II. TINJAUAN PUSTAKA

1. Tinjauan Pustaka

1.1 Payudara (*Mammae*)

1.1.1 Anatomi

Payudara *(mammae)* terdapat dalam fasia superfisialis dinding toraks ventral yang terdiri dari payudara kanan dan payudara kiri dan berisi *glandula mammaria*.. Pada bagian *mammae* terdapat sebuah *papilla*, yang dikeliling oleh bagian kulit lebih gelap yang disebut *areola.* Payudara berisi 20 saluran *glandula mammaria* yang masing masing memiliki saluran dalam bentuk *ductus laktiferus*. *Ductus lactiferus* ini bermuara pada *papilla mammae* (Moore & Agur, 2002).

Pada *glandula mammaria* terdapat *lobus* yang dibentuk oleh *lobulus-lobulus* yang masing-masing terdiri dari 10−110 *asinus*. *Lobulus- lobulus* ini merupakan struktur dasar *glandula mammaria*. Payudara wanita berbentuk mendekati lingkaran yang pada arah kraniokaudal terbentang antara *costae* II sampai *costae* VI dan pada arah melintang terbentang

dari tepi lateral sternum sampai *linea medioclavicularis* (Moore & Agur, 2002).

Sebagian kecil *glandula mammaria* meluas ke arah kraniolateral sepanjang tepi kaudal *musculus pectoralis major* ke *axilla* untuk membentuk *ekor aksilar*. Dua per-tiga bagian *mammae* bertumpu pada *facia (pectoralis) profunda* yang menutupi *musculus pectoralis major,* sisanya bertumpu pada *facia* yang menutupi *musculus serratus anterior* (Moore & Agur, 2002).

Antara *glandula mammaria* dan *facia profunda* terdapat jaringan ikat jarang dengan sedikit lemak, yang disebut *ruang retromamer* sehingga memungkinkan payudara bergerak sedikit terhadap dasarnya. *Glandula mammaria* melekat pada dermis kulit diatasnya melalui septa fibrosa yang disebut *ligamentum suspensorium Cooper*. Ligamentum ini terbentuk pada bagian kranial glandula *mammaria* dan membantu menunjang jaringan *glandula mammaria* (Moore & Agur, 2002).

1.1.2 Histologi

Setiap kelenjar payudara terdiri dari 15−20 *lobus* dari jenis tubuloalveolar kompleks, yang berfungsi menyekresi air susu

bagi neonatus. Setiap *lobus*, yang dipisahkan satu sama lain oleh jaringan ikat padat dan banyak jaringan lemak, sesungguhnya merupakan suatu kelenjar sendiri dengan *ductus ekskretorius lactiferus*-nya sendiri. *Ductus* ini bermuara pada *papilla mammae*. Struktur histologi kelenjar *mammae* bervariasi sesuai dengan jenis kelamin, usia dan status fisiologis (Junqueira & Carneiro, 2007).

Sebelum pubertas, kelenjar payudara terdiri atas sinus laktiferus dan beberapa cabang sinus ini, yaitu duktus laktiferus. Struktur khas kelenjar dan *lobus* pada wanita dewasa berkembang pada ujung duktus terkecil. Sebuah *lobus* terdiri atas sejumlah duktus yang bermuara ke dalam satu duktus terminal dan terdapat dalam jaringan ikat longgar. Duktus laktiferus menjadi lebar dan membentuk sinus laktiferus di dekat *papilla mammae*. Sinus laktiferus dilapisi epitel berlapis gepeng pada muara luarnya yang kemudian berubah menjadi epitel berlapis silindris atau berlapis kuboid. Lapisan duktus laktiferus dan duktus terminal merupakan epitel selapis kuboid dan dibungkus sel mioepitel yang berhimpitan (Junqueira & Carneiro, 2007).

1.1.3 Fisiologi

Payudara mulai berkembang saat usia pubertas. Perkembangan ini distimulasi oleh estrogen yang berasal dari siklus seksual wanita bulanan. Estrogen merangsang pertumbuhan kelenjar payudara ditambah dengan deposit lemak untuk memberi massa payudara. Selain itu, pertumbuhan yang jauh lebih besar terjadi selama keadaan kadar estrogen yang tinggi pada kehamilan dan hanya jaringan kelenjar saja yang berkembang sempurna untuk pembentukan air susu (Guyton & Hall, 2008).

Payudara pada wanita yang tidak hamil terutama terdiri dari jaringan lemak dan duktus rudimenter. Jaringan lemak menentukan ukuran payudara dan tidak ada kaitannya dengan kemampuan menghasilkan susu. Payudara yang mampu menghasilkan susu terdiri dari jaringan duktus yang bercabang dari puting payudara dan berakhir di *lobulus-lobulus*. Setiap *lobulus* terdiri atas sekelompok alveolus berlapis epitel dan mirip kantung yang membentuk kelenjar penghasil susu. Susu yang dibentuk sel-sel epitel disekresikan ke lumen alveolus, lalu mengalir melalui duktus pengumpul susu ke permukaan puting payudara (Sherwood, 2001).

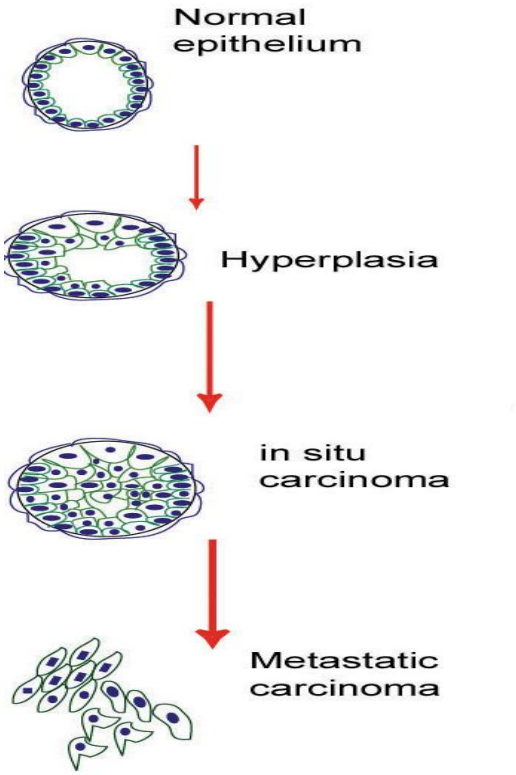
1.1.4 Kanker payudara

Kanker payudara adalah pertumbuhan payudara yang tidak terkontrol yang berasal dari jaringan payudara, yaitu paling banyak dari bagian dalam lapisan duktus ataupun *lobulus* sebagai akibat mutasi dari gen yang bertanggung jawab dalam mengatur pertumbuhan sel dan menjaga mereka tetap sehat (Jemal *et al.*, 2011).

Perubahan fibrokistik digunakan untuk berbagai perubahan di payudara perempuan yang berkisar dari kelainan tidak berbahaya hingga pola yang berkaitan dengan peningkatan risiko karsinoma payudara. Perubahan fibrokistik dapat dibedakan dari karsinoma dengan pemeriksaan bahan aspirasi jarum-halus atau secara lebih pasti dengan biopsi dan evaluasi histologik (Kumar dkk., 2007).

Pola perubahan fibrokistik dibagi menjadi dua, yaitu lesi nonproliferatif dan lesi proliferatif. Lesi nonproliferatif merupakan perubahan yang tersering yang ditandai dengan peningkatan stroma fibrosa disertai dilatasi duktus dan pembentukan kista dengan berbagai ukuran. Lesi proliferatif berupa serangkaian hiperplasia sel epitel duktulus serta adenosis sklerotikans. Hiperplasia epitel mencakup serangkaian lesi proliferatif di dalam duktulus, duktus

terminalis, dan terkadang *lobulus* payudara. Pada adenosis sklerotikans, tampak mencolok adanya fibrosis intralobularis serta proliferasi duktulus kecil dan asinus. Payudara dengan perubahan fibrokistik berupa hiperplasia atipikal, duktulus atau *lobulus* memiliki peningkatan risiko yang bermakna (5 kali) untuk mengarah pada karsinoma (Kumar dkk., 2007).



Gambar 1. Perubahan epitel payudara normal hingga menjadi kanker.
Sumber: Souchelnytskyi (2005)

Kurang lebih separuh dari perempuan dengan kanker payudara herediter memperlihatkan mutasi di gen Breast Cancer 1 (BRCA1) pada kromosom 17q21.3 dan sepertiga lainnya mengalami mutasi di Breast Cancer 2 (BRCA2) pada kromosom 13q12−13. Kedua gen ini diperkirakan berperan penting dalam perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA) dengan bekerja sebagai gen penekan tumor, karena kanker muncul jika kedua alel inaktif atau cacat, pertama disebabkan oleh mutasi sel germinativum dan kedua oleh mutasi somatik berikutnya (Kumar dkk., 2007).

Selain kedua gen familial di atas, perubahan genetik juga diduga berperan dalam timbulnya kanker payudara sporadik. Seperti pada sebagian besar kanker lainnya, mutasi yang memengaruhi protoonkogen dan gen penekan tumor di epitel payudara ikut serta dalam proses transformasi onkogenik. Diantara berbagai mutasi tersebut, yang paling banyak dipelajari adalah ekspresi berlebihan protoonkogen ERBB2 (HER2/NEU), yang diketahui mengalami amplifikasi pada hampir 30% kanker payudara. Gen ini merupakan anggota dari reseptor faktor pertumbuhan epidermis sehingga ekspresi berlebihannya memberikan prognosis yang buruk. Selain itu, amplifikasi gen RAS dan MYC juga dilaporkan terjadi pada

sebagian kanker payudara. Mutasi gen penekan tumor RB1 dan TP53 juga ditemukan (Kumar dkk., 2007).

Terapi pada kasus kanker payudara yang baru didiagnosa terutama ditentukan oleh luasnya penyakit dan umumnya dilakukan operasi, baik operasi konservatif payudara dengan kombinasi terapi radiasi postoperatif atau mastektomi total. Kemoterapi sistemik primer pertama kali diperkenalkan untuk mengelola kanker payudara yang besar dan tidak dapat dioperasi atau tumor payudara stadium lanjut. Kemoterapi ini juga sekarang semakin banyak digunakan untuk tumor yang meskipun dapat dioperasi akan membutuhkan mastektomi, sehingga diharapkan dapat mengurangi ukuran tumor untuk dapat dilakukan operasi konservasi payudara (Avril *et al.*, 2009).

1.2 Mahkota dewa

Tanaman mahkota dewa, P. macrocarpa (Scheff) Boerl., sinonim P. papuana Warb. Var. Wichanii (Val.) Back., merupakan tanaman yang banyak tumbuh di daerah Papua, Indonesia (Lisdawati, 2009). Mahkota dewa tergolong tanaman perdu yang tumbuh dari dataran rendah hingga ketinggian 1200 meter di atas permukaan laut (Simanjuntak, 2008). Penampilan tanaman ini sangat menarik, terutama saat buahnya mulai tua dengan warna merah marun,

sehingga banyak dipelihara sebagai tanaman hias (Soeksmanto dkk., 2007).

Akhir-akhir ini tanaman mahkota dewa banyak digunakan sebagai obat tradisional, baik secara tunggal maupun dicampur dengan obat-obatan tradisional lainnya (Soeksmanto dkk., 2007). Hal tersebut disebabkan karena tumbuhan mahkota dewa mengandung senyawa-senyawa *alkaloid, saponin, flavonoid, resin, tanin,* dan sebagainya yang berkhasiat untuk antihistamin, antioksidan, obat asam urat, liver, rematik, kencing manis, ginjal, tekanan darah tinggi sampai kanker (Simanjuntak, 2008). Sampai saat ini, banyak penyakit yang berhasil disembuhkan dengan mahkota dewa seperti sakit jantung, diabetes, asam urat, tekanan darah tinggi, penyakit ginjal dan penyakit hati (Prabowo & Muhartono, 2013).

Tabel 1. Klasifikasi mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*)

KLASIFIKASI	**KETERANGAN**
Kingdom	Plantae
Divisi	Spermatophyta
Sub divisi	Angiospermae
Kelas	Dicotyledone
Ordo	Thymelaesles
Famili	Thymelaeaceae
Genus	Phaleria
Species	*Phaleria macrocarpa*

Sumber : Lisdawati (2009)

1.2.1 Morfologi

Buah mahkota dewa berbentuk bulat dengan ukuran bervariasi mulai dari sebesar bola pingpong sampai sebesar buah apel, dengan ketebalan kulit antara 0,1−0,5 mm (Soeksmanto dkk., 2007). Buahnya hijau ketika muda dan merah marun ketika tua. Ukuran buahnya bervariasi dari sebesar ukuran bola pingpong sampai sebesar apel dengan ketebalan kulit 0,1−0,5 mm (Soeksmanto, 2006).

Buah mahkota dewa ini biasanya digunakan untuk mengobati berbagai penyakit dari mulai flu, rematik, paru-paru, sirosis hati sampai kanker. Bijinya dianggap beracun, sehingga hanya digunakan sebagai obat luar untuk mengobati penyakit kulit (Soeksmanto dkk., 2007).

1.2.2 Kandungan Mahkota Dewa

Kandungan senyawa aktif yang terdapat pada tanaman mahkota dewa adalah *alkaloid*, *flavonoid*, *tanin, saponin*, *terpenoid*, dan *steroid.* Golongan senyawa dalam tanaman yang berkaitan dengan aktivitas antikanker dan antioksidan antara lain adalah golongan *alkaloid*, *terpenoid*, *polifenol*, *flavonoid* dan juga senyawa *resin*. Bagian mahkota dewa yang umumnya digunakan adalah daun, buah, dan batang. Sedangkan bagian akar belum terbukti dapat digunakan untuk

pengobatan. Daun mahkota dewa dilaporkan dapat menyembuhkan penyakit lemah syahwat, disentri, dan tumor. Mahkota dewa yang dilaporkan secara empiris dapat mengobati kanker, diabetes melitus, penghalus kulit, penambah stamina, liver, jantung, dan asam urat (Septiawati, 2008).

Di Indonesia tanaman ini telah digunakan secara luas oleh masyarakat sebagai terapi obat tradisonal dan mempunyai banyak manfaat. Berbagai penelitian yang telah dilakukan menunjukkan aktivitas biologi antikanker pada bagian buah tamanan lebih tinggi dibandingkan dengan bagian lain dari tanaman mahkota dewa (Lisdawati, 2009).

Daun mahkota dewa dilaporkan mengandung *alkaloid*, *saponin, flavonoid* dan *polifenol*. Ekstrak kloroform dari daun dan biji mengandung *alkaloid* dan *terpenoid* (Septiawati, 2008).

Batang mahkota dewa tidak dianjurkan karena membahayakan. Oleh sebab itu, bagian tanaman ini yang digunakan untuk obat biasanya hanya daun dan buahnya baik dalam keadaan segar ataupun setelah dikeringkan. Karena termasuk tanaman obat yang keras dan beracun, lebih baik

bagian yang digunakan tersebut adalah yang telah dikeringkan. Bila dimakan segar, getahnya panas dan melepuhkan kulit dalam mulut (Rohyami, 2008).

Kulit buah mahkota dewa mengandung senyawa *alkaloid*, *saponin*, dan *flavonoid* (Simanjuntak, 2008).

Hasil penelitian Soejsmanto dkk. (2007) menunjukkan bahwa daya antioksidan buah mahkota dewa lebih tinggi dari kulit batang, biji tua, daun, biji muda, ranting dan akar. Hal tersebut mungkin disebabkan karena komposisi buahnya mengandung senyawa *flavonoid* yang tinggi, disamping senyawa *alkaloid, saponin, fenolik hidrokuinon, tanin, steroid, monoterpen* dan *sesquiterpen*. Golongan senyawa dalam tanaman yang berkaitan dengan aktivitas antikanker dan antioksidan antara lain adalah golongan *alkaloid*, *terpenoid*, *polifenol*, *flavonoid* dan juga senyawa *resin* (Septiawati, 2008).

1.2.2.1 Kandungan *flavonoid*

Kandungan kimia dari buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) umumnya adalah *flavonoid*. *Flavonoid* dapat digunakan sebagai pelindung mukosa lambung, antioksidan, dan mengobati gangguan fungsi hati dan ginjal (Prabowo &

Muhartono, 2013). Mahkota dewa telah diteliti memiliki kandungan *flavonoid* yang tinggi sebagai antioksidan alami (Sahdiah & Susianti, 2013). *Flavonoid* adalah suatu antioksidan alam dan mempunyai aktivitas biologis, antara lain sebagai antioksidan yang dapat menghambat berbagai reaksi oksidasi, serta mampu bertindak sebagai pereduksi radikal hidroksil, superoksida dan radikal peroksil (Soeksmanto dkk, 2007).

Flavonoid merupakan senyawa *fenol* yang dimiliki oleh sebagian besar tumbuhan hijau dan biasanya terkonsentrasi pada biji, buah, kulit buah, kulit kayu, daun dan bunga (Marlina, 2008). Senyawa *fenol* dapat menghambat oksidasi lipid dengan menyumbangkan atom hidrogen kepada radikal bebas, sehingga senyawa tersebut mampu mengubah sifat radikal menjadi nonradikal dan terjadi perubahan oksidasi radikal oleh antioksidan (Sahdiah & Susianti, 2013).

Flavonoid pada sejumlah tumbuhan obat dilaporkan memiliki sifat antibakteri, antiinflamasi, antialergi antimutagenik, antiviral, antineoplastik, dan antitrombotik. Salah satu komponen *flavonoid* dari

tumbuh-tumbuhan yang dapat berfungsi sebagai antioksidan adalah zat warna alami yang disebut *anthocyanin*, yang merupakan salah satu zat antioksidan yang mampu mencegah berbagai jenis kerusakan akibat stres oksidatif (Marlina, 2008).

1.2.2.2 Kandungan *terpenoid*

Terpenoid, suatu grup fitokimia yang terbesar, yang secara tradisional telah digunakan dengan tujuan pengobatan di India dan China, saat ini sedang dieksplorasi sebagai agen antikanker pada percobaan-percobaan klinik. *Terpenoid* (juga disebut *"isoprenoid"*) adalah hasil metabolisme sekunder yang berlangsung dalam sebagian besar organisme, khususnya pada tumbuhan. Lebih dari 40 000 *terpenoid* sendiri telah diketahui keberadaannya di alam dengan senyawa-senyawa baru yang terus ditemukan tiap tahunnya (Thoppil & Bishayee, 2011).

Terpenoid telah ditemukan berguna dalam mencegah dan mengobati beberapa penyakit, termasuk kanker, dan juga memiliki sifat sebagai antimikroba, antifungal, antiparasit, antiviral, anti-alergi,

antispasmodik, antihiperglikemik, antiinflamasi, dan imunomodulator (Rabi & Bishayee, 2009). *Terpenoid* dalam jumlah besar menunjukkan pencegahan terhadap sitotoksisitas berbagai macam sel tumor dan kanker sama baiknya dengan antikanker pada model hewan praklinis (Thoppil & Bishayee, 2011). Studi epidemiologi dan eksperimental menganjurkan bahwa *monoterpen* mungkin dapat membantu dalam mencegah dan mengobati beberapa kanker, termasuk kanker payudara, kulit, paru, perut, kolon, pankreas, dan prostate (Carvalho *et al*., 2006). Telah banyak studi efikasi praklinis menyediakan bukti luas bahwa baik secara natural maupun derivat sintetis *tripenoid* memiliki efek kemopreventif dan terapeutik terhadap kanker kolon, payudara, prostat, dan kulit (Thoppil & Bishayee, 2011).

1.2.2.3 Kandungan *alkaloid*

Beberapa *alkaloid* yang diisolasi dari tumbuhan alami menunjukkan efek antiproliferasi antimetastasis pada berbagai jenis kanker baik *in vitro* maupun *in vivo*. *Alkaloid*, seperti *camptothecin*

dan *vinblastine*, telah berkembang dengan sukses menjadi obat antikanker (Lu *et al.*, 2012).

Disamping itu, beberapa *alkaloid* menunjukkan aktivitas biologi yang signifikan, seperti kerja *efedrin* dalam melegakan asma, kerja *morfin* sebagai analgesik, dan efek *vinblastin*e sebagai antikanker. Kenyataannya, *alkaloid* berada di antara komponen-komponen paling penting dalam tumbuhan-tumbuhan alami, dan beberapa dari senyawa ini telah dikembangkan dengan sukses menjadi obat-obat kemoterapi, contohnya seperti *camptothecin* (CPT), suatu penghambat topoisomerase I (TopI) yang terkenal, dan *vinblastine*, yang mana berinteraksi dengan tubulin (Lu *et al.*, 2012).

1.3 DMBA

DMBA adalah anggota *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH) kelompok kimia yang memiliki sifat sitotoksik, karsinogenik, mutagenik, dan imunosupresif. PAH adalah polutan organik yang dilepaskan ke lingkungan dalam jumlah besar terutama akibat aktivitas manusia. Aktivasi enzimatik PAH mengarah pada produksi spesies oksigen aktif seperti peroksida dan superoksida radikal anion, yang menginduksi stres oksidatif dalam bentuk peroksidasi lipid.

Paparan polusi lingkungan seperti (PAH) dikaitkan dengan pengembangan berbagai kanker pada manusia. DMBA berperan sebagai bahan karsinogen kuat dengan cara menghasilkan berbagai macam metabolit reaktif yang mengarah pada stres oksidatif (El-Gerbed, 2013).

DMBA pada aktivasi metabolitnya memproduksi karsinogen pokok, yaitu *dihydrodiol epoxide*, yang dapat memediasi transformasi neoplastik dengan menginduksi kerusakan DNA, dan membentuk *reactive oxygen species* (ROS) berlebihan, serta memediasi proses inflamasi kronis. Sejumlah besar dari karsinogen kimia, termasuk DMBA, menimbulkan karsinogenesis melalui kerusakan oksidatif jaringan dan sel yang dimediasi radikal bebas. Produksi ROS karena stres oksidatif pada sistem dapat menginduksi kerusakan rantai DNA dan juga dapat memodifikasi basa DNA sehingga terjadi mutagenesis dan karsinogenesis (Manoharan *et al.*, 2013).

ROS terbentuk dalam tubuh manusia sebagai produk sampingan yang tidak dapat dihindari dari metabolisme oksigen seluler (Balakrishnan *et al*., 2008). ROS merupakan metabolit O2 yang sangat reaktif, termasuk superoksida radikal, hidroxil, dan hidrogen peroksida (Weyemi *et al*., 2010). ROS yang berlebihan saat stres oksidatif termasuk salah satu pengubah DNA intraseluler yang terbanyak (Balakrishnan *et al*., 2008).

Target ROS terutama asam lemak tak jenuh ganda dalam membran sel dan menyebabkan peroksidasi lipid. Produk dari peroksidasi lipid dapat menyebabkan kerusakan DNA dan berakibat pada mutagenesis dan karsinogenesis (Karayannopoulou *et al.*, 2012). ROS juga dapat menginduksi aberasi kromosomal melalui perusakan basa oksidatif dan pemotongan *strand* pada kontribusi DNA sehingga terjadi mutagenesis dan karsinogenesis. Kerusakan oksidatif DNA yang dimediasi oleh ROS mungkin terdiri dari pemutusan *strand, abasic sites, alkali-labil sites,* dan *oxidized* basa (Nagy *et al*., 2007).

Produksi ROS terjadi selama aktivasi metabolik DMBA. Metabolit DMBA inilah yang akan menyebabkan *DNA adduct* (kompleks yang dibentuk oleh bagian DNA tertentu berikatan secara kovalen dengan senyawa mutagen) dengan basa guanine dalam DNA sehingga menyebabkan kerusakan oksidatif pada struktur dan fungsi DNA, protein dan lipid. Metabolit DMBA yang reaktif ini dapat berinteraksi dengan pusat-pusat di DNA yang kaya elektron untuk menimbulkan mutasi. Interaksi antara DMBA dengan DNA semacam ini dalam suatu sel merupakan tahap awal terjadinya karsinogenesis kimiawi (Fitricia dkk., 2012).

Metabolisme DMBA oleh enzim-enzim sitokrom P-450 dan epoksidahidrolase yang akan menyebabkan terbentuknya *proximate carcinogen* (karsinogen awal) yang selanjutnya berubah *ultimate*

carcinogen (karsinogen akhir) yang dapat merusak DNA melalui pembentukan *dihydrodiol epoxides* yang kemudian membentuk *DNA adduct* (kompleks yang dibentuk oleh bagian DNA tertentu dengan senyawa mutagen kimia dengan ikatan kovalen) dan menyebabkan mutasi sel, akibatnya terbentuklah kanker. Sel epitel kelenjar *payudara* merupakan tempat DMBA mengalami aktivasi menghasilkan metabolit yang aktif yaitu DNA *adduct* (Fitricia dkk., 2012).

DMBA adalah salah satu agen prokarsinogenik yang paling umum digunakan untuk menginduksi kanker payudara pada tikus *Sprague dawley.* DMBA, sebagai karsinogen tidak langsung, membutuhkan aktivasi lanjut metabolisme untuk menghasilkan metabolit karsinogenik, yaitu *dihydrodiol epoxides*. *Dihydrodiol epoxides* dapat menyebabkan kerusakan kromosom dengan berikatan pada residu adenin dari DNA, yang berkontribusi pada karsinogenesis. Induksi karsinogenesis payudara oleh DMBA digunakan untuk menjelaskan pengaruh faktor host pada inisiasi dan promosi kanker payudara, dikarenakan bahwa bahwa model kanker payudara yang diinduksi oleh DMBA meniru kanker payudara manusia dalam beberapa aspek. Oleh karena itu, karsinogenesis payudara yang diinduksi oleh DMBA digunakan untuk mempelajari potensi kemopreventif agen alami dan sintetis (Devi *et al.*, 2007)

Model hewan yang diinduksi dengan DMBA memiliki gambaran yang sangat mirip dengan kanker payudara pada manusia dalam hal metabolismenya yang aktif dengan sebuah kapasitas untuk merusak molekul DNA, suatu hal utama yang menginisiasi terjadinya karsinogenesis (Kaur *et al*., 2010).

2. Kerangka Teori

DMBA adalah anggota PAH yang merupakan polutan organik yang dilepaskan ke lingkungan dalam jumlah besar terutama akibat aktivitas manusia (El-Gerbed, 2013). DMBA pada aktivasi metabolitnya memproduksi karsinogen pokok, yaitu *dihydrodiol epoxide*, yang dapat memediasi transformasi neoplastik dengan menginduksi kerusakan DNA, dan membentuk ROS berlebihan, serta memediasi proses inflamasi kronis (Manoharan *et al*., 2013).

Sel epitel kelenjar *mammae* merupakan tempat DMBA mengalami aktivasi menghasilkan metabolit yang aktif yaitu DNA *adduct* kompleks yang dibentuk oleh bagian DNA tertentu dengan senyawa mutagen kimia dengan ikatan kovalen) dan menyebabkan mutasi sel, akibatnya terbentuklah kanker (Fitricia dkk., 2012).

Target ROS terutama asam lemak tak jenuh ganda dalam membran sel dan menyebabkan peroksidasi lipid. Produk dari peroksidasi lipid dapat

menyebabkan kerusakan DNA dan akibatnya adalah mutagenesis dan karsinogenesis (Karayannopoulou, 2012). ROS dapat menginduksi aberasi kromosomal melalui perusakan basa oksidatif dan pemotongan *strand* pada kontribusi DNA sehingga terjadi mutagenesis dan karsinogenesis (Nagy *et al*., 2007).

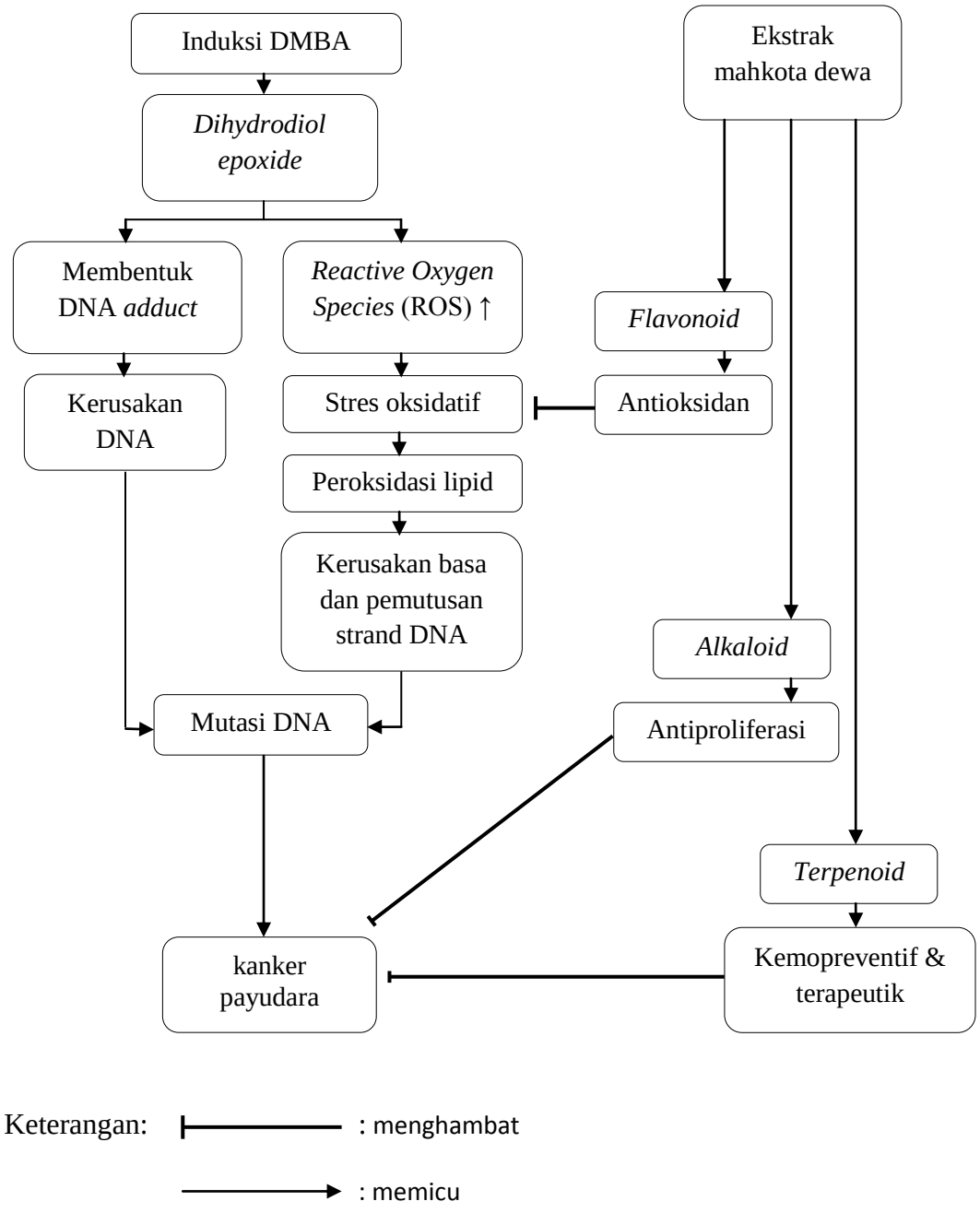
Kandungan senyawa aktif yang terdapat pada tanaman mahkota dewa adalah *alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, terpenoid,* dan *steroid*. Golongan senyawa dalam tanaman yang berkaitan dengan aktivitas antikanker dan antioksidan antara lain adalah golongan *alkaloid*, *terpenoid*, *polifenol*, *flavonoid* dan juga senyawa *resin* (Septiawati, 2008).

Flavonoid adalah suatu antioksidan alam dan mempunyai aktivitas biologis, antara lain sebagai antioksidan yang dapat menghambat berbagai reaksi oksidasi, serta mampu bertindak sebagai pereduksi radikal hidroksil, superoksida, dan radikal peroksil (Soeksmanto dkk., 2007).

Beberapa *alkaloid* yang diisolasi dari tumbuhan alami menunjukkan efek antiproliferasi antimetastasis pada berbagai jenis kanker baik *in vitro* maupun *in vivo* (Lu *et al*., 2012).

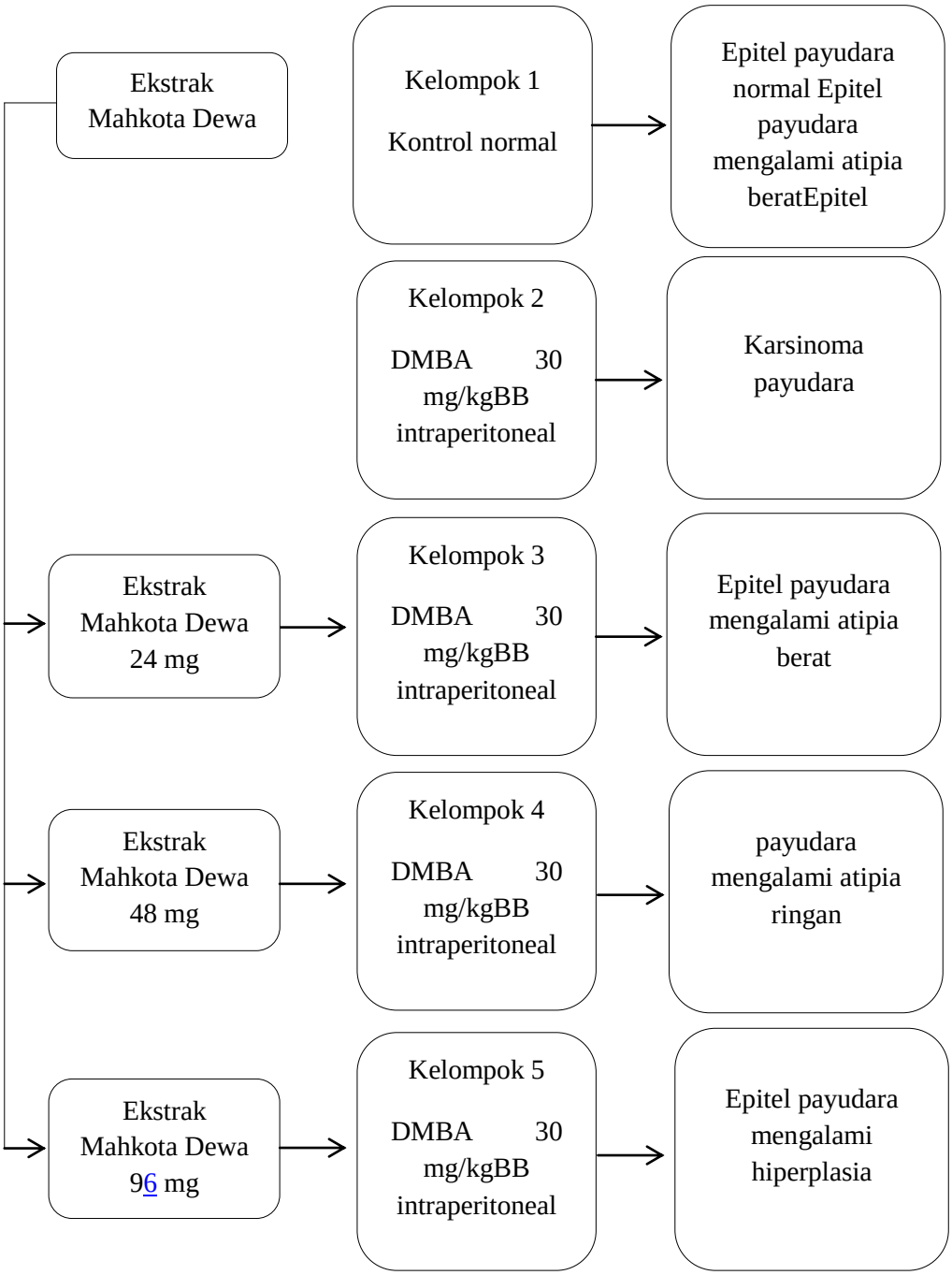
Studi epidemiologi dan eksperimental menganjurkan bahwa *monoterpen* mungkin dapat membantu dalam mencegah dan mengobati beberapa kanker, termasuk kanker payudara, kulit, paru, perut, kolon, pankreas, dan

prostat (Carvalho *et al*., 2006). Telah banyak studi efikasi praklinis menyediakan bukti luas bahwa baik secara natural maupun derivat sintetis *tripenoid* memiliki efek kemopreventif dan terapeutik terhadap kanker kolon, payudara, prostat, dan kulit (Thoppil & Bishayee, 2011).



Gambar 2. Kerangka Teori Timbulnya Kanker Payudara

3. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep Pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap efek protektif pada payudara tikus yang diinduksi DMBA