuning (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) di Desa Kinilow”. *Jurnal Agroekoteknologi Terapan*, 3(2). 2022.
- Fulda, S. “Apoptosis Pathways as Therapeutic Targets in Cancer and Neurodegeneration”. *Oncogene*, 29(10), 1279—1290. 2010.
- Fulda, S. dan K. M. Debatin. “Extrinsic Versus Intrinsic Apoptosis Pathways in Anticancer Chemotherapy”. *Oncogene*, 25(34), 4798—4811. 2006.
- Glazer, dkk. “Comprehensive High-Throughput RNA Sequencing Analysis Reveals Contamination of Multiple Nasopharyngeal Carcinoma Cell Lines with HeLa Cell Genomes”. *Journal of Virology*, 88(18). 2014.
- Gomez-Pinilla, F. “*Brain Foods: The Effects of Nutrients on Brain Function*”. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(7), 568—578. 2008.
- Gray, H. 2016. *Gray’s Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Philadelphia: Elsevier.
- Green, Douglas R. 2018. *Cell Death: Mechanism and Disease*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Gross, dkk. “Caspase-Cleaved BID Targets Mitochondria and is Required for Cytochrome C Release, While BCL-XL prevents This Release but Not Tumor Necrosis Factor-R1/Fas Death”. *Journal of Biological Chemistry*, 274(2), 1156—1163. 1999.
- Guo, dkk. “Evaluation of Nonviral Risk Factors for Nasopharyngeal Carcinoma in A High-Risk Population of Southern China”. *International Journal of Cancer*, 124(12), 2942—2947. 2009.
- Hadi, Saptono, dkk. “Upaya Peningkatan Kualitas Produk Jamu melalui Identifikasi Bahan Baku berbasis Curcuma: Studi kasus di PT. Rachma

- Sari Group, Sukoharjo”. *Semar Jurnal Ilmu Pengetahuan, Teknologi, dan Seni bagi Masyarakat*, 13(1), 82—91. April 2024.
- Hanahan, D. dan R. A. Weinberg. “Hallmarks of Cancer: The Next Generation”. *Cell*, 144(5), 646—674. 2011.
- Harahap, R. S. 2021. *Potensi Tanaman Temulawak sebagai Agen Hepatoprotektif: Kajian Empiris dan Ilmiah*. Bandung: Biohealth Publisher.
- Hardiati, dkk. “Klasifikasi, Faktor Risiko, Tatalaksana dan Komplikasi Kanker Nasofaring”. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 22(1). 2022.
- Hariana, A. 2008. *Tanaman Obat dan Khasiatnya*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Hartati, I. “Analisis Protein dalam Pati Temulawak dan Pemanfaatannya sebagai Pengganti Pati Jagung”. *Jurnal Teknologi Pangan Indonesia*, 23(1). 2015.
- Heinrich, dkk. 2004. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. London: Elsevier Health Sciences.
- Hewlings, S. J. dan D. S. Kalman. “Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health”. *Foods*, 6(10), 92. 2017.
- Heyne, K. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan, Departemen Kehutanan.
- Hildesheim, A. dan P. H. Levine. “Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma: A Review”. *Epidemiologic Reviews*, 14(2), 15—32. 2002.
- Huang dan Poon. “Establishment of A Cell Line (HONE-1) from A Well-Differentiated Nasopharyngeal Carcinoma”. *International Journal of Cancer*, 26(2), 127—132. 1980.
- Igney, F. H. dan P. H. Krammer. “Death and Anti-Death: Tumour Resistance to Apoptosis”. *Nature Reviews Cancer*, 2(4), 277—288. 2002.
- Indrawati, R. dan A. Supriyadi. “Kandungan Zat Aktif dalam Rimpang Curcuma Xanthorrhiza dan Efeknya pada Kesehatan Tubuh”. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 22(2). 2017.
- Jantan, I., Raweh S. M., dan H. M. Sirat. “Curcuma Species: Medicinal Properties and Phytochemistry”. *Asian Journal of Natural and Applied Sciences*, 3(2). 78—85. 2006.

- Kartasasmita, M. 2022. *Pengembangan Produk Kesehatan Berbasis Tanaman Obat di Indonesia*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Kartini, A. dan N. Herlina. “Efek Hepatoprotektif Temulawak terhadap Kerusakan Hati pada Model Tikus”. *Jurnal Kedokteran Hewan*, 44(1). 2016.
- Kawalski, H. dan I. Wegner. “Infections of the Nasopharynx”. In *Infectious Diseases of the Upper Respiratory Tract*, 1(1), 45—60. 2009.
- Kern, R. C. dan B. F. Marple. “The Nasopharynx and Its Functions in Health and Disease”. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 34(2), 243—256. 2001.
- Kerr, dkk. “Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics”. *British Journal of Cancer*, 26(4), 239—257. 1972.
- King, Louise, dkk. “Expanding Roles of BCL-2 Proteins in Apoptosis Execution and Beyond”. *Journal of Cell Science*, 136(22). 2023.
- Kholilah, Putri dan Raden Bayu. “Aktivitas Farmakologis Zingiber officinale Rosc., Curcuma longa L., dan Curcuma xanthorrhiza Roxb.: Review”. *Jurnal Farmaka*, 17(2), 150. 2019.
- Kristian, Yoseph Adi. “Hubungan Tumor Viral Load EBV dengan Ekspresi PD-L1 dan Ekstensivitas Tumor pada Kanker Nasofaring”. *Jurnal Onkologi Indonesia*, 12(2). 2021.
- Kroemer, G. “Apoptosis and Necrosis: Two Distinct Events Often Intermixed”. *Cell Death and Differentiation*, 16(7). 2009.
- Kroemer, G. dan S. J. Martin. “Caspase-Independent Cell Death”. *Nature Medicine*, 11(7), 725—730. 2005.
- Kurniawan, Fredi. “Klasifikasi dan Morfologi Tumbuhan Temulawak (Curcuma xanthorrhiza)”. *Jurnal Farmaka*, 10(1). 2021.
- Kusnandar, F, dkk. “Potensi Antikanker Minyak Atsiri Temulawak pada Model Sel Kanker HeLa”. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 10(1). 2016.
- Lavrik, dkk. “Caspases: Pharmacological Manipulation of Cell Death”. *Journal of Clinical Investigation*, 115(10), 2665—2672. 2005.
- Lee, A. W. M. 2019. *Nasopharyngeal Carcinoma: Therapeutic Strategies and Approaches*. Berlin: Springer.

- Letai, A. “Diagnosing and Exploiting Cancer’s Addiction to Blocks in Apoptosis”. *Nature Reviews Cancer*, 8(2), 121—132. 2008.
- Lo dan Huang. “Focus on Nasopharyngeal Carcinoma”. *Cancer Cell*, 5(5), 423—428. 2004.
- Marur, S. dan A. A. Forastiere. “Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment”. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(4), 489—501. 2008.
- Matteo, C. M. dan W. H. Warren. “Respiratory Physiology”. *In Fundamentals of Respiratory Care*, 7(5), 75—88. 2010.
- Murdiono, dkk. “Peningkatan Produksi Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) pada Berbagai Macam Pola Tanam dengan Jagung (*Zea mays*)”. *Jurnal Hortikultura Indonesia*, 7(2). 2016.
- Mustikaturrokhmah, Dian dan Erika Diana R. “Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 70% Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) terhadap *Staphylococcus epidermidis* dan *Salmonella thyposa* secara In Vitro”. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(2). 2020.
- Mutrikah, Hari Santoso, dan Ahmad Syauqi. “Profil Bioaktif pada Tanaman Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dan Beluntas (*Pluchea indica* L.)”. *Jurnal Biosaintropis*, 3(2). 2018.
- Nihayati, Ellis, dkk. “Strategi Meningkatkan Hasil dan Kualitas Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) pada Berbagai Jarak Tanam di Bawah Tegakan Jati”. *Jurnal Hortikultura Indonesia*, 12(1), 81—88. 2021.
- Novikasari, Linawati dan Setiawati. “Efektivitas Pemberian Temulawak dan Madu terhadap Peningkatan Berat Badan Anak dengan Status Gizi Kurang”. 15(2). 2021.
- Novita, Rini, dkk. “Aktivitas Anti-Inflamasi Nanokurkuminoid Temulawak Tersalut Asam Palmitat”. *Jurnal Current Biochemistry*, 2(2). 2015.
- Nugroho, L. M., dkk. “Pemanfaatan Pati Temulawak sebagai Bahan Pengental Alami dalam Makanan”. *Jurnal Teknologi Industri Pangan*, 28(2). 2017.
- Park, S. Y. “Discovery of Natural Products from *Curcuma Xanthorrhiza* for Antibacterial and Anticancer Effects”. *Journal of Ethnopharmacology*, 82(2), 195—200. 2002.

- Parkin, D. M. dan L. M. Fernandez. "Use of Statistics to Assess the Global Burden of HPV-Related Cancer and Human Carcinogens". *International Journal of Cancer*, 118(12), 3030—3044. 2006.
- Pathmanathan, dkk. "Clonal Proliferations of Cells Infected with Epstein-Barr Virus in Preinvasive Lesions Related to Nasopharyngeal Carcinoma". *New England Journal of Medicine*, 333(11), 693—698. 1995.
- Paul, dkk. "BH3-Mimetics: Recent Developments in Cancer Therapy". *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 40(1). 2021.
- Peter, dkk. "Necrosis and Apoptosis: Distinct Modes of Cell Death with Fundamentally Different Significance". *Biochemical Pharmacology*, 92(3), 347—357. 2014.
- Peter, M. E. dan P. H. Krammer. "The CD95 (APO-1/Fas) DISC and Beyond". *Cell Death and Differentiation*, 10(1), 26—35. 2003.
- Prahasta, A. dan E. Sudirman. 2012. *Teknik Identifikasi dan Pemanfaatan Tanaman Temu-Temuan untuk Pengobatan Tradisional*. Semarang: Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat.
- Pramiastuti, dkk. "Phytochemical and Pharmacological Activities of *Curcuma purpurascens* Blume, A Review". *Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology*, 8(1). 2023.
- Prana, M. S. 2009. *Zingiberaceae dalam Flora Indonesia: Keanekaragaman, Penyebaran, dan Pemanfaatan*. Jakarta: LIPI Press.
- Praptiwi, L. dan S. Widodo. 2019. *Farmakologi Tanaman Herbal Indonesia*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Qian, Shanna, dkk. "The Role of BCL-2 Family Proteins in Regulating Apoptosis and Cancer Therap". *Jurnal Frontiers in Oncology*, 12(1). 2022.
- Radosevich, James. 2017. *Apoptosis: Programmed Cell Death in Health and Disease*. New York: Springer.
- Rahman, Catur Aryanto, Djoko Santoso, dan Purwanto. "Aktivitas Rimpang Temulawak sebagai Antibakteri Berdasarkan Lokasi Penanaman". *Jurnal Pharmascience*, 9(2). 2022.
- Ravindran, P. N., Nirmal Babu, dan K. Sivaraman. 2007. *Turmeric: The Genus Curcuma*. Florida: CRC Press.

- Riki, dkk. “Potensi Antikanker Nanopartikel Ekstrak Kurkuminoid Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terhadap Sel HeLa”. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 17(2). 2020.
- Rohmah, Malika Nur. “Pemanfaatan dan Kandungan Kunyit (*Curcuma Domestica*) sebagai Obat dalam Perspektif Islam”. *El-Syajar Journal of Islam, Science, and Technology Integration*, 2(1). 2024.
- Romdoni, dkk. 2023. *Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Kanker Nasofaring di Indonesia*. Surabaya: Universitas Airlangga Press.
- Sari, R. M. dan T. Wijayanti. “Kandungan Curcuminoid dan Efek Anti-inflamasi Temulawak”. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(3). 2011.
- Setiadi, Adi, Nurul Khumaida, dan Shinto Wahyuning. “Keragaman Beberapa Aksesori Temu Hitam (*Curcuma aeruginosa* Roxb.) Berdasarkan Karakter Morfologi”. *Jurnal Agronomi Indonesia*, 45(1), 71—78. 2017.
- Sham, J. S. T. dan W. I. Wei. 2006. *Nasopharyngeal Carcinoma*. New York: Oxford University Press.
- Sharma, R. A., Gescher A. J., dan W. P. Steward. “Curcumin: The Story So Far”. *European Journal of Cancer*, 41(13), 1955—1968. 2005.
- Soetarno, S. 2011. *Khasiat dan Manfaat Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sebagai Tanaman Herbal Tradisional Indonesia*. Jakarta: Balai Pustaka.
- Subagio, A., dkk. “Analisis Kandungan Curcuminoid dalam Berbagai Spesies *Curcuma*”. *Jurnal Biofarmaka Indonesia*, 6(2). 2015.
- Sudarsono, dkk. 2002. *Obat Tradisional I: Tumbuhan Obat Indonesia*. Semarang: Pusat Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat.
- Sudibyoy, M., dkk. “Potensi Penggunaan Minyak Asiri Temulawak dalam Aromaterapi”. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 35(2). 2019.
- Sudiyono, Janti dan Irma Hassan. “Epstein-Barr Virus DNA sebagai Biomarker Diagnosis Karsinoma Nasofaring”. *Dental Journal*, 1(2). 2016.
- Sukandar, dkk. “Aktivitas Antioksidan Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) terhadap Sel Kanker HeLa”. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 10(2). 2012.

- Sulistyaningsih, A. “Perbandingan Kandungan Kimia Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dan Temu Putih (*Curcuma zedoaria*) dalam Pengobatan Tradisional”. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Herbal Indonesia*, 38(3). 2015.
- Sumarni, T. dan B. T. Rahardjo. “Morfologi dan Struktur Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) sebagai Tanaman Herbal Berkhasiat”. *Jurnal Riset Tanaman Rempah dan Obat*, 15(2). 2004.
- Sumarno, I. dan Sudarmono. 2014. *Herbal Indonesia Berkhasiat. Jilid 1*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Sumarno, I., dkk. “Sistem Klasifikasi dan Manfaat Tanaman Obat: Fokus pada *Curcuma xanthorrhiza* Roxb”. *Jurnal Biologi Indonesia*, 8(4). 2002.
- Suwarto, B. dan P. Nugraheni. 2018. *Temulawak: Manfaat, Kandungan, dan Penggunaan dalam Bidang Kesehatan dan Kecantikan*. Surabaya: Litera Medika.
- Syafitri. “Pengaruh Pemberian *Curcuma xanthorrhiza* Roxb terhadap Perbaikan Kerusakan Hati pada Tikus yang Diinduksi Parasetamol”. *Jurnal Kesehatan*, 10(1). 2019.
- Thompson, C. B. “Apoptosis in The Pathogenesis and Treatment of Disease”. *Science*, 267(5203), 1456—1462. 1995.
- Topalian, S. L. “Immune checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy”. *Cancer Cell*, 27(4), 450—461. 2015.
- Tortora, G. J. dan B. Derrickson. 2017. *Principles of Anatomy and Physiology*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
- Trimanto. “Morfologi, Anatomi, dan Uji Histokimia Rimpang *Curcuma aeruginosa* Roxb., *Curcuma longa* L., dan *Curcuma heyneana* Valetton dan Zipp”. *Jurnal Berita Biologi*, 17(2). 2018.
- Tsao, dkk. “The significance of Epstein-Barr Virus Infection in Nasopharyngeal Carcinoma”. *Seminars in Cancer Biology*, 12(6), 489—504. 2002.
- Van, Valkenburg dan N. Bunyapraphatsara. 2001. *Plant Resources of South-East Asia: Medicinal and Poisonous Plants 1*. Bogor: Prosea Foundation.
- Wahyuni, S., dkk. *Aktivitas “Antimikroba Ekstrak Temulawak terhadap Bakteri Patogen”*. *Jurnal Kimia Indonesia*, 19(2). 2014.

- Wang, C. dan R. J. Youle. "The Role of Mitochondria in Apoptosis". *Annual Review of Genetics*, 43, 95—118. 2009.
- Widjaja, E. A. "Pemanfaatan Tanaman Rempah dan Obat Indonesia: Fokus pada Keluarga Zingiberaceae". *Jurnal Kebun Raya Indonesia*, 12(1). 2006.
- Widyastuti, dkk. "Aktivitas Antioksidan Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) pada Berbagai Metode Ekstraksi". *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy and Applied Science*, 1(1). 2021.
- Willis, S. N. dan J. M. Adams. "Life in The Balance: How BH3-Only Proteins Induce Apoptosis". *Current Opinion in Cell Biology*, 17(6), 617—625. 2005.
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas: Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan*. Yogyakarta: Kanisius.
- Wong, R. S. Y. "Apoptosis in Cancer: From Pathogenesis to Treatment". *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 30(1), 1—14. 2011.
- Youle, R. J. dan A. Strasser. "The BCL-2 Protein Family: Opposing Activities That Mediate Cell Death". *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(1), 47—59. 2008.
- Young, L. S. dan Rickinson. "Epstein-Barr Virus: 40 Years On". *Nature Reviews Cancer*, 4(10), 757—768. 2004.
- Yuliani, S. dkk. "Pengaruh Pati Temulawak pada Tekstur Produk Olahan Makanan". *Jurnal Teknologi Pertanian*, 30(3). 2018.
- Yu, M. C. dan J. M. Yuan. "Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma". *Seminars in Cancer Biology*, 12(6), 421—429. 2002.
- Zhou, H. dan C. S. Beevers. "Targeting the PI3K/Akt Pathway in Cancer Therapy". *Cancer Treatment Reviews*, 37(8), 707—715. 2011.



Profil Penulis

drg. Dewi Ranggaini, MKG, FICD



drg. Dewi Ranggaini, MKG, FICD adalah dosen tetap di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Ia menyelesaikan Pendidikan Dokter Gigi S1 pada tahun 1998 dan melanjutkan program profesi yang selesai pada tahun 2000 di Universitas Trisakti. Setelah itu pada tahun 2004 menjadi dosen di FKG Universitas Trisakti serta melanjutkan studi S2 program Magister Kedokteran Gigi di universitas yang sama dan menyelesaikan pada tahun 2018. Sebagai dosen tetap, telah terlibat dalam kegiatan Pendidikan & Pengajaran di FKG Universitas Trisakti.

drg. Ferry Sandra, PBO, MIPM, PhD



Penulis meraih gelar dokter gigi dari Universitas Indonesia pada tahun 1996 dan gelar Doctor of Philosophy (Ph.D.) dari Kyushu University pada tahun 2001. Setelah itu, penulis melanjutkan program post-doctoral di Harvard Medical School. Selain itu, penulis juga memperoleh sertifikasi dalam bidang Master of International Project Management (MIPM). Minat riset penulis mencakup berbagai bidang, seperti Biokimia, Biologi Molekuler, Patologi, Stem Cell dan Biologi Kanker serta Pensinyalan Sel.

Saat ini, penulis bertugas sebagai pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Selain itu, penulis juga aktif sebagai Wakil Presiden Asian Cellular Therapy Organization (ACTO); Wakil Ketua Indonesian Association for the Study of Medicinals (IASMED); Senior Advisor Prodia Group serta Senior Editor di 4 jurnal internasional.

Dalam rangka memajukan ilmu biomedis di Indonesia, penulis telah mendirikan 9 pusat penelitian yang menjembatani lingkungan akademik dan industri. Penulis juga telah menjadi keynote speaker di lebih dari 300 seminar, memublikasikan lebih dari 212 artikel ilmiah dan buku, serta membimbing 50 mahasiswa pascasarjana. Publikasi penulis telah memperoleh lebih dari 3666 sitasi dengan H-indeks sebesar 29 pada berbagai jurnal yang diakui secara internasional dan terindeks Web of Science/ Scopus.

Profil Editor

drg. Johni Halim, MKG



drg. Johni Halim, MKG adalah dosen tetap di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Ia menyelesaikan Pendidikan Dokter Gigi S1 pada tahun 2016, dan melanjutkan program profesi yang selesai pada tahun 2018 di Universitas Trisakti. Setelah itu pada tahun 2019 menjadi dosen di FKG Universitas Trisakti serta melanjutkan studi S2 program Magister Kedokteran Gigi di universitas yang sama dan menyelesaikan pada tahun 2021. Sebagai dosen tetap sejak tahun 2022, telah terlibat dalam kegiatan Pendidikan di FKG Universitas Trisakti.



Rahasia Temulawak

Harapan Tersembunyi Pengobatan
Kanker Nasofaring

Sejak zaman dahulu, temulawak telah dimanfaatkan sebagai obat alami untuk berbagai macam penyakit. Penelitian terkini semakin mengungkapkan potensi luar biasa yang terdapat dalam rimpang ini, yang menunjukkan sifat anti-inflamasi, antioksidan, serta beragam manfaat kesehatan lainnya.

Temulawak yang selama ini dikenal sebagai bahan jamu tradisional, ternyata mengandung senyawa-senyawa aktif dengan potensi signifikan dalam pencegahan dan terapi kanker nasofaring. Penulis menyadari bahwa tantangan pengobatan kanker masih sangat besar terutama ketika terkait dengan pengobatan yang efektif, tetapi minim efek samping. Oleh karena itu, buku ini juga berupaya menjelaskan bagaimana ekstrak temulawak dapat menjadi salah satu solusi alternatif yang ramah untuk tubuh dan terjangkau.

Melalui buku ini, penulis ingin menyampaikan hasil-hasil riset terkini dan analisis ilmiah yang diharapkan dapat menjadi rujukan serta inspirasi bagi para peneliti, praktisi kesehatan, dan masyarakat luas, serta bertujuan untuk memberikan wawasan baru, baik kepada para akademisi maupun masyarakat umum mengenai alternatif pengobatan yang bersumber dari alam. Dengan demikian, buku ini dapat membuka cakrawala baru dan memperkaya diskusi tentang terapi kanker berbasis herbal di Indonesia.

ISBN 978-602-0750-59-0



9 786020 750590