

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara dan Target Terapinya

Kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan angka kematian cukup tinggi di Indonesia maupun di dunia. Penyakit kanker terdiri dari paling sedikit 100 jenis, di Amerika jumlah pasien meninggal mencapai 553.400 dari total penderita 1.268.000 (Greenlee *et al.*, 2001). Penelitian yang sama menunjukkan bahwa kanker menempati peringkat ke dua sebagai penyebab kematian setelah penyakit jantung. Kanker leher rahim dan kanker payudara memiliki tingkat insidensi tinggi pada wanita di Indonesia dari berbagai jenis kanker (Tjindarbuni & Mangunkusumo, 2002).

Insidensi kanker payudara mengalami peningkatan di negara-negara berkembang (Garcia *et al.*, 2007). Angka kejadian kanker payudara jauh lebih besar pada wanita dibanding laki-laki. Kemungkinan laki-laki terkena kanker ini adalah 1/100 dari wanita (King, 2000). Di negara-negara maju, 1 dari 8 wanita menderita kanker payudara. Menurut WHO, lebih dari 1.000.000 juta kasus terjadi setiap tahun dan lebih dari setengahnya terdapat di negara-negara berkembang (Aapro, 2001). Berdasarkan sepuluh kanker primer pada wanita di Indonesia, kanker payudara juga menempati posisi kedua (17,77%) setelah kanker leher rahim (28,66%) (Tjindarbuni & Mangunkusumo, 2002). Selain itu, kanker payudara merupakan penyebab utama kematian pada wanita di berbagai belahan dunia (Walker *et al.*, 1997). Kebanyakan penderita kanker payudara (60-70%) terlambat mendapat pengobatan sehingga mengakibatkan kematian.

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol diikuti dengan proses invasi ke jaringan sekitar dan penyebaran (metastasis) ke bagian tubuh yang lain. Kanker pada dasarnya merupakan sel dengan proliferasi yang tak terkendali akibat kerusakan gen, utamanya pada regulator daur sel (Sher, 1996). Kanker terjadi karena adanya perubahan

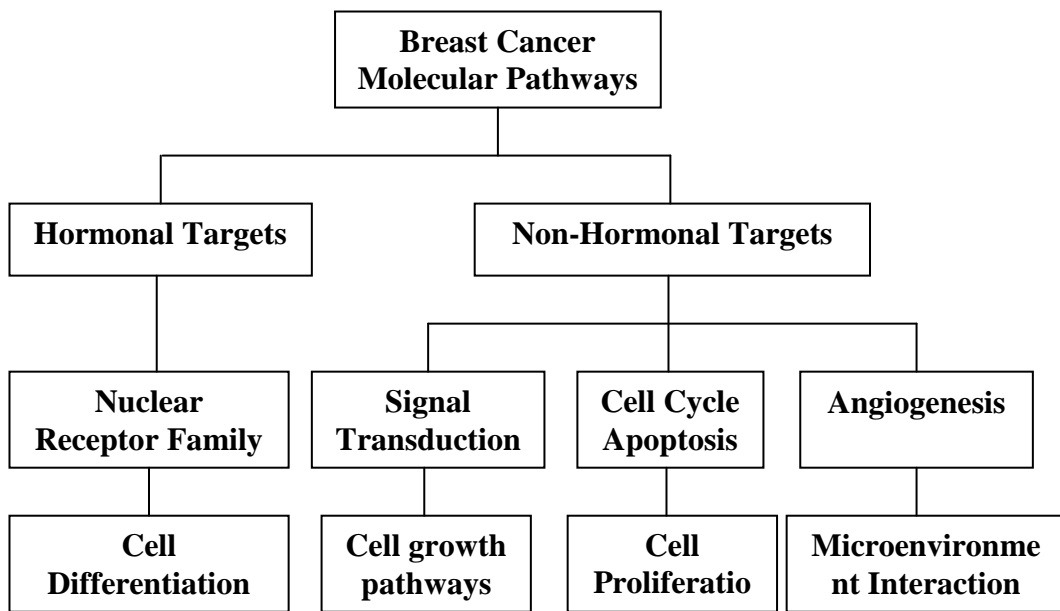
mendasar dalam fisiologi sel yang akhirnya tumbuh menjadi malignan. Secara umum, ciri-ciri dari sel kanker adalah: a) Memiliki kemampuan mencukupi sinyal pertumbuhan sendiri yang dapat memacu daur sel. b) Insensitivitas terhadap anti faktor pertumbuhan yang menyebabkan daur sel tidak terhenti. c) Kehilangan kemampuan apoptosis (kemampuan melakukan program bunuh diri), sehingga sel tersebut terus bertambah. d) Invasi ke jaringan lain dan masuk ke peredaran darah, sehingga dapat mengalami metastasis. e) Potensi replikasi yang tidak terbatas (*immortal*). f) Kemampuan untuk membentuk saluran darah ke sel kanker (angiogenesis) (Hanahan & Weinberg, 2000).

Kemoterapi merupakan pilihan pengobatan yang paling memungkinkan untuk pengobatan kanker pada stadium lanjut (sudah metastasis) dengan menggunakan senyawa kimia yang bekerja langsung pada sel kanker. Kegagalan yang sering terjadi dalam usaha pengobatan kanker, utamanya melalui kemoterapi, lebih dikarenakan rendahnya selektifitas obat-obat anti kanker dan sensitivitas sel kanker itu sendiri terhadap agen kemoterapi. Usaha penemuan obat baru yang aman dan selektif terhadap pengobatan dan pencegahan kanker dengan mengetahui pengaruh molekuler terhadap sel kanker perlu untuk dilakukan.

Target-target molekuler penting untuk pengembangan anti kanker payudara dapat disusun berdasarkan karakteristik kanker payudara. Berdasarkan fungsinya, dapat diklasifikasikan menjadi 2 grup yaitu (1) target hormonal dan (2) target non-hormonal seperti terlihat pada Gambar 1. Target hormonal direpresentasikan oleh ER. Target non-hormonal dibagi menjadi beberapa kategori yaitu (a) pengaturan signal transduksi, (b) regulator cell-cycle dan apoptosis, dan (c) pengaturan angiogenesis (Cristofanilli and Hortobagyi, 2002).

Pengembangan obat-obat antikanker payudara dapat diarahkan target hormonal dengan antiestrogen (Hilakivi-Clarke et al., 2004), penghambatan protein regulator positif cell cycle dan checkpoint control seperti CycD

(Hilakivi-Clarke et al., 2004), faktor pertumbuhan dan growth factor signaling (Sledge and Miller, 2003), peningkatan ekspresi protein pro-apoptosis seperti p53 dan Bax dan penghambatan protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 (Los et al., 2003), serta penghambatan faktor angiogenik seperti VEGF (Cristofanilli and Hortobagyi, 2002).



Gambar 1. Target-target molekular pada kanker payudara (Cristofanilli and Hortobagyi, 2002)

Kanker payudara memiliki kemampuan mencukupi signal pertumbuhan sendiri. Anggota dari keluarga EGFR terutama HER1 dan HER2 terkait dengan patogenesis kanker payudara (Cristofanilli and Hortobagyi, 2002). Overekspresi HER2 terjadi pada 20–25% kanker payudara (Sledge and Miller, 2003). Seperti halnya kanker lain, pada kanker payudara juga terjadi proliferasi yang tidak terkontrol dan penurunan apoptosis, diantaranya disebabkan overekspresi Cyclin D yang dijumpai pada 30-50 % kanker payudara (Hilakivi-Clarke et al., 2004). Salah satu strategi pengembangan obat anti kanker payudara adalah penemuan senyawa baru

yang mendasarkan target aksinya pada gen-gen yang mengatur pertumbuhan, diferensiasi, dan kematian sel.

B. Lempuyang Gajah

Lempuyang Gajah (*Zingiber zerumbet* L.) juga dikenal sebagai Lempuyang kebo atau lempuyang kapur (Jawa) dan lampojang paek (Madura) mempunyai klasifikasi sebagai berikut:

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Anak kelas	: Zingiberidae
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Marga	: Zingiber
Jenis	: <i>Zingiber zerumbet</i> L. (Cronquist, 1981)
Sinonim	: <i>Amomum zerumbet</i> L. (Anonim, 2009).

Morfologi rimpang (Gambar 2) adalah berbau aromatik dengan rasa pedas mirip mentol dan agak pahit. Rimpang berbentuk agak pipih atau agak bulat telur terbalik, bagian ujung bercabang-cabang pendek, pada tiap cabang terdapat parut melekok ke dalam dengan potongan sepanjang 7-18 cm dan tebal 2,5-5 cm. Bagian luarnya berwarna coklat kekuningan sampai kuning pucat dan beralur-alur memanjang serta memberikan bekas patahan tidak rata dan berserat (Dep.Kes.RI, 1978).

Rimpang mengandung minyak menguap seperti *zerumbone*, *humulene*, *camphene* (Faizah *et al.*, 2002) dan α -*caryophyllene* (Purwanti dkk., 2003). Selain itu, mengandung saponin, flavonoida dan polifenol (Syamsuhidayat dan Hutapea, 2000). Uji fitokimia dari ekstrak etanol rimpang tersebut positif adanya komponen fenolik, tanin, asam amino, karbohidrat, dan alkaloid (Somchit *et al.*, 2005). Hasil isolasi dari tanaman ini diperoleh adanya dua senyawa se-isomer yaitu *6-methoxy-2E,9E-humuladien-8-one* dan *stigmast-4-en-3-one* (Jang & Seo, 2005). Zerumbon, α -kariofilen, 1,5,5,8-

tetrametil-12-oksabisiklo [9.1.0] dodeka-3,7-dien (Murakami *et al.*, 1999; Abdul *et al.*, 2008; Bhuiyan *et al.*, 2009).



Gambar 2. Tanaman dan Rimpang Lempuyang Gajah

Rimpang dimanfaatkan dalam ramuan sebagai obat pelangsing, penambah nafsu makan (stomakik), penghangat badan, obat pusing, obat disentri, dan membantu mengeluarkan gas (karminatif) pada perut kembung (Mursito, 2001). Penelitian terhadap ekstrak etanol dari rimpang memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik yang mampu menghambat inflamasi akibat induksi prostaglandin (Somchit *et al.*, 2005). *Zerumbone* dan *α -caryophyllene* terdapat dalam rimpang dan daun serta kedua senyawa ini pada konsentrasi tinggi menunjukkan aktivitas antiinflamasi, antiulkus, antioksidan dan antimikroba (Jaganath dan Ng, 2000; Somchit *et al.*, 2005; Mascolo *et al.*, 1989; Agrawal *et al.*, 2000; Bhuiyan *et al.*, 2009). Senyawa utama zerumbon yang diisolasi dari lempuyang gajah menunjukkan potensi sebagai anti kanker leher rahim, dibuktikan dengan uji sitotoksisitas pada sel HeLa dengan metode *MTT assay* IC_{50} sebesar 11,3 μ M (2,5 μ g/ml) (Abdul *et al.*, 2008). Zerumbon juga terbukti bersifat toksik pada sel HT-29, CaCo-2, dan MCF-7 (Murakami *et al.*, 1999; Kirana *et al.*, 2003).

C. Lempuyang Emprit

Klasifikasi lempuyang emprit atau lempuyang pahit (*Zingiber littorale* Val.) adalah sebagai berikut:

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Anak kelas	: Zingiberidae
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Marga	: Zingiber
Jenis	: <i>Zingiber littorale</i> Val. (Cronquist, 1981)

Rimpangnya (Gambar 3) memiliki rasa pahit dengan bau aromatik khas. Rimpang berbentuk kepingan pipih, ringan, bentuk tidak beraturan, tebal sampai 5 mm dengan permukaan luar tidak rata, berkerut dan berwarna kuning pucat kecoklatan. Bidang irisannya berwarna lebih muda dari permukaan luar dengan korteks sempit (lebar \pm 2 mm). Bekas patahannya tidak rata dan berserat. (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1978).



Gambar 3. Tanaman dan Rimpang Lempuyang Emprit

Rimpang lempuyang emprit mengandung minyak atsiri, sterol, asam lemak, tanin, glikosida (poliosa), saponin, senyawa pereduksi (Pudjiastuti

dkk., 2000) dan flavonoida (Syamsuhidayat dan Hutapea, 2000). Komponen penyusun minyak atsiri dalam lempuyang emprit antara lain linalool, *α-caryophyllene*, pinena, norpinena, 1,2-benzene dicarboxylic acid (Purwanti dkk., 2003) serta *zerumbone* (Riyanto, 2007). Selain itu, minyak atsiri juga mengandung komponen fitosterol seperti kolesterol, kampesterol, stigmasterol, dan β -sitosterol (Riyanto, 2007).

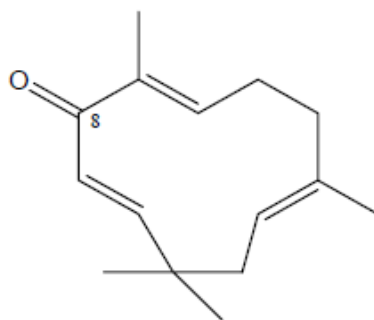
Rimpang tersebut berkhasiat sebagai obat demam, rematik dan obat sakit perut (Syamsuhidayat dan Hutapea, 2000). Selain itu, juga menambah nafsu makan serta mengobati radang tenggorokan (Falaha, 2009). Hasil penelitian dari infus rimpang lempuyang emprit menunjukkan adanya efek analgesik (Pudjiastuti dkk., 2000). Aktivitas sitotoksik lempuyang emprit masih jarang dilaporkan. Skrining awal oleh tim dengan mahasiswa S1 menunjukkan aktivitas sitotoksik ekstrak etanol lempuyang gajah dan lempuyang emprit terhadap sel kanker payudara T47D (Andasari, 2011). Secara kemotaksonomi lempuyang emprit memiliki hubungan kekerabatan dengan lempuyang gajah dan kemungkinan memiliki khasiat yang sama (Marsusi *et al.*, 2001).

D. Senyawa Penanda *Zerumbone*

Seperti halnya species Zingiberaceae, rimpang lempuyang gajah dan lempuyang emprit memiliki kandungan minyak atsiri yang tinggi di samping senyawa fenolik dan flavonoid. Minyak atsiri dari rimpang lempuyang gajah dan lempuyang emprit mengandung *zerumbone*, humulene dan camperen, dengan *zerumbone* sebagai komponen terbesar (Riyanto, 2007; Faizah *et al.*, 2009). Hasil penelitian oleh tim juga mengindikasikan *zerumbone* sebagai senyawa mayor dalam ekstrak etanol rimpang lempuyang gajah dan lempuyang emprit secara KLT (Andasari, 2011).

Zerumbone memiliki struktur yang unik (Mathes *et al.*, 2002) dan bertanggungjawab terhadap aktivitas biologi rimpang lempuyang gajah sehingga dapat digunakan sebagai senyawa penanda dari dua spesies

tersebut. Komponen minyak atsiri dalam rimpang lempuyang gajah dan lempuyang emprit bervariasi (Purwanti dkk., 2003). Zerumbone memiliki gugus α,β -unsaturated carbonyl (Gambar 4) (Keong *et al.*, 2010). Zerumbone dilaporkan memiliki aktivitas menghambat proliferasi sel kanker kolon dan kulit melalui apoptosis (Murakami *et al.*, 2002), menginduksi proses apoptosis dalam sel hepG2 (Sakinah *et al.*, 2007), dan antiinflamasi (Murakami *et al.*, 2002).



Gambar 4. Struktur Kimia Zerumbone (Keong *et al.*, 2010)

Menurut Wahab *et al.*, (2009) *zerumbone* akan meningkatkan aktivitas enzim caspase-3 lebih tinggi pada sel HeLa yang diberi perlakuan dibanding tanpa perlakuan. *Zerumbone* juga mampu menurunkan produksi *human* IL-12 (human InterLeukin-12) karena kemampuannya sebagai agen antiinflamasi. IL-12 ini dikenal sebagai *pro-inflammatory cytokine*, dimana *cytokine* berperan dalam mengatur proliferasi dan diferensiasi sel (Keong *et al.*, 2010) sehingga penghambatan *cytokine* dapat menghambat proliferasi sel kanker. Ditambah lagi, *zerumbone* memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan ekspresi protein proinflamasi (iNOS/COX-2) dan TNF- α pada sel RAW 264,7. Penghambatan ini mampu menekan produksi NO yang berperan pada proses karsinogenesis (Murakami *et al.*, 2002). *Zerumbone* menghambat proliferasi sel kanker HepG2 dengan menginduksi apoptosis. Penghambatan ini disebabkan oleh menurunnya aktivitas protein Bcl-2 dan *up-regulation* proapoptosis Bax tanpa melibatkan p53 (Sakinah *et al.*, 2007). Oleh karena itu, mekanisme penghambatan proliferasi sel kanker payudara

T47D oleh ekstrak etanol rimpang lempuyang gajah dan lempuyang emprit perlu diteliti lebih lanjut guna mendukung pengembangannya sebagai antikanker payudara yang efektif dan aman.

Kontrol kualitas guna mendukung pengembangan obat herbal menjadi OHT dan fitofarmaka dapat dilakukan dengan melihat profil kromatografi untuk identifikasi dan penetapan kadar senyawa tertentu dalam ekstrak (Yadav & Dixit, 2008). Studi sebelumnya melaporkan variasi kadar *zerumbone* dalam rimpang lempuyang gajah dari berbagai lokasi geografis tetapi kebanyakan sampel yang digunakan adalah minyak atsirinya dengan metode kromatografi gas/KG atau kromatografi lapis tipis kinerja tinggi/KLTKT (Tewtrakul et al, 1997; Bhuiyan et al., 2009; Xuan et al, 1993; Rout et al., 2009). Profil kromatografi ekstrak etanol lempuyang gajah dan lempuyang emprit dengan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dan kadar *zerumbone* dari rimpang *Z. zerumbet* yang berasal dari Indonesia belum dilaporkan. Penelitian ini pada tahun pertama ditujukan untuk menentukan kadar *zerumbone* dari ekstrak etanol lempuyang gajah dan lempuyang emprit dari tiga lokasi di Jawa Tengah dan DIY dengan metode KCKT yang tervalidasi. Metode KCKT dipilih karena metode ini mempunyai selektivitas dan sensitivitas yang tinggi. *Metabolic profiling* dengan KG yang dilengkapi detektor MS ditujukan untuk melengkapi data keragaman kandungan ekstrak selain *zerumbone* dan akan mendukung untuk kontrol kualitas produk.

E. Pengembangan Tanaman Obat Tradisional sebagai Antikanker

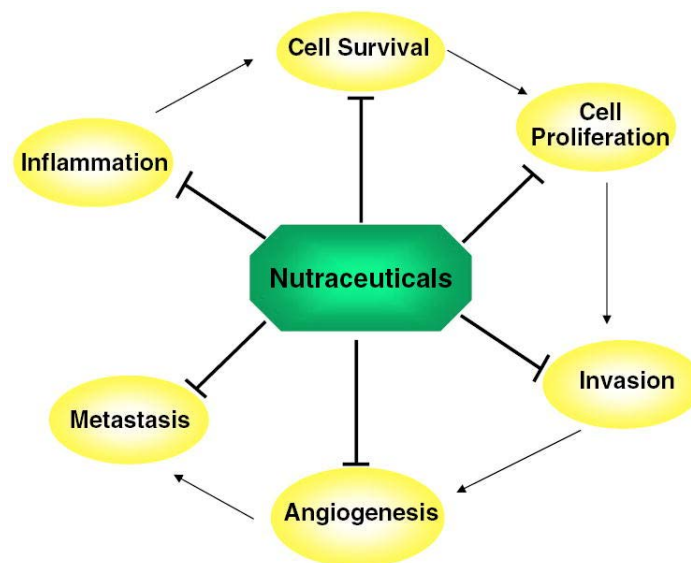
Penggunaan obat-obat herbal mengalami peningkatan di seluruh dunia terutama di negara berkembang. Selain murah, penggunaan obat herbal dalam perawatan kesehatan untuk mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit lebih mudah diterima oleh tubuh dengan efek samping yang minimal. Penggunaan tanaman obat tersebut sering kali dikembangkan berdasarkan penggunaannya secara empiris atau berdasarkan kajian etnobotani-nya (Heinrich, 2003). Bukti ilmiah mengenai keamanan dan

efektivitas terapi dengan produk herbal dapat memperkuat penggunaannya sebagai alternatif dari pengobatan modern (Pal & Shukla, 2003). Penggunaan obat herbal untuk penyakit kanker juga mengalami peningkatan. Sekitar 7-48% pasien yang telah didiagnosis kanker menggunakan pengobatan herbal (Gratus, 2009). Hal ini mendorong tuntutan akan adanya produk herbal yang terkontrol kualitasnya dari segi kandungan maupun efek.

Sebagian besar penelitian tanaman obat telah diarahkan pada pemahaman yang lebih baik dari efek farmakologisnya selain kajian fitokimianya (Heinrich, 2003). Perkembangan penelitian mengenai pengobatan kanker berupaya untuk meningkatkan selektifitas dan keamanannya serta mengurangi efek samping pada sel normal. Peningkatan ilmu pengetahuan terkait mekanisme molekuler dan patofisiologi kanker manusia mendorong pengembangan obat antikanker pada target molekuler sehingga diharapkan dapat menghasilkan obat antikanker dengan efektifitas yang lebih besar dan toksisitas yang lebih rendah (Gibbs^b, 2000).

Identifikasi agen antikanker selain didasarkan pada kajian etnobotani dan fitokimia tetapi juga berbasis uji sitotoksik secara *in vitro* dan *in vivo*. Kelemahan uji sitotoksik yang belum dapat menggambarkan kompleksitas kanker pada manusia dapat diatasi dengan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya biologi molekuler (Gibbs^b, 2000) sehingga penelitian dapat diarahkan target molekuler yang spesifik seperti sinyal transduksi, regulasi *cell cycle*, apoptosis dan angiogenesis (Hanahan & Wienberg, 2000). Uji sitotoksik secara *in vitro* dapat dilanjutkan pada pengamatan seluler dan level molekuler untuk mengetahui target molekuler efek sitotoksik tersebut. Senyawa-senyawa seperti *vincristine*, *vinblastine* dan *taxol* yang didapat dari tanaman obat mempunyai target molekuler spesifik pada penghambatan proliferasi sel kanker (Cragg & Newman, 2005). Pengamatan perubahan dapat diarahkan pada target molekuler yang spesifik seperti sinyal transduksi, regulasi *cell cycle*, apoptosis dan angiogenesis. Senyawa antikanker dari tanaman obat diketahui memiliki beberapa target spesifik

(Gambar 5) (Gupta *et al.*, 2010). Adanya perubahan morfologi karakteristik dan fragmentasi DNA menunjukkan aktivitas antiproliferatif terjadi karena induksi apoptosis telah diamati pada penelitian beberapa tanaman obat (Ueda *et al.*, 2002). Berbagai bahan alam telah terbukti memiliki kemampuan menginduksi apoptosis pada sel kanker yang berasal dari manusia (Taraphdar *et al.*, 2001) termasuk di dalamnya adalah senyawa seskuiterpen seperti *zerumbone* (Modzelewska *et al.*, 2005).



Gambar 5. Target aktivitas antikanker dari bahan alam (Gupta *et al.*, 2010)

Penelusuran mekanisme molekuler dapat dilakukan dengan mengamati level ekspresi protein-protein tertentu (Kuo *et al.*, 2005; Malikova *et al.*, 2006). Regulasi cell cycle berdasarkan aktivasi cyclins dan cyclin-dependent kinases (CDKs) yang menginisiasi perpindahan sel dari fase G1 ke fase S dan dari fase G2 berlanjut ke mitosis. Kanker sering kali disebabkan aktivitas cyclin-dependent kinase yang tidak terkontrol oleh inhibitor cell cycle seperti p21 (Malikova *et al.*, 2006). Pengamatan ekspresi protein regulator cell cycle merupakan salah satu penelusuran mekanisme molekuler yang spesifik. Induksi apoptosis pada sel tumor dinilai sangat berguna dalam terapi dan

pengecahan kanker. Penelitian ini akan diarahkan pada penelusuran mekanisme molekuler dengan pengamatan ekspresi gen/protein dengan metoda immunositokimia dan western blott pada gen/protein yang terlibat pada regulasi siklus sel fase G2M seperti p53, p21 dan cdc-2 serta protein-protein yang terlibat pada proses apoptosis seperti p53, BAX, PUMA, Caspase-3, Caspase-7, Caspase-8, Caspase-9 dan PARP.

Regulasi obat herbal yang semakin berkembang mendorong perlunya kontrol kualitas berbasis kandungan selain efikasinya. Pengembangan obat tradisional ke arah obat herbal terstandar dan fitofarmaka memerlukan standarisasi bahan baku untuk menjamin keamanan, khasiat dan mutu. Standarisasi perlu dilakukan untuk menjamin konsistensi komposisi senyawa kimia dari tanaman yang akan mempengaruhi aktivitas biologisnya. Komposisi kandungan dan kadar yang kurang terkontrol dapat menyebabkan variasi mutu produk dari *batch* ke *batch* yang tentunya sangat tidak diharapkan. Kualitas produk obat herbal untuk menjamin konsistensi, keamanan dan kemanjurannya dapat dilakukan berdasarkan komposisi kandungan (*metabolic profiling*) maupun kadar senyawa penanda (Li et al., 2005; Zeng et al., 2008). Penelitian ini akan mengembangkan metode standarisasi obat herbal dari lempuyang gajah dan lempuyang emprit berdasarkan kadar senyawa marker dengan metode KCKT yang tervalidasi. Kompleksitas kandungan metabolit dalam ekstrak tersebut dapat diidentifikasi dengan *metabolic profiling* menggunakan KG yang dilengkapi detektor MS. Fakultas Farmasi UMS telah mempunyai fasilitas tersebut sehingga penelitian dapat dilakukan di dalam laboratorium yang dimiliki oleh institusi.

F. Hasil yang ditargetkan

Secara umum, penelitian ini diarahkan untuk mengembangkan produk OHT dari ekstrak etanol lempuyang gajah dan lempuyang emprit untuk pengobatan kanker payudara. Kontrol kualitas produk dilakukan melalui

standarisasi kandungan senyawa penanda *zerumbone* dan profil metabolitnya serta efikasinya. Keamanan produk OHT ditinjau berdasarkan uji toksisitas akut-subkronis. Informasi yang didapat merupakan landasan ilmiah untuk pengembangan ekstrak tersebut sebagai OHT untuk pengobatan kanker payudara yang aman dan selektif. Secara keseluruhan, penelitian ini dibagi kedalam 2 tahap, yakni:

Pada tahun pertama, dilakukan (1). Pembuatan ekstrak (2). Standarisasi ekstrak (parameter spesifik dan non spesifik) (3). Kontrol kualitas ekstrak berbasis senyawa penanda *zerumbone* dengan validasi metode KCKT dan analisis profil metabolit dengan KG dan (4). aktivitas antikanker payudara terhadap sel T47D dengan pengamatan morfologi sel dan apoptosis. Pengaruh molekuler penghambatan proliferasi dilakukan dengan pengamatan morfologi inti sel atau apoptosis di bawah mikroskop cahaya dan menggunakan metode *double staining*. Luaran akhir tahap ini adalah didapatkan ekstrak terstandar, metode kontrol kualitas berbasis kadar dan efektifitasnya sebagai antikanker secara *in vitro* dan pengaruhnya terhadap proliferasi dan apoptosis sel kanker payudara T47D. Hasil tahun pertama diharapkan dapat dipublikasikan melalui terbitan berkala ilmiah (TBI) terakreditasi (HAYATI) dengan judul yang direncanakan adalah “Correlation of Zerumbone Content of Z. Zerumbet with Cytotoxic Activity on Breast Cancer Cell”. Metode kontrol kualitas akan didaftarkan untuk memperoleh HKI.

Pada tahun kedua, dilakukan (1). Formulasi dan desain produk OHT dan (2). Uji toksisitas akut-subkronis. Produk OHT diformulasi dan didesain dari ekstrak etanol rimpang lempuyang gajah dan lempuyang emprit berupa kapsul serta data keamanan produk didasarkan uji toksisitas akut-subkronis. Formulasi dan desain produk OHT tersebut akan didaftarkan sebagai HKI serta data keamanannya dipublikasikan dalam TBI terakreditasi (Jurnal Kefarmasian Indonesia) dengan judul yang direncanakan adalah “Kajian

Keamanan Produk OHT dari Ekstrak Etanol Lempuyang Gajah dan Lempuyang Emprit'.

Kontrol kualitas obat herbal yang berbasis kandungan pada penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan secara luas sehingga mendorong produksi obat antikanker yang konsisten, aman dan efektif. Penelitian ini dapat pula digunakan untuk mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya dalam pengembangan obat anti kanker berbasis tanaman obat. Selain itu, penelitian ini mendukung pengembangan ekstrak etanol lempuyang gajah dan lempuyang emprit menjadi OHT dan mendukung pembangunan nasional di bidang kesehatan dalam pengembangan obat herbal terstandar dan fitofarmaka yang berkualitas. Fakultas Farmasi UMS telah memiliki sebagian fasilitas pendukung untuk pelaksanaan penelitian ini, seperti KCKT dan KG. Pengamatan apoptosis dilakukan bekerjasama dengan Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran UGM.