

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

1. Pengertian

Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian pada wanita yang sangat umum di seluruh dunia. Kanker payudara atau dalam dunia medis disebut dengan *carcinoma mammae* merupakan suatu pertumbuhan sel yang abnormal dan tidak terkontrol pada sel epitel duktus ataupun pada bagian lobulus. Kanker payudara dapat dikenali apabila terdapat benjolan pada bagian payudara yang pada tahap awal disebut tumor (Shah *et al.*, 2014).

2. Epidemiologi

Terdapat beberapa jenis kanker yang umum di derita oleh wanita, diantaranya adalah kanker payudara, kanker ini menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian pada wanita hingga saat ini. Prevalensi penyakit kanker payudara di Indonesia semakin meningkat setiap tahunnya. Berdasarkan Data Kanker Indonesia tahun 2010 frekuensi kanker payudara mencapai 18,6%. Berdasarkan survey yang dilakukan oleh *International Agency for Research on Cancer (IARC)* dengan hasil data *GLOBOCAN* menyebutkan bahwa pada kasus baru dan kematian akibat kanker, kanker payudara masih menempati peringkat pertama dengan presentasi sebesar 43,3% dan 12,9% (Kemenkes, 2015).

3. Etiologi

Penyebab pasti terjadinya kanker payudara sendiri belum diketahui, sejauh ini para ahli berspekulasi mengenai penyebab dari penyakit ini. Etiologi yang berkembang saat ini untuk kanker payudara sendiri ada beberapa macam diantaranya yaitu faktor lingkungan, faktor genetik, terlambat haid pertama (*late menarche*, menopause dini, obesitas, kontrasepsi oral, racun, alkohol, rokok (Mansfield, 1993) (Angahar, 2017).

4. HER2 dan Estrogen α

HER2 adalah suatu proto-onkogen yang terdapat pada kromosom 17 dan memiliki fungsi sebagai reseptor membran sel. HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) merupakan bagian dari keluarga erB/HER, gen tersebut merupakan suatu reseptor transmembran yang dikode oleh gen HER2. HER *family* memiliki peran yang penting dalam pembelahan sel normal, proliferasi dan regulasi pertumbuhan, gen ini tidak mengekspresikan banyak reseptor pada permukaan sel. HER2 dapat bermutasi apabila mengalami transformasi onkogenik sehingga akan meningkatkan jumlah gen HER2 yang juga diikuti oleh peningkatan reseptor HER2 dipermukaan sel. Ekspresi gen yang menyimpang ini dapat ditemui pada beberapa sel kanker diantaranya kanker payudara (Gray MJ *et al.*, 2008).

Selain HER2, hormon estrogen dan reseptornya yaitu estrogen- α (ER- α) juga berperan penting dalam perkembangan kanker payudara yang mengarah pada keganasan sebagai suatu biomarker. Pada kanker

payudara yang tergolong ER+ akan terjadi overekspresi ER- α sehingga proses proliferasi sel menjadi lebih cepat dan berlebihan. ER- α merupakan suatu faktor transkripsi yang berfungsi mengatur proses transkripsi pada beberapa gen. Ekspresi ER- α ini sangat berkaitan dengan perkembangan tumor pada kanker payudara seperti, karsinoma payudara (Hayashi *et al.*, 2003).

5. Kemopreventif

Kemopreventif pada kanker didefinisikan sebagai penggunaan bahan kimia, bahan alam, sintetis atau agen biologi untuk membalik, menekan dan mencegah perkembangan karsinogen menjadi suatu kanker invasif (Tsao *et al.*, 2004). Agen kemopreventif dapat bekerja pada proses terjadinya kanker seperti fase inisiasi, promosi atau progresi. Target dari agen kemopreventif tidak hanya pada pencegahan terjadinya kanker, tetapi juga bekerja pada proses penghambatan pertumbuhan sel, metastasis dan membantu penyembuhan kanker menjadi normal kembali (Steward dan Brown, 2013).

B. Teh (*Camellia sinensis*)

1. Klasifikasi Teh

Tanaman Teh terdiri dari banyak spesies, salah satunya yaitu *Camellia sinensis*. Tanaman ini tersebar di kawasan Asia Tenggara, India, Cina Selatan, Muangthai Utara, Burma. Sistematika tanaman teh terdiri dari:

Kingdom : *Plantae*
 Divisio : *Spermatophyta*
 Sub Divisio : *Angiospermae*
 Class : *Dicotyledoneae*
 Ordo : *Guttiferales*
 Famili : *Theaceae*
 Genus : *Camellia*
 Spesies : *Camellia sinensis* L.
 Varietas : *Sinensis dan Asamika* (Effendi *et al.*, 2010).



Gambar 1. *Camellia sinensis*

2. Morfologi Tanaman

Camellia sinensis merupakan keluarga *theaceae*, dalam bebas teh dapat tumbuh hingga mencapai ketinggian 10-15 meter dan 0,6-1,5 meter apabila dibudidayakan. Daun muda dari tanaman ini berwarna hijau dan pendek, dengan permukaan daun yang mengkilat dan memiliki pinggiran daun yang bergerigi. Daun yang lebih tua memiliki warna hijau yang lebih gelap dan permukaannya sedikit kasar jika dibandingkan dengan daun muda. Bunga tanaman teh berwarna putih dan memiliki bau yang harum, diameter bunga sekitar 2,5 – 4 cm (Ross, 2003).

3. Kandungan Kimia

Terdapat beberapa golongan senyawa kimia yang terdapat pada daun teh (*Camellia sinensis*) yaitu golongan fenol, golongan bukan fenol, golongan aromatis, dan enzim. Contoh dari golongan fenol adalah katekin, senyawa ini merupakan metabolit sekunder yang tergolong ke dalam

flavonoid. Katekin memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi karena tersusun dari dua gugus fenol, oleh karena itu katekin biasa disebut senyawa polifenol. Katekin tersusun dari beberapa komponen senyawa yaitu katekin, galokatekin, epigalokatekin galat, epigalokatekin dan epikatekin galat. Kandungan senyawa ini pada daun teh kurang lebih 13,5-31% (Towaha dan Balittri, 2013).

C. Sirsak (*Annona muricata* L.)

1. Klasifikasi

Menurut Widyaningrum (2012) dalam Kurniasih, *et al* (2015), klasifikasi tanaman sirsak sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Spermatophyta*
 Sub Divisi : *Angiospermae*
 Kelas : *Dicotyledonae*
 Ordo : *Polycarpiceae*
 Famili : *Annonaceae*
 Genus : *Annona*
 Spesies : *Annona muricata* Linn



Gambar 2. *Annona Muricata* L.

Nama Umum : *Graviola* (Brazil), *Soursop* (Inggris), *Guanabana* (Spanyol), Nangka Sabrang atau Nangka Belanda (Jawa), Nangka Walanda atau Sirsak (Sunda) (Kurniasih *et al.*, 2015).

2. Morfologi Tanaman

Dari tumbuhan sirsak ini, daunnya berwarna hijau muda hingga hijau tua, dengan panjang daun yaitu 6-18 cm dan lebar 3-7 cm, permukaan daun bertekstur kasar, berbentuk bulat telur, dengan ujung lancip pendek, daun bagian atas mengkilap. Daun sirsak memiliki bau yang tajam dan menyengat dengan tangkai daun berukuran 3-10 mm. Sedangkan bunga tanaman sirsak berbentuk tunggal yaitu satu bunga dengan banyak putik. Buah sirsak berbentuk sejati berganda yang berarti buah berasal dari satu bunga dengan banyak bakal buah tetapi hanya menghasilkan satu buah. Terdapat duri sisik halus pada permukaan buah sirsak. Ketika buah sudah tua, daging buah akan berwarna putih, lembek dan berserat dilengkapi dengan biji yang berwarna coklat kehitaman (Patel dan Patel, 2016).

3. Kandungan Kimia Daun Sirsak

Daun sirsak mengandung beberapa golongan senyawa yaitu *annomurine*, *acetogenin*, *reticuline*, *coclaurine*, *higenamine*, *loreximine*, minyak esensial. Senyawa golongan *acetogenin* merupakan komponen dalam daun sirsak yang berpotensi sebagai antikanker (Ragasa *et al.*, 2014; Yi *et al.*, 2007).

D. Ekstraksi dan Maserasi

Ekstraksi merupakan suatu kegiatan melakukan penarikan kandungan senyawa kimia yang dapat larut dalam pelarut cair sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut (Time, 2014). Hasil dari ekstraksi adalah cairan kental atau disebut ekstrak kental. Terdapat beberapa faktor yang dapat

mempengaruhi maserasi yaitu konsentrasi pelarut dan rasio (massa bahan dan volume pelarut). Salah satu metode untuk melakukan ekstraksi adalah dengan metode maserasi. Maserasi disebut juga dengan metode perendaman, yaitu granul simplisia yang halus dilarutkan dalam sejumlah pelarut, kemudian direndam selama beberapa hari. Metode ini memiliki syarat yaitu harus tersedia waktu kontak yang memadai antara pelarut dan jaringan yang diekstraksi (Sumantri *et al.*, 2014).

E. Analisis Kandungan Kimia Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

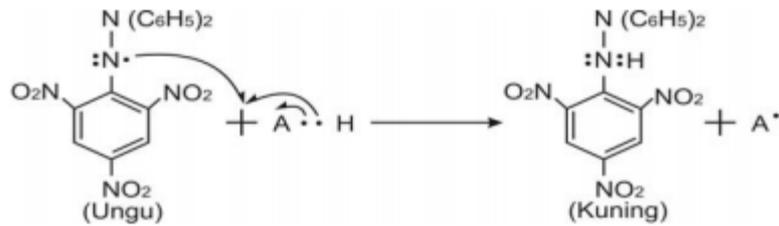
Metode kromatografi (pemisahan) yang paling sederhana dan paling sering digunakan adalah Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Dikatakan sederhana karena alat dan bahannya cukup mudah didapatkan yaitu berupa bejana tertutup (*chamber*) yang berisi lempeng KLT dan pelarut tertentu. Prosedur pelaksanaan analisis menggunakan KLT dimulai dengan menotolkan sejumlah kecil sampel pada salah satu ujung fase diam (lempeng KLT). Kemudian lempeng didiamkan sejenak agar sampel menjadi kering. Ujung lempeng yang terdapat sampel, dicelupkan ke dalam fase gerak yang berupa pelarut tunggal atau campuran di dalam *chamber*.

Pelarut atau fase gerak yang digunakan harus dipilih dengan tepat, agar senyawa yang ada pada fase diam dapat bergerak mengikuti fase geraknya. Ketika fase gerak sudah mencapai batas yang ditentukan, fase diam segera diambil dan dikeringkan, kemudian bagian yang dihasilkan dapat diamati secara langsung dibawah sinar ultraviolet (UV). Untuk beberapa

senyawa tertentu dapat ditambahkan pereaksi sebelum diamati dengan sinar UV (Wulandari, 2016).

F. Uji Antioksidan DPPH

Senyawa antioksidan secara kimia merupakan senyawa yang bertugas sebagai pemberi elektron (elektron donor). Makna antioksidan secara biologis yaitu senyawa yang dapat menangkal atau meredam dampak buruk dari radikal bebas. Tubuh makhluk hidup memerlukan antioksidan untuk menjaga tubuh dari radikal bebas. Tetapi tubuh dalam keadaan normal tidak punya cukup antioksidan dalam jumlah berlebih, sehingga untuk melawan banyak radikal bebas dibutuhkan antioksidan eksogen (Sayuti, 2015). Untuk menguji aktivitas antioksidan suatu bahan alam, metode yang paling umum digunakan yaitu diuji dengan *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil* (DPPH) yang merupakan radikal bebas. Pengukuran antioksidan dengan metode ini sangat sederhana, cepat dan tidak membutuhkan banyak reagen. Kemampuan antioksidan suatu sampel secara umum dapat dilihat dari hasil pengukuran dengan metode DPPH dan pengukuran ini tidak berdasar pada jenis radikal yang dihambat. Senyawa antioksidan dari bahan alam akan bereaksi dengan larutan DPPH yang berwarna ungu, sehingga larutan tersebut akan berubah menjadi DPPH stabil yang ditandai dengan adanya perubahan warna dari ungu tua menjadi kuning pucat dan untuk dapat menentukan aktivitas peredaman radikal bebas, sampel dapat langsung diamati dengan spektrofotometer (Juniarti *et al*, 2011).



Gambar 3. Reaksi yang terjadi antara antioksidan dengan DPPH (Yamaguchi *et al.*, 1998).

G. Molecular Docking

Molecular docking merupakan suatu metode yang digunakan dalam desain obat dan kimia komputasi dengan menggunakan komputer. Tujuan dari metode ini yaitu untuk memprediksi afinitas dan orientasi ikatan ligan di dalam interaksinya dengan protein pada struktur 3 dimensi (Morris & Wilby, 2008). Dasar dari *molecular docking* yaitu untuk mensimulasikan reaksi penautan molekul secara komputasi, untuk mendapatkan energi bebas yang rendah maka harus mencapai konformasi yang optimal dari protein dan ligan dengan orientasi relatif antara keduanya (Mukesh & Rakesh, 2011).

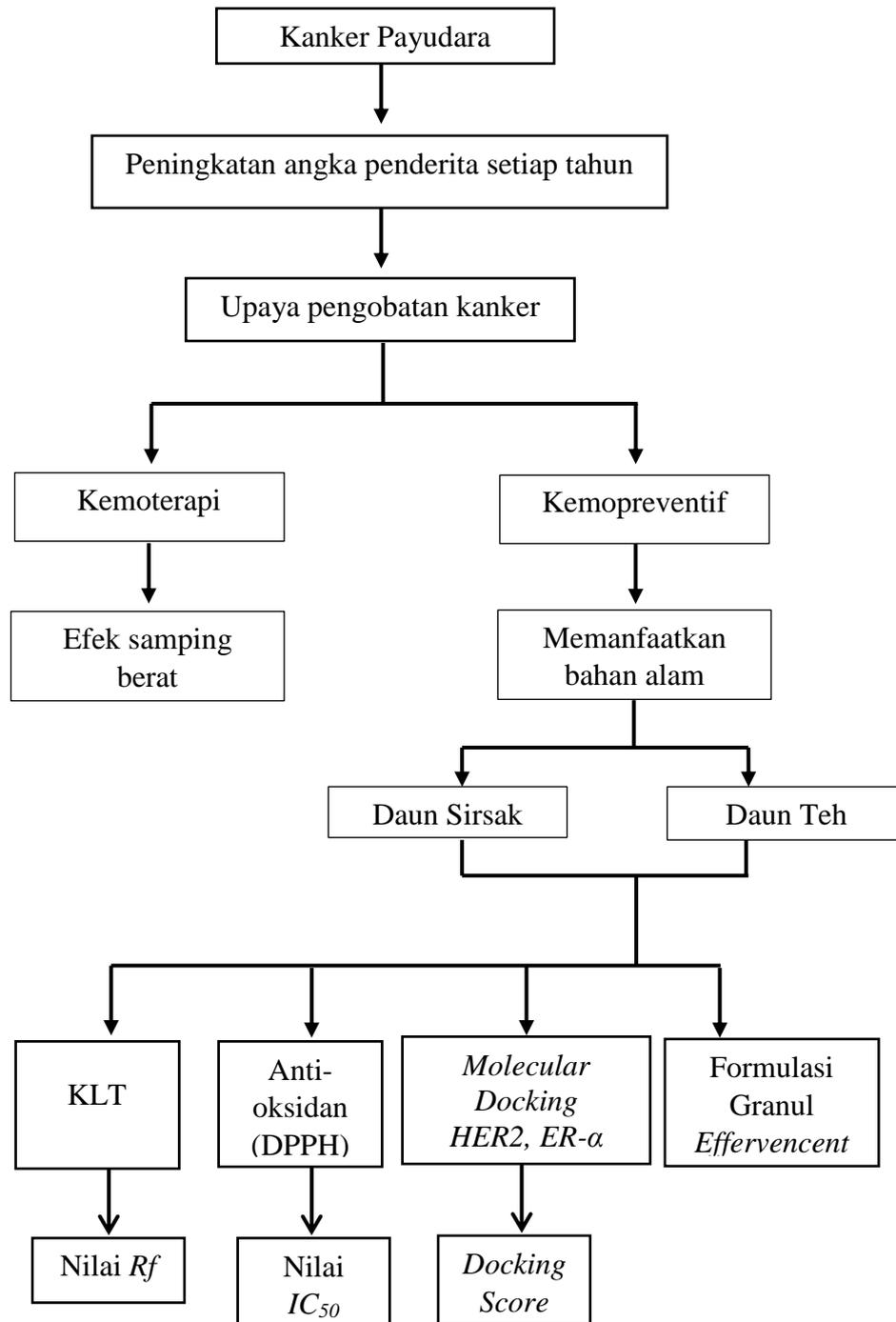
Docking memiliki dua bagian penting yang tidak terpisahkan yaitu *docking algorithms* dan *scoring function*. Penggunaan *docking algorithms* berfungsi untuk mencari bentuk konformasi/orientasi dari ligan pada tautan reseptor sehingga akan didapatkan konformasi yang ideal dan stabil dari ikatan kompleks ligan dengan protein. Protein reseptor memiliki residu asam amino yang akan berinteraksi dengan gugus fungsional yang ada pada ligan sehingga terbentuk ikatan intermolekul. Ikatan intermolekul yang terbentuk kemudian dihitung dan diurutkan dari kecil ke besar menggunakan *Scoring function*.

Afinitas dari kompleks ligan dengan protein ini dihitung menggunakan *Scoring function*. *Scoring function* mengacu pada teori energi bebas Gibbs yang merupakan hukum termodinamika II yang berarti semakin kecil energi bebas maka konformasi yang didapat semakin stabil, sedangkan jika energi bebas yang didapatkan besar maka konformasi yang didapat tidakstabil (Kroemer, 2003).

H. Sediaan Granul *Effervescent*

Effervescent merupakan suatu bentuk sediaan yang menghasilkan gelembung gas akibat hasil reaksi kimia dalam larutan. Pada umumnya gas yang dihasilkan dari reaksi adalah gas karbondioksida (CO_2). Granul *effervescent* berbentuk kering, sehingga harus memiliki rasa, bau, kenampakan yang sesuai dan stabilitas penyimpanan yang baik. Komponen utama dalam *effervescent* terdiri dari sodium bikarbonat, asam tartrat, dan asam sitrat. Sediaan granul *effervescent* memberikan variasi dalam penyajian obat tradisional selain itu sediaan ini juga praktis dalam penyimpanan. Sediaan ini mampu menghasilkan gas karbondioksida (CO_2) sehingga memberikan rasa segar ketika diminum, dengan adanya gas ini akan menutupi rasa pahit serta membuat proses pelarutan menjadi lebih mudah tanpa adanya pengadukan jika seluruh komponen mudah larut dalam air (Wiyono, 2017).

I. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

J. Hipotesis

Berdasarkan kerangka konsep diatas, dapat dirumuskan hipotesis bahwa:

1. Ekstrak etanolik kombinasi daun teh (*Camellia sinensis*) dan daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung senyawa golongan flavonoid.
2. Ekstrak etanolik kombinasi daun teh (*Camellia sinensis*) dan daun sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki aktivitas antioksidan.
3. Berdasarkan analisis *molecular docking* senyawa katekin dan *acetogenin* memiliki afinitas ikatan yang kuat terhadap reseptor HER2 dan ER- α .
4. Terdapat formulasi yang optimum untuk sediaan granul *effervescent* dari ekstrak etanolik kombinasi daun teh (*Camellia sinensis*) dan daun sirsak (*Annona muricata* L.).