

PENYUNTING

dr. Tomy Nurtamin, M.Sc, M.Ked.Klin, Sp.U



EDITOR

Dr. dr. I Made Christian Binekada, M.Repro, Sp.B.Sub.Sp.OnK (K)

Dr. Wahyuni, S.Si., M.Si., Apt

BIOLOGI KANKER

Andi Herman | Anis Puji Rahayu | Biomechy Oktomalia Putri | Ani Oranda Panjaitan
Maulidwina Bethasari | Subehan | Mirnawati Salampe | Besse Hardianti
Melinda Remelia | Rebecca Noerjani Angka | Fika Tri Anggraini | Mutiara Imansari

BIOLOGI KANKER

Buku Referensi yang berjudul 'Biologi Kanker' membahas Genetika Tumor; Kerusakan dan Perbaikan DNA dalam Perkembangan Kanker; Histologi Epitel Kulit, Mukosa dan Kelenjar; Histologi Jaringan Ikat; Virus Tumor; Onkogen dan Faktor Tumbuh; Reseptor dan Kanker; Jalur Signaling Pada Kanker; Imortalisasi Sel dan Tumorigenesis; Integritas dan Perkembangan Kanker, Angiogenesis; Terapi Kanker.



0858 5343 1992
eurekamediaaksara@gmail.com
Jl. Banjaran RT.20 RW.10
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-623-151-413-4



BIOLOGI KANKER

Andi Herman, S.Kep., Ns., M.Kep
apt. Anis Puji Rahayu, S. Farm. M. Si
dr. Biomechy Oktomalia Putri, M. Biomed
dr. Ani Oranda Panjaitan, M. Biomed
apt. Maulidwina Bethasari, M.S. Farm
Prof. Subehan, M. Pharm. Sc., Ph.D
apt. Mirnawati Salampe, S. Si., M. Kes
Apt, Besse Hardianti, M. Pharm. Sc., Ph.D.
Dr. Melinda Remelia, S. Si, M. Biomed
dr. Rebecca Noerjani Angka, M. Biomed
dr. Fika Tri Anggraini, M. Sc, PhD
apt. Mutiara Imansari, S. Farm., M. Si



eureka
media aksara

PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA

BIOLOGI KANKER

- Penulis** : Andi Herman, S.Kep., Ns., M.Kep
apt. Anis Puji Rahayu, S. Farm. M. Si
dr. Biomechy Oktomalia Putri, M. Biomed
dr. Ani Oranda Panjaitan, M. Biomed
apt. Maulidwina Bethasari, M. S. Farm
Prof. Subehan, M. Pharm. Sc., Ph. D
apt. Mirnawati Salampe, S. Si., M. Kes
Apt, Besse Hardianti, M. Pharm. Sc., Ph. D.
Dr. Melinda Remelia, S. Si, M. Biomed
dr. Rebecca Noerjani Angka, M. Biomed
dr. Fika Tri Anggraini, M. Sc, PhD
apt. Mutiara Imansari, S. Farm., M. Si
- Editor** : Dr. dr. I Made Christian B., M. Repro. SpB,
Onk(K)
Dr. Wahyuni, S. Si., M. Si., Apt
- Penyunting** : dr. Tomy Nurtamin, M. Sc, M. Ked. Klin, Sp. U
- Desain Sampul** : Ardyan Arya Hayuwaskita
- Tata Letak** : Herlina Sukma
- ISBN** : 978-623-151-413-4
- Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, AGUSTUS 2023**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2023

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan buku ajar. Tak lupa juga mengucapkan salawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Besar Muhammad SAW, karena berkat beliau, kita mampu keluar dari kegelapan menuju jalan yang lebih terang.

Kami ucapkan juga rasa terima kasih kami kepada pihak-pihak yang mendukung lancarnya buku ajar ini mulai dari proses penulisan hingga proses cetak, yaitu orang tua kami, rekan-rekan kami, penerbit, dan masih banyak lagi yang tidak bisa kami sebutkan satu per satu.

Buku Referensi yang berjudul 'Biologi Kanker' membahas Genetika Tumor, Kerusakan DNA Dan Perbaikan DNA Pada Perkembangan Kanker, Histologi Epitel Kulit, Mukosa dan Kelenjar, Histologi Jaringan Ikat, Virus Tumor, Onkogen dan Faktor Tumbuh, Reseptor Dan Kanker, Gen Supresor Tumor, Jalur Signaling Pada Kanker, Imortalisasi Sel Dan Tumorigenesis, Tahapan Ganda Tumorigenesis, Integritas Dan Perkembangan Kanker, Angiogenesis, Invasi & Metastasis dan Terapi Kanker.

Kami sadar, masih banyak luput dan kekeliruan yang tentu saja jauh dari sempurna tentang buku ini. Oleh sebab itu, kami mohon agar pembaca memberi kritik dan juga saran terhadap karya buku ajar ini agar kami dapat terus meningkatkan kualitas buku. Besar harapan kami agar pembaca dapat memahami informasi dan juga mendapatkan wawasan mengenai Biologi Kanker serta dapat bermanfaat bagi masyarakat dalam arti luas. Selamat membaca dan Terima kasih.

Kendari, 1 Juli 2023

Hormat kami

Tim Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL	ix
BAB 1 GENETIKA TUMOR.....	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Genetika Tumor.....	2
C. Daftar Pustaka	13
BAB 2 KERUSAKAN DAN PERBAIKAN DNA DALAM PERKEMBANGAN KANKER.....	15
A. Pendahuluan.....	15
B. Kaitan Kerusakan Dna dan Terbentuknya Kanker	16
C. Perbaikan Kerusakan DNA	20
D. Kegagalan dalam Proses Perbaikan DNA.....	22
E. Gen yang Terlibat pada Proses Terbentuknya Kanker	24
F. Daftar Pustaka	25
BAB 3 HISTOLOGI EPITEL KULIT, MUKOSA DAN KELENJAR.....	27
A. Pendahuluan.....	27
B. Histologi Epitel Kulit	28
C. Histologi Mukosa	31
D. Histologi Kelenjar.....	35
E. Kesimpulan.....	37
F. Daftar Pustaka	39
BAB 4 HISTOLOGI JARINGAN IKAT.....	41
A. Pendahuluan.....	41
B. Fungsi Jaringan Ikat	41
C. Komponen Pembentuk Jaringan Ikat	42
D. Jenis Jaringan Ikat.....	47
E. Kekakuan MES pada Kanker.....	53
F. Daftar Pustaka	54
BAB 5 VIRUS TUMOR	56
A. Pendahuluan.....	56
B. Virus DNA dan RNA penyebab kanker.....	58

C. Karakteristik Onkovirus dan Mekanismenya dalam Menginduksi Kanker	61
D. Daftar Pustaka	73
BAB 6 ONKOGEN DAN FAKTOR TUMBUH	79
A. Onkogen.....	79
B. Faktor Tumbuh	84
C. Daftar Pustaka.....	91
BAB 7 RESEPTOR DAN KANKER	94
A. Pendahuluan	94
B. Keterlibatan Reseptor Tirosin Kinase dalam Perkembangan Sel Kanker	95
C. Keterlibatan Reseptor Nuklear dalam Perkembangan Sel Kanker.....	101
D. Keterlibatan <i>Immune checkpoint receptors</i> dalam Perkembangan Sel Kanker	107
E. Daftar Pustaka.....	108
BAB 8 JALUR SIGNALING PADA KANKER.....	113
A. Pendahuluan	113
B. Jalur Nuklear Faktor-kappa B (NF- κ B)	114
C. Protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK).....	117
D. Jalur signaling Wnt	118
E. Jalur Signaling Notch.....	120
F. Jalur Signaling ER	123
G. Jalur signaling mTOR.....	124
H. Daftar Pustaka	125
BAB 9 IMORTALISASI SEL DAN TUMORIGENESIS	128
A. Pendahuluan	128
B. Imortalisasi sel.....	133
C. Tumorigenesis.....	139
D. Daftar Pustaka.....	141
BAB 10 INTEGRITAS DAN PERKEMBANGAN KANKER....	143
A. Pendahuluan	143
B. Integritas DNA.....	143
C. Tanda Kanker	145
D. Perkembangan Kanker	146
E. Penutup.....	150

F. Daftar Pustaka	150
BAB 11 ANGIOGENESIS	154
A. Pendahuluan.....	154
B. Definisi dan Mekanisme Dasar Angiogenesis	155
C. Jenis-Jenis Angiogenesis	156
D. Angiogenesis Fisiologis dan Patologis	161
E. Mekanisme Angiogenesis Fisiologis.....	161
F. Mekanisme Angiogenesis pada Kanker	163
G. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Angiogenesis pada Kanker	165
H. Faktor Proangiogenik dalam Angiogenesis pada Kanker	166
I. Daftar Pustaka	173
BAB 12 TERAPI KANKER.....	177
A. Pendahuluan.....	177
B. Farmakologi Klinis Kemoterapi dan Perantara Endokrin.....	178
C. Farmakologi Klinis Terapi Biologis Tertarget.....	192
D. Daftar Pustaka	197
TENTANG PENULIS.....	198

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Perbedaan tumor jinak dan tumor ganas.....	3
Gambar 2	Karsinoma.....	8
Gambar 3	Limfoma.....	9
Gambar 4	Leukemia.....	9
Gambar 5	Sarkoma.....	10
Gambar 6	Glioma.....	10
Gambar 7	Proses terbentuknya kanker.....	16
Gambar 8	Lapisan Epidermis Kulit Tebal.....	29
Gambar 9	Histologi Usus Besar. a. 4 lapisan dinding usus besar, b. Tunika mukosa usus besar,terdiri dari epitel mukosa, lamina propria dan muskularis mukosa. (X80; H&E).....	33
Gambar 10	Histologi Kelenjar Mammae; a. Kelenjar mammae inaktif b. Kelenjar mammae selama kehamilan c. Kelenjar mammae selama menyusui.....	36
Gambar 11	Beragam jenis jaringan ikat.....	42
Gambar 12	Jaringan ikat mesenkim.....	47
Gambar 13	Jaringan ikat padat ireguler.....	49
Gambar 14	Jaringan ikat kolagen.....	50
Gambar 15	Jaringan retikular.....	51
Gambar 16	Jaringan lemak putih atau univakuolar.....	52
Gambar 17	Jaringan lemak coklat atau multivakuolar.....	53
Gambar 18	Kekakuan MES pada kanker.....	54
Gambar 19	Mekanisme potensial terbentuknya HCC akibat infeksi HBV.....	63
Gambar 20	Mekanisme perubahan sel normal menjadi sel kanker.....	80
Gambar 21	Metode aktivasi onkogen pada kanker.....	82
Gambar 22	Mekanisme kerja ganda GM-CSF Ilustrasi digambarkan di bawah lisensi Biorender.com.....	86
Gambar 23	Mekanisme kerja protein faktor pertumbuhan VEGF Ilustrasi digambarkan di bawah lisensi Biorender.com.....	88

Gambar 24	Urutan asam amino EGF dengan penempatan ikatan disulfida seperti yang dipresentasikan dalam Kuliah Nobel oleh Stanley Cohen.....	90
Gambar 25	Keterlibatan reseptor nuklear dalam berbagai jenis kanker telah dipelajari dalam sejumlah studi. Gambar di atas merangkum beberapa reseptor nuklear yang bersifat onkogenik dalam perkembangan kanker di berbagai organ	102
Gambar 26	Jalur signaling NF- κ B	116
Gambar 27	Jalur signaling MAPKs	117
Gambar 28	Jalur Signaling Wnt yang teraktivasi	119
Gambar 29	Jalur signaling Notch.....	122
Gambar 30	Kerangka konsep produksi lini sel dari jaringan kanker dan imortalisasi jaringan normal.....	133
Gambar 31	Aktivitas telomerase pada teknik imortalisasi TERT (Telomerase Reverse Transcriptase).....	135
Gambar 32	Mekanisme Sprouting Angiogenesis	157
Gambar 33	Mekanisme Intussusceptive Angiogenesis.....	159
Gambar 34	Mekanisme Pengaktifan Intussusceptive Angiogenesis	160

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Beberapa Faktor pertumbuhan pada manusia	90
Tabel 2 Ekspresi Gen Reseptor Faktor Pertumbuhan pada Sel Kanker	100



BIOLOGI KANKER

Andi Herman, S.Kep., Ns., M.Kep
apt. Anis Puji Rahayu, S. Farm. M. Si
dr. Biomechy Oktomalia Putri, M. Biomed
dr. Ani Oranda Panjaitan, M. Biomed
apt. Maulidwina Bethasari, M.S. Farm
Prof. Subehan, M. Pharm. Sc., Ph.D
apt. Mirnawati Salampe, S. Si., M. Kes
Apt, Besse Hardianti, M. Pharm. Sc., Ph.D.
Dr. Melinda Remelia, S. Si, M. Biomed
dr. Rebecca Noerjani Angka, M. Biomed
dr. Fika Tri Anggraini, M. Sc, PhD
apt. Mutiara Imansari, S. Farm., M. Si



BAB

4

HISTOLOGI JARINGAN IKAT

dr. Ani Oranda Panjaitan, M.Biomed

A. Pendahuluan

Terminologi jaringan ikat untuk pertama kali diperkenalkan pada tahun 1830 oleh Johannes Peter Muller, seorang ahli fisiologi dan anatomi komparatif asal Jerman. Jaringan ikat adalah salah satu dari keempat jenis jaringan dasar tubuh (jaringan epitel, jaringan ikat, jaringan otot dan jaringan saraf). Hampir semua jaringan ikat berasal dari lapisan germinal mesoderm pada perkembangan embrio.

Pemahaman tentang histologi jaringan ikat sebelum mempelajari kanker akan mempermudah proses pemahaman tentang mekanisme perkembangan kanker, lingkungan mikro tumor, respons imun, penunjang diagnostik dan strategi terapi kanker. Hal ini membantu peneliti dan profesional kesehatan mengembangkan pendekatan inovatif untuk mencegah, mendeteksi, dan mengobati kanker dengan efektif.

B. Fungsi Jaringan Ikut

Sebagai jenis tersendiri dari jaringan tubuh, jaringan ikat juga memiliki fungsi yang spesifik. Fungsi dari jaringan ikat adalah untuk:

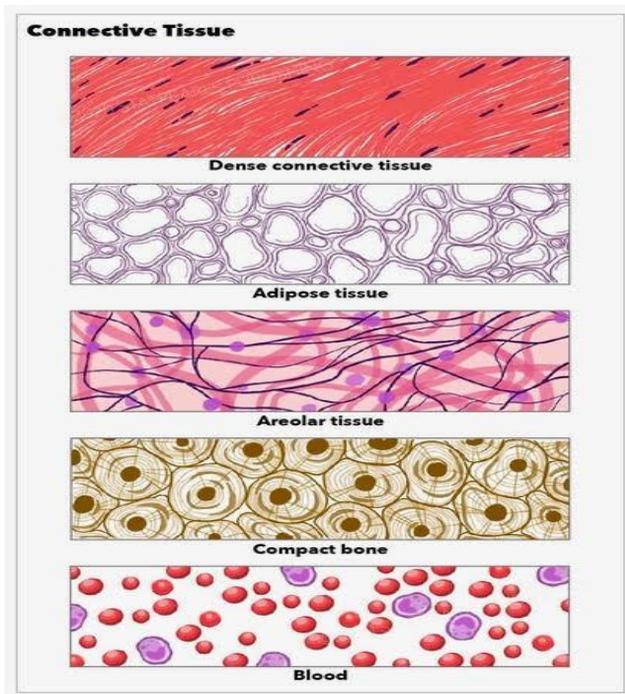
1. Memberikan sokongan struktural.

Jaringan ini menunjang struktur dan kokohnya sebuah organ.

2. Membentuk kerangka

Dengan adanya jaringan ikat maka semua jaringan dan organ tubuh lainnya dapat berada atau menempel sesuai lokasinya dan mempengaruhi bentuk,

3. Menghubungkan satu organ dengan organ lainnya., termasuk melewatkan sinyal-sinyal antar sel.
4. Sebagai media pertukaran oksigen, nutrisi dan sisa metabolisme dari dan ke seluruh sel tubuh.
5. Sebagai tempat penyimpanan (storage) cadangan zat tertentu.



Gambar 11 Beragam jenis jaringan ikat

C. Komponen Pembentuk Jaringan Ikut

Sama seperti jaringan tubuh yang lain, jaringan ikat disusun dari 2 komponen dasar, yaitu sel dan matriks ekstraseluler (MES). MES sendiri dibentuk oleh 2 komponen yaitu substansi dasar dan serat. Berikut adalah penjabaran dari

masing-masing komponen.

1. Sel

Sel adalah unit struktural dan fungsional terkecil pada makhluk hidup termasuk manusia. Sel di jaringan ikat bervariasi jenisnya, menyesuaikan terhadap fungsi jaringan tersebut. Beberapa sel yang dapat ditemukan pada jaringan ikat adalah:

a. Fibroblas

Kebanyakan sel pada jaringan ikat adalah fibroblas. Bentuk selnya fusiform, nukleusnya ovoid dan besar. Dalam bentuk inaktif sebagian ahli histologi menyebutnya fibrosit. Fibrosit atau fibroblas inaktif berukuran lebih kecil dibandingkan dengan fibroblas aktif. Fibroblas mensekresikan komponen-komponen MES yaitu substansi dasar, serat kolagen, serat elastin dan serat retikulin. Sel ini jarang mengalami pembelahan. Biasanya membelah ketika terjadi proses penyembuhan luka atau dalam keadaan patologis. Fibroblas dapat berdiferensiasi menjadi sel lemak/ adiposit/liposit (saat pertumbuhan jaringan lemak atau kondisi obesitas), kondrosit/sel tulang rawan (saat pembentukan fibrokartilago) dan osteoblas (dalam kondisi patologis seperti fraktur dan beberapa kondisi kelainan genetik).

b. Sel mast

Sel mast berasal dari sumsum tulang. Bentuknya bulat, inti bulat di tengah, memiliki banyak granula basofilik. Granul-granul tersebut mengandung heparin, histamin, protease, faktor kemotaktik, bradikinin dan beberapa enzim yang dilepaskan saat merespon antigen dalam reaksi alergi. Histamin dapat menimbulkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Bradikinin juga merupakan vasodilator yang kuat dan berpengaruh ke pembuluh darah. Faktor kemotaktik eosinofil dapat memanggil eosinofil ke tempat terjadinya inflamasi sedangkan faktor kemotaktik neutrofil dapat memanggil neutrofil sehingga memfagosit

mikroorganisme.

c. Perisit

Perisit adalah sel mesenkim yang tidak mengalami diferensiasi sehingga dapat berdiferensiasi. Dapat ditemukan menempel pada bagian luar lamina basalis kapiler darah dan vena kecil yang keluar masuk pada jaringan penyambung.

d. Makrofag

Makrofag adalah sel yang terus melakukan fagositosis secara aktif (menelan benda asing, sel yang sudah rusak, debris yang akan dicerna oleh enzim proteolitik di dalam sitoplasmanya dan menginisiasi respon imun) dan juga berperan sebagai antigen-presenting cell, yang dapat menunjukkan bagian tubuh dari mikroorganisme untuk diperkenalkan kepada sel limfosit. memediasi respons imun seluler.

e. Sel lemak

Sel lemak/adiposit/liposit merupakan hasil diferensiasi yang sempurna. Sel ini tidak membelah. Fungsinya adalah sebagai tempat penyimpanan droplet trigliserida. Jaringan yang dibentuk oleh sel-sel lemak adalah jaringan lemak, termasuk dari salah satu jenis jaringan ikat. Ada 2 tipe sel lemak. Sel dengan droplet yang tunggal dan besar di dalam sitoplasma sampai nukleus terdesak ke perifer. dinamakan sel univakuolar yang menyusun lemak putih, sedangkan sel dengan droplet yang banyak dan kecil-kecil Menyusun lemak coklat.

2. Substansi dasar

Substansi dasar atau disebut juga zat amorf dari MES jaringan ikat, mirip dengan substansi dasar jaringan lain, adalah agregat proteoglikan. Substansi dasar tersusun atas protein dan karbohidrat tiga dimensi yang kompleks yang mengelilingi sel dalam jaringan dan memberikan dukungan struktural, mempengaruhi perilaku seluler, dan

berpartisipasi dalam proses pensinyalan. Agregat proteoglikan dibentuk oleh asam hialuronat *linker protein* dan proteoglikan. Bentuk agregat proteoglikan adalah berupa gel yang bening.

a. **Asam hialuronat**

Asam hialuronat adalah polisakarida linier yang terdiri dari unit disakarida berulang N-asetilglukosamin dan asam glukuronat. Asam hialuronat sangat hidrofilik dan memiliki kemampuan luar biasa untuk mengikat dan mempertahankan molekul air. Asam hialuronat membentuk matriks seperti gel terhidrasi dalam MES yang mengisi ruang interstisial antara sel dan komponen MES lainnya, menopang, mempertahankan jarak dan organisasi sel sehingga memungkinkannya berfungsi secara optimal.

b. ***Linker protein* (Protein Penghubung)**

Linker protein adalah sekelompok molekul yang menghubungkan dan menstabilkan struktur asam hialuronat dengan proteoglikan. Protein ini akan berkontribusi pada sifat mekanik dan fungsi biologis jaringan.

c. **Proteoglikan**

Proteoglikan adalah makromolekul yang memainkan peran penting dalam menjaga struktur dan fungsi jaringan. Molekul ini akan berinteraksi dengan serat sehingga memberikan kekuatan pada jaringan. Proteoglikan terdiri dari protein inti berupa rantai panjang dan linier dari unit disakarida berulang yang disebut glikosaminoglikan (GAG). Rantai GAG pada proteoglikan akan mengikat dan menahan molekul air sehingga membantu menjaga hidrasi dan kompresibilitas jaringan. Proteoglikan juga berfungsi sebagai molekul pensinyalan atau modulator jalur pensinyalan. Rantai GAG pada proteoglikan dapat berinteraksi dengan faktor pertumbuhan, sitokin, dan enzim dan mempengaruhi aktivitasnya. Dengan mengikat dan membentuk molekul

pensinyalan ke reseptor permukaan sel, maka proteoglikan dapat mengatur proses seluler seperti pertumbuhan sel, diferensiasi, migrasi, dan perkembangan jaringan.

3. Serat

a. Serat Kolagen

Serat kolagen berbentuk triple helix, terbentuk dari molekul yang terdiri atas 3 rantai protein polipeptida yang mengandung glisin, hidroksiprolin dan asam amino prolin. Molekul kolagen kemudian berikatan membentuk fibril. Beberapa fibril selanjutnya bersatu membentuk serat kolagen yang lebih besar. Urutan molekul serat kolagen yang akan menentukan sifat mekanik jaringan. Serat ini secara umum memberikan kekuatan tegangan dan tidak lentur. Banyak tipe dari serat kolagen yang totalnya sekitar 28 tipe. Yang lazim terdapat pada jaringan ikat adalah kolagen tipe I, II, III, IV, V dan VI.

b. Serat Elastin

Serat elastin dibentuk oleh beberapa molekul tropoelastin. Tropoelastin terdiri disusun oleh banyak asam amino lisin, glisin and proline. Sifatnya sangat lentur, dapat meregang sampai 1,5x lipat ukuran panjangnya, mirip karet gelang. Jaringan atau organ yang mengandung banyak serat elastin akan memiliki sifat elastis, dapat ditekuk atau diregang dengan mudah dan bila dilepas akan kembali ke bentuk semula.

c. Serat Retikuler

Serat retikuler sebenarnya bukan serat tipe yang terpisah. Serat ini merupakan jenis serat kolagen tipe III yang berikatan denga bersama dengan beberapa jenis kolagen lainnya dan glikoprotein. Struktur serat retikuler berbentuk halus yang mendukung dan mengikat sel-sel di dalam suatu jaringan di mana serat ini memberikan dukungan struktural dan membantu mempertahankan organisasi dari jaringan tersebut.

D. Jenis Jaringan Ikat

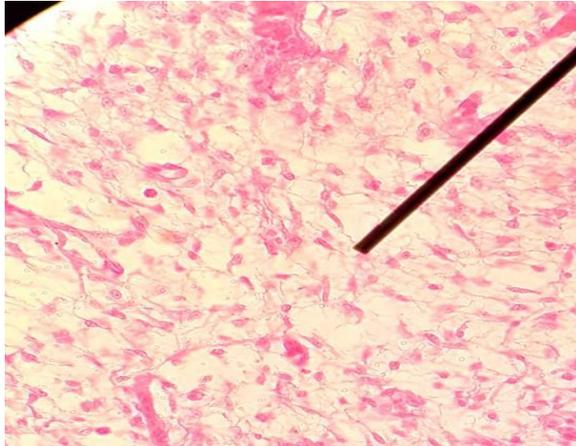
Berdasarkan waktu munculnya dalam tubuh manusia, jaringan ikat dibagi menjadi 2 jenis yaitu:

1. Jaringan Ikat Embrional

Jaringan ikat embrional adalah jaringan ikat yang terbentuk dalam periode embrional (saat di kandungan). Jaringan jenis ini terdiri atas:

a. Jaringan Ikat Mesenkim

Unsur selnya terdiri atas sel mesenkim, yang bentuknya seperti bintang, karena sel nya mempunyai banyak cabang seperti bintang bintang. Merupakan jaringan awal yang akan membentuk segala jaringan ikat.



Gambar 12 Jaringan ikat mesenkim

b. Jaringan ikat gelatinosa

Jaringan ikat gelatinosa atau disebut juga jaringan ikat mukosa dapat ditemukan pada funiculus umbilicalis (tali pusat). Jaringan ini mirip jaringan mesenkim namun sel yang mendominasi adalah sel fibroblas. Sitoplasma selnya tampak kemerahan dan tidak banyak cabang seperti sel mesenkim.

2. Jaringan Ikat Dewasa

Kata dewasa pada jaringan ikat dewasa bukan dimaksudkan sebagai usia dewasa melainkan waktu dimana janin sudah dilahirkan, sehingga jaringan ikat dewasa merupakan jaringan ikat pada manusia yang sudah dilahirkan (hidup di luar kandungan). Jaringan ikat dibagi menjadi 2 bagian besar yaitu jaringan ikat khusus dan jaringan ikat sejati. Jaringan yang termasuk di dalam jaringan ikat khusus adalah tulang rawan, tulang dan darah. Fungsinya jelas terpisah dan memiliki perbedaan yang menonjol dibandingkan jaringan ikat lainnya. Tulang dan tulang rawan adalah bagian paling keras dari tubuh manusia, menunjang dan melindungi organ tubuh serta memberikan bentuk/kerangka tubuh. Selain itu merupakan bagian terpenting untuk melakukan gerak. Darah berfungsi sebagai alat transportasi yang membawa segala zat penting ke seluruh sel tubuh untuk dan sisa metabolisme serta mengangkut hormon. Jaringan ikat khusus sering dibahas secara tersendiri dan jarang ditulis menggunakan kata jaringan ikat. Jaringan ikat dewasa yang biasa ditulis sebagai jaringan ikat adalah jaringan ikat sejati. Jaringan ikat sejati akan dibahas lebih lanjut. Jaringan ikat sejati dibagi menjadi 4 jenis, yaitu jaringan ikat areolar (longgar), jaringan ikat padat, jaringan ikat reticular, jaringan lemak.

a. Jaringan Ikat Areolar (Longgar)

Jaringan ikat areolar merupakan jaringan ikat yang paling banyak distribusinya di dalam tubuh. Jaringan ini didominasi oleh substansi dasar, yang ditinggali banyak jenis sel, sedangkan unsur seratnya sangat jarang (tidak rapat satu dengan yang lain) sehingga dapat diamati dengan jelas di dalam jaringan. Jaringan ini dilewati oleh serat saraf tipis dan pembuluh darah kecil dan kapiler. Jaringan ini mudah ditemui pada area papiler dermis/kulit (tepat di bawah epidermis), mesotel (pericardium, peritoneum, pleura, mesenterium,

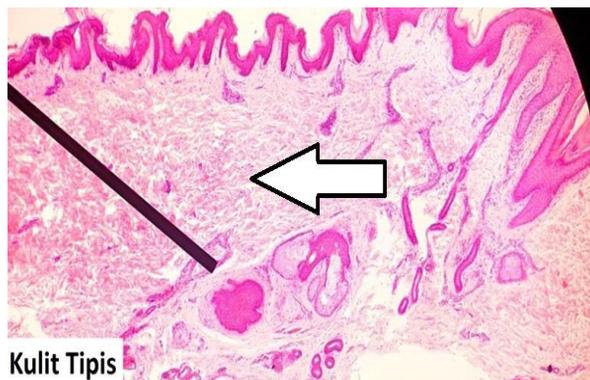
omentum), pembuluh darah, sekitar kelenjar dan lainnya.

b. Jaringan Ikat Padat

Pada jaringan ikat padat unsur seratnya paling menonjol dibandingkan substansi dasar dan unsur selnya. Sel paling dominan di jaringan ini adalah fibroblas yang hidup di tempat yang sempit di antara serat kolagen dan elastin. Keberadaan serat yang padat menyebabkan jaringan ini cenderung lebih kuat. Serat kolagen pada jaringan ikat padat ada yang tersusun paralel/searah atau reguler dan ada pula yang tersusun dengan arah yang acak atau disebut ireguler.

1) Jaringan Ikat Padat Ireguler

Pada jaringan ikat padat ireguler serat yang paling banyak adalah kolagen, dengan tipe yang cenderung kasar, dan saling menjepit kuat satu dengan yang lain untuk menahan tekanan dari segala arah. Jaringan ini dapat ditemukan pada dermis kulit, simpai pada ovarium, testis, selubung saraf tepi dan limfa nodus.



Gambar 13 Jaringan ikat padat ireguler

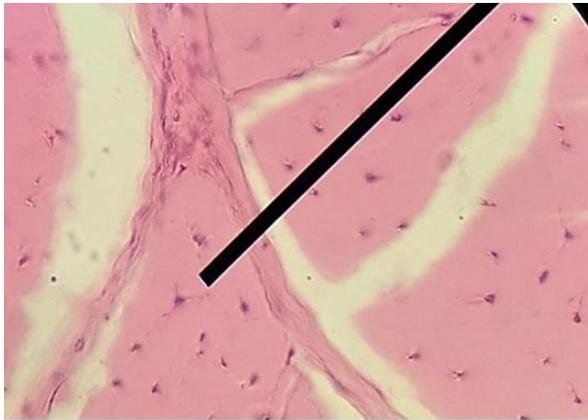
2) Jaringan Ikat Padat Reguler

Dalam terminologi Bahasa Indonesia jaringan ini biasa disebut jaringan ikat saja, tanpa kata padat reguler. Jaringan ikat ini terdiri atas dua jenis, yaitu:

jaringan ikat kolagen dan jaringan ikat elastin.

3) Jaringan Ikat Kolagen

Jaringan ikat kolagen prinsipnya mirip dengan jaringan ikat padat ireguler, dimana susunan seratnya padat/rapat menyebabkan sedikit tempat bagi sel dan substansi dasar. Seratnya didominasi oleh serat kolagen yang berbentuk silinder dan parallel, sehingga sangat baik dalam menahan regangan. Fibroblas terhimpit di antara serat dan tersebar merata di dalam jaringan ini. Jenis ini dapat ditemukan pada tendon, ligament dan aponeurosis.



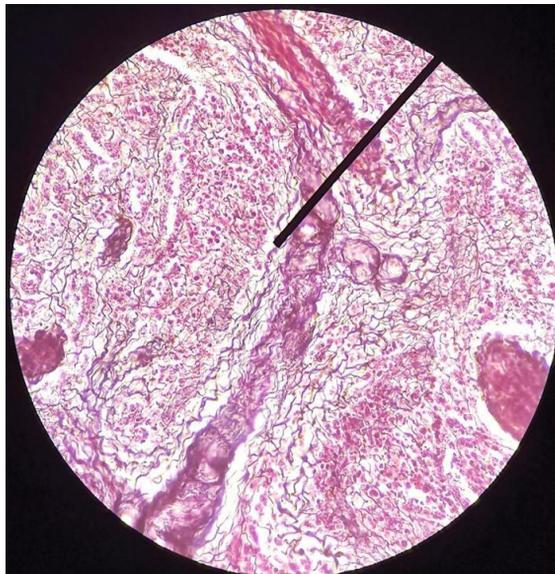
Gambar 14 Jaringan ikat kolagen

4) Jaringan Ikat Elastin

Jaringan ikat elastin memiliki serat yang didominasi oleh serat elastin. Serat elastin saling tersusun paralel, namun perbedaannya dengan jaringan ikat kolagen, serat dari jaringan ini membentuk lembaran-lembaran yang berongga dan fibroblas tidak tersebar merata pada jaringan. Jaringan ini dapat ditemukan pada pembuluh darah besar, ligamentum flava kolumna vertebralis dan ligamentum nuchae, serta ligamentum suspensorium penis.

c. Jaringan Ikat Retikular

Jaringan ikat retikuler didominasi oleh serat kolagen tipe III dan unsur selnya adalah fibroblas dan makrofag. Fibroblas, sama dengan pada jaringan ikat lain, adalah sumber pembentuk MES jaringan. Jaringan ini kemudian membentuk bangunan yang seperti jala atau *scaffolding* yang menah banyak sel dalam parenkim sebuah organ. Jaringan ini dapat ditemukan pada: organ limfoid seperti limpa, limfanodus, sumsum tulang merah dan organ lain seperti di hati dan ginjal.



Gambar 15 Jaringan retikular

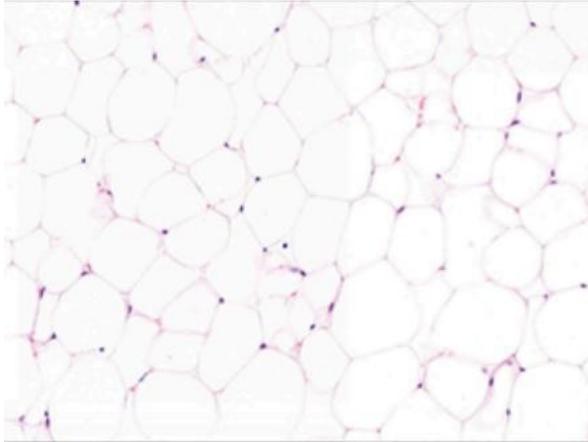
d. Jaringan Lemak

Jaringan lemak atau adiposa adalah jaringan pusat pengaturan homeostasis energi seluruh tubuh. Jaringan ini terdiri atas 2 jenis yaitu jaringan univakuolar dan jaringan lemak multivakuolar.

1) Jaringan Lemak Univakuoler

Sel yang membentuk jaringan ini hanya mempunyai 1 vakuol/gelembung lemak yang besar

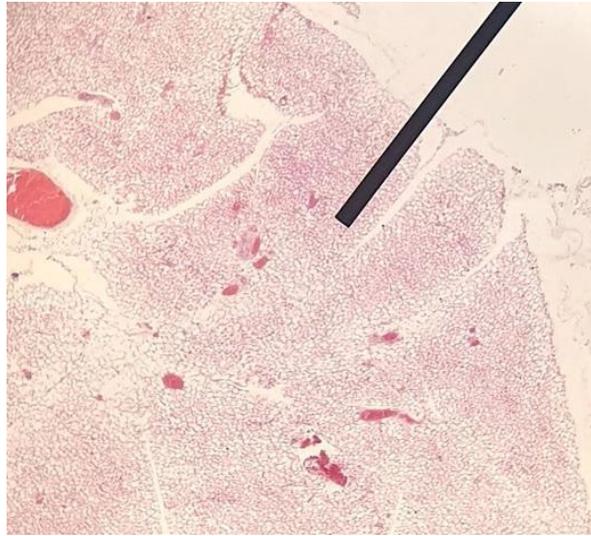
pada sitoplasmanya sehingga nukleusnya terhimpit ke perifer/tepi. Biasanya jaringannya disebut jaringan lemak putih. Jaringan lemak putih berfungsi sebagai reservoir energi utama untuk organ lain



Gambar 16 Jaringan lemak putih atau univakuolar

2) Jaringan Lemak Multivakuoler

Sel yang membentuk jaringan ini mempunyai banyak vakuola/gelembung lemak di dalam sitoplasmanya dan nucleusnya berada di tengah sitoplasma. Jaringan ini mengakumulasi lipid untuk thermogenesis adaptif (menghangatkan tubuh) yang dipicu oleh suhu dingin. Hal ini disebabkan oleh banyaknya mitokondria yang membakar trigliserida untuk menghasilkan kalor/panas. Pada neonatus (bayi baru lahir) terdapat sekitar 5% jaringan lemak ini dan akan menghilang sampai hanya tersisa sangat kecil pada tubuh.



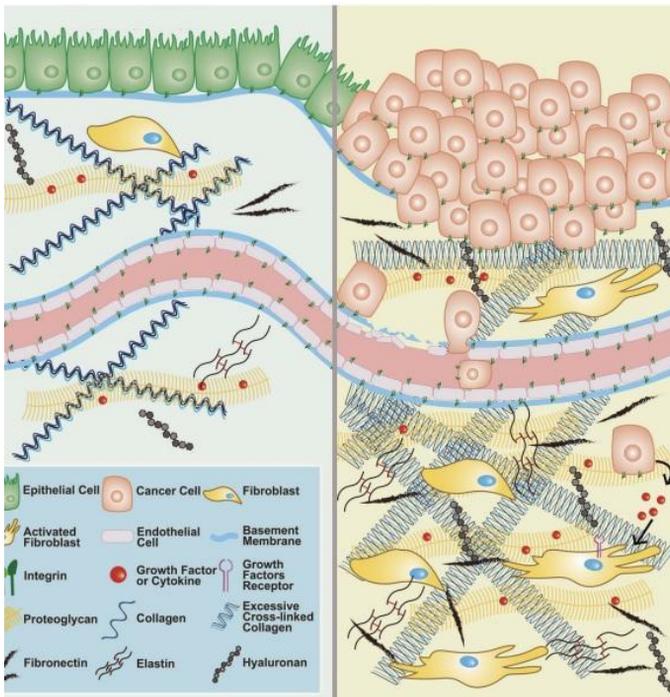
Gambar 17 Jaringan lemak coklat atau multivakuolar

E. Kekakuan MES pada Kanker

Kekakuan MES (*ECM stiffness*) dikenal sebagai fibrosis jaringan. Fibrosis jaringan dapat terjadi pada proses penyakit yang kronis seperti sirosis hati, fibrosis paru, dan penyakit kardiovaskular. Ternyata proses ini juga dapat terjadi pada perkembangan kanker. Dengan kata lain perubahan MES yang menjadi kaku (fibrosis) merupakan salah satu ciri dari proses keganasan. Fibrosis pada kanker disebabkan oleh sel kanker memicu fibroblas sehingga aktif mensintesis MES dan terjadilah fibrosis. Di sisi lain beberapa jenis sel kanker sendiri ternyata dapat meniru fungsi fibroblas mensintesis komponen MES, seperti kolagen dan asam hialuronat. Sel kanker paru-paru dan esofagus terbukti dapat mensintesis kolagen tipe I (Fang, 2019). Selain itu sel lain juga telah terbukti dapat mensintesis asam hialuronat, seperti sel kanker epitel ovarium, kanker payudara, kanker kolorektal, kanker prostat dan kanker lambung.

Sel tumor memiliki sifat berproliferasi lebih lambat dalam matriks yang lunak (normal) sedangkan pada matriks yang kaku (fibrosis) sel dapat memicu jalur-jalur sinyal yang menyebabkan peningkatan proliferasi sel kanker. Keadaan ini akan

mempengaruhi pertumbuhan kanker, proses metastasis dan angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru).



Gambar 18 Kekakuan MES pada kanker

F. Daftar Pustaka

Cell biology and histology. Hagerstwon, MD: Lippincott Williams & Wilkins. p. 83. ISBN 978-0-7817-8577-8.

Chen, J.H. *et al.* (2017) 'Evaluation of human dermal fibroblasts directly reprogrammed to adipocyte-like cells as a metabolic disease model', *DMM Disease Models and Mechanisms*, 10(12), pp. 1411-1420.

Choe, S.S. *et al.* (2016) 'Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders', *Frontiers in Endocrinology*, 7(APR), pp. 1-16.

Gartner, Leslie P; Hiatt, J.L. (2006) *Color Textbook of Histology*. 3rd

edn, *Human Stem Cell Manual*. 3rd edn. Saunders.

Huang, J. *et al.* (2021) 'Extracellular matrix and its therapeutic potential for cancer treatment', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1).

Jensen-Jarolim, E. (2013) 'Comparative medicine: Anatomy and physiology', *Comparative Medicine: Anatomy and Physiology*, pp. 1-300.

Ricard-Blum, S. (2011) 'The Collagen Family', *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1), pp. 1-19.

Valenti, M.T., Carbonare, L.D. and Mottes, M. (2017) 'Osteogenic differentiation in healthy and pathological conditions', *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1).

TENTANG PENULIS



Andi Herman, S.Kep., Ns., M.Kep, Lahir di Lamunde, 5 Februari 1991. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana (S1) dan Profesi Ners di Institut Teknologi dan Kesehatan Avicenna Tahun 2014 dan lulusan Universitas Airlangga Surabaya tahun 2019 untuk S2 keperawatan dengan peminatan Keperawatan Medikal Bedah.

Pria yang kerap disapa 'NDI' ini adalah anak Bungsu dari pasangan Andi Bolle (ayah) dan Rosma (ibu). Andi Herman bukanlah orang baru di dunia kesehatan (Keperawatan). Pada Tahun 2015 sampai 2017 Andi Bekerja sebagai perawat Bedah di RSUD Dewi Sartika, tahun 2020 sampai 2021 Andi sebagai perawat Penugasan Khusus Nusantara sehat Covid 19 penempatan RSDC Wisma Atlet Kemayoran Jakarta. Selain sebagai perawat, penulis juga aktif sebagai pengajar di Institut Teknologi dan Kesehatan Avicenna (ITK Avicenna).



apt. Anis Puji Rahayu, M.Si. lahir di Bandung, pada 29 Juli 1992. Ia merupakan istri dari Jaya Kuncara dan telah memiliki 2 orang anak laki-laki. Sehari-hari ia aktif mengajar sebagai dosen di Prodi S1 Farmasi Universitas Muhammadiyah Bandung. Anis Puji Rahayu memiliki ketertarikan yang tinggi di bidang ilmu Biologi Sel dan Molekuler. Ilmu ini menjadi salah satu dari mata kuliah yang diajarkan kepada mahasiswanya.



dr. Biomechy Oktomalia Putri, M.Biomed, lahir di Padang, pada tanggal 18 Oktober 1983. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Andalas. Wanita yang kerap disapa Olive ini telah memiliki 2 pasang putra dan putri hasil dari perkawinannya dengan dr. Noverial, Sp.OT. Biomechy Oktomalia Putri yang mencintai dunia pendidikan dari kecil ini memilih menjadi seorang staf pengajar di Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Unand. Berbagai karya dan riset telah dihasilkannya baik nasional dan internasional.



dr. Ani Oranda Panjaitan, M.Biomed lahir di Jakarta, pada 4 April 1975. Ia tercatat sebagai dokter umum lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia dan Magister Biomedik peminatan histologi lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Wanita yang kerap disapa Onda ini adalah anak dari pasangan Sintong Panjaitan (ayah) dan Lentina Napitulu (ibu). Saat ini Ani Oranda bekerja sebagai dosen histologi di FK UKI sejak tahun 2014. Sebelum menjadi dosen ia berpraktik sebagai dokter umum di Puskesmas Tanjung Pandan lalu di UGD RSUD Kabupaten Belitung selama kurang lebih 3 tahun dan pernah menjabat sebagai supervisor underwriter di Asuransi Jiwa Manulife dari 2005 sampai 2007. Ini adalah kali pertama ia menulis book chapter.



apt. Maulidwina Bethasari, M. S. Farm lahir di Cimahi, pada 9 Agustus 1995. Ia tercatat sebagai lulusan Institut Teknologi Bandung (ITB). Wanita yang kerap disapa Maudi ini adalah anak dari pasangan TB Utomo (ayah) dan Sri Yuniarti (ibu). Saat ini Maudi menjadi dosen di Universitas Muhammadiyah bandung setelah menempuh studi profesi apoteker di ITB pada tahun 2020.



Prof. Subehan, M.Pharm. Sc., Ph.D lahir di Sengkang kab wajo, sul-sel pada 25 september 1975. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Hasanuddin pada jenjang S1 dan Apoteker dan melanjutkan S2 dan S3 di Universitas Toyama, Jepang. Prof. Subehan, M.Pharm. Sc., Ph.D bukanlah orang baru di dunia Literasi Ilmiah. Ia kerap menuliskan publikasi ditingkat Internasional dengan H indeks yang tinggi.



Apt. Mirnawati Salampe, S.Si., M.Kes. Lahir di Bolang (Kab. Enrekang, SUL-SEL), pada 2 Februari 1989. Merupakan ibu dari dua anak. Penulis menyelesaikan studi S1 di Fakultas Farmasi Unhas tahun 2011, studi profesi apoteker 2012, dan program magister ilmu biomedik/farmakologi tahun 2018. Mirna yang merupakan nama panggilan dari penulis memulai karir sebagai dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar pada tahun 2013. Sebagai seorang dosen di bagian Farmakologi, penulis telah melakukan berbagai macam penelitian untuk melihat efek farmakologi dari senyawa obat, terutama yang berasal dari bahan alam. Penulis berkolaborasi dengan beberapa dosen dan mahasiswa dalam melakukan penelitian di bidang farmasi. Penulis juga telah banyak mempublikasikan hasil penelitian dan juga review artikel baik di jurnal nasional dan juga

Internasional.

Pada saat menulis buku ini, penulis sedang berada di Manchester, England untuk menemani suami yang sedang melanjutkan studi S3 di University of Manchester. Karena kecintaannya terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, walaupun sedang dalam masa cuti, penulis tetap berdedikasi untuk menulis dan berharap buku ini dapat bermanfaat bagi dunia pendidikan.



Apt, Besse Hardianti, M.Pharm.Sc.,Ph.D lahir di desa Tosewo, Kabupaten Wajo Sulawesi Selatan, pada 21 Februari 1978. Ia lulus sebagai sarjana dan apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. selanjutnya melanjutkan S2 dan S3 di negeri sakura Jepang, Universitas Toyama, Institute Natural Medicine. Khususnya di laboratorium Cancer biologi dan Imunologi. Besse Hardianti adalah anak bungsu dari 6 bersaudara sehari-hari berprofesi sebagai dosen STIFA Makassar dan menekuni penelitian di bidang penemuan obat kanker dengan memanfaatkan bahan-bahan alam dari tumbuhan. Besse berhasil meraih penghargaan award dalam simposium yang diadakan di Jepang sebagai The Best oral presenter semasa kuliah di negeri sakura tersebut. Dan berhasil mempublikasikan sejumlah artikel Internasional maupun nasional.



Dr. Melinda Remelia, S.Si, M.Biomed lahir di Jakarta, pada 28 September 1986. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana Biologi FMIPA UI, Magister Biomedik FKUI, dan Doktor Ilmu Biomedik FKUI. Wanita yang kerap disapa Linda ini adalah anak dari pasangan Sahat Roy Hutabarat (ayah) dan Tiurmina Silalahi (ibu). Melinda Remelia mengawali karir sebagai asisten peneliti di sebuah laboratorium asing US Namru-2 di Jakarta dan berkontribusi dalam penelitian penyakit menular, khususnya bidang Virologi. Ia juga berkiprah dalam penelitian terapi seluler untuk pasien hati di THCT Untar dan terapi sel punca di SCI, Kalbe. Pada tahun 2016-2018, ia menjabat sebagai kepala laboratorium pengolahan stromal vaskular sel di Hayandralab, Klinik Hayandra. Tahun 2022, Ia berhasil menyelesaikan studi doktoral dan menghasilkan tiga buah paten penelitian di bidang regenerasi biologi seluler. Saat ini, selain melakukan penelitian, Ia juga bekerja aktif sebagai dosen tetap di Departemen Histologi FKUKI



dr. Rebecca Noerjani Angka M. Biomed lahir di Surabaya, pada 29 April. Ia tercatat sebagai lulusan dokter umum FKIK Unika Atma Jaya Jakarta dan Magister Biomedik Kekhususan Onkologi FKUI. Saat ini sedang menjalani Program Doktor Ilmu Biomedik di FKUI. Bergabung di klinik deteksi dini Yayasan Kanker Indonesia sejak tahun 1992 hingga sekarang, menjadi dosen di FKIK UKRIDA sejak tahun 2010 hingga sekarang.



dr. Fika Tri Anggraini, M.Sc, PhD lahir di Jakarta, pada tanggal 27 November 1984. dr. Fika tercatat sebagai lulusan S1-Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada tahun 2009 dan melanjutkan program Magister (M.Sc in Physiology) serta Doktor (Ph.D in Physiology) di Department of Physiology, Wayne State University, United States of America (2012-2017). dr. Fika adalah anak ketiga dari Ibu Dra. Hj. Nielyar Wisma, dan Bapak H. Arfizal Indramaharaja, dan saat ini telah menjadi ibu dari 5 orang anak bersama dr. Rozi Abdullah (suami). dr. Fika merupakan staf pengajar di Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia sejak tahun 2009.



apt. Mutiara Imansari, S. Farm., M. Si., lahir di Bandung, pada 8 Desember 1992. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Airlangga dan Institut Teknologi Bandung. Wanita yang kerap disapa Mutiara ini adalah anak dari pasangan Mudjojono (ayah) dan Puspitasari Di Agini (ibu). Sejak mengikuti praktik kerja profesi apoteker di Bio Farma, ia memiliki ketertarikan terhadap asam nukleat, protein, dan ilmu bioteknologi farmasi. Ia berpikir agar dapat memanfaatkan ilmu tersebut untuk membuat obat-obatan penyakit degeneratif dan paliatif. Saat ini, ia berkarir dosen Farmasi di Universitas Muhammadiyah Bandung.