

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Kanker

a. Definisi Kanker

Kanker berkembang ketika sel-sel normal di bagian tertentu dari tubuh mulai tumbuh diluar kendali. Semua jenis kanker akan terus berlanjut untuk tumbuh, membelah dan terbagi lagi. Sel kanker tidak mengalami kematian atau nekrosis tetapi sel mengalami pembentukan sel abnormal yang baru. Beberapa jenis sel kanker dapat menyebar atau metastasis ke bagian tubuh lain melalui sirkulasi darah atau pembuluh getah bening. Metastasis merupakan awal dari sel kanker akan mulai tumbuh. Umumnya sel kanker berkembang dari sel normal karena kerusakan DNA. Sebagian besar pada saat DNA rusak pada sel normal tubuh mampu memperbaikinya, tetapi pada sel kanker DNA yang rusak tidak diperbaiki (Sudhakar, 2009).

Menurut Sherwood (2013) sel tumor mengalami multiplikasi tidak terkendali menghasilkan tumor yang terdiri dari klon sel-sel yang identik dengan sel mutan semula. Jika massa atau sel tumor tersebut tumbuh lambat, tetap berada di lokasinya semula dan tidak menyebar ke jaringan sekitar, massa ini dianggap sebagai *tumor benigna* atau jinak. Sebaliknya, sel yang mengalami transformasi dapat

dapat membelah diri dengan cepat dan membentuk suatu massa invasif disebut *tumor maligna* atau kanker. Sel kanker ini diangkut oleh darah ke daerah baru, tempat sel tersebut melanjutkan proliferasinya membentuk banyak tumor ganas. Sel kanker akan mengalami penyebaran ke bagian tubuh lain atau disebut metastasis.

Kanker berasal dari kronal, yaitu dari sel abnormal yang membelah menjadi massa sel-sel membentuk sebuah tumor. Sel kanker dicirikan dengan sifat-sifat penting, antara lain berproliferasi dengan cepat dan menunjukkan hilangnya kontrol pertumbuhan, sel-sel ini menyerang jaringan lokal dan menyebar (bermetastasis) ke bagian tubuh lain, mendapatkan sinyal pertumbuhan secara mandiri (*self-sufficient*), tidak sensitif terhadap sinyal anti-pertumbuhan, merangsang angiogenesis lokal dan sel ini seringkali dapat mengelakkan terjadinya proses apoptosis (Murray, *et al.*, 2012).

b. Etiologi

Kanker disebabkan oleh *mutasi* atau *aktivasi normal* gen seluler yang mengendalikan pertumbuhan sel dan mitosis sel. Gen abnormal disebut dengan *onkogen*. *Antionkogen* dapat ditemukan di dalam semua sel yang menekan aktivasi onkogen tertentu. Oleh karena itu, hilangnya atau *inaktivasi* dari *antionkogen* dapat memungkinkan aktivasi dari onkogen dan mengarah pada kanker (Guyton & Hall, 2012).

Agen kanker atau karsinogenik merupakan agen yang menyebabkan kerusakan. Terdapat 3 golongan agen karsinogenik (karsinogen) antara lain zat kimia, energi radiasi dan virus onkogenik. Zat kimia dan radiasi energi sudah terbukti merupakan penyebab kanker pada manusia dan virus onkogenik berperan pada patogenesis tumor beberapa model hewan dan paling sedikit beberapa tumor pada manusia (Kumar, *et al.*, 2003).

c. Faktor Risiko

Faktor risiko kanker antara lain seperti faktor lingkungan, faktor geografik, faktor tempat pekerjaan yang terpapar bahan karsinogenik, faktor kebiasaan masyarakat yang buruk seperti merokok dan konsumsi minuman beralkohol (Kumar, *et al.*, 2003).

Menurut Mattson (2007), kanker bukan merupakan penyakit tunggal. Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa beberapa faktor berinteraksi pada tingkat genetik untuk mengubah sel normal menjadi sel kanker. Kerusakan genetik dapat terjadi akibat interaksi antara berbagai faktor risiko atau paparan berulang terhadap agen karsinogenik tunggal dan diantara faktor risiko yang telah dikaitkan dengan kanker adalah faktor *host* seperti keturunan, faktor hormonal, mekanisme imunologi, dan agen lingkungan seperti larutan kimia, radiasi dan virus penyebab kanker.

d. Epidemiologi

Kanker merupakan masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia dan merupakan penyebab kematian kedua terbesar di Amerika Serikat (Siegel & Miller, 2017). Prevalensi penyakit kanker di Indonesia cukup tinggi, menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 yaitu 1,4 per 100 penduduk atau sekitar 347.000 jiwa. Salah satu jenis kanker yaitu kanker kepala dan leher yang dilaporkan terdapat 650.000 ribu kasus baru di seluruh dunia per tahun dengan angka kematian mencapai 350.000 ribu per tahun (Syrigos, *et al.*, 2009).

Jenis kanker lainya adalah kanker rongga mulut. Salah satu yang merupakan kanker pada rongga mulut adalah *Burkitt's lymphoma*. Kanker jenis ini dibagi menjadi tiga klasifikasi yaitu tipe endemik, sporadik dan defisiensi imun. Kasus *Burkitt's lymphoma* tipe endemik penyebaranya terdapat di Afrika dan Papua Nugini dengan angka insiden pada anak usia < 18 tahun mencapai 40-50 per satu juta per tahun. Tipe sporadik *Burkitt's lymphoma* paling sering terjadi pada anak-anak usia 3-12 tahun dan umumnya 3-5 kali lebih banyak pada anak laki-laki daripada perempuan. *Burkitt's lymphoma* tipe sporadik ditemukan di daerah seperti Amerika Utara, Eropa Utara, Eropa Timur dan Asia Timur dengan insiden per tahun sebanyak 2 per satu juta per tahun pada anak usia < 18 tahun. Tipe defisiensi imun

Burkitt's Lymphoma terjadi pada insiden 22 per 100.000 ribu orang per tahun di Amerika Serikat (Molyneux, *et al.*, 2012).

Manusia dari semua usia dapat menderita kanker dan berbagai organ tubuh bisa terkena. Insidensi kanker meningkat empat hingga enam kali lipat pada usia lanjut, sehingga semakin panjang usia orang seseorang, semakin besar kemungkinannya untuk menderita kanker (Murray, *et al.*, 2012).

e. Siklus sel

Siklus sel adalah suatu proses yang tertata sangat teratur untuk menggandakan dan menebarkan informasi genetik dari satu generasi sel ke generasi yang berikutnya. Selama proses ini berjalan, DNA harus digandakan secara tepat dan salinan kromosom harus dibagikan secara tepat dengan jumlah yang sama pada kedua sel anak yang terbentuk (Sudoyo, *et al.*, 2006). Siklus kehidupan sel merupakan periode dari reproduksi sel sampai reproduksi berikutnya dan siklus kehidupan ini berlangsung selama 10 sampai 30 jam apabila tidak dihambat (Guyton & Hall, 2012).

Siklus sel terbagi menjadi 4 tahap yaitu G_1 (Gap 1), S (Sintesis), G_2 (Gap 2) dan M (Mitosis). Fase M atau fase mitosis ditandai dengan terjadinya proses pemisahan khromatid menjadi dua bagian yang sama persis dalam kualitas dan kuantitas dengan sel induk dan terjadi pembelahan sel. Sedangkan fase S atau fase sintesis merupakan proses replikasi atau penggandaan DNA dengan cara

membuat salinan komplementernya (*Complementary copy*). Fase G (Gap) terdiri dari dua fase, yaitu fase G₁ dan G₂. Fase G₁ (Gap 1) yaitu suatu interval atau celah antara mitosis (fase M) dan sintesis DNA (fase S). Selama fase G₁ sel dapat mengalami stimulasi dari berbagai mitogen dan faktor pertumbuhan (*growth factor*) ekstraseluler. Fase G₂ (Gap 2) adalah interval atau celah antara penyempurnaan sintesis DNA (fase S) dan mitosis (fase M) (Sudoyo, *et al.*, 2006).

Tahap mitosis terdapat empat stadium atau fase yang khas dan dapat dikenali secara histologis. Prosesnya terdiri dari beberapa fase yaitu, profase, metafase, anafase dan telofase. Profase adalah proses pemadatan kromosom untuk membentuk dua kromatid yang identik. Metafase merupakan tahap kromosom berbaris di sepanjang ekuator sel sebagai akibat dari pelekatnya ke mikrotubulus kinetokor gelendong mitosis. Fase anafase adalah proses pasangan kromatid yang berpisah di sentromer karena kerja enzim. Fase telofase merupakan fase akhir mitosis, pada fase ini kromosom-kromosom menyelesaikan migrasi ke sisi gelendong mitosis yang berlawanan dan telah terbentuknya anak inti atau nukleolus (Eroschenko, 2013).

Setiap tahap dalam siklus sel dikontrol secara ketat oleh regulator atau pengatur siklus sel yaitu *cyclin*, *cyclin-dependent kinase* (*CDK*) dan *cyclin-dependent kinase inhibitor* (*CKI*). Jenis *cyclin* utama dalam siklus sel adalah cyclin D, E, A dan B. *Cyclin* diekspresikan secara periodik sehingga konsentrasi *cyclin* berubah-ubah pada setiap

fase siklus sel (Vermeulen, *et al.*, 2003). Cyclin berfungsi untuk mengaktifkan dua *checkpoint* yaitu G_1/S dan G_2/M , sedangkan untuk *cyclin dependent kinase inhibitor* (CKI) berfungsi menonaktifkan cyclin atau CDK (Fujin & Desen, 2011).

Kelainan siklus sel sangat banyak terjadi pada sel kanker. Siklus sel diketahui memiliki empat tahap antara lain fase G_1 , S (sintesis), G_2 , dan M (mitosis). Jika tidak sedang dalam siklus, sel dikatakan berada dalam fase G_0 dan disebut *quiescent* (istirahat). Waktu generasi adalah waktu yang diperlukan sel dalam tahap G_0 untuk memasuki siklus dan membentuk dua sel anak. Sel kanker biasanya memiliki waktu generasi lebih pendek dibandingkan sel normal dan lebih sedikit sel kanker yang berada dalam tahap G_0 (Murray, *et al.*, 2012). Sel kanker kehilangan fungsi kontrolnya terhadap regulasi siklus sel pada organisme multiseluler sehingga sel tidak dapat dapat berproliferasi secara normal, maka dampaknya sel akan terus menerus melakukan pertumbuhan sel yang abnormal (Humaryanto & Shahib, 2016).

f. Terapi

Pengobatan atau terapi yang dapat diberikan pada penderita kanker antara lain:

1) Kemoterapi

Kemoterapi merupakan cara mengobati kanker dengan cara memberikan zat atau obat yang membunuh sel kanker dan

diberikan secara tersebar di seluruh tubuh atau sistemik (Leppong & Bahrn, 2011). Obat tersebut merupakan obat sitotoksik. Obat sitotoksik mempunyai efek primer pada sintesis atau fungsi makromolekul, yaitu mampu mempengaruhi DNA, RNA, atau protein yang berperan dalam pertumbuhan sel kanker, sehingga sel kanker menjadi mati. Obat sitotoksik dapat dikategorikan tiga jenis obat yaitu obat yang efektif pada fase tertentu (*phase-specific drugs*), Obat yang efektif pada sel yang berada pada siklus sel, namun tidak tergantung pada fasenya (*cell cycle-specific drugs*) dan obat yang efektif baik saat sel berada pada siklus sel ataupun istirahat (*cell cycle-non specific drugs*) (Sudoyo, *et al.*, 2006).

2) Terapi Hormonal

Penggunaan glukokortikoid merupakan contoh dari pemanfaatan terapi hormonal yang diberikan dengan dosis tinggi pada limfoma dan leukemia sehingga diharapkan dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker (Sudoyo, *et al.*, 2006). Contoh terbaik dari obat terapi hormon dalam onkologi adalah tamoxifen dan aromatase inhibitor (letrozole dan anastrozole). Aromatase inhibitor lebih unggul daripada tamoxifen untuk pengobatan kanker payudara (Parsa, 2012).

3) Terapi dengan Target Molekuler

Terapi dengan target molekuler pada pengobatan kanker adalah strategi pengobatan yang dirancang untuk menghambat molekul spesifik yang terlibat dalam proses transformasi keganasan atau mempengaruhi metastasis sel kanker (Sudoyo,*et al.*, 2006).

4) Terapi Gen

Terapi gen dengan menggunakan *tumor suppressor* seperti p53 yang berperan dalam beberapa jalur apoptosis. *Tumor suppressor* p53 memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis secara langsung pada sel target. Penggunaan tumor suppressor dalam terapi gen menunjukkan strategi yang penting dalam melawan kanker (Dharmayanti, 2003).

5) Terapi Nutrisi

Status nutrisi pasien kanker diketahui berhubungan dengan prognosis dan kualitas hidup. Malnutrisi atau kakeksia kanker merupakan keadaan yang paling sering dijumpai dan memberi dampak negatif terhadap perjalanan penyakit, terapi dan prognosis. Terapi nutrisi yang diberikan harus sesuai dengan kebutuhan pasien, baik jumlah, komposisi maupun cara pemberian dan diberikan sejak dini (Sudoyo, *et al.*, 2006).

6) Radioterapi

Radioterapi juga merupakan pilihan untuk pengobatan terhadap kanker. Radioterapi adalah pengobatan kanker dengan menggunakan sinar radiasi berenergi tinggi yang difokuskan pada jaringan kanker untuk membunuh atau menghentikan pembelahan sel kanker (Nurhayati & Lusiyanti, 2006).

2. Sel *Burkitt's lymphoma*

a. Definisi Sel *Burkitt's lymphoma*

Sel *Burkitt's lymphoma* adalah limfoma non-hodgkin sel B yang sangat agresif dan merupakan tumor pada manusia yang paling cepat pertumbuhannya (Molyneux, *et al.*, 2012). Karakteristiknya ditandai dengan tingkat proliferasi yang tinggi dari sel-sel *malignant* atau ganas dan terjadi *deregulasi* gen *c-MYC* (Bellan, *et al.*, 2010). *Burkitt's lymphoma* merupakan keganasan sel-B limfoma tingkat tinggi yang paling sering terjadi pada anak-anak di daerah holoendemik dan hiperendemik malaria (God & Haque, 2010).

b. Klasifikasi

Klasifikasi (WHO) *Burkitt's lymphoma* menjelaskan 3 varian klinis antara lain tipe endemik, tipe sporadis (tipe dominan ditemukan di daerah non-malaria) dan tipe yang terkait dengan defisiensi imun. Varian endemik dikaitkan dengan endemisitas malaria dan *Epstein-Barr Virus* ditemukan hampir di semua kasus. Tipe sporadik terutama terjadi di seluruh dunia

(terutama Amerika Utara dan Eropa) tanpa tautan iklim dan jarang terkait dengan infeksi *Epstein-Barr Virus*. Tipe terkait defisiensi imun terlihat paling sering pada pasien dengan infeksi *HIV* dan kurang dari 40% kasus di Amerika Serikat dan Eropa terkait dengan *Epstein-Barr Virus* (Molyneux, *et al.*, 2012).

c. Gambaran Klinis

Burkitt's lymphoma merupakan sel yang sangat agresif, kecil dan tidak membelah yang umumnya muncul berupa pembengkakan rahang yang pertama kali dilaporkan oleh seorang ahli bedah yang bekerja di Afrika, yaitu Denis Burkitt. Pada awalnya jenis limfoma ini muncul pada anak-anak, digambarkan dengan kondisi wajah yang sangat menyimpang akibat tumor pada satu atau kedua sisi rahang atas dan bawah, kadang-kadang disertai dengan *proptosis* atau penonjolan bola matadan pembengkakan pada perut, meskipun tidak ada keterlibatan dengan kelenjar getah bening. Jenis limfoma ini ditemukan berhubungan dengan *Epstein-Barr Virus* yaitu virus pertama yang diidentifikasi memiliki peran dalam patogenesis tumor pada manusia (Greenberg, *et al.*, 2008).

Gambaran klinis *Burkitt's lymphoma* menunjukkan gambaran yang bervariasi sesuai dengan situasi dan geografi. Pada tipe endemik paling banyak ditemukan dan didominasi pria yang sering ditemukan di daerah Afrika, kasus mayoritas melibatkan area mandibula, maksila, dan keterlibatan *extra nodal* (bukan pada kelenjar getah bening) pada retroperitoneum, ginjal, hati, ovarium dan kelenjar endokrin, diikuti oleh

keterlibatan regio perut (Regezi, 2017). Pada tipe sporadik mayoritas ditemukan pada regio perut, sedangkan tumor pada rahang dijumpai dalam jumlah yang lebih sedikit (Murti, 2015). Perbedaan yang tampak diantara jenis endemik dan sporadik pada *Burkitt's lymphoma* adalah genom virus *Epstein-Barr* dapat terdeteksi sebanyak 95% pada kasus endemik dan hanya 10% pada kasus sporadik. Tanda yang biasanya muncul yang berhubungan dengan lesi pada rahang tersebut adalah memperluas massa intraoral, mobilitas atau pergerakan gigi dan juga paresthesia (Regezi, 2017). Keterlibatan pada regio perut paling banyak ditemui pada pasien dewasa yang berhubungan dengan defisiensi imun atau *immunodeficiency-related Burkitt's lymphoma* (Murti, 2015).

d. Gambaran Histopatologi

Secara histopatologi, sel-sel kanker *Burkitt's lymphoma* memperbanyak diri secara cepat dan dapat dilihat dengan *proliferation index* Ki67 mendekati persentase 100% (Murti, 2015). Ki67 merupakan *marker* proliferasi sel yang selalu hadir pada setiap aktivitas proliferasi sel (Mudjahid, *et al.*, 2012).

Burkitt's lymphoma diamati secara mikroskopik terlihat karakteristik sel-sel neoplastik besar yang seragam dengan sitoplasma melimpah, tingkat mitosis yang tinggi dan banyak makrofag tersebar tidak beraturan serta menciptakan pola berbentuk "*starry sky*" (Greenberg, *et al.*, 2008). Makrofag tersebar tidak beraturan karena tingginya laju apoptosis, sehingga ditemukan makrofag yang memakan sel-sel tumor yang telah

mengalami apoptosis dengan latar belakang banyak sel tumor dengan inti hiperkromatik (Murti, 2015).

e. Pemeriksaan dan Terapi

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan meliputi biopsi kelenjar getah bening, foto sinar-X dada, aspirasi sumsum tulang, *CT-scan*, analisa cairan serebrospinal dan lain-lain (Nafianti, *et al.*,2008). Sel-sel *Burkit's lymphoma* memiliki waktu pembelahan sel yang cepat, karena itu pengobatan pasien-pasien *Burkitt's lymphoma* harus menggunakan kemoterapi intensif dengan siklus singkat. Rituximab suatu antibodi monoklonal *humanized* anti-CD20, tunggal maupun kombinasi terbukti mampu memperbaiki angka bertahan hidup pada pasien *Burkitt's lymphoma*. Penanganan lainnya meliputi regimen *CHOP-like* berupa *cyclophosphamide, mitoxantrone, vincristine and prednisone* atau CNOP. Penerapan protokol *a low intensity-combination chemotherapy* yang terdiri dari *etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin* dan *rituximab (EPOCH-R)* yang memberikan hasil yang lebih baik bagi pasien *Burkitt's Lymphoma* tipe sporadik dan tipe defisiensi imun *Burkitt's Lymphoma* dewasa (Murti, 2015).

f. Efek Samping Terapi

Kemoterapi menjadi pilihan utama pada pengobatan *Burkitt's lymphoma*, namun penerapan kemoterapi menimbulkan beberapa efek samping pada tubuh. (Nafianti, *et al.*, 2008). Obat sitotoksik yang digunakan pada kemoterapi memiliki efek pada sel-sel tubuh normal yang

juga mempunyai sifat cepat membelah seperti rambut, mukosa (selaput lendir), sumsum tulang, kulit dan sperma. Obat-obatan pada kemoterapi juga dapat bersifat toksik terhadap organ tubuh seperti jantung, hati, ginjal dan sistem saraf. Efek samping yang dapat muncul adalah supresi pada sumsum tulang, mukositis, mual dan muntah, diare, kerontokan rambut (alopesia) dan infertilitas (Sudoyo, *et al.*, 2006).

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

a. Definisi Tanaman

Tanaman sarang semut atau *Myrmecodia pendens* Merr. & Perry merupakan tumbuhan *epifit* asal papuadari *hydnophytinae* (*rubiacae*) yang dapat bersimbiosis dengan semut dan dikatakan epifit karena menempel pada tanaman lain, namun tidak hidup secara parasit terhadap inangnya (Crisnaningtyas & Rachmadi, 2010). Tanaman sarang semut hidup sebagai *epifit* pada tanaman lainnya atau pada pohon-pohon besar seperti tanaman minyak kayu putih atau cajuput (*Melaleuca*), tanaman “Cemara gunung” (*Casuarina*), tanaman kaha (*Castanopsis*) dan tanaman beech (*Nothofagus*) (Soeskmanto, *et al.*, 2010).

Sebagian orang menjadikan sarang semut sebagai tanaman hias. Seorang kolektor tanaman hias di Singapura menyebutnya *breathtaking in their ugliness* atau menggetarkan hati meski bertampang buruk rupa. Nama julukan tanaman sarang semut sangat bervariasi di setiap daerah, di daerah Papua disebut dengan

nongon atau *lokon*, di daerah Jawa yaitu *ulek-ulek lopo* dan di negara lain seperti Malaysia menyebutnya dengan nama *periok hantu*, di Vietnam disebut dengan *by kin am* atau *kin nam gai*

Tanaman sarang semut memiliki spesialisasi yaitu ujung batangnya yang menggelembung (*hyptocotyl*) berbentuk bulat saat muda, menjadi lonjong memendek atau memanjang setelah tua dan bagian luar dari tanaman ini seperti berduri, untuk melindungi dari pemangsa herbivora. Masyarakat menduga batang yang menggelembung itu sebagai umbi, jika dilihat dari bentuknya. Bagian batang pada tanaman sarang semut memiliki keunikan yaitu terdapat rongga-rongga yang dijadikan rumah oleh kawanan semut, sehingga tanaman ini lazim disebut dengan sarang semut (Crisnaningtyas & Rachmadi, 2010). Akar tumbuhan sarang semut hanya berfungsi sebagai pegangan pada batang atau ranting untuk bergantung pada pohon atau tanaman yang ditumpangangi (Simanjuntak, *et al.*, 2010).

Mayoritas tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendens* Perr. & Perry) biasanya dikolonisasi oleh 1 spesies semut yaitu semut *Ochetellus sp* (Soeskmanto, *et al.*, 2010). Terjadi simbiosis mutualisme atau hubungan yang saling menguntungkan antara koloni semut dan tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendans* Merr. & Perry). Semut berkontribusi pada mekanisme pertahanan inang tanaman melawan pemangsa herbivora (Dejean, *et al.*, 2009),

patogen jamur (Gonzalez-Teuber & Heil, 2010) dan bersaing untuk tempat hidup dengan tanaman lain(Heil, *et al.*, 2010).

Koloni semut selain sebagai perlindungan terhadap ancaman herbivora, koloni semut juga menyediakan pupuk organik dalam bentuk debris (limbah) semut (Simanjuntak, *et al.*, 2010). Sebaliknya, tanaman sarang semut menjadi tempat tinggal yang nyaman untuk semut sekaligus menyediakan sumber pakan yang memadai berupa nektar. Cendawan atau jamur yang menempel di kulit pada tanaman sarang semut juga terlibat dalam simbiosis mutualisme antara tanaman sarang semut dan semut. Keunikan tumbuhan ini terletak pada koloni semut yang bersarang pada umbi sehingga berbentuk labirin didalamnya (Mardany, Chrystomo, & Karim, 2016).

Pemanfaatan tanaman sarang semut banyak digunakan secara luas di daerah Papua Barat sebagai ramuan herbal dengan berbagai jenis manfaat terapeutik. Tanaman sarang semut dimanfaatkan dengan merebus bagian batangnya yang menggelembung (hypocotyl atau umbi) di dalam air yang sebelumnya dikeringkan terlebih dahulu dan dikonsumsi dalam bentuk teh (Hertiani, *et al.*, 2010).

Khasiat tumbuhan obat tidak terlepas dari kandungan kimianya. Kemungkinan senyawa yang dihasilkan oleh tanaman *M.pendens* dikonversikan oleh semut atau sebaliknya semut

mengeluarkan suatu senyawa yang kemudian dikonversikan oleh *M.pendens*. Hipotesis awal lebih condong pada yang pertama, yaitu semut yang mengkonversikan senyawa yang dihasilkan *M. pendens* menjadi zat yang berkhasiat (Simanjuntak, *et al.*, 2010).

Gambar tanaman sarang semut (*M. pendens* Merr. & Perry) dapat terlihat pada gambar 1 berikut.



Gambar 1. Tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia pendens* Merr. & Perry)

(Sumber: (Ahmad & Lestari, 2011).

b. Taksonomi Tanaman

Klasifikasi ilmiah dari tanaman *M. pendans* Merr. & Perry adalah sebagai berikut:

Divisi : *Tracheopyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Subkelas : *Lamiidae*

Ordo : *Rubiales*

Famili : *Rubiaceae*

Genus : *Myrmecodia*

Spesies : *Myrmecodia pendans Merr. & Perry*

c. Kandungan Tanaman

Kandungan dari *Myrmecodia pendans Merr. & Perry* merupakan senyawa aktif yang terdiri dari saponin, alkaloid, tannin dan flavonoid (Soeskmanto, *et al.*, 2010). Flavonoid itu sendiri memiliki kelas, antara lain *anthocyanins*, *flavonols*, *flavones*, *flavavnonones*, *isoflavones* dll (Harborne, 2006). Menurut Engida (2013) tipe atau kelas flavonoid yang terkandung dalam tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendans Merr. & Perry*) yaitu kelas *flavonols* (*kaempferol* dan *quercetin*) dan *flavones* (*rutin*, *luteolin* dan *apigenin*). Selain itu di dalam tanaman sarang semut ditemukan juga kandungan senyawa aktif yang bermanfaat lainnya seperti tokoferol, magnesium, kalsium, besi, fosfor, natrium, dan seng (Roslizawaty & Pertiwi, 2014).

Tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendans Merr. & Perry*) diidentifikasi terdapat kandungan flavonoid glikosida, tannin, stigmasterol, inhibitor *histone deacetylase* (HDAC) dan tokoferol (vitamin E) yang merupakan antioksidan kuat (Trubus Swadaya, 2016). Inhibitor *histone deacetylase* dinyatakan memiliki aktivitas terhadap penghambatan pertumbuhan sel kanker (Miller, *et al.*, 2003).

Menurut Cristaningtyas (2010) kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, tannin dan saponin memiliki khasiat sebagai bahan antikanker dan antioksidan. Kandungan flavonoid selain berperan sebagai antioksidan, flavonoid juga memiliki potensi sebagai antiproliferatif, antikarsinogenik, antibakteri, antiinflamasi, antialergi dan efek antiviral. Flavonoid berperan sebagai antioksidan alami untuk mempertahankan sel terhadap kerusakan akibat paparan radikal bebas (Engida, *et al.*, 2012). Flavonoid dan saponin juga telah dibuktikan memiliki potensi sebagai agen immunostimulator (Hertiani, *et al.*, 2010).

4. Ekstraksi

Simplisia atau herbal adalah bahan alam yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan (BPOM RI, 2013). Pembuatan ekstrak atau ekstraksi merupakan suatu proses penyarian suatu senyawa aktif dari suatu bahan atau simplisia nabati atau hewani dengan menggunakan pelarut tertentu yang sesuai. Pembuatan ekstrak (ekstraksi) bisa dilakukan dengan berbagai metode, sesuai dengan sifat dan tujuannya (Depkes RI, 2000).

Jenis pelarut mempengaruhi jumlah senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak. Menyesuaikan dengan konsep *like dissolve like* yaitu keadaan senyawa yang bersifat polar akan larut dalam pelarut polar dan senyawa yang bersifat non polar akan larut dalam pelarut non polar (Arifianti, *et al.*, 2014).

Teknik-teknik ekstraksi simplisia atau herbal yang dapat digunakan sebagai berikut:

a. Maserasi

Metode ekstraksi yang digunakan salah satunya adalah maserasi. Maserasi adalah cara penyarian atau ekstraksi yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia atau herbal dalam cairan penyari (BPOM RI, 2013). Menurut Depkes RI (2000) maserasi merupakan proses penyarian simplisia dengan perendaman dengan pelarut dengan beberapa kali pengocokkan atau pengadukkan pada temperatur ruangan atau pada suhu kamar.

b. Perkolasi

Perkolasi merupakan cara penyarian atau ekstraksi yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi (BPOM RI, 2013).

5. Fraksinasi

Komponen-komponen campuran seperti ekstrak dari organisme hidup dapat dipisahkan menjadi kelompok-kelompok senyawa dengan karakteristik fisokimia yang serupa. Proses ini disebut dengan fraksinasi (Houghton & Raman, 1998). Fraksinasi merupakan proses memisahkan senyawa berdasarkan tingkat kepolaran yang berbeda dalam dua pelarut yang memiliki tingkat kepolaran yang berbeda juga. Prinsip pemisahan pada proses fraksinasi adalah didasarkan pada perbedaan tingkat kepolaran dan perbedaan bobot jenis antara dua fraksi (Pratiwi, *et al.*, 2016). Tujuan

proses fraksinasi adalah untuk menyederhanakan komponen senyawa dalam ekstrak (Fadlila, *et al.*, 2015).

Proses fraksinasi perlu dilakukan ketika situasi ekstrak akan mengandung sejumlah besar senyawa yang tidak dibutuhkan dan harus dibuang. Prosedur pembuangan untuk menghasilkan ekstrak yang tetap mempertahankan unsur utamanya yaitu disebut prosedur *clean-up*. Prosedur tersebut menggunakan banyak teknik yang sama yang digunakan pada proses fraksinasi. Beberapa prosedur tersebut antara lain presipitasi, *solvent-solvent extraction*, distilasi, dialisis, prosedur kromatografi dan elektroporesis (Houghton & Raman, 1998).

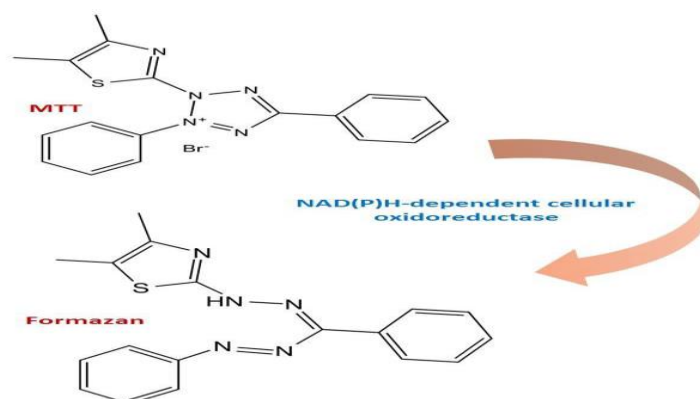
Teknik fraksinasi dengan ekstraksi cair-cair (ECC) merupakan teknik pemisahan yang sering digunakan karena memiliki karakteristik yang sesuai dengan zat yang akan dipisahkan. Pemilihan pelarut dalam teknik pemisahan secara fraksinasi dimaksudkan agar senyawa-senyawa dapat larut dalam pelarut berdasarkan tingkat kepolaran (Setiawan & Febriyanti, 2017). Prinsip fraksinasi ialah menggunakan pelarut didasarkan pada distribusi zat terlarut dan perbandingan tertentu antara 2 pelarut yang tidak saling bercampur (Harborne, 2006).

Senyawa-senyawa bersifat polar akan masuk dalam pelarut polar dan senyawa yang bersifat non-polar akan masuk ke pelarut non-polar (Pratiwi, *et al.*, 2016). Jenis pelarut yang digunakan pada proses fraksinasi ekstraksi cair-cair (ECC) yang berbeda berdasarkan tingkat kepolarannya yaitu n-heksan (non polar), etil asetat (semi polar) dan air (polar) (Fadlila,

et al., 2015). Faktor yang harus dipertimbangkan ketika memilih pelarut atau sistem pelarut untuk mengekstraksi bahan tanaman termasuk kelarutan dari target konstituen, keamanan, kemudahan bekerja dengan pelarut, tingkat dan kemurnian pelarut (Sarker, 2006).

6. MTT Assay

Uji sitotoksitas merupakan evaluasi yang terstandarisasi untuk menentukan apakah suatu material mengandung bahan yang berbahaya (toksik) secara biologis (CCRC, 2013). Uji sitotoksitas tersebut menggunakan metode yang umum digunakan yaitu MTT Assay. MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-Diphenyl tetrazolium bromide) assay merupakan metode kolorimetrik untuk mengukur viabilitas sel. MTT assay didasarkan pada konversi MTT menjadi kristal formazan oleh sel-sel hidup yang menentukan aktivitas mitokondria (Merloo, Kaspers, & Cloos, 2011). MTT diabsorpsi ke dalam sel hidup dan dipecah melalui reaksi reduksi oleh enzim reduktase dalam rantai respirasi mitokondria menjadi formazan yang terlarut SDS 10% berwarna ungu (Doyle, 2000).



Gambar 2. Konversi MTT menjadi Kristal Formazan
Sumber : (Bahuguna et al, 2017)

Metode *MTT Assay* merupakan metode kolorimetrik atau kuantifikasi sel untuk mengukur proliferasi sel secara kolorimetri. Metode MTT relatif cepat, sensitif, akurat, digunakan untuk mengukur sampel dalam jumlah besar dan hasilnya bisa untuk memprediksi sifat sitotoksik suatu bahan (Doyle & Griffiths, 2000). Kelemahan metode ini jika senyawa yang diteliti berwarna dapat menyebabkan adanya absorbansi yang diberikan oleh sampel, sehingga harus menggunakan kontrol sampel pada pembacaan. Hal ini dilakukan agar nilai absorbansi yang diperoleh pada perhitungan seluruhnya berasal dari warna ungu formazan hasil metabolisme garam tetrazolium oleh sel hidup setelah dikurangi absorbansi kontrol sampel, dengan kata lain nilai absorbansi tersebut menunjukkan hasil pengaruh sampel saja (Mahfur, 2012).

B. Landasan Teori

Kanker merupakan kondisi keganasan sel yang merusak tubuh dengan cara menyebar atau bermetastasis melalui pembuluh darah dan sistem limfonodi. Keganasan yang dimaksud yaitu keadaan sel kanker yang tumbuh tidak terkendali di dalam tubuh. Pada sel kanker terjadi ketidakseimbangan antara pembelahan sel dan kematian sel atau terjadinya peningkatan proses proliferasi sel. Sel normal memiliki siklus kehidupan yang teratur, yaitu sel akan membelah diri sesuai kebutuhan dan setelah itu sel yang telah rusak akan dilakukan proses fagositosis oleh makrofag, proses ini disebut dengan apoptosis atau kematian sel terprogram.

Perkembangan awal terbentuknya kanker yaitu terdapat kerusakan DNA. Kerusakan pada DNA dapat memicu sel normal akan berubah

menjadi sel kanker, karena pada sel kanker tubuh tidak dapat memperbaiki DNA yang rusak. Sel tersebut tidak memperbaiki diri dan tidak mengalami kematian terprogram atau apoptosis karena terjadi kerusakan DNA. Sel yang rusak ini akan mengalami pembelahan dan memproduksi sel abnormal yang baru secara terus-menerus dan terjadi keganasan, sehingga sel tersebut disebut dengan sel kanker.

Sel kanker mengalami beberapa kelainan pada mekanisme siklus selnya. Pada sel kanker terjadi mutasi yang dapat mempengaruhi regulator atau pengatur siklus sel dan juga dapat berpengaruh pada pertumbuhan dan perkembangan sel. Mutasi pada sel ini menyebabkan gangguan pada proses pengaturan siklus sel.

Penyebab atau faktor terjadinya kanker adalah multifaktorial (agen karsinogen) seperti zat kimia, energi radiasi dan virus onkogen (*Epstein-Barr Virus* dan HPV). Faktor risiko yang dapat mengarahkan seseorang pada penyakit kanker seperti keturunan atau mutasi genetik, penuaan atau bertambahnya umur dan juga kebiasaan buruk seperti perilaku merokok, konsumsi alkohol, obesitas dan juga paparan sinar matahari atau sinar ultraviolet (UV). Jenis-jenis kanker yang telah ditemukan antara lain seperti kanker payudara, kanker paru, kanker kolorektal dan kanker kepala leher dan kanker rongga mulut. Salah satu jenis dari kanker rongga mulut adalah kanker limfoma.

Burkitt's lymphoma merupakan kanker jenis non-hodgkin limfoma sel B yang memiliki ciri pertumbuhan yang sangat agresif dan cepat. Sel

Burkitt's lymphoma merupakan sel yang terinfeksi oleh *Epstein-Barr Virus*. Mayoritas penderita kanker limfoma ini merupakan pada usia muda dengan gambaran klinik di area kepala dan leher yang meliputi rahang dan tulang-tulang wajah.

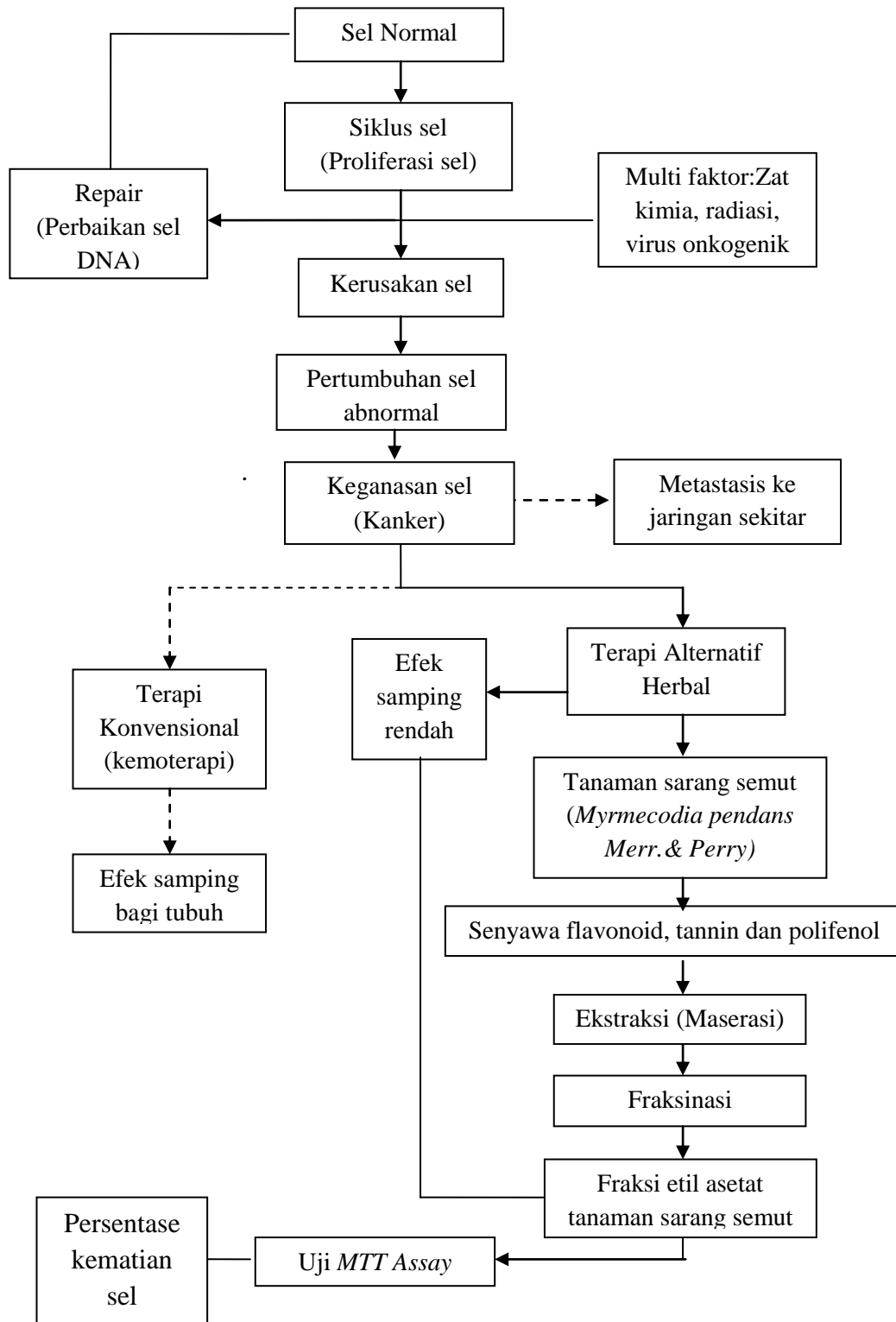
Pengobatan yang dapat dilakukan pada penderita kanker *Burkitt's lymphoma* beberapa diantaranya yaitu kemoterapi, radioterapi, terapi hormon, terapi gen, dan terapi kombinasi. Namun pilihan utama nya adalah kemoterapi. Terapi-terapi yang diberikan menunjukkan hasil yang kurang memuaskan pada penderita kanker yang menjalani terapi tersebut, khususnya pada kemoterapi yang banyak menyebabkan efek samping yang terjadi pada tubuh. Efek samping yang sering muncul yaitu seperti rasa mual dan muntah, kerontokan rambut, infertilitas dan ketidaknyamanan dalam menjalani terapi tersebut.

Tanaman sarang semut telah diketahui memiliki banyak khasiat sebagai obat herbal untuk penyembuhan berbagai macam penyakit, salah satunya adalah sebagai antikanker. Pengobatan dengan memanfaatkan obat herbal memiliki keuntungan yaitu memiliki efek samping pada tubuh yang sangat rendah jika dibandingkan dengan kemoterapi. Kandungan dari tanaman sarang semut yang digunakan sebagai agen antikanker yaitu seperti flavonoid, tannin, saponin, dan polifenol. Flavonoid dan saponin telah dibuktikan sebagai senyawa yang memiliki khasiat sebagai agen antioksidan yang baik dan utamanya sebagai antikanker.

Uji sitotoksik pengujian toksisitas kuantitatif secara *in vitro* untuk mendeteksi adanya aktivitas antineoplastik dari suatu senyawa dengan cara menetapkan kematian sel. Uji sitotoksitas dengan menggunakan metode MTT Assay yang merupakan metode kolorimetrik yang bertujuan untuk mengukur viabilitas suatu sel dan untuk memprediksi sifat sitotoksik suatu bahan uji. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi sitotoksitas fraksi etil asetat tanaman sarang semut terhadap sel *Burkitt's lymphoma*.

Berdasarkan kandungan senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendens Merr. & Perry*) yang salah satunya sebagai agen antikanker, maka perlu dilakukan penelitian uji sitotoksitas.

C. Kerangka Konsep



Gambar 3.Kerangka Konsep

D. Hipotesis Penelitian

Fraksi etil asetat dari tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendens* Merr. & Perry) memiliki potensi sitotoksitas terhadap sel *Burkitt's lymphoma*.