

### **BAB III. TINJAUAN PUSTAKA**

#### **1. Kanker dan Terapi Kanker**

Kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan angka kematian cukup tinggi di Indonesia maupun di dunia. Penyakit kanker terdiri dari paling sedikit 100 jenis, di Amerika jumlah pasien meninggal mencapai 553.400 dari total penderita 1.268.000 (Greenlee *et al.*, 2001). Penelitian yang sama menunjukkan bahwa kanker menempati peringkat kedua sebagai penyebab kematian setelah penyakit jantung. Penderita kanker di Indonesia sekitar 4,3% dan menduduki peringkat ke-6 penyebab kematian (Anonim, 1998). Diantara berbagai jenis kanker, kanker payudara memiliki tingkat insidensi tinggi pada wanita dan di Indonesia, dari tahun 1988 sampai 1991, kanker payudara menduduki peringkat kedua setelah kanker serviks. Dari kasus kanker pada wanita Indonesia, pada tahun 1991 kasus kanker payudara mencapai 17,77% (Tjindarbunmi dan Mangunkusumo, 2002).

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol diikuti dengan proses invasi ke jaringan sekitar dan penyebaran (metastasis) ke bagian tubuh yang lain. Kanker pada dasarnya merupakan sel dengan proliferasi yang tak terkendali akibat kerusakan gen, utamanya pada regulator daur sel (Sher, 1996). Pertumbuhan kanker merupakan proses mikroevolusioner yang dapat berlangsung dalam beberapa bulan atau beberapa tahun (Albert, 1994). Proses pertumbuhan ini dinamakan karsinogenesis, dimulai dari satu sel kanker yang memperbanyak diri dan membentuk koloni kecil dalam jaringan yang sama. Selanjutnya terjadi perubahan genetik (seperti aktivasi onkogen) yang menyebabkan koloni dari sel abnormal ini menjadi malignan (Scheneider, 1997).

Kanker terjadi karena adanya perubahan mendasar dalam fisiologi sel yang akhirnya tumbuh menjadi malignan. Secara umum, ciri-ciri dari sel kanker adalah:

- a) Memiliki kemampuan mencukupi sinyal pertumbuhan sendiri yang dapat memacu daur sel.
- b) Insensitivitas terhadap anti faktor pertumbuhan yang menyebabkan daur sel tidak berhenti.
- c) Kehilangan kemampuan apoptosis (kemampuan melakukan program bunuh diri), sehingga sel tersebut terus

bertambah. d) Invasi ke jaringan lain dan masuk ke peredaran darah, sehingga dapat mengalami metastasis. e) Potensi replikasi yang tidak terbatas (*immortal*). f) Kemampuan untuk membentuk saluran darah ke sel kanker (angiogenesis) (Hanahan and Weinberg, 2000).

Beberapa usaha pengobatan terhadap kanker telah dilakukan secara intensif, yaitu dengan pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi. Diantara ketiga cara tersebut, kemoterapi merupakan pilihan pengobatan yang paling memungkinkan untuk pengobatan kanker pada stadium lanjut (sudah metastasis). Kemoterapi adalah cara pengobatan dengan menggunakan senyawa kimia yang bekerja langsung pada sel kanker. Penggunaan agen kemoterapi bervariasi jenis dan dosisnya antar satu pasien dengan yang lain bergantung pada stadium kankernya. Beberapa agen kemoterapi yang sering digunakan dalam pengobatan kanker payudara adalah Abraxane, Adriamycin (doxorubicin), Aredia (pamidronate disodium), Arimidex (anastrozole), Aromasin (exemestane), Cytosan (cyclophosphamide), Ellence (epirubicin), Fareston (toremifene), Femara (letrozole), Herceptin (trastuzumab), Megace (megestrol), Tamoxifen (Nolvadex), Taxol (paclitaxel), Taxotere (docetaxel), Xeloda (capecitabine), Zoladex (goserelin acetate), dan Zometa (zoledronic acid).

Kegagalan yang sering terjadi dalam usaha pengobatan kanker, utamanya melalui kemoterapi, lebih dikarenakan rendahnya selektifitas obat-obat anti kanker dan masih rendahnya sensitivitas sel kanker terhadap agen kemoterapi. Pengurangan dosis yang digunakan dapat mengurangi efek samping. Pengembangan kemoterapi perlu dilakukan sehingga pengobatan lebih aman dan selektif.

## **2. Glutation S-Transferase (GST), Resistensi Obat Antikanker, dan Manipulasi GST pada Sel Tumor**

Glutation S-Transferase (GST) merupakan sekelompok enzim sitosolik multifungsional yang memainkan peranan penting dalam detoksifikasi senyawa elektrofilik di dalam tubuh (Mannervik and Danielson, 1988). Berdasarkan kesamaan sekuen-sekuen asam amino penyusunnya, titik isoelektrik dan

reaktivitas imunologik, GST pada mamalia dapat digolongkan menjadi beberapa kelas isoenzim yang berbeda, yaitu enam kelas enzim sitosol, alpha, mu, pi, sigma, theta, dan zeta. Juga terdapat kelas kappa dari mitokondria dan isoenzim dalam bentuk terikat pada membran (Hsieh *et al.*, 1999).

GST melindungi sel tubuh terhadap serangan senyawa elektrofil, yang sering bersifat sitotoksik, mutagenik, dan karsinogenik, dengan jalan mengkatalisis reaksi konjugasi antara gugus tiol (-SH) dari glutation (GSH) dengan pusat elektrofilik senyawa elektrofil (Josephy *et al.*, 1997). Reaksi ini akan menghasilkan produk konjugat glutation yang selanjutnya akan ditranspor ke ginjal dan dimetabolisme lebih jauh menjadi asam merkapturat melalui pemutusan  $\gamma$ -glutamat oleh  $\gamma$ -glutamil transpeptidase dan pemutusan glisin oleh sistenil-glisin dipeptidase, yang diikuti dengan asetilasi residu turunan sistein oleh N-asetil transferase. Produk akhir asam merkapturat yang terbentuk ini bersifat lebih mudah larut dalam air, tidak reaktif, tidak toksik, dan siap untuk diekskresikan dari tubuh melalui urin (Habig *et al.*, 1974).

Pada sel tumor, sering dijumpai satu atau lebih isoenzim GST mengalami peningkatan, yang berarti bahwa sel tumor menunjukkan profil aktivitas yang berbeda dari sel normal. Ada dugaan kuat bahwa GSH dan enzim yang terkait (GST) memegang peranan pada proses resistensi sel terhadap obat antikanker (Black and Wolf, 1991). GST kelas pi sering dapat digunakan sebagai petunjuk adanya tumor. Pada tikus, enzim ini diekspresikan cukup tinggi pada preneoplastik nodul dan hepatoseluler karsinoma dibandingkan pada hati normal. Hal yang sama juga ditunjukkan pada tumor hepatic manusia (Van Bladeren dan Van Ommen, 1991). Dalam banyak kasus juga ditemukan peningkatan isoenzim kelas pi pada jaringan kanker payudara jauh lebih tinggi dibanding jaringan payudara normal pada pasien yang sama (Kelley *et al.*, 1994). Dilaporkan juga terjadinya ekspresi berlebih GST kelas pi pada kanker nasofaring (Jayasurya *et al.*, 2002). Pada tumor paru, dilaporkan juga terjadinya peningkatan berlebihan GST kelas mu (Black dan Wolf, 1991).

Di lain pihak, pada terapi kanker sering digunakan agen kemoterapi yang termasuk golongan senyawa pengalkilasi, yang biasanya merupakan substrat yang

cocok untuk GST. Konsentrasi GST sering dijumpai meningkat pada sel tumor, khususnya sel tumor yang menjadi resisten terhadap kemoterapi. Kedua hal tersebut memperkuat dugaan bahwa GST terlibat pada proses resistensi obat (Van Bladeren dan Van Ommen, 1991). Pada penelitian terhadap sel dengan disertai ekspresi GST kelas alpha dan pi tinggi, dilaporkan bahwa sensitivitas sel yang resisten terhadap klorambusil dapat dikembalikan dengan pemberian glutathione *depleting agent*, buthionin sulfoksimin, yang mengindikasikan bahwa proses konjugasi glutathione berperan terhadap timbulnya resistensi obat (Black dan Wolf, 1991).

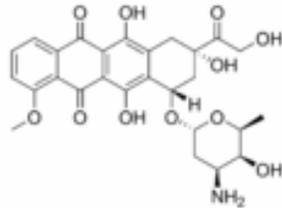
Peningkatan yang berlebihan isoenzim GST tertentu telah dikaitkan terhadap peningkatan resistensi agen kemoterapi pada sel tumor tertentu. Pada keadaan seperti ini, untuk meningkatkan efisiensi kemoterapi dapat ditempuh strategi dengan mengkombinasikan obat sitostatik tersebut dengan obat lain yang mampu menghambat aktivitas GST. Sebagai contoh adalah penggunaan asam etakrinat, obat diuretik yang juga dikenal sebagai inhibitor kuat terhadap aktivitas GST, dikombinasikan dengan obat sitostatik tiotepa. Dalam hal ini sifat inhibitor asam etakrinat terhadap aktivitas GST justru digunakan sebagai hal yang menguntungkan (Commandeur *et al.*, 1995). Dilaporkan juga penggunaan asam etakrinat bersama dengan klorambusil dalam terapi kanker akan meningkatkan aktivitas klorambusil sebagai sitostatika (Ploemen *et al.*, 1990).

Penghambatan GST nampaknya merupakan strategi yang menjanjikan untuk mengurangi resistensi terhadap agen kemoterapi pengalkilasi, terutama apabila dapat dipilih inhibitor yang selektif terhadap isoenzim tertentu. Diharapkan bahan tersebut dapat menurunkan atau mengurangi kapasitas konjugasi glutathione yang dikatalisis oleh GST yang berlebihan terhadap agen kemoterapi akan tetapi tidak memiliki efek yang merugikan bagi isoenzim yang lain (Van der Aar, 1997).

Salah satu cara yang akhir-akhir ini digunakan adalah menggunakan terapi kombinasi. Agen kemoterapi dikombinasikan dengan tanaman yang dapat menghambat aktivitas GST atau tanaman obat yang tidak mempunyai toksisitas atau toksisitasnya kecil agar lebih berkhasiat dan meminimalkan efek toksiknya pada sel normal (Tyagi *et al.*, 2004). Berbagai macam tanaman obat yang mampu

mencegah kanker atau mempunyai aktivitas antikanker, diteliti dengan kombinasi bersama agen kemoterapi, untuk meningkatkan aktivitas antikankernya.

### 3. Doxorubicin



**Gambar 1. Struktur kimia Doxorubicin**

- 1) Nama kimia : (8S,10S)-10((3-Amino-2,3,6-trideoksi- $\alpha$ -L-likso-hekso-piranosil)-oksi)-8-glikoloil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroksi-1-metoksi-
- 2) Pemerian : serbuk hablur, merah-jingga, higroskopis
- 3) Kelarutan : larut dalam air, dalam larutan natrium klorida 0,9% dan dalam metanol, praktis tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dan dalam pelarut organik lain.

### 4. Tanaman Dewandaru

- 1) Klasifikasi tanaman Dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.) adalah sebagai berikut:
  - Divisi : Spermatophyta
  - Sub Divisi : Angiospermae
  - Kelas : Dicotyledonae
  - Bangsa : Myrtales
  - Suku : Myrtaceae
  - Marga : Eugenia
  - Jenis : *Eugenia uniflora* Linn (Backer and Brink , 1965)
- 2) Nama daerah
  - Jawa : Asam selong, Belimbing Londo, Dewandaru
  - Sumatera : Cereme asam
- 3) Morfologi
  - Habitus : Perdu, tahunan, tinggi  $\pm$  5m

Batang : Tegak berkayu, bulat, coklat

Daun : Tunggal, tersebar lonjong, ujung runcing, pangkal meruncing, tepi rata, pertulangan menyirip, panjang  $\pm 5$  cm, lebar  $\pm 4$  cm, hijau

Bunga : Tunggal, berkelamin dua, daun pelindung kecil, hijau, kelopak bertajuk tiga sampai lima, benangsari banyak, putih, putik, silindris, mahkota bentuk kuku, kuning

Buah : Buni, bulat, diameter  $\pm 1,5$  cm, merah

Biji : Kecil, keras, coklat

Akar : Tunggang, coklat

#### 4) Kandungan kimia

*Eugenia* mengandung saponin, tanin, vitamin C, senyawa atsiri seperti sineol, sitronela, terpenin, sesquiterpen, flavonoid dan antosianin suatu turunan fenil benzo pirilium (Einbond, *et al.*, 2004; Hutapea, 1991).

#### 5) Kegunaan

Sebagai obat diare dan obat flu (Hutapea, 1991).

#### 6) Potensi tanaman Dewandaru

Kandungan antosianin pada bagian buah telah diteliti oleh Einbond, *et al.* (2004) sebagai antiradikal yang sangat aktif dengan nilai  $IC_{50}$  ( $4 \pm 0,2$ )  $\mu\text{g/ml}$ . Penelitian yang dilakukan Khotimah (2004) membuktikan bahwa ekstrak kloroform dan metanol daun Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphyococcus aureus*, *Shigella dysentriae*, dan *Escherichia coli*. Utami dkk. (2005) membuktikan adanya aktivitas antiradikal ekstrak kloroform ( $IC_{50} = 53,30$   $\mu\text{g/ml}$ ), etil asetat ( $IC_{50} = 12,011$   $\mu\text{g/ml}$ ), dan etanol daun Dewandaru ( $IC_{50} = 8,866$   $\mu\text{g/ml}$ ), dengan pembanding vitamin E ( $IC_{50} = 3,11$   $\mu\text{g/ml}$ ) dan diduga senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas tersebut adalah senyawa flavonoid. Adapun penelitian Utami (2007) melaporkan bahwa ekstrak kloroform, etil asetat, dan etanol daun Dewandaru mampu menghambat aktivitas GST ginjal tikus dengan substrat CDNB dimana nilai  $IC_{50}$ -nya berturut-turut untuk ekstrak kloroform, etil asetat, dan etanol adalah 376,26; 228,96; dan 180,05  $\mu\text{g/ml}$ . Aktivitas sitotoksik ekstrak

kloroform dan etil asetat daun Dewandaru terhadap sel Hela memberikan  $IC_{50}$  berturut-turut adalah 244,92 dan 241,55  $\mu\text{g/ml}$  (Utami, 2007)