

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Klasifikasi Tumbuhan Rimpang Temu Putih

1. Sistematika tumbuhan temu putih

Taksonomi tumbuhan rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria*) menurut (Backer 1968) adalah sebagai berikut :

Divisio	: Spermatopyta
Subdivisio	: Angiospermae
Classis	: Monocotyledonae
Ordo	: Zingiberales
Familia	: Zingiberaceae
Marga	: Curcuma
Species	: <i>Curcuma zedoaria</i> (Berg) Rosc (Backer 1968)



Gambar 1. Tanaman temu putih

2. Morfologi tumbuhan temu putih

Tumbuhan ini berupa tanaman tahunan, tinggi mencapai 2 m, tumbuh tidak berkelompok. Daun berbentuk lanset memanjang berwarna merah lembayung di sepanjang tulang tengahnya. Bunga keluar dari rimpang samping, menjulang ke atas membentuk bongkol bunga yang besar. Mahkota bunga berwarna putih, dengan tepi bergaris merah tipis atau kuning. Rimpang berwarna putih atau kuning muda, rasa sangat pahit (Windono dkk 2002).

3. Kandungan kimia dan manfaat

3.1 Kurkumin. Rimpang temu putih mengandung kurkumin yang memiliki aktivitas menghambat sel OVCAR-3, yaitu sel kanker ovarium manusia. Senyawa senyawa kurkuminoid seperti kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksi-kurkumin adalah komponen bioaktif dalam genus *Curcuma* yang diketahui mempunyai efek sitotoksik terhadap OVCAR-3 (*human ovarian cancer cells*) dan secara tradisional digunakan sebagai pengobatan kanker mulut rahim (Katrin 2013).

Kurkumin, adalah zat warna kuning, yang terdapat pada jenis rimpang *Curcuma* dengan kadar yang bervariasi yaitu sebesar 0,51% pada *C. xanthoriza*; 0,19% pada *C. mangga*, dan 0,1% pada *Curcuma zedoaria*. Satu senyawa polisakarida yang berikatan dengan protein telah diisolasi dari rimpang *C. zedoaria* menunjukkan aktivitas sebagai antitumor terhadap *Ehrlich ascites* tumor pada mencit (Saefudin, dkk 2014)

Senyawa bioaktif lain adalah seskuiterpenoida turunan *Curcumol* dan *curdione* yang juga menunjukkan efek menghambat pertumbuhan *sarcoma-180* pada mencit. Aktivitas mitogenik juga diperlihatkan oleh fraksi protein dari *Curcuma zedoaria* baik terhadap sel limfosit periferal darah manusia maupun sel mencit. Aktivitas biologi lain yang bermanfaat untuk kesehatan tubuh manusia dilaporkan oleh banyak peneliti. Guaiantetraen-12,8-olide (gweiikurkulakton), termasuk senyawa bioaktif antiproliferasi terhadap sel Hela.

Rimpang temu putih terdiri dari kurkuminoid, minyak atsiri, dan polisakarida. Kurkuminoid meliputi: kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin dan 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3- on (Syu *et al* 1998 Jang *et al* 2001). Telah diteliti pula berbagai aktivitas farmakologi temu putih. Ekstrak etanol rimpang temu putih menunjukkan aktivitas menghambat sel-sel OVCAR-3, yaitu sel line kanker ovarium manusia (Syu *et al* 1998). Kurkumin telah diteliti mampu menekan proliferasi sel kanker melalui mekanisme menginduksi apoptosis (Surh 1999), menghambat enzim prostaglandin sintetase, biosintesis leukotrien, dan memblokir aksi enzim arakidonat 5-lipooksigenase (Kiuchi 1992). Kurkumin yang didapat dari ekstrak etanol rimpang *Curcuma*

zedoaria dapat memicu *cytotoxic* dengan cara memacu terjadinya oksigen reaktif dan hilangnya potensial membran pada mitokondria (Sumantri 2015)

3.2 Fenolik. Fenolik, yang terkandung dalam *Curcuma zedoaria* menghasilkan efek beracun pada garis sel T47D. Flavonoid sering digunakan di pencegahan kanker, karena itu dapat mempengaruhi apoptosis dengan menghambat ekspresi protein pengatur, menghambat kerusakan DNA, proliferasi sel, dan Gen her-2 / neu yang menyebabkan kanker payudara. Senyawa Fenolik telah terbukti memiliki antiproliferasi efek sel T47D melalui ekstrinsik sistem jalur Fas / FasL, menunjukkan penghambatan sel pertumbuhan, tetapi ini tergantung pada durasi dan dosis diberikan (Kampa 2004).

3.3 Minyak atsiri. Rimpang temu putih mengandung 1-2% minyak menguap dengan komposisi utama sesquiterpene. Minyak menguap tersebut mengandung lebih dari 20 komponen zat aktif seperti curzerenone (*zedoarin*) yang merupakan komponen terbesar, *curzerene*, *pyrocurcuzerenone*, *curcumin*, *curcumemone*, *epicurcumenol*, *curcumol*, *isocurcumenol*, *procurcumenol*, *dehydrocurdione*, *furanodienone*, *isofuranodienone*, *furanodiene*, *zederone*, dan *curdione*. Curcuminoid dan terpenoid memiliki efek sitotoksik dan antitumor. kurkumin dapat mengaktivasi apoptosis pada sel, sedangkan sesquiterpen dan turunannya memiliki efek sitotoksik pada sel lain. Tepung (polisakarida) pada temu putih dapat menghambat pertumbuhan sel (Lakshmi *et al* 2011). Isocurcumenol memiliki efek langsung terhadap pengobatan antitumor berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh beberapa ahli di India (Chitra *et al* 2009).

3.4 Polisakarida. Rimpang temu putih berkhasiat sebagai anti tumor pada uji *in vivo* terhadap sel sarkoma 180 dan dapat meningkatkan aktivitas makrofag secara *in vitro*. Rimpang temu putih menunjukkan bahwa komponen tersebut memiliki aktivitas antitumor pada sel sarcoma 180, dan secara *in vitro* dapat meningkatkan aktivitas makrofag, aktivitas enzim lisosomal dan sekresi sitokin TNF- α . Sistem imun memegang peranan penting dalam eliminasi antigen yang masuk ke dalam tubuh atau kelainan fungsional yang terjadi di dalam tubuh seperti halnya tumor (Faradila, Mutia 2014).

Respon imun terhadap sel tumor diperantarai oleh respon imun bawaan dan didapat. Sel pada respon imun bawaan yang bertanggung jawab pada eliminasi tumor antara lain *Natural Killer cells* (sel NK) dan makrofag. Sel pada respon imun didapat yang bertanggung jawab pada eliminasi tumor adalah sel T sitotoksik. Karena pentingnya respon imun terhadap eliminasi sel tumor, maka banyak dikembangkan sediaan yang dapat menstimulasi respon imun sebagai terapi tambahan bagi penderita tumor atau kanker (Faradila, Mutia 2014).

4. Kegunaan Tanaman

Kandungan senyawa kimia pada temu putih mengandung banyak manfaat seperti antikanker, antifungal, antimikroba, antioksidan antiplasmodial, antialergi dan anestetik (Sumnatri, Apria 2015). *Curcuma zedoaria* yang telah banyak diteliti manfaatnya dalam bidang kesehatan, antara lain sebagai sumber antioksidan, antihepatotoksik (Kizo dkk 1983). Menyatakan kunyit juga bermanfaat sebagai antiinflamasi, antitrombotik, antikarsinogenik, antivirus, antimutagenik, antimikrobia, antiparasit, antibakteri, antihepatotoksik, dan antifertilitas (Majeed dkk 1995) Minyak atsirinya yang terdiri dari monoterpen dan seskuioterpen menunjukkan efek antiinflamasi pada udem kaki tikus betina galur wistar yang diinduksi karagenan (Soewarni 1997), juga mampu menghambat enzim siklooksigenase (Yoshioka *et al.* 1998), mempunyai aktivitas hepatoprotektor (*cit* Windono *dkk*, 2002; Matsuda *et al.* 1998).

Komponen terbesar dari rimpang temu putih, yaitu minyak atsiri mempunyai efek antiinflamasi yang berhubungan dengan efek antioksidan (Yoshioka *et al.* 1998). Rimpang temu putih banyak digunakan dalam pengobatan karena memiliki khasiat seperti antikanker dan antioksidan. Selain itu rimpang temu putih juga berkhasiat memulihkan gangguan pencernaan (*dispepsia*), sakit gigi, batuk, mengobati radang kulit, pencuci darah, insektisida, dan lain-lain. (Windono dkk 2002).

B. Simplisia

1. Pengertian

Simplisia merupakan suatu bahan alamiah yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun kecuali dinyatakan lain berupa bahan

yang dikeringkan (Depkes 1989). Berdasarkan hal tersebut simplisia dibagi menjadi tiga golongan yaitu berupa simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia pelikan atau mineral.

1.1. Simplisia nabati. Simplisia nabati adalah Simplisia yang berupa tanaman utuh bagian tanaman atau eksudat tanaman. Eksudat tanaman merupakan isi yang secara spontan keluar dari tanaman atau isi yang ada di didalam sel dikeluarkan dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya atau zat-zat nabati lainnya dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia nabati digunakan untuk bahan agar diperoleh suatu senyawa seperti minyak atsiri, alkaloid, glikosid, atau zat berkhasiat lain.

1.2. Simplisia hewani. Simplisia hewani adalah Simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat tertentu yang berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni.

1.3. Simplisia pelikan. Simplisia pelikan (mineral) adalah Simplisia yang berupa bahan pelikan atau mineral yang belum mengalami pengolahan atau telah diolah dengan cara yang sederhana dan belum berupa zat kimia murni.

2. Habitat dan penyebaran

Curcuma zedoaria (Rosc), Menurut Hong, Kim, Lee, tumbuhan ini berasal dari Himalaya, India, dan terutama tersebar di negara-negara Asia meliputi China, Vietnam, dan Jepang. *Curcuma zedoaria* tumbuh liar di Sumatra (Gunung Dempo), di hutan jati Jawa Timur, banyak dijumpai di Jawa Barat dan Jawa Tengah, di ketinggian sampai 1000 dpl (Windono dkk 2002).

3. Pengumpulan

Simplisia yang digunakan dalam penelitian ini adalah simplisia nabati bagian yang digunakan rimpang. Dipanen pada waktu pertumbuhan maksimal dan bagian di atas tanah sudah mulai mengering yaitu pada permulaan musim kemarau. Karena pada keadaan basah akan menurunkan mutu dan warnanya akan hilang serta saat pengeringan warnanya akan berubah (Prasetyo 2013).

4. Perajangan

Perajangan bertujuan untuk mempermudah pengeringan, penggilingan dan pengepakan. Perajangan bisa dilakukan dengan menggunakan alat seperti pisau

atau mesin perajang sehingga didapatkan irisan yang tipis dan potongan-potongan yang dikehendaki semakin tipis perajangan yang dilakukan semakin cepat penguapan air yang ada didalam bahan simplisia sehingga mempercepat waktu pengeringan, akan tetapi jika irisan terlalu tipis akan menyebabkan hilangnya atau berkurangnya zat yang berkhasiat sehingga mempengaruhi komposisi yang ada dalam simplisia (Prasetyo 2013).

5. Pengeringan

Pengeringan simplisia dilakukan dengan tujuan mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama dan untuk mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik untuk mencegah penurunan mutu atau kerusakan simplisia. Pengeringan simplisia dapat dilakukan dengan menggunakan sinar matahari atau menggunakan suatu alat pengering (Prasetyo 2013).

6. Penyimpanan

Proses penyimpanan simplisia perlu diperhatikan cara pengepakan, pembungkusan, persyaratan tempat dan gudang simplisia, cara sortir, cara pemeriksaan mutu, serta cara pengawetannya. Penyebab kerusakan adalah air dan kelembapan. Kadar air simplisia yang disimpan perlu diperhatikan dan dijaga. Karena jika kadar airnya tinggi akan menyebabkan tumbuhnya mikroorganisme seperti tumbuhnya kapang kamir yang dapat menyebabkan perubahan kimia pada senyawa aktif dan menurunnya mutu simplisia tersebut (Depkes 1995).

C. Metode Penyarian

1. Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan senyawa aktif baik dari tumbuhan maupun hewan dari komponen yang tidak aktif dengan menggunakan pelarut yang selektif standar dalam prosedur ekstraksi langkah penting dalam formulasi tanaman (Handa, ss dkk 2008). Hasil ekstraksi berupa ekstrak yaitu sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, diluar pengaruh cahaya matahari langsung (Kemenkes 2013).

2. Remaserasi

Remaserasi merupakan proses penyarian sederhana, remaserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia di dalam cairan penyari dengan dua kali penyarian. Gunakan pelarut yang dapat menyari sebagian besar metabolit sekunder yang terkandung dalam serbuk simplisia. Jika tidak dinyatakan lain gunakan etanol 70%. Masukkan satu bagian serbuk kering simplisia kedalam maserator, tambahkan 10 bagian pelarut. Rendam selama 6 jam pertama sambil sekali-sekali diaduk kemudian diamkan selama 18 jam. Pisahkan maserat dengan cara pengendapan, sentrifugasi, dekantasi atau filtrasi. Ulangi proses penyarian sekurang-kurangnya dua kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama (Depkes RI 2010).

3. Pelarut

Pelarut adalah suatu zat untuk melarutkan zat lain dalam preparat laurutan. Pada penelitian pemilihan larutan penyari harus memperhatikan banyak faktor. Larutan penyari harus memenuhi kriteria yaitu murah dan mudah diperoleh, stabil secara fisika kimia, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan tidak mempengaruhi zat berkhasiat, diperbolehkan oleh peraturan. Sistem pelarut yang digunakan dalam ekstraksi dipilih berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimum dari zat aktif dan seminimum mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan. Farmakope Indonesia III menetapkan sebagai cairan penyari adalah air, etanol, etanol air dan eter (Anonim 1979)

Etanol 96% merupakan pelarut polar yang banyak digunakan untuk mengekstrak komponen polar suatu bahan alam dan dikenal sebagai pelarut universal. Komponen polar dari suatu bahan alam dalam ekstrak etanol dapat diambil dengan teknik ekstraksi melalui proses pemisahan (Santana *et al.* 2009). Etanol dapat mengekstrak senyawa aktif yang lebih banyak dibandingkan jenis pelarut organik lainnya. Etanol mempunyai titik didih yang rendah yaitu 79⁰ C sehingga memerlukan panas yang lebih sedikit untuk proses pemekatan (Sudarmadji 2003). Air memiliki konstanta dielektrik paling besar namun penggunaannya sebagai pengekstrak jarang digunakan karena mempunyai beberpa

kelemahan seperti menyebabkan reaksi fermentatif (mengakibatkan perusakan bahan aktif lebih cepat) pembengkan sel dan larutan mudah terkontaminasi (Hardiningtyas 2009)

D. Kanker

1. Definisi

Kanker merupakan proses terbentuknya sel yang tidak beraturan dan tidak terkontrol (abnormal). Kanker ini bisa menjadi kanker (malignan) ganas atau non kanker (jinak). Gen yang berperan dalam pemicu tumor ada 2 jenis yaitu proto-onkogen dan tumor supresor. Proto-onkogen berperan dalam proses pertumbuhan sel tumor sedangkan tumor supresor berperan sebagai penghambatan tumor itu sendiri (Silma Istiqari dkk 2015)

Kanker adalah penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal (*Tim Cancer Help* 2010). Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan akan terus membelah diri. Selanjutnya, sel kanker akan menyusup ke jaringan sekitarnya (invasif) dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah, serta menyerang organ-organ penting dan saraf tulang belakang (Desen 2011). Menurut *National Cancer Institute* (2009), kanker adalah suatu istilah untuk penyakit di mana sel-sel membelah secara abnormal tanpa kontrol dan dapat menyerang jaringan di sekitarnya. Proses ini disebut metastasis. Metastasis merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (WHO 2009).

2. Penyebab kanker

Karsinogen merupakan faktor-faktor tertentu sebagai penyebab yang dapat menimbulkan pembentukan kanker. Faktor tersebut termasuk senyawa kimia (zat karsinogen), faktor fisika, virus, hormon, faktor genetik atau keturunan (Sjamsuhidayat 2005).

2.1 Senyawa kimia (zat karsinogen). Bahan kimia sudah terdapat dalam lingkungan manusia dalam waktu lama, misalnya *benzopyrene* sudah terdapat dalam atmosfer dalam kadar rendah sejak api dari tumbuh-tumbuhan dipakai manusia *Polycyclic aromatic hydrocarbon*. Contohnya *benzopyrene* terdapat

dalam asap rokok, asap mobil dan sebagai produk pembakaran tumbuh-tumbuhan yang menyebabkan kanker paru dalam jelaga cerobong asap dan batu bara menyebabkan kanker kulit. Asap rokok juga menyebabkan kanker *orofarings*, *esofagus*, *larings*, kandung kemih, ginjal dan pankreas. Tembakau yang dikunyah menimbulkan kanker orofarings. *Benzopyrene* juga terbentuk bila daging dan ikan dipanggang dengan arang, diasap atau digoreng dengan minyak yang sudah dipakai berkali-kali. *Benzopyrene* juga terdapat dalam macam-macam makanan. Beberapa jenis kerang dan ikan dari air yang terpolusi dapat mengandung *benzopyrene*, tetapi dari penelitian epidemiologis dan percobaan binatang belum ditemukan hubungannya dengan kanker. Golongan ini dihidroksilasi oleh enzim *arylhydrocarbon hydroxylase* (dalam limfosit) menjadi karsinogen yang reaktif (Kartawiguna, Elna 2001).

2.2 Radiasi. Terdapat 2 macam radiasi yaitu radiasi ionisasi (misalnya sinar X) dan non-ionisasi (sinar ultraviolet). Keduanya adalah bagian dari spektrum gelombang elektromagnetik. Sinar X berasal dari tambang uranium, kosmik, alat diagnostik penyakit, alat terapi radiasi, kecelakaan nuklir, bom atom dan sampah radioaktif. Sinar ultraviolet berasal dari matahari. Risiko terkena kanker meningkat pada anak yang waktu masa fetusnya terkena radiasi sinar X dari pelvimetri ibunya atau pada anak yang sel benih ibunya sebelum kehamilan mengalami mutasi. Peningkatan penggunaan energi nuklir dan percobaan senjata nuklir mempunyai efek jangka panjang dan pendek radiasi sinar X. Efek jangka pendek menginduksi kanker, sedangkan jangka panjang menyebabkan kerusakan gen yang diteruskan kepada generasi mendatang (Kartawiguna, Elna 2001).

2.3 Virus. Virus yang menjadi penyebab kanker sulit dipastikan karena virus sulit untuk diisolasi. Virus dianggap bisa menyatukan diri dalam struktur genetik sel, sehingga mengganggu generasi selanjutnya dari populasi tersebut (Smeltzer & Bare 2002). Salah satu virus yang dapat menyebabkan kanker adalah virus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) akan rentan terhadap infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV). Jenis virus tersebut disebut virus penyebab kanker atau virus onkogenik (Lubis & Hasilda 2009).

Banyak kanker pada binatang disebabkan oleh virus, pada manusia, virus adalah penyebab kanker tertentu. *Virus Epstein-Barr* (EBV) suatu virus herpes adalah penyebab *infectious mononucleosis* dan limfoma Burkitt pada anak-anak di Afrika, tetapi malaria yang menimbulkan supresi imunitas tubuh juga berperan penting. Data epidemiologis dan deteksi *DNA* virus *Epstein-Barr* dalam sel limfoma mendukung hubungan virus ini dengan 2 macam kelainan tersebut. Di Amerika Serikat limfoma Burkitt agaknya tidak mempunyai hubungan dengan virus Epstein-Barr. Virus ini diduga ko-karsinogen untuk kanker nasofarings pada orang Cina dengan peranan faktor genetik lebih besar (Kartawiguna, Elna 2001).

2.4 Hormon. Faktor hormonal dapat dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain usia menache, usia kehamilan pertama, paritas, riwayat menyusui, infertilitas dan penggunaan kontrasepsi hormonal dalam waktu lama. Menache dini atau menstruasi pertama pada usia relatif muda (kurang dari 12 tahun) ber-hubungan dengan peningkatan risiko kanker dengan nilai OR = 1,5 (Butler dalam Rasjidi 2010).

2.5 Kelainan genetik. Tumor masa anak yaitu retinoblastoma telah lama dipandang sebagai contoh dari kanker yang diturunkan secara dominan, tetapi tumor ini dapat juga non herediter. Dari data keluarga didapatkan kurang dari 50% keturunan penderita retinoblastoma yang kemudian akan menderita tumor ini. Mereka menduga ini termasuk dalam golongan tumor yang non-herediter. Penyelidikan lain menunjukkan penderita retinoblastoma bilateral yang sebelumnya tidak mempunyai riwayat keturunan kemungkinan menurunkan penyakit ini mendekati 50% seperti pada penderita retinoblastoma unilateral yang mempunyai riwayat keturunan. Sedangkan kemungkinan mendapat penyakit ini adalah 10-15% pada keturunan dari penderita retinoblastoma unilateral yang tidak mempunyai riwayat keturunan (Kartawiguna, Elna 2001).

3. Fase utama pertumbuhan kanker

3.1 Fase inisiasi. Fase ini berlangsung cepat. Karsinogen kimia misalnya golongan *alkylating* dapat langsung menyerang tempat dalam molekul yang banyak elektronnya, disebut karsinogen nukleofilik. Karsinogen golongan lain misalnya golongan *polycyclic aromatic hydrocarbon* sebelum menyerang

dikonversikan (diaktifkan) dulu secara metabolik (kimiawi) menjadi bentuk defisit elektron yang disebut karsinogen elektrofilik reaktif. Tempat yang diserang adalah asam nukleat (*DNA/ RNA*) atau protein dalam sel terutama di atom nitrogen, oksigen dan sulfur. Air dan glutathion juga diserang, dalam beberapa kasus reaksi ini dikatalisasi oleh enzim seperti *glutathione S transferase*. Ikatan karsinogen dengan *DNA* menghasilkan lesi di materi genetik. *RNA* yang berikatan dengan karsinogen bermodifikasi menjadi *DNA* yang dimutasi. Karsinogen kimia yang berikatan dengan *DNA* disebut genotoksik dan yang tidak berikatan dengan *DNA* disebut epigenetik (Kartawiguna, Elna 2001).

3.2 Fase promosi. Sel terinisiasi dapat tetap tenang bila tidak dihidupkan oleh zat yang disebut promotor. Promotor sendiri tidak dapat menginduksi perubahan kearah neoplasma sebelum bekerja pada sel terinisiasi, hal ini telah dibuktikan pada percobaan binatang. Bila promotor ditambahkan pada sel terinisiasi dalam kultur jaringan, sel ini akan berproliferasi. Jadi promotor adalah zat proliferasi. Promosi adalah proses yang menyebabkan sel terinisiasi berkembang menjadi sel preneoplasma oleh stimulus zat lain (promotor). Pada percobaan binatang dibuktikan terdapat karsinogen kimia yang bekerja sendiri sebagai inisiator dan promotor disebut karsinogen komplis (Kartawiguna, Elna 2001).

3.3 Fase progresi. Fase ini berlangsung berbulan-bulan. Pada awal fase ini, sel preneoplasma dalam stadium metaplasia berkembang progresif menjadi stadium displasia sebelum menjadi neoplasma. Terjadi ekspansi populasi selsel ini secara spontan dan ireversibel. Sel-sel menjadi kurang responsif terhadap sistem imunitas tubuh dan regulasi sel. Pada esofagus epitel berlapis gepeng berubah atau metaplasia menjadi epitel selapis torak yang kemudian berkembang menjadi jaringan dalam keadaan displasia yang kemudian berkembang menjadi neoplasma. Pada kolon, polip adalah bentuk metaplasia. Pada tingkat metaplasia dan permulaan displasia (ringan sampai sedang) masih bisa terjadi regresi atau remisi yang spontan ke tingkat lebih awal yang frekwensinya makin menurun dengan bertambahnya progresivitas lesi tersebut. Belum banyak diketahui

perubahan yang terjadi dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Batas yang pasti perubahan lesi preneoplasma menjadi neoplasma sulit ditentukan. Pada akhir fase ini gambaran histologis dan klinis menunjukkan keganasan (Kartawiguna, Elna 2001)

4. Ciri sel kanker

4.1 Sel kanker mampu menyukupi sinyal pertumbuhan sendiri. Sel normal untuk terstimulasi aktif memerlukan sinyal mitogenik dari luar sebelum mereka berubah dari fase istirahat menuju fase proliferasi yang aktif. Sedangkan sel kanker mampu menghasilkan beberapa sinyal pertumbuhan sendiri sehingga mengurangi ketergantungan pada stimulasi jaringan normal sekitarnya. Kemampuan ini diperoleh dengan memodulasi sinyal pertumbuhan ekstraseluler, proses sinyal transduksi atau pada proses penerjemahan sinyal menjadi aksi dari sirkuit intraseluler. Sel kanker mempunyai kemampuan untuk mensintesis faktor pertumbuhan dan mempunyai kemampuan pada pembalikan sinyal yang dinamakan *autocrine*. Hilangnya ketergantungan sinyal secara eksogen ini eksogen ini merusak mekanisme hemostatis penting, yang secara normal berfungsi menjaga keseimbangan bermacam-macam sel dalam jaringan (Hanahan & Weinberg 2010).

4.2 Sel kanker tidak sensitif terhadap sinyal antiproliferatif. Sinyal antiproliferasi sel normal, bekerja untuk menjaga keteraturan sel dan homeostatis jaringan. Sinyal antiproliferasi dapat memblokir proliferasi melalui dua mekanisme yang berbeda, yaitu sel dipaksa keluar dari fase proliferasi yang aktif menuju fase istirahat G₀ atau sel diinduksi untuk melepaskan potensi proliferasi secara permanen melalui induksi untuk memasuki fase postmitotik. Sel kanker mampu menghindari sinyal antiproliferatif yang berhubungan dengan daur sel secara spesifik dengan kemampuannya mengatur fase G₁ misalnya melalui rusaknya gen Rb (Hanahan & Weinberg 2010)

4.3 Sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari sinyal kematian sel. Apoptosis atau kematian sel memiliki peranan penting untuk menjaga homeostatis perkembangbiakan sel. Peran penting apoptosis adalah untuk membatasi proliferasi sel yang tidak diperlukan yang sekiranya dapat

menyebabkan kanker. Bila program apoptosis telah selesai, maka sel akan menjadi kepingan sel mati yang disebut benda-benda apoptosis dan selanjutnya dimakan makrofag. Sel yang mengalami apoptosis dimulai dari adanya kerusakan DNA, sehingga p53 (tumor supresor protein) akan meregulasi ekspresi dari protein proapoptosis (Bax dan NOXCA) yang akan memerintahkan mitokondria untuk mengeluarkan cytochrom c, kemudian akan mengkatalisis terjadinya apoptosis. Pada kanker, mekanisme apoptosis ini hilang karena mutasi pada gen p53 (Hanahan & Weinberg 2010)

4.4 Sel kanker kemampuan replikasi yang tidak terbatas (*immortal*).

Sel normal mengenal dan mampu menghentikan pembelahan selnya bila sudah mencapai jumlah tertentu. Kemampuan sel tersebut diatas menyebabkan hilangnya hubungan dengan sinyal pertumbuhan sel dalam lingkungan, sehingga sel kanker mampu tumbuh terus menerus tidak terbatas. Kemampuan ini berkaitan dengan upregulasi telomerase yaitu enzim yang berperan dalam perpanjangan telomer (Hanahan & Weinberg 2010) untuk menjaga integritas telomer pada kromosom. Telomer pada sel normal akan mengalami degradasi (pemotongan) pada saat sel mengalami replikasi sehingga sebagian besar sel kanker yang ditumbuhkan dalam kultur tampak kehilangan hambatan kontak dan sel menjadi *immortal* (Hanahan & Weinberg 2010).

4.5 Sel kanker memiliki kemampuan membentuk pembuluh darah baru (angiogenesis). Sel selalu membutuhkan nutrisi dan oksigen yang berguna untuk perkembangannya. Nutrisi dan oksigen ini disuplai oleh pembuluh darah yang berguna untuk menjaga fungsi pertumbuhan sel. Sel kanker memiliki kemampuan angiogenesis yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru. Sinyal inisiasi pada proses angiogenesis antara lain adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan Fibroblast growth factor (FGF/2) (Hanahan & Weinberg 2010).

4.6 Sel kanker memiliki kemampuan melakukan invasi dan metastasis. Selama masa perkembangannya, kebanyakan sel kanker mampu menghasilkan dan melepaskan sel kanker yang dapat berpindah, menginvasi jaringan didekatnya, kompetitif membentuk klon dan tumbuh

ditempat itu. Proses ini dinamakan metastasis. Metastasis merupakan penyebab 90% kematian karena kanker. Beberapa protein yang terlibat pada proses perlekatan sel dalam jaringan adalah *cell adhesion molecules* (CAM), diantaranya E-cadherin dan integrin yang menghubungkan sel dengan matriks ekstraseluler. Pada kanker kebanyakan CAM telah hilang sehingga terjadi proses invasi dan metastasis (Hanahan & Weinberg 2010).

4.7 Sel kanker memiliki kemampuan untuk mengatur proses metabolisme energi. Dalam kondisi aerobik sel normal memproses glukosa menjadi piruvat melalui glikolisis didalam sitosol dan setelah itu menjadi karbondioksida dalam mitokondria. Sel kanker yang terjadi adalah glikolisis aerobik yang menghasilkan sedikit Atp dan diperoleh produk laktat. Laktat ini dimanfaatkan untuk jalur metabolisme lain yang tujuannya adalah memanfaatkan atom karbon untuk produksi biomassa yang penting dalam proliferasi sel (Hanahan & Weinberg 2010).

4.8 Sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari sistem imun. Sistem imun berperan dalam melawan atau menghancurkan pembentukan dan perkembangan sel kanker baik pada tahap awal terbentuknya neoplasma, kanker stadium akhir maupun saat mikrometastase. Akan tetapi kenyataan sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari deteksi berbagai sistem imun tubuh serta mampu membatasi kemampuan sistem imun tubuh serta mampu membatasi kemampuan sistem imun tubuh sehingga sel kanker tidak dapat diberantas akan dihancurkan (Hanahan & Weinberg 2010).

4.9 Inflamasi memicu munculnya kanker. Inflamasi merupakan faktor risiko timbulnya kanker. Inflamasi kronikakan menimbulkan stimulus berulang dan mengakibatkan kerusakan dengan mengirimkan molekul pada lingkungan mikro kanker termasuk faktor pertahanan dan lain lain (Hanahan & Weinberg 2010).

4.10 Ketidak stabilan genom dan mutasi. Akuisisi beberapa keunggulan yang disebutkan diatas sangat tergantung pada suksepsi alerasi pada genom sel neoplastik. Cukup digambarkan, genotip mutan tertentu memberikan

keunggulan selektif pada subclon sel, memungkinkan pertumbuhan dan dominasi akhirnya di jaringan lokal (Hanahan & Weinberg 2010).

5. Siklus sel kanker

Siklus sel merupakan proses vital dalam kehidupan setiap organisme. Secara normal, siklus sel menghasilkan pembelahan sel. Pembelahan sel terdiri dari 2 proses utama, yaitu replikasi DNA dan pembelahan kromosom yang telah digandakan ke 2 sel anak. Secara umum, pembelahan sel terbagi menjadi 2 tahap, yaitu mitosis (M) (pembelahan 1 sel menjadi 2 sel) dan interfase (proses di antara 2 mitosis). Interfase terdiri dari fase gap 1 (G1), sintesis DNA (S), gap 2 (G2) (Larasati, Sarmoko 2003). Sel yang membelah terbagi menjadi 4 fase yaitu:

5.1 Fase pasca mitosis (G1). Fase ini disiapkan suatu interval dalam proses pembelahan sel dan dimulai dengan sintesis *asam deosiribonukleat* (DNA) (Mulyadi 1997). Pada fase G1, sel baru berupa untaian tunggal DNA yang terbentuk setelah mitosis akan tumbuh menjadi sel dewasa membentuk protein, enzim dan sebagainya.

5.2 Fase sintesis DNA (S). Fase ini merupakan saat terjadinya replikasi DNA. Dalam fase S berlangsung perbaikan DNA yang dapat mencegah generasi kanker. Fase ini berlangsung kira kira 6- 8 jam (Mulyadi 1997).

5.3 Fase pra mitosis (G2). Sel yang telah masuk dalam fase pramitosis memiliki ciri sel berbentuk tetraploid, mengandung DNA dua kali lebih banyak dari pada fase lain dan masih berlangsung sintesis RNA dan protein (Nefrialdi & Gan 2007)

5.4 Fase mitosis (fase M). Saat mitosis berlangsung sintesis protein dan RNA berkurang secara tiba tiba berlangsung pemisahan sel menjadi dua sel anakan dengan sifat karakteristik yang sama dengan induknya (Nafialdi & Gan 2007). Morfologi poses ini dibagi menjadi 4 subfase yaitu profase, metafase, anafase, telofase. Fase ini berlangsung sekitar 30 - 60 menit (Mulyadi 1997).

E. Kanker Payudara

1. Defisini

Kanker merupakan suatu golongan penyakit yang ditimbulkan oleh sel tunggal yang tumbuh abnormal dan tidak terkendali, sehingga dapat menjadi tumor ganas yang dapat menghancurkan dan merusak sel atau jaringan sehat. Seiring dengan bertumbuhnya sel-sel kanker membentuk suatu massa dari jaringan ganas yang menyusup ke jaringan di dekatnya (invasif) dan bisa menyebar (metastasis) ke seluruh tubuh seperti halnya payudara. Kanker yang paling banyak terjadi pada wanita merupakan kanker payudara (Mulyani& Nuryani 2013).

Payudara merupakan bagian dari sistem reproduksi yakni kelenjar kulit dan dalam hidup ini mengambil posisi yang begitu penting. Kelenjar ini tumbuh besar sebagai kelenjar susu yang dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron. Terletak di bawah kulit dan di atas otot dada. Payudara dewasa beratnya kira-kira 200 gr yang kiri umumnya lebih besar dari yang kanan. Pada waktu hamil payudara membesar mencapai 600 gr dan pada ibu menyusui mencapai 800 gr (Ariani 2015).

Kanker payudara ketika sejumlah sel di dalam payudara tumbuh, kehilangan kendali, dan berkembang dengan cepat di dalam jaringan payudara. Kanker Payudara (*Carcinoma mammae*) merupakan salah satu kanker yang sangat ditakuti oleh kaum wanita, setelah kanker serviks. Jadi, kanker payudara itu pada prinsipnya adalah tumor ganas yang berasal dari kelenjar kulit, saluran kelenjar, dan jaringan di sebelah luar rongga dada. Dimana, payudara secara umum terdiri dari dua tipe jaringan, jaringan glandular (kelenjar) dan jaringan stromal (penopang). Sel kanker payudara dapat bersembunyi di dalam tubuh kita selama bertahun-tahun tanpa kita ketahui dan tiba-tiba aktif menjadi tumor ganas atau kanker (American Cancer Society 2016).

2. Klasifikasi kanker payudara

Berdasarkan WHO *Histological Classification of Breast Tumor* (sifat serangannya), kanker payudara diklasifikasikan sebagai berikut (Rahmadani, Winda 2015) :

2.1 Non - Invasif Karsinoma. Non-invasif karsinoma adalah kanker yang masih berada pada tempatnya, merupakan kanker dini yang belum menyebar atau menyusup keluar dari tempat asalnya. Non-invasif karsinoma dibedakan menjadi menjadi dua, yaitu: Karsinoma duktus in situ dan Karsinoma lobulus in situ.

2.2 Invasif Karsinoma. Invasif karsinoma adalah kanker yang telah menyebar dan merusak jaringan lainnya, bisa terlokalisir (terbatas pada payudara) maupun metastatik (menyebar ke bagian tubuh lainnya). Sekitar 80% kanker payudara invasif adalah kanker duktal dan 10% adalah kanker lobuler. Invasif karsinoma terdapat beberapa jenis, antara lain:

2.2.1 Invasif Duktal Karsinoma. Invasif Duktal Karsinoma, umumnya juga dikenal sebagai karsinoma duktal infiltratif, merupakan kanker payudara invasif yang ditandai dengan penyebaran sel-sel kanker dari saluran air susu ke jaringan payudara dan kelenjar getah bening di sekitarnya terdiri dari beberapa bagian antar lain Papilobular karsinoma, solid-tubular karsinoma, scirrhus karsinoma, *Special types*, Mucinous karsinoma, dan Medulare karsinoma.

2.2.2 Invasif Lobular Karsinoma. Invasif duktal karsinoma adalah jenis kanker payudara yang berawal dari kelenjar penghasil susu (lobules) payudara. Karsinoma lobular invasif adalah kanker invasif, yang berarti sel kanker yang telah rusak keluar dari lobulus dan memiliki potensi untuk menyebar ke area lain dari tubuh. Karsinoma lobular invasif merupakan jenis yang jarang dari semua kanker payudara. Jenis yang paling umum dari kanker payudara dimulai pada duktus payudara (duktal karsinoma). Beberapa kanker payudara mengandung sel-sel kanker lobular dan duktal.

Karsinoma lobular invasif biasanya tidak membentuk benjolan, seperti anggapan sebagian besar wanita mengenai kanker payudara. Sebaliknya, karsinoma lobular invasif lebih sering menyebabkan penebalan jaringan atau

kepenuhan di salah satu bagian dari payudara dan terdiri dari beberapa bagian antar lain *Adenoidcarcinoma* merupakan kanker payudara yang berbentuk oval dan sering menempel (invasif) pada jaringan lain. *Medullary carcinoma* merupakan jenis karsinoma invasif yang sering menembus kelenjar getah bening. *Mucinous karsinoma* merupakan jenis kanker karsinoma lobular invasif yang memproduksi gelatinous tumor. *Inflammatory karsinoma* merupakan paling invasif terlihat dengan kulit mengalami pembengkakan diakibatkan pembuluh limfa terhambat.

2.3 Paget's Disease. *Paget's disease* adalah suatu kanker yang jarang terjadi yang menyerupai dermatitis (peradangan kulit berupa bercak kemerahan dan berasal dari kelenjar di dalam atau di bawah kulit). Biasanya berasal dari kanker pada saluran susu di payudara, sehingga kanker ini biasanya ditemukan di sekitar puting susu.

3. Tanda dan gejala

Tanda dan gejala pada kanker payudara umumnya tidak terdeteksi dan akan terlihat pada stadium lanjut. Pasien yang mengalami penyakit ini biasanya kelihatan sehat, tidak mengeluhkan nyeri, dan tidak mengganggu aktivitas. Banyak Gejala kanker payudara tidak dirasakan pada stadium dini sehingga dapat menimbulkan banyak penderita yang berobat dalam kondisi kanker stadium lanjut. Hal ini akan mempersulit penyembuhan dan semakin kecil peluang untuk disembuhkan. Kanker payudara dapat diketahui secara dini maka akan lebih mudah dilakukan pengobatan. Tanda yang mungkin muncul pada stadium dini adalah teraba benjolan kecil di payudara yang tidak terasa nyeri (Wiknjosastro, Hanifa 2005)

Gejala yang dapat diamati atau dirasakan oleh orang yang terkena penyakit kanker payudara ini antara lain adanya semacam benjolan yang tumbuh pada payudara, yang lama kelamaan bisa menimbulkan rasa nyeri dan mendenyut-denyut (Savitri, dkk 2015). Gejala penyakit ini sering tidak diperhatikan Munculnya benjolan tidak normal, pembengkakan, rasa nyeri di bagian puting

pembengkakan kelenjar getah bening, keluar cairan aneh diputing, putih tenggelam (*nipple retraction*).

4. Faktor Risiko

Ada dua kelompok faktor resiko yang bisa memicu penyebab dari kanker payudara yaitu pertama faktor risiko yang dapat di ubah dan faktor risiko yang tidak dapat diubah.

4.1 Faktor risiko yang tidak dapat diubah.

4.1.1 Usia. Semakin tua usia seorang wanita, maka risiko untuk menderita kanker payudara akan semakin tinggi. Pada usia 40-64 tahun adalah kategori usia paling berisiko terkena kanker payudara, terutama bagi mereka yang mengalami menopause terlambat yaitu setelah umur 55 tahun (Mulyani & Nuryani 2013).

4.1.2 Genetika. Wanita yang mempunyai *one degree relatives* (keturunan di atasnya) yang mengidam riwayat kanker payudara atau kanker indung telur memiliki risiko kanker payudara yang lebih tinggi. Namun, kanker payudara bukan penyakit keturunan seperti diabetes melitus atau hemofilia maupun alergi. Gen yang dibawa wanita penderita kanker payudara mungkin saja dapat diturunkan sekitar 5 – 10% (Savitri, Astrid dkk 2015). Wanita dengan mutasi genetik BRCA1 atau BRCA2 harus diperhatikan dalam kategori risiko tinggi (Rasjidi dan Lengkung, 2009).

4.1.3 Usia saat menstruasi pertama. Wanita mengalami menstruasi di usia dini, sebelum 12 tahun wanita akan memiliki peningkatan risiko kanker payudara. Karena semakin cepat seorang wanita mengalami pubertas berhubungan dengan lamanya paparan hormon estrogen dan progesteron pada wanita yang berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan termasuk jaringan payudara (Mulyani & Nuryani 2013).

4.1.4 Menopause usia lanjut. Hasil penelitian Pulungan R.M (2010) Menopause setelah usia 55 tahun meningkatkan risiko untuk mengalami kanker payudara. Kurang dari 25% kanker payudara terjadi pada masa sebelum menopause sehingga diperkirakan awal terjadinya tumor terjadi jauh sebelum terjadinya perubahan klinis. (Pulungan, R 2010).

4.1.5 Riwayat adanya penyakit tumor jinak. Tumor jinak pada payudara dapat bermutasi menjadi ganas, seperti atipikal duktal hiperplasia (Rasjidi & Lengkung 2009). Wanita dengan hiperplasia atipikal mempunyai risiko 5,0 kali lebih besar untuk terkena kanker payudara ($RR = 5,0$) dan yang hiperplasia tipikal mempunyai risiko 4,0 kali lebih besar untuk terkena kanker payudara ($RR = 4,0$) (Briston, L 2008).

4.2 Faktor risiko yang dapat diubah.

4.1.1 Kehamilan. Usia maternal lanjut saat melahirkan anak pertama, semakin besar risiko untuk terkena kanker payudara. Pada usia 30 tahun atau lebih dan belum pernah melahirkan anak risiko terkena kanker payudara juga akan meningkat (Mulyani & Nuryani, 2013). Wanita yang belum pernah melahirkan mempunyai risiko 4,0 kali lebih besar dibandingkan wanita yang sudah lebih dari sekali melahirkan untuk terkena kanker payudara ($RR = 4,0$) (Briston, L 2008).

4.1.2 Menyusui. Menyusui selain memberikan asupan nutrisi pada sibayi juga mempunyai manfaat untuk terhindar penyakit kanker payudara. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa waktu menyusui yang lebih lama mempunyai efek yang lebih positif dalam menurunkan resiko kanker payudara di mana terjadi penurunan kadar hormon estrogen dan pengeluaran bahan-bahan pemicu kanker selama proses menyusui. Penelitian lain juga menyebutkan semakin lama waktu menyusui, semakin besar efek perlindungan terhadap kanker yang ada, dan ternyata resiko kanker menurun sebesar 4,3% tiap tahunnya pada wanita menyusui.

4.1.3 Konsumsi lemak tinggi dan obesitas setelah menopause. Wanita yang mengalami kelebihan berat badan (obesitas) dan mengkonsumsi makanan yang berlemak berisiko 2 kali lebih tinggi dari yang tidak obesitas dan yang tidak mengkonsumsi makanan berlemak. Makanan berlemak dapat menjadi pemicu timbulnya kanker. Lemak yang berlebihan di dalam darah meningkatkan kadar estrogen dalam darah, sehingga akan meningkatkan pertumbuhan sel-sel kanker (Macinnis, R *et al* 2004).

4.1.4 Penggunaan hormon estrogen dan progestin. Seorang wanita yang mendapatkan terapi penggantian hormon estrogen saja atau estrogen plus

progesteron selama lima tahun atau lebih setelah menopause Universitas Sumatera Utara 20 akan memiliki peningkatan risiko mengembangkan kanker payudara (WHO 2012).

4.1.5 Menonsumsi alkohol dan rokok. Wanita yang sering mengonsumsi alkohol akan berisiko terkena kanker payudara karena alkohol menyebabkan perlemakan hati, sehingga hati bekerja lebih keras dan lebih sulit memproses estrogen agar keluar dari tubuh. Konsumsi alkohol lebih dari satu kaleng bir atau segelas anggur (200-300 cc) bisa meningkatkan risiko kanker payudara karena alkohol juga bisa meningkatkan estrogen tubuh (Yustiana, O 2013).

4.1.6 Menonsumsi makanan siap saji. Mengonsumsi makanan *junk food* secara berlebihan dari usia dini dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara. Lemak tubuh akan meningkat apalagi tidak diimbangi dengan olahraga yang seimbang bisa menyebabkan resistensi insulin dan keinginan untuk mengonsumsi lebih banyak karbohidrat yang mengandung gula menjadi meningkat. Lemak yang ada dalam tubuh yang lebih banyak akan berlanjut lebih banyak pula kadar estrogen sehingga pertumbuhan payudara dan menstruasi lebih cepat (National Cancer Institute 2013).

4.1.7 Aktivitas fisik. Penelitian terbaru dari *Women's Health Initiative* menemukan bahwa aktivitas fisik pada wanita menopause yang berjalan sekitar 30 menit per hari dikaitkan dengan penurunan 20% risiko kanker payudara. Namun, pengurangan risiko terbesar diantara wanita yang berberat badan normal (Yustiana, O 2013).

4.1.8 Riwayat keterpaparan radiasi. Terlalu sering terpapar radiasi atau menerima pengobatan radiasi, semakin tinggi risiko untuk terkena kanker payudara di kemudian hari (Mulyani dan Nuryani, 2013). Didukung dengan penelitian Indriati (2009) di RS Dr. Kariadi Semarang dengan desain *case control* menunjukkan bahwa diperkirakan risiko bagi wanita yang terpapar radiasi lebih dari 1 jam sehari untuk terkena kanker payudara 3,12 kali lebih tinggi (OR= 3,12) (Indriati, R dkk 2009).

5. Pengobatan

Tatalaksana terapi kanker tergantung stadium kanker yang didiagnosis berupa operasi atau pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan terapi hormonal (Suyatno, Emir T 2010).

5.1 Operasi (Pembedahan). Operasi adalah terapi untuk membuang tumor, memperbaiki komplikasi, dan merekonstruksi efek yang ada. Semakin dini kanker payudara ditemukan kemungkinan sembuh dengan operasi semakin besar. Jenis-jenis operasi yang dilakukan untuk mengobati kanker payudara, antara lain mastektomi (mengangkat seluruh payudara beserta kankernya), lumpektomi (mengangkat sebagian payudara pada jaringan yang mengandung kanker), dan pengangkatan kelenjar getah bening (KGB) ketiak. Ada 2 indikasi melakukan operasi pada penderita kanker, yaitu Diagnostik untuk memperoleh data patologi yang cepat tentang tumor apakah jinak atau ganas dan untuk memberi petunjuk kepada ahli bedah menentukan sikap tindakan apa yang akan diambil. Terapeutik untuk mengobati penderita kuratif dan paliatif

5.2 Radioterapi. Radioterapi merupakan pengobatan dengan melakukan penyinaran ke daerah yang terserang kanker, dengan tujuan untuk merusak sel-sel kanker. Radioterapi untuk kanker payudara biasanya digunakan sebagai terapi kuratif dengan mempertahankan *mamma* dan sebagai terapi paliatif (tambahan).

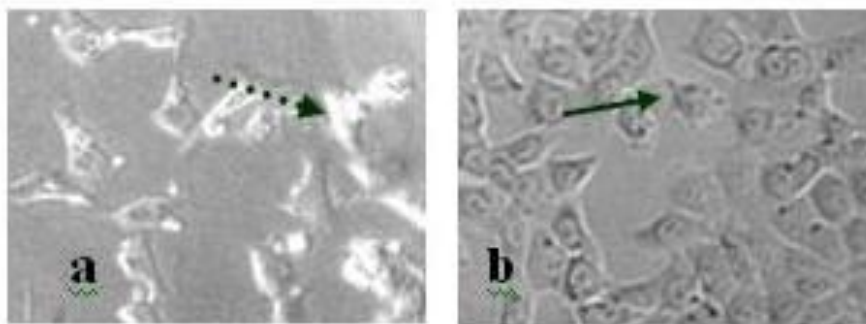
5.3 Kemoterapi. Kemoterapi adalah proses pemberian obat-obatan anti kanker dalam bentuk pil cair, kapsul atau infus yang bertujuan untuk membunuh sel kanker tidak hanya pada payudara tetapi juga seluruh tubuh. Efek dari kemoterapi adalah pasien mengalami mual dan muntah serta rambut rontok karena pengaruh obat-obatan yang diberikan saat kemoterapi. Kemoterapi biasanya diberikan 1-2 minggu sesudah operasi. Kemoterapi merupakan pendekatan sistematis untuk membunuh sel-sel kanker yang bertambah banyak (Tagliaferri, M dkk 2002)

5.4 Terapi Hormon. Pemberian hormon dilakukan apabila penyakit telah sistemik berupa metastasis jauh. Terapi hormonal biasanya diberikan secara paliatif sebelum kemoterapi. Dimana, masing-masing sel mempunyai 2 jenis reseptor, yaitu Reseptor Hormon Positif Reseptor hormon positif yaitu sel

kanker yang mempunyai cukup banyak reseptor hormon. Reseptor Hormon Negatif Reseptor hormon negatif yaitu sel kanker yang mempunyai sedikit atau tidak ada reseptor hormon. (Dewa, I Ged 2000).

F. Sel T47D

Sel T47D merupakan *continous cell line* yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara seorang wanita berusia 54 tahun. *Continous cell line* sering dipakai dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penangannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan *frozen stock* jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.* 2003) Sel T47D memiliki morfologi seperti sel epitel. Sel ini dikulturkan dalam media DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) yang mengandung 10% FBS (Fetal Bovine Serum) + 2 ml-Glutamin, diinkubasi dalam CO2 inkubator 5% dan suhu 37⁰C (Abcam 2007)



Gambar 2. Morfologi sel T47D akibat perlakuan EP 60 µg/mL (a) dibandingkan dengan sel tanpa perlakuan/kontrol sel (b). Dilakukan dengan menginkubasi 3×10³ sel T47D dengan EP (30-210 µg/mL) selama 48 jam.

Sel kanker payudara T47D mengekspresikan protein p53 yang termutasi. *Missence mutation* terjadi pada residu 194 (dalam zinc-binding domain, L2), sehingga p53 tidak dapat berikatan dengan response element pada DNA. Hal ini mengakibatkan berkurang bahkan hilangnya kemampuan p53 untuk *regulasi cell cycle*. Sel T47D merupakan sel kanker payudara ER/PR-positif (Schafer *et al.* 2000). Induksi estrogen eksogen mengakibatkan peningkatan proliferasinya (Verma *et al.* 1998). Sel T47D merupakan sel yang sensitif terhadap doksorubisin (Zampieri *et al.* 2002).

G. Sel Vero

Sel Vero pertama kali diambil dari ginjal African Green Monkey dewasa pada tanggal 27 Maret 1967 oleh T. Yasamura dan T. Kawalata dari Universitas Chiba, Chiba Jepang. Sel Vero ATCC CCL-81 merupakan sel epitel non kanker (sel normal). Sel ini berasal dari organ ginjal monyet hijau asal Afrika. Sel Vero merupakan sel monolayer berbentuk poligonal dan pipih, immortal, non *tumorigenic fibroblastic cell*. Sel ini melekat erat pada substrat yang berbahan polistirena dengan membentuk ikatan kovalen (Hayu, Laela 2012). Pengujian sel Vero dilakukan untuk mempelajari pertumbuhan sel, diferensiasi sel, sitotoksitas, dan transformasi sel yang diinduksi oleh berbagai senyawa kimia (Goncalves, *et al* 2006).

H. Metode Aktivitas Antikanker

1. Metode sitotoksik MTT assay

Menurut CCRC 2008 (*Cancer Chemoprefention Researct Center*) UGM Syarat yang harus dipenuhi untuk sistem uji sitotoksitas diantaranya adalah sistem pengujian harus dapat menghasilkan kurva dosis-respon yang reproduibel dengan variabilitas yang rendah, kriteria respon harus menunjukkan hubungan linier dengan jumlah sel serta informasi yang didapat dari kurva dosis-respon harus sejalan dengan efek yang muncul pada *in vivo*. Salah satu metode yang umum digunakan untuk menetapkan jumlah sel adalah metode MTT.

Prinsip dari metode MTT adalah terjadinya reduksi garam kuning tetrazolium MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid) oleh sistem reduktase. Suksinat tetrazolium yang termasuk dalam rantai respirasi dalam mitokondria sel-sel yang hidup membentuk kristal formazan berwarna ungu dan tidak larut air. Penambahan *reagen stopper* (bersifat detergenik) akan melarutkan kristal berwarna ini yang kemudian diukur absorbansinya menggunakan ELISA *reader*. Intensitas warna ungu yang terbentuk proporsional dengan jumlah sel hidup. Sehingga jika intensitas warna ungu semakin besar, maka berarti jumlah sel hidup semakin banyak.

2. Metode imunositokimia

Menurut CCRC 2009 (*Cancer Chemoprefention Researct Center*) UGM Imunositokimia merupakan suatu metode yang digunakan untuk mendeteksi

adanya ekspresi suatu protein spesifik atau antigen dalam sel dengan menggunakan antibodi spesifik yang akan berikatan dengan protein atau antigen. Ada dua jenis metode imunositokimia, yaitu metode langsung dan metode tidak langsung. Pada metode langsung, antibodi yang mengikat fluoresen atau zat warna langsung berikatan dengan antigen pada sel. Sedangkan pada metode tidak langsung, antigen diikat pada antibodi primer secara langsung, kemudian ditambahkan antibodi sekunder yang mengikat enzim seperti peroksidase, alkali fosfatase, atau glukosa oksidase. Antibodi sekunder akan berikatan dengan antibodi primer. Selanjutnya ditambahkan substrat kromogen yang akan diubah oleh enzim sehingga terjadi pembentukan warna (pigmen) yang akan mewarnai sel.

Antibodi agar dapat mengikat antigen, sel harus difiksasi dengan ditempelkan pada bahan pendukung padat sehingga antigen akan imobile. Hal ini dapat dilakukan dengan cara menumbuhkan sel pada slide mikroskop, coverslip, atau bahan pendukung plastik yang sesuai. Ada dua macam metode fiksasi, yaitu pelarut organik dan reagen *cross-linking*. Pelarut organik seperti alkohol dan aseton akan memindahkan lipid, mendehidrasi sel, dan mengendapkan protein. Reagen *cross-linking* seperti paraformaldehid membentuk jembatan intermolekuler melalui gugus amino bebas. Imunositokimia melibatkan inkubasi sel dengan antibodi. Antibodi akan berikatan dengan antigen atau protein spesifik di dalam sel. Antibodi yang tidak berikatan dipisahkan dengan pencucian, sedangkan antibodi yang berikatan dideteksi secara langsung dengan antibodi primer berlabel, maupun secara tidak langsung dengan antibodi sekunder berlabel enzim atau fluoresen.

I. Antibodi p53

Kanker payudara awalnya berasal dari sel epitel, sehingga kebanyakan kanker payudara dikelompokkan sebagai karsinoma (keganasan tumor epitel). Berubahnya fungsi pada sel epitelial duktal payudara normal ke invasi dan metastasis memerlukan perubahan genetik yang mampu mengarah ke progresi tumor. Beberapa perubahan genetik yang terjadi pada BRCA, p53 dan ESR

penyebab terjadinya kanker payudara mutasi pada gen p53 menjadi faktor predisposisi dari individu dengan LI – Fraumeni syndrom yang mempunyai resiko tinggi terhadap kanker (Malkin 2001). Mutasi p53 berhubungan dengan tumor yang memiliki ER (Estrogen) negatif, tingkat histologi tinggi, dan ekspresi EGFR yang berlebih keterlibatan mutasi p53 dengan beberapa faktor diatas mempengaruhi *growth factor* yang mengarah pada peningkatan proliferasi sel atau mengarah pada manifestasi lain yang menimbulkan tumor.

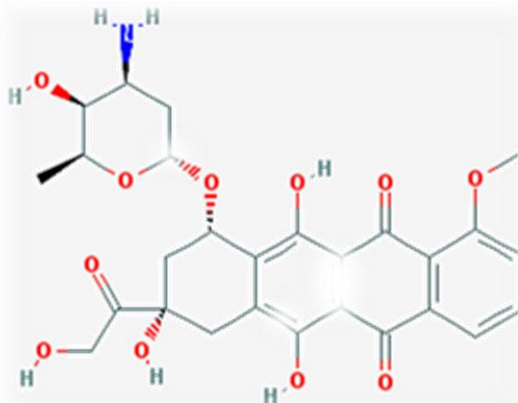
Mutasi gen p53 mengakibatkan hilangnya ekspresi protein p53 atau meningkatnya ekspresi protein p53 abnormal. Perubahan genetik ini dapat mengakibatkan perubahan konfirmasi protein yang menyebabkan ketidakmampuan untuk berikatan dengan DNA dan menekan proliferasi sel p53 mutan juga mampu berikatan dengan onkogen tertentu yang mampu menginduksi transformasi sel dan menimbulkan progresi tumor (Suyanto *et al.* 2008) sel T47D merupakan turunan sel kanker payudara yang mengekspresikan protein p53 (Dogan *et al.* 2015).

J. Doxorubicin

Doxorubicin merupakan antibiotik golongan antrasiklin yang banyak digunakan untuk terapi berbagai macam jenis kanker seperti leukemia akut, kanker payudara, kanker tulang dan ovarium (Childs *et al.* 2002). Senyawa ini diisolasi dari *Streptomyces peucetius* var *caesius* pada tahun 1960-an dan digunakan secara luas (Minotti *et al.* 2004). Doxorubicin dapat menyebabkan kardiotoxicitas pada penggunaan jangka panjang, hal itu menyebabkan penggunaannya secara klinis menjadi terbatas. Efek samping pada pemakaian kronisnya bersifat ireversibel, termasuk terbentuknya cardiomyopathy dan congestive heart failure (Han *et al.* 2008).

Doxorubicin digunakan dalam bentuk kombinasi dengan agen antikanker lainnya seperti siklofosamid, cisplatin dan 5-FU. Peningkatan respon klinis dan pengurangan efek samping cenderung lebih baik pada penggunaan kombinasi dengan agen lain dibandingkan penggunaan doxorubicin tunggal (Bruton *et al.* 2005). Oleh karena itu pengembangan agen antikanker dengan efek samping yang

rendah maupun agen kombinasi yang dapat menurunkan efek samping doxorubicin masih perlu terus diupayakan.



Gambar 3. Struktur kimia doxorubicin

Berbagai penelitian mengenai mekanisme kerja doxorubicin telah dilakukan. Antibiotik antrasiklin seperti doxorubicin memiliki mekanisme aksi sitotoksik melalui empat mekanisme yaitu penghambatan topoisomerase II, interkalasi DNA sehingga mengakibatkan penghambatan sintesis DNA dan RNA pengikatan membran sel yang menyebabkan aliran dan transport ion pembentukan radikal bebas semiquinon dan radikal bebas oksigen melalui proses yang tergantung besi dan proses reduktif yang diperantarai enzim. Mekanisme radikal bebas ini telah diketahui bertanggungjawab pada kardiotoxicitas akibat antibiotik antrasiklin (Bruton *et al.* 2005).

Doxorubicin dapat berinterkalasi dengan DNA, secara langsung akan mempengaruhi transkripsi dan replikasi. Doxorubicin mampu membentuk kompleks tripartit dengan topoisomerase II dan DNA. Topoisomerase II adalah suatu enzim tergantung ATP yang bekerja mengikat DNA dan menyebabkan double-strand break pada ujung 3'fosfat sehingga memungkinkan penukaran strand dan pelurusan DNA superkoil. Pelurusan strand ini diikuti dengan penyambungan strand DNA oleh topoisomerase II. Topoisomerase ini sangat penting fungsinya dalam replikasi dan perbaikan DNA. Pembentukan kompleks tripartit tersebut akan menghambat penyambungan kembali strand DNA, menyebabkan penghambatan daur sel terhenti di fase G1 dan G2 serta memacu terjadinya apoptosis (Gewirtz 1999, Minotti *et al.* 2004). Adanya gangguan pada

sistem perbaikan DNA double strand akan memicu kerusakan sel, sedangkan overekspresi transkripsi untuk perbaikan DNA mungkin terlibat dalam fenomena resistensi obat.

Doxorubicin dengan adanya gugus quinon yang dimilikinya juga mampu menghasilkan radikal bebas baik pada sel normal maupun sel kanker (Gewirtz 1999). Doxorubicin dapat membentuk intermediate radikal semiquinon, yang dapat bereaksi dengan oksigen menghasilkan radikal anion superoksida, yang selanjutnya akan akan menghasilkan hidrogen peroksida dan radikal hidroksil yang menyerang DNA (Serrano *et al.* 1999) dan mengoksidasi basa pada DNA. Pembentukan radikal bebas ini secara signifikan distimulasi oleh interaksi antara doxorubicin dengan besi. Pertahanan enzimatik dalam sel seperti superoksida dismutase dan katalase merupakan hal penting untuk menjaga sel dari toksisitas doxorubicin (Bruton *et al.* 2005).

Mekanisme toksisitas doxorubicin telah banyak diketahui. Toksisitas kronis doxorubicin kemungkinan diperantarai oleh konversi metabolik doxorubicin menjadi doxorubicinol yang melibatkan berbagai enzim antara lain karbonil reduktase. Mekanisme utama toksisitas doxorubicinol terjadi karena interaksinya dengan besi dan pembentukan reactive oxygen species (ROS) yang merusak makromolekul sel (Minotti *et al.* 2004).

K. Media DMEM

Menurut CCRC Untuk dapat tumbuh dan berkembang, sel memerlukan media yang sesuai. Kebanyakan media pertumbuhan yang digunakan merupakan media kimiawi, tetapi ditambahkan dengan serum 5-20% yang mengandung faktor pertumbuhan (stimulan) yang penting untuk pembelahan sel. Media yang bebas serum dengan tambahan stimulan tertentu digunakan untuk beberapa tujuan. Media mengandung larutan garam isotonis, asam amino, vitamin, dan glukosa, contohnya Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) Media DMEM ini merupakan modifikasi dari Basal Medium Eagle (BME) yang mengandung konsentrasi tinggi asam amino dan vitamin, dan komponen tambahan lainnya (Rohanova, *et al.* 2014). DMEM mengandung empat kali lebih

banyak vitamin dan asam amino dari formula asli dan dua sampai empat kali lebih banyak glukosanya. Formula asli dari DMEM adalah 1000 mg/L

Glukosa dan pertama kali dilakukan pada kultur sel embrionik tikus. Dan berkembang semakin jauh dengan 4500 mg/L glukosa optimal untuk penanaman tipe sel tertentu (Rohanova, *et al.* 2014). DMEM cocok digunakan untuk sel tumor dengan kecepatan pertumbuhan yang cepat. DMEM ini bisa digunakan untuk mengkultur sel line CCA HuCCT-1, sel HaCat, sel HepG2/C3A, sel karsinoma hepatoselular manusia, HepG2 (ATCC HB-8065), dan sel epitel alveolar manusia tipe II, tiga sel line kanker pankreas (HPAF-II, HPAC, dan PL45) dari adenokarsinoma saluran pankreas yang diuji, mikroglia primer, sel B92. Sel line CCA HuCCT-1 (tumor intrahepatik/distal) dan TFK-1 (tumor ekstrahepatik) ditambahkan 10% FCS (Heits, *et al.* 2016). Sel HaCaT (diperoleh dari epithelium manusia yang diubah) ditambah 10% fetal bovine serum dan 1% larutan penisilin-streptomisin (Teagle, *et al.* 2016).

Sel karsinoma hepatoselular manusia, HepG2 (ATCC HB- 8065), sel epitel alveolar manusia tipe II, A549 (ATCC CCL-185), ditambahkan dengan 10% FBS (Propst, *et al.* 2016). Tiga sel line kanker pancreas (HPAF-II, HPAC, dan PL45) dari adenokarsinoma saluran pankreas diuji, ditambah dengan 10% FBS, 2 mmol/L glutamine, antibiotik (100 U/ml penisilin, 0,1 mg/ml streptomisin), dan 0,25 µg/ml amfoterisin B (Gagliano, *et al.* 2016), pada mikroglia primer dan sel B92 ditambahkan 10% FBS dan penstrep pada 37⁰C dalam kelembaban 95% dan 5% CO₂ (Jamalidoust, *et al.* 2016).

Serum yang berasal dari janin sapi ini berfungsi untuk menyediakan nutrient yang esensial, hormon dan faktor pertumbuhan, pengikatan protein, perlindungan, dan faktor ekstensi dan adherent. Penisilin dan streptomisin sebagai antibiotik untuk mencegah kontaminasi bakteri, amfoterisin B sebagai antimikotik untuk mencegah kontaminasi jamur. Karbon dioksida terlarut dalam media, membuat kesetimbangan dengan HCO₃, ion yang menurunkan pH.

L. Landasan Teori

Kanker merupakan penyakit yang ditimbulkan dari tumbuhnya sel sel tidak normal (invasif) sehingga sel menjadi kehilangan pengendalian dan mekanisme kenormalannya baik secara cepat maupun terkendali. Dalam kondisi yang normal sel akan membelah diri jika ada pergantian sel - sel yang telah mati ataupun sel yang rusak. Dalam berbagai kasus penyakit kanker kemoterapi, pembedahan, radiasi, merupakan pilihan bagi orang-orang yang mengidam kanker akan tetapi pengobatan dengan metode kemoterapi memiliki efek samping mual muntah, rambut rontok, jumlah sel darah menurun, peningkatan infeksi anemia dan kelelahan.

Kandungan dari tanaman temu putih salah satunya adalah minyak atsiri yang mempunyai efek antiinflamasi dan antioksidan (Yoshika *et al.* 1998). Penelitian dengan tanaman ekstrak temu putih menggunakan pelarut zam zam berpotensi antikanker dengan nilai IC_{50} 28,24 $\mu\text{g/ml}$. Sedangkan temu putih dalam pelarut etanol memiliki nilai IC_{50} 13,71 $\mu\text{g/ml}$ yang diinkubasi masing-masing 24 jam. Temu putih dengan kandungan flavonoid memiliki efek sitotoksik kandungan yang lain yaitu senyawa fenolik memiliki efek antioksidan (Hudaya 2015)

Aktivitas antiproliferasi dari ekstrak *Curcuma zedoaria* pada konsentrasi tinggi 10% bersifat efektif menghambat pertumbuhan sel HeLa dan menghasilkan LC_{50} pada konsentrasi ekstrak *C.zedoaria* 60,3 $\mu\text{g/ml}$. Pemberian ekstrak etanol konsentrasi tinggi mengubah bentuk sel HeLa dengan ukuran makin membesar, dinding sel pecah, dan terjadi fragmentasi sel (Syaefudin, dkk 2014).

Ekstrak etanol rimpang temu putih mampu menghambat proses karsinogenesis pada mencit betina yang diinduksi benzo[a]piren secara signifikan pada dosis 750 mg/kgBB $p < 0,05$ (Muryati 2004). Ekstrak kombinasi ekstrak temu putih dan bawang putih dengan nilai sebesar 449,04 ppm tergolong ekstrak yang bersifat toksik terhadap sel limfoma (Silma 2015). Ekstrak temu putih memiliki aktivitas sitotoksik yang paling kuat terhadap kultur sel HeLa dibandingkan dengan buah merah dan mahkota dewa. Nilai LC_{50} temu putih 58.9 $\mu\text{g/ml}$, buah merah 421 $\mu\text{g/ml}$ dan mahkota dewa 835 $\mu\text{g/ml}$, untuk waktu inkubasi 24 jam,

sedangkan untuk waktu inkubasi 48 jam, nilai LC_{50} temu putih 29.19 μ g/ml, buah merah 276.79 μ g/ml dan mahkota dewa 415,9 μ g/ml (Radji dan Maksum 2010). Oleh karena itu penulis ingin melakukan penelitian efek sitotoksik ekstrak etanol rimpang *Curcuma zedoaria* terhadap sel kanker payudara T47D dan pengujian indek selektifitas ekstrak etanol rimpang temu putih terhadap sel Vero sebagai model sel kanker payudara serta untuk mengetahui aktifitas ekstrak etanol rimpang curcuma zedoaria terhadap terhadap jumlah protein 53 pada kultur sel T47D.

M. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini pertama, ekstrak etanol rimpang *Curcuma zedoaria* mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D, kedua, mempunyai selektivitas terhadap sel kanker T47D, ketiga, ekstrak etanol *Curcuma zedoaria* meningkatkan jumlah protein 53 pada kultur sel T47D.