

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker Payudara**

Kanker payudara adalah tumor ganas yang dimulai dari jaringan payudara, yang tersusun dari kelenjar untuk produksi susu, yang disebut lobulus, dan duktus yang menghubungkan lobulus dengan puting. Perjalanan penyakit ini dimulai dari hiperplasia sel dengan perkembangan sel-sel yang atipikal, kemudian berlanjut menjadi karsinoma in situ dan menginvasi stroma. Perkembangan dari satu sel menjadi massa yang cukup besar hingga dapat dipalpasi ini memakan waktu sekitar 7 tahun. Namun pada ukuran tersebut, 25% diantaranya sudah mengalami metastasis. Penyakit ini tidak hanya menyerang wanita, namun juga pria.<sup>18-20</sup>

Penyebab pasti kanker payudara masih belum diketahui namun terdapat beberapa hipotesis patogenesis kanker payudara yang berhubungan dengan sensitivitas hormon, antara lain :

- 1) Ekspresi gen pada kanker payudara, terutama reseptor estrogen  $\alpha$  (ER $\alpha$ ). Kedua sub tipe ER akan membawa domain pengikat DNA yang berada di inti dan sitosol. Saat estrogen memasuki sel, ia akan mengikat ER. Kompleks ini akan bermigrasi ke dalam nukleus kemudian memulai produksi protein transkripsi yang akan menginduksi perubahan pada sel. Oleh karena sifat proliferasi estrogen, stimulasi seluler ini dapat

berdampak buruk terutama pada pasien yang mengekspresikan reseptor intraseluler dalam jumlah besar.

- 2) Peran estrogen pada perkembangan kanker payudara, antara lain efek genotoksik metabolit estrogen melalui inisiator dan kemampuan estrogen dalam merangsang proliferasi kanker serta sel premalignant.
- 3) Peran *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2). Mekanisme peran HER2 masih belum terlalu jelas, namun sering dikaitkan dengan pertumbuhan tumor yang cepat, waktu kelangsungan hidup yang semakin singkat, peningkatan kekambuhan setelah operasi dan respon buruk pada agen kemoterapi konvensional.<sup>21</sup>

Selain itu, ada pula faktor yang dapat meningkatkan risiko maupun memperparah perjalanan penyakit kanker payudara. Faktor-faktor tersebut antara lain sebagai berikut:

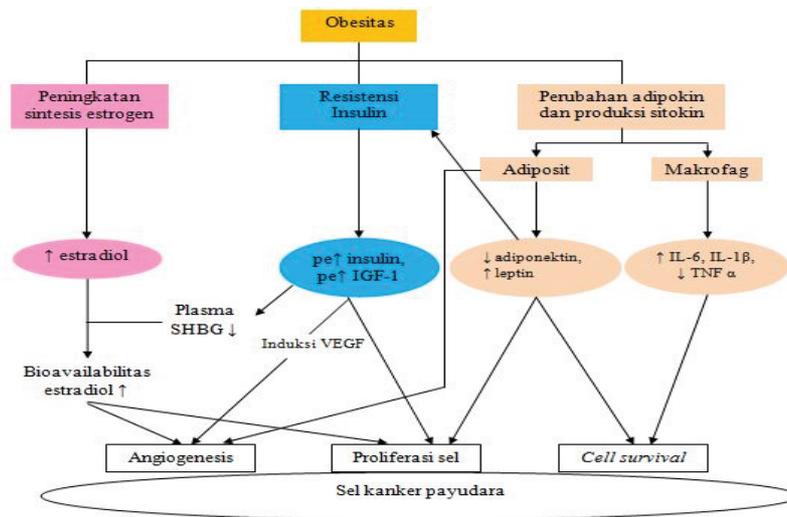
- 1) Usia, dimana risiko terjadinya kanker payudara dibawah 25 tahun rendah. Namun risiko ini dapat meningkat 100 kali lipat setelah seseorang berusia lebih dari 45 tahun.<sup>22</sup>
- 2) Riwayat menstruasi, seperti *menarche* yang terlalu dini atau menopause yang terlambat. *Menarche* yang terlalu dini dan menopause yang terlambat memperpanjang waktu pajanan jaringan payudara terhadap hormon, terutama estrogen.<sup>19,23</sup>

- 3) Kehamilan. Kehamilan dapat menurunkan risiko kanker payudara dengan melakukan perubahan secara terus menerus pada kelenjar susu sehingga payudara tidak rentan terhadap faktor-faktor karsinogenik. Hal inilah yang mendasari peningkatan risiko kanker payudara pada nulipara.<sup>20,23</sup>
- 4) Status sosial ekonomi, dimana penduduk dengan sosial ekonomi menengah ke bawah lebih berisiko terkena kanker payudara. Hal ini dikaitkan dengan penggunaan rokok, aktivitas fisik kurang serta konsumsi buah dan sayuran yang kurang.<sup>19</sup>
- 5) Riwayat menyusui, seperti menyusui atau tidaknya serta lama waktu menyusui seorang wanita. Menyusui dikatakan dapat mengurangi jumlah siklus menstruasi wanita selama hidupnya, mengurangi akumulasi paparan hormon endogen, serta meningkatkan diferensiasi dari *ductal cells* sehingga tidak rentan terhadap karsinogen. Durasi menyusui yang terlalu singkat pada wanita di negara maju berkontribusi besar terhadap tingginya angka kejadian kanker payudara di negara-negara tersebut.<sup>19,24,25</sup>
- 6) Pemakaian *hormon replacement therapy* (HRT) jangka panjang, terutama estrogen ditambah progestin selama 5 tahun atau lebih. HRT seringkali diberikan kepada wanita *post* menopause untuk mencegah osteoporosis atau efek menopause lainnya.<sup>23</sup>
- 7) Mutasi gen, misalnya mutasi pada gen rentan kanker payudara dengan kemampuan penetrasi tinggi (BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, ATM, NBS1, atau LKB1), kemampuan penetrasi rendah seperti gen sitokrom P450

(CYP1A1, CYP2D6, CYP19), golongan glutathion s-transferase (GSTM1, GSTP1), *DNA repair gene* (XRCC1, XRCC3, ERCC4/XPF) serta gen yang mengkode molekul sinyal sel (PR, ER, TNF $\alpha$  atau HSP70). Pada wanita dengan riwayat kanker payudara dalam keluarga yang kuat, banyak ditemukan mutasi dalam gen kanker payudara, yang disebut BRCA1 dalam kromosom 17. Pola keturunannya adalah autosomal dominan dan dapat diturunkan secara maternal maupun paternal. Selain itu, sindrom kanker payudara familial lainnya dapat ditemukan dalam kromosom 13 yakni BRCA2.<sup>19,20,22</sup>

- 8) Gaya hidup. Olahraga dan pengaturan makan yang baik dapat mengontrol kadar plasma hormon, yang berpengaruh terhadap perkembangan kanker payudara. Obesitas merupakan salah satu faktor risiko yang mempengaruhi perkembangan kanker payudara pada wanita *post-menopause*. Faktor utama yang mendasari peningkatan reseptor hormon pada wanita obesitas dengan kanker payudara positif adalah tingginya kadar estrogen darah, yang berhubungan dengan kedua peningkatan massa jaringan adiposa dan peningkatan regulasi aromatase. Obesitas merupakan penyebab resistensi insulin yang ditandai dengan hiperinsulinemia dan gangguan toleransi glukosa. Insulin mempengaruhi perkembangan kanker melalui sifat antiapoptosis, proangiogenik serta merangsang sintesis IGF-1, yang berhubungan dengan pertumbuhan tumor dan metastasis. Obesitas juga dapat menyebabkan inflamasi subklinis pada jaringan adiposa yang dapat berkontribusi terhadap resistensi insulin dan perkembangan kanker dan

progresinya.<sup>22,23,26</sup> Beberapa mekanisme biologis yang berkontribusi pada prognosis yang lebih buruk dari pasien kanker payudara dengan obesitas dibandingkan dengan pasien tanpa obesitas dapat disimak pada gambar 1.



**Gambar 1.** Mekanisme pengaruh obesitas terhadap perkembangan kanker payudara.<sup>26</sup>

Kecurigaan klinis harus melalui anamnesa lengkap, pemeriksaan fisik, pemeriksaan hematologi dan biokimia, serta pencitraan. Pemeriksaan fisik dilakukan dengan merasakan ada/tidaknya benjolan di sekitar jaringan payudara. Jaringan dengan kanker akan terasa berbeda dalam hal ukuran, tekstur dan pergerakan dibandingkan benjolan yang bersifat jinak. Pencitraan dapat dilakukan melalui mamografi, yang umumnya dilakukan pada wanita diatas 40 tahun dan *ultrasonography* (USG), yang umumnya dilakukan pada wanita dibawah 40 tahun. Diagnosis pasti kanker payudara melalui pemeriksaan histopatologi. Penanda biologis penting untuk memutuskan pengobatan yang tepat, seperti reseptor hormon steroid (ER, PR) dan status HER-1.<sup>18,27</sup>

Pilihan terapi yang direkomendasikan bergantung pada ukuran dan lokasi benjolan pada dada, hasil pemeriksaan lab yang telah dilaksanakan, dan tingkat keparahan penyakit dengan memperhatikan usia dan kondisi umum pasien. Terapi yang diberikan dapat berupa edukasi untuk skrining setiap 6 bulan sekali serta menginformasikan mengenai kemopreventif dengan modulator reseptor estrogen selektif (*stage 0*), tindakan operatif, seperti mastektomi dan terapi radiasi (*stage I* dan *II*), induksi kemoterapi dan tindakan operatif (*stage III*), maupun terapi paliatif (*stage IV*).<sup>18,20,28</sup> Selain terapi yang sudah disebutkan diatas, berkembang pula terapi alternatif yang seringkali dijadikan pilihan untuk menghindari tindakan operatif.

## **2.2 *Gynura divaricata***

*Gynura divaricata* atau yang lebih dikenal dengan daun dewa adalah tanaman herbal dengan tinggi sekitar 50-120 cm. Daunnya berwarna hijau dan terdapat bulu-bulu halus di atasnya. Bunga tanaman ini berwarna kuning, tumbuh di ujung batang, dan berbentuk bonggol (kepala bunga). Batang yang masih muda berwarna kehijauan dengan alur memanjang, sedangkan batang yang lebih tua berwarna tengguli dan bercabang banyak.<sup>29,30</sup> Taksonomi daun dewa tercantum dalam tabel 2.



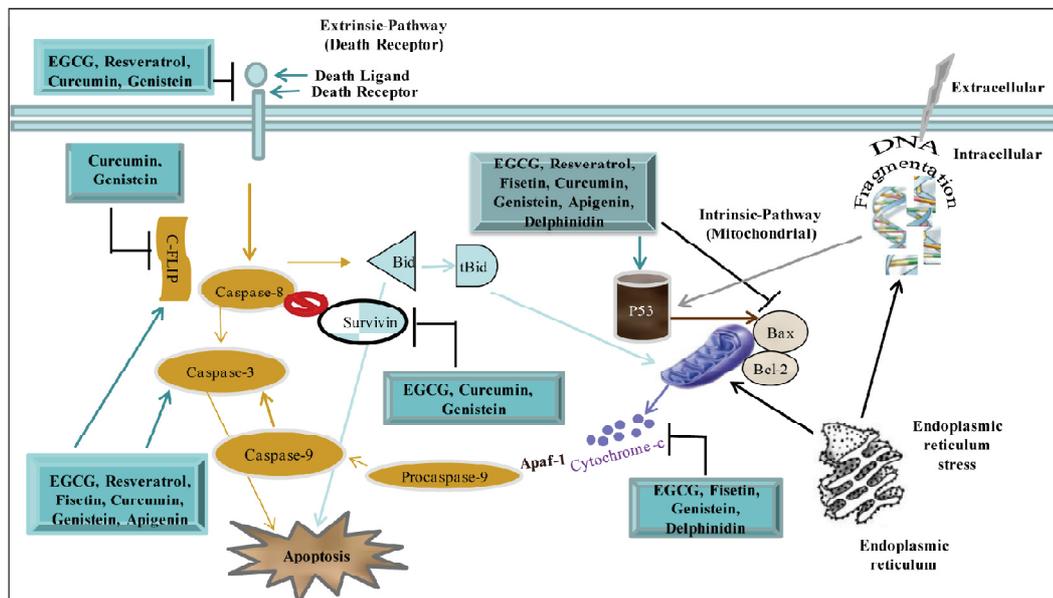
**Gambar 2.** *Gynura divaricata* (Lour.) Merr.<sup>29</sup>

*Gynura divaricata* telah digunakan secara luas sebagai tanaman obat keluarga (TOGA) untuk mengontrol kolesterol, diabetes, hipertensi dan inflamasi. Ekstrak etanol tanaman *Gynura divaricata* mengandung flavonoid, suatu komponen yang mampu menimbulkan aktivitas hipoglikemik secara *in vivo*. Selain itu, terdapat beberapa komponen dalam tanaman ini yang menimbulkan aktivitas antiproliferasi, antara lain flavonoid, asam fenolik, serebrosida, polisakarida, alkaloid, terpenoid, dan sterol.<sup>9,31</sup>

**Tabel 2.** Taksonomi *Gynura divaricata*<sup>29</sup>

Taxonomy	Descriptions
Family	Asteraceae
Subfamily	Asteroideae
Tribe	Senecioneae
Subtribe	Senecioninae
Genus	<i>Gynura</i>
Species	<i>Gynura divaricata</i>
Sinonim	<i>Gynura segetum</i>
<i>Common names</i>	“Samsit”, “Daun dewa”

Flavonoid yang diisolasi dari ekstrak etanol daun *Gynura divaricata* teridentifikasi sebagai *quercetin*, *kaempferol*, *kaempferol-3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside*, *quercetin-3-O-rutinoside*, *kaempferol-3, 7-di-O- $\beta$ -D-glucopyranoside*, dan *kaempferol-3-O-rutinoside-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside*.<sup>9</sup> Flavonoid dapat memicu apoptosis melalui jalur ekstrinsik maupun intrinsik (gambar 3). Jalur ekstrinsik dicetuskan oleh *death receptors* serta melibatkan aktivasi inisiator caspase-8, yang mana secara langsung mengaktifasi caspase-3 dan menyebabkan apoptosis. Jalur intrinsik diaktivasi oleh stimulus apoptosis yang berbeda, yang mengarah pada pelepasan sitokrom-c dan menyebabkan kerusakan DNA.<sup>6</sup>



**Gambar 3.** Flavonoid memicu apoptosis melalui jalur ekstrinsik dan intrinsik.

Dalam gambar diatas, apigenin, fisetin dan genistein merupakan contoh flavonoid.<sup>6</sup>

Asam fenolik juga dapat memberikan efek pro-apoptosis kanker payudara. Asam fenolik menurunkan aktivitas *nitric oxide synthase* (NOS) dan secara bersamaan menurunkan kemungkinan produksi dari endogen reaktif sejenis nitrogen, *nitric oxide* (NO). Inhibisi pada sintesis NO memicu apoptosis, melalui jalur p53, jalur FKHRL1 (FOXO3a) kinase, *independent of phosphoinositide 3-kinase-Akt*, dan aktivasi caspase-3. Disamping menurunkan aktivitas enzim, asam fenolik menurunkan transkripsi NOS setelah waktu inkubasi yang cukup lama (>12 jam). Asam fenolik juga berikatan dengan *aryl hydrocarbon receptor* (AhR). Ikatan ini memicu CYP1A1 dan mengakibatkan peningkatan yang signifikan pada aktivitas pengikatan DNA dari NF- $\kappa$ B dan apolipoprotein 1, serta aktivitas selanjutnya pada kedua faktor transkripsi tersebut. Sebaliknya, aktivasi *fas receptor* menginduksi fosforilasi faktor transkripsi NF- $\kappa$ B, yang memicu apoptosis pada berbagai macam jenis sel. Perlu diketahui, faktor transkripsi NF- $\kappa$ B terbukti terlibat dalam perkembangan kanker.<sup>7,32</sup>

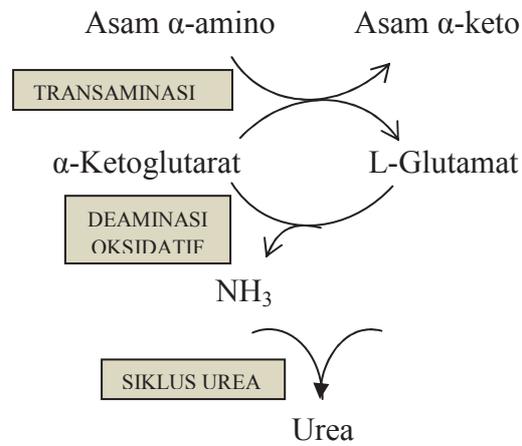
Asam *dicafeoylquinic* menghambat translokasi nukleus pada subunit NF- $\kappa$ B, p50 dan p65, serta menginduksi apoptosis sel kanker melalui aktivasi caspase-8 dan caspase-3.<sup>33</sup>

### 2.3 Ureum dan Kreatinin

Obat tradisional telah digunakan secara luas, salah satunya di Indonesia. Penggunaan ini seharusnya disertai dengan adanya pengawasan, terutama untuk dosis, cara penggunaan serta tingkat keamanan obat tersebut. Untuk menilai keamanan suatu obat diperlukan uji toksisitas, salah satunya pada organ hati dan

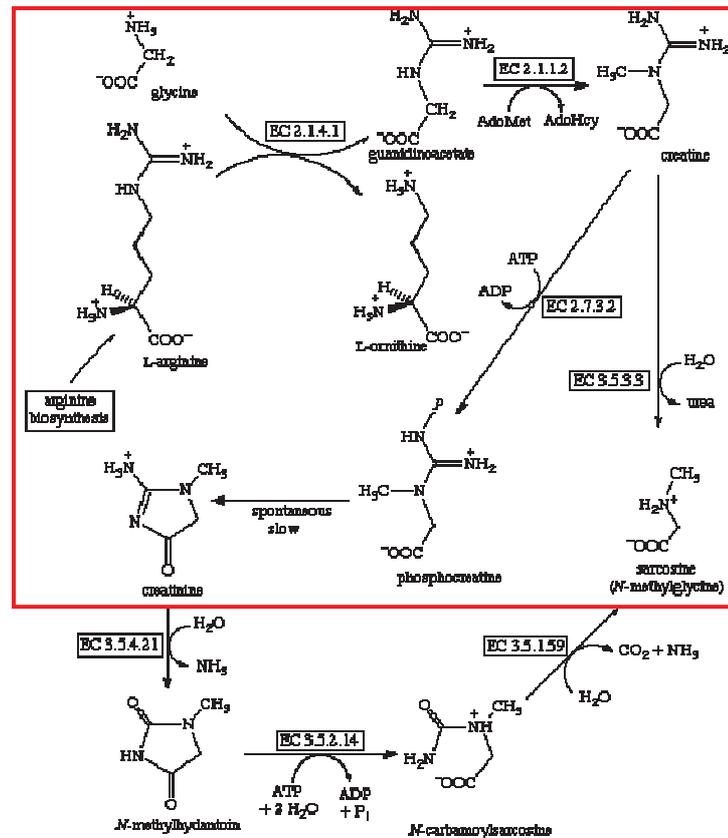
ginjal karena organ-organ tersebut penting untuk ekskresi obat. Uji toksisitas suatu bahan dapat dilihat melalui gambaran histopatologi maupun fungsi organ tersebut. Pemeriksaan fungsi hepar dapat dilihat melalui kadar SGOT, SGPT, dan bilirubin yang terdapat dalam darah. Sedangkan pemeriksaan fungsi ginjal dapat dilihat melalui kadar ureum dan kreatinin pada darah.<sup>34</sup> Penelitian terdahulu menunjukkan ekskresi *Gynura procumbens* melalui hepar.<sup>35</sup> Selain itu terdapat pula penelitian yang menunjukkan kemampuan ekstrak air *Gynura procumbens* dalam mencegah kerusakan *human mesangial cell* pada penyakit ginjal progresif.<sup>36</sup>

Ureum merupakan produk katabolisme protein utama yang diekskresi tubuh. Protein mengalami proteolisis menjadi asam amino. Biosintesis urea (gambar 5) berlangsung dalam empat tahap yaitu transaminasi, deaminasi oksidatif glutamat, transpor amonia, dan reaksi siklus urea. Transaminasi adalah proses penyaluran nitrogen  $\alpha$ -amino ke  $\alpha$ -ketoglutarat, kemudian membentuk glutamat. Selanjutnya terjadi pembebasan nitrogen menjadi amonia yang dikatalisis oleh L-glutamat dehidrogenasi (GDH) hati. Kemudian amonia dikonversi menjadi ureum melalui berbagai aktivitas enzim siklus urea di hati.<sup>37,38</sup>



**Gambar 4.** Katabolisme asam amino.<sup>37</sup>

Kreatinin terbentuk dari kreatin fosfat melalui dehidrasi nonenzimatik ireversibel dan pengeluaran fosfat di otot, kemudian diekskresikan ke plasma secara konstan sesuai massa otot. Kreatin disintesis di hati, ginjal, dan pankreas dari arginin, glisin dan metionin. Kreatin akan dikonversi menjadi kreatin fosfat di dalam otot (gambar 6) dan dilanjutkan dengan proses dehidrasi nonenzimatik ireversibel kreatin dan fosfokreatin sehingga menghasilkan kreatinin yang kemudian masuk ke dalam sirkulasi dan diekskresi oleh ginjal.<sup>38,39</sup>



**Gambar 5.** Biosintesis dan metabolisme kreatin dan kreatinin.<sup>40</sup>

Ureum dan kreatinin seharusnya diekskresi dari tubuh melalui ginjal. Jika fungsi ginjal tidak normal, kadar ureum dan kreatinin dapat meningkat dalam darah. Hal ini terjadi karena jumlah ureum dan kreatinin yang dapat dikeluarkan melalui urin lebih sedikit. Sehingga pemeriksaan ureum dan kreatinin dapat menjadi parameter dalam pemeriksaan fungsi ginjal.<sup>13,38</sup> Untuk pengukuran kadar ureum dan kreatinin diperlukan sampel darah.<sup>15</sup>

Kadar ureum dalam darah dipengaruhi oleh laju produksi urea, laju filtrasi glomerulus (LFG), dan laju aliran urin yang melalui tubulus renalis.<sup>41</sup> Jumlah ini dapat mengalami peningkatan pada cedera ginjal akut, kondisi yang dapat ditemui

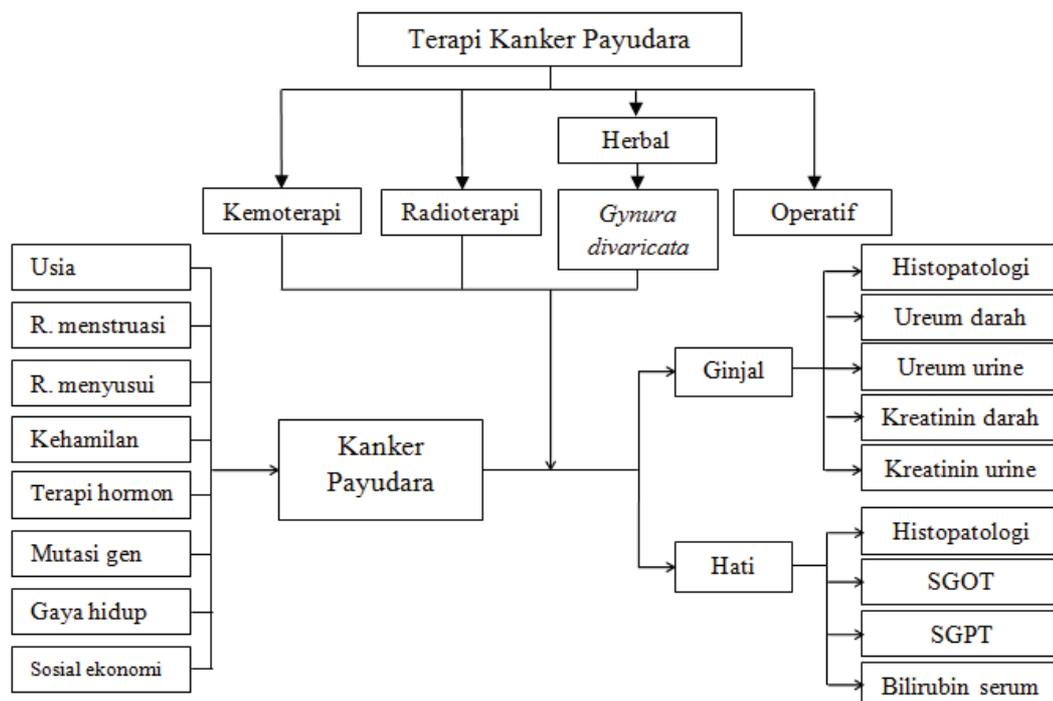
pada toksisitas akut. Selain itu peningkatan kadar ureum juga dapat ditemui pada gagal jantung kongestif, kadar protein yang berlebihan pada traktus gastrointestinal, perdarahan gastrointestinal, hipovolemi, serangan jantung, penyakit jantung (termasuk glomerulonefritis, pielonefritis, dan nekrosis tubuler akut), obstruksi traktus urinarius, dan syok. Sedangkan kadar ureum menurun pada kondisi *liver failure*, asupan protein kurang, malnutrisi, dan overhidrasi. Penderita gangguan hati dapat mengalami penurunan kadar ureum bahkan apabila fungsi ginjalnya normal.<sup>42,43</sup>

Secara umum kadar kreatinin dalam darah dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, ras, diet protein dan massa otot.<sup>44</sup> Kadar kreatinin dalam darah dapat mengalami peningkatan pada obstruksi traktus urinarius, masalah pada ginjal (seperti kerusakan atau gagal ginjal, infeksi dan penurunan aliran darah), dehidrasi, masalah pada otot (seperti rhabdomyolisis), permasalahan selama kehamilan (seperti pre-eklampsia atau eklampsia). Sedangkan kadar kreatinin dapat menurun pada kondisi yang melibatkan otot dan saraf yang mengendalikannya (seperti pada myastenia gravis) dan pada permasalahan otot (seperti distrofi muskuler).<sup>45</sup>

Penelitian sebelumnya menemukan adanya sedikit penurunan kadar ureum dan kreatinin dalam urin pada pasien kanker payudara stadium awal.<sup>46</sup> Selain itu juga ditemukan penurunan kadar kreatinin darah pada pasien sarkoma.<sup>47</sup> Penggunaan agen kemoterapi dapat meningkatkan risiko gangguan pada ginjal, yang bisa terlihat dari peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam darah.<sup>48,49</sup> Peningkatan pengobatan alternatif maupun komplemen menggunakan obat-obatan

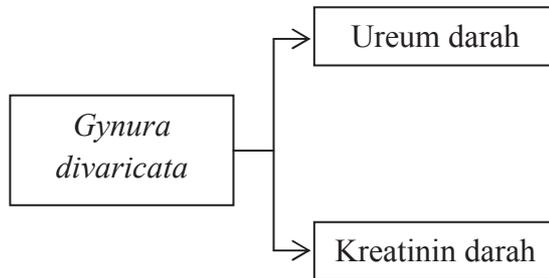
herbal pada berbagai penyakit dapat meningkatkan potensi toksik pada ginjal, sebagai organ utama yang mengekskresi obat.<sup>50</sup> Berbagai agen herbal yang diketahui dapat bersifat nefrotoksik dapat dikelompokkan menjadi (1) agen yang secara langsung bersifat nefrotoksik, (2) obat herbal yang dapat menimbulkan abnormalitas elektrolit oleh karena kerja ginjal, (3) agen yang dapat meningkatkan risiko pembentukan batu (kristal oksalat), (4) agen diuretik, (5) obat herbal yang mengandung logam berat dan (6) obat herbal yang dapat berinteraksi dengan obat lain terutama pada transplantasi ginjal.<sup>51</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori.

## 2.5 Kerangka Konsep



**Gambar 7.** Kerangka Konsep.

## 2.6 Hipotesis

### 2.6.1 Hipotesis mayor

Pemberian ekstrak daun dewa (*Gynura divaricata*) aman terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus model kanker payudara.

### 2.6.2 Hipotesis minor

- 1) Kadar ureum darah pada tikus normal lebih rendah dibandingkan kadar ureum pada tikus model kanker payudara.
- 2) Kadar ureum darah pada tikus normal sama dengan kadar ureum darah pada tikus model kanker payudara yang diberikan ekstrak etanol daun *Gynura divaricata*.
- 3) Kadar ureum darah pada tikus model kanker payudara lebih tinggi dibandingkan kadar ureum darah pada tikus model kanker payudara yang diberikan ekstrak etanol daun *Gynura divaricata*.
- 4) Kadar kreatinin darah pada tikus normal lebih rendah dibandingkan kadar kreatinin pada tikus model kanker payudara.
- 5) Kadar kreatinin darah pada tikus normal sama dengan kadar kreatinin darah pada tikus model kanker payudara yang diberikan ekstrak etanol daun *Gynura divaricata*.
- 6) Kadar kreatinin darah pada tikus model kanker payudara lebih tinggi dibandingkan kadar kreatinin darah pada tikus model kanker payudara yang diberikan ekstrak etanol daun *Gynura divaricata*.