

**POTENSI *GANODERMA LUCIDUM* SEBAGAI TERAPI ANTI-KANKER PADA
KANKER PAYUDARA: SEBUAH STUDI *SCOPING REVIEW***

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



oleh :

**Fairuz Maulidya
19711140**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2024**

**THE POTENTIAL OF *GANODERMA LUCIDUM* AS AN ANTI-CANCER
THERAPY IN BREAST CANCER: A SCOPING REVIEW STUDY**

A Scientific Writing

Scoping Review

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by:

**Fairuz Maulidya
19711140**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

**POTENSI *GANODERMA LUCIDUM* SEBAGAI TERAPI ANTI-KANKER PADA
KANKER PAYUDARA: SEBUAH STUDI *SCOPING REVIEW***

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

Disusun dan diajukan oleh:

Fairuz Maulidya
19711140

Telah diseminarkan tanggal: 31 Januari 2024
dan telah disetujui oleh:

Penguji

Pembimbing


dr. Riana Rahimawati, M.Sc., Ph.D.
NIK 017110418



dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc.
NIK 097110101

Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana


dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes.
NIK 017110413



Disahkan
Dekan


Shatin Miladiyah, M.Kes.
NIK 017110409

HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Fairuz Maulidya
NIM : 19711140
Judul KTI : Potensi *Ganoderma Lucidum* Sebagai Terapi Anti-Kanker Pada Kanker Payudara: Sebuah Studi *Scoping Review*
Dosen Pembimbing : dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc.

Dengan ini menyatakan bahwa (pilihan diberi tanda √) :

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 31 Januari 2024

Dosen Pembimbing

Yang Menyatakan



dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc.
NIK 097110101

Fairuz Maulidya
NIM 19711140

DAFTAR ISI

Halaman Judul (Bahasa Indonesia)	I
Halaman Judul (Bahasa Inggris)	II
Halaman Pengesahan	II
Halaman Pernyataan Publikasi.....	IV
Daftar Isi	V
Daftar Tabel	VI
Daftar Gambar	VII
Daftar Singkatan	VIII
Pernyataan.....	X
Kata Pengantar	XI
Intisari.....	XIII
<i>Abstract</i>	XIV
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	12
1.3 Tujuan Penulisan <i>Scoping Review</i>	12
1.4 Manfaat Penelitian	13
BAB II. METODE	14
2.1 Kriteria Artikel	14
2.2 Sumber Informasi.....	14
2.3 Strategi Pencarian	14
2.4 Proses Seleksi Artikel	15
2.5. Ekstraksi Data.....	17
2.6 Item Data	17
2.7 Sintesis Data.....	17
BAB III. HASIL.....	18
3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti	18
3.2 Karakteristik Sumber Bukti	20
3.3 Hasil dari Setiap Sumber bukti	37
3.3.1. Karakteristik Subjek Penelitian	37
3.3.2. Jenis Ekstrak <i>G. lucidum</i>	38
3.3.3. Metode Pemberian.....	38
3.4 Sintesis Hasil	44
BAB IV. PEMBAHASAN	45
4.1 Karakteristik Ekstrak Jamur <i>G. lucidum</i>	45
4.2 Karakteristik Konsentrasi <i>G. lucidum</i>	46
4.3 Karakteristik Mekanisme Anti-Kanker <i>G. lucidum</i>	46
4.3.1. Studi <i>In Vitro</i>	46
4.3.2. Studi <i>In Vivo</i>	49
4.4 Karakteristik Subjek Penelitian	52
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN.....	55
Daftar Pustaka	56
LAMPIRAN	61

DAFTAR TABEL

Tabel 1. <i>Population, Concept, and Context</i> (PCC)	14
Tabel 2. Kombinasi kata kunci pada setiap database dengan strategi <i>Boolean Operator</i>	15
Tabel 3. Penyajian ekstraksi data	17
Tabel 4. Hasil ekstraksi data	21
Tabel 5. Rangkuman analisis yang terfokus pada tujuan penelitian	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi payudara normal	2
Gambar 2. <i>Ganoderma lucidum</i>	5
Gambar 3. Mekanisme kerja <i>G. lucidum</i> sebagai anti-kanker pada kanker payudara	8
Gambar 4. Mekanisme migrasi sel	9
Gambar 5. Mekanisme Apoptosis oleh <i>G. lucidum</i>	11
Gambar 6. Alur diagram <i>scoping review (flow diagram)</i> PRISMA-ScR.....	16
Gambar 7. Hasil seleksi artikel	19

DAFTAR SINGKATAN

AI	= <i>Aromatase Inhibitor</i>
BCT	= <i>Breast converting treatment</i>
Bcl-2	= <i>B-Cell lymphoma</i>
Bcl-XL	= <i>B cell lymphoma-extra-large</i>
CAM	= <i>Complementary and Alternative Medicine</i>
CDK	= <i>Cyclin dependent kinase</i>
CDK 4	= <i>Cyclin dependent kinase 4</i>
CDK 6	= <i>Cyclin dependent kinase 6</i>
CDC20	= <i>Cell Division Cycle 20</i>
CDC42	= <i>Cell Division Cycle 42</i>
CIPN	= <i>Chemotherapy-induced peripheral neuropathy</i>
COX2	= <i>Siklooksigenase-2</i>
c-Myc	= <i>Protein proto-onkogen</i>
DCIS	= <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
Ena/VASP	= <i>Enabled/Vasodilator-stimulated Phosphoprotein</i>
ER	= <i>Estrogen Receptor</i>
FADDM	= <i>Fas-associated death domain-containing protein</i>
FFLZ	= <i>Fraksi fukosa G. lucidum</i>
GLOBOCAN	= <i>Global Cancer Statistics</i>
GLP	= <i>Ganoderma lucidum peptide</i>
GLPP	= <i>Ganoderma lucidum polysaccharide peptide</i>
GLPG	= <i>Proteoglikan G. lucidum</i>
GLSO	= <i>Minyak spora G. lucidum/ G. lucidum spore oil</i>
HER2	= <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
HPLC	= <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IL-6	= <i>Interleukin-6</i>
IL-8	= <i>Interleukin-8</i>
JAKs	= <i>Janus Kinase</i>
JAK2	= <i>Janus kinase-2</i>
LCFA	= <i>Asam lemak rantai panjang</i>
LCIS	= <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>
LHRH	= <i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i>
LRP6	= <i>Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 6</i>
MAPK	= <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCF-7	= <i>Michigan Cancer Foundation-7</i>
MMP-2	= <i>Matriks metaloproteinase-2</i>
MMP-9	= <i>Matriks metaloproteinase-9</i>
MUC-4	= <i>Mucin-4</i>
NF-κB	= <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
N-WASO	= <i>Wiskott-Aldrich syndrome protein</i>
OFS/OFA	= <i>Ovarial function suppression/ablation</i>
PARP	= <i>Poly-(ADP ribose) polymerase</i>
p-FAK	= <i>Focal Adhesion Kinase</i>
PGY	= <i>Substansi immunomodulator G. lucidum</i>
PI3K-Akt	= <i>Jalur pensinyalan pada regulasi sel</i>
PPlase	= <i>Inhibitor for Peptidylprolylcis-Trans Isomerase</i>
PRISMA-ScR	= <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses Extensions for Scoping Review</i>

PXN	= <i>Paxillin</i>
P27 KIP1	= <i>CDK-4 inhibition protein</i>
ROS	= <i>reactive oxygen species</i>
SRC	= <i>Steroid Receptor Coactivator</i>
STAT3	= <i>Signal Transducer and Activator of Transcription3</i>
TGF- β 1	= <i>Transforming Growth Factor-beta1</i>
TNF α	= <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
TSP1	= <i>Trombospondin 1</i>
VEGF	= <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
XIAP	= <i>Protein apoptosis terkait-X</i>

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi. Selain itu, sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 31 Januari 2024

A handwritten signature in black ink is written over a rectangular postage stamp. The stamp is yellow and red, featuring the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA', '1000', and 'MEPERAL TEMPEL'. A large, loopy signature is written across the stamp.

Fairuz Maulidya
19711140

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmaanirrahiim

Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakatuh,

Alhamdulillah *rabbi'l'alamin*, Segala puji dan rasa syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT karena berkat segala kelimpahan rahmat, nikmat, dan karunia dari Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan Karya Tulis Ilmiah dengan judul "**Potensi *Ganoderma Lucidum* Sebagai Terapi Anti-Kanker Pada Kanker Payudara: Sebuah Studi *Scoping Review***".

Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini dibuat untuk memenuhi persyaratan kelulusan dalam memperoleh gelar S.Ked. pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Penulisan KTI ini tidak terlepas dari do'a, bimbingan, dukungan, dan saran yang baik dari berbagai pihak yang terlibat. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa syukur dan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu secara langsung ataupun tidak langsung dalam penyelesaian KTI ini, terkhusus kepada:

1. Kepada Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
2. Kepada dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
3. Kepada Dr. dr. Titik Kuntari, MPH. selaku dosen pembimbing akademik yang mendampingi penulis sepanjang masa studi di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
4. Kepada dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc. selaku dosen pembimbing KTI yang telah bersabar dalam membimbing, memberi masukan, dan selalu meluangkan waktunya demi terselesaikannya laporan KTI.
5. Kepada dr. Riana Rahmawati, M.Sc., Ph.D. selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan, kritik, saran, dan waktunya dalam membantu penyelesaian laporan KTI ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan ilmu dengan tulus hingga akhir perkuliahan.
7. Kedua orang tua penulis, Bapak Iskandar, S.E., M.Si. dan Ibu Rachmawati Rahmat, S.P. yang selalu memberikan kasih sayang, doa, dukungan secara moral, motivasi, dan semangat kepada penulis dalam pembuatan KTI ini.
8. Keempat saudara penulis, Aqila Arifah, Afiq Fawwaz Noor, Alfi Faizah Noor, dan Deniz Farshad Maulana yang selalu membantu berjuang dan memberi dukungan kepada penulis.
9. Triana Adelia, Nida Khoirotunnisa, Naila Salim Suparlan, Syifa Benita, Vatia Lucyana Hendyca, Shinta Marcelyna, Rachel Khanza Mutia, Niisrina Sarah Nabila, dan Dzulfi Rulianto Zhehabuddin, yang senantiasa menemani, menghibur, membantu, memberi masukan, dan memotivasi penulis selama proses penyusunan KTI ini.
10. Semua teman-teman angkatan 2019 RAHTELLZA Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah membantu dan memberi dukungan serta doa kepada penulis.

11. Kepada Bapak dan Ibu staf akademik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Bapak Rusdi, Ibu Nur, Pak Sus Purnomo, dan masih banyak lagi yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, atas bantuan, masukan, motivasi, semangat dan waktu yang diberikan sehingga membantu penulis menyelesaikan KTI ini.

Penulis berharap penulisan karya tulis ilmiah ini dapat menjadi salah satu sumber ilmu pengetahuan yang bermanfaat bagi para pembaca. Namun, sebelumnya penulis menyadari banyaknya kekurangan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini, oleh karena itu penulis menerima segala saran dan kritik dari setiap pembaca bagi tulisan ini. Penulis juga meminta maaf atas segala kekurangan yang terdapat pada penulisan karya tulis ilmiah ini. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini menjadi ladang amal bagi penulis kelak di akhirat. *Aamiin*.

Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakatuh.

Yogyakarta, 31 Januari 2024.

Fairuz Maulidya
19711140

POTENSI GANODERMA LUCIDUM SEBAGAI TERAPI ANTI-KANKER PADA KANKER PAYUDARA: SEBUAH STUDI SCOPING REVIEW

Scoping Review

Fairuz Maulidya¹, Miranti Dewi Pramaningtyas²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

Email : 19711140@students.uii.ac.id

INTISARI

Latar Belakang: Kanker payudara (*breast cancer*) merupakan penyakit berbahaya yang menduduki peringkat kedua penyebab kematian pada wanita di seluruh dunia. Pengobatan konvensional yang biasanya digunakan oleh penderita kanker payudara, seperti operasi, kemoterapi, dan radioterapi memiliki efek merugikan yang cukup berarti bagi penderita kanker payudara. Hal ini menyebabkan banyak penderita kanker payudara menggunakan terapi lain, seperti terapi alternatif yang memiliki efek samping minimal dengan khasiat antikanker dan sebagai terapi tambahan pada penyakitnya. *Ganoderma lucidum* (*G. lucidum*) dikenal juga dengan nama jamur *lingzhi* memiliki komponen bioaktif utama berupa polisakarida, peptidoglikan, dan triterpena. Selain itu, *Ganoderma lucidum* merupakan jamur yang terbukti memiliki banyak manfaat kesehatan termasuk sebagai agen anti-kanker pada kanker payudara dan kanker lainnya.

Tujuan Penelitian: *Scoping review* ini bertujuan untuk menelaah potensi *G. lucidum* sebagai agen terapi anti-kanker pada kanker payudara.

Metode: Sumber informasi yang digunakan berasal dari database *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Plos One*. Jenis artikel-artikel yang dipilih dalam penelitian ini merupakan artikel eksperimental secara praklinis dengan subjek penelitian berupa kultur sel kanker payudara dan hewan coba. Selain itu, artikel yang digunakan adalah *original article* bahasa Inggris yang diterbitkan dalam rentang tahun 2013-2023. Tahap penyusunan artikel menggunakan skema yang telah disusun dalam *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Review* (PRISMA-ScR).

Hasil: Berdasarkan sembilan artikel yang telah terseleksi, didapatkan hasil bahwa *G. lucidum* memiliki peran sebagai anti-kanker melalui berbagai mekanisme seluler maupun molekuler. Terdapat peran dari *G. lucidum* sebagai anti-proliferasi, anti-metastatik, anti-invasi, anti-migrasi, pengurangan volume tumor dan berat tumor, sistem imun, dsb. Dari sembilan artikel yang didapat tidak terdapat subjek manusia sehingga penelitian yang ini masih dalam tahap praklinis. Namun, berdasarkan keseluruhan artikel yang ditelaah diketahui bahwa terdapat potensi dari *Ganoderma lucidum* sebagai agen terapeutik anti-kanker pada kanker payudara.

Kesimpulan: Adanya efek anti-kanker dari *G. lucidum* pada kanker payudara yang dilakukan dengan uji praklinis

THE POTENTIAL OF *GANODERMA LUCIDUM* AS AN ANTI-CANCER THERAPY IN BREAST CANCER: A SCOPING REVIEW STUDY

Scoping Review

Fairuz Maulidya¹, Miranti Dewi Pramaningtyas²

¹Medical Student, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

ABSTRACT

Background: Breast cancer is one of the dangerous diseases and the second leading cause of mortality in women around the world. Conventional modalities of treating breast cancer such as surgery, chemotherapy and radiotherapy, all of these therapies can have severe adverse effect for breast cancer patients. This is the reason why many breast cancer patients to use other therapies, such as alternative therapies that have minimal side effects with anticancer properties and as adjuvant therapy for their disease. *Ganoderma lucidum* (*G. lucidum*), also known as lingzhi mushroom, has the main bioactive components in the form of polysaccharides, peptidoglycan and triterpenes. In addition, *G. lucidum* is a fungus that has been proven to have many health benefits, including as an anti-cancer agent in breast cancer and other cancers.

Research Objectives: This scoping review aims to examine the potential of *G. lucidum* as an anti-cancer therapeutic agent in breast cancer.

Methods: This research was conducted using three database, such as PubMed, ScienceDirect, and Plos One to search articles. After going through articles's screening with PRISMA-ScR, the final article that we use to review are nine. The types of articles have been chosen in this research are preclinical experimental articles with research subjects in the form of breast cancer cell cultures and experimental animals. Apart from that, the articles used are original English articles published in the 2013-2023 period. The article preparation stage uses a scheme that has been prepared in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR).

Results: Based on nine selected articles, the results showed that *G. lucidum* has an anti-cancer role through various cellular and molecular mechanisms. There is a role for *G. lucidum* as anti-proliferation, anti-metastatic, anti-invasion, anti-migration, reducing tumor volume and tumor weight, immune system, etc. Of the nine articles obtained there were no human subjects so this research is still in the preclinical stage. However, based on all the articles reviewed, it is known that there is potential for *Ganoderma lucidum* as an anti-cancer therapeutic agent in breast cancer.

Conclusion: There is an anti-cancer effect of *G. lucidum* on breast cancer carried out in preclinical trials.

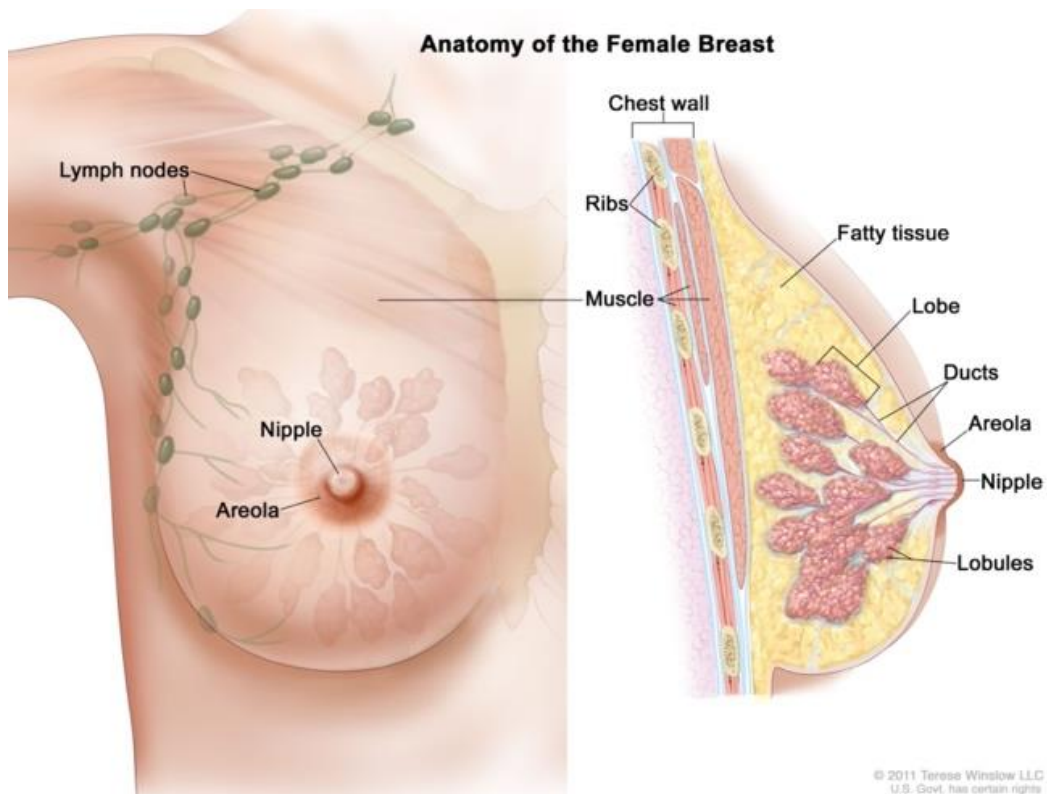
BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker payudara (*breast cancer*) merupakan penyakit berbahaya yang menduduki peringkat kedua penyebab kematian pada wanita di seluruh dunia setelah penyakit jantung koroner dan cenderung memiliki peluang peningkatan kasus di dunia maupun di Indonesia. Pada tahun 2020, terdapat 2,3 juta wanita terdiagnosis kanker payudara dan jumlah kematiannya mencapai 685.000 secara global. Terdapat 7,8 juta wanita hidup yang terdiagnosis menderita kanker payudara dalam lima tahun terakhir sehingga menjadikan kanker ini termasuk kanker paling umum terjadi di dunia. Persentasi jumlah anak dari pasien ibu yang meninggal karena kasus kanker payudara secara global adalah 25% dan menjadikan kanker payudara selalu menduduki peringkat pertama atau kedua dalam penyebab kematian (WHO, 2022). Jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 65.858 (16,6%) kasus dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia. Sementara itu, tingkat kasus baru kanker payudara adalah 44,0 per 100.000 penduduk menurut umur dari total seluruh kasus kanker 141,1 per 100.000 yang menjadikan kanker payudara menduduki peringkat pertama kasus kanker terbanyak di Indonesia (GLOBOCAN, 2020).

Kanker payudara adalah keadaan dimana sel-sel yang berada di payudara tumbuh secara abnormal dan tidak terkendali dan terjadi pada satu atau kedua payudara kiri dan/atau kanan. Sementara itu, payudara merupakan organ yang terdiri dari beberapa bagian, yaitu lobulus, duktus, dan jaringan ikat (stroma), jaringan lemak, puting, areola, pembuluh darah, dan pembuluh limfa seperti yang terlihat pada Gambar 1 (Niederhuber et al., 2019). Kanker payudara terdiri dari berbagai jenis dan bergantung pada sel yang mengalami pertumbuhan abnormal serta protein atau gen dari setiap kanker yang mungkin dihasilkan. Berdasarkan histopatologi jenis kanker payudara terdiri dari dua tipe, yaitu kanker payudara noninvasif yang terdiri atas *ductal carcinoma in situ* (DCIS) dan *lobular carcinoma in situ* (LCIS) dan kanker payudara invasif yang terdiri atas *invasive ductal carcinoma* (IDC), *invasive lobular carcinoma* (ILC). Selain itu, terdapat jenis kanker payudara tipe khusus yang memiliki prognosis baik, seperti *papillary breast cancer*, *tubular breast carcinoma*, *mucinous breast cancer*, *medullary breast cancer*, *comedo-carcinoma*, *colloid breast carcinoma*, *inflammatory breast carcinoma*,

Paget's disease of the breast, unilateral eczema of the nipple (Ashariati, 2019). Diagnosis kanker payudara dilakukan dengan biopsi. Selanjutnya, sel kanker akan diuji berdasarkan protein yang dihasilkan diantaranya adalah reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan *human EGF receptor-2* (HER2). Kanker payudara dapat digambarkan dengan kondisi *triple negative* atau *triple positive*. *Triple positive* adalah kondisi sel kanker payudara yang mampu memiliki tiga protein tersebut, sementara *triple negative* adalah kondisi dimana sel kanker payudara tidak memiliki ketiga protein tersebut. Kanker payudara dapat menyebar ke jaringan lainnya melalui pembuluh darah atau pembuluh limfa. Pembuluh limfa membawa cairan limfa yang mengandung jaringan dari hasil produksi dan produk sisa termasuk sel-sel imun menuju darah (Niederhuber et al., 2019).



Gambar 1. Anatomi payudara normal.

Kemajuan zaman membawa dampak pada perubahan dalam pola hidup masyarakat, seperti obesitas, merokok, alkohol, dan kebiasaan dalam mengonsumsi makanan tertentu (Kolniak-Ostek et al., 2022). Hal-hal tersebut menjadi faktor peningkatan insidensi kanker payudara di seluruh dunia termasuk

juga di Indonesia. Kanker payudara banyak diderita oleh perempuan karena adanya pengaruh peningkatan signifikan stimulasi hormonal dari hormon estrogen maupun progesteron, namun laki-laki juga bisa menderita penyakit ini dengan kemungkinan yang lebih kecil dibanding wanita, yaitu sekitar 0,5%-1%. Adanya peningkatan stimulus hormon yang signifikan pada tubuh ketika hamil, menyusui, atau menarke dini menjadi faktor yang dapat menginduksi proses karsinogenesis di lingkungan mikro payudara (Key et al., 2011). Selain itu, pengaruh gen sangat berkontribusi pada kejadian penyakit ini melalui berbagai kondisi, seperti mutasi dari proto-onkogen dan tumor suppressor gen menjadi sel onkogen dan kondisi gen abnormal yang diturunkan oleh orang tua seperti mutasi gen BRCA, PALB2, ATM, CHEK2 (Byrnes, G.B., Southey, M.C. & Hopper, 2008). Pertambahan usia berkaitan erat dengan kanker payudara karena akumulasi sejumlah besar perubahan sel dan paparan agen karsinogen secara eksogen maupun endogen yang menghasilkan peningkatan proses karsinogenesis seiring berjalannya waktu (Łukasiewicz et al., 2021). Sekitar 80 persen dari semua kasus kanker payudara pada wanita adalah mereka yang berusia lebih dari 50 tahun. Selain itu, pengaruh hormon baik dalam kondisi seperti terapi hormonal pada saat menopause dan polimorfisme spesifik pada jalur metabolik hormon steroid endogen menjadi faktor predisposisi lainnya dari kanker payudara (Benz, 2008).

Pengobatan konvensional yang biasanya digunakan oleh penderita kanker payudara terdiri atas dua macam yaitu, pertama terapi lokal berupa *breast conserving treatment* (BCT) atau mastektomi, dan radioterapi. Kedua, terapi sistemik berupa kemoterapi, terapi hormonal/endokrin, terapi target, dan terapi imun. Pengobatan tersebut dilakukan berdasarkan sifat kanker (invasif atau noninvasif), laporan histopatologi, dan *staging* kanker (Bethesda, 2023). Perawatan yang dilakukan dapat berupa kombinasi dari berbagai macam pengobatan untuk meminimalkan kemungkinan kejadian rekurensi penyakit. Pada stadium I dan II, kemoterapi bertujuan sebagai terapi tambahan (adjuvan). Pada stadium III kemoterapi berperan sebagai terapi neoadjuvan. Sementara pada stadium IV kemoterapi bertujuan sebagai terapi utama. Efek samping kemoterapi dapat berupa efek awal pada masa terapi 0-6 bulan yaitu berupa sitopenia, pusing, alopesia, nyeri otot dan tulang, *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy* (CIPN), disfungsi neurokognitif. Namun, kemoterapi dapat berpeluang menyebabkan efek samping kronis setelah 6 bulan sampai seumur hidupnya

berupa kardiomiopati, fertilitas, *menopause* dini, dan kanker sekunder. Selain itu, Pemberian terapi hormonal dapat digunakan sebagai terapi utama atau adjuvan pada pasien kanker payudara diantara terapi ini yang biasa digunakan di klinis adalah antiestrogen (Tamoxifen), *Ovarial function suppression/ablation* (OFS/OFA) seperti *Luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) *agonist* atau ablasi ovarium (Ovarektomi), *Aromatase Inhibitor* (AI). Pemberian terapi ini perlu dipertimbangkan terlebih dahulu karena dapat menyebabkan efek toksisitas yang berat pada pasien, dan aspek beban logistik dan biayanya. Ekspresi *Human EGF Receptor-2* (HER2) yang berlebihan menyebabkan resiko tinggi terkena karsinoma duktal, sehingga terapi target anti-HER2 digunakan pada perawatan kanker payudara. Salah satu obat anti-HER2 adalah trastuzumab, namun pemberiannya juga perlu dipertimbangkan karena efek toksik yang dapat ditimbulkan dan adanya kemungkinan resistensi (Ashariati, 2019)(Bethesda, 2023). Kerugian yang dialami pasien penderita kanker payudara dari perawatan konvensional, cukup banyak membuat mereka menggunakan alternatif lain untuk meminimalisir efek samping, meningkatkan perbaikan penyakit, dan/atau memperbaiki kualitas hidup mereka. Salah satu pengobatan alternatif yang paling banyak digunakan oleh masyarakat adalah obat herbal (Ghaedi et al., 2017).

Herbal merupakan istilah botani yang berarti tumbuhan yang dapat menghasilkan biji, buah, dan tidak memiliki batang kayu yang persisten. Herbal didefinisikan sebagai tumbuhan atau bagian tumbuhan yang dapat dimanfaatkan aroma, rasa, dan khasiat terapeutiknya sebagai obat dan/atau pelengkap makanan (Gardiner et al., 2013). Penggunaan herbal sangat populer di berbagai negara, sekitar 9,8%-76% masyarakat di seluruh dunia telah menggunakan *Complementary and Alternative Medicine* (CAM). Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi masyarakat menggunakan CAM, diantaranya karena memiliki ekspektasi yang tinggi terhadap manfaat yang dimiliki CAM, ketidakpuasan terhadap pengobatan medis konvensional, dan efek samping yang lebih aman (Tangkiatcumjai et al., 2020). *Shen Nong Ben Cao Jing* atau *Classic of The Materia Medica* atau yang lebih dikenal sebagai *Shen-nong's Herbal Classic* merupakan buku herbal pertama yang ditulis pada zaman Dinasti Han Timur tahun 25-220 M di Cina. Buku ini menjelaskan beragam manfaat berbagai jenis herbal termasuk diantaranya jamur. Salah satu jamur yang menjadi referensi buku tersebut, cukup populer, adalah *Ganoderma lucidum* (Wachtel-Galor et al., 2011).

Ganoderma lucidum (*G. lucidum*) dikenal juga dengan nama jamur *lingzhi* di Cina, atau jamur *mannetake/reishi* di Jepang dikenal selama lebih dari 2000 tahun sebagai agen terapeutik karena memiliki nilai farmasi yang lebih tinggi dibandingkan nilai gizinya. *G.lucidum* berasal dari famili *Ganodermataceae* dan genus *Ganoderma* yang merupakan *basidiomycota polipori* yang memiliki lapisan dinding ganda basidiospora. Jamur ini memiliki permukaan yang berkilau karena adanya zat pilosistidia pada matriks melanin ekstraseluler yang terlihat pada Gambar 2. Spesies *Ganoderma* sangat bervariasi karena karakteristik dan morfologi dari jamur ini berbeda-beda tergantung lokasi geografis dan iklim hidupnya. Jamur ini hidup pada iklim subtropis-tropis dan dapat tumbuh pada kayu dan batang pohon. Di Indonesia, *G. lucidum* dikenal sebagai jamur merah atau jamur kayu. *G. lucidum* telah banyak dibudidayakan dan dimanfaatkan menjadi produk herbal. Produk tersebut dihasilkan dari beberapa bagian jamur seperti, miselia, spora, dan badan buah. Proses pengolahan produk non-ekstraktif dilakukan dengan *submerged liquid cultured*, contohnya untuk menghasilkan bubuk miselia. Hasil produk jamur ini telah sampai dalam bentuk berupa substrat biji-bijian, bubuk, serta kayu gelondongan (Unlu et al., 2016; Wachtel-Galor et al., 2011).



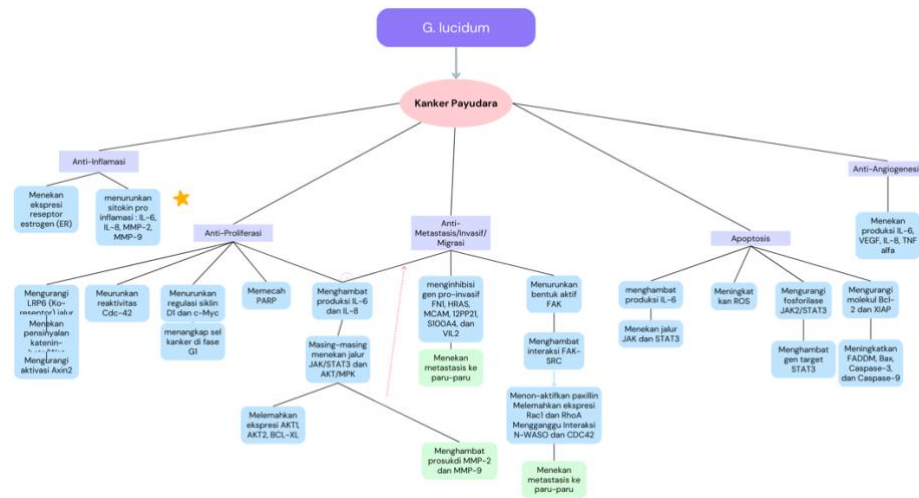
Gambar 2. *Ganoderma lucidum*.

G. lucidum mengandung 90% berat air, 10 sisanya adalah 10-40% protein, 2-8% lemak, 3-25 % serat, 8-10% abu, dan beberapa vitamin dan mineral seperti kalium, kalsium, fosfor, magnesium, sulfur, dan silika yang merupakan komponen mineral utamanya. Lalu, terdapat kandungan mineral lainnya seperti selenium, besi, zink, mangan, natrium, stronsium, tembaga, timbal, kadmium, dan merkuri dalam jumlah yang rendah (Sohretoglu & Huang, 2018). Selain itu, menurut beberapa studi disebutkan bahwa komponen nonvolatil pada *G. lucidum* mengandung 1.8% abu, 26-28% karbohidrat, 3-5% lemak kasar, 59% serat kasar, dan 7-8% protein kasar. Selain itu jamur juga mengandung banyak molekul bioaktif, seperti terpenoid, steroid, fenol, nukleotida-nukleotida dan turunannya, glikoprotein, dan polisakarida. Protein pada *G. lucidum* mengandung semua asam amino esensial dan yang paling banyak adalah lisin dan leusin. Protein bioaktif dari *G. lucidum* telah dilaporkan dan memiliki khasiat kesehatan, contohnya *G. lucidum immunomodulatory protein* (LZ-8) yang merupakan sebuah protein immunosupresif yang dimurnikan dari miselia jamur, sediaan peptida *G. lucidum* (GLP) yang memiliki aktivitas hepatoprotektif dan anti-oksidan, dan ganodermin yang merupakan protein anti-fungal 15-kDa dan diisolasi dari badan buah *G. lucidum*. *G. lucidum* memiliki kadar lemak total yang rendah dan kandungan asam lemak tidak jenuh ganda yang tinggi. Komponen bioaktif utama dari *G. lucidum* adalah polisakarida, peptidoglikan, dan triterpena (Kolniak-Ostek et al., 2022; Rasjidi & Susanto, 2015; Wachtel-Galor et al., 2011) .

Polisakarida *G. lucidum* memiliki struktur yang beragam dan berat molekul yang tinggi, selain itu terdapat poliglukan yang ditemukan pada semua bagian jamur. Proses ekstraksi merupakan proses untuk menghasilkan polisakarida yang berasal dari badan buah, spora, dan miselia dari *G. lucidum*. Polisakarida-polisakarida *G. lucidum* (GL-PP) ini memiliki berbagai macam aktivitas biologis, seperti anti-inflamasi, hipoglikemik, anti-ulkus, anti-tumor, dan meningkatkan sistem imun. Berdasarkan analisis terhadap struktur GL-PP, komponen terbesar dari polisakarida ini merupakan glukosa. GL-PP merupakan heteropolimer yang mengandung xilosa, mannososa, galaktosa, dan fruktosa dalam konformasi yang banyak berbeda-beda seperti, 1-3, 1-4, dan 1-6 terikat dalam substitusi β dan α -D ikatan glikosidik. Polisakarida-polisakarida dari *G. lucidum* yang aktif secara biologisnya adalah SeGLP-2B-1 yang merupakan suatu senyawa yang kaya akan kandungan selenium pada miselia jamur, β -glukan, *Inhibitor for Peptidylprolylcis-*

Trans Isomerase (PPlase), sebuah polisakarida larut air dari badan buah *G. lucidum* (GLPCW-II), dll. Peptidoglikan merupakan senyawa bioaktif yang dapat di isolasi dari *G. lucidum* dan memiliki beragam variasi seperti, proteoglikan *G. lucidum* (GLPG) dengan aktivitas anti-virus, substansi immunomodulator *G. lucidum* (PGY), dan fraksi fukosa (FFLZ). Triterpena adalah senyawa alami yang terbentuk dari kerangka karbon dengan satu atau lebih unit isoprena (C₅), contohnya adalah mentol (monoterpena) dan β -karotin (tetrapena). Senyawa ini memiliki sifat anti-inflamasi, anti-tumor, anti-oksidan, dan aktivitas hipokolesterolimia. Pada *G. lucidum*, triterpena dapat diekstraksi menggunakan metanol, etanol, aseton, kloroform, ether, atau campuran dari pelarut-pelarut tersebut, lalu menggunakan teknik purifikasi misalnya *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) akan menghasilkan triterpen yaitu asam ganoderik A dan asam ganoderik B. Selain itu, menggunakan teknik isolasi yang berbeda ditemukan seratus lebih triterpena-triterpena pada *G. lucidum* yang sudah dilaporkan seperti ganoderal, ganoderiol, lanosterol, asam ganoderik T, asam ganoderik (C2, B, AM1, K, H, dan D), dll. Banyaknya kandungan triterpena pada *G. lucidum* ini memberikan cita rasa yang pahit pada jamur dan menjadi identitas bagi spesies *G. lucidum* dari spesies *Ganoderma* lainnya. Selain komponen bioaktif utama tersebut, kandungan lainnya yang sama penting dan diisolasi dari *G. lucidum* adalah enzim metaloproteinase yang dapat menunda waktu penggumpalan darah, ergosterol (provitamin D₂), nukleosida, dan nukleotida-nukleotida (adenosin dan guasin). Spora *G. lucidum* mengandung asam lemak rantai panjang (LCFA) yang memiliki peran dalam aktivitas anti-tumor pada jamur (Acta & Nahata, 2013; Wachtel-Galor et al., 2011; Wong et al., 2020).

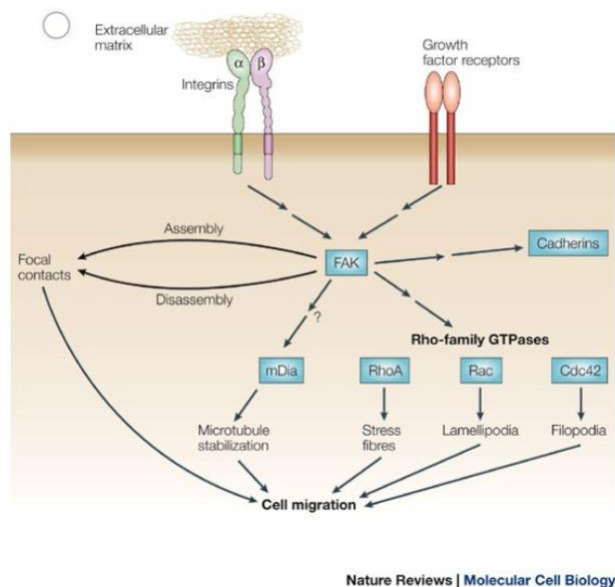
Banyaknya kandungan yang penting dan dipercaya memiliki khasiat kesehatan yang besar menjadi sebuah keinginan para peneliti untuk mengembangkan jamur *Lingzhi* sebagai terapi intervensi. Hal ini sudah dilakukan melalui berbagai penelitian baik secara *in vivo*, *in vitro*, maupun studi klinis manusia. Mekanisme kerja dari *G. lucidum* untuk antikanker secara umum dijelaskan pada Gambar 3. Mekanisme anti-kanker payudara pada *G. lucidum* sangat bervariasi dan multi-langkah dipengaruhi oleh berbagai komponen dan pengaruh yang ditimbulkan (Kao et al., 2013).



Gambar 3. Mekanisme kerja *G. lucidum* sebagai anti-kanker pada kanker payudara

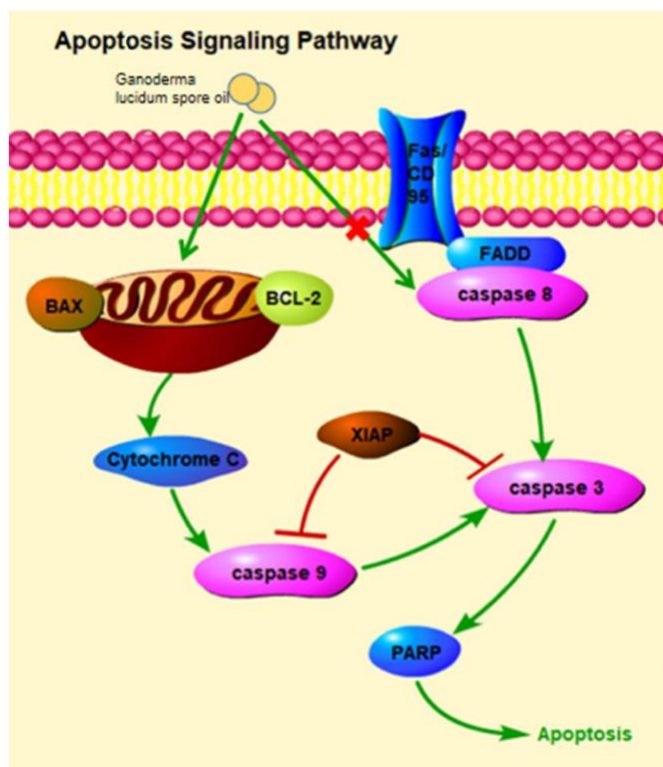
Penelitian yang dilakukan pada tahun 2014, menunjukkan bahwa *G. lucidum* mampu menekan metastasis dari kanker payudara ke paru-paru melalui inhibisi gen pro-invasif seperti, FN1, HRAS, MCAM, I2PP2A, S100A4, dan VIL2 pada studi *in vivo* dengan menggunakan sel kanker payudara manusia dengan tipe ER(-), yaitu MDA-MB-231 yang diinjeksi pada tikus (Loganathan et al., 2014). *G. lucidum* mampu menurunkan regulasi dari ekspresi reseptor aktivator plasminogen tipe urokinase dan sekresinya serta menghambat produksi interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), matriks metaloproteinase-2 (MMP-2) untuk mencegah migrasi dan mengurangi viabilitas sel kanker payudara. Sel kanker payudara menghasilkan IL-6 untuk meningkatkan progresi, proliferasi, inhibisi apoptosis, dan viabilitasnya melalui janus kinase (JAKs) dan *Signal Transducer and Activator of Transcription3* (STAT3), sementara itu IL-8 menyebabkan angiogenesis pada sel kanker. Ekspresi IL-8 yang berlebihan menyebabkan metastasis, angiogenesis, dan proliferasi sel melalui aktivasi jalur transduksi sinyal intraseluler untuk kelangsungan hidup sel, yaitu PI3K/AKT dan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) yang menghasilkan peningkatan aktivasi dari *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) sebagai respon inflamasi (Barbieri et al., 2017). Mekanisme anti-invasif dari *G. lucidum* terhadap sel MDA-MB-231 adalah mengurangi reaktivitas protein dan gen yang terlibat dalam regulasi sel kanker payudara seperti *Cell Division Cycle 42* (CDC42) yang berperan dalam migrasi, proliferasi, dan invasi sel, protein proto-onkogen (c-Myc), protein motilitas sel *Enabled/Vasodilator-stimulated*

Phosphoprotein (Ena/VASP), *Focal Adhesion Kinase* (p-FAK), *lamellipodin* yang merupakan sebuah regulator untuk migrasi sel, dan pembentukan *lamellipodia* yang terlibat dalam migrasi sel. Pada regulasi FAK, ekstrak *G. lucidum* yang kaya akan ganoderiol akan menurunkan bentuk aktif FAK dan mengganggu interaksi FAK dan *Steroid Receptor Coactivator* (SRC), menonaktifkan protein *paxillin* (PXN), melemahkan ekspresi regulator migrasi sel Rac1 dan RhoA, dan menghalangi interaksi antara *Wiskott-Aldrich syndrome protein* (N-WASO) dan CDC42 sehingga menyebabkan efek anti-migrasi dan anti-adhesi pada sel kanker payudara seperti yang digambarkan pada gambar 4. Selain itu, *G. lucidum* mampu mengurangi *Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 6* (LRP6) yang merupakan sebuah ko-reseptor jalur Wnt atau jalur pengatur proliferasi dan migrasi sel pada sel MDA-MB-231, mengurangi aktivasi Axin2 yang merupakan gen target Wnt yang diaktifkan Wnt3a, serta menekan jalur pensinyalan katenin- β /Wnt (Acevedo-Díaz, Ortiz-Soto, Suárez-Arroyo, Zayas-Santiago, & Montemayor, 2019; Barbieri et al., 2017; Sliva et al., 2002; Zhang, 2017). Ganodermanontriol merupakan sebuah komponen steroid pada *G. lucidum* yang mampu menghambat pembentukan koloni dan proliferasi sel MDA-MB-231, melemahkan protein pengatur regulasi siklus *Cell Division Cycle 20* (CDC20) yang diekspresikan berlebihan pada jaringan prakanker dan payudara, dan mengurangi aktivitas invasif sel kanker payudara berupa adhesi dan migrasi sel (Jiang et al., 2011).



Gambar 4. Mekanisme migrasi sel

Asam ganoderik mampu menurunkan ekspresi dari gen regulasi NF- κ B, proliferasi sel oleh gen siklin D1 dan c-Myc, gen penghambat apoptosis *B-Cell lymphoma* (Bcl-2), angiogenesis (IL-6, IL-8), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan gen invasif matriks metaloproteinase-9 (MMP-9) (Gonul et al., 2015). Selain itu pada studi *in vitro*, ergosterol peroksida ($5\alpha,8\alpha$ -epidioxy-22E-ergosta-6,22-dien-3 β -o1) dan 5,6-dehydroergosterol (ergosta-7,22-dien,3beta-o1) dari *G. lucidum* memperlihatkan aktivitas antiproliferasi melalui penangkapan sel kanker payudara pada fase G1 siklus sel, mengaktifkan aktivitas kaspase-3 dan kaspase-7, memecah *Poly-(ADP ribose) polymerase* (PARP) yang merupakan sebuah protein yang berperan pada patofisiologi kanker payudara, melemahkan ekspresi AKT1, AKT2, *B cell lymphoma-extra-large* (BCL-XL), siklin D1, dan c-Myc pada kanker payudara tipe inflamasi (Acevedo-Díaz, Ortiz-Soto, Suárez-Arroyo, Zayas-Santiago, & Montemayor, 2019). Kombinasi komponen *G. lucidum* dan *Polyporus umbellatus*, yaitu Khz mampu meningkatkan aktivitas kaspase-7, kaspase-8, dan kaspase-9 yang merupakan protease sistein untuk menginduksi apoptosis dan kematian sel pada sel *Michigan Cancer Foundation-7* (MCF-7). Asam ganoderik A meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), mengurangi fosforilasi dari janus kinase-2 (JAK2), menghambat aktivasi proses STAT3, dan menghambat ekspresi gen target STAT3 sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi dari protein yang menginduksi apoptosis mitokondria dan *Cyclin dependent kinase inhibitor protein* (CDK) pada regulasi sel MDA-MB-231 (Yang et al., 2018). Salah satu mekanisme jalur apoptosis yang diinduksi *G. lucidum* dijabarkan pada gambar 4. Studi ini dilakukan secara *in vivo* dan *in vitro* menggunakan ekstrak minyak spora *G. lucidum* (GLSO) untuk menurunkan molekul anti-apoptosis Bcl-2 dan protein apoptosis terkait-X (XIAP) dengan secara signifikan meningkatkan *Fas-associated death domain-containing protein* (FADDM) yang merupakan protein adaptor apoptosis, Bax, kaspase-3, dan kaspase-9. GLSO juga menghilangkan PARP dan enzim perbaikan DNA pada sel kanker payudara (Jiao et al., 2020).



Gambar 5. Mekanisme apoptosis oleh *G. lucidum*

Mekanisme anti-inflamasi dari *G. lucidum* adalah menekan ekspresi reseptor estrogen α pada sel kanker payudara MCF-7, menekan aktivitas yang bergantung pada estrogen, dan menekan transaktivasi konstitutif atau peningkatan laju gen untuk inflamasi melalui komponen dari *G. lucidum* yang berespon dengan estrogen. Selain itu, *G. lucidum* menyebabkan penurunan sitokin pro-inflamasi seperti, IL-6, IL-8, MMP-2, dan MMP-9 (Barbieri et al., 2017; Gonul et al., 2015).

Studi dengan uji klinis manusia mengenai *G. lucidum* dan kanker payudara masih jarang dilakukan. Sampai saat ini pengaruh anti-kanker dari *G. lucidum* terhadap pasien dengan kanker payudara diketahui hanya melalui mediasi dari sistem imun. Limfosit T merupakan sel efektor utama pada kekebalan anti-tumor. Sifat anti-tumor pada sel T merupakan koordinasi dari sub tipe sel T, yaitu sel CD4+ dan CD8+. Senyawa bioaktif glukon pada *G. lucidum* berinteraksi dengan reseptor di permukaan sel-sel imun, seperti sel limfosit T, sel limfosit B, sel dendritik, makrofag, dan sel NK menyebabkan aktivasi dan proliferasi sel tersebut sehingga dapat memberikan efek imunomodulator dan tumorisidal (Sohretoglu & Huang, 2018). Studi pada tahun 2020, menunjukkan adanya peningkatan CD3+CD4+ dan penurunan dari faktor immunosupresif seperti, siklooksigenase-2

(COX2), *Transforming Growth Factor-beta1* (TGF- β 1) (Deng et al., 2021). Selain itu, triterpena mampu memediasi MAP kinase p38 dan JNK dibandingkan NF- κ B untuk meningkatkan fungsi imunologikal dari monosit. Penelitian pilot mengenai pengaruh *G. lucidum* dalam meminimalisir efek samping terapi endokrin pada pasien kanker payudara menunjukkan bahwa konsentrasi *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF α) dan IL-6 yang berkurang berkorelasi linear dengan pengurangan *fatigue* pada pasien kanker. Sementara itu efek samping yang ditimbulkan oleh *G. lucidum* bersifat ringan dan jarang, efek samping tersebut paling banyak berupa pusing dan mulut kering (Zhao et al., 2012).

Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi hasil penelitian yang sudah ada terkait ada tidaknya potensi penggunaan *Ganoderma lucidum* sebagai terapi antikanker pada kasus kanker payudara dan disajikan dalam metode *scoping review*. Pada penelitian sebelumnya telah banyak disajikan informasi mengenai efek *Ganoderma* sebagai antikanker pada kanker payudara baik secara *in vivo*, *in vitro*, atau *clinical trial*. Penelitian ini berfokus pada kanker payudara stadium 1 sampai stadium 4 dalam bentuk *scoping review*. Penelitian ini akan berfokus pada artikel dengan menggunakan partisipan hewan coba, sel kanker payudara manusia, atau manusia. Penggunaan *Ganoderma lucidum* belum banyak diketahui masyarakat sehingga penelitian *scoping review* ini diharapkan menjadi sarana informasi yang lebih menyeluruh terhadap penggunaan *Ganoderma lucidum* sebagai terapi antikanker pada kanker payudara.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah *Ganoderma lucidum* memiliki potensi sebagai terapi anti-kanker pada kasus kanker payudara?

1.3 Tujuan Penulisan *Scoping Review*

Tujuan penulisan *scoping review* ini adalah mengetahui potensi *Ganoderma lucidum* sebagai antikanker untuk kasus kanker payudara.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Mengetahui apakah pengobatan tradisional dengan menggunakan *Ganoderma lucidum* memiliki potensi untuk melawan sel kanker dan meningkatkan kualitas hidup penderita kanker payudara.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Menambah sumber referensi dan informasi untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan penelitian selanjutnya yang relevan dengan penelitian ini serta membantu meningkatkan kesembuhan penderita kanker payudara dan/atau meningkatkan kualitas hidup mereka.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Menambah wawasan masyarakat mengenai penggunaan *Ganoderma lucidum* sebagai terapi antikanker pada kanker payudara.

1.4.4 Manfaat Bagi Institusi

Mendorong peneliti dan berbagai kalangan lainnya untuk dapat terus mengembangkan penelitian mengenai berbagai manfaat *ganoderma lucidum* khususnya sebagai terapi antikanker pada kanker payudara.

BAB II. METODE

2.1 Kriteria Artikel

Penelitian *scoping review* ini menggunakan jurnal *original article* dengan topik pembahasannya adalah potensi *Ganoderma lucidum* sebagai antikanker pada kanker payudara. Penelitian ini diseleksi menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan sebelumnya. Kriteria inklusi yang diterapkan meliputi: *original article*, artikel bahasa Inggris, artikel terbit dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir (2013 - 2023), dan subjek manusia (*human*) dan non-*human*. Sementara itu, kriteria eksklusi pada artikel ini adalah artikel yang tidak tersedia *full text*, penelitian terkait penyakit selain kanker payudara manusia, penelitian dengan gabungan penyakit selain kanker payudara manusia, penelitian dengan menggunakan komponen lainnya, dan artikel *review*.

2.2 Sumber Informasi

Sumber informasi yang digunakan pada penelitian ini harus relevan dengan tujuan penelitian. Beberapa *database* elektronik yang digunakan sebagai sumber referensi yaitu, *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Plos One*. Pemilihan *database* tersebut karena bersifat mudah diakses semua orang.

2.3 Strategi Pencarian

Pencarian artikel pada *database* menggunakan pencarian kata kunci yang sama (sinonim) menggunakan MeSH term (*Medical Subject Headings*). Kata *Ganoderma lucidum* memiliki padanan kata *reishi*, *lingzhi*. Kata *breast cancer* memiliki padanan kata *breast tumor*, *breast neoplasm*, *mammary neoplasm*, *mammary malignant*. Pencarian artikel mengikuti panduan PCC (*population, concept, and context*) yang tersaji dalam tabel 1.

Tabel 1. *Population, Concept, dan Context* (PCC)

Komponen	Kriteria
<i>Population</i>	Subjek <i>human</i> dan <i>nonhuman</i>
<i>Concept</i>	Penggunaan <i>Ganoderma lucidum</i>
<i>Context</i>	Efek antikanker

Kata kunci yang telah didapatkan disusun menggunakan strategi *Boolean Operator* berdasarkan dari panduan PCC yang telah ditentukan. Pencarian artikel disesuaikan dengan *search engine* dari masing-masing *database* yang disajikan

pada tabel 2. Artikel lalu dipilih berdasarkan kurun waktu terbitnya yaitu antara tahun 2013 - 2023 serta dapat diakses secara *full text*-nya dan merupakan *original article*.

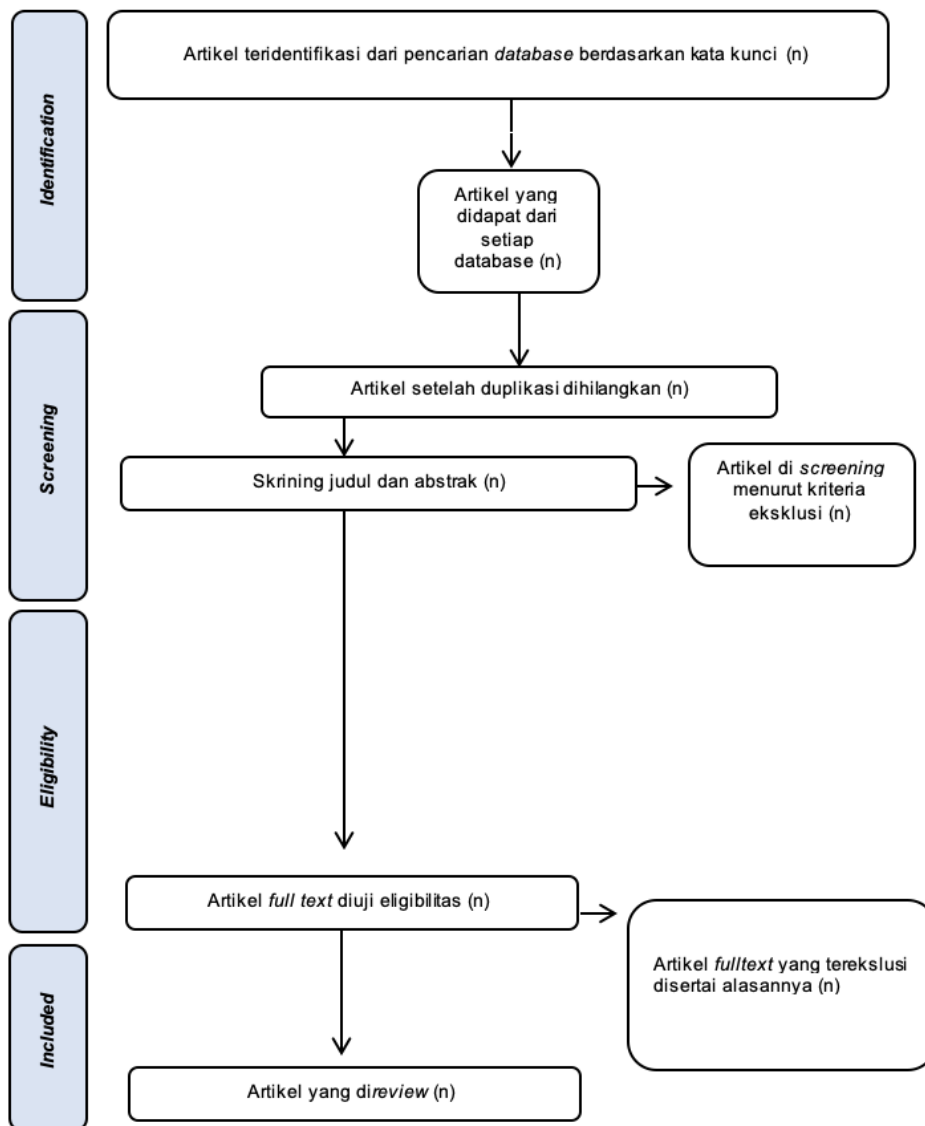
Tabel 2. Kombinasi kata kunci pada setiap database menggunakan strategi *Boolean Operator*

Database	Kata Kunci
PubMed	(((((((((breast[Title/Abstract]) OR (mammary[Title/Abstract])) AND (cancer[Title/Abstract])) OR (neoplasm[Title/Abstract])) OR (tumor[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR ("malignant tumor"[Title/Abstract])) AND (ganoderma lucidum[Title/Abstract])) OR (reishi[Title/Abstract])) OR (lingzhi[Title/Abstract])
ScienceDirect	"breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast neoplasm" OR "mammary neoplasm" OR "mammary malignant" AND "ganoderma lucidum (reishi OR lingzhi)
PlosOne	(((((((((title:"breast") OR title:mammary) AND title:neoplasm) OR title:cancer) OR title:carcinoma) OR title:tumor) AND title:"ganoderma lucidum") OR title:reishi) OR title:lingzhi

2.4 Proses Seleksi Artikel

Artikel yang telah terpilih diseleksi lebih lanjut menggunakan protokol alur seleksi artikel *scoping review* yaitu PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses Extensions for Scoping Review*) yang ditampilkan pada Gambar 1. Penelitian *scoping review* ini memiliki tujuan untuk melakukan pemetaan pada suatu konsep yang mendasari suatu bidang penelitian. Penelitian ini memiliki beberapa tahapan penyeleksian artikel untuk menentukan artikel yang digunakan sebagai bahan penelitian. Pada tahap pertama, proses penyelesaian dengan melakukan identifikasi. Identifikasi merupakan pencarian artikel dengan menggunakan kata kunci yang telah dibuat berdasarkan strategi *Boolean Operator* dan panduan PCC pada setiap *database* yang digunakan. Lalu, artikel yang didapat dari setiap *database* diakumulasikan dan disaring untuk menghindari adanya duplikasi atau artikel yang sama. Setelah tahapan penghilangan duplikasi dilakukan, selanjutnya masuk ke tahap kedua, yaitu *screening* atau penyaringan yang dilihat dari relevansi antara judul dan abstrak dari artikel dengan topik penelitian ini dan juga diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Pada tahap ketiga, yaitu eligibilitas yang merupakan tahap

penyaringan artikel dengan membaca artikel secara menyeluruh dengan memperhatikan kriteria inklusinya kemudian untuk artikel yang tidak sesuai kriteria inklusi disingkirkan. Terakhir, artikel yang telah diseleksi tercantum dalam tahap inklusi yang nantinya digunakan dalam penelitian *scoping review* ini.



Gambar 6. Alur diagram *scoping review* (flow diagram) PRISMA-ScR

2.5 Ekstraksi Data

Proses ekstraksi data atau *mapping* atau bagan data merupakan suatu proses dengan memetakan hasil yang didapat dari berbagai artikel yang telah diseleksi untuk mencari tau karakteristik setiap artikel tersebut (Peters et al., 2015). Ekstraksi data pada artikel terdiri dari judul penelitian, nama penelitian, tahun publikasi, lokasi penelitian, metode penelitian, subjek penelitian, metode penelitian, dan hasil penelitian. Pada proses ekstraksi dilakukan proses perangkuman informasi dari artikel atau jurnal yang telah dibaca terlebih dahulu, lalu informasi tersebut dikelompokkan secara manual dengan menggunakan format *excel* atau *word*. Lalu penyajian data bisa ditampilkan dalam bentuk tabel yang tersaji pada tabel 3 (Lockwood et al., 2019).

Tabel 3. Penyajian ekstraksi data

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Metode Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Pemberian	Hasil Penelitian

2.6 Item Data

Item data adalah variabel atau indikator yang ditemukan di dalam masing-masing artikel. Setelah melakukan tahap ekstraksi data dan menghasilkan informasi dari artikel penelitian, selanjutnya diperlukan juga pencarian variabel/indikator di dalam setiap artikel tersebut. Indikator tersebut di *list* dan didefinisikan berdasarkan artikel penelitiannya sendiri. Terakhir, data disatukan dalam bentuk tabel dan diuraikan ke dalam bentuk sajian naratif.

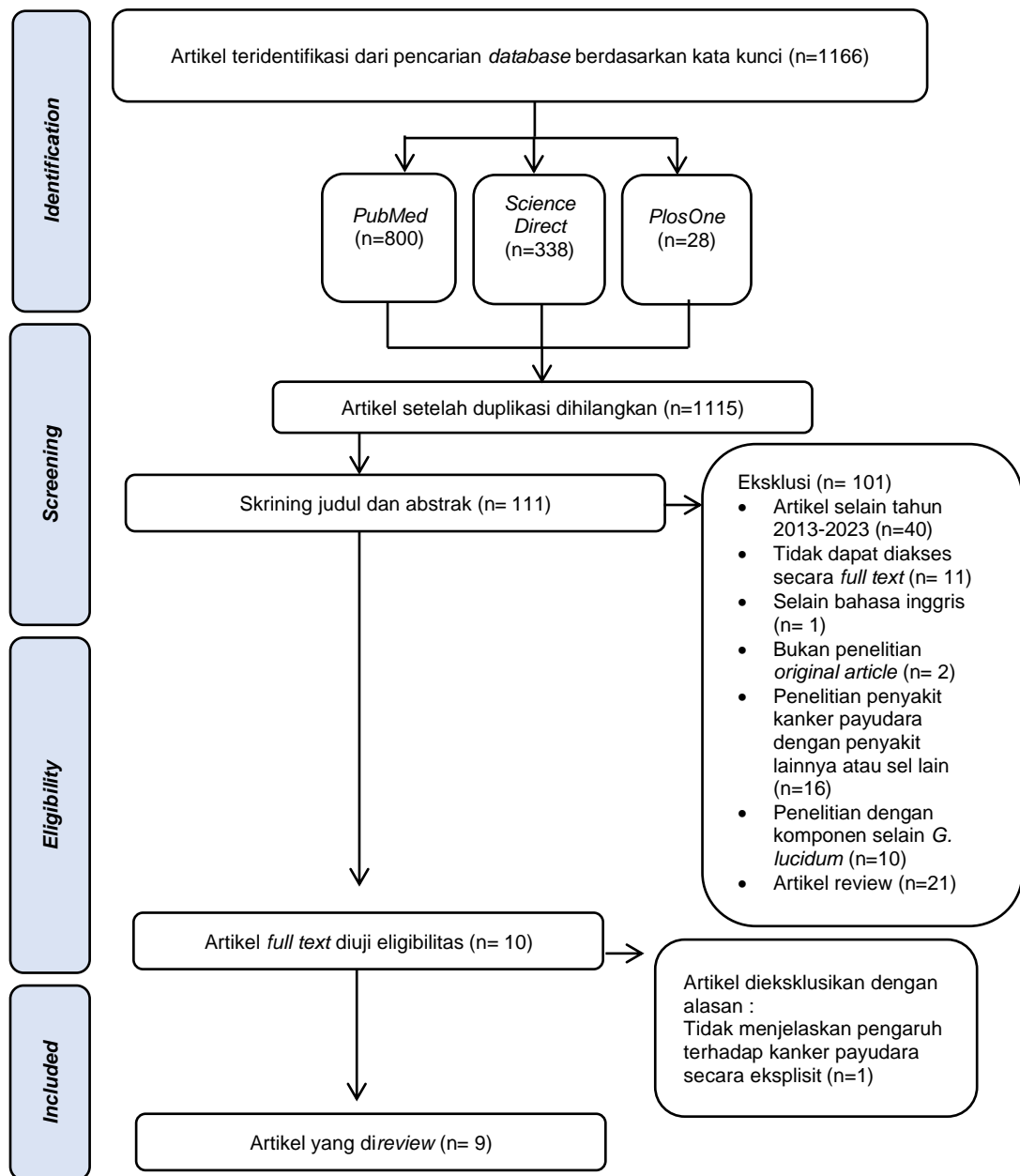
2.7. Sintesis Data

Proses sintesis data adalah penyajian hasil ekstraksi data yang dijelaskan dalam bentuk tabel, grafik, dan atau deskriptif. Setelah melakukan tahapan penyesuaian data dengan pedoman PRISMA-ScR, data tersebut harus disampaikan dan dapat dibaca secara jelas dan mudah. Penjelasan hasil ekstraksi dapat dijelaskan secara tertulis kedalam bentuk paragraf disertai penyajian artikel dalam bentuk tabel (Lockwood et al., 2019).

BAB III. HASIL

3.1. Hasil Seleksi Sumber Bukti

Jumlah pencarian artikel dari tiga database, yaitu *PubMed*, *Science Direct*, dan *Plos One* sebanyak 1166 artikel. Artikel tersebut didapatkan berdasarkan kata kunci yang telah ditentukan sebelumnya. Selanjutnya, peneliti melakukan proses *screening* artikel duplikasi menggunakan fitur *Microsoft Excel* dan didapatkan artikel setelah duplikasi dihilangkan sebanyak 1115 artikel. Lalu artikel di lakukan *screening* abstrak dan judul yang relevan dengan topik penelitian ini sehingga didapatkan sebanyak 111 artikel. Pada proses sebelumnya, peneliti melakukan *screening* menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu 40 artikel yang terbit selain tahun 2013-2023, 11 artikel yang tidak dapat diakses *fulltext*, 1 artikel selain bahasa inggris, 2 artikel yang bukan *original article*, 16 artikel penelitian kanker payudara dengan penyakit lainnya, 10 artikel dengan komponen penelitian selain *G. lucidum*, 21 artikel *review*, dan 1 artikel yang dieksklusi pada tahap eligibilitas karena tidak menjelaskan pengaruh terhadap kanker payudara secara eksplisit sehingga didapatkan hasil akhir dari artikel yang direview sebanyak 9 jurnal. Hasil seleksi artikel disajikan pada Gambar 7.



Gambar 7. Hasil seleksi artikel

3.2. Karakteristik Sumber Bukti

Karakteristik artikel dalam proses ekstraksi meliputi judul penelitian, nama peneliti, tahun publikasi, lokasi penelitian, subjek penelitian, metode penelitian, hasil penelitian, dan kesimpulan. Artikel yang telah dikelompokkan disajikan kedalam bentuk tabel yang tertera pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
1.	Anti-tumor effects of Ganoderma lucidum (reishi) in inflammatory breast cancer in vivo and in vitro models	Suarez-Arroyo, I.J., et al.	2013	Amerika Serikat	Sel kanker payudara tipe inflamasi (SUM-149), sel epitel normal payudara (MCF-10A), dan tikus betina dengan immunodefisiensi parah (SCID) berusia 21 hari	<ul style="list-style-type: none"> - Penelitian eksperimental (praklinis) secara <i>In Vitro</i> dan <i>In Vivo</i> <p><i>In Vitro:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ekstrak badan buah dan spora pecah <i>G. lucidum</i> 0 atau 0,5 mg/mL diberikan pada sel SUM-149 - Analisis menggunakan RT-PCR, Western Blot, diuji sintesis protein, dan diuji <i>cap-binding</i>. <p><i>In vivo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tikus diinjeksi sel SUM-149, lalu tikus dibagi menjadi 2 kelompok - Kelompok perlakuan diberikan 28mg/kgBB ekstrak <i>G. lucidum</i> - Kelompok kontrol diberikan <i>vehicle solution</i> pada - Pemberian dilakukan selama 13 minggu - Lalu diuji imunohistokimia untuk melihat ekspresi Ki-67 dan vimentin 	<p><i>In Vitro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>G. lucidum</i> mengurangi gen yang mengekspresikan jalur pesinyalan PI3K/AKT secara signifikan pada gen AKT1, CCND1, E1F4G1, MAPK1, HRAS, CCNA2, dan CCNB2 - Efek modulatori dari <i>G. lucidum</i> pada sel IBC dengan menurunkan regulasi jalur mTOR dan menurunkan aktivasi protein fosforilasi 4E-BP1 dan kadar EIF4G - <i>G. lucidum</i> mengurangi kadar pembentukan kompleks translasi EIF4F pada sel SUM-149 secara signifikan ($p < 0.02$) namun tidak pada MCF10A - <i>G. lucidum</i> secara signifikan mengurangi kadar sintesis protein hingga setengahnya pada sel IBC ($p < 0.05$) <p><i>In Vivo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>G. lucidum</i> secara signifikan (>50%) mengurangi volume tumor ($p < 0.02$) dibandingkan dengan kelompok kontrol (<i>vehicle solution</i>) - Pada akhir minggu ke-13, kelompok perlakuan <i>G. lucidum</i> menunjukkan 	<i>G. lucidum</i> menekan sintesis protein dan perkembangan tumor dengan mempengaruhi kelangsungan hidup dan jalur pesinyalan yang mengatur proliferasi sehingga <i>G. lucidum</i> memiliki potensi sebagai terapi alami untuk kanker payudara dan kanker lainnya.

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
1.	Anti-tumor effects of Ganoderma lucidum (reishi) in inflammatory breast cancer in vivo and in vitro models	Suarez-Arroyo, I.J., et al.	2013	Amerika Serikat	-	-	<p>nilai berat tumor yang lebih rendah sebesar 45% ($p < 0.05$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pada uji PCR, <i>G. lucidum</i> mengurangi ekspresi gen jalur PI3K/AKT/mTOR dan MAPK sebesar 64% dan secara signifikan mengurangi ekspresi 5 gen, yaitu EIF4B, RPS6KB1, GJA1, cdc42/Rac-activatedPAK1, dan PDK1 - Pengaruh <i>G. lucidum</i> pada protein kunci IBC: <i>G. lucidum</i> secara signifikan mengurangi ekspresi biomarker IBC, E-cadherin, p120-catenin, dan c-myc - <i>G. lucidum</i> secara signifikan mengurangi ekspresi mTOR, p70S6K, dan eIF4G. Namun, tidak ada pengaruh pada ekspresi Akt sehingga berdampak pada jalur MAPK - Pada akhir minggu ke-13, kelompok perlakuan <i>G. lucidum</i> menunjukkan 	
2.	In vitro and in vivo antioxidant potentials of an ethanolic extract of Ganoderma lucidum in rat mammary carcinogenesis	Deepalakshmi, K., et al.	2013	India	Tikus Sprague-Dawley	<ul style="list-style-type: none"> - Penelitian eksperimental (praklinis) secara <i>In Vivo</i> Uji aktivitas oksidan bebas menggunakan kandungan <i>G. lucidum</i>: - ABTS radical cation decolorization assay, DPPH radical scavenging activity, radikal hidroksi-scavenging activity, dan superoxide - 	<ul style="list-style-type: none"> - ABTS : <i>G. lucidum</i> memiliki aktivitas penangkal radikal sebesar 78% pada konsentrasi 50 µg/mL - DPPH: <i>G. lucidum</i> memiliki aktivitas penangkal radikal yang kuat sebesar 74% pada konsentrasi 50 µg/mL - Radikal hidroksi: dari nilai rata-rata rentang 	<i>G. lucidum</i> secara signifikan meningkatkan ezim antioksidan pada kanker payudara sehingga dapat digunakan sebagai sumber antioksidan alami dan memiliki potensi sebagai

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
2.	In vitro and in vivo antioxidant potentials of an ethanolic extract of <i>Ganoderma lucidum</i> in rat mammary carcinogenesis	Deepalakshmi, K., et al.	2013	India		<p><i>anion radical-scavenging activity.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dinilai kadar inhibisi radikal bebas per konsentrasinya <p><i>InVivo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tikus yang diinjeksi secara subkutan dengan karsinogen payudara 7, 12-<i>Dimethylbenz(a)anthracene</i> (DMBA) - Tikus dibagi menjadi 4 kelompok dengan 6 tikus/kelompok: - Kelompok 1 adalah kelompok kontrol yang normal tanpa pemberian DMBA dan ekstrak GL, - Kelompok 2 adalah kelompok dengan DMBA, - Kelompok 3 adalah kelompok perlakuan DMBA dan ekstrak GL 500 mg/kgBB - Kelompok 4 adalah kelompok perlakuan ekstrak GL 500 mg/kgBB saja - Penelitian dilakukan selama 16 minggu <p>Analisis statistik dengan <i>one-way analysis of variance</i> (ANOVA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Radikal anion superoksida: <i>G. lucidum</i> menangkal 76% radikal pada konsentrasi 50 µg/mL <p><i>InVivo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktivitas enzim antioksidan yang dinilai, yaitu SOD, CAT, GPx pada jaringan payudara - Kelompok 2= terdapat reduksi kadar enzim antioksidan yang signifikan dibanding kelompok 1 - Kelompok 3 = <i>G. lucidum</i> secara signifikan ($P<0.05$) meningkatkan kadar antioksidan dibanding kelompok 2 - Kelompok 1 dan 4 = tidak ada perubahan yang signifikan yang ditemukan 	

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
3.	Modulatory effect of Ganoderma lucidum on expression of xenobiotic enzymes, oxidant-antioxidant and hormonal status in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in rats	Deepalakshmi, K., et al.	2013	India	Tikus <i>Sprague-Dawley</i> betina berusia 6 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Penelitian eksperimental (praktis) secara <i>InVivo</i> - Tikus diinjeksi dengan karsinogen payudara 25 mg DMBA - Dibagi menjadi 4 kelompok: - Kelompok 1 adalah kontrol - Kelompok 2 = tikus dengan DMBA - Kelompok 3 = tikus dengan DMBA dan diberi ekstrak etanol <i>G. lucidum</i> 500mg/kgBB, - Kelompok 4 = tikus tanpa DMBA (kontrol) yang diberi ekstrak etanol <i>G. lucidum</i> 500mg/kgBB Analisis statistik dengan SPSS version 11.5 , uji statistik ANOVA	BB tikus: <ul style="list-style-type: none"> - Kelompok 2 secara signifikan turun - Kelompok 3 secara signifikan meningkat (P<0.05) - Kelompok 1 dan 4 tidak ada perubahan yang signifikan pada BB Volume tumor: <ul style="list-style-type: none"> - Selama masa induksi, baik pada kelompok 2 dan 3 meningkat, tapi pada kelompok 3 pemberian ekstrak <i>G. lucidum</i> secara signifikan menurunkan insidensi tumor menjadi 66% dan volume tumor dibanding kelompok 2 Reseptor hormon estrogen <ul style="list-style-type: none"> - <i>G. lucidum</i> secara signifikan menurunkan regulasi ekspresi ER pada kelompok perlakuan (DMBA+GL) Kadar oksidan, yaitu lipid peroksida/ <i>thiobarbituric acid reactive substances</i> (TBARS): <ul style="list-style-type: none"> - Pada kelompok 3 dengan <i>G. lucidum</i> kadar TBARS secara signifikan menurun dibanding kelompok 2 	<i>G. lucidum</i> secara signifikan menurunkan insidensi tumor payudara dan meningkatkan kadar anti-oksidan. <i>G. lucidum</i> merupakan agen kemopreventif yang ampuh dalam perlindungan maksimal terhadap zat karsinogen bebas yang bisa menyebabkan karsinogenesis di payudara

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
4.	Ganoderiol A-enriched extract suppresses migration and adhesion of MDA-MB-231 cells by inhibiting FAK-SRC-paxillin cascade pathway	Wu, G.S., et al.	2013	Cina	Sel kultur kanker payudara manusia MDA-MB-231	<ul style="list-style-type: none"> - Penelitian eksperimental (praklinis) secara <i>In Vitro</i> - Ekstrak triterpenoid <i>G. lucidum</i> yang mengandung <i>ganoderiol A</i> (GAEE) <ol style="list-style-type: none"> 1. Observasi perubahan morfologi: <ul style="list-style-type: none"> - 6 plat kultur MDA-MB-231 diberikan GAEE selama 24 jam lalu diobservasi - Sel kultur diberikan GAEE selama 24 jam, lalu digunakan untuk pewarnaan Hoechst-33342, lalu pewarnaan nuklear 2. Uji MTT: <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 yang ditanam pada 96 plat kaca diberi GAEE dengan konsentrasi dan waktu tertentu, lalu ditambah 20 µl MTT (5 mg/ml) dan diinkubasi selama 24 jam 3. Analisis siklus sel: <ul style="list-style-type: none"> - Sebanyak 6 plat kultur sel yang ditambah GAEE dengan 	<p>Viabilitas sel MDA-MB-231:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secara signifikan tidak ada pengaruh pada kelompok perlakuan GAEE/ tidak memberikan efek toksisitas pada sel MDA-MB-231 <p>Siklus sel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GAEE tidak memiliki pengaruh pada sel pada fase G1, S, dan G2/M - Pada pewarnaan Hoechst-33342 menunjukkan bahwa tidak ada kondensasi yang jelas pada kromatin inti setelah pemberian GAEE - GAEE tidak berpengaruh pada ekspresi protein apoptosis (Bcl-2, Bax, fragmen pembelahan PARP, dan kaspase-9) pada <i>Western blot assay</i> 	<p>GAEE menekan migrasi dan adhesi sel dengan menonaktifkan FAK dan mengganggu kompleks FAK/SRC yang kemudian menghambat aktivasi paxillin. GAEE menurunkan regulasi ekspresi Rho GTPase dan mempengaruhi polimerisasi aktin dengan mengganggu hubungan N-WASP dan Cdc42. Sehingga, GAEE secara potensial memiliki sifat anti-metastatik yang layak untuk uji coba lebih lanjut sebagai komponen potensial untuk pengobatan kanker payudara metastasis.</p>

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
4.	Ganoderiol A-enriched extract suppresses migration and adhesion of MDA-MB-231 cells by inhibiting FAK-SRC-paxillin cascade pathway	Wu, G.S., et al.	2013	Cina		<p>konsentrasi dan waktu tertentu, lalu dianalisis dengan ModFit 161 LT version3.0</p> <p>4. Uji transwell:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menilai invasi dan migrasi sel MDA-MB-231 dengan konsentrasi 100 μl selama 24 jam - Penggambaran dengan kamera AxioCam HRC CCD <p>5. Uji <i>Wound-Healing</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel kultur MDA-MB-231 ditanam pada 12 plat kaca, lalu ditambah GAEE dengan konsentrasi berbeda 5μG/ml, 10μg/ml, dan 20μg/ml, diobservasi dengan kamera AxioCam HRC CCD <p>6. Uji adhesi sel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 diinkubasi dengan/tidak GAEE selama 24 jam, lalu sel ditanam pada 96 plat kaca 	<p>Inhibisi migrasi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GAEE pada tiap konsentrasi menghambat 33,4%, 56,3%, dan 72,8% migrasi sel MDA-MB-231 pada <i>Wound-healing assay</i>. <p>Inhibisi Adhesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GAEE mengurangi adhesi sel MDA-MB-231 pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol dan hubungan adhesi sel berbanding terbalik dengan dosis GAEE - GAEE melemahkan adhesi sel MDA-MB-231 setelah pemberian GAEE selama 24 jam dengan uji MTT - GAEE sedikit/tidak signifikan menurunkan sel invasif <p>Pesinyalan FAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GAEE tidak mengubah kadar ekspresi integrin β1 dan β4, namun secara dependen menurunkan kadar FAK dan ekspresi p-FAK 	

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
4.	Ganoderiol A-enriched extract suppresses migration and adhesion of MDA-MB-231 cells by inhibiting FAK-SRC-paxillin cascade pathway	Wu, G.S., et al.	2013	Cina		<p>7. Analisis Western blot:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel dilisiskan pada larutan penyanggah, lalu membran nya diperiksa untuk melihat antibodi terhadap kaspase-9, Bcl-2, Bax, PARP, FAK, p-FAK (Y395), pFAK (Y925), SRC, p-SRC (Y527, Y416), integrin β1, integrin β4, paxillin, p-paxillin, Rac1, RhoA, Cdc42, β-<i>actin</i>, GAPDH, N-WASP dan SRC <p>8. Immunofluoresensi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kultur sel diberi GAEE selama 24 jam dengan konsentrasi tertentu <p>9. Immunopresipitasi</p> <p>10. Analisis statistik <i>oneway</i> ANOVA</p>	<ul style="list-style-type: none"> -GAEE menghambat autofosforilase FAKY397 dan fosforilasi Y925, namun tidak mengubah ekspresi SRC dan p-SRC (Y416 dan Y925) -GAEE mengurangi pembentukan kompleks FAK/SRC sehingga melemahkan aktivasi FAK (p-FAK di Y925) dan mengganggu pensinyalan hilir -GAEE menurunkan kadar protein Rac, RhoA, dan Cdc42 -GAEE menyebabkan inhibisi migrasi dan adhesi sel MDA-MB-231 melalui gangguan pada polaritas sel, pembentukan aktin, dan pembentukan formasi adhesi -GAEE tidak mengubah ekspresi N-WASP, namun menekan interaksi N-WASP dan Cdc42, dan β-aktin yang menyebabkan polimerisasi dan mengganggu proses pergantian adhesi fokal selama migrasi sel 	

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
5.	Ganoderma lucidum (Reishi) suppresses proliferation and migration of breast cancer cells via inhibiting Wnt/ β -catenin signaling	Zhang, Y., et al.	2017	Cina	Sel kanker payudara manusia (MDA-MB-231) dan sel kanker payudara tikus BALB/c (4T1)	<ul style="list-style-type: none"> - Penelitian eksperimental (praklinis) secara <i>In Vitro</i> dan <i>In Vivo</i> - Ekstrak dari bubuk kasar <i>G. lucidum</i> dengan konsentrasi akhir 50mg/ml - Antibodi dan Reagen yang digunakan: anti-pLRP6, anti-LRP6, dan anti-Dvl2, anti-β-catenin, protein rekombinan TGF-β dan sel Wnt3 <p>Uji <i>Luciferase reporter</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menggunakan sel epitel ginjal embrionik dan diberi ekstrak <i>G. lucidum</i> dan medium Wnt3a selama 24 jam <p>Immunoblotting</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menggunakan sel kultur yang dilisiskan dengan larutan penyangga TNE dan membran akan diinkubasi dengan antibodi untuk dideteksi proteinnya dengan substrat <i>chemiluminescent</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>G. lucidum</i> menurunkan kadar fosforilasi LRP6 dan Dvl2 yang diaktivasi Wnt3a - Ekspresi β-catenin berkurang setelah pemberian <i>G. lucidum</i> - <i>G. lucidum</i> 200 μg/ml menekan Wnt3a CM yang secara signifikan mengaktivasi transkripsi Axin2 pada jalur Wnt - <i>G. lucidum</i> menurunkan migrasi sel MDA-MB-231 pada area yang digores setelah 2 hari dengan uji <i>wound-healing</i> <p>-Kelompok sel MDA-MB-231 dan 4T1 yang diberi Wnt3a mengalami proliferasi sel yang meningkat dan setelah diberi <i>G. lucidum</i> 200 μg/ml proliferasi sel-sel tersebut di inhibisi secara jelas</p>	<p><i>G. lucidum</i> menekan pertumbuhan dan migrasi sel kanker payudara melalui inhibisi jalur pensinyalan Wnt/β-catenin. Hal ini menarik perhatian bahwa <i>G. lucidum</i> memiliki potensi sebagai inhibitor alami untuk kanker payudara</p>

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
5.	Ganoderma lucidum (Reishi) suppresses proliferation and migration of breast cancer cells via inhibiting Wnt/ β -catenin signaling	Zhang, Y., et al.	2017	Cina		RT-PCR - Sel kultur pada 6 plat dan diekstraksi total RNA dengan 500 μ l invitrogen Uji proliferasi sel - Sel MDA-MB-231 dan 4T1 pada 24 plat kaca masing-masing diberi <i>G. lucidum</i> 200 μ g/ml atau 20 ng/ml Wnt3a Uji <i>wound-healing</i> - Sel ditanam pada 12 plat kaca dan dikultur, lalu ditambah 200 μ g/ml <i>G. lucidum</i> dan diobservasi Analisis statistik dengan uji statistik <i>Student's t-test</i>		
6.	Ganoderma lucidum extract (GLE) impairs breast cancer stem cells by targeting the STAT3 pathway	Fuller, T.J.R., et al.	2018	Amerika Serikat	Sel kanker payudara (MDA-MB-231 dan SUM-149), sel epitel normal payudara manusia (MCF-10A), dan tikus betina SCID berusia 4 minggu	- Penelitian eksperimental (praklinis) secara <i>In Vitro</i> dan <i>In Vivo</i> - Ekstrak seluruh bagian tubuh <i>G. lucidum</i> (GLE) yang mengandung 13,5% polisakarida, 6% triterpena, dan 1% spora rusak In Vitro Uji viabilitasnya: - Sel MDA-MB-231 dan SUM-149 secara duplikat diberi	- GLE secara signifikan menurunkan viabilitas sel kanker payudara <i>triple negative</i> MDA-MB-231 - GLE menurunkan populasi sel SUM-149 dari 54% menjadi 42%. Pada sel MDA-MB-231 populasi sel juga berkurang Apoptosis melalui kaspase-3 dan ekspresi PARP: - GLE secara signifikan mengurangi populasi	GLE secara signifikan menurunkan regulasi sel punca kanker payudara tipe <i>triple negative</i> dan melalui jalur pesinyalan STAT3. Selain itu GLE secara signifikan menurunkan volume dan viabilitas sel kanker payudara.

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
6.	Ganoderma lucidum extract (GLE) impairs breast cancer stem cells by targeting the STAT3 pathway	Fuller, T.J.R., et al.	2018	Amerika Serikat		<p>Uji hidup dan mati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 diberi 0,96 mg/ml GLE dan Sel SUM-149 diberi 0,5 mg/ml GLE selama 24 jam <p>Analisis immunoblot:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 diberi 0,96 mg/ml GLE dan SUM-149 diberi 0,5 mg/ml GLE <p><i>Enzyme-linked immunosorbent assay:</i> (ELISA)/ Uji IL-6</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 diberi 0,96 mg/ml GLE dan SUM-149 diberi 0,5 mg/ml GLE <p>RT-PCR dari mRNA endogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menggunakan RNA total yang diekstraksi dari sel menggunakan reagen Trizol <p><i>Annexin V/PI assay</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 diberi 0,96 mg/ml GLE dan SUM-149 diberi 0,5 mg/ml GLE <p>Uji <i>Aldelfluor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Menggunakan larutan penyangga ALDH <p>Analisis pewarnaan CD44+/CD24-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - hidup sel SUM-149 dari 30,5% menjadi 15,2%. - Pada sel MDA-MB-231 populasi sel hidup juga berkurang dari 17,4% menjadi 10,9% <p>Protein <i>survival</i> dan proliferasi sel di fase G2 sampai mitosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GLE menurunkan kadar siklin B1 secara signifikan pada sel MDA-MB-231. - GLE menginduksi kematian sel dengan apoptosis atau nekrosis pada jalur sel di poin ini <p>STAT3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GLE mengurangi kadar mRNA gen STAT3 lebih dari 50% pada SUM-149 dan 35% pada MDA-MB-231 - Dengan immunoblot diketahui terjadi pengurangan fosforilasi STAT3 pada Tyr705 pada kedua sel TNBC dan tidak ada perubahan pada ekspresi STAT3 di Ser727 	

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
6.	Ganoderma lucidum extract (GLE) impairs breast cancer stem cells by targeting the STAT3 pathway	Fuller, T.J.R., et al.	2018	Amerika Serikat		<p>Uji pembentukan mammosfer (kumpulan <i>stem cell epithelial mammary</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel SUM-149 dan MDA-MB-231 dikultur. Mammosfernya diberi <i>vehicle</i> atau GLE selama 24 jam dan dianalisis dengan mikroskop - Analisis statistik dengan <i>oneway</i> ANOVA dan Shapiro-Wilk <p><i>InVivo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel tumor MDA-MB-231 diinjeksi pada setiap tikus yang dibagi menjadi beberapa kelompok dan berjumlah 7 tikus pada tiap kelompoknya - 1 minggu setelah inokulasi tikus dikelompokkan menjadi kelompok kontrol (<i>vehicle</i>) dan kelompok perlakuan yang diberi 28 mg/kgBB GLE secara oral selama 10 minggu <p>analisis statistik dengan <i>repeated measures</i> ANOVA dan Shapiro-Wilk</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pada uji RT-PCR, GLE tidak mengurangi ekspresi gen JAK2 pada SUM-149. Namun, mengurangi ekspresi gen pada MDA-MB-231 - Pada uji immunoblot, GLE sedikit mengurangi ekspresi JAK1 pada SUM-149 dan mengurangi ekspresi total dan aktivasi JAK2 pada MDA-MB-231 <p><i>Self-renewal</i> oleh faktor transkripsi (disregulasi STAT3):</p> <ul style="list-style-type: none"> - GLE secara signifikan mengurangi kadar ekspresi mRNA dari OCT4, NANOG, dan SOX2 pada SUM-149 - GLE juga mengurangi ekspresi mRNA dari SOX2. Namun, sedikit meningkatkan ekspresi NANOG pada MDA-MB-231 - GLE secara signifikan mengurangi ekspresi NANOG pada sel SUM-149 - GLE menurunkan ekspresi OCT4, NANOG, dan SOX2 	

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
6.	Ganoderma lucidum extract (GLE) impairs breast cancer stem cells by targeting the STAT3 pathway	Fuller, T.J.R., et al.	2018	Amerika Serikat			<ul style="list-style-type: none"> - secara signifikan Pada MDA-MB-231 - GLE menurunkan kejadian <i>sel-renewal</i> IL-6: - GLE secara signifikan mengurangi sekresi endogen dari IL-6 pada MDA-MB-231 - GLE meregulasi jalur IL6/JAK/STAT3 pada sel MDA-MB-231, serta menurunkan regulasi STAT3 pada SUM-149 melalui jalur pangkal lainnya - GLE tidak menghilangkan sifat <i>stem cell</i> untuk proses transformasi sel. Namun, menonimortalkan sel epitelial payudara MCF10A 	
7.	Antitumor Activity of Extract From the Sporoderm-Breaking Spore of Ganoderma lucidum: Restoration on Exhausted Cytotoxic T Cell With Gut Microbiota Remodeling	Su, J., et al.	2018	Cina	Sel kanker payudara metastatik (4T1) dan tikus BALB/c betina berusia 6-8 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Ekstrak sporoderma <i>G. lucidum</i> yang pecah (ESG) <i>In Vitro</i>: Uji sitotoksitas: - Sel 4t1 ditanam pada 96 plat kaca dan diberi ESG dengan konsentrasi 50,100, dan 	<ul style="list-style-type: none"> <i>In Vitro</i> - ESG tidak berpengaruh pada viabilitas sel 4T1, hal ini berarti aktivitas antitumor ESG tidak dipengaruhi sitotoksitas langsung pada sel 	ESG berfungsi sebagai terapi tambahan antikanker melalui pemulihan sel T <i>helper</i> pada kanker payudara. Hal ini menjadi perhatian khusus

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
7.	Antitumor Activity of Extract From the Sporoderm-Breaking Spore of <i>Ganoderma lucidum</i> : Restoration on Exhausted Cytotoxic T Cell With Gut Microbiota Remodeling	Su, J., et al.	2018	Cina		<ul style="list-style-type: none"> - 200 µg/ml selama 24 jam dan 48 jam <i>In Vivo</i>: - BALB/c diinjeksi sel 4T1 secara subkutan, dibagi dalam 2 kelompok - Kelompok normal/kontrol, - Kelompok paklitaxel (PTX), - Kelompok ESGH, - Kelompok ESGL - Pengukuran tumor setelah 21 hari dengan pewarnaan hematoksin-eosin (HE) - Analisis limfosit darah perifer dengan <i>flow cytometry</i> - Isolasi dan analisis <i>tumor-infiltrating lymphocyte</i> (TIL) - Analisis <i>Programmed Cell Death Protein-1</i> (PD-1) dengan ELISA - Imunohistokimia - RT-PCR - Analisis rantai gen rRNA dari mikrobiota usus pada sampel fekal - Analisis bioinformatika - Analisis statistik dengan SPSS, ANOVA 	<p><i>In Vivo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Volume tumor mengalami penurunan setelah hari ke-15 pada kelompok ESG <p>Pewarnaan HE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kelompok ESG menunjukkan indikasi yang signifikan dari nekrosis, penyusutan sel, kondensasi inti, dan fibrosis <ul style="list-style-type: none"> - ESG meningkatkan kadar sel T di dalam sistem peredaran darah ($p < 0,05$) dan secara signifikan meningkatkan sel T di lingkungan mikro tumor - ESG menurunkan regulasi ekspresi gen PD-1. Namun, tidak ada pengaruh pada kadar protein dari PD-1 <p>ESG menurunkan regulasi CTLA4 secara signifikan. Namun, tidak berpengaruh pada ekspresi protein dari CTLA4</p> <p>-</p>	terhadap potensi terapi anti-kanker payudara yang dimiliki oleh <i>G. lucidum</i> .

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
8.	Ganoderma lucidum Extract Reduces the Motility of Breast Cancer Cells Mediated by the RAC ⁻ Lamellipodin Axis	Acevedo-Diaz, A.A., et al.	2019	Amerika Serikat	Sel kanker payudara manusia (MDA-MB-231) dan sel epitel normal manusia (MCF-10A)	<ul style="list-style-type: none"> - Ekstrak <i>G. lucidum</i> (GLE) berasal dari badan buah jamur dan spora yang pecah Uji viabilitas selnya: <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 dan MCF-10A secara duplikat diberi pengencera GLE 2 kali lipat selama 48 jam Uji pencucian: <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 diberi GLE dengan konsentrasi tertentu selama 48 jam <i>Wound-healing assay</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 diberi GLE 0,96 mg/ml Uji invasi sel: <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 diberi 0,96 mg/ml GLE dan di inkubasi 37°C selama 24 jam Uji aktivitas Rac: <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 diberi 0,96 mg/ml selama 24 jam Analisis <i>western blot</i> <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 diberi 0,96 mg/ml GLE selama 24 atau 48 jam Immunofluoresensi Analisis statistik dengan <i>t-test Mann-Whitney test</i> atau ANOVA 	<ul style="list-style-type: none"> - GLE secara signifikan menurunkan viabilitas sel MDA-MB-231 setelah pemberian sebanyak 0,5mg/mL ($p < 0,01$) atau 0,96mg/mL ($p < 0,001$) - GLE tidak secara signifikan memberikan pengaruh viabilitas pada sel nonkanker MCF10A Lalu uji untuk melihat penyembuhan setelah stop terapi selama 72 jam <ul style="list-style-type: none"> - Setelah diberikan GLE kembali, sel MDA-MB-231 tetap tidak membaik - Hal ini memungkinkan bahwa GLE memberikan terapi antikanker secara selektif dan memiliki efek jangka panjang yang lama Uji migrasi dan invasi sel: <ul style="list-style-type: none"> - GLE secara signifikan menurunkan migrasi sel MDA-MB-231 dengan <i>wound-healing assay</i> 	GLE menurunkan aktivitas Rac dan menurunkan regulasi pensinyalan molekul yang terlibat pada pembentukan lamellipodia. Hal tersebut membuat GLE yang terkandung di dalam <i>G. lucidum</i> menjadi dasar untuk potensi sebagai agen terapeutik yang meregulasi jalur Rac/Lamellipodin untuk metastasis sel kanker payudara

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
8.	Ganoderma lucidum Extract Reduces the Motility of Breast Cancer Cells Mediated by the RAC-Lamellipodin Axis	Acevedo-Diaz, A.A., et al.	2019	Amerika Serikat		<p>RT-PCR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel kultur pada 6 platdan diekstraksi total RNA dengan 500 μl invitrogen <p>Uji proliferasi sel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel MDA-MB-231 dan 4T1 pada 24 plat kaca masing-masing diberi <i>G. lucidum</i> 200 μg/ml atau 20 ng/mlWnt3a <p>Uji wound-healing</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel ditanam pada 12 plat kaca dan dikultur, lalu ditambah 200 μg/ml <i>G. lucidum</i> dan diobservasi <p>Analisis statistik dengan uji statistik <i>Student's t-test</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - GLE secara signifikan menekan invasi sel MDA-MB-231 ($p < 0,01$) dengan <i>wound healing assay</i> <p>Kadar total FAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GLE secara signifikan menurunkan p-FAK (Tyr925), ekspresi c-Myc, dan ekspresi Cdc42 <p>Oleh karena itu, GLE berperan pada pesinyalan Rac yang mengatur invasi, migrasi, dan formasi lamellipodia pada sel BC.</p>	
9.	Ganoderma lucidum spore oil induces apoptosis of breast cancer cells in vitro and in vivo by activating caspase-3 and caspase-9	Jiao, C., et al.	2019	Cina	Sel kanker payudara manusia (MDA-MB-231), sel kanker payudara tikus BALB/c (4T1), dan betina berusia 4 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Minyak spora <i>G. lucidum</i> (GLSO) - Uji viabilitas - RT-PCR, - Analisis <i>western blot</i> - Pewarnaan H&E - <i>Tunnel assay</i>, - Immunohistokimia <p>Analisis statistik dengan SPSS, <i>one way ANOVA</i></p>	<p><i>In Vitro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - GLSO menginduksi apoptosis sel MDA-MB-231 melalui jalur mediasi kaspase-3 secara signifikan menurunkan regulasi molekul anti-apoptosis Bcl-2 dan XIAP dan meningkatkan regulasi molekul pro-apoptosis FADD, kaspase-3, kaspase-9, dan Bax 	GLSO menghinibisi pertumbuhan sel kanker payudara melalui jalur apoptosis mitokondrial kaspase-3 dan kaspase-9. GLSO memiliki potensi menjadi sumber bahan pangan yang penuh nutrisi dan fungsional khususnya

Tabel 4. Lanjutan hasil ekstraksi artikel

No.	Judul	Nama Peneliti	Tahun Publikasi	Lokasi Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
9.	Ganoderma lucidum spore oil induces apoptosis of breast cancer cells in vitro and in vivo by activating caspase-3 and caspase-9	Jiao, C., et al.	2019	Cina			<ul style="list-style-type: none"> - GLSO tidak memiliki pengaruh pada kaspase-8. <p><i>InVivo</i> Volume tumor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Volume tumor dengan pemberian GLSO (6g/kg) secara signifikan lebih kecil dibandingkan kelompok model setelah 21 hari ($p < 0,05$) <p>Inhibisi pertumbuhan tumor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibisi pertumbuhan tumor oleh GLSO melalui pengurangan ekspresi total PARP, pro-kaspase 9, dan pro-caspase-3 <p>pewarnaan HE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adanya area nekrosis yang luas pada kelompok perlakuan GLSO - Dikonfirmasi dengan <i>tunnel assay</i> dengan mendeteksi adanya kerusakan DNA rantai ganda yang berarti adanya proses apoptosis <p>Pewarnaan immunohistokiam Adanya mekanisme apoptosis dari GLSO dengan meningkatkan regulasi ekspresi sitokrom c, kaspase-9, dan Bax, dan juga menurunkan ekspresi protein anti-apoptosis XIAP pada sel tumor MDA-MB-231</p>	

3.3. Hasil dari Setiap Sumber Bukti

Berdasarkan hasil analisis pada tabel 4 didapatkan variasi karakteristik dari setiap artikel penelitian yaitu, karakteristik subjek penelitian, metode pemberian, metode dan lama penelitian, serta ekstrak *G. lucidum* yang digunakan. Selanjutnya, proses analisis dilanjutkan untuk memfokuskan hasil yang didapat dengan tujuan penelitian ini seperti yang dijabarkan pada tabel 5.

3.3.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan sembilan artikel yang telah direview terdapat beberapa karakteristik subjek penelitian. Desain penelitian ini terdiri atas dua jenis, yaitu *in vitro* dan *in vivo*. Penelitian dengan desain studi *in vitro* adalah penelitian yang menggunakan kultur sebuah sel sebagai subjek penelitian. Sementara itu, penelitian dengan desain studi *in vivo* adalah penelitian yang menggunakan subjek penelitian berupa hewan. Berdasarkan sembilan artikel yang telah ditelaah terdapat tujuh desain penelitian yang dilakukan secara *in vitro* dan tujuh desain penelitian yang dilakukan secara *in vivo*. Selain itu, berdasarkan telaah dari setiap artikel didapatkan bahwa subjek penelitian yang menggunakan desain *in vitro* terdiri atas sel kanker payudara SUM-149, MDA-MB-231, sel 4T1 dan sel epitel normal payudara MCF-10A. Tujuh artikel yang menggunakan penelitian *in vitro* diantaranya adalah Suarez-Arroyo et al., (2013), Wu et al., (2013), Zhang, (2017), Rios-Fuller et al., (2018), Su et al., (2018), Acevedo-Díaz et al., (2019), dan Jiao et al., (2019). Sementara itu, pada desain studi *in vivo*, subjek penelitian yang digunakan adalah tikus dengan immunodefisiensi parah (SCID), tikus BALB/c, dan tikus *Sprague-Dawley*. Artikel yang menggunakan desain penelitian ini diantaranya adalah Suarez-Arroyo et al., (2013), Deepalakshmi et al., (2013), Krishnamoorthy Deepalakshmi & Mirunalini, (2013), Rios-Fuller et al., (2018), Su et al., (2018), dan Jiao et al., (2019). Selain itu, terdapat perbedaan usia dari setiap tikus yang digunakan. Suarez-Arroyo et al., (2013) menggunakan tikus SCID berusia 21 hari pada penelitiannya. Sementara itu, dua penelitian yang dilakukan Deepalakshmi et al., (2013) dan penelitiannya yang lain bersama Mirunalini, (2013) menggunakan tikus *Sprague-Dawley* berusia 6 minggu. Lalu, penelitian yang dilakukan Rios-Fuller et al., (2018) menggunakan tikus SCID berusia 4 minggu. Su et al., (2018) menggunakan tikus BALB/c berusia 6-8 minggu. Jiao et al., (2019) dalam penelitiannya menggunakan tikus BALB/c berusia 4 minggu. Selain usia, jenis kelamin dari setiap tikus adalah betina.

3.3.2. Jenis Ekstrak *G. lucidum*

Karakteristik dari ekstrak *G. lucidum* yang digunakan pada penelitian ini merupakan hasil dari ekstraksi berbagai bagian tubuh dari jamur *G. lucidum*. Berdasarkan sembilan artikel penelitian yang telah ditelaah diketahui bahwa bagian jamur yang bisa digunakan sebagai ekstrak terdiri atas badan buah, spora/sporoderma jamur, dan minyak spora dari *G. lucidum*. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Rios-Fuller et al., (2018) menggunakan seluruh bagian jamur yang mengandung 13,5% polisakarida, 6% triterpena, dan 1% spora pecah. Penelitian yang lain oleh Zhang, (2017) menggunakan bubuk kasar *G. lucidum* lalu diproses lebih lanjut dengan menggunakan distilasi air.

3.3.3. Metode Pemberian

Metode pemberian ekstrak *G. lucidum* ke subjek penelitian dari kesembilan artikel yang telah ditelaah memiliki cara yang berbeda-beda. Metode pemberian disesuaikan dengan desain penelitian, ekstrak yang digunakan, dan metode uji/analisis yang akan dilakukan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Suarez-Arroyo et al., (2013), desain penelitian secara *in vitro* dengan menggunakan ekstrak *G. lucidum* dengan konsentrasi 0,0 mg/mL atau 0,5 mg/mL yang diberikan pada sel SUM-149. Sementara itu, penelitian dengan desain *In Vivo* menggunakan tikus yang diinjeksi sel SUM-149, lalu diberikan 28 mg/kgBB ekstrak *G. lucidum*.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Deepalakshmi et al., (2013), dilakukan dengan desain penelitian secara *In Vivo* menggunakan tikus yang diinjeksi secara subkutan dengan karsinogen payudara yaitu, 7,12-*Dimethylbenzeanthracene* (DMBA), lalu diberikan ekstrak etanol *G. lucidum* 500 mg/kgBB. Sementara itu, penelitian yang dilakukan oleh Deepalakshmi and Mirunalini, (2013) dengan subjek penelitian yang sama dengan Deepalakshmi et al., (2013).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Wu et al., (2013) dilakukan secara *In Vitro* dengan menggunakan ekstrak triterpenoid *G. lucidum* yang mengandung ganoderiol A (GAEE), lalu ditambah ke medium yang mengandung sel MDA-MB-231 pada setiap uji coba disesuaikan dengan waktu dan konsentrasi yang dibutuhkan oleh metode pengujian. Hal yang sama juga terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh Zhang, (2017), penelitian dilakukan secara *In Vitro* dengan menggunakan ekstrak *G. lucidum* yang ditambah pada medium yang mengandung MDA-MB-231 dan 4T1 pada setiap uji coba dengan konsentrasi dan

waktu yang telah disesuaikan menurut uji coba tersebut. Sementara itu, penelitian yang dilakukan oleh Rios-Fuller et al., (2018), dengan desain penelitian secara *InVitro* menggunakan ekstrak seluruh bagian jamur *G. lucidum* (GLE) 0,5 mg/mL ditambah pada media SUM-149 atau 0,96 mg/mL ditambah pada sel MDA-MB-231 selama 24 jam sesuai dengan metode uji coba yang dilakukan. Penelitian yang sama dilakukan secara *InVivo* menggunakan sel MDA-MB-231 yang diinjeksi pada setiap tikus lalu GLE diberikan pada tikus secara oral setiap hari dengan dosis 28 mg/kgBB dalam 10% etanol selama 10 minggu.

Penelitian yang dilakukan oleh Su et al., (2018) menggunakan dua jenis desain. Pertama, secara *invitro* menggunakan ekstrak sporoderma *G. lucidum* yang pecah (ESG) yang ditambah pada media DMEM lengkap dengan konsentrasi yang beragam (12,5 ; 25 ; 50 ; 100 ; dan 200 µg/mL selama 24 dan 48 jam. Kedua, secara *invivo* penelitian ini menggunakan tikus yang diimplantasikan sel 4T1 secara subkutan (0,1 mL/tikus, 2 X 100,000 sel/tikus) dan tikus diberi ESG dengan dosis berbeda-beda setiap hari.

Desain penelitian yang dilakukan oleh Acevedo-Díaz et al., (2019), yaitu secara *InVitro* menggunakan ekstrak badan buah dan spora pecah *G. lucidum* ditambah ke medium yang mengandung sel MDA-MB-231 dan MCF-10A pada setiap uji coba disesuaikan dengan waktu dan konsentrasi yang dibutuhkan. sementara itu, Jiao et al., (2019) pada penelitiannya menggunakan dua desain penelitian, yaitu *InVitro dengan menggunakan* kultur sel MDA-MB-231 dan 4T1 ditambah dengan GLSO sementara, secara *InVivo* menggunakan tikus BALV/c berusia 4 minggu yang diinjeksi sel 4T1 secara subkutan lalu diberikan GLSO 6g/kgBB secara oral setiap hari.

Tabel 5. Rangkuman analisis yang terfokus pada tujuan penelitian

No.	Sumber	Subjek Penelitian	Jenis Ekstrak <i>G. lucidum</i>	Metode Pemberian	Metode Pengujian	Hasil
1.	Suarez-Arroyo et al., (2013)	Sel kanker payudara tipe inflamasi (SUM-149), sel epitel normal payudara (MCF-10A), dan tikus betina dengan immunodefisiensi parah (SCID) berusia 21 hari	Ekstrak badan buah dan spora yang pecah dari <i>G. lucidum</i>	<i>InVitro</i> : Ekstrak <i>G. lucidum</i> dengan konsentrasi 0 atau 0,5 mg/mL diberikan pada sel SUM-149 <i>InVivo</i> : Tikus diinjeksi sel SUM-149 lalu diberikan 28 mg/kgBB ekstrak <i>G. lucidum</i>	<i>InVitro</i> : RT-PCR, <i>Western blot</i> , uji sintesis protein, dan uji <i>cap-binding</i> <i>InVivo</i> : Uji immunohistokimia	<i>G. lucidum</i> memiliki potensi sebagai terapi alami untuk kanker payudara dan kanker lainnya
2.	Deepalakshmi et al., (2013)	Tikus <i>Sprague-Dawley</i>	Ekstrak etanol badan buah <i>G. lucidum</i>	<i>InVivo</i> : Tikus diinjeksi secara subkutan dengan karsinogen payudara yaitu, 7,12- <i>Dimethylbenzanthracene</i> (DMBA), lalu diberikan ekstrak etanol <i>G. lucidum</i> 500 mg/kgBB	Uji antioksidan dengan metode ABTS, DPPH, radikal hidroksi, radikal anion superoksida. <i>InVivo</i> : Uji superoksida dismutase (SOD) metode oleh Kakkar, et al.	<i>G. lucidum</i> dapat digunakan sebagai sumber antioksidan alami dan memiliki potensi sebagai agen kemopreventif melawan kanker payudara
3.	Deepalakshmi and Mirunalini, (2013)	Tikus <i>Sprague-Dawley</i> betina berusia 6 minggu	Ekstrak etanol badan buah <i>G. lucidum</i>	<i>InVivo</i> : Tikus diinjeksi secara subkutan dengan karsinogen payudara yaitu, 7,12- <i>Dimethylbenzanthracene</i> (DMBA), lalu diberikan ekstrak etanol <i>G. lucidum</i> 500 mg/kgBB	Pengujian histopatologi, uji immunohistokimia, uji estimasi biokimia, pengukuran volume tumor	<i>G. lucidum</i> secara signifikan menurunkan insidensi tumor payudara dan merupakan agen kemopreventif yang ampuh untuk

Tabel 5. Lanjutan rangkuman analisis yang terfokus pada tujuan penelitian

No.	Sumber	Subjek Penelitian	Jenis Ekstrak <i>G. lucidum</i>	Metode Pemberian	Metode Pengujian	Hasil
3.	Deepalakshmi and Mirunalini, (2013)					perlindungan terhadap zat karsinogen yang menyebabkan karsinogenesis payudara dan memiliki potensi sebagai agen anti-kanker pada kanker payudara
4.	Wu et al., (2013)	Sel kultur kanker payudara manusia (MDA-MB-231)	Ekstrak triterpenoid <i>G. lucidum</i> yang mengandung ganoderiol A (GAEE)	<i>In Vitro</i> : GAEE ditambah ke medium yang mengandung sel MDA-MB-231 pada setiap uji coba disesuaikan dengan waktu dan konsentrasi yang dibutuhkan sesuai metode pengujian yang digunakan.	Observasi perubahan morfologi, pewarnaan <i>Hoescht-33342</i> , uji MTT, analisis siklus sel, <i>transwell assay</i> , <i>wound-assay</i> , <i>cell adhesion assay</i> , analisis <i>Western blot</i> , imunofluoresensi, imunopresipitasi	GAEE secara potensial memiliki sifat anti-metastasis yang layak untuk uji coba selanjutnya sebagai pengobatan pada kanker payudara metastasis
5.	Zhang, (2017)	sel kanker payudara manusia (MDA-MB-231) dan sel kanker payudara tikus BALB/c (4T1)	Ekstrak bubuk kasar <i>G. lucidum</i> 50 mg/ml	<i>In Vitro</i> : Ekstrak <i>G. lucidum</i> ditambah pada medium yang mengandung MDA-MB-231 dan 4T1 pada setiap uji coba dengan konsentrasi dan waktu yang telah disesuaikan menurut uji coba tersebut	Uji <i>luciferase reporter</i> , <i>immunoblotting</i> , <i>RT-PCR</i> , uji proliferasi sel, <i>wound-healing assay</i>	<i>G. lucidum</i> memiliki potensi sebagai inbitor alami untuk menekan pertumbuhan dan migrasi sel kanker payudara

Tabel 5. Lanjutan rangkuman analisis yang terfokus pada tujuan penelitian

No.	Sumber	Subjek Penelitian	Jenis Ekstrak <i>G. lucidum</i>	Metode Pemberian	Metode Pengujian	Hasil
6.	Rios-Fuller et al., (2018)	Sel kanker payudara (MDA-MB-231 dan SUM-149), sel epitel normal payudara manusia (MCF-10A), dan tikus betina SCID berusia 4 minggu	Ekstrak seluruh bagian jamur <i>G. lucidum</i> dengan kandungan 13,5% polisakarida, 6% triterpena, dan 1% spora pecah	<i>InVitro</i> : GLE 0,5 mg/mL ditambah pada media SUM-149 atau 0,96 mg/mL ditambah pada MDA-MB-231 selama 24 jam sesuai dengan metode uji coba yang dilakukan <i>InVivo</i> : Sel MDA-MB-231 diinjeksi pada setiap tikus lalu GLE diberikan pada tikus secara oral setiap hari dengan dosis 28 mg/kgBB dalam 10% etanol selama 10 minggu	<i>InVitro</i> : Uji viabilitas, uji <i>live and dead</i> , analisis <i>immunoblotting</i> , ELISA, RT-PCR, <i>annexin V/PI assay</i> , <i>aldelfluor assay</i> , uji pembentukan mammosfer <i>InVivo</i> : Volume tumor	GLE memiliki potensi yang kuat sebagai terapi terbaru untuk kanker payudara <i>triple negative</i> dengan menargetkan sel punca kanker
7.	Su et al., (2018)	Sel kanker payudara metastatik (4T1) dan tikus BALB/c betina berusia 6-8 minggu	Ekstrak sporoderma <i>G. lucidum</i> yang pecah (ESG)	<i>InVitro</i> : ESG ditambah pada media DMEM lengkap dengan konsentrasi yang beragam (12,5 ; 25 ; 50 ; 100 ; dan 200 µg/mL selama 24 dan 48 jam <i>InVivo</i> : Tikus diimplantasikan sel 4T1 secara subkutan (0,1 mL/tikus, 2 X 100,000 sel/tikus) dan tikus diberi ESG dengan dosis berbeda-beda setiap hari	<i>InVitro</i> : Uji viabilitas sel/sitoksisitas <i>InVivo</i> : Volume tumor, pewarnaan HE, analisis limfosit darah tepi (<i>flow cytometry</i>), analisis <i>tumor-infiltrating lymphocyte</i> (TIL), analisis PD-1 (ELISA), RT-PCR, analisis rantai gen rRNA, analisis bioinformatika	ESG berfungsi sebagai terapi tambahan antikanker melalui pemulihan sel T <i>helper</i> pada kanker payudara. Hal ini menjadi perhatian khusus terhadap potensi terapi anti-kanker payudara yang dimiliki oleh <i>G. lucidum</i> .

Tabel 5. Lanjutan rangkuman analisis yang terfokus pada tujuan penelitian

No.	Sumber	Subjek Penelitian	Jenis Ekstrak <i>G. lucidum</i>	Metode Pemberian	Metode Pengujian	Hasil
8.	Acevedo-Díaz et al., (2019)	Sel kanker payudara manusia (MDA-MB-231) dan sel epitel normal manusia (MCF-10A)	Ekstrak badan buah dan spora pecah <i>G. lucidum</i>	<i>InVitro:</i> Ekstrak <i>G. lucidum</i> ditambah ke medium yang mengandung sel MDA-MB-231 dan MCF-10A pada setiap uji coba disesuaikan dengan waktu dan konsentrasi yang dibutuhkan.	<i>InVitro:</i> Uji viabilitas, <i>wash out assay</i> , <i>wound-healing assay</i> , uji invasi sel, uji aktivitas Rac, analisis <i>Western blot</i> , immunoflouresensi	GLE memiliki potensi sebagai agen terapeutik yang meregulasi jalur Rac/Lamellipodin untuk metastasis sel kanker payudara
9.	Jiao et al., (2019)	Sel kanker payudara manusia (MDA-MB-231), sel kanker payudara tikus BALB/c (4T1), dan betina berusia 4 minggu	Minyak spora <i>G. lucidum</i> (GLSO)	<i>InVitro:</i> Kultur sel MDA-MB-231 dan 4T1 ditambah dengan GLSO <i>InVivo:</i> Tikus BALV/c berusia 4 minggu secara subkutan diinjeksi sel 4T1 lalu diberikan GLSO 6g/kgBB secara oral setiap hari	Uji viabilitas sel, RT-PCR, analisis <i>Western blot</i> , pewarnaan HE, <i>tunnel assay</i> , dan pewarnaan immunohistokimia	GLSO menghinibisi pertumbuhan sel kanker payudara melalui jalur apoptosis mitokondrial kaspase-3 dan kaspase-9. GLSO berpotensi sebagai bahan pangan bernutrisi dan fungsional untuk kemoterapi.

3.4. Sintesis Hasil

Berdasarkan hasil analisis dari sembilan artikel, semua artikel menunjukkan adanya potensi *G. lucidum* sebagai agen terapeutik anti-kanker pada kanker payudara. Sebanyak empat artikel (44,4%) diterbitkan dalam kurun waktu lima tahun terakhir (2018 - 2023). Artikel yang telah direview merupakan artikel *original* yang dapat dipertanggungjawabkan keasliannya sesuai dengan tujuan penelitian ini. Artikel yang digunakan merupakan *research article* dengan desain studi *in vitro* dan *in vivo*, yaitu subjek penelitian berupa sel kanker payudara, sel epitel normal payudara, dan tikus. Penelitian ini dilakukan di berbagai negara, seperti Cina, Amerika Serikat, dan India. Berdasarkan hasil penelitian yang didapat *G. lucidum* mampu memberikan efek anti-kanker pada kanker payudara dengan berbagai macam mekanisme pencegah dan penghambat kelangsungan hidup sel kanker payudara. *G. lucidum* memiliki banyak penjelasan mengenai mekanisme anti-kanker dari tingkat molekuler ataupun seluler hingga pada tingkat makro. Variabel yang mempengaruhi sifat dari anti-kanker adalah dosis atau konsentrasi pemberian *G. lucidum* pada subjek penelitian, sementara itu jenis atau bagian jamur yang digunakan dari semua penelitian secara keseluruhan memiliki sifat antikanker pada kanker payudara. Hal-hal tersebut menjawab tujuan penelitian ini mengenai potensi yang dimiliki *G. lucidum* sebagai agen terapeutik anti-kanker pada kanker payudara.

BAB IV. PEMBAHASAN

Kanker payudara merupakan keadaan dimana sel-sel yang berada di payudara tumbuh secara abnormal dan tidak terkendali dan terjadi pada satu atau kedua payudara kiri dan/atau kanan. Kanker payudara dapat terjadi karena perubahan pola hidup masyarakat akibat kemajuan zaman sehingga menyebabkan tingginya tingkat kematian karena kanker payudara terutama pada wanita di seluruh dunia. Oleh karena itu, pengembangan terapi kanker payudara menjadi hal yang cukup diperhatikan oleh berbagai peneliti. Pengobatan kanker payudara yang tersedia pada saat ini dan sering digunakan pada klinis merupakan pengobatan secara medis yang memiliki kelebihan dan kekurangan bagi setiap individu yang melakukannya. Hal tersebut menjadi pertimbangan bagi setiap individu penderita kanker payudara dalam memilih atau melakukan terapi kanker. Terdapat berbagai terapi yang memiliki efek samping minimal untuk penderita kanker payudara, salah satunya dengan menggunakan obat herbal atau pengobatan alternatif. Terdapat berbagai macam herbal yang banyak dikonsumsi masyarakat sebagai terapi alternatif untuk kanker, salah satunya *G. lucidum* (Wachtel-Galor et al., 2011). Berdasarkan hasil telaah pada sembilan artikel terdapat berbagai macam mekanisme yang mendasari sifat anti-kanker dari *G. lucidum*. Selain itu, beberapa hal yang mempengaruhi efek anti-kanker payudara, seperti jenis bagian jamur pada ekstrak *G. lucidum* dan metode pemberian.

4.1. Karakteristik Ekstrak Jamur *G. lucidum*

Karakteristik ekstrak jamur *G. lucidum* dipengaruhi oleh jenis bagian jamur yang digunakan serta berbagai macam metode penghasil ekstrak. Ekstrak *G. lucidum* dapat dihasilkan dari badan buah dan/atau spora jamur yang telah dirusak atau dipecah. Selain itu, diketahui bahwa minyak spora yang dihasilkan dari spora jamur yang dirusak, bubuk kasar dari *G. lucidum* yang digiling hingga seluruh bagian jamur *G. lucidum* dapat diolah menjadi produk ekstrak *G. lucidum*.

Sejumlah produk *G. lucidum* dihasilkan dari beberapa bagian jamur yang berbeda-beda, hasil produksi yang paling sederhana adalah badan buah jamur yang digiling menjadi bubuk dan diproses menjadi kapsul. Sementara itu, produk nonekstraktif seperti bubuk miselia dan miselia kering, kombinasi substrat bubuk dan kering miselia dan primordia jamur *G. lucidum*, dan spora jamur *G. lucidum* utuh atau rusak masing-masing dihasilkan melalui metode ekstraksi *submerged*

liquid culture, inokulasi dan inkubasi dari media semipadat dengan miselia jamur, dan merusak mekanis spora. Sediaan spora telah diteliti memiliki beberapa efek secara medis yang didapat karena proses rusaknya dinding spora, namun secara produksi sediaan spora memiliki nilai harga yang relatif tinggi dan jarang tersedia. Selain itu, ekstrak jamur *G. lucidum* dapat dihasilkan dengan bantuan air atau etanol dari hasil panen badan buah atau miselia melalui proses *submerged liquid cultured*, penerapan teknologi ekstraksi cairan superkritis (CO_2), ekstraksi ultrasonik, atau ekstraksi berbasis enzim untuk menghasilkan berbagai macam produk, seperti kosmetik, suplemen makanan dan nutrisi, serta obat tablet (Unlu et al., 2016; Wachtel-Galor et al., 2011).

4.2. Karakteristik Konsentrasi *G. lucidum*

Penggunaan ekstrak *G. lucidum* menggunakan dosis tertentu untuk melihat efek anti-kanker yang muncul pada subjek penelitian. Dosis atau konsentrasi yang digunakan disesuaikan dengan kebutuhan metode uji coba. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wu et al., (2013) terlihat adanya hubungan terbalik antara konsentrasi *G. lucidum* dengan migrasi sel kanker payudara. Pada konsentrasi 5 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$, dan 20 $\mu\text{g/ml}$ terdapat penekanan pada efek inhibisi migrasi sel sebesar 33,4%, 56,3%, dan 72%. Hal ini menunjukkan bahwa adanya hubungan jumlah konsentrasi *G. lucidum* dengan kemampuan sebagai agen anti-kanker pada kanker payudara.

4.3. Karakteristik Mekanisme Anti-Kanker *G. lucidum*

Karakteristik efek anti-kanker didasarkan pada mekanisme-mekanisme dari *G. lucidum* dengan hubungan terhadap efek anti kanker pada kanker payudara. Efek antikanker atau kemopreventif pada kanker payudara yang didapat di dari sembilan artikel yang direview dipengaruhi oleh berbagai mekanisme dan metode penelitian yang digunakan.

4.3.1. Studi *In Vitro*

Berdasarkan penelitian yang dilakukan secara *in vitro* didapatkan beberapa mekanisme yang terlibat dalam efek anti-kanker diantaranya efek terhadap viabilitas sel kanker payudara. Terdapat dua artikel yang menyatakan *G. lucidum* tidak berpengaruh pada viabilitas sel kanker payudara serta tidak memberikan efek sitotoksitas pada sel kanker MDA-MB-231 dan sel 4T1 (Wu et al., 2013; Su et al., 2018). Namun, dalam penelitian lainnya didapatkan bahwa *G. lucidum* memiliki efek pada sel kanker payudara *triple negative* MDA-MB-231 dengan

secara signifikan menurunkan viabilitas sel kanker tersebut (Rios-Fuller et al., 2018). Perbedaan hasil ini kemungkinan dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti dosis, waktu, serta jenis bagian jamur *G. lucidum* yang digunakan.

Selain itu, efek antikanker yang dipengaruhi *G. lucidum* adalah mengurangi transformasi dan onkogenesis sel kanker payudara. *G. lucidum* mengurangi transformasi dan onkogenesis sel kanker melalui pengurangan ekspresi gen yang mengekspresikan PI3K/AKT/mTOR secara signifikan. Gen-gen tersebut adalah AKT1, CCND1, E1F4G1, MAPK1, HRAS, CCNA2, dan CCNB2. Deregulasi PI3K/AKT/*mammalian target of rapamycin* (mTOR) dan translasi mRNA dari umpan balik negatif menyebabkan peningkatan peristiwa onkogenesis dan transformasi sel kanker payudara. Aktivasi jalur mTOR menyebabkan peristiwa angiogenesis, pertumbuhan tumor, dan metastasis dari sel kanker payudara. Oleh karena, penting untuk pengembangan terapi anti-kanker pada target m-TOR (Suarez-Arroyo et al., 2013).

Efek anti-proliferasi yang dipengaruhi oleh *G. lucidum* melalui beberapa aksi pada jalur Wnt. Jalur pesinyalan Wnt sendiri merupakan jalur penting dalam perkembangan embrionik dan homeostasis jaringan. Sementara itu, aktivitas Wnt3a bisa menyebabkan proliferasi pada sel kanker payudara *G. lucidum* menurunkan kadar fosforilasi koreseptor jalur Wnt, yaitu LRP6 dan *dishevelled-2* (Dvl-2) yang diaktivasi oleh Axin2 yang merupakan gen target Wnt yang diaktifkan oleh Wnt3a, lalu mengurangi ekspresi β -katenin, dan secara signifikan mampu menekan Wnt3a CM pada konsentrasi 200 $\mu\text{g/ml}$. Selain itu, *G. lucidum* 200 $\mu\text{g/ml}$ mampu menghambat proliferasi dari sel kanker payudara 4T1. Hal ini membuktikan bahwa adanya pengaruh yang signifikan pada sel kanker payudara oleh pemberian ekstrak *G. lucidum* (Zhang, 2017).

Apoptosis sel kanker payudara dapat diinduksi oleh *G. lucidum* melalui beberapa mekanisme. Pertama, *G. lucidum* menginduksi apoptosis melalui peningkatan regulasi molekul pro-apoptosis, yaitu kaspase-3, PARP, kaspase-9, Bax, dan FADD serta menurunkan regulasi molekul anti-apoptosis BCL-2 dan XIAP. Diketahui bahwa terdapat pengurangan populasi hidup sel SUM-149 dan MDA-MB-231 dari 30,5% dan 17,4% menjadi 15,2% dan 10,9% pada masing-masing sel kanker payudara melalui jalur apoptosis kaspase-3 dan kaspase-9 (Rios-Fuller et al., 2018; Jiao et al., 2019). Kedua, pengaruh *G. lucidum* terhadap apoptosis sel kanker payudara melalui jalur JAK2/STAT3, diketahui *G. lucidum*

mampu mengurangi kadar mRNA gen STAT3 sebanyak lebih dari 50% pada sel SUM-149 dan sebanyak 35% pada sel MDA-MB-231. Selain itu, *G. lucidum* mengurangi fosforilasi STAT3 pada Tyr705 pada kedua sel *triple negative breast cancer* (TNBC) tersebut dan mengurangi ekspresi total dan aktivasi JAK2 pada sel MDA-MB-231. Ketiga, *G. lucidum* menginduksi kematian sel dengan apoptosis atau nekrosis pada jalur siklus sel di fase G2 sampai dengan mitosis dengan menurunkan kadar siklin B1 secara signifikan pada sel MDA-MB-231 (Rios-Fuller et al., 2018). Namun, terdapat satu artikel yang menyatakan bahwa tidak ada pengaruh yang diberikan *G. lucidum* terhadap ekspresi protein pada jalur apoptosis, BCL-2, Bax, PARP, dan kaspase-9 dari sel kanker payudara MDA-MB-231 (Wu et al., 2013). Perbedaan hasil ini mungkin terjadi karena adanya perbedaan jenis bagian tubuh, konsentrasi, dan waktu pemberian *G. lucidum* pada sel kultur kanker payudara.

Terdapat artikel yang menyebutkan bahwa pemberian *G. lucidum* pada konsentrasi 5 µg/ml, 10 µg/ml, dan 20 µg/ml dapat menghambat 33,4%, 56,3%, dan 72,8% migrasi sel MDA-MB-231. Lalu, terdapat pengurangan aktivitas adhesi sel MDA-MB-231 setelah pemberian *G. lucidum* pada uji MTT selama 24 jam, namun diketahui juga tidak terdapat pengaruh yang signifikan dari *G. lucidum* dalam menurunkan sel invasif pada uji inhibisi adhesi sel. Efek inhibisi migrasi, metastasis, dan invasif dari *G. lucidum* diketahui melalui beberapa mekanisme seluler dan molekuler. Pada jalur FAK-SRC atau jalur Rac, diketahui *G. lucidum* tidak mengubah kadar ekspresi integrin $\beta 1$ dan $\beta 4$, namun secara dependen menurunkan kadar FAK, ekspresi p-FAK, ekspresi c-Myc, dan ekspresi Cdc42. Oleh karena itu, *G. lucidum* berperan pada jalur yang mengatur invasi, migrasi, dan formasi lamellipodia pada sel kanker payudara. Selain itu, *G. lucidum* menghambat FAKY397 dan fosforilasi FAKY925, namun tidak mengubah ekspresi SRC dan p-SRC. *G. lucidum* diketahui mengurangi pembentukan kompleks FAK/SRC sehingga melemahkan aktivasi FAK dan menurunkan gen dan protein yang terlibat pada jalur FAK/SRC, seperti RhoA dan Cdc42. *G. lucidum* juga menekan interaksi protein dan gen yang menginduksi jalur FAK/SRC, yaitu N-WASP dan Cdc42 sehingga menyebabkan polimerisasi dan mengganggu proses pergantian adhesi fokal selama migrasi, namun *G. lucidum* tidak mengubah ekspresi dari N-WASP sendiri. Kedua, *G. lucidum* menyebabkan inhibisi migrasi dan adhesi sel MDA-MB-231 melalui gangguan pada polaritas sel, pembentukan

aktin, dan pembentukan formasi adhesi sel kanker (Wu et al., 2013; Acevedo-Díaz et al., 2019). Ketiga, *G. lucidum* menurunkan regulasi jalur mTOR dan menurunkan aktivasi protein 4E-BP, kadar E1F4G, dan kadar pembentukan kompleks translasi EIF4F untuk menekan pertumbuhan tumor, angiogenesis, serta metastasis sel kanker payudara (Suarez-Arroyo et al., 2013). Terdapat dua artikel penelitian yang menyebutkan *G. lucidum* secara signifikan ($p < 0.01$) menurunkan migrasi dan invasi sel MDA-MB-231 pada uji *wound-healing assay*. Namun, perbedaan yang terdapat dari kedua penelitian itu perbedaan jenis bagian jamur dan waktu yang diterapkan (Zhang, 2017; Acevedo-Díaz et al., 2019).

Efek inhibisi pertumbuhan sel kanker dan onkogenesis dari *G. lucidum* adalah dengan mengurangi gen yang mengekspresikan jalur pesinyalan PI3K/AKT secara signifikan, seperti gen AKT1, CCND1, E1F4GI, MAPK1, HRAS, CCNA2, dan CCNB2. Terdapat pengaruh lain dari *G. lucidum* terhadap sintesis protein dari sel kanker payudara dimana *G. lucidum* mengurangi kadar sintesis protein hingga 50% pada sel kanker payudara inflamasi SUM-149. Selain itu, *G. lucidum* mampu menekan molekul penyebab radiasi bebas secara signifikan sehingga memberikan efek anti-oksidan secara alami (Suarez-Arroyo et al., 2013; Deepalakshmi et al., 2013).

Terdapat artikel yang membahas jangka waktu efek anti-kanker yang diberikan oleh *G. lucidum* pada sel kanker payudara. Laju uji dilakukan untuk melihat penyembuhan setelah memberhentikan terapi *G. lucidum* selama 72 jam pada sel kanker payudara yang telah diberikan terapi *G. lucidum* sebelumnya. Setelah pemberian terapi kembali, sel kanker payudara MDA-MB-231 tetap tidak mengalami perbaikan (*recovery*) sehingga hal ini memungkinkan bahwa *G. lucidum* memberikan efek jangka panjang yang lama terhadap sel kanker payudara (Acevedo-Díaz et al., 2019).

4.3.2. Studi *In Vivo*

Selain studi *in vitro*, penelitian dengan desain studi *in vivo* juga membuktikan adanya pengaruh yang dihasilkan *G. lucidum* sebagai anti-kanker. *G. lucidum* mampu menghambat migrasi, metastasis, dan invasi sel kanker payudara dengan mengurangi ekspresi PI3K/AKT/mTOR sebesar 64% dan secara signifikan mengurangi ekspresi gen dan protein invasif, seperti Cdc42, Rac, dan PDK1 (Suarez-Arroyo et al., 2013). Pengaruh *G. lucidum* sebagai penginduksi apoptosis sel diketahui melalui beberapa mekanisme. Pertama, penekanan pada

produksi IL-6, diketahui bahwa *G. lucidum* menekan sekresi endogen dari IL-6 pada sel MDA-MB-231. Kedua, *G. lucidum* meregulasi jalur IL-6/JAK/STAT3 pada sel MDA-MB-231, serta menurunkan regulasi STAT3 pada sel SUM-149 melalui jalur hilir. Kedua, *G. lucidum* secara signifikan mengurangi kadar ekspresi mRNA dari OCT4, NANOG, dan SOX2 pada SUM-149. NANOG, OCT4, dan SOX2 merupakan faktor transkripsi yang terlibat pada pembaruan sel induk embrionik. OCT4 dan SOX2 secara fungsional bergantung pada STAT3. NANOG bekerja sama dengan STAT3 menyebabkan pluripotensi dan pembaruan sel. setelah menurunkan regulasi NANOG, *G. lucidum* mampu menekan proliferasi, pembentukan koloni, dan migrasi pada sel kanker payudara (Rios-Fuller et al., 2018). Ketiga, *G. lucidum* menghambat pertumbuhan tumor melalui pengurangan ekspresi total PARP, pro-kaspase-9, dan pro-kaspase-3. Hal ini dikonfirmasi dengan metode *tunnel assay* bahwa terdapat kerusakan DNA yang terjadi dan adanya area nekrosis, penyusutan sel, kondensasi inti, dan fibrosis pada kelompok *G. lucidum* pada pewarnaan hematoksilin eosin terhadap sel kanker payudara. Selain itu, pada uji pewarnaan imunohistokimia, juga ditemukan adanya peningkatan regulasi ekspresi sitokrom c, kaspase-9, dan Bax serta penurunan regulasi ekspresi protein anti-apoptosis XIAP pada sel tumor MDA-MB-231 (Jiao et al., 2019; Su et al., 2018).

Pengaruh anti-kanker dari *G. lucidum* terhadap inhibisi, pertumbuhan, transformasi dan onkogenesis sel kanker payudara melalui penekanan pada ekspresi mTOR, p70S6K, dan EIF4G. selain itu, *G. lucidum* tidak memberikan pengaruh pada sifat sel punca yang berperan pada transformasi sel kanker payudara, namun *G. lucidum* berhasil menon-imortalkan sel epitelial payudara MCF-10A. Terdapat inhibisi proliferasi yang diperankan oleh *G. lucidum* pada jalur yang mirip dengan inhibisi migrasi dan invasif sel, yaitu jalur mTOR. *G. lucidum* secara signifikan mengurangi ekspresi biomarker sel kanker payudara inflamasi, *e-cadherin*, p-120-katenin, dan c-myc yang merupakan protein dan gen penyebab proliferasi sel kanker payudara. Selain itu, *G. lucidum* menekan ekspresi mTOR, p70S6K, dan EIF4G, namun tidak ada pengaruh pada ekspresi AKT sehingga berdampak pada jalur MAPK pada proliferasi sel (Suarez-Arroyo et al., 2013; Rios-Fuller et al., 2018). Terdapat suatu mekanisme yang sama dalam beberapa pengaruh anti-kanker yang berbeda, hal ini terjadi karena molekul yang terlibat dalam suatu mekanisme memiliki banyak pengaruh terhadap sel kanker payudara.

Berdasarkan analisis makroskopis, terdapat tiga artikel yang menyebutkan bahwa *G. lucidum* mampu menurunkan volume tumor. *G. lucidum* diketahui menurunkan volume tumor secara signifikan sebesar lebih dari 50% dibandingkan kelompok uji coba tanpa *G. lucidum* dan setelah pemberian hari ke-15. Selain itu, pemberian ekstrak *G. lucidum* 6g/kgBB selama 21 hari pada tikus menunjukkan adanya volume tumor yang secara signifikan lebih kecil dibandingkan kelompok tanpa pemberian *G. lucidum* (Suarez-Arroyo et al., 2013; Su et al., 2018; Jiao et al., 2019). Terdapat artikel yang menjelaskan pengaruh *G. lucidum* terhadap berat tumor. Didapatkan bahwa setelah pemberian ekstrak *G. lucidum* selama 13 minggu berat tumor pada kelompok perlakuan lebih rendah sebesar 45% ($p < 0.05$) dibandingkan kelompok kontrol (Suarez-Arroyo et al., 2013). Selain itu, diketahui bahwa *G. lucidum* mampu meningkatkan berat badan tikus secara signifikan dibandingkan tikus dengan karsinogen payudara (DMBA) tanpa pemberian *G. lucidum* (Krishnamoorthy Deepalakshmi & Mirunalini, 2013).

Pengaruh terhadap efek anti-kanker melalui mediasi sistem imun dari *G. lucidum* melalui restorasi sel T. *G. lucidum* secara signifikan meningkatkan kadar sel T dalam sistem peredaran darah dan secara signifikan meningkatkan sel T di lingkungan mikro tumor. *G. lucidum* menurunkan regulasi ekspresi gen *programmed cell death protein-1* (PD-1), namun tidak mempengaruhi kadar protein dari PD-1. Selain itu, *G. lucidum* menurunkan regulasi CTLA4 secara signifikan, namun tidak mempengaruhi ekspresi protein dari CTLA4. Imunoterapi kanker yang berkembang saat ini memanfaatkan blokade terhadap *checkpoint* sistem imun sebagai pengembangan terapi pada kanker payudara invasif. Terapi imun berdasarkan pada teori *immunoediting* (3E), yaitu eliminasi (*eliminate*), keseimbangan (*equilibrium*), dan meloloskan diri (*escape*). Sistem imun adalah sistem yang penting dalam berbagai serangan penyakit termasuk kanker. Namun, sel T akan mengalami penurunan fungsi efektor serta kapasitas proliferasi selama perkembangan kanker. Hal ini yang menjadikan pentingnya memahami terapi anti-kanker melalui mekanisme yang berkaitan dengan mediasi sistem imun terhadap kanker untuk pengembangan terapi kedepannya (Su et al., 2018).

G. lucidum juga kaya akan molekul anti-oksidan alami. Hal ini dibuktikan dengan adanya peningkatan kadar antioksidan pada pemberian *G. lucidum* pada kelompok tikus yang telah diinjeksi karsinogen payudara (DMBA). Pengujian terhadap pengaruh *G. lucidum* dengan oksidan bebas, yaitu *thiobarbituric acid*

reactive substances (TBARS) menunjukkan adanya penurunan secara signifikan dari TBARS pada kelompok tikus yang telah diberikan ekstrak *G. lucidum*. Lalu, pada aktivitas antioksidan non-enzimatik, seperti GSH, vitamin C, dan vitamin E, diketahui bahwa *G. lucidum* mampu meningkatkan kadar antioksidan non-enzimatik secara signifikan pada kelompok DMBA dan *G. lucidum*. Pengaruh efek anti-inflamasi yang diberikan oleh *G. lucidum* terhadap tikus DMBA adalah dengan menurunkan regulasi ekspresi dari ER sehingga menyebabkan efek anti-inflamasi pada sel kanker payudara (Krishnamoorthy Deepalakshmi & Mirunalini, 2013; Deepalakshmi et al., 2013).

4.4. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian yang didapat dari semua penelitian adalah subjek *nonhuman*. Hal ini disebabkan karena masih sedikit penelitian yang dilakukan pada tahap klinis. Namun, semakin banyak penelitian praklinis yang dilakukan menjadi suatu nilai positif dan untuk memperkuat kausa dalam perkembangan penelitian selanjutnya sampai menuju tahap uji klinis pada manusia. Sel kanker payudara manusia MDA-MB-231 adalah sel kanker payudara metastatik dengan karakteristik khas berupa transisi epitel ke mesenkim (EMT) yang memiliki kemampuan proliferasi dan metastasis pada kerusakan jaringan sekitar. Garis sel MDA-MB-231 termasuk dalam klasifikasi jenis kanker payudara *triple negative* yang berarti sel ini tidak mampu mengekspresikan reseptor estrogen, reseptor progesteron, atau protein HER2. Oleh karena itu, terdapat keterbatasan dalam pilihan pengobatan untuk tipe kanker ini. Sifat sel MDA-MB-231 adalah perilaku invasif dan rentan terhadap metastasis sehingga menjadikannya model yang baik untuk mempelajari mekanisme dan karakteristik sel kanker payudara metastatik. Selain itu, manfaat sel MDA-MB-231 sebagai model penelitian ini adalah untuk membantu menyelidiki proses mendasar yang terlibat dalam efek antikanker dari *G. lucidum* dalam invasi dan metastasis sel kanker payudara (Huang et al., 2020).

Selanjutnya, sel kanker payudara manusia yang digunakan pada penelitian ini adalah SUM-149. SUM-149 adalah sel kanker payudara yang diisolasi dari tipe inflamasi *triple negative* (IBC) primer. Sel kanker jenis ini merupakan varian yang paling invasif, bermetastasis dan mematikan dan hanya sedikit penelitian terkait target terapinya. Sel ini memiliki karakteristik yaitu, kadar *E-cadherin* yang tinggi yang berperan pada agresivitas penyakit dan penurunan kelangsungan hidup.

Penelitian terkait kanker payudara inflamasi sangat terbatas karena sedikitnya sel lini IBC yang tersedia. Oleh karena itu, mayoritas studi menggunakan sel SUM-149 dan SUM-190 untuk mempelajari terkait kanker payudara inflamasi (IBC) (Grigoriadis et al., 2012).

Sel 4T1 merupakan sel tumor yang berasal dari tikus BALB/c dengan kemiripan yang tinggi dengan kanker payudara manusia. Sel 4T1 termasuk kedalam jenis sel kanker payudara tipe *triple negative* (TNBC) yang mampu tumbuh di jaringan epitel kelenjar susu. Pertumbuhan dan kemampuan metastasis sel ini sangat mirip dengan perilaku kanker payudara manusia. Garis sel 4T1 digunakan sebagai model penelitian untuk kanker payudara stadium IV karena mampu bermetastasis secara spontan. Sel 4T1 umumnya resisten terhadap agen kemoterapi. Hal tersebut menjadi alasan penggunaan sel 4T1 sebagai model penelitian terkait pengobatan anti-kanker payudara (Dai et al., 2017).

Karakteristik tikus betina *Sprague-Dawley* adalah tikus albino dengan kepala memanjang dan ekor yang lebih panjang dari badannya. Tikus ini tumbuh secara cepat, jinak dan mudah ditangani, selain itu tikus ini biasanya digunakan sebagai model uji praklinis untuk kanker. Tikus dengan immunodefisiensi parah (SCID) adalah tikus dengan defisiensi limfosit B dan T fungsional. Tikus ini sangat mendukung untuk diferensiasi sel limfosit normal dan dapat dibentuk kembali dengan limfosit normal dari tikus lain atau limfosit manusia. Selain itu tikus ini juga menjadi model yang bagus untuk pertumbuhan tumor alogenic dan xenogenic. Tikus BALB/c adalah tikus albino bermata merah dan merupakan salah satu dari lima galur bawaan yang paling banyak didistribusikan secara global dan digunakan dalam penelitian biomedis. Garis sel BALB/c yang terbuat dari tikus BALB/c sangat rentan terhadap transformasi dalam kultur jaringan oleh virus DNA onkogenik sehingga banyak digunakan untuk penelitian karsinogenesis (Nakamura, 2013).

Selain itu, dari sembilan artikel yang diteliti terdapat perbedaan lokasi yang dijadikan tempat penelitian, yaitu Amerika Serikat, Cina, dan India. Hal ini karena negara tersebut termasuk kedalam tiga besar dengan insidensi kanker payudara terbanyak di seluruh dunia. Amerika Serikat dan Cina merupakan negara yang memiliki perubahan gaya hidup lebih cepat dan banyak pada masyarakatnya dibandingkan negara lainnya. Perubahan gaya hidup buruk dimulai dari makanan, aktivitas fisik, dan kebiasaan sehari-hari. Hal tersebut menjadi faktor penyebab tingginya insidensi kanker payudara. Sementara itu, India merupakan salah satu

negara berkembang dengan sanitasi dan perilaku hidup masyarakat terburuk di dunia. Hal tersebut menjadi pemicu berbagai macam penyebab munculnya penyakit kanker payudara di negara tersebut (Res et al., 2018, Lei et al., 2021; Tao et al., 2015).

Penelitian mengenai penggunaan *G. lucidum* sebagai terapi anti-kanker pada kanker payudara secara klinis masih belum tersedia. Banyak penelitian terkait efek anti-kanker pada kanker payudara dari *G. lucidum* dilakukan pada subjek *nonhuman* atau penelitian praklinis. Namun, beberapa penelitian praklinis yang telah dilakukan menunjukkan adanya potensi dari *G. lucidum* sebagai agen terapeutik antikanker pada kanker payudara dan adanya efek positif bagi tubuh.

Penelitian *scoping review* ini membuktikan bahwa terdapat potensi yang dimiliki *G. lucidum* sebagai agen terapeutik anti-kanker pada kanker payudara terutama dalam pencegahan dan pengendalian sel kanker payudara. Selain itu, *G. lucidum* memiliki penjelasan dari tingkat molekuler ataupun seluler hingga pada tingkat makro terkait sifat anti-kanker yang terkandung di dalamnya.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

Hasil dari penelitian *scoping review* ini didapatkan bahwa adanya potensi yang dimiliki *G. lucidum* sebagai agen terapeutik anti-kanker pada kanker payudara yang dapat dijelaskan secara seluler atau molekuler berdasarkan uji praklinis. Oleh karena itu, perlu adanya pengembangan lebih lanjut terkait *G. lucidum* sebagai agen anti-kanker agar bisa diintervensi secara klinis. Keterbatasan yang terdapat pada penelitian ini adalah tidak tersedia penjelasan mengenai konsentrasi yang terbaik untuk digunakan pada setiap penelitian sehingga dapat menimbulkan perbedaan efek yang ada, subjek penelitian yang terbatas atau tidak ada subjek manusia yang didapat sehingga tidak tersedia penjelasan mengenai efek yang ditimbulkan pada manusia, tidak tersedia penjelasan mengenai metode ekstraksi *G. lucidum* yang terbaik sehingga dapat memicu perbedaan hasil atau efek yang didapat, dan tidak bisa mengakses artikel *fulltext* terbaru yang berkaitan dengan topik penelitian ini karena artikel berbayar sehingga beberapa artikel yang berkaitan tidak bisa dibahas dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Acevedo-Díaz, A., Ortiz-Soto, G., Suárez-Arroyo, I. J., Zayas-Santiago, A., & Martínez Montemayor, M. M. (2019). Ganoderma lucidum Extract Reduces the Motility of Breast Cancer Cells Mediated by the RAC-Lamellipodin Axis. *Nutrients*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/nu11051116>
- Acta, A., & Nahata, A. (2013). Ganoderma lucidum: A Potent Medicinal Mushroom with Numerous Health Benefits. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 04(10). <https://doi.org/10.4172/2153-2435.1000e159>
- Ashariati, A. (2019). Manajemen Kanker Payudara Komprehensif. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699. [http://repository.unair.ac.id/96210/2/Manajemen Kanker Payudara Komprehensif.pdf](http://repository.unair.ac.id/96210/2/Manajemen_Kanker_Payudara_Komprehensif.pdf)
- Barbieri, A., Quagliariello, V., Del Vecchio, V., Falco, M., Luciano, A., Amruthraj, N. J., Nasti, G., Ottaiano, A., Berretta, M., Iaffaioli, R. V., & Arra, C. (2017). Anticancer and anti-inflammatory properties of ganoderma lucidum extract effects on melanoma and triple-negative breast cancer treatment. *Nutrients*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/nu9030210>
- Benz, C. C. (2008). Impact of aging on the biology of breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 66(1), 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.09.001>
- Bethesda, M. (2023). *Breast Cancer Treatment (PDQ®)—Patient Version*. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq>
- Byrnes, G.B., Southey, M.C. & Hopper, J. L. (2008). Are the so-called low penetrance breast cancer genes, ATM, BRIP1, PALB2 and CHEK2, high risk for women with strong family histories? <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/bcr2099>
- Dai, X., Cheng, H., Bai, Z., & Li, J. (2017). Breast Cancer Cell Line Classification and Its Relevance with Breast Tumor Subtyping. *J Cancer*, 8(16), 3131–3141.
- Deepalakshmi, K, Mirunalini, S., Krishnaveni, M., & Arulmozhi, V. (2013). In vitro and in vivo antioxidant potentials of an ethanolic extract of Ganoderma lucidum in rat mammary carcinogenesis. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 11(6), 621–627. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60072-2](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60072-2)
- Deepalakshmi, Krishnamoorthy, & Mirunalini, S. (2013). Modulatory effect of Ganoderma lucidum on expression of xenobiotic enzymes, oxidant-antioxidant and hormonal status in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in rats. *Pharmacognosy Magazine*, 9(34), 167–175. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.111286>

- Deng, Y., Ma, J., Tang, D., & Zhang, Q. (2021). Dynamic biomarkers indicate the immunological benefits provided by Ganoderma spore powder in post-operative breast and lung cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*, 23(7), 1481–1490. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02547-9>
- Gardiner, P., Whelan, J., White, L. F., Filippelli, A. C., Bharmal, N., & Kaptchuk, T. J. (2013). A systematic review of the prevalence of herb usage among racial/ethnic minorities in the united states. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 15(4), 817–828. <https://doi.org/10.1007/s10903-012-9661-z>
- Ghaedi, F., Dehghan, M., Salari, M., & Sheikhrabari, A. (2017). Complementary and Alternative Medicines: Usage and Its Determinant Factors Among Outpatients in Southeast of Iran. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 22(2), 210–215. <https://doi.org/10.1177/2156587215621462>
- GLOBOCAN. (2020). *Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages*. IARC.
- Gonul, O., Aydin, H. H., Kalmis, E., Kayalar, H., Ozkaya, A. B., Atay, S., & Ak, H. (2015). *Ganoderma lucidum Effects of (higher Basidiomycetes) ex tracts on the miRNA profile and telomerase activity of the MCF-7 breast cancer cell line* (S. P. Wasser (ed.)). begell. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.v17.i3.30>
- Grigoriadis, A., Mackay, A., Noel, E., Wu, P. J., Natrajan, R., Frankum, J., Reis-Filho, J. S., & Tutt, A. (2012). Molecular characterisation of cell line models for triple-negative breast cancers. *BMC Genomics*, 13(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-619>
- Huang, Z., Yu, P., & Tang, J. (2020). Characterization of triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cell spheroid model. *OncoTargets and Therapy*, 13, 5395–5405. <https://doi.org/10.2147/OTT.S249756>
- Jiang, J., Jedinak, A., & Sliva, D. (2011). Ganodermanontriol (GDNT) exerts its effect on growth and invasiveness of breast cancer cells through the down-regulation of CDC20 and uPA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 415(2), 325–329. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.10.055>
- Jiao, C., Chen, W., Tan, X., Liang, H., Li, J., Yun, H., He, C., Chen, J., Ma, X., Xie, Y., & Yang, B. B. (2019). Ganoderma lucidum spore oil induces apoptosis of breast cancer cells in vitro and in vivo by activating caspase-3 and caspase-9. *J Ethnopharmacol*, 247, 112256.
- Jiao, C., Chen, W., Tan, X., Liang, H., Li, J., Yun, H., He, C., Chen, J., Ma, X., Xie, Y., & Yang, B. B. (2020). Ganoderma lucidum spore oil induces apoptosis of breast cancer cells in vitro and in vivo by activating caspase-3 and caspase-9. *Journal of Ethnopharmacology*, 247, 112256. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112256>

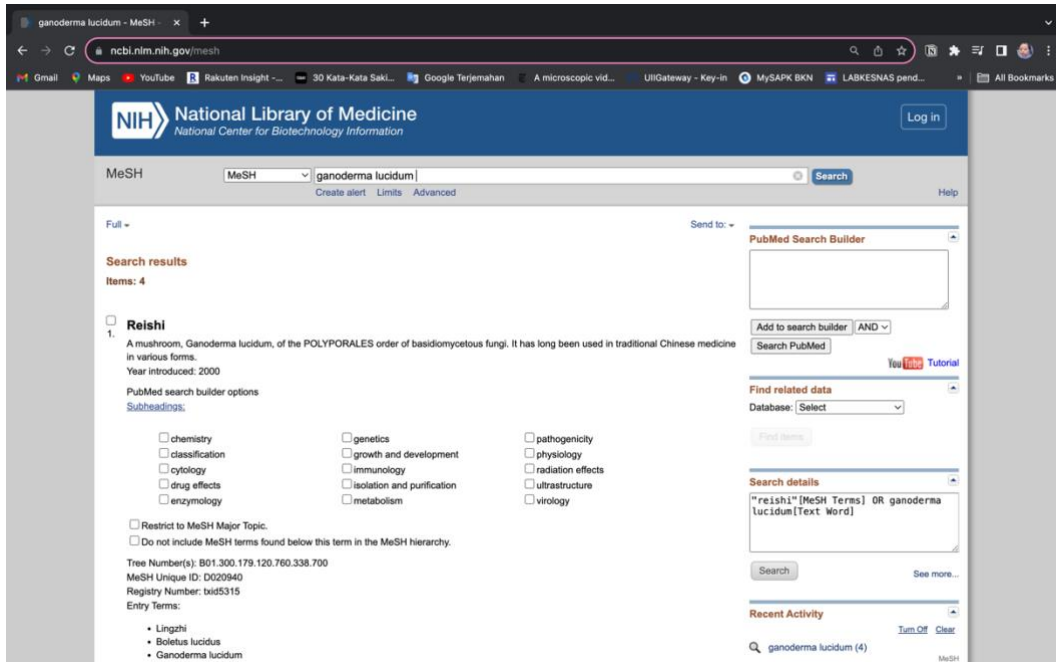
- Kao, C. H. J., Jesuthasan, A. C., Bishop, K. S., & Glucina, M. P. (2013). *Anti-cancer activities of Ganoderma lucidum : active ingredients and pathways*. 3(2), 48–65.
- Key, T. J., Appleby, P. N., Reeves, G. K., Roddam, A. W., Helzlsouer, K. J., Alberg, A. J., Rollison, D. E., Dorgan, J. F., Brinton, L. A., Overvad, K., Kaaks, R., Trichopoulou, A., Clavel-Chapelon, F., Panico, S., Duell, E. J., Peeters, P. H. M., Rinaldi, S., Fentiman, I. S., Dowsett, M., ... Strickler, H. D. (2011). Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: Reanalysis of 13 studies. *British Journal of Cancer*, 105(5), 709–722. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.254>
- Kolniak-Ostek, J., Oszmiański, J., Szyjka, A., Moreira, H., & Barg, E. (2022). Anticancer and Antioxidant Activities in Ganoderma lucidum Wild Mushrooms in Poland, as Well as Their Phenolic and Triterpenoid Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16). <https://doi.org/10.3390/ijms23169359>
- Lei, S., Zheng, R., Zhang, S., Chen, R., Wang, S., Sun, K., Zeng, H., Wei, W., & He, J. (2021). Breast cancer incidence and mortality in women in China: temporal trends and projections to 2030. *Cancer Biology and Medicine*, 18(3), 900–909. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0523>
- Lockwood, C., dos Santos, K. B., & Pap, R. (2019). Practical Guidance for Knowledge Synthesis: Scoping Review Methods. *Asian Nursing Research*, 13(5), 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2019.11.002>
- Loganathan, J., Jiang, J., Smith, A., Jedinak, A., Thyagarajan-Sahu, A., Sandusky, G. E., Nakshatri, H., & Sliva, D. (2014). The mushroom Ganoderma lucidum suppresses breast-to-lung cancer metastasis through the inhibition of pro-invasive genes. *International Journal of Oncology*, 45(6), 2009–2015. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2375>
- Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review. *Cancers*, 13(17), 1–30. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
- Nakamura, H. (2013). BALB/c Mouse. In S. Maloy & K. Hughes (Eds.), *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)* (Second Edi, pp. 290–292). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00133-9>
- Niederhuber, J. E., Armitage, J. O., Doroshow, J. H., Kastan, M. B., & Tepper, J. E. (2019). *Abeloff's Clinical Oncology* (6th ed.).
- Peters, M. D. J., Godfrey, C. M., Khalil, H., McInerney, P., Parker, D., & Soares, C. B. (2015). Guidance for conducting systematic scoping reviews. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 13(3), 141–146. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000050>

- Rasjidi, I., & Susanto, C. (2015). Ganoderma lucidum Polysaccharide Peptide (GLPP) for the Cancer Treatment. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 4(2), 120–128. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2015.4.2.120>
- Res, M., Ruts, C., Hospital, C. R., Sciences, M., Committee, I. E., & Crh-smims, S. (2018). *Cancer incidence estimates for 2022 & projection for 2025: Result from National Cancer Registry Programme, India*. May, 517–520. <https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR>
- Rios-Fuller, T. J., Ortiz-Soto, G., Lacourt-Ventura, M., Maldonado-Martinez, G., Cubano, L. A., Schneider, R. J., & Martinez-Montemayor, M. M. (2018). Ganoderma lucidum extract (GLE) impairs breast cancer stem cells by targeting the STAT3 pathway. *Oncotarget*, 9(89), 35907–35921. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26294>
- Sliva, D., Labarrere, C., Slivova, V., Sedlak, M., Lloyd, F. P., & Ho, N. W. Y. (2002). Ganoderma lucidum suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 298(4), 603–612. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)02496-8](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02496-8)
- Sohretoglu, D., & Huang, S. (2018). Ganoderma lucidum Polysaccharides as An Anti-cancer Agent. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18(5), 667–674. <https://doi.org/10.2174/1871520617666171113121246>
- Su, J., Su, L., Li, D., Shuai, O., Zhang, Y., Liang, H., Jiao, C., Xu, Z., Lai, Y., & Xie, Y. (2018). Antitumor Activity of Extract From the Sporoderm-Breaking Spore of Ganoderma lucidum: Restoration on Exhausted Cytotoxic T Cell With Gut Microbiota Remodeling. *Frontiers in Immunology*, 9, 1765. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01765>
- Suarez-Arroyo, I. J., Rosario-Acevedo, R., Aguilar-Perez, A., Clemente, P. L., Cubano, L. A., Serrano, J., Schneider, R. J., & Martínez-Montemayor, M. M. (2013a). Anti-Tumor Effects of Ganoderma lucidum (Reishi) in Inflammatory Breast Cancer in In Vivo and In Vitro Models. *PLoS ONE*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057431>
- Suarez-Arroyo, I. J., Rosario-Acevedo, R., Aguilar-Perez, A., Clemente, P. L., Cubano, L. A., Serrano, J., Schneider, R. J., & Martínez-Montemayor, M. M. (2013b). Anti-Tumor Effects of Ganoderma lucidum (Reishi) in Inflammatory Breast Cancer in In Vivo and In Vitro Models. *PLoS ONE*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0057431>
- Tangkiatkumjai, M., Boardman, H., & Walker, D. M. (2020). Potential factors that influence usage of complementary and alternative medicine worldwide: a systematic review. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03157-2>
- Unlu, A., Nayir, E., Kirca, O., & Ozdogan, M. (2016). Ganoderma Lucidum (Reishi Mushroom) and cancer. *Journal of B.U.ON.*, 21(4), 792–798.

- Wachtel-Galor, S., Yuen, J., Buswell, J. A., & Benzie, I. F. F. (2011). *Ganoderma lucidum (Lingzhi or Reishi): A Medicinal Mushroom* (I. F. F. Benzie & S. Wachtel-Galor (eds.); 2nd ed.). Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis. <https://doi.org/NBK92757>
- WHO. (2022). *Global and regional estimates of maternal orphans attributed to cancer mortality in 2020: 1 million new maternal orphans due to cancer in 2020*. WHO.
- Wong, J. H., Ng, T. B., Chan, H. H. L., Liu, Q., Man, G. C. W., Zhang, C. Z., Guan, S., Ng, C. C. W., Fang, E. F., Wang, H., Liu, F., Ye, X., Rolka, K., Naude, R., Zhao, S., Sha, O., Li, C., & Xia, L. (2020). Mushroom extracts and compounds with suppressive action on breast cancer: evidence from studies using cultured cancer cells, tumor-bearing animals, and clinical trials. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *104*(11), 4675–4703. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10476-4>
- Wu, G.-S., Song, Y.-L., Yin, Z.-Q., Guo, J.-J., Wang, S.-P., Zhao, W.-W., Chen, X.-P., Zhang, Q.-W., Lu, J.-J., & Wang, Y.-T. (2013). Ganoderiol A-enriched extract suppresses migration and adhesion of MDA-MB-231 cells by inhibiting FAK-SRC-paxillin cascade pathway. *PloS One*, *8*(10), e76620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076620>
- Yang, Y., Zhou, H., Liu, W., Wu, J., Yue, X., Wang, J., Quan, L., Liu, H., Guo, L., Wang, Z., Lian, X., & Zhang, Q. (2018). Ganoderic acid exerts antitumor activity against MDA-MB-231 human breast cancer cells by inhibiting the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway. *Oncology Letters*, *16*(5), 6515–6521. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9475>
- Zhang, Y. (2017). *Ganoderma lucidum* (Reishi) suppresses proliferation and migration of breast cancer cells via inhibiting Wnt/ β -catenin signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *488*(4), 679–684. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.086>
- Zhao, H., Zhang, Q., Zhao, L., Huang, X., Wang, J., & Kang, X. (2012). Spore powder of *Ganoderma lucidum* improves cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: A pilot clinical trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2012*. <https://doi.org/10.1155/2012/809614>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Pencarian sinonim kata *ganoderma lucidum* menggunakan MeSH Term



The screenshot displays the MeSH (Medical Subject Headings) website interface. The search bar at the top contains the term "ganoderma lucidum". The search results show one item, "Reishi", which is a mushroom. The page includes a search bar, a "PubMed Search Builder" section, and a "Find related data" section. The search results are displayed in a list format, with the first result being "Reishi". The page also includes a "Recent Activity" section showing the search term "ganoderma lucidum (4)".

ganoderma lucidum - MeSH

ncbi.nlm.nih.gov/mesh

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

MeSH ganoderma lucidum Search

Full - Send to: PubMed Search Builder

Search results
Items: 4

Reishi
1. A mushroom, *Ganoderma lucidum*, of the POLYPORALES order of basidiomycetous fungi. It has long been used in traditional Chinese medicine in various forms.
Year introduced: 2000

PubMed search builder options

Subheadings:

<input type="checkbox"/> chemistry	<input type="checkbox"/> genetics	<input type="checkbox"/> pathogenicity
<input type="checkbox"/> classification	<input type="checkbox"/> growth and development	<input type="checkbox"/> physiology
<input type="checkbox"/> cytology	<input type="checkbox"/> immunology	<input type="checkbox"/> radiation effects
<input type="checkbox"/> drug effects	<input type="checkbox"/> isolation and purification	<input type="checkbox"/> ultrastructure
<input type="checkbox"/> enzymology	<input type="checkbox"/> metabolism	<input type="checkbox"/> virology

Restrict to MeSH Major Topic.
 Do not include MeSH terms found below this term in the MeSH hierarchy.

Tree Number(s): B01.300.179.120.760.338.700
MeSH Unique ID: D020940
Registry Number: b045315
Entry Terms:
• Lingzhi
• Boletus lucidus
• *Ganoderma lucidum*

Find related data
Database: Select
Find items

Search details
"reishi"[MeSH Terms] OR ganoderma lucidum[Text Word]
Search See more...

Recent Activity
Turn Off Clear
ganoderma lucidum (4)

Lampiran 2. Pencarian sinonim kata *breast cancer* menggunakan MeSH Term

The screenshot displays the MeSH (Medical Subject Headings) interface on the National Library of Medicine website. The search query is "breast cancer". The results page shows 62 items, with the first item being "Breast Neoplasms".

Search results
Items: 1 to 20 of 62

Breast Neoplasms
Tumors or cancer of the human BREAST.

PubMed search builder options

Subheadings:

- blood
- blood supply
- cerebrospinal fluid
- chemically induced
- chemistry
- classification
- complications
- congenital
- diagnosis
- diagnostic imaging
- diet therapy
- drug therapy
- economics
- embryology
- enzymology
- epidemiology
- etiology
- genetics
- history
- immunology
- metabolism
- microbiology
- mortality
- nursing
- parasitology
- pathology
- physiopathology
- prevention and control
- psychology
- radiotherapy
- rehabilitation
- secondary
- surgery
- therapy
- ultrastructure
- urine
- veterinary
- virology

Resist to MeSH Major Topic
 Do not include MeSH terms found below this term in the MeSH hierarchy

Tree Number(s): C04.088.100, C17.800.090.500
MeSH Unique ID: D001943
Entry Terms:

- Breast Neoplasm
- Neoplasm, Breast
- Breast Tumor
- Tumor, Breast
- Tumors, Breast
- Neoplasms, Breast
- Breast Cancer
- Cancer, Breast
- Mammary Cancer
- Cancer, Mammary

Recent Activity

- breast cancer (82)
- breast cancer stage 1 (2)
- genodermis luteolum (4)

Lampiran 3. Pencarian kata kunci menggunakan *Boolean Operator* pada *database Pubmed*

The screenshot shows a PubMed search interface with the following details:

- Search Query:** (((((((breast[Title/Abstract]) OR (mammary[Title/Abstract])) AND (cancer
- Results:** 800 results, Page 1 of 80.
- Results by Year:** A bar chart showing an increasing trend in publications from 1980 to 2024.
- Text Availability:**
 - Abstract
 - Free full text
 - Full text
- Article Attribute:**
 - Associated data
- Result 1:**
 - Title:** Polysaccharide of *Ganoderma* and Its Bioactivities.
 - Author:** Zhang J, Liu Y, Tang Q, Zhou S, Feng J, Chen H.
 - Cite:** *Adv Exp Med Biol.* 2019;1181:107-134. doi: 10.1007/978-981-13-9867-4_4.
 - PMID:** 31677141
 - Share:** *Ganoderma*, named *lingzhi* in China, has been used for centuries as drug and nutraceutical to treat diseases. Based on our research and other literatures, the chapter summarizes the progress of preparation, structural features and properties, bioactivities of *Ganod* ...
- Result 2:**
 - Title:** A Review of *Ganoderma* Triterpenoids and Their Bioactivities.
 - Author:** Galappaththi MCA, Patabendige NM, Premarathne BM, Hapuarachchi KK, Tibpromma S, Dai DQ, Suwanarach N, Rapior S, Karunarathna SC.
 - Cite:** *Biomolecules.* 2022 Dec 22;13(1):24. doi: 10.3390/biom13010024.
 - PMID:** 36671409
 - Share:** For centuries, *Ganoderma* has been used as a traditional medicine in Asian countries to prevent and treat various diseases. Numerous publications are stating that *Ganoderma* species have a variety of beneficial medicinal properties, and investigations on different met ...

Lampiran 4. Pencarian kata kunci menggunakan *Boolean Operator* pada *database PlosOne*

Search Results | PLOS ONE

journals.plos.org/plosone/search?filterJournals=PLOSONE&resultsPerPage=30&q=((((title:"breast" OR title:mammary) AND title:neoplasm) OR title:cancer) OR title:carcinoma) AND title:"Ganoderma lucidum*" OR title:reishi OR title:lingzhi

28 results for ((((((title:"breast" OR title:mammary) AND title:neoplasm) OR title:cancer) OR title:carcinoma) AND title:"Ganoderma lucidum*" OR title:reishi OR title:lingzhi)) Sort By: Relevance

Filters: PLOS ONE x Clear all filters

Journal

PLOS ONE

Subject Area

Biology and life sciences (25)

Medicine and health sciences (25)

Anti-Tumor Effects of *Ganoderma lucidum* (Reishi) in Inflammatory Breast Cancer in *In Vivo* and *In Vitro* Models

Ivetta J. Suarez-Arojo, Rayssa Rosario-Acevedo, Alexandra Aguilar-Perez, Pedro L. Clemente, Luis A. Cubano, Juan Serrano, Robert J. Schneider, Michelle M. Martinez-Montemayor

Research Article | published 28 Feb 2013 PLOS ONE

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057431>

Views: 21706 - Citations: 84 - Saves: 129 - Shares: 46

Lampiran 5. Pencarian kata kunci menggunakan *Boolean Operator* pada database *ScienceDirect*

Find articles with these terms

"breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast neoplasm" OR "mammary n..."

Advanced search

338 results sorted by relevance | date

Refine by:

Years

2024 (4)

2023 (49)

2022 (36)

Show more

Article type

Review articles (79)

Research articles (145)

Encyclopedia (5)

Book chapters (61)

Show more

Publication title

Journal of Ethnopharmacology (15)

Cancer Letters (11)

Short communication

Ganoderma lucidum (Reishi) suppresses proliferation and migration of breast cancer cells via inhibiting Wnt/β-catenin signaling

Biochemical and Biophysical Research Communications, 8 July 2017

Yu Zhong

Review article

Biological functions and molecular interactions of Wnt/β-catenin in breast cancer: Revisiting signaling networks

International Journal of Biological Macromolecules, 23 January 2023

Mehrdad Hashemi, Sahar Hasani, ... Maliheh Entezari

Want a richer search experience?

Sign in for article previews, additional search fields & filters, and multiple article download & export options.

[Sign in](#)

Review article ● Open access

Accelerated Perioperative Rehabilitation for Breast Cancer Patients Undergoing Radical Mastectomy: A Systematic Review

Journal of PeriAnesthesia Nursing, 1 December 2022

[FEEDBACK](#)