

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

Kanker merupakan tumbuhnya sel yang tidak dapat dikendalikan. sehingga sel menyusup ke jaringan sekitar dan kemudian sel menyebar ke jaringan tubuh lainnya. Sel tubuh normal umumnya akan membelah dan hidup dalam jangka waktu tertentu bisa dalam hitungan menit hingga hitungan tahun tergantung dari jenis selnya. Tipe-tipe dari sel kanker sebagian besar dinamakan sesuai dengan bagian tubuh pertama kali berasal (Risksedas, 2013 dan *American Cancer Society*, 2013).

Kanker payudara adalah tumor ganas yang berasal dari sel-sel yang terdapat di payudara, tapi tidak termasuk kulit payudara (Depkes, 2009). Kanker dapat tumbuh dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak, maupun jaringan ikat. Kanker payudara sebagian besar berasal dari sel-sel duktus (86%), lobular (12%), dan sisanya berasal dari jaringan lain (Keitel dan Kopala, 2000). Penyebab yang dapat meningkatkan terjadinya kanker payudara salah satunya yaitu memiliki gen kanker, dimana perubahan genetik tertentu mempengaruhi secara signifikan munculnya kanker payudara seperti gen BRCA1 dan BRCA2 dapat bermutasi menjadi kanker payudara.

B. Kulit Jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*)

1. Klasifikasi tanaman jeruk mandarin (Deptan, 2012)

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyte*

Sub divisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledone*

Ordo : *Rutales*

Famili : *Rutaceae*

Genus : *Citrus*

Spesies : *Citrus reticulata*



Gambar 1. Jeruk mandarin (*Citrus reticulata*) (wikipedia.org)

Citrus reticulata merupakan tanaman suku *Rutaceae* dengan tinggi pohon 2-8 meter. Buahnya berbentuk bola tertekan dengan panjang 5-8 cm dengan tebal kulit 0,2-0,3 cm, daging buah bertekstur lunak mengandung banyak air dan berwarna kekuningan. Kulit jeruk mandarin (*Citrus reticulata*) mengandung berbagai macam senyawa diantaranya *tangeraxanthin*, *tangeritin*, *nobiletin*, dll. Salah satu senyawa dalam kulit jeruk mandarin (*Citrus reticulata*) penelitian yang telah dilakukan terhadap aktivitas antioksidan yaitu *tangeritin*. *tangeritin* dan *nobiletin* merupakan senyawa dari flavonoid yang mempunyai potensi sebagai agen antioksidan. *Tangeretin* pada kulit jeruk dapat menghambat aktivitas sel kanker pada fase G1 sehingga siklus selnya terhambat.

C. Daun Teh (*Camellia sinensis* L)

1. Klasifikasi tanaman daun teh (Kartasapoetra, 1992)

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyte*

Sub divisio : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledone*

Sub kelas : *Dialypetalae*

Ordo : *Guttiferales*

Suku : *Theaceae*

Genus : *Camelli*

Spesies : *Camellia sinensis*



Gambar 2. Daun teh (*Camellia sinensis*) (wikipedia.org)

Camellia sinensis L, merupakan tanaman suku *Camelliaceae* (*Theaceae*) dengan bentuk helai daun lanset dengan ujung meruncing dan bertulang menyerip, panjang daun 4-15 cm dan lebar 2-5 cm. Daun teh (*Camellia sinensis* L) mengandung berbagai senyawa terutama golongan flavonoid, flavonoid yang ditemukan dalam daun teh (*Camellia sinensis*) berupa flavanol dan flavonol.

Penelitian yang telah dilakukan pada senyawa kandungan flavonoid yang memiliki potensi sebagai aktivitas antioksidan yaitu *kaempferol*. *Kaempferol* merupakan senyawa yang tidak larut dalam air tapi larut dalam etanol dan dietil eter. *kaempferol* juga memiliki aktivitas farmakologi, seperti antioksidan, antikanker, dan anti-inflamasi (Calderon,dkk, 2011).

D. Ekstraksi

Ekstraksi merupakan penyarian zat-zat berkhasiat dan zat-zat aktif dari suatu tumbuh-tumbuhan atau hewan yang dapat diperoleh dengan cara melepaskan zat aktif dari tiap-tiap obat. Sel-sel tanaman dan hewan memiliki perbedaan begitu juga ketebalannya, sehingga diperlukan metode ekstraksi tertentu dan pelarut tertentu dalam mengekstraksinya (Dirjen POM, 1986). Adapun tujuan dari ekstraksi bahan alam ini yaitu untuk mendapatkan atau menarik komponen kimia dari bahan alam.

Penelitian ini melakukan ekstraksi dengan metode maserasi, maserasi merupakan metode yang paling sederhana dan paling banyak digunakan dengan alat yang mudah ditemukan dan cara pengerjaannya sederhana (Agoes, 2007). Maserasi salah satu metode ekstraksi yang dilakukan dengan cara perendaman serbuk bahan alam. Selama proses maserasi atau perendaman berlangsung dilakukan pengocokan berulang-ulang agar keseimbangan dari konsentrasi bahan ekstraksi lebih cepat.

E. KLT (Kromatografi lapis tipis)

KLT (Kromatografi Lapis Tipis) merupakan salah satu metode sederhana yang digunakan dalam pemisahan (Hortettman, 1986). KLT adalah salah satu metode kromatografi cair yang paling sederhana, di mana penggunaannya telah diakui sebagai metode yang baik. Uji KLT terdiri dari fase diam dan fase gerak. Prinsip kerja dari KLT sama pada cara kerja kromatografi kertas yang membedakan yaitu KLT

memiliki kelebihan yang khas dibandingkan dengan kromatografi kertas seperti keserbagunaan, kecepatan, serta kepekaannya (Harbone, 1996).

Beberapa keuntungan dari KLT diantaranya, waktu yang digunakan atau dibutuhkan tidak lama yaitu 2-5 menit. Selain waktu yang digunakan sampel yang dipakai juga sedikit hanya 2 – 20 µg. Selain memiliki keuntungan KLT juga memiliki kerugian yaitu tidak efektif digunakan untuk skala industri. Pada metode KLT (Kromatografi Lapis Tipis) dapat dilakukan penentuan nilai R_f (*Retention Factor*) pada bercak-bercak noda, dengan rumus seperti berikut:

$$R_f = \frac{\text{Jarak yang ditempuh senyawa terlarut (cm)}}{\text{Jarak yang ditempuh pelarut (cm)}}$$

Harga R_f berkisar antara 0,1 – 0,99 harga ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti pelarut, suhu, struktur kimia, dan senyawa-senyawa lain yang sedang dipisahkan, serta sifat dari penyerapan dan derajat aktivitasnya, jumlah cuplikan yang digunakan serta teknik yang digunakan (Sastrohamidjojo, 2007).

F. Uji Antioksidan dengan Metode DPPH

Antioksidan merupakan salah satu senyawa elektron atau reduktan. Senyawa antioksidan ini yang mampu menginaktivasi berkembangnya suatu reaksi oksidasi, dengan mencegah terbentuknya radikal bebas. Menurut sunardi (2007) antioksidan didefinisikan sebagai senyawa yang jika dalam konsentrasi rendah berada bersama substrat yang dapat teroksidasi, dan juga dapat menunda atau menghambat senyawa

tersebut. Untuk mengukur aktivitas dari antioksidan dapat menggunakan metode CUPRAC (kapasitas mengurangi antioksidan cupric ion), DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), FRAP (*Ferric reduction antioksidan power*).

Metode DPPH merupakan metode yang cepat, sederhana, dan tidak membutuhkan biaya yang banyak dalam menentukan kemampuan antioksidan. Metode DPPH ini biasa digunakan pada sampel yang dapat berupa padatan maupun cairan (Prakash dkk, 2001). Pada radikal bebas DPPH gugus kromofor dan ausokrom memberikan absorbansi maksimum dengan panjang gelombang 517 nm dan dapat menimbulkan warna ungu. Warna pada DPPH dapat berubah dari ungu menjadi kuning karena penambahan antioksidan seperti pada saat elektron tunggal pada DPPH berpasangan dengan hidrogen dari antioksidan.

G. *Molecular Docking*

Pengembangan obat dapat digunakan dengan beberapa metode untuk mendesain obat baru, metode terkini yang dapat digunakan sebagai pengembangan obat baru yaitu *molecular docking*. *Molecular docking* adalah metode komputisasi, metode *molecular docking* ini bertujuan untuk meniru peristiwa interaksi suatu molekul ligan dengan protein-protein yang menjadi targetnya pada uji *In vitro* (Motiejunas dan wade, 2006).

Molecular docking sering digunakan pada justifikasi ilmiah, untuk memprediksi adanya aktivitas biologis suatu senyawa berdasarkan interaksinya pada protein reseptor secara *In silico*. Pada pemilihan reseptor didasarkan pada kemiripan struktur ligan kompleks dan kesamaan mekanisme kerjanya. Kelebihan dari metode *molecular docking* ini yaitu dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas suatu senyawa sebelum dilakukannya suatu sintesis sehingga dapat mengurangi penggunaan pelarut dan bahan-bahan kimia lainnya yang dapat mencemari lingkungan.

Ada beberapa program komputer yang dapat digunakan pada *Molecular docking* seperti Autodock vina, Autodock, ArgusLab, Accelrys, Lead it, ChemOffice Ultra, dan lain-lain (O'Donoghue dkk.,2005). *Autodock vina* merupakan aplikasi *molecular docking* yang bersifat *multiplatform*. Dalam melakukan kegiatan *molecular docking* dengan menggunakan *autodock vina* diperlukan beberapa aplikasi seperti *Autodock vina*, *DS Visualizer*, *MGLTools*, *Python*, *YASARA*, dan *Open babel*. Aplikasi-aplikasi tersebut dapat diunduh di internet, pada reseptor uji yang dibutuhkan dalam *molecular docking* dapat diunduh pada *website* khusus yang menampung basis data protein-protein www.rcsb.org.

H. Formulasi Tablet

Studi formulasi merupakan tahap pertama dalam suatu proses pembuatan tablet atau aktivitas formulasi dengan berbagai pertimbangan dari data preformulasi (Lieberman, 1990). Preformulasi merupakan langkah awal pengembangan bentuk suatu sediaan dari bahan obat. Tujuan dari aktivitas preformulasi adalah untuk menyiapkan dasar rasional untuk metode preformulasi, agar dapat memaksimalkan dalam mengoptimalkan sebuah produk obat dan penampilanya.

Ada berbagai bentuk macam sediaan obat yang ada diantaranya tablet, kapsul, kaplet, serbuk, pulveres, pil, suppositoria, krim, dan lain-lain. Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi, dibuat dengan cara dikempa dalam bentuk umumnya tabung pipih yang kedua permukaannya *rate* atau cembung. Ada beberapa cara atau kriteria yang harus dipenuhi untuk mendapatkan tablet dengan kualitas yang baik antara lain mempunyai kekerasan yang cukup dan tidak rapuh, sehingga pada saat fabrikasi, pengemasan dalam kondisi yang baik (Voigt, 1994).

I. Kerangka konsep

Kanker merupakan tumbuhnya sel yang tidak dapat dikendalikan, sehingga sel menyusup ke jaringan sekitar dan kemudian sel menyebar ke jaringan tubuh lainnya. Dari pertumbuhan yang tidak normal tersebut diakibatkan oleh kerusakan DNA. Kerusakan yang terjadi pada DNA

tersebut diakibatkan dari serangan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat ditimbulkan eksogenus maupun endogenus.

Setiap tumbuhan memiliki berbagai agen antitumor berupa senyawa-senyawa fitokimia yang telah dikenal sebagai antioksidan. Antioksidan merupakan suatu senyawa yang dapat mencegah dan menghambat proses perkembangan sel kanker. Antioksidan dapat diartikan juga sebagai pencegahan inisiasi, mencegah, atau melawan promosi dan progresi.

Kandungan kimia yang terdapat pada kulit jeruk mandarin (*Citrus reticulata*) adalah *tangeretin* yang merupakan senyawa dari flavonoid yang mempunyai potensi sebagai antioksidan. *Tangeretin* pada kulit jeruk mandarin (*Citrus reticulata*) dapat menghambat aktivitas sel kanker pada fase G1 sehingga siklus selnya terhambat. Sedangkan pada daun teh (*Camellia sinensis*) kandungan kimia yang terdapat yaitu *kaempferol*. *Kaempferol* merupakan senyawa yang memiliki aktivitas farmakologi seperti antioksidan, antikanker, dan anti inflamasi (Calderon, 2011).

Untuk mengembangkan aktivitas suatu senyawa perlu dilakukan studi *molecular* lebih lanjut. Salah satu senyawa flavonoid yang terdapat pada kulit jeruk mandarin (*Citrus reticulata*) yaitu *tangeretin* dan pada daun teh (*Camellia sinensis*) yaitu *kaempferol*. Pada kanker payudara terdapat overekspresi yaitu protein Bcl-xL. Diharapkan protein Bcl-xL bisa mengembalikan proses apoptosis pada sel tumor.

J. Hipotesis

1. Terdapat kandungan senyawa golongan flavonoid pada ekstrak kombinasi kulit jeruk mandarin (*Citrus reticulata*) dan daun teh (*Camellia sinensis*).
2. Ekstrak kombinasi kulit jeruk mandarin (*Citrus reticulata*) dan daun teh (*Camellia sinensis*) memiliki aktivitas Antioksidan.
3. Senyawa *tangeretin* dan *kaempferol* memiliki potensi dalam menghambat protein Bcl-xl berdasarkan *molecular docking*.
4. Mengetahui formulasi tablet dari kombinasi ekstrak etanolik kulit jeruk mandarin dan daun teh.