

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kanker

Penyakit kanker merupakan suatu penyakit yang disebabkan pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh tidak normal (tumbuh sangat cepat dan tidak terkendali), menginfiltrasi atau merembes, dan menekan jaringan tubuh sehingga mempengaruhi organ tubuh lainnya (Akmal, dkk. 2010).

Menurut American Cancer Society (2018), kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan yang tidak terkendali dan penyebaran sel-sel abnormal. Proses ini disebut metastasis. Metastasis merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (WHO, 2009).

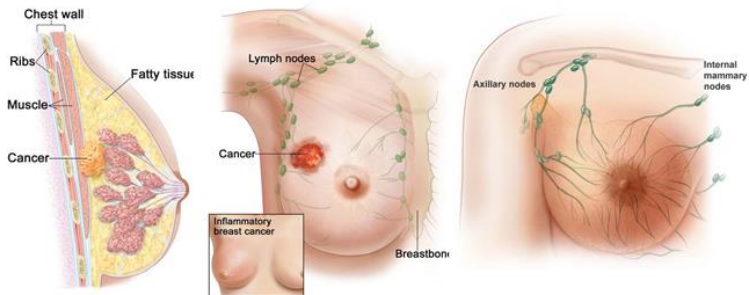
Adapun sifat umum dari kanker ialah sebagai berikut (Farmakologi dan Terapi, 2007) :

1. Pertumbuhan berlebihan umumnya berbentuk tumor.
2. Gangguan diferensiasi dari sel dan jaringan sehingga mirip jaringan mudigah.
3. Bersifat infasif, mampu tumbuh di jaringan sekitarnya.
4. Bersifat metastatik, menyebar ke tempat lain dan menyebabkan pertumbuhan baru.
5. Memiliki hereditas bawaan (*acquired heredity*) yaitu turunan sel kanker juga dapat menimbulkan kanker.

6. Pergeseran metabolisme ke arah pembentukan makromolekul dari nukleosida dan asam amino serta peningkatan katabolisme karbohidrat untuk energi sel.

II.1.1 Kanker Payudara

Kanker payudara adalah suatu penyakit dimana terjadi pertumbuhan berlebihan atau perkembangan tidak terkontrol dari sel-sel jaringan payudara. Payudara wanita terdiri dari lobus (kelenjar susu), duktus (saluran susu), lemak dan jaringan ikat, pembuluh darah dan *limfe*. Sebagian besar kanker payudara bermula pada sel-sel yang melapisi duktus (kanker duktal), beberapa bermula di lobulus (kanker lobular) serta sebagian kecil bermula di jaringan lain (Noviati dan Purnami, 2011).



Gambar II.1 Kanker Payudara

II.1.2 Etiologi dan Faltor Resiko

Etiologi dan penyakit kanker payudara belum dapat dijelaskan. Namun, banyak penelitian yang menunjukkan adanya beberapa

faktor yang berhubungan dengan peningkatan resiko atau kemungkinan untuk terjadinya kanker payudara (Price & Lorraine, 2006).

Faktor-faktor resiko tersebut adalah:

a. Jenis kelamin

Berdasarkan penelitian, wanita lebih beresiko menderita kanker payudara daripada pria. Prevalensi kanker payudara pada pria hanya 1% dari seluruh kanker payudara.

b. Faktor usia

Resiko kanker payudara meningkat seiring dengan pertambahan usia. Setiap sepuluh tahun, resiko kanker meningkat dua kali lipat. Kejadian puncak kanker payudara terjadi pada usia 40-50 tahun.

c. Riwayat keluarga

Adanya riwayat kanker payudara dalam keluarga merupakan faktor resiko terjadinya kanker payudara.

d. Riwayat adanya tumor jinak payudara sebelumnya

Beberapa tumor jinak pada payudara dapat bermutasi menjadi ganas.

e. Faktor genetik

Pada suatu studi genetik ditemukan bahwa kanker payudara berhubungan dengan gen tertentu. Bila terdapat mutasi gen *BRCA1* dan *BRCA2*, yaitu gen suseptibilitas kanker payudara, maka probabilitas untuk terjadi kanker payudara adalah sebesar 80%.

f. Faktor hormonal

Kadar hormon estrogen yang tinggi selama masa reproduktif, terutama jika tidak diselingi perubahan hormon pada saat kehamilan, dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara.

g. Usia menarche

Berdasarkan penelitian, menarche dini dapat meningkatkan resiko kanker payudara. Ini dikarenakan terlalu cepat mendapat paparan dari estrogen.

h. Menopause

Menopause yang terlambat juga dapat meningkatkan resiko kanker payudara. Untuk setiap tahun usia menopause yang terlambat, akan meningkatkan resiko kanker payudara 3 %.

i. Usia pada saat kehamilan pertama >30 tahun.

Resiko kanker payudara menunjukkan peningkatan seiring dengan peningkatan usia wanita saat kehamilan pertamanya.

j. Nulipara/belum pernah melahirkan

Berdasarkan penelitian, wanita nulipara mempunyai resiko kanker payudara sebesar 30% dibandingkan dengan wanita yang multipara.

k. Tidak Menyusui

Berdasarkan penelitian, waktu menyusui yang lebih lama mempunyai efek yang lebih kuat dalam menurunkan resiko kanker payudara. Ini dikarenakan adanya penurunan level estrogen dan sekresi bahan-bahan karsinogenik selama menyusui.

- l. Pemakaian kontrasepsi oral dalam waktu lama, diet tinggi lemak, alkohol, dan obesitas.

II.1.3 Stadium Kanker Payudara

Kanker Payudara dapat didiagnosis pada stadium yang berbeda-beda. Kanker payudara yang lebih dini ditemukan, kemungkinan sembuh akan lebih besar. Luwia (2003) menyebutkan bahwa stadium kanker payudara terdiri atas beberapa stadium, antara lain:

- b. Stadium I (stadium dini)
Besarnya tumor tidak lebih dari 2-2,25 cm, dan tidak terdapat penyebaran (metastasis) pada kelenjar getah bening ketiak. Pada stadium ini kemungkinan kesembuhan sempurna adalah 70%. Pemeriksaan ada atau tidaknya metastasis ke bagian tubuh yang lain harus dilakukan di laboratorium.
- c. Stadium II
Tumor sudah lebih dari 2,25 cm dan sudah terjadi metastasis pada kelenjar getah bening di ketiak. Kemungkinan untuk sembuh pada stadium ini hanya 30-40 % tergantung pada luasnya penyebaran sel kanker. Tindakan operasi biasanya dilakukan pada stadium I dan II untuk mengangkat sel-sel kanker yang ada pada seluruh bagian penyebaran dan setelah operasi dilakukan penyinaran untuk memastikan tidak adanya sel-sel kanker yang tertinggal.
- d. Stadium III
Tumor sudah cukup besar 3-5 cm, sel kanker hampir menyebar keseluruh tubuh, dan kemungkinan untuk sembuh tinggal sedikit. Biasanya pengobatan hanya dilakukan penyinaran dan

kemoterapi (pemberian obat yang dapat membunuh sel kanker). Kadang-kadang juga dilakukan operasi untuk mengangkat payudara bagian yang parah. Benjolan sudah menonjol ke permukaan kulit dan pecah/berdarah.

e. Stadium IV

Tumor sudah berukuran besar >5 cm, sel kanker telah menyebar/bermetastase ke seluruh organ tubuh, dan biasanya penderita mulai lemah. Pengobatan payudara sudah tidak ada artinya lagi. Biasanya pengobatan dilakukan dengan terapi hormonal dengan syarat Estrogen Reseptor (ER) atau Progesteron Reseptor (PR) positif karena penderita terlalu lemah dengan syarat mempertimbangkan kemoterapi yang sudah didapat sebelumnya.

II.1.4 Penanganan dan Pengobatan

Penanganan dan pengobatan penyakit kanker payudara tergantung dari tipe dan stadium yang dialami penderita. Umumnya seseorang baru diketahui menderita penyakit kanker payudara setelah menginjak stadium lanjut yang cukup parah. Pengobatan kanker payudara dibagi menjadi dua jenis, yaitu pengobatan lokal dan sistemik.

Pembedahan dan radioterapi (terapi radiasi) merupakan pengobatan lokal yang digunakan untuk mengangkat, merusak, atau mengontrol sel kanker pada area spesifik. Sedangkan kemoterapi merupakan pengobatan sistemik yang digunakan untuk merusak atau mengontrol sel kanker melalui seluruh tubuh (Odgen, 2004). Pembedahan

merupakan pengobatan primer kanker payudara. Selain pembedahan, terdapat pengobatan yang dinamakan *adjuvant therapy* yaitu pengobatan yang diberikan untuk melengkapi pengobatan primer agar meningkatkan kesempatan penyembuhan yang terdiri dari kemoterapi dan radiasi (Odgen, 2004).

Di bawah ini merupakan penjelasan tiga tipe dasar dari pengobatan kanker, yaitu pembedahan, radiasi, dan kemoterapi, beserta dampaknya.

a. Pembedahan

Pada kanker payudara yang diketahui sejak dini maka pembedahan adalah tindakan yang tepat. Dokter akan mengangkat benjolan serta area kecil sekitarnya yang lalu menggantikannya dengan jaringan otot lain (lumpectomy). Pembedahan dilakukan berdasarkan ukuran kanker, letak kanker dan penyebarannya (Odgen, 2004). Secara garis besar, ada 3 tindakan pembedahan atau operasi kanker payudara diantaranya:

1. *Radical Mastectomy*, yaitu operasi pengangkatan sebagian dari payudara (lumpectomy). Operasi ini selalu diikuti dengan pemberian radioterapi. Biasanya lumpectomy direkomendasikan pada penderita yang besar tumornya kurang dari 2 cm dan letaknya di pinggir payudara.
2. *Total Mastectomy*, yaitu operasi pengangkatan seluruh payudara saja, tetapi bukan kelenjar di ketiak.

3. *Modified Radical Mastectomy*, yaitu operasi pengangkatan seluruh payudara, jaringan payudara di tulang dada, tulang selangka dan tulang iga, serta benjolan di sekitar ketiak.

b. Radiasi

Terapi radiasi merupakan pengobatan kanker yang menggunakan X-ray berenergi tinggi untuk membunuh sel kanker atau menahannya agar tidak berkembang. Keputusan tentang seberapa banyak kadar dan seberapa lama radiasi diberikan tergantung dari kadar, tipe, dan tahap kanker.

Terdapat dua tipe dari terapi radiasi yaitu terapi radiasi internal dan terapi radiasi eksternal. Terapi radiasi internal menggunakan substansi radioaktif melalui suntik, kawat atau pipa yang ditempatkan langsung di dalam atau di dekat kanker. Sedangkan terapi radiasi eksternal menggunakan mesin di luar tubuh untuk mengirimkan radiasi ke arah kanker. Cara terapi radiasi diberikan tergantung pada tipe dan tahap kanker yang sedang diobati (Bellenir, 2009).

c. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan proses pemberian obat-obatan anti kanker dalam bentuk pil cair atau kapsul atau melalui infus yang bertujuan membunuh sel kanker (Chyntia, 2009). Jadwal pengobatan kemoterapi sangat bervariasi. Seberapa sering dan seberapa lama pasien mendapatkan kemoterapi tergantung pada tipe dan stadium kanker, tujuan pengobatan (apakah kemoterapi digunakan untuk mengobati kanker, mengontrol perkembangannya, atau mengurangi gejala-gejala), tipe

kemoterapi, dan bagaimana tubuh bereaksi terhadap kemoterapi (Bellenir, 2009).

II.2 Kecombrang

II.2.1 Klasifikasi

Untuk klasifikasi tanaman Kecombrang adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Sub Kelas	: Commelinidae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Etlingera
Spesies	: Etlingera elatior (Jack)

(Tjitrosoepomo, 2005)

II.2.2 Nama Lain

Kecombrang dikenal dengan berbagai nama antara lain kencong atau kincung (Sumatra Utara), kecombrang (Jawa), honje (Sunda), bongkot (Bali), sambuang (Sumatra Barat) dan bunga kantan (Malaysia). Orang barat menyebut tanaman ini *torch ginger* atau *torch lily* karena bentuk bunganya yang mirip obor serta warnanya yang merah memukau. Beberapa orang juga menyebutnya dengan

nama *philippine waxflower* atay *porcelain rose* mengacu pada keindahan bunganya (Farida dan Maruzy, 2016).

II.2.3 Morfologi Tanaman

Kecombrang (*Etlingera elatior* Jack) merupakan jenis tanaman semak dengan tinggi 1-3 m, berbatang semu, tegak, berpelepah, membentuk rimpang dan berwarna hijau. Daunnya tunggal, lanset, ujung dan pangkal runcing tetapi rata, panjang daun sekitar 20-30 cm dan lebar 5-15 cm, pertulangan daun menyirip dan berwarna hijau. Bunga kecombrang merupakan bunga majemuk yang berbentuk bonggol dengan panjang tangkai 40-80 cm. Panjang benang sari $\pm$ 7,5 cm dan berwarna kuning. Putiknya kecil dan putih. Mahkota bunganya bertaju, berbulu jarang dan warnanya merah jambu. Biji kecombrang berbentuk kotak atau bulat telur dengan warna putih atau merah jambu. Buahnya kecil dan berwarna coklat, akarnya berbentuk serabut dan berwarna kuning gelap. (Syamsuhidayat, 1991).



Gambar II.2 Bagian Tanaman Kecombrang
(*Etlingera elatior* (Jack) R. M. Smith)
(Ibrahim dan Setyowati, 1999:124)

II.2.4 Kandungan Kimia Kecombrang

Kecombrang memiliki kandungan kimia hasil dari bunga kering ekstrak metanol berupa flavonoid (kuersetin dan kaempferol), terpenoid, saponin, tanin dan antosianin (Lachumy *et al*, 2010). Pada daun, batang bunga dan rimpang tanaman kecombrang ini menunjukkan adanya beberapa jenis minyak esensial yang mungkin bersifat bioaktif (Jaafar *et al*, 2007).

Selain itu, Kecombrang telah dilaporkan memiliki berbagai sifat lain termasuk antioksidan (Jackie *et al*, 2011; Wijekoon *et al*, 2011), antiproliferatif (Hueh *et al*, 2011), antibakteri (Chan *et al*, 2007), antikanker dan aktivitas sitotoksik (Habsah *et al*, 2005).

Menurut penelitian dari Habsah M, dkk., (2005), ekstrak etil asetat dari rimpang Kecombrang menunjukkan aktivitas sitotoksik yang sangat signifikan terhadap CEM-SS dan sel MCF-7 (masing-masing 4 μg / ml dan 6.25 μg / ml). Ekstrak lainnya, termasuk ekstrak heksana, CHCl_3 dan MeOH, juga menunjukkan sitotoksitas yang signifikan terhadap kedua jalur sel MCF-7 dan CEM-SS. Dilaporkan juga bahwa ekstrak etanol dari tunas bunga muda bersifat sitotoksik terhadap sel kanker serviks HeLa dengan nilai IC_{50} 10 mg / ml (Mackeen *et al*, 1997).

II.3 MCF-7 Cell Line

Sel *Michigan Cancer Foundation-7* (MCF-7) merupakan salah satu model sel kanker payudara yang banyak digunakan dalam penelitian. Sel tersebut diisolasi pertama kali pada tahun 1970 diambil dari jaringan payudara *malignant adenocarcinoma* seorang wanita Kaukasian berumur 69 tahun golongan darah O, dengan Rh positif. Sel MCF-7 merupakan sel yang menyerupai sel epitel yang tumbuh secara *monolayer* dan diambil dari tempat efusi pleural metastasis kanker payudara pada penderita kanker payudara. Biakan sel MCF-7 memiliki beberapa karakteristik pada epitel mamari yang berbeda termasuk dalam kemampuannya untuk memproduksi estradiol via reseptor sitoplasma dan kesanggupannya untuk membentuk *dome*. Sel MCF-7 adalah sel yang umum digunakan untuk menguji efek kanker payudara *in vitro* karena bentuknya terbaik dari semua jenis sel kanker payudara manusia (Widowati dan Mudahar, 2009).

Sel MCF-7 ditumbuhkan dalam media penumbuh DMEM atau RPMI yang mengandung foetal bovine serum (FBS) 10% dan antibiotik Penicilin-Streptomycin 1% (Meiyanto *et al.*, 2008). Sel MCF-7 memiliki karakteristik antara lain resisten agen kemoterapi (Mechetner *et al.*, 1998; Aouali *et al.*, 2003), mengekspresikan reseptor estrogen (ER +), overekspresi Bcl-2 (Butt *et al.*, 2000; Amundson *et al.*, 2000) dan tidak mengekspresikan caspase-3 (Onuki *et al.*, 2003; Prunet *et al.*, 2005). Sel MCF-7 tergolong cell line adherent (ATCC, 2008) yang mengekspresikan reseptor estrogen alfa (ER- α), resisten terhadap doxorubicin (Zampieri *dkk.*, 2002), dan tidak mengekspresikan caspase-3 (Onuki *dkk.*, 2003; Prunet *dkk.*, 2005).

II.4 Proliferasi

Proliferasi sel adalah pembelahan sel (*cell division*) dan pertumbuhan sel (*cell growth*) yang mendasari mekanisme pengaturan proliferasi sel adalah siklus sel. Proliferasi sel distimulasi oleh faktor pertumbuhan intrinsik, jejas, kematian dan kerusakan sel, mediator biokimiawi dari lingkungan. Kelebihan stimulus atau kekurangan inhibitor akan menyebabkan pertumbuhan sel yang tak terkontrol atau terjadinya kanker. Penginduksian pertumbuhan sel dihubungkan dengan pemendekan siklus sel pada fase G0 sampai memasuki siklus sel, pada fase G0 sampai memasuki siklus sel terdapat penghambatan fisiologis untuk terjadinya proliferasi sel. pertumbuhan sel dapat dicapai dengan memperpendek atau memperpanjang siklus sel (Hartono, 2009).

Proliferasi sel merupakan siklus pembelahan sel dimana sel tersebut tumbuh, mereplikasi DNA-nya dan kemudian membagi menjadi dua sel anak. Pada jaringan dewasa, ukuran proliferasi sel ditentukan oleh kecepatan proliferasi, diferensiasi dan kematian oleh apoptosis. Mekanisme pertumbuhan yang paling penting adalah perubahan sel-sel yang dalam keadaan istirahat atau *quiescent cells* ke sel yang berproliferasi dengan membuat sel tersebut memasuki siklus sel (Laksmi, 2013).

Salah satu parameter utama dalam mengukur sifat proliferaatif sel adalah *cell cycle progression*. Proses ini diatur oleh regulator positif (onkogen) dan regulator negatif (*Tumor supressor gene*) (Budiastomo, 2010).

Proliferasi siklus sel pada kondisi normal melalui tahapan sebagai berikut:

- a. Faktor pertumbuhan terikat pada reseptor spesifik membran sel.
- b. Aktivasi reseptor faktor pertumbuhan yang bersifat sementara dan terbatas, kemudian akan mengaktifkan beberapa protein transduksi sinyal pada bagian membran plasma
- c. Transmisi sinyal transduksi melintasi sitosol menuju inti yang menginisiasi transkripsi DNA
- d. Sel kemudian memasuki siklus sel, menghasilkan pembelahan sel

II.5 Uji Sitotoksik MTT assay

Viabilitas sel dan uji sitotoksitas digunakan untuk skrining dan tes sitotoksitas suatu obat atau bahan kimia. Pengukuran viabilitas sel

dan proliferasi merupakan bentuk dasar untuk berbagi uji in vitro dalam mengetahui respon populasi sel terhadap faktor eksternal (AATC, 2011).

Uji *3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide* (MTT) banyak digunakan untuk mengevaluasi viabilitas sel dalam kultur (Abe dan Matsuki, 2000). Uji MTT merupakan metode kolorimetri yang didasarkan pada perubahan warna kuning *garam tetrazolium -(4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyl tetrazolium bromide* (MTT) yang larut air menjadi warna biru kristal formazan yang tidak larut air akibat enzim succinat dehidrogenase mitokondria (Sylvester, 2011). Penurunan reduksi MTT dapat digunakan sebagai indeks kerusakan sel (Abe dan Matsuki, 2000).