

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Telaah Pustaka

##### 1. Kanker

Kanker atau karsinoma (bahasa Yunani *karkinomos*) adalah setiap pembentukan jaringan baru yang abnormal dan bersifat ganas (*maligne*). Suatu kelompok sel yang mendadak menjadi liar dan memperbanyak diri secara pesat dengan tidak tertahan dan mengakibatkan pembengkakan atau benjolan yang disebut tumor atau neoplasma (*neo*: baru, *plasma*: pembentukan). Sel-sel kanker tersebut akan menginfiltrasi ke dalam jaringan-jaringan sekitarnya dan memusnahkannya (Tjay dan Rahardja, 2002).

Dalam keadaan normal sel akan membelah diri bila tubuh membutuhkannya seperti mengganti sel-sel yang rusak atau mati, sebaliknya sel kanker akan membelah meskipun tidak dibutuhkan sehingga terjadi kelebihan sel-sel baru. Keadaan ini menyebabkan adanya perbedaan kecepatan pertumbuhan. Sel-sel kanker dalam sebuah tumor berasal dari sel tunggal. Sel kanker dapat mengalami metastasis. Oleh sebab itu, kanker dapat dikelompokkan berdasarkan jenis sel dari mana ia berasal dan lokasi selnya :

- a) Karsinoma, merupakan kanker yang tumbuh dari jaringan epitel, meliputi epitel permulaan, membran mukosa dan kelenjar (misal kanker payudara, paru-paru dan ovarium).

- b) Sarkoma, merupakan kanker yang berasal dari jaringan mesodermal yang terdiri dari jaringan ikat, tulang atau sel otot.
- c) Limfoma, berasal dari sel hemopoetik dan jaringan darah, meliputi jaringan limfoid, sel erithoid, sel myeloid.
- d) Blastoma, tipe tumor yang berasal dari sel blast atau sel prekursor Blastomas dapat ditemukan pada bagian tubuh seperti otak, ginjal, hati, sistem saraf, tulang dan retina
- e) Leukemia, merupakan kanker yang berasal dari leukosit dan mungkin juga berasal dari limfatik dan monositik.

Sifat umum dari kanker adalah sebagai berikut :

- a) Pertumbuhan berlebihan umumnya berbentuk tumor
- b) Gangguan diferensiasi dari sel dan jaringan sekitarnya
- c) Bersifat invasif, mampu tumbuh di jaringan sekitarnya
- d) Bersifat metastatik, menyebar dan menyebabkan pertumbuhan di tempat lain
- e) Memiliki hereditas bawaan (*acquired heredity*) yaitu turunan sel kanker juga dapat menimbulkan kanker
- f) Pergeseran metabolisme ke arah pembentukan makro molekul dari nukleosida dan asam amino serta peningkatan katabolisme karbohidrat untuk energi sel.

Kanker tumbuh dan berkembang secara bertahap. pertumbuhannya dimulai ketika satu sel dari sekian banyak sel normal tiba-tiba mengalami mutasi genetik. Sel tersebut berkembang dan membelah diri. Beberapa lama

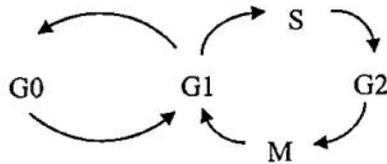
kemudian sel tersebut mengalami mutasi lagi yang menyebabkan ukuran sel menjadi abnormal, keadaan ini disebut fase *displasia*. Displasia terus berkembang dimulai dari displasia ringan, displasia sedang, displasia berat dan akhirnya menjadi kanker *in situ*, yaitu kanker yang belum menembus batas jaringan tempat kanker tersebut tumbuh. Beberapa tahun kemudian sel kanker dapat menembus jaringan basal dan menyusup ke jaringan sekitarnya, keadaan ini dinamakan kanker *invasive*. Sel kanker juga dapat menembus pembuluh darah atau getah bening (pembuluh limfe), kemudian bersama aliran darah atau getah bening, sel kanker terbawa ke bagian lain dari tubuh. Sel kanker akan tumbuh ditempat yang baru dengan sifat-sifat yang sama dengan sel kanker induknya. Penyebab kanker ke jaringan yang lainnya ini dinamakan anak sebar (*metastatis*). Biasanya kematian sukar dihindari bila telah terjadi metastatis (Dalimartha, 2003).

## 2. Pertumbuhan Kanker

Sel kanker pada dasarnya memiliki daur sel (*cell cycle*) yang sama dengan sel normal, dapat berada pada tiga keadaan; sedang membelah (fase proliferasi), dalam keadaan istirahat (tidak membelah, G0), dan secara permanen tidak membelah. Sel kanker yang sedang membelah terdapat dalam 4 fase, yaitu : fase G1, fase S, fase G2, dan fase M (Foster *et al.*, 2001).

Pada akhir fase G1 terjadi peningkatan RNA di susul dengan fase S yang merupakan saat terjadinya replikasi DNA setelah fase S berakhir, sel masuk dalam fase pramitosis (G2) dengan ciri : sel berbentuk tetraploid,

mengandung DNA dua kali lebih banyak dari pada sel fase lain dan masih berlangsungnya sintesis RNA pada protein. Sewaktu mitosis berlangsung (fase M) sintesis protein dan RNA berkurang secara tiba-tiba, dan terjadi pembelahan menjadi 2 sel. Setelah itu sel dapat memasuki interfase untuk kembali memasuki fase G1, saat sel berproliferasi, atau memasuki fase istirahat (G0). Sel dalam fase G0 yang masih potensial untuk berproliferasi disebut sel klonogenik atau sel induk (*stem cell*). Jadi yang menambah jumlah sel kanker adalah sel yang dalam siklus proliferasi dan dalam fase G0 (Nafrialdi dan Ganiswarna, 1995). Adapun fase sel kanker dapat terdapat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Fase Sel Kanker (Nafrialdi dan Ganiswarna, 1995).

### 3. Reaksi tubuh terhadap kanker

#### a) Makrofag

Makrofag memiliki peran dalam melakukan perlawanan terhadap kanker sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) kepada sel T helper, dan bertindak secara langsung sebagai efektor dengan melisis tumor. Pelisisian sel tumor dapat dilakukan oleh makrofag bila telah diaktifasi oleh *Macrophag Activating Faktor* (MAF). MAF merupakan suatu sitokin dari limfosit T yang distimulasi oleh antigen (Sumarno, 2010).

Makrofag mampu berikatan dengan sel tumor karena memiliki reseptor Fc dari IgG yang bilamana bekerja sama dengan IgG maka terjadi kerjasama dalam melisis tumor (Sumarno, 2010).

b) Limfosit T dan B

Limfosit T, limfosit T helper dan T sitotoksik mempunyai peran yang sama dalam mengeliminasi antigen tumor. Sel yang mengandung antigen tumor akan mengekspresikan antigennya bersama molekul MHC kelas I yang kemudian membentuk kompleks *T-cell Receptor* (TCR) dari sel T sitotoksik (CD8), mengaktifasi sel T sitotoksik untuk menghancurkan sel tumor tersebut. Sebagian kecil dari sel tumor juga mengekspresikan antigen tumor bersama molekul MHC kelas II, sehingga dapat dikenali dan membentuk kompleks dengan limfosit T-helper (CD4) dan mengaktifasi sel T helper untuk mensekresi limfokin IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  dimana keduanya akan merangsang sel tumor untuk lebih banyak menghasilkan molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan sitotoksitas dari sel T-sitotoksik (CD8) (Abbas *et al.*, 2012).

Limfosit B berperan dalam membentuk antibodi spesifik terhadap antigen tumor, mengikat, memproses dan mempresentasikan antigen tumor untuk menginduksi sel Th agar menghasilkan respon pada sel tumor. Fungsi lainnya adalah kapasitas limfosit B sebagai APC meskipun pada tumor, imunitas selular lebih banyak berperan daripada imunitas humoral, tetapi tubuh membentuk juga antibodi terhadap antigen tumor.

Antibodi tersebut dapat menghancurkan sel kanker secara langsung, dengan bantuan komplemen, atau melalui sel efektor *Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity* (ADCC) yang memiliki reseptor Fc misalnya sel K dan makrofag atau dengan jalan mencegah adhesi sel tumor (Sumarno, 2010).

c) Sel Natural Killer (NK)

Sel NK merupakan komponen utama dari *immune surveillance*, yang dapat bekerja sebagai sel efektor dari imunitas natural maupun spesifik. Sel NK akan menanggapi adanya molekul MHC kelas I karena pengakuan molekul MHC kelas I memberikan sinyal penghambatan terhadap sel NK (Abbas *et al.*, 2012).

#### 4. Kanker Lidah

Kanker rongga mulut merupakan bagian dari kanker kepala dan leher. Salah satu dari sepuluh bagian tubuh yang sering terkena kanker adalah mulut. Kanker mulut menempati posisi ketiga sesudah kanker lambung dan kanker leher rahim. Sebagian besar kanker rongga mulut dimulai di lidah dan dasar mulut (Sudiono, 2008).

Kanker rongga mulut dapat berasal dari jaringan epitel atau jaringan ikat. Kanker rongga mulut yang berasal dari jaringan ikat adalah *fibrosarkoma*, sedangkan kanker mulut yang berasal dari jaringan epitel adalah karsinoma sel skuamosa dan karsinoma basal. Lebih dari 90% kanker rongga mulut merupakan karsinoma sel skuamosa (Cawson dan Odell, 2008).

Kanker rongga mulut dapat terjadi di dua per tiga bagian depan lidah, dasar mulut, mukosa bukal, ginggiva maksila dan mandibula, palatum durum, palatum molle serta uvula dan lengkung faring bagian depan (Zwavelinf *et al.*, 1985). Walaupun karsinoma sel skuamosa sering terjadi pada seluruh bagian mulut, namun bagian yang paling sering terkena karsinoma sel skuamosa adalah bibir bawah, dasar mulut dan tepi lidah (Sapp *et al.*, 2004).

Gambaran klinis karsinoma sel skuamosa sangat bervariasi, mulai dari bercak eritematous yang kecil pada mukosa sampai pada daerah ulserasi atau hiperplasi yang luas. Penampakan klinis karsinoma sel skuamosa rongga mulut yang paling sering terlihat adalah leukoplakia dan eritroplakia. Karsinoma sel skuamosa rongga mulut yang telah berinfiltrasi sampai ke jaringan ikat hanya menyebabkan sedikit perubahan pada permukaan, tetapi timbul daerah yang berbatas tegas dengan hilangnya mobilitas jaringan (Sapp *et al.*, 2004).

Penampakan secara radiografis pada karsinoma sel skuamosa menunjukkan radiolusen yang tidak beraturan dan berbatas tidak jelas, adanya perluasan pada ligamen periodontal, gabungan lesi radiolusen dan radiopak tanpa batas yang jelas (Sapp *et al.*, 2004).

## 5. Cisplatin

Cisplatin atau *cis-diamminedichloridplatinum (II)* (CDDP) adalah suatu logam kompleks inorganik yang bekerja secara analog dengan alkilator. Obat ini paling sering digunakan untuk menyembuhkan berbagai

macam jenis kanker. Meskipun obat ini sangat efektif dalam menghambat aktivitas kanker, penggunaan obat ini sangat dibatasi karena memiliki efek samping yang tidak diinginkan. seperti kerusakan ginjal (*nefrotoxicity*) dan kerusakan hati (*hepatotoxicity*) (Arhogro, 2012). Cisplatin merupakan obat anti kanker yang tergolong *cell cycle nonspecific* dimana obat ini memiliki mekanisme *cross-linking* terhadap DNA sehingga mencegah replikasi dan bekerja pada fase G1 dan G2. Zat pengalkil yang terkandung dalam cisplatin akan melakukan alkilasi di dalam nukleus pada posisi N7 guanin, yang menyebabkan kematian sel, rangkaian silang DNA terlihat sebagai hal yang sangat penting bagi kerja sitotoksik obat alkilasi, efek terakhirnya menyebabkan pecahnya ikatan gula-fosfat DNA dan sel yang bereplikasi sangat rentan terhadap obat ini (Sihotang, 2007).

#### 6. Sarang Semut (*Myrcomedia Pendans*)

*Myrmecodia pendens* adalah nama latin untuk sarang semut. Spesies *Myrmecodia* ada 71 spesies namun yang berkhasiat adalah jenis *Myrmecodia pendens* dengan ukuran rata-rata berdiameter 25 cm dan tinggi 45 cm. Sarang semut tumbuh pada pohon inang setinggi 8 m berada di ketinggian 1100-2500 m dari permukaan laut, dan sudah dikenal oleh masyarakat lokal Asia Tenggara. Berikut ini adalah taksonomi dari tumbuhan sarang semut.

Divisi : *Tracheopyta*  
Kelas : *Magnoliopsida*  
Subkelas : *Lamiidae*  
Ordo : *Rubiales*  
Famili : *Rubiaceae*  
Genus : *Myrmecodia*  
Spesies : *Myrmecodia pendens*  
*merr. & perry*



Fig. 2. *Myrmecodia tuberosa* on a cicada tree (*Potiarum alternifolium*) in Bako National Park, Sarawak, Malaysia. (Photograph by: Alvin Francis Lok Siew Loon).

**Gambar 2.** Tanaman Sarang Semut (Subroto dan Saputro, 2006)

Keunikan sarang semut terletak pada interaksi semut yang bersarang pada umbi yang terdapat lorong-lorong di dalamnya. Kestabilan suhu di dalamnya membuat koloni semut betah berlama-lama bersarang di dalam tanaman ini. Dalam jangka waktu yang lama terjadilah reaksi kimia secara

alami antara senyawa yang dikeluarkan semut dengan zat yang terkandung di dalam buah sarang semut. Akar sarang semut tidak berfungsi sebagai penyerap unsur hara, hanya sebagai pengikat terhadap pohon inangnya. Benalu berbentuk bonggol inilah yang dimanfaatkan untuk diolah menjadi obat. Efek samping yang negatif dari sarang semut tidak ditemukan, sebaliknya dapat memperbaiki metabolisme tubuh, melancarkan peredaran darah sehingga stamina meningkat (Hertiani dkk., 2010).

Uji penapisan kimia dari tumbuhan sarang semut menunjukkan bahwa tumbuhan ini mengandung senyawa-senyawa kimia dari golongan flavonoid dan tanin. Dalam banyak kasus, flavonoid dapat berperan secara langsung sebagai antibiotik dengan mengganggu fungsi dari mikroorganisme seperti bakteri atau virus. Fungsi flavonoid sebagai antivirus telah banyak dipublikasikan, termasuk untuk virus HIV (AIDS) dan virus Herpes. Selain itu, flavonoid juga dilaporkan berperan dalam pencegahan dan pengobatan beberapa penyakit lain seperti asma, katarak, diabetes, encok, migrain, wasir, dan periodontitis (radang jaringan ikat penyangga akar gigi). Penelitian-penelitian mutakhir telah mengungkap fungsi-fungsi lain dari flavonoid, tidak saja untuk pencegahan, tetapi juga untuk pengobatan kanker (Soeksmanto dkk, 2010).

## 7. Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia  $C_6-C_3-C_6$ .

Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya. Flavonoid merupakan senyawa yang larut dalam air dan biasanya diekstraksi menggunakan etanol 70% (Harboune, 1987).

#### 8. Pembuatan Ekstrak

Ekstrak merupakan sediaan kering, cair atau kental yang dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, diluar pengaruh cahaya matahari langsung. Tahap pembuatan ekstrak terdiri dari

##### a) Sortasi Basah

Sortasi basah perlu dilakukan untuk memisahkan kotoran-kotoran atau bahan- bahan asing lainnya dari bahan simplisia seperti tanah, kerikil, rumput, batang, akar yang telah rusak serta kotoran lainnya.

##### b) Pencucian

Pencucian dilakukan untuk menghilangkan tanah atau kotoran lainnya yang melekat pada simplisia. Pencucian dapat dilakukan dengan menggunakan air bersih.

##### c) Perajangan

Beberapa jenis tanaman perlu melalui proses perajangan. Perajangan bertujuan untuk mempermudah proses pengeringan, pengepakan dan penggilingan. Perajangan dapat dilakukan dengan pisau, alat mesin

perajang khusus sehingga diperoleh irisan tipis atau potongan dengan ukuran yang dikehendaki.

d) Pengeringan

Tujuan dari pengeringan adalah untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam jangka waktu yang lebih lama.

e) Sortasi Kering

Sortasi kering bertujuan untuk memilah kotoran-kotoran atau bahan-bahan asing lainnya dari bahan simplisia seperti tanah, kerikil, rumput dan kotoran lainnya.

f) Penyarian

i) Metode Maserasi

Maserasi merupakan metode penyarian yang paling sederhana dan paling banyak digunakan. Caranya dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut karena terdapat perbedaan konsentrasi di dalam dan di luar sel, maka larutan yang terpekat akan didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar dan di dalam sel. Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, air etanol atau pelarut lain. Hasil penyarian dengan cara maserasi perlu dibiarkan selama beberapa waktu tertentu dengan tujuan untuk mengendapkan zat-zat yang tidak diperlukan.

## ii) Perkolasi

Perkolasi merupakan cara penyarian yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk yang telah dibasahi. Serbuk simplisia ditempatkan dalam suatu bejana silinder yang dibawahnya diberi sekat berpori. Cairan penyari dialirkan dari atas ke bawah melalui serbuk tersebut, cairan penyari akan melarutkan zat aktif sel sel yang dilalui sampai mencapai keadaan jenuh.

## iii) Soxhletasi

Penyarian soxhletasi merupakan penyarian yang paling baik jika dibandingkan dengan maserasi dan perkolasi. Hal tersebut disebabkan karena hasil penyariannya lebih banyak dan penyari yang diperlukan sedikit. Sampel yang sudah dimasukkan pada seperangkat alat *soxhlet*, dielusi dengan larutan yang cocok. Dengan adanya pemanasan, pelarut akan menguap keatas dan kemudian uap tersebut diembunkan oleh pendingin balik menjadi tetesan yang akan terkumpul kembali. Bila melewati batas lubang sirkulasi, maka akan terjadi sirkulasi yang berulang-ulang dan dihasilkan penyarian yang baik.

## iv) Infundasi

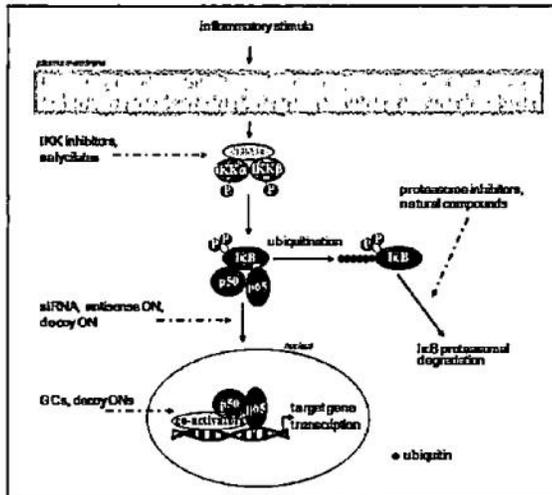
Infundasi adalah proses penyarian yang umumnya digunakan untuk menyari zat aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati pada suhu  $90^{\circ}$  selama 15 menit. Penyarian dengan cara ini menghasilkan sari yang tidak stabil dan mudah tercemar oleh kuman

dan kapang, oleh sebab itu, sari yang telah diperoleh dengan cara ini tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam (Ansel, 1985).

## B. Landasan Teori

Rongga mulut menempati posisi ketiga dari 10 bagian tubuh yang sering mengalami keganasan. Kanker rongga mulut tergolong dalam kanker kepala dan leher dan 90% kanker rongga mulut tergolong karsinoma sel skuamosa. Di dalam rongga mulut, lidah memiliki insidensi terjadinya kanker terbesar mencapai 80%. Karsinoma sel skuamosa disebabkan memiliki sifat yang sama dengan kanker ganas yaitu dapat membuat anak sebar ke organ tubuh lain (metastasis).

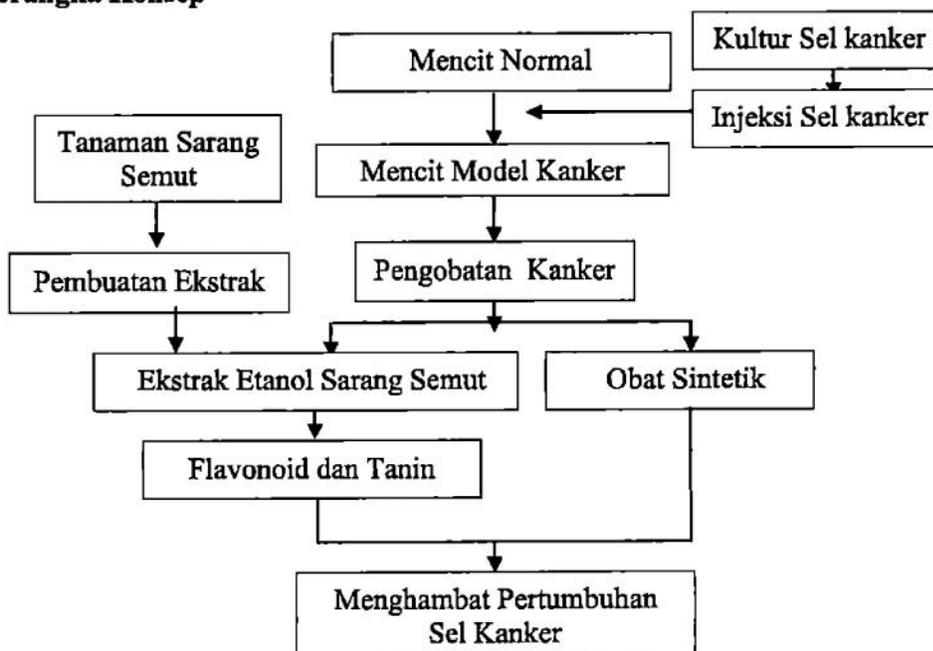
Pengobatan kanker dewasa ini masih dirasa belum efektif karena memiliki efek samping yang buruk pada pasien. Efek samping yang sering terjadi dalam penggunaan obat sitostatika adalah kerusakan ginjal dan kerusakan hati. Berbagai referensi menunjukkan bahwa tanaman *Myrmecodia pendens* terbukti mempunyai banyak kegunaan, antara lain sebagai antivirus untuk virus HIV (AIDS) dan virus Herpes, secara *in vitro* dapat menonaktifkan sel kanker MCM B2 dan sel HeLa (Soeksmanto, 2012). Senyawa flavonoid yang terkandung pada tanaman sarang semut diketahui dapat menghambat kanker. Flavonoid menghambat perkembangan kanker dengan cara menonaktifkan siklus NF-kB di dalam sitoplasma



Gambar 3. Skema penekanan sel kanker

Berdasarkan kajian di atas diperlukan penelitian lebih lanjut tentang ekstrak etanol tanaman sarang semut sebagai senyawa kemoterapi terhadap uji invivo sel karsinoma sel skuamosa, dengan melihat ukuran tumor kanker lidah menggunakan dosis efektif ekstrak etanol tanaman *Myrmecodia pendens*.

### C. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian

**D. Hipotesis**

Berdasarkan telaah pustaka yang telah diuraikan, maka hipotesis penelitian ini adalah

1. Ekstrak etanol tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendens*) memiliki efek kemoterapi pada perkembangan volume tumor mencit Balb-C yang diinjeksi sel kanker lidah manusia (SP-C1).
2. Ekstrak etanol sarang semut dapat memperbaiki perubahan berat badan mencit Balb/c yang diinjeksi sel kanker lidah manusia (SP-C1).