

## **BAB II**

### **KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN**

#### **2.1 Kajian Pustaka**

##### **2.1.1 Kanker Payudara**

Keganasan pada epitel payudara adalah penyebab paling umum kanker pada wanita. Kanker payudara adalah proliferasi secara ganas pada sel epitel yang melapisi saluran atau lobulus payudara.<sup>22</sup> Kanker payudara adalah penyakit *hormone-dependent*. Hormon yang berhubungan dengan kanker payudara adalah hormone estrogen. Pada 2010, lebih dari 200.000 kanker payudara invasif didiagnosis pada wanita di Amerika Serikat, dan sekitar 40.000 wanita meninggal karena penyakit ini, menjadikannya momok kedua setelah kanker paru-paru sebagai penyebab kematian terkait kanker pada wanita. Selama 3 dekade terakhir, tingkat kematian di antara mereka yang didiagnosis dengan kanker payudara telah menurun dari 30% menjadi 20%, sebagian besar sebagai akibat dari peningkatan penyaringan dan pengobatan. Terdapat banyak faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Faktor risiko penyebab terjadinya kanker payudara yaitu usia, geografi, riwayat keluarga, riwayat menstruasi, ras, estrogen eksogen, kontrasepsi oral, obesitas, diet tinggi lemak, konsumsi alkohol, dan merokok<sup>23</sup>

Beberapa pengobatan untuk kanker payudara adalah *Breast-conserving treatments* (BCT) yang terdiri dari pengangkatan tumor dengan dengan atau tanpa radiasi pada payudara, dapat memberi harapan kelangsungan hidup yang sama baiknya dengan yang prosedur bedah, seperti mastektomi atau mastektomi radikal

dengan atau tanpa radiasi. Namun, BCT tidak dapat diindikasikan untuk semua pasien, dimana umumnya tidak cocok untuk tumor yang berukuran kurang dari 5cm atau tumor yang melibatkan kompleks puting-areola, atau tumor dengan penyakit intraductal luas yang melibatkan banyak kuadran payudara, atau wanita yang tidak memiliki akses mudah ke terapi radiasi. Selain itu, BCT seringkali berhubungan dengan tingkat kekambuhan pada kanker payudara sekitar 5%. Tetapi, terapi radiasi dapat mengurangi tingkat kekambuhan lokal atau regional, maka hal ini harus dipertimbangkan saat melakukan mastektomi atau wanita dengan risiko yang tinggi.<sup>23</sup>

Patogenesis kanker payudara belum dapat dipahami secara seutuhnya. Walaupun begitu, terdapat tiga hal yang diduga berpengaruh penting, yaitu perubahan genetik, pengaruh hormon, dan variabel lingkungan. Pada mekanisme perubahan genetik, seperti halnya semua kanker, mutasi yang mempengaruhi proto-onkogen dan *tumor suppressor gen* pada epitel payudara mendasari onkogenesis. Ekspresi berlebih dari proto-onkogen HER2/NEU memiliki karakteristik paling menonjol. Amplifikasi gen RAS dan MYC juga telah ditemukan pada beberapa kanker payudara manusia. Mutasi RB dan TP53 juga dapat terjadi. Sejumlah besar gen termasuk gen reseptor estrogen dapat dinonaktifkan oleh hipermetilasi promotor. Selain karena perubahan genetik, Kelebihan estrogen endogen, atau lebih tepatnya, ketidakseimbangan hormon, jelas memiliki peran penting. Estrogen merangsang produksi faktor pertumbuhan yang dapat mendorong perkembangan tumor melalui mekanisme parakrin dan otokrin. Pengaruh lingkungan dipengaruhi oleh genetik dan perbedaan geografis.<sup>22</sup>

Lokasi tumor yang paling umum di payudara adalah di kuadran luar atas, diikuti oleh bagian tengah. Sekitar 4% wanita dengan kanker payudara memiliki tumor primer bilateral atau lesi berurutan pada payudara yang sama. Kanker payudara diklasifikasikan berdasarkan apakah mereka telah atau belum penetrasi melewati *limiting basement membrane*. Kanker yang tetap dalam batas ini disebut karsinoma situ, dan kanker yang telah menyebar di luar batas tersebut disebut karsinoma invasif atau infiltrasi. Dalam klasifikasi ini, non-invasif diklasifikasikan lagi menjadi *ductal carcinoma in situ* dan *lobular carcinoma in situ*<sup>24</sup>. Sedangkan, invasive diklasifikasi menjadi *invasive ductal carcinoma*, *invasive lobular carcinoma*, *medullary carcinoma*, *colloid carcinoma*, dan *tubular carcinoma*.<sup>22</sup>

### 2.1.2 Sirsak

Sirsak merupakan tanaman dari daerah tropis yang bersifat tahunan. Daging buahnya berwarna putih susu dengan rasa manis-asam, dan biji yang kecil. Selain vitamin, sirsak juga banyak mengandung mineral dan zat fitokimia yang berkhasiat untuk kesehatan. Tinggi dari pohon sirsak biasanya mencapai 3-10 m, daun sirsak berbentuk bulat panjang dengan ukuran 8-16cm x 3-7cm. Tangkai daun panjangnya 3-7mm, dan akar tanaman sirsak dapat menembus tanah sampai kedalaman 2 meter. Tanaman sirsak berbunga sepanjang tahun dan buah sirsak memiliki daging buah yang lunak, berwarna putih, berserat, dan berbiji hitam kecil.<sup>25</sup> Bentuk tanaman sirsak dan Taksonomi dari *Annona muricata* dapat dilihat pada Gambar 2.1 dan Tabel 2.1



Gambar 2. 1 Daun Sirsak<sup>26</sup>

Tabel 2. 1 Taksonomi Sirsak

Klasifikasi Ilmiah	
Kingdom:	<i>Plantae</i>
Ordo:	<i>Magnoliales</i>
Famili:	<i>Annonaceae</i>
Genus:	<i>Annona</i>
Spesies:	<i>A. muricata</i>

*Annona muricata*, atau umumnya dikenal sebagai sirsak merupakan bagian dari famili Annonaceae. *Annona muricata* adalah tanaman asli daerah tropis dan Amerika Selatan dan Utara dan sekarang tersebar luas di seluruh bagian tropis dan subtropis dunia, termasuk India, Malaysia, dan Nigeria. Seluruh bagian dari Sirsak banyak digunakan sebagai obat tradisional untuk melawan berbagai penyakit dan penyakit manusia, terutama kanker dan infeksi parasit. Daunnya dapat digunakan untuk mengobati diabetes, sakit kepala, dan insomnia.<sup>27</sup> Menurut penelitian sebelumnya, ekstrak air *A. muricata* telah terbukti memiliki kandungan flavonoid, alkaloid, saponnin, tannin, quinon, steroid, dan triterpenoid.<sup>21</sup>

### 2.1.3 Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa penting dari produk alami khususnya dalam tanaman yang memiliki struktur polifenol, banyak ditemukan pada buah, sayuran dan minuman tertentu. Mereka memiliki berbagai efek biokimia dan antioksidan yang menguntungkan terkait dengan berbagai penyakit seperti kanker, penyakit Alzheimer, aterosklerosis, dan lainnya. Flavonoid diketahui memiliki efek antikanker. Hampir setiap kelompok flavonoid memiliki kapasitas untuk bertindak sebagai antioksidan. Flavonoid dapat dibagi lagi menjadi beberapa subkelompok yang berbeda tergantung pada karbon dari cincin C. Subkelompok ini adalah flavon, flavonol, flavanon, flavanonol, flavanol atau katekin, anthocyanin dan chalcones<sup>28</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Panche, Diwan, dan Chandra ditemukan bahwa flavon dan katekin tampaknya merupakan flavonoid yang paling kuat untuk melindungi tubuh terhadap spesies oksigen reaktif. Beberapa flavonoid menunjukkan aktivitas seperti hormon dan mereka memiliki kemiripan dengan hormon steroid, terutama dengan estrogen. Beberapa flavonoid telah dipelajari untuk menilai aktivitas estrogenik mereka dalam uji klinis. Studi yang dilakukan menunjukkan potensi flavonoid untuk menjadi pengobatan berbagai penyakit kronis seperti kanker, gangguan kardiovaskular dan osteoporosis.<sup>28</sup>

### 2.1.4 Saponin

Saponin adalah glikosida yang memiliki berbagai efek farmakologis terhadap penyakit.<sup>29</sup> Saponin adalah kelompok senyawa yang tersebar luas di tumbuhan, yang biasanya strukturnya mengandung aglikon steroid atau

triterpenoid.<sup>30</sup> Penelitian terbaru menunjukkan bahwa saponin menunjukkan aktivitas antikanker yang signifikan, seperti antiproliferasi, antimetastasis, antiangiogenesis, dan pembalikan efek resistensi multi obat melalui mekanisme induksi apoptosis dan promosi diferensiasi sel. Saponin juga diteliti mengurangi efek samping dari radioterapi dan kemoterapi.<sup>31-34</sup>

Zat saponin yang memiliki efek terhadap kanker antara lain saikosaponin A, ginesonide Rg3, saikosaponin, dioscin, polyphillin D, dan lain-lain.<sup>31</sup>

### 2.1.5 Tannin

Tannin adalah polifenol pada tanaman herbal. Tannin dibagi menjadi dua kelompok tannin terhidrolisa dan tannin terkondensasi, termasuk gallotannin, ellagitannins, dan epigallocatechin-3-gallate<sup>35</sup> Tannin tersebar luas di tumbuhan. Tannin adalah senyawa fenolik dengan berat molekul tinggi. Tannin larut dalam air dan alkohol dan ditemukan di akar, kulit kayu, batang dan lapisan luar jaringan tanaman.<sup>30</sup>

Potensi antikanker telah diamati pada tannin dengan berbagai mekanisme, seperti apoptosis, penangkapan siklus sel, dan penghambatan invasi dan metastasis. Aktivitas antikanker tannin dalam melawan sel kanker telah diteliti. Cara kerja antikanker tannin adalah dengan menghambat proliferasi, menginduksi apoptosis, menghambat proses invasi, dan menghambat angiogenesis<sup>35</sup>

### 2.1.6 Annonaceous acetogenin

*Annonaceous acetogenins* (AGEs) adalah derivat dari asam lemak rantai panjang yang berasal dari jalur polyketide. AGEs menginduksi sitotoksitas, setidaknya sebagian, dengan menghambat *mitochondrial complex I*, yang terlibat dalam fosforilasi oksidatif dan sintesis ATP.<sup>36</sup> Pada kanker payudara, sitotoksitas dapat diinduksi dalam sel MCF-7 menggunakan AGEs yang dimurnikan sebagai berikut: *annomuricin*, *muricatocin*, *muricapentocin*, *annomutacin*, *annohentocin*, *annopentocin*, *murihexocin*, *muricoreacin*, *uricatacin*, dan *isoannonacinicacaracarin*. Selain itu, efek terapi sinergis telah ditunjukkan dengan kombinasi AGEs.<sup>18</sup>

### 2.1.7 Vascular Endothelial Growth Factors

*Vascular endothelial growth factors* merupakan salah satu faktor pertumbuhan dan juga protein homodimer. VEGF terdiri dari VEGF-A, -B, -C, dan -D. VEGF-A, atau yang lebih sering disebut hanya dengan VEGF, merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang berperan dalam angiogenesis yang mencakup perkembangan pembuluh darah, baik setelah jejas maupun pada tumor. Selain itu, VEGF juga berperan dalam menjaga lapisan endotel pada pembuluh darah matur.<sup>22</sup>

Dalam proses angiogenesis, VEGF bekerja dengan meningkatkan migrasi sel dan proliferasi sel, serta membentuk lumina pembuluh darah. VEGF dihasilkan melalui jalur transkripsi *hypoxia-inducible factor*. Terdapat beberapa reseptor yang dapat berikatan dengan VEGF, yaitu VEGFR-1, -2, dan -3. VEGFR-

2 banyak diproduksi oleh endotel vaskular dan sangat berperan penting terhadap angiogenesis.<sup>22</sup>

VEGF merupakan salah satu protein faktor pertumbuhan yang berperan dalam kanker, karena kanker memerlukan angiogenesis untuk tumbuh dan berkembang.<sup>22</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Kejadian kanker payudara yang tinggi dan semakin meningkat di Indonesia merupakan suatu permasalahan yang harus diatasi. Patogenesis kanker payudara yang paling memungkinkan yaitu akibat adanya mutasi genetik, ketidakseimbangan hormon, dan faktor lingkungan yang mencakup genetik dan geografi.<sup>22</sup>

Salah satu faktor penting dalam perkembangan kanker adalah angiogenesis.. Agar tumor berkembang dalam ukuran dan potensi metastasis, mereka harus membuat "*angiogenic switch*", yang biasanya dimulai dengan perubahan keseimbangan lokal antara faktor pro dan anti-angiogenik. Dalam beberapa dekade terakhir, beberapa faktor angiogenik yang terlibat dalam proses angiogenesis telah diidentifikasi, tetapi sebagian besar penelitian hingga saat ini berfokus pada VEGF.<sup>14</sup>

Terapi yang sudah ada selama ini adalah dengan bedah, radioterapi, dan kemoterapi. Terapi dengan pembedahan akan mengangkat sel ganas pada payudara. Sedangkan radioterapi dan kemoterapi menghambat pertumbuhan sel ganas.<sup>8-10</sup>



Tamoksifen adalah obat yang paling sering digunakan untuk terapi kanker payudara. Mekanisme tamoksifen yaitu bersaing dengan estrogen untuk mengikat reseptor estrogen, sehingga menghambat estrogen dari memicu pembentukan tumor. Tamoksifen juga dapat dikaitkan dengan protein kinase C6 dan pengikatannya dengan calmodulin, yang mempengaruhi sintesis DNA.<sup>37</sup> Penelitian menunjukkan bahwa tamoksifen dapat ditoleransi dengan baik oleh sebagian besar pasien. Penelitian menunjukkan kemanjuran tamoksifen yang ditunjukkan oleh penurunan risiko kanker payudara setidaknya selama 5 tahun pada wanita *post-menopause*. Adapun efek samping dari tamoksifen yang umum yaitu mual dan nyeri payudara. Hiperpigmentasi juga seringkali terjadi sebagai efek samping dari penggunaan tamoksifen. Peningkatan frekuensi sakit kepala, penyakit kandung empedu, dan hipertensi seringkali berhubungan dengan penggunaan tamoksifen.<sup>38</sup>

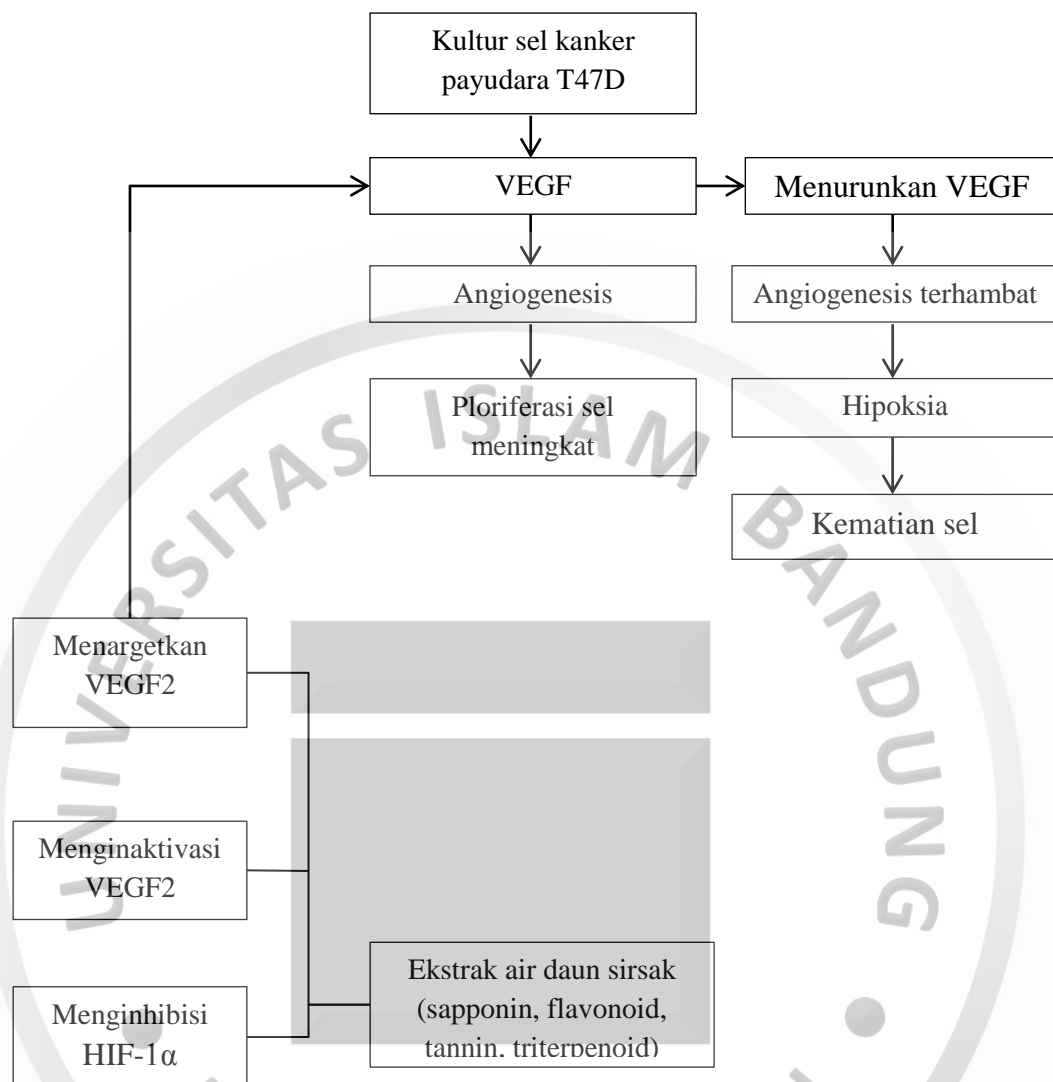
Salah satu tanaman yang banyak dikembangkan sebagai antikanker adalah daun sirsak. Ekstrak air daun sirsak memiliki kandungan AGEs, alkaloid, flavonoid, quinon, saponin, dan tannin yang memiliki efek antikanker.<sup>21</sup> Ekstrak air daun sirsak memiliki kandungan zat aktif yaitu alkaloid, flavonoid, quinon, saponin, dan tannin yang memungkinkan untuk menargetkan dan menginaktivasi VEGF2 sehingga menyebabkan upaya yang cukup baik dalam melawan sel tumor.<sup>21</sup> Selain itu, kandungan AGEs pada ekstrak daun sirsak memiliki potensi untuk menghambat HIF-1 $\alpha$ . Dimana HIF-1 $\alpha$  dianggap sebagai titik awal proses angiogenik dalam sel tumor dengan mekanisme mengaktifkan transkripsi gen terkait kanker, salah satunya adalah VEGF.<sup>39, 40</sup> Flavonoid memiliki aktivitas estrogenik yang dapat mengatasi penyakit kronis, salah satunya adalah kanker.

Dalam sebuah penelitian skrining di mana flavonoid diperiksa untuk efeknya pada siklus sel kanker menunjukkan bahwa flavonoid dapat menginduksi penahanan pada fase G1 dan G2/M.<sup>41</sup>

Selain flavonoid, ekstrak air daun sirsak juga mengandung tannin dan saponin yang menginduksi terjadinya apoptosis dan menghambat proliferasi sel. Kelebihan yang dimiliki saponin adalah mengurangi efek samping dari radioterapi dan kemoterapi. Hal ini dapat menjadi rujukan terapi baru untuk mengobati kanker. AGEs pada ekstrak air daun sirsak juga dapat menginduksi sitotoksitas pada sel.<sup>30, 36</sup>

Aktivitas antikanker tanin dalam melawan sel kanker telah diteliti. Aktivitas antikanker tanin adalah dengan menghambat proliferasi, menginduksi apoptosis, menghambat proses invasi, dan menghambat angiogenesis<sup>35</sup>

Aktivitas antikanker saponin yang signifikan adalah antiproliferasi, antimetastasis, antiangiogenesis dan pembalikan efek resistensi multi obat melalui mekanisme induksi apoptosis dan meningkatkan diferensiasi sel. Saponin juga diteliti mengurangi efek samping dari radioterapi dan kemoterapi.<sup>31-34</sup> Diagram kerangka penelitian dapat dilihat pada Gambar 2.2



Gambar 2. 2 Diagram Kerangka Pemikiran

### 2.3 Hipotesis

Berdasarkan kerangka pemikiran di atas, maka dapat disusun hipotesis sebagai berikut:

1. Ekspresi gen VEGF pada kultur sel kanker payudara T47D yang diberi ekstrak air daun sirsak lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberi.

2. Ekspresi gen VEGF pada kultur sel kanker payudara T47D yang diberi ekstrak air daun sirsak lebih rendah dibandingkan dengan yang diberi doksorubisin.
3. Ekspresi gen VEGF pada kultur sel kanker payudara T47D yang diberi ekstrak air daun sirsak lebih rendah dibandingkan dengan yang diberi tamoksifen.

