

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepar

Hepar adalah organ intestinal terbesar dengan berat antara 1,2-1,8 kg atau kurang lebih 25% berat badan orang dewasa. Hepar merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks.²

Fungsi terpenting hepar adalah:²⁴

- 1) Pengambilan komponen bahan makanan yang diantarkan dari saluran cerna melalui pembuluh porta ke dalam hepar.
- 2) Biosintesis senyawa-senyawa dalam tubuh, penyimpanan, perubahan, dan pemecahan menjadi molekul yang dapat diekskresikan.
- 3) Menyediakan secara tetap metabolit dan bahan-bahan untuk metabolisme.
- 4) Detoksifikasi senyawa-senyawa toksik melalui biotransformasi.
- 5) Ekskresi bahan-bahan bersama-sama dengan empedu.

Setiap obat yang dikonsumsi pasti akan mengalami proses farmakokinetik, yang terdiri dari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.²⁵ Hepar adalah organ utama untuk metabolisme obat. Sebagian besar obat (asam lemah atau basa lemah lipofilik) akan mengalami proses metabolisme atau biotransformasi obat di hepar, yaitu di retikulum endoplasma (mikrosom) dan di sitosol, untuk mengubah

obat yang bersifat non-polar (larut lemak) menjadi polar (larut air), sehingga dapat diekskresikan melalui ginjal, empedu, atau paru-paru.²⁶

Reaksi metabolisme obat terdiri dari reaksi fase I (oksidasi, reduksi, hidrolisis) dan reaksi fase II (reaksi konjugasi). Reaksi fase I mengubah obat menjadi lebih polar dan mudah diekskresi, dengan akibat menjadi inaktif, lebih aktif, atau kurang aktif, sedangkan reaksi fase II merupakan reaksi konjugasi dengan substrat endogen seperti asam glukoronat, asam sulfat, asam asetat, atau asam amino, dan akibatnya obat hampir selalu menjadi tidak aktif. Obat dapat mengalami reaksi fase I saja, atau reaksi fase II saja, atau reaksi fase I diikuti dengan reaksi fase II.^{27,28}

Proses utama dalam reaksi metabolisme fase I yang terpenting adalah oksidasi yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P-450 (CYP) monooksigenase dalam retikulum endoplasma (mikrosom) hepar. Ada sekitar lima puluh jenis isoenzim CYP yang aktif pada manusia, tetapi hanya beberapa yang penting untuk metabolisme obat, di antaranya CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP1A2, dan CYP2E1.^{27,29} CYP3A4 merupakan enzim sitokrom P-450 yang paling banyak di hepar dan usus dan memetabolisme sebagian besar (50%) obat.²⁹ Oleh karena itu, enzim CYP3A4 berperan sangat penting dalam metabolisme dan eliminasi lintas pertama berbagai obat.

Pada reaksi fase II, proses yang terpenting adalah glukuronidasi melalui enzim UDP-glukuronil-transferase (UGT), yang terutama terjadi dalam mikrosom hepar, tetapi juga di jaringan ekstrahepatik (usus halus, ginjal, paru, kulit). Reaksi

konyugasi yang lain (asetilasi, sulfasi, konyugasi dengan glutation) terjadi di dalam sitosol.²⁴

Kepopuleran obat herbal yang salah arah dengan efikasi yang belum terbukti secara ilmiah tanpa pengawasan keamanan prospektif oleh badan-badan regulatorik menyebabkan adanya kasus hepatotoksisitas. Berbagai ramuan herbal yang berkaitan dengan hepatitis toksik adalah Jin Bu Huan, *xiao-chai-hu-tang*, germander, *chapparal*, *senna*, *mistletoe*, *skullcap*, *gentian*, *comfrey* (mengandung alkaloid pirolizidin), Ma huang, *bee pollen*, akar valerian, *pennyroyal oil*, kava, *celandine*, Impila (*Callilepis lauraeola*), LipoKinetix, Hyroxycut, dan teh herbal.³⁰ Karena luasnya pemakaian obat-obat herbal yang tidak jelas isinya, maka sangat mungkin hepatotoksisitas akan semakin sering dijumpai.³¹

2.2 SGOT dan SGPT

SGOT dan SGPT merupakan enzim golongan transaminase yang mengkatalisis pemindahan gugusan amino secara reversibel antara asam amino dan asam alfa-keto. Enzim aminotransferase ini mengkatalisis redistribusi nitrogen antara asam amino dan asam okso yang sesuai yang berperan dalam metabolisme protein dan glukoneogenesis.³²

Aminotransferase (transaminase) merupakan indikator sensitif untuk cedera sel hati dan paling bermanfaat dalam mendeteksi penyakit hepatoselular akut. Enzim-enzim ini mencakup aspartat aminotransferase (AST/SGOT) dan alanin aminotransferase (ALT/SGPT).

SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) atau disebut juga AST (*Aspartat Aminotransferase*) merupakan enzim yang normalnya berada pada hati dan otot jantung dalam konsentrasi tinggi, pada otot rangka, ginjal, mukosa lambung, jaringan adiposa, otak, pankreas dan paru dalam konsentrasi sedang, serta pada darah dalam konsentrasi rendah.^{33,34}

SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) atau disebut juga ALT (*Alanin Aminotransferase*) merupakan enzim yang normalnya berada di hati dalam konsentrasi tinggi, dan pada otot jantung, ginjal, otot rangka, pankreas, limpa, paru pada konsentrasi sedang, dan pada darah dalam konsentrasi rendah.^{33,34}

Enzim SGOT dan SGPT akan dibebaskan ke dalam darah dalam jumlah yang lebih besar apabila terdapat kerusakan membran sel hepar yang menyebabkan peningkatan permeabilitas. Nekrosis sel hepar juga akan menyebabkan enzim-enzim ini terbebas dari sel hepar menuju aliran darah.³⁵ Tetapi, terdapat korelasi yang rendah antara derajat kerusakan sel hati dan kadar aminotransferase. Karena itu, peningkatan absolut aminotransferase tidak memiliki makna prognostik pada penyakit hepatoselular akut.³⁶ Meskipun begitu, SGOT dan SGPT tidak dapat digunakan untuk mengukur fungsi hepar, melainkan hanya digunakan sebagai indikator terjadinya jejas atau inflamasi pada hepar.³⁰ Beberapa enzim lain yang dapat diukur sebagai tes untuk diagnosis berbagai kelainan di hepar yaitu bilirubin, alkali fosfatase, albumin, asam empedu, laktat dehidrogenase, γ -glutamyltransferase.

Cedera pada hati dapat terjadi akibat inhalasi, ingesti, atau pemberian parenteral sejumlah zat farmakologis dan kimiawi karena faktor-faktor seperti jenis zat kimia yang terlibat, dosis yang diberikan, dan lamanya paparan zat tersebut. Waktu terjadinya kerusakan hepar bervariasi, dapat terjadi segera atau setelah beberapa minggu sampai beberapa bulan. Kerusakan dapat berbentuk nekrosis hepatosit, kolestasis, atau timbulnya disfungsi hepar secara perlahan-lahan.

Obat-obatan yang menyebabkan kerusakan hepar pada umumnya diklasifikasikan sebagai hepatotoksik yang dapat diduga (*predictable*) dan tak dapat diduga (*unpredictable*), tergantung dari mekanisme perusakan hepar. Banyak reaksi obat yang toksik terjadi karena konversi oleh hepar terhadap obat menjadi metabolit berupa reaktif yang kovalen yang mengikat protein nukleofilik pada hepatosit hingga terjadi nekrosis. Selain itu, pada reaksi oksidasi sitokrom P-450 juga dihasilkan metabolit dengan rantai bebas yang dapat terikat kovalen ke protein dan ke asam lemak tak jenuh pada membran sel, sehingga menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membran dan akhirnya terjadi kematian hepatosit.³⁷

Selain berhubungan dengan cedera hati, peningkatan kadar SGOT dan SGPT dalam darah ternyata juga berhubungan dengan penyakit seperti kanker payudara. Sebuah penelitian yang dilakukan terhadap 448 pasien kanker payudara yang belum pernah mendapatkan terapi dan dengan kondisi hepar, ginjal, dan jantung dalam batas normal, menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar

SGOT/AST dan SGPT/ALT yang bermakna pada tumor dengan ukuran >2cm dan pada pasien kanker payudara stadium dua, tiga, dan empat.³³

2.3 Daun Dewa (*Gynura divaricata*)

Daun Dewa (*Gynura divaricata*) merupakan tanaman asli dari Birma dan Cina yang sering digunakan sebagai sayuran. Dalam klasifikasi tumbuhan, daun dewa termasuk dalam filum Magnoliophyta, ordo Asterales, family Asteraceae serta genus *Gynura*.²¹ 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.³⁸ Daun dewa mampu tumbuh dan berkembang dengan baik pada ketinggian sekitar 200-800m di atas permukaan laut. Tanaman daun dewa sangat ideal dibudidayakan di daerah dengan curah hujan kurang lebih 1500-2500 mm/tahun dengan suhu udara 25-32°C. Kelembaban yang dibutuhkan tanaman ini berkisar 70-90% dengan penyinaran agak tinggi. Tanah yang ideal sebagai tempat budidaya daun dewa adalah tanah yang gembur, subur, cukup bahan organik dan unsur hara lainnya, drainase dan aerasi cukup baik, serta pengairan yang baik.

Tabel 2. Taksonomi daun dewa (*Gynura divaricata*)¹⁷

Taksonomi	Deskripsi
Famili	Asteraceae
Subfamili	Asteroideae
Tribus	Senecioneae
Subtribus	Senecioninae
Genus	Gynura
Spesies	<i>Gynura divaricata</i>
Sinonim	<i>Gynura segetum</i> (Lour.) Merr.
Nama umum	Daun Dewa, Beluntas Cina, Samsit

**Gambar 1.** Daun Dewa (*Gynura divaricata* (Lour.) Merr.)³⁸

Daun dewa (*Gynura divaricata*) dan spesies lain dari genus *Gynura* memiliki aktivitas antioksidan yang baik karena kandungan total asam fenolat dan flavonoidnya, yang merupakan komponen antioksidan utama dalam tanaman ini. Ekstrak methanol daun dewa dapat menghambat pembentukan jaringan granuloma dan potensi antiinflamasi ditimbulkan dengan cara menghambat

pro-inflamasi sitokin dan aktivitas enzim COX-2.³⁹ Selain itu, daun dewa juga mengandung komponen-komponen yang berfungsi sebagai antiproliferasi. Komponen-komponen daun dewa ini termasuk flavonoid, asam fenolat, serebrosida, polisakarida, alkaloid, terpenoid, dan sterol.⁴⁰

Sebuah penelitian berhasil membuktikan bahwa ekstrak daun dewa memiliki potensi antikanker dengan efek antiangiogenesis yang timbul karena kandungan asam lemak dan sterol yang tinggi dalam ekstrak tersebut. Selain itu, ekstrak daun dewa mengandung alkana, diterpen, diterpenoid, dan aldehid. Angiogenesis memegang peranan penting dalam perkembangan kanker karena pembuluh darah baru yang terbentuk akan berfungsi untuk memberikan nutrisi dan oksigenasi sel-sel kanker. Maka, apabila proses angiogenesis dihambat, maka sel-sel kanker yang tumbuh juga akan terhambat perkembangannya.⁴¹ Karena potensinya ini, daun dewa dan ekstraknya telah dipatenkan untuk digunakan sebagai persiapan pengobatan dan pencegahan terhadap kanker payudara.⁴²

Efek antikarsinogenesis dari ekstrak daun dewa tersebut dapat timbul dari aktivasi Nrf2 oleh senyawa antioksidan flavonoid, sehingga dapat mengenali sekuen spesifik yang disebut ARE untuk selanjutnya meningkatkan ekspresi dari enzim GST yang dapat meningkatkan ekskresi senyawa-senyawa karsinogen seperti DMBA dan menurunkan interaksi karsinogen-DNA. Selain itu, efek karsinogenesis yang timbul juga dapat disebabkan karena ekstrak tersebut mengandung flavonoid, sterol tak jenuh, triterpen, polifenol, dan minyak atsiri, yang dapat menghambat aktivitas sitokrom P-450, sehingga dapat menekan proses metabolisme dari DMBA.^{16,43}

Enam flavonol dan satu asam dikafeoilkuinat dari ekstrak daun dewa telah berhasil diisolasi dan diidentifikasi melalui sebuah studi, yaitu *quercetin*, *kaempferol*, *kaempferol-3-O- β -D-glucopyranoside*, *quercetin-3-O-rutinoside*, *kaempferol-3, 7-di-O- β -D-glucopyranoside*, dan *kaempferol-3-O-rutinoside-7-O- β -D-glucopyranoside*.⁷

Flavonol adalah salah satu kelompok dari flavonoid yang diketahui memiliki efek antikanker dengan meningkatkan sitotoksitas pada sel kanker dengan memicu penahanan siklus sel dan apoptosis.⁴⁴ Salah satu flavonol yang dikandung dalam daun dewa adalah kaempferol. Beberapa penelitian sudah membuktikan potensi kaempferol sebagai kemopreventif dan terapeutik untuk kanker. Kaempferol bekerja dengan meningkatkan aktivitas antioksidan dalam tubuh sebagai pertahanan dari radikal bebas yang dapat memicu perkembangan sel-sel kanker. Kaempferol menghambat pertumbuhan sel kanker dan angiogenesis, serta menginduksi apoptosis sel kanker secara signifikan. Selain itu, kaempferol juga mempertahankan viabilitas sel-sel normal sebagai efek protektifnya.⁴⁵ Jenis flavonol lain adalah *quercetin* yang juga memiliki efek antikanker dengan meningkatkan Fas, yaitu *death receptor* pada permukaan sel untuk apoptosis, dan mengaktivasi *caspase-8*, *-9*, dan *-3*.⁴⁴

Asam fenolat berfungsi sebagai antioksidan, antitrombosis, antiinflamasi, antivirus, dan penghambat *human immunodeficiency virus* (HIV).⁴⁶ Beberapa penelitian menunjukkan aktivitas asam fenolat yang lebih tinggi pada sel kanker dibanding pada sel-sel normal.⁴⁷

Kadar senyawa antioksidan yang terkandung dalam serbuk ekstrak daun dewa dipengaruhi oleh temperatur dalam proses ekstraksi.

Tabel 3. Pengaruh temperatur ekstraksi terhadap total kadar fenolat dan total kadar flavonoid.⁴⁰

Temperatur ekstraksi (°C)	Total kadar fenolat (mg/g ekstrak kering)	Total kadar flavonoid (mg/g ekstrak kering)
40	13.95 ± 0.19 ^a	19.16 ± 0.11 ^a
60	21.28 ± 0.37 ^b	27.04 ± 0.11 ^b
80	27.26 ± 0.78 ^c	35.76 ± 0.11 ^c
90	34.30 ± 0.50 ^d	44.14 ± 0.22 ^d
100	36.68 ± 0.62 ^d	47.52 ± 0.21 ^d

Dari tabel di atas menunjukkan kadar antioksidan pada ekstrak etanol 45% daun dewa, dan dapat diketahui bahwa semakin tinggi temperatur ekstraksi, total kadar fenolat dan flavonoid juga meningkat. Terdapat perbedaan yang signifikan dan bermakna antara temperatur ekstraksi di bawah 80°C dan pada temperatur 90°C. Pada temperatur 90°C dan 100°C juga terdapat perbedaan total kadar fenolat dan flavonoid, tetapi perbedaan nilainya tidak signifikan.

Akan tetapi, meskipun aktivitas antitoksidan dari daun dewa mendukung tanaman ini untuk digunakan sebagai obat herbal, ternyata daun dewa mengandung senyawa yang berbahaya bagi hepar, yaitu *pyrrolizidine alkaloid*.⁴⁸ *Pyrrolizidine alkaloid* (PA) adalah suatu fitokimia yang merupakan metabolit

sekunder yang diproduksi oleh tanaman untuk digunakan sebagai alat penangkis dan suatu mekanisme pertahanan terhadap serangga herbivora. Senyawa ini bersifat racun bagi sebagian besar vertebrata. Namun, dibutuhkan aktivasi metabolit pirolis untuk munculnya sifat toksik dari PA, baik toksisitas akut, toksisitas kronik, maupun genotoksitas termasuk ikatan DNA (*DNA binding*), *cross-link* DNA, *cross-link* protein DNA, pertukaran *sister* kromatid, aberasi kromosom, mutagenisitas, dan karsinogenisitas.⁴⁹

PA melalui sitokrom hepar P450 (CYP) akan mengalami aktivasi metabolit dan menghasilkan *dehidropirrolizidine alkaloid* (DHPA) yang kemudian dihidrolisis menjadi *dehidroretronecine* (DHR). DHPA dan DHR adalah metabolit reaktif yang memiliki inti *pyrrole* yang sama dan dapat berikatan dengan protein membentuk adisi pyrrole-protein yang dipercaya sebagai penyebab utama dari HSOS (*Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome*) karena kerusakan dari sel endotel sinusoid hepar.⁵⁰ Selain itu, PA dapat berikatan dengan GSTA1 dan GPX1 pada hepar dan menghalangi dua jalur detoksifikasi pada metabolisme GSH dengan menurunkan aktivitas dari kedua enzim antioksidan sel yang utama ini. Hal tersebut mengganggu keseimbangan dari radikal bebas dalam tubuh dan mencegah ekskresi komponen toksik dari sel, sehingga secara tidak langsung menghasilkan toksisitas terhadap hepatosit.⁵¹

PA yang dikonsumsi dengan dosis 10-20 mg akan menyebabkan pembesaran sel hepar dan nukleusnya, gangguan metabolisme sel hepar yang menyebabkan penurunan fungsi, kerusakan sel, dan degenerasi lemak. Penggunaan jangka panjang dengan dosis yang lebih kecil, 10 mikrogram atau

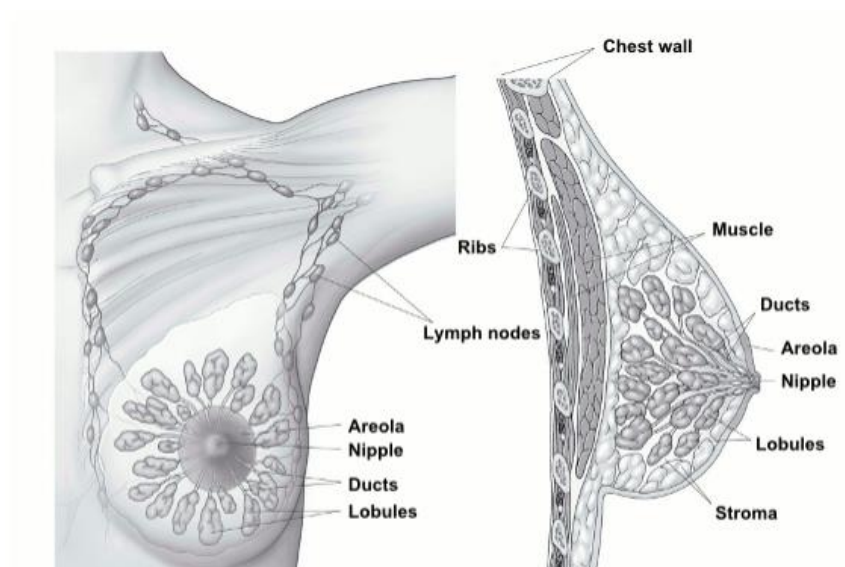
kurang perhatian, dapat menyebabkan sirosis hepatic. Baik dari respon akut maupun kronis, penyakit oklusi vena hepar dapat terjadi. Paparan terhadap PA jenis *heliotrine* dengan dosis 4-10 mg/kg per hari selama 3-7 minggu atau kombinasi dari *crotanine* dan *cronaburnime* dengan dosis kurang dari 1 mg/kg per hari untuk beberapa bulan dapat menyebabkan nekrosis hepar dan oklusi vena. *Retrorsine* dan *riddelline*, yang termasuk jenis PA paling toksik, dapat menyebabkan nekrosis hepar, fibrosis hepar, dan sirosis dalam 2 minggu paparan dengan dosis 0,7-1,5 mg/kg per hari. Meskipun begitu, WHO (*World Health Organization*) pada tahun 1989 mengungkapkan bahwa tingkat asupan minimal PA yang dilaporkan menyebabkan penyakit oklusi vena pada manusia hanya 0,015 mg/kgBB per hari atau 1 g/70kgBB per hari.⁵²

2.4 Kanker Payudara

Kanker, menurut *World Health Organization* (2014), adalah pertumbuhan dan penyebaran sel yang tidak terkontrol. Kanker dapat terjadi di berbagai bagian dalam tubuh. Pertumbuhan sel kanker ini biasanya menginvasi jaringan di sekitarnya dan dapat bermetastasis pada jarak yang jauh.⁵³

Kanker payudara adalah keganasan pada sel-sel yang terdapat pada jaringan payudara, bisa berasal dari komponen kelenjarnya (epitel maupun saluran maupun lobulusnya) maupun komponen selain kelenjar seperti jaringan lemak, pembuluh darah, dan persarafan jaringan payudara.⁵⁴

Payudara wanita normalnya terdiri dari lobulus (kelenjar penghasil susu), duktus (saluran kecil untuk mengalirkan susu dari lobulus ke puting), dan stroma (jaringan lemak dan jaringan ikat, pembuluh darah, dan pembuluh limfe).



Gambar 2. Jaringan Payudara Normal¹⁴

Sebagian besar kanker payudara bermula dari sel yang membatasi duktus (*ductal cancer*). Beberapa bermula dari sel yang membatasi lobulus (*lobular cancer*), sementara sedikit yang bermula dari jaringan yang lain.

Dalam keadaan normal, terdapat keseimbangan antara produksi radikal bebas dan penghancurannya oleh sistem antioksidan dalam tubuh manusia. Apabila terdapat ketidakseimbangan dalam kadar oksidan dan antioksidan ini, maka kerusakan DNA dapat terjadi dan dapat berujung ke perkembangan kanker. Banyak penelitian sudah membuktikan bahwa pada jaringan yang mengalami

keganasan, terdapat peningkatan kadar radikal bebas, yaitu MDA, dan rendahnya aktivitas antioksidan, seperti SOD dan CAT.⁵⁵

DNA adalah suatu komponen dalam sel yang membentuk gen yang bertugas untuk memberikan instruksi pada sel-sel untuk berfungsi sebagaimana semestinya. Beberapa gen bertugas untuk mengontrol pertumbuhan sel, pembelahan sel, dan bahkan kematian sel. Gen yang mempercepat pembelahan sel disebut onkogen. Sedangkan gen yang memperlambat pembelahan sel, atau menyebabkan sel untuk mati pada suatu waktu tertentu disebut gen supresi tumor (*tumor suppressor genes*). Perubahan-perubahan (mutasi) pada DNA yang “mengaktifkan” onkogen atau “mematikan” gen supresi tumor dapat menyebabkan sel payudara normal menjadi ganas. Mutasi gen yang diturunkan dari orang tua dapat meningkatkan risiko berkembangnya suatu kanker tertentu. Misalnya, gen BRCA (BRCA1 dan BRCA2) adalah gen supresi tumor. Mutasi pada salah satu gen ini dapat diturunkan dari orang tua. Apabila salah satu gen termutasi, maka gen tersebut tidak lagi melakukan fungsinya untuk menyupresi pertumbuhan sel yang abnormal, sehingga akan berkembang menjadi kanker. Pemeriksaan genetik dapat mengidentifikasi beberapa wanita yang memiliki mutasi BRCA1 dan BRCA2 turunan. Oleh karena itu, mereka dapat melakukan tindakan untuk mengurangi risiko kanker payudara dan untuk memantau perubahan pada payudara untuk mendeteksi kanker pada stadium awal. Meskipun begitu, lebih banyak kasus kanker payudara yang tidak disebabkan oleh mutasi gen turunan, melainkan mutasi gen yang didapat, misalnya karena radiasi atau zat

kimia yang bersifat karsinogenik. Namun sampai sekarang, masih belum diketahui penyebab pastinya.^{56,57}

Kanker adalah penyakit multifaktorial yang terbentuk dalam jangka waktu yang lama.⁵⁸ Artinya, kanker tidak disebabkan oleh penyebab atau faktor tunggal, melainkan terdapat banyak faktor risiko yang dapat memicu timbulnya kanker payudara. Faktor-faktor risiko ini antara lain.^{59,12}

1) Gender

Pria dapat menderita kanker payudara, tetapi penyakit ini dimiliki 100 kali lipat lebih banyak oleh wanita. Hal ini mungkin disebabkan karena pria memiliki lebih sedikit hormon wanita, yaitu estrogen dan progesteron, yang dapat memicu pertumbuhan kanker payudara.

2) Usia

Risiko untuk menderita kanker payudara meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Sekitar 1 dari 8 kanker payudara invasif ditemukan pada wanita berusia kurang dari 45 tahun, sedangkan 2 dari 3 kanker payudara invasif ditemukan pada wanita berusia 55 tahun atau lebih.

3) Faktor genetik

Sekitar 5-10% kasus payudara diperkirakan didapatkan secara herediter, artinya, didapatkan langsung dari orang tua melalui defek genetik yang disebut mutasi. Penyebab terbanyak dari kanker payudara herediter adalah karena adanya mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2. BRCA2 memiliki 2 fungsi utama yaitu untuk perbaikan DNA (*DNA repair*) dan regulasi

transkripsi.⁶⁰ Apabila gen tersebut mengalami mutasi, maka gen tersebut tidak dapat memberikan fungsi yang normal.

4) Riwayat keluarga

Wanita yang dalam keluarganya pernah mengalami kanker payudara, berisiko lebih tinggi untuk mendapatkan kanker payudara.

5) Riwayat penyakit terdahulu

Wanita yang pernah terdiagnosis kanker payudara pada 1 payudara, memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami kanker payudara pada 1 payudara yang lain.

6) Periode menstruasi

Wanita yang mengalami menarke pada usia kurang dari 12 tahun dan/atau mengalami menopause pada usia 55 tahun atau lebih memiliki risiko lebih tinggi terhadap kanker payudara. Meningkatnya risiko ini kemungkinan disebabkan karena lamanya terpapar hormon estrogen dan progesteron.

7) Riwayat radiasi dada

Wanita yang terpapar radiasi pada daerah dada saat remaja, yaitu saat payudara masih dalam masa pertumbuhan, berisiko untuk mengalami kanker payudara.

8) Paparan dietilstilbestrol

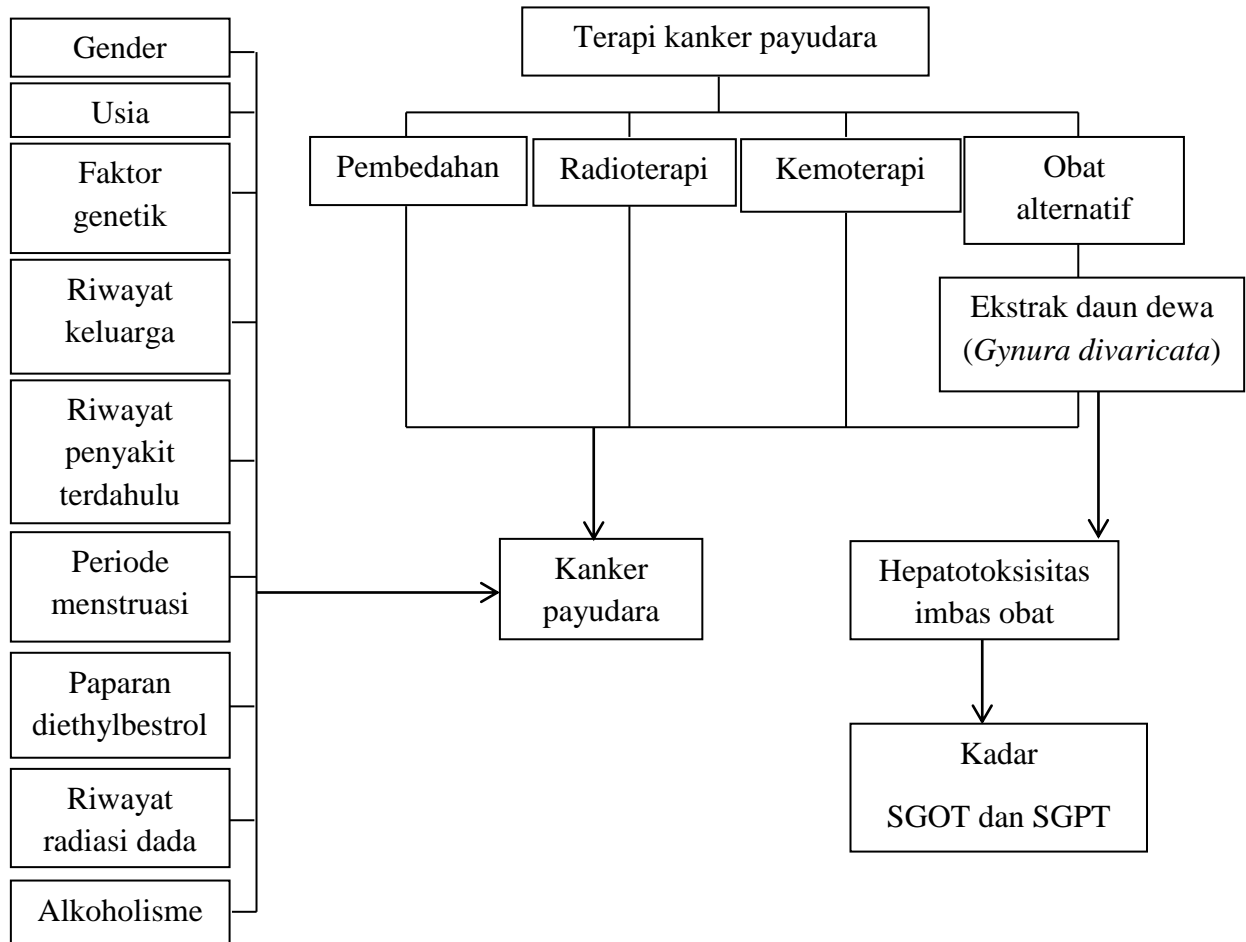
Pada tahun 1940 hingga 1960-an, banyak wanita hamil yang mengonsumsi dietilstilbestrol (DES) untuk mengurangi risiko gugurnya kandungan (abortus). Wanita-wanita ini memiliki risiko sedikit lebih tinggi untuk mengalami kanker payudara.

9) Alkoholisme

Alkohol diketahui sebagai salah satu faktor risiko dari berbagai jenis kanker seperti kanker rongga mulut, kanker laring, kanker esofagus, kanker hepar, dan alkohol terdaftar oleh beberapa agensi seperti *US National Toxicology Program* dan *International Agency for Research on Cancer* sebagai karsinogen pada manusia. Untuk mekanismenya dalam menimbulkan kanker, alkohol dapat mempengaruhi kadar estrogen, yang berisiko dapat mengakibatkan kanker payudara, dan dapat mengganggu perbaikan DNA (*DNA repair*).⁶¹

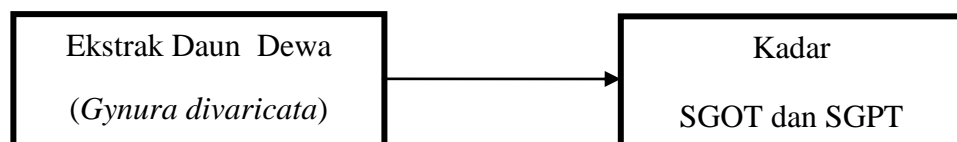
Terapi yang diberikan untuk penderita kanker payudara ini bermacam-macam dan diberikan sesuai dengan stadium penyakit tiap penderita. Terapi untuk kanker payudara antara lain pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, dan terapi target.¹⁴ Namun, masih banyak penelitian yang dilakukan terhadap terapi kanker untuk mendapatkan hasil terapi yang optimal, termasuk penelitian-penelitian terhadap obat-obat alternatif yang berasal dari tumbuhan.

2.5 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Mayor

Ekstrak daun dewa (*Gynura divaricata*) dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT darah tikus Sprague Dawley betina model kanker payudara.

2.7.2 Hipotesis Minor

- 1) Kadar SGOT dan SGPT darah tikus Sprague Dawley betina model kanker payudara lebih tinggi dari kadar SGOT dan SGPT darah pada tikus Sprague Dawley betina normal.
- 2) Kadar SGOT dan SGPT darah tikus Sprague Dawley betina model kanker payudara yang diberi ekstrak daun dewa (*Gynura divaricata*) lebih tinggi dari kadar SGOT dan SGPT darah tikus Sprague Dawley betina model kanker payudara yang tidak mendapat pemberian ekstrak daun dewa (*Gynura divaricata*).