

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker payudara

Kanker payudara merupakan sel neoplasma yang bertumbuh abnormal pada jaringan payudara dan bersifat infiltratif dan memiliki kemampuan untuk bermetastase. Terdapat beberapa faktor yang berpengaruh terhadap patogenesis kanker payudara, yaitu usia, genetik, riwayat keluarga, pola makan, gaya hidup, frekuensi aktivitas fisik di luar, serta pengaruh endokrin.¹²

Kanker payudara saat ini menjadi salah satu masalah kesehatan yang memerlukan perhatian lebih baik di dunia maupun Indonesia. Data WHO menunjukkan peningkatan jumlah insidensi kanker payudara di seluruh dunia dari 12,7 juta kasus pada tahun 2008 menjadi 14,1 juta kasus pada tahun 2012. Menurut data IARC tahun 2012, menggunakan populasi global, angka insidensi kanker payudara merupakan yang tertinggi di antara jenis kanker yang lain, yaitu 40 per 100.000 perempuan, diikuti oleh kanker serviks dengan angka insidensi 17 per 100.000 perempuan. Selain kejadian yang tinggi, pembiayaan untuk kanker juga cukup tinggi. Hal ini karena penanganan kanker relatif lebih mahal dibanding penanganan penyakit lainnya. Pembiayaan penanganan kanker di Indonesia cukup tinggi. Pembiayaan kanker pada Jamkesmas tahun 2012, pengobatan kanker menempati urutan ke-4 setelah hemodialisa, thalassemia, dan TBC, sebesar

Rp. 144,7 miliar. Hal ini mempertegas bahwa diperlukan suatu perhatian yang lebih pada kanker payudara, terutama pada segi pencegahan, skrining serta penanganan penyakit.¹³

Dasar dari patogenesis kanker payudara adalah terjadinya siklus DNA yang terjadi secara bertahap dan berulang yang terdiri dari DNA *damage and repair* yang dalam waktu cukup tidak dapat dikompensasi oleh mekanisme *repair* DNA dan kemudian menimbulkan efek kaskade kerusakan pada sel jaringan payudara dan mendasari terjadinya perubahan sifat sel ini sehingga menjadi ganas serta aktif bertumbuh dan bersifat destruktif pada jaringan sekitarnya. Beberapa gen dan komponen molekul lain disertai dengan paparan eksternal sel memiliki kaitan dengan kerentanan terhadap karsinogenesis kanker payudara.¹⁴ Gen yang terkait erat dengan karsinogenesis di jaringan payudara adalah gen BRCA1 dan gen BRCA2. Kedua gen ini berperan dalam mekanisme *repair* DNA. Bila kedua gen ini mengalami gangguan dalam fungsinya, maka mempermudah terjadinya kerusakan yang permanen pada DNA sel dan memperlancar terjadinya mutagenesis yang permanen juga. Hilangnya fungsi dari salah satu gen ini meningkatkan risiko kerentanan terhadap kanker payudara sebesar 50-80%.¹⁹⁼¹⁵ 5-10% kasus kanker payudara terlibat langsung dengan terganggunya fungsi gen BRCA1 dan BRCA2. Gen lain yang terkait dengan kanker payudara adalah protoonkogen HER-2/neu. Overekspresi dari gen ini meningkatkan kemungkinan terkena kanker payudara invasif sebesar 30%. Keberadaan protein hasil transkripsi dari gen ini sekarang mulai menjadi pertimbangan di dalam menentukan terapi. Penelitian terkini berfokus pada gen-gen selain BRCA1 dan BRCA2

yang terlibat dengan risiko kanker payudara. Faktor eksternal sel yang juga terlibat erat dengan kanker payudara adalah paparan hormon estrogen pada tubuh. Hormon estrogen berikatan dengan reseptor intraseluler estrogen pada sel kelenjar jaringan payudara dan merangsang pertumbuhan kelenjar tersebut. Paparan yang berlebihan meningkatkan pertumbuhan sel-sel jaringan payudara dan memicu perkembangan sel-sel kelenjar payudara ke bentuk yang lebih ganas(maligna).^{12,14,15} Estrogen yang berlebih juga dapat memberikan dampak perbanyakkan radikal bebas melalui kerja dari metabolit-metabolit sisa dari estrogen tersebut. Contoh metabolit sisa estrogen yang meningkatkan produksi radikal bebas adalah 4-hidroksi katekol estrogen (4-OHE). Radikal bebas memiliki kaitan yang erat dalam proses patologis dari kanker payudara. Senyawa-senyawa radikal bebas merupakan hasil oksidasi dari beberapa enzim oksidatif. Terdapat dua kelas senyawa radikal bebas, yaitu ROS dan RNS. Senyawa radikal bebas ini sebagian besar diproduksi oleh mitokondria sel dan retikulum endoplasma halus. Pembentukan radikal bebas diimbangi dengan penggunaannya sebagai energi untuk metabolisme sel. Selain itu, antioksidan juga berperan dalam menjaga keseimbangan jumlah radikal bebas. Antioksidan ikut andil juga dalam mencegah serangan radikal bebas terhadap sel. Ketidakseimbangan pembentukan radikal bebas dan penggunaannya untuk metabolisme dinamakan stres oksidatif. Keadaan stres oksidatif meningkatkan peluang bagi radikal bebas untuk berperan dalam karsinogenesis dan perubahan sifat sel tumor menjadi ganas. ROS dan RNS memiliki dampak berupa kerusakan genomik dan ketidakstabilan genetik. Spesies radikal bebas ini juga menjadi agen mitogenik melalui

stimulasi reseptor faktor pertumbuhan dan memiliki andil dalam aktivasi inflamasi, mobilitas sel, dan angiogenesis pada lingkungan mikro jaringan tumor.¹⁶

Diagnosis kanker payudara ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang yang terdiri dari mamografi, ultrasonografi, MRI dan biopsi. Anamnesis dan pemeriksaan fisik dilakukan untuk menemukan beberapa gejala dan tanda seperti benjolan pada payudara, nyeri yang bervariasi dengan siklus haid dan independen dari siklus haid, perubahan kulit payudara (kerutan atau ulkus pada kulit dan penampakan *peau d'orange*), serta gangguan pada puting berupa puting yang tertarik ke dalam atau ditemukannya ruam di sekitar puting atau juga *discharge* pada puting. Pemeriksaan penunjang berupa mamografi saat ini banyak digunakan untuk melakukan skrining dan diagnosis dini kanker payudara karena dapat mendeteksi pertumbuhan tumor yang tidak dapat dipalpasi. Pemeriksaan biopsi kelenjar payudara merupakan *gold standard* untuk menentukan keberadaan kanker payudara serta jenis kanker payudara tersebut.^{1,17}

Modalitas terapi untuk kanker payudara terdiri dari pembedahan, kemoterapi, radioterapi, dan terapi hormonal. Pembedahan hanya disarankan apabila penyakit masih berada pada stadium I-III. Radioterapi merupakan terapi adjuvan yang bersifat lokal. Radioterapi dilakukan pada penyakit jenis histopatologi yang invasif setelah pembedahan oleh karena radioterapi mengurangi kemungkinan rekurensi dari penyakit. Terapi adjuvan sistemik berupa kemoterapi dan terapi endokrin juga merupakan salah satu pilar manajemen terapi kanker payudara. Terapi adjuvan yang bersifat sistemik

dibagi menjadi dua berdasarkan tujuannya, yaitu terapi neoadjuvan sistemik dan terapi adjuvan sistemik. Terapi adjuvan sistemik bertujuan untuk memperkecil kemungkinan terjadinya rekurensi pada pasien penyakit kanker payudara dengan mempertimbangkan kemungkinan keberhasilan terapi dan efek samping dari terapi. Terapi adjuvan sistemik terdiri dari terapi endokrin dan kemoterapi. Berbeda dengan terapi adjuvan sistemik, terapi neoadjuvan sistemik bertujuan untuk memungkinkan tumor untuk dapat diberikan terapi primer berupa operasi. Terapi ini diberikan sebelum terapi primer diberikan dengan konsep pemberian terapi yang sama dengan terapi adjuvan sistemik.¹⁸⁻

20

Beberapa tahun terakhir terapi kanker berbasis herbal mulai dikembangkan. Bahkan, beberapa dari terapi tersebut kini sudah menjadi terapi pilihan untuk jenis kanker tertentu. Salah satu dari terapi herbal yang sudah teruji secara klinis dan dapat digunakan sebagai kemoterapi adalah vinkristin dan vinblastin yang berasal dari tanaman *Catharantus roseus*. Peneliti telah menemukan sejumlah golongan senyawa dalam tanaman herbal yang potensial menjadi bahan untuk terapi kanker payudara. Golongan-golongan tersebut adalah alkaloid, kumarin, flavonoid dan polifenol, terpenoid, kuinon, dan artesunate. Pada tanaman dengan genus *Gynura*, diyakini bahwa senyawa yang paling berperan sebagai antikanker adalah flavonoid dan asam fenolik. Peran senyawa flavonoid dalam antikanker diduga melalui aktivitas inhibisi protein kinase, antiproliferasi, induksi apoptosis, inhibisi metastasis dan angiogenesis. Senyawa flavonoid diteliti memberikan efek inhibisi terhadap aktivitas protein kinase dalam sel tumor

yang berujung pada inhibisi PKC, EGFR, dan FAK. PKC merupakan protein yang berperan dalam promosi tumor dan mitogenesis sel. Di lain sisi, EGFR adalah protein kinase yang memiliki fungsi dalam stimulasi pertumbuhan dan perkembangan sel tumor. Peran flavonoid dalam mencegah aktivitas FAK menyebabkan sel-sel yang aktif membelah maupun sel tumor terhindar dari aktivitas tumorigenesis dan migrasi sel yang dapat menyebabkan terjadinya metastasis. Kemampuan lain senyawa flavonoid sebagai antikanker adalah melalui induksi apoptosis dengan cara menghambat protein kinase serta sejumlah molekul lain seperti EGF, TGF- α , dan bFGF yang memiliki peran dalam supresi aktivitas apoptosis sel. Senyawa flavonoid juga berperan dalam regulasi protein MMP. MMP memiliki fungsi di dalam penipisan serta degradasi matriks ekstraseluler yang dapat berdampak pada peningkatan kemungkinan metastasis sel kanker. Fungsi lain yang dimiliki senyawa flavonoid adalah menghambat angiogenesis melalui inhibisi TNF dan bFGF yang berperan dalam adhesi sel endotel pembuluh darah dan degradasi protein matriks, sehingga mempercepat proses neovaskularisasi. Senyawa yang berbeda, asam fenolik berperan sebagai proapoptosis sel tumor melalui inhibisi NF-kappa B yang menghambat apoptosis sel tumor. Selain itu asam fenolik juga memiliki efek sitotoksik dan antiproliferatif terhadap sel tumor. Contoh derivat senyawa asam fenolik yang sudah teruji efek antiproliferatifnya adalah asam kafeik yang efektif dalam mencegah pertumbuhan sel kanker payudara ketika dikombinasikan dengan cisplatin.²¹⁻

2.2 Marker MDA dalam kanker payudara

Beberapa senyawa yang terkait dengan aktivitas radikal bebas seperti MDA, SOD, glutathion peroksidase (GPx), glutathion reduktase (GR), katalase dapat digunakan sebagai biomarker dalam kanker payudara dan menjadi parameter dari progresifitas dan stadium kanker payudara. MDA merupakan produk dari oksidasi asam lemak tidak jenuh. Proses oksidasi lemak ini dapat terjadi pada keadaan stres oksidatif. Stres oksidatif dapat terjadi oleh karena beberapa hal, contohnya paparan asap rokok, asupan nutrisi, beberapa penyakit (keganasan, sindrom koroner akut, sindrom metabolik), serta sistem imun (kerja makrofag). Produk-produk oksidasi lemak diteliti memiliki efek sebagai proaterogenik dan proinflamasi serta terkadang bersifat toksik. Bahkan beberapa produk oksidasi lemak dapat terlibat dalam mekanisme patogenesis beberapa penyakit kardiovaskular, kanker, serta neurologi. Oleh karena itu, pemeriksaan kadar MDA darah menjadi pemeriksaan yang relevan digunakan pada kasus kanker payudara. Pemeriksaan kadar MDA darah dapat digunakan sebagai deteksi awal terjadinya kanker payudara dan monitor dalam terapi yang efektif terhadap kanker payudara. Penurunan kadar MDA darah dapat dilihat pada pasien kanker payudara yang telah melaksanakan program kemoterapi. Hal ini menunjukkan bahwa kadar MDA darah mampu dipakai sebagai evaluasi terapi kanker payudara. Selain itu, kadar MDA darah dapat menjadi faktor prognostik kanker payudara pada stadium I dan II. Saat ini, pemeriksaan kadar MDA darah semakin banyak digunakan oleh karena pemeriksaannya

yang cepat dan mudah. Beberapa contoh marker oksidatif lain yang dapat digunakan adalah SOD, GPx, GR dan katalase.^{10,16,26,27}

2.3 *Gynura divaricata*



Gambar 1. Tanaman *Gynura divaricata*

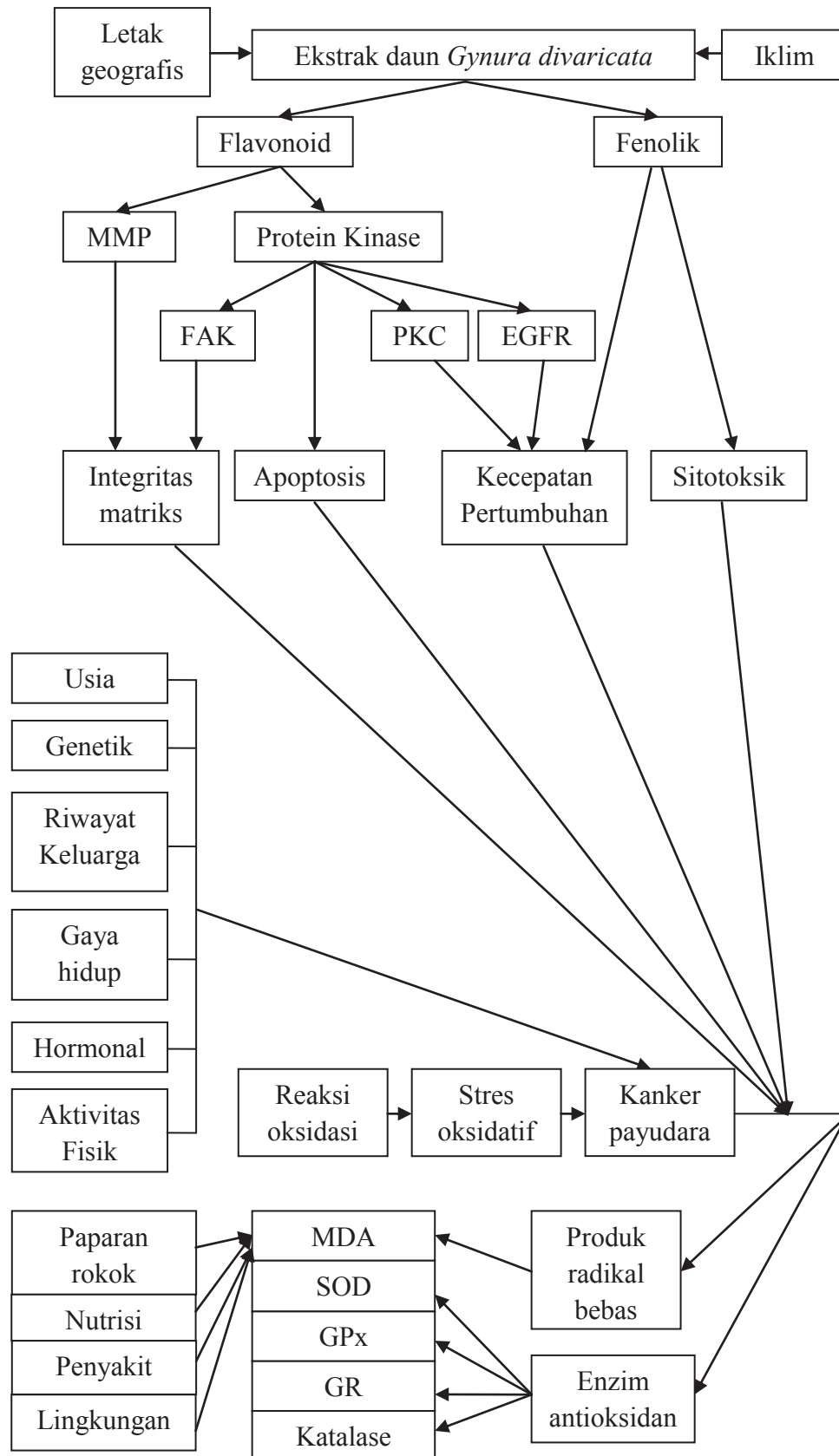
Terapi herbal dapat menjadi pilihan dalam penanganan pasien kanker. *Gynura divaricata* diyakini kelak menjadi terapi alternatif bagi pasien dengan penyakit kanker. Di kalangan masyarakat Asia Tenggara terkhusus Indonesia, *Gynura divaricata* banyak dipakai untuk sejumlah penyakit selain kanker seperti diabetes, hipertensi, herpes, tuberkulosis, dan radang saluran pernapasan atas. Tanaman ini berasal dari *tribe* Senecioneae dan famili Asteraceae. *Gynura divaricata* banyak ditemukan di daerah Asia Tenggara dan terutama pada ketinggian 200-800 meter di atas permukaan laut. Ciri khusus daun dewa adalah warna daun hijau tua dengan garis ungu di bagian tepi. Warna daun bagian atas lebih tua daripada bagian bawah, sementara kedua permukaan daun berbulu halus. Bentuk daun bulat memanjang, dengan

tepi berlekuk, bertangkai daun sangat pendek. Lalu, batangnya berambut halus, lunak, dan berwarna ungu kehijau-hijauan. Tinggi batangnya bisa mencapai 60 cm. Kandungan yang diteliti terdapat pada *Gynura divaricata* adalah flavonoid, asam fenolik, serebrosida, polisakarida, alkaloid, terpenoid dan sterol. Beberapa hal yang berpengaruh pada kandungan fitofarmaka tanaman *Gynura divaricata* adalah letak geografis serta iklim. Flavonoid merupakan komponen utama dalam tanaman ini dengan senyawa derivatnya berupa quercetin, isoquercetin, rutin, dan kaempferol-3-O-rutinosida. Senyawa flavonoid memiliki beberapa derivat, yaitu formononetin, isoliquiritigenin, tetrahidroksiflavanon, epikatekin, naringenin, dan genistein. Beberapa derivat dari flavonoid, seperti genistein memiliki aktivitas antikanker melalui stimulasi ekspresi protein proapoptosis sehingga mempermudah terjadinya apoptosis pada kanker.²⁸ Efek lain yang dimiliki flavonoid sebagai antikanker yaitu menginduksi enzim protektif, menghambat proliferasi sel, menghambat peroksidasi lipid, menghambat angiogenesis, dan menghambat oksidasi DNA.²⁹

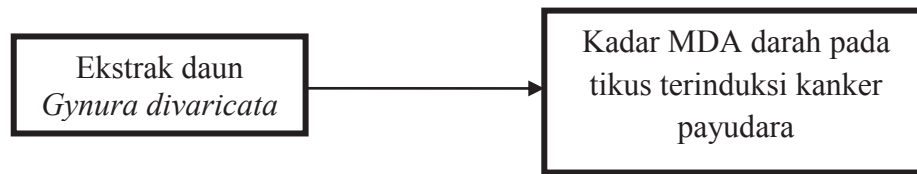
Asam fenolik merupakan senyawa polifenol yang banyak ditemukan pada tumbuhan. Senyawa ini terdiri dari cincin aromatik yang terhidroksilasi.³⁰ Komponen asam fenolik memiliki efek sebagai antioksidan yang berperan dalam penangkapan senyawa radikal bebas. Selain itu, komponen asam fenolik diteliti berfungsi di dalam antimutagenesis, antitumor, dan antiproliferasi.³¹ Senyawa asam fenolik juga memiliki peran sitotoksik pada sel-sel kanker dan telah diujicoba pada beberapa jenis kanker.³²

Ekstrak daun *Gynura divaricata* terbukti memiliki efek sebagai antioksidan serta antiangiogenik yang juga berpotensi sebagai antiinflamasi dan antikanker. Dosis ekstrak methanol daun *Gynura divaricata* yang terbukti efektif dapat memberikan efek sebagai antiinflamasi dan menghambat pertumbuhan granuloma pada tikus adalah sebesar 500 mg/kgBB. Selain itu, Dosis ekstrak daun *Gynura divaricata* yang dapat memberikan dampak toksik pada hematologi adalah 1000 mg/kgBB.^{8,33,34}

2.4 Kerangka teori



2.5 Kerangka konsep



2.6 Hipotesis

2.6.1 Hipotesis mayor

Terdapat pengaruh ekstrak daun *Gynura divaricata* terhadap kadar MDA darah tikus terinduksi kanker payudara

2.6.2 Hipotesis minor

- 1) Kadar MDA darah pada kelompok tikus model kanker payudara yang tidak mendapat ekstrak daun *Gynura divaricata* lebih tinggi dibandingkan kelompok tikus Sprague Dawley® betina yang tidak diinduksi kanker payudara maupun diberikan ekstrak daun *Gynura divaricata*
- 2) Kadar MDA darah pada kelompok tikus Sprague Dawley® betina yang tidak diinduksi kanker payudara maupun diberikan ekstrak daun *Gynura divaricata* dan kelompok tikus model kanker payudara yang mendapat ekstrak daun *Gynura divaricata* tidak memiliki perbedaan signifikan
- 3) Kadar MDA darah pada kelompok tikus model kanker payudara yang tidak mendapat ekstrak daun *Gynura divaricata* lebih tinggi dibandingkan kelompok tikus model kanker payudara yang mendapat ekstrak dan *Gynura divaricata*