

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Kanker

a. Definisi

Kanker merupakan kelainan genetik yang disebabkan oleh mutasi DNA yang sebagian besar terjadi secara spontan atau karena lingkungan. Kanker terjadi karena perubahan epigenetik, seperti peningkatan *DNA methylation* dan perubahan dalam modifikasi *histone* yang diperoleh dari mutasi gen. Perubahan genetik dan epigenetik dapat merubah ekspresi gen yang berperan sebagai regulator dalam proses fundamental tubuh seperti pertumbuhan, kelangsungan hidup dan penuaan (Robbins *et al.*, 2013).

Pertumbuhan kanker terjadi tidak terkendali. Tiga kelompok gen yang mengatur pertumbuhan normal meliputi *growth inhibiting cancer supresor genes (antioncogenes)*, *growth promoting protooncogenes* serta gen yang terlibat dalam proses kematian sel (apoptosis). Gen lain memiliki tanggung jawab terhadap perbaikan DNA yang mempengaruhi proliferasi sel. Kegagalan tahap perbaikan DNA dapat menyebabkan keganasan. Proses terjadinya keganasan (kanker) disebut sebagai karsinogenesis (Maramis, 2005).

b. Terapi

1) Bedah

Bedah merupakan pilihan utama dalam upaya menyembuhkan tumor padat pada pasien. Tindakan bedah menjadi efektif ketika kanker terlokalisir. Tindakan bedah merupakan perawatan paling sukses untuk kanker yang menyebar secara hematogen dibandingkan dengan kanker yang tumbuh lokal dan metastasis limfatik. Teknik *en-bloc* merupakan teknik bedah yang paling sering dilakukan pada kanker yang secara dominan menyebar ke jaringan limfatik dan teknik tersebut berkembang dengan baik dalam tindakan bedah untuk kanker kepala dan leher (Cassidy *et al.*, 2002).

2) Kemoterapi

Kemoterapi merupakan terapi pada penyakit kanker dengan penggunaan obat untuk membunuh sel kanker. Kemoterapi dapat digunakan sebagai terapi tunggal atau merupakan kombinasi dari berbagai bentuk terapi. *Neoadjuvant chemotherapy* merupakan bentuk kemoterapi yang diberikan sebelum tindakan bedah dilakukan untuk memperkecil ukuran tumor, sedangkan *adjuvant chemotherapy* adalah obat yang diberikan setelah tindakan bedah untuk mencegah rekurensi kanker. Efek samping yang ditimbulkan dari kemoterapi bervariasi pada setiap orang. Obat antikanker pada umumnya mempengaruhi pembelahan sel yang terjadi dengan cepat. Obat antikanker juga

bekerja terhadap sel darah yang berperan melawan infeksi, proses penjendalan darah dan membawa oksigen ke seluruh tubuh. Sel darah yang telah terkena pengaruh dari obat antikanker mengakibatkan pasien rentan mengalami infeksi, terjadi memar atau mudah berdarah, serta kondisi fisik pasien melemah (Guthrie dan Lopez, 2002).

3) Terapi Hormonal

Terapi hormonal yang digunakan dalam pengobatan kanker diklasifikasikan menjadi hormon analog, inhibitor atau sintesis hormon dan inhibitor dari reseptor hormon. Hormon analog terjadi secara alami dari hormon atau derivatnya yang secara langsung memiliki efek antineoplastik atau menghambat sintesis hormon lain ketika diberikan dalam jumlah suprafisiologik. Kortikosteroid banyak digunakan pada terapi kanker terkait dengan efek samping keganasan limfoid namun menimbulkan komplikasi berupa *pneumatois*, *osteoporosis* dan *osteonecrosis*. Progestin digunakan untuk kanker endometrium dan payudara dengan komplikasi yang ditimbulkan berupa thromboembolik. Inhibitor dari reseptor hormon dilengkapi dengan hormon fisiologis untuk mengikat reseptor dan memblokadanya. Dua jenis inhibitor reseptor hormon yang paling umum adalah estrogen dan androgen inhibitor reseptor. *Tamoxifen* digunakan sebagai modulator selektif reseptor estrogen untuk kanker payudara, tetapi mempunyai risiko berupa abnormalitas dinding rahim

dengan munculnya polip pada endometrium, hiperplasia, karsinoma dan sarkoma, serta fenomena thromboembolik (Fairchild *et al.*, 2015).

2. Sel *Burkitt's lymphoma*

a. Definisi

Burkitt's lymphoma adalah suatu keganasan dari limfosit B (Ferry, 2006). Menurut Dave *et al.*, (2006), *Burkitt's lymphoma* merupakan salah satu tumor limfoid dengan karakteristik terjadi translokasi terutama pada *MYC* kromosom 8. *Burkitt's lymphoma* merupakan tumor dengan pertumbuhan tercepat dalam aktivitas menggandakan jumlah sel yaitu 24-48 jam (Molyneux, *et al.*, 2012).

Tahun 1964, tiga orang ahli virologi, Michael Anthony Eipstein, Yvonne Barr dan Bert Achong mengidentifikasi partikel virus dalam jaringan tumor yang kemudian dikenal sebagai *Eipstein-Barr Virus*. *Burkitt* ditemukan pada sejumlah kasus malaria yang tersebar di berbagai negara, terutama di Afrika. Ditemukan keterkaitan antara EBV dengan *Burkitt's lymphoma* yang teridentifikasi pada subtipe endemik. EBV yang positif terkena *Burkitt's lymphoma* mempunyai frekuensi lebih tinggi dibandingkan dengan EBV negatif pada kasus mutasi somatik (Molyneux *et al.*, 2012). Subtipe endemik dan sporadik mengalami translokasi pada bagian distal kromosom 8 dan kromosom 14. Proses translokasi ini secara langsung terlibat dalam peningkatan proliferasi sel tumor *Burkitt's lymphoma* yang

terbukti menunjukkan tingkat proliferasi tertinggi dari semua neoplasma pada manusia dengan potensi *doubling time* 24 jam dan fraksi pertumbuhan hampir 100% (Regezi *et al.*, 2003).

b. Terapi

Kemoterapi merupakan pilihan pertama dalam terapi *Burkitt's lymphoma* dengan menggunakan doksorubisin, metotreksat, vinkristin, sitarabin, prednison dan siklofosamid, sedangkan terapi lain seperti radioterapi tidak banyak digunakan sebagai pilihan pengobatan *Burkitt's lymphoma* (Nafianti *et al.*, 2008). Pemeriksaan pendukung yang dapat dilakukan meliputi aspirasi sumsum tulang, rontgen *thorax*, *CT-scan*, biopsi kelenjar getah bening serta analisis cairan serebrospinal. Pembedahan awal tidak perlu dilakukan jika persentase sembuh setelah kemoterapi mencapai 80%, tetapi perlu dilakukan dalam kondisi emergensi akut. Tindakan laparotomi dapat memperlambat pemberian kemoterapi dan mengurangi laju penyembuhan (Nafianti *et al.*, 2008 *cit* Miron *et al.*, 1997).

3. Tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia pendens* Merr. & Perry)

a. Definisi

Tanaman *M. pendens* merupakan jenis tanaman epifit yang mampu berasosiasi dengan semut. Di habitat liarnya, tanaman sarang semut dihuni oleh beragam jenis semut, tetapi satu tanaman hanya ditempati oleh satu jenis semut. Tiga spesies dari genus *Iridomyrex*

diketahui menghuni tanaman sarang semut. Spesies *M. pendens* di dalam hipokotilnya dihuni oleh koloni semut jenis *Ochtellus sp.* Hal unik dari tanaman sarang semut adalah terjadinya interaksi (simbiosis) mutualisme antara tanaman sarang semut dengan koloni semut yang bersarang pada umbi yang terdapat lorong-lorong di dalamnya. Suhu yang stabil mampu membuat koloni semut bertahan dan bersarang di dalamnya. Reaksi kimia secara alami dapat terjadi antara senyawa yang diproduksi oleh semut dengan zat yang terkandung pada buah sarang semut (Subroto dan Saputro, 2006).

Berdasarkan ekologi, tanaman sarang semut tumbuh menyebar dari pepohonan di pinggir pantai dan hutan mangrove sampai berada pada ketinggian 2.400 meter di atas permukaan laut (Sumarno, 2010 *cit* Subroto dan Saputro, 2006). Tanaman sarang semut dapat meningkatkan metabolisme tubuh dan peredaran darah menjadi lancar (Hertiani *et al.*, 2010).

Tanaman sarang semut diketahui kaya akan fitokimia. Di Indonesia, tanaman sarang semut tersebut dapat ditemukan di Papua, Sumatera dan Kalimantan, sedangkan di luar negeri dapat ditemukan di Papua Nugini, Kamboja, Filipina, Malaysia, Cape York, Kepulauan Solomon (Lok dan Tan, 2009).

b. Taksonomi

Klasifikasi dari tanaman *M. pendens* adalah sebagai berikut (Subroto dan Saputro, 2006).

Divisi : *Tracheophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Sub Kelas : *Lamiidae*

Ordo : *Rubiales*

Famili : *Rubiaceae*

Genus : *Myrmecodia*

c. Kandungan

Tanaman sarang semut mengandung fitokimia seperti flavonoid, triterpenoid, tanin, saponin serta anti radikal bebas berupa vitamin E (tokoferol) dan α -tokoferol (Dirgantara, 2013).

1. Flavonoid

Flavonoid merupakan kelas metabolit sekunder tumbuhan yang berstruktur polifenol, banyak ditemukan pada buah dan sayur. Flavonoid mempunyai berbagai efek biokimia dan antioksidan terkait dengan penyakit seperti kanker, penyakit Alzheimer, aterosklerosis dan lainnya (Panche *et al.*, 2016). Efek antioksidan, antiinflamasi, antimutagenik dan antikarsinogenik dari flavonoid dapat memodulasi fungsi seluler enzim. Flavonoid dapat berperan sebagai inhibitor poten terhadap beberapa enzim seperti *xanthine oxidase* (XO), *cyclo-oxygenase* (COX), *lipoxygenase* dan *phosphoinositide 3-kinase* (Panche *et al.*, 2016 cit Metodiewa *et al.*, 1997).

2. Triterpenoid

Triterpenoid merupakan turunan dari terpenoid sebagai senyawa metabolit sekunder dengan struktur rantai karbon dibangun oleh enam satuan C_5 turunan dari rantai hidrokarbon C_{30} skualena. Widiyati (2006) mengatakan bahwa triterpenoid mempunyai gugus alkohol, asam karboksilat atau disebut juga aldehida (Balafif *et al.*, 2013). Triterpenoid sebagai antiinflamasi, antivirus, antitumor, anti-HIV dan mempunyai aktivitas insektisidal dapat digunakan dalam terapi penyakit vaskuler dan metabolik (Hill dan Connolly, 2013).

3. Tanin

Tanin merupakan senyawa golongan flavonoid karena terdapat dua cincin aromatik yang terikat dengan tiga atom karbon (Mabruroh, 2015 *cit* Hayati *et al.*, 2010). Tanin berkhasiat sebagai antioksidan, antibakteri, antidiare dan astringen. Tanin tersusun atas senyawa fenolik yang sukar terurai dan mengkristal, membuat protein dari larutan mengalami pengendapan dan membentuk senyawa dengan protein. Sebagian tanin mampu menghambat pertumbuhan tumor dan enzim *reverse transcriptase* dan DNA topoisomerase (Malangngi *et al.*, 2012).

4. Saponin

Saponin merupakan senyawa metabolit sekunder hasil sintesis oleh berbagai spesies tumbuhan. Saponin berasal dari bahasa Latin “sapo” yang berarti sabun. Saponin mempunyai manfaat dalam

dunia medis antara lain sebagai antitumor, antiinflamasi, antimikrobia, hemolitik dan hepatoprotektif. Beberapa obat berbasis saponin steroid mempunyai kegunaan dalam terapi penyakit. *Di-ao-xin-xue-kang* merupakan senyawa yang tersusun atas beberapa saponin steroid yang berguna untuk terapi dan pencegahan penyakit kardio dan cerebrovaskuler di Cina, sedangkan *Chuan-shan-long injection* yang diperoleh dari *Dioscorea nipponica* digunakan untuk pengobatan rematik (Moghimpour dan Handali, 2015).

5. Tokoferol

Tokoferol adalah salah satu antioksidan senyawa fenol yang banyak dijumpai pada minyak nabati. Tokoferol mempunyai ikatan rangkap yang dapat teroksidasi dengan mudah sehingga akan bersifat protektif terhadap lemak (Arpi, 2014). Tokoferol berbeda dengan tokotrienol yang mempunyai kemampuan menurunkan kadar kolesterol dan sebagai antikanker. Ada enam jenis tokoferol berdasarkan jumlah gugus metil pada inti aromatik tokotrienol, yaitu α , β , δ , γ , ϵ dan Z. Menurut Winarsi (2007) α -tokoferol adalah jenis yang paling efektif.

4. Ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan bahan suatu campuran menggunakan jenis pelarut yang sesuai (Mukhriani, 2014). Ekstraksi akan lebih cepat dilakukan pada suhu tinggi tetapi menyebabkan kerusakan pada komponen yang diekstraksi (Kholifah,

2014). Ekstraksi dapat dilakukan melalui metode digesti, ekstraksi fluida super kritik dan perkolasi. Sifat zat aktif yang terkandung di dalam bahan mempengaruhi metode ekstraksi dan jenis pelarut yang akan dipilih. Pada metode maserasi dan perkolasi dapat dilakukan modifikasi dengan menggunakan ekstraktor yang dilengkapi mantel pemanas. Ekstrak yang dibuat harus memenuhi standar yang telah ditetapkan (Marpaung *et al.*, 2012).

a. Maserasi

Maserasi adalah jenis metode ekstraksi yang paling sederhana. Maserasi mempunyai kelebihan dalam hal kesederhanaan proses pengerjaan serta alat yang digunakan. Proses maserasi menggabungkan bahan ekstraksi dengan bahan yang telah dihaluskan. Pengekstraksian simplisia memanfaatkan suatu pelarut tertentu dilanjutkan dengan pengadukan pada suhu ruangan sekitar 40-50 °C (Simanjuntak, 2008).

b. Perkolasi

Proses perkolasi dimulai dari serbuk yang telah dibasahi secara perlahan pada perkulator. Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel lalu bagian bawah akan menetes. Metode perkolasi mempunyai kelebihan yaitu sampel tetap dialiri oleh pelarut baru, sedangkan kerugian perkolasi yaitu pelarut akan sulit menjangkau seluruh area jika sampel tidak homogen

terlebih dahulu, perkolasi membutuhkan banyak pelarut dan waktu yang lama (Mukhriani, 2014).

c. Sokletasi

Sokletasi merupakan salah satu jenis metode ekstraksi yang menggunakan soklet. Pelarut dan sampel diletakkan secara terpisah. Prinsip sokletasi yaitu, ekstraksi dilakukan terus-menerus menggunakan pelarut dengan jumlah yang relatif sedikit. Pelarut yang digunakan pada metode sokletasi merupakan pelarut yang titik didihnya rendah dengan kata lain mudah menguap. Sokletasi dapat dihentikan dengan cara menghentikan proses pemanasan pelarut (Leba, 2017).

5. Fraksinasi

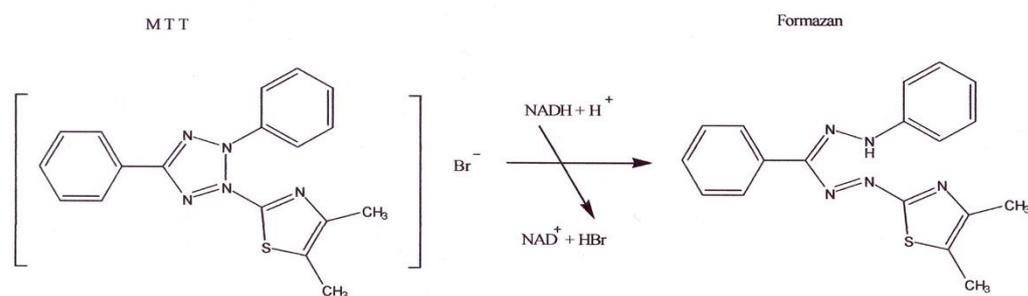
Fraksinasi adalah proses pengambilan zat murni dari ekstrak menggunakan dua jenis pelarut yang terpisah (Sari *et al.*, 2015). Pelarut yang digunakan dalam fraksinasi mempunyai tingkat kepolaran yang berbeda (Akhsanita, 2012). Menurut Harborne (1987) dalam Adiarti (2013), senyawa yang bersifat non polar akan larut dalam pelarut yang juga bersifat non polar, senyawa semi polar akan larut dalam pelarut yang bersifat semi polar dan senyawa yang bersifat polar akan larut dalam pelarut polar.

Fraksinasi dilakukan menggunakan metode corong pisah atau kromatografi kolom. Corong pisah adalah salah satu alat laboratorium yang berfungsi sebagai separator komponen-komponen dalam

campuran antara dua fase pelarut dengan densitas berbeda yang tidak bercampur (Haznawati, 2013), sedangkan kromatografi kolom termasuk ke dalam metode purifikasi senyawa yang menggunakan kolom (Trifany, 2012). Corong pisah dapat digunakan ketika menemukan kendala dalam memasukkan pelarut ke dalam kolom menggunakan tangan, sehingga corong pisah dapat berfungsi sebagai tendon yang dapat mengisi sendiri (Markham, 1988).

6. Uji Sitotoksik

Uji sitotoksik merupakan salah satu cara untuk mendapatkan obat-obat sitotoksik. Prosedur ini merupakan prosedur kuantitatif dengan cara menetapkan kematian sel (Haryoto, *et al.*, 2013). MTT Assay merupakan jenis uji sitotoksik yang paling banyak digunakan untuk menguji toksisitas pada kultur sel (Li, *et al.*, 2015).



Gambar 1. Reaksi reduksi MTT menjadi formazan (Wyllie *et al.*, 1980)

Kristal formazan merupakan produk dari MTT yang terbentuk setelah reaksi reduksi oleh suksinat tetrazolium reduktase dalam rantai respirasi mitokondria (Tih, 2016). Produk akan

terakumulasi di dalam sel karena tidak dapat melewati membran sel. Setelah penambahan DMSO (*dimethyl sulfoxide*), isopropanol atau pelarut lain yang sesuai, produk akan larut dan selanjutnya dilakukan perhitungan kolorimetrik (Barile, 1994). Penambahan *reagen stopper* yang bersifat detergenik akan melarutkan kristal berwarna ungu yang kemudian diukur absorbansinya menggunakan *ELISA reader*. Intensitas warna ungu yang dihasilkan proporsional dengan jumlah sel yang masih hidup. Apabila intensitas warna ungu yang dihasilkan semakin besar dapat ditarik kesimpulan bahwa jumlah sel hidup semakin banyak (CCRC, 2010).

B. Landasan Teori

Kanker merupakan penyakit yang menyebabkan kematian dalam jumlah besar di dunia. Kanker disebabkan oleh berbagai faktor meliputi *DNA damage* yang mengakibatkan mutasi DNA, stres oksidatif dan hipoksia. Faktor risiko kanker diantaranya konsumsi alkohol dalam jangka waktu lama, terkena paparan sinar matahari lebih dari 15 tahun dan kebiasaan merokok tembakau.

Sel kanker merupakan hasil dari pertumbuhan abnormal sel secara kontinu yang disebut proliferasi. Proliferasi yang tidak dihentikan dapat mengakibatkan timbulnya keganasan (kanker).

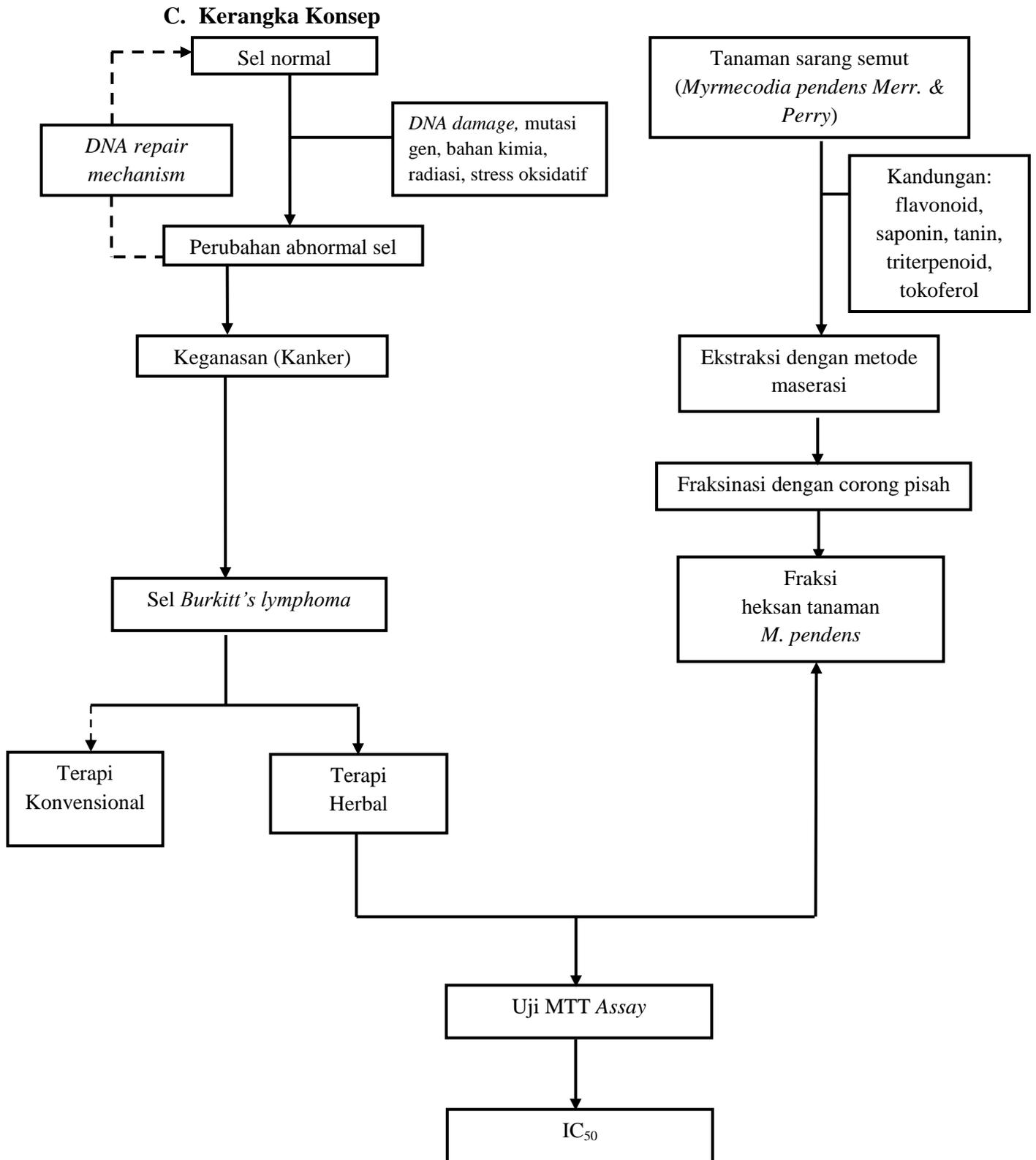
Sel *Burkitt's lymphoma* merupakan jenis limfoma non-Hodgkin yang terdiri dari tiga subtipe yaitu endemik, sporadik dan terkait dengan kondisi imunodefisiensi pada HIV. Ciri sel *Burkitt's lymphoma* yaitu

mengalami translokasi kromosom dan memiliki bentuk khas yang menunjukkan persebaran makrofag sebagai tanda adanya kecepatan tinggi dalam pembelahan sel.

Terapi pada *Burkitt's lymphoma* diantaranya adalah kemoterapi, radioterapi dan didukung oleh pemeriksaan penunjang. Kemoterapi sebagai pilihan utama dalam penatalaksanaan pasien *Burkitt's lymphoma* mempunyai efek samping bagi pasien. Oleh karena itu, sebagai upaya lain dalam terapi pengobatan kanker terutama *Burkitt's lymphoma* adalah terapi herbal menggunakan bahan tanaman *M. pendens*.

Tanaman *M. pendens* adalah tumbuhan epifit yang hidupnya bergantung pada inang. Tanaman *M. pendens* mengandung banyak fitokimia yang dapat digunakan dalam pengobatan alternatif. Kandungan fitokimia yang ditemukan yaitu flavonoid yang berguna sebagai antioksidan, triterpenoid sebagai antiinflamasi, antitumor, tanin sebagai antioksidan dan antibakteri, saponin sebagai antitumor dan antimikrobal serta tokoferol sebagai antioksidan.

Berdasarkan senyawa aktif yang terkandung dalam *M. pendens* salah satunya sebagai antikanker, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi sitotoksik pada *M. pendens* terhadap sel *Burkitt's lymphoma*.



Gambar 2. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Fraksi heksan tanaman *M. pendens* memiliki potensi sitotoksik terhadap sel *Burkitt's lymphoma*.