

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Landasan Teori

2.1.1. Kanker Payudara

Kanker payudara ialah penyakit kanker yang banyak diderita baik perempuan atau laki-laki. Kanker ini mencakup spektrum sub tipe molekul dengan implikasi prognosis dan respons yang berbeda. Kanker payudara merupakan pematangan atau proliferasi sel-sel yang tidak teratur pada struktural payudara. Komponen struktural payudara meliputi lobulus, duktus, dan jaringan lunak. Lobulus berfungsi dalam produksi susu, yang kemudian dibawa ke puting payudara melalui duktus. Kanker payudara biasanya selalu bermula di lobulus dan menyebar melalui saluran (Cuthrell *et al.*, 2023). Persebaran kanker payudara sangat bergantung pada sub tipe kanker payudara yang dibagi menjadi empat sub tipe berdasarkan respon hormonal dan faktor pertumbuhan. Reseptor utama antara lain, *ER*, *PR*, dan reseptor *HER-2*. Keempat sub tipe kanker payudara lebih dispesifikan dibagi antara lain *luminal A*, *luminal B*, *HER-2*, dan *triple negative* (Rakha *et al.*, 2023).

KPTN merupakan salah satu jenis kanker yang paling agresif. Berdasarkan penelitian transkriptom, KPTN dapat dibagi menjadi enam sub tipe, yaitu *bl-1*, *bl- 2*, sel punca *mesenkimal*, *imunomodulatori*, dan *LAR* (Y. Liu *et al.*, 2023). Sub tipe basal-like adalah yang paling umum dan sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk karena kemampuannya untuk tumbuh cepat dan metastasis. Selain itu, ada juga sub tipe *mesenchymal-like* yang memiliki kemampuan metastasis tinggi, serta sub tipe *squamous-like* yang lebih sulit ditangani dengan kemoterapi standar. Sub tipe lain yang lebih jarang adalah *LAR* (AR+), yang menunjukkan

respons terhadap terapi *androgen-receptor-targeted*. KPTN juga dapat menunjukkan karakteristik imun-inflamasi, dengan ekspresi biomarker terkait peradangan dan sistem imun. Subtipe KPTN ini memberikan dasar untuk pengembangan terapi yang lebih terarah dan personal. Oleh karena itu, penting bagi penelitian untuk terus mengeksplorasi dan mengidentifikasi subtipe KPTN ini guna meningkatkan efektivitas pengobatan dan memberikan terapi yang lebih spesifik sesuai dengan karakteristik molekuler masing-masing subtipe (Asleh *et al.*, 2022). Menurut imunohistokimia, KPTN sering menunjukkan ekspresi seluler *ER* dan *PR* sebesar 1% dan ekspresi reseptor faktor pertumbuhan manusia. KPTN mencakup 12-17% dari semua kasus kanker payudara dan memiliki riwayat kekambuhan spontan. KPTN menunjukkan perilaku kanker yang lebih agresif jika dibandingkan dengan karakteristik klinis subtipe kanker payudara lainnya (Cuthrell *et al.*, 2023).

2.1.2. Galur Sel MDA-MB-231

MDA-MB-231 adalah galur sel KPTN yang sangat agresif, infasif, dan berdiferensiasi buruk karena tidak memiliki ekspresi *ER* dan *PR*, serta amplifikasi *HER-2*. MDA-MB 231 juga merupakan garis sel *triple negative* dengan fenotip mesenkim dengan lebih dari 90% dari total populasi yang menyatakan *CD44+*/*CD24* rendah (Hero *et al.*, 2019).

Menurut American Type Culture Collection (ATCC), (2025) karakteristik umum sel MDA-MB-231 adalah sebagai berikut:

Morfologi : Memiliki bentuk epitelial dan sedikit spindle (memanjang), terutama pada subkonfluensi.

Tumorigenik : Sel ini dapat membantu adenokarsinoma berdiferensiasi buruk (grade III) pada tikus BALB/c yang diinduksi ALS dan pada tikus nude.

Metastasis : Menunjukkan kemampuan metastasis dengan adanya nude.

Onkogen : Mengandung onkogen Wnt7b.

Marker : Menunjukkan ekspresi *epidermal growth factor* (EGF) dan *transforming growth factor alpha* (TGF- α)

Sifat infasif sel MDA-MB-231 dimediasi oleh degradasi proteolitik matriks ekstraseluler. Pembuatan profil mikrolarik, genom sel MDA-MB-231 berkelompok menggunakan subtype basal kanker payudara. Sel MDA-MB-231 bersifat invasif secara in vitro dan ketika ditanamkan secara ortotopik menghasilkan *xenograft* yang secara spontan bermetastasis menuju kelenjar getah bening. Sel tersebut juga tidak memiliki aktivitas ekspresi reseptor *HER-2*, sel-sel tersebut merupakan model yang baik untuk KPTN (Welsh, 2013).

2.1.3. Bajakah

2.1.3.1. Taksonomi Bajakah

Menurut Nurkhasanah, (2024) klasifikasi taksonomi, bajakah dapat dikategorikan sebagai:

Kingdom	: Plantae
Filum	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnolipsida
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae
Sub famili	: Faboideae
Genus	: <i>Spatholobus</i>
Spesies	: <i>Spatholobus littoralis</i> Hassk.



Gambar 1.1 Tumbuhan Bajakah

Sumber: Diolah oleh peneliti

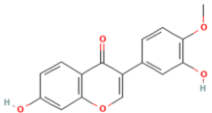
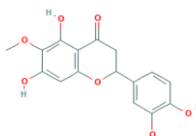
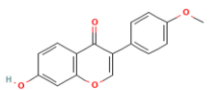
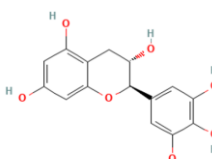
2.1.3.2. Standardisasi Simplisia Bajakah

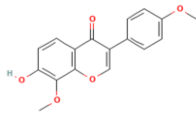
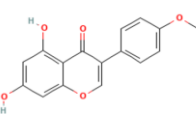
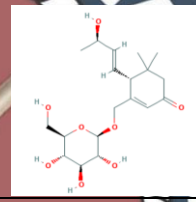
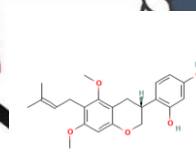
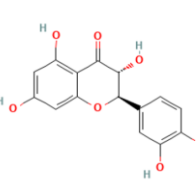
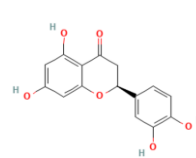
Mutu simplisia sangat berpengaruh terhadap hasil ekstraksi dan perlakuan selanjutnya. Oleh karena itu diperlukannya standardisasi simplisia. Proses ini diperlukan untuk mendapatkan bahan baku yang sama yang dapat menjamin efek farmakologis tanaman tersebut pada akhirnya. Standarisasi juga diperlukan untuk memastikan aspek keamanan dan stabilitas tambahan. Potensi bajakah sebagai tanaman obat menjadi alasan perlunya dilakukan standarisasi. Standarisasi adalah proses penetapan sifat untuk mencapai standar kualitas yang sama dengan menggunakan parameter tertentu, seperti susut pengeringan, kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, dan kadar air. Selain itu, uji skrining fitokimia sangat penting karena dapat membantu dalam standarisasi bahan alam (Nursyafitri *et al.*, 2021). Skrining fitokimia yang dilakukan antara lain uji alkaloid (reaksi *mayer*, reaksi *dregendroff*, dan reaksi *wagner*), flavonoid (tes *shinoda* dan tes H_2SO_4), saponin, triterpenoid dan steroid (tes *liebermann-Burchard* dan *salkowski*), dan fenol (Nursyafitri, 2021)

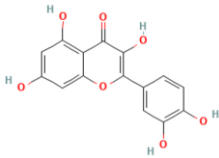
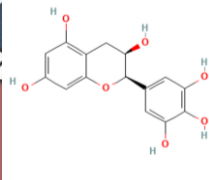
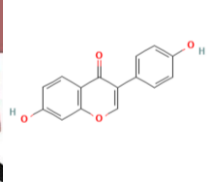
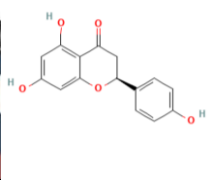
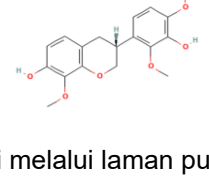
2.1.3.3. Kandungan Metabolit Bajakah

Tanaman bajakah memiliki kandungan kimia berupa metabolit primer (senyawa esensial) dan metabolit sekunder (senyawa alami non esensial). Senyawa metabolit sekunder berfungsi untuk adaptis tubuh, seperti sebagai pertahanan atau sinyal melindungi diri dari pathogen berbahaya. Senyawa alkaloid, flavonoid, dan terpenoid adalah bahan aktif utama bajakah. Semua jenis bajakah kaya akan kandungan senyawa flavonoid, terutama pada bagian daun dan batang. Proses alami yang terjadi pada kayu bajakah ini memungkinkan produksi metabolit sekunder. Simplisia bajakah kaya akan senyawa fenolik berupa senyawa yang diidentifikasi pada **Tabel 2.1** (Istiqomah, 2021).

Tabel 2.1 Senyawa Metabolit Bajakah

Nama Senyawa	Aktivitas Senyawa	Gambar Struktur	Referensi
Calycosin	Antitumor, anti inflamasi, dan antibakteri		C. Liu <i>et al.</i> , 2020
6-Methoxyeriodictyol	Antioksidan Antiinflamasi		Al-Khayri <i>et al.</i> , 2022
Formononetin	Antioksidan, antibakteri, dan Neuroprotektif		Aliya <i>et al.</i> , 2023
Gallocatechin	Antioksidan dan induksi apoptosis		Ramesh C. Gupta, 2021

Nama Senyawa	Aktivitas Senyawa	Gambar Struktur	Referensi
8-O-methylretusin	antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan antikanker		Manoharan <i>et al.</i> , 2023 Jaggali <i>et al.</i> , 2011
Biochanin A	Neuroprotektif, Antiestrogenik, antiinflamasi, dan antibakteri		Suvarna <i>et al.</i> , 2022
Apocynoside 1	Antiansiolitik, antidepresi, dan antiinflamasi		Xie <i>et al.</i> , 2012; Hidayati Salsabila <i>et al.</i> , 2023
Glyasperin D	Antikoagulas, sedatif, dan antidepresi		Hasan <i>et al.</i> , 2021
Taxifolin	Antiinflamasi, antitumor, antioksidan, antibakteri, dan antipsikotik		Tewari <i>et al.</i> , 2021
Eriodictyol	Antitumor dan antibakteri		Deng <i>et al.</i> , 2020

Nama Senyawa	Aktivitas Senyawa	Gambar Struktur	Referensi
Quercetin	Antioksidan, antitumor, antivirus, antibakteri, neuroprotektif, Antihipertensi, dan antianfilaksis		Yang <i>et al.</i> , 2020; Zou <i>et al.</i> , 2021
Epigallocatechin	Antioksidan dan induksi apoptosis		Ramesh C. Gupta, 2021
Daidzein	Antikarsinogenik, antidiabetik		Sakai <i>et al.</i> , 2022; Singh <i>et al.</i> , 2023
Naringenin	Antifibrotik, antivirus		Stabrauskiene <i>et al.</i> , 2022; Sun <i>et al.</i> , 2023
(-)- Daurtin	Antidiabetes, antiaging, antibakteri		Rodrigues & de Oliveira, 2020

Sumber: Diolah dan dimodifikasi peneliti melalui laman pubchem

Hasil penelitian sebelumnya yang melakukan skrining fitokimia menunjukkan bahwa alkaloid, fenolik, flavonoid, dan tanin adalah metabolit sekunder dari kayu bajakah. Senyawa itu berfungsi sebagai antikanker, antioksidan, antiinflamasi, antipiretik, dan antimikroba. Fitokimia skrining dilakukan dengan pereaksi warna untuk mengukur reaksi pada pengujian (Nursyafitri, 2021).

2.1.3.4. Aktivitas Bajakah

Tanaman bajakah telah banyak digunakan sebagai obat tradisional karena memiliki banyak bioaktivitas. Efek farmakologi yang terdapat dalam bajakah antara lain sebagai hipoalergenik, antimikroba, antituberkulosis, antimikroba, penangkal radikal, antioksidan, sitotoksik, dan antikanker. Kandungan senyawa antioksidan dalam tumbuhan ini dapat berperan penting dalam pencegahan dan pengobatan kanker. Tanaman obat yang memiliki kandungan fenolik tinggi dianggap dapat memberikan kontribusi yang signifikan dalam melawan kondisi patologis seperti kanker, diabetes, penuaan, kardiovaskular, dan penyakit degeneratif lainnya (Iskandar *et al.*, 2022).

Bajakah memiliki aktivitas pada penyakit kanker maupun non kanker. Pengujian ekstrak bajakah pada galur sel kanker T47D dan MCF-7 menunjukkan penghambatan terhadap kanker yang dinilai dari nilai CC50 (Umari *et al.*, 2021). Dalam penelitian yang telah dilakukan pada uji *in vivo*, bajakah juga menunjukkan aktivitas dalam menurunkan inflamasi sebesar 82,05% (Lisa Amalia, 2022).

2.1.4. Uji Viabilitas Sel

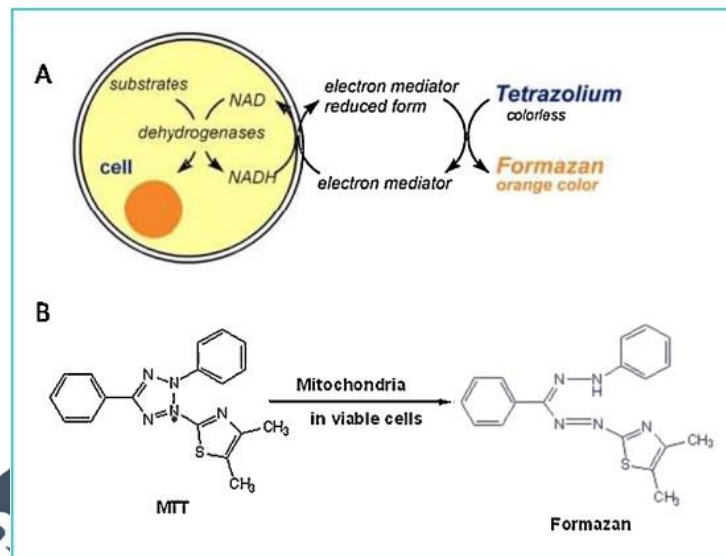
Kemampuan sel untuk bertahan hidup disebut viabilitas sel. Viabilitas sel menjadi salah satu uji yang penting dalam mengetahui mekanisme kerja fungsi komponen dan metabolisme tubuh tertentu yang melibatkan kelangsungan hidup sel setelah terpapar senyawa

sitotoksik. *Microculture Tetrazolium Technique* (MTT) adalah salah satu cara untuk menguji viabilitas sel (Emily, 2023).

Persentase Viabilitas sel dapat dihitung menggunakan rumus:

$$\% \text{ Uji Viabilitas Sel} = \frac{\text{Mean optical density eskperimen}}{\text{Mean optical density kontrol}} \times 100\%$$

MTT assay adalah metode uji viabilitas sel yang digunakan untuk mengukur aktivitas metabolik dan keberlangsungan sel. Ini menggunakan senyawa MTT yang diubah menjadi kristal berwarna oleh sel hidup dan menggunakan prinsip penentuan viabilitas sel untuk mengukur aktivitas enzim mitokondria seperti suksinat dehidrogenase, yang dapat menunjukkan fungsi mitokondria. Proses reduksi senyawa MTT menjadi bentuk formazan berwarna ungu terjadi karena enzim *oksidoreduktase* seluler yang bergantung pada NADPH dapat mengurangi tetrazolium MTT pewarna menjadi formazan yang tidak larut. Dengan menggunakan spektrofotometer, Panjang gelombang 550–570 nm dapat digunakan untuk mengukur absorbansi larutan berwarna ungu ini. Metode MTT memiliki keunggulan dalam hal keamanan, reproduksibilitas, dan kemudahan penggunaan. Metode ini juga digunakan secara luas untuk menguji toksisitas dan viabilitas sel. Meskipun demikian, ada beberapa kekurangan yang harus diperhatikan. Kristal formazan MTT adalah salah satu yang tidak larut dalam air, yang berarti perlu menggunakan pelarut organik, yang dapat memperumit prosedur (Belatriks , 2024).



Gambar 2.2 Reaksi Metode MTT

Sumber: Duval *et al.*, 2012

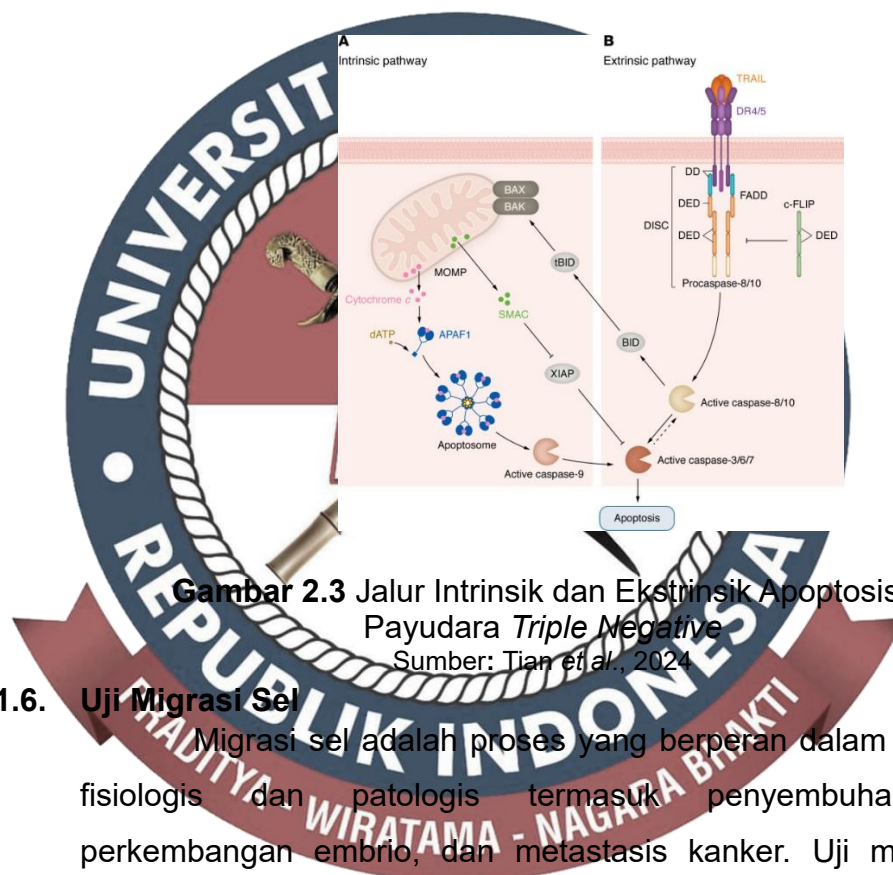
Keterangan: MTT: *Microculture Tetrazolium Technique*

2.1.5. Apoptosis Sel

Apoptosis merupakan proses seluler dengan merusak diri sendiri dengan tujuan untuk menjaga keseimbangan homeostatis seluruh organisme. Mekanisme apoptosis berperan dalam proses fisiologi seperti pergantian sel, atrofi yang bergantung pada hormon, perkembangan embrio, spesialisasi jaringan dan regenerasi. Apoptosis terjadi karena terdapat beberapa sinyal pemicu yang mengaktifkan efektor utama melalui *protease sistein* (caspase) yang mendegradasi komponen seluler. Peran *caspase* adalah untuk proteolisis protein seluler, yang kemudian memulai serangkaian peristiwa yang menyebabkan kondensasi kromatin dan penyusutan inti sel (Gielecińska *et al.*, 2023).

Apoptosis dianggap terjadi karena terdapat pendorong utama yang terdiri dari dua jalur intrinsik dan ekstrinsik pada **Gambar 2.3**. Jalur intrinsik dimulai dengan pembentukan pori-pori *Bax* dan *Bak* pada bagian membran luar mitokondria serta jalur ekstrinsik yang dipicu oleh reseptor kematian pada plasma selaput (Tian *et al.*, 2024).

Apoptosis sel dapat dianalisis menggunakan pengukuran ekspresi mRNA marker apoptosis dari jalur intrinsik dan ekstrinsik. Pelepasan sitokrom c dari mitokondria diatur oleh keseimbangan marker proapoptotik dan antiapoptotik dari famili BCL-2, caspase inisiator dan caspase efektor. Ini adalah tanda penting dari apoptosis. Marker yang dianalisis dalam penelitian ini adalah marker *Caspase-3* (Bertheloot *et al.*, 2021).



Gambar 2.3 Jalur Intrinsik dan Ekstrinsik Apoptosis Kanker Payudara *Triple Negative*
Sumber: Tian *et al.*, 2024

2.1.6. Uji Migrasi Sel

Migrasi sel adalah proses yang berperan dalam peristiwa fisiologis dan patologis termasuk penyembuhan luka, perkembangan embrio, dan metastasis kanker. Uji migrasi ini melibatkan kemotaksis sel melalui membran berpori setelah pembentukan gradien kemoatraktan menggunakan dua kompartmen berisi media (Justus *et al.*, 2023)

Uji migrasi juga dapat digunakan untuk menunjukkan bagaimana berbagai konsentrasi senyawa mempengaruhi kemampuan sel untuk melakukan migrasi. Perlakuan metode ini menggunakan tip steril hingga membentuk goresan celah bebas sel dengan ukuran tertentu, lalu kuantifikasi lebar goresan dilakukan

pada jam pertama dan pada waktu yang ditetapkan hingga sel bermigrasi untuk menutup goresan. Hal ini bertujuan untuk menentukan kemampuan sel migrasi secara kuantitatif. (Trepap *et al.*, 2012).



2.2. Hasil Penelitian Terdahulu

Hasil penelitian terdahulu dapat diperoleh dari Batasan-batasan artikel ilmiah berikut:

Tabel 2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

No	Sel Kanker	Perlakuan	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
1.	Sel Kanker Payudara (4T1)	Pemberian Kandungan fenol ekstrak non-polar (<i>hexane</i>), air, dan semi-polar (etil asetat) <i>Spatholobus littoralis</i> Hassk. dan <i>gallic acid</i> sebagai standar.	• Nilai antioksidan masing-masing sebesar 198,76 ppm, 349,89 ppm, dan 2,17 ppm untuk fraksi heksana, air, dan etil asetat. • nilai IC₅₀ fraksi heksana dan fraksi etil asetat berturut-turut adalah 20,0 mcg/mL dan 7,4 mcg/mL. • Toksisitas terhadap sel Vero (sel bukan kanker) menunjukkan nilai IC₅₀ untuk fraksi heksana dan etil asetat adalah 131,52 mcg/mL dan 79,55 mcg/mL masing-masing.	Kandungan fenol yang terukur dalam ekstrak etanol dan fraksi air dari kayu SLH adalah 350 mg dan 146,9 mg setara dengan asam galat mg/50 g SLH. Nilai terbesar terhadap aktivitas antikanker payudara in vitro adalah fraksi etil asetat (IC₅₀ 7,4 mcg/mL). Toksisitas dari fraksi heksana dan etil	Iskandar <i>et al.</i> , 2022b

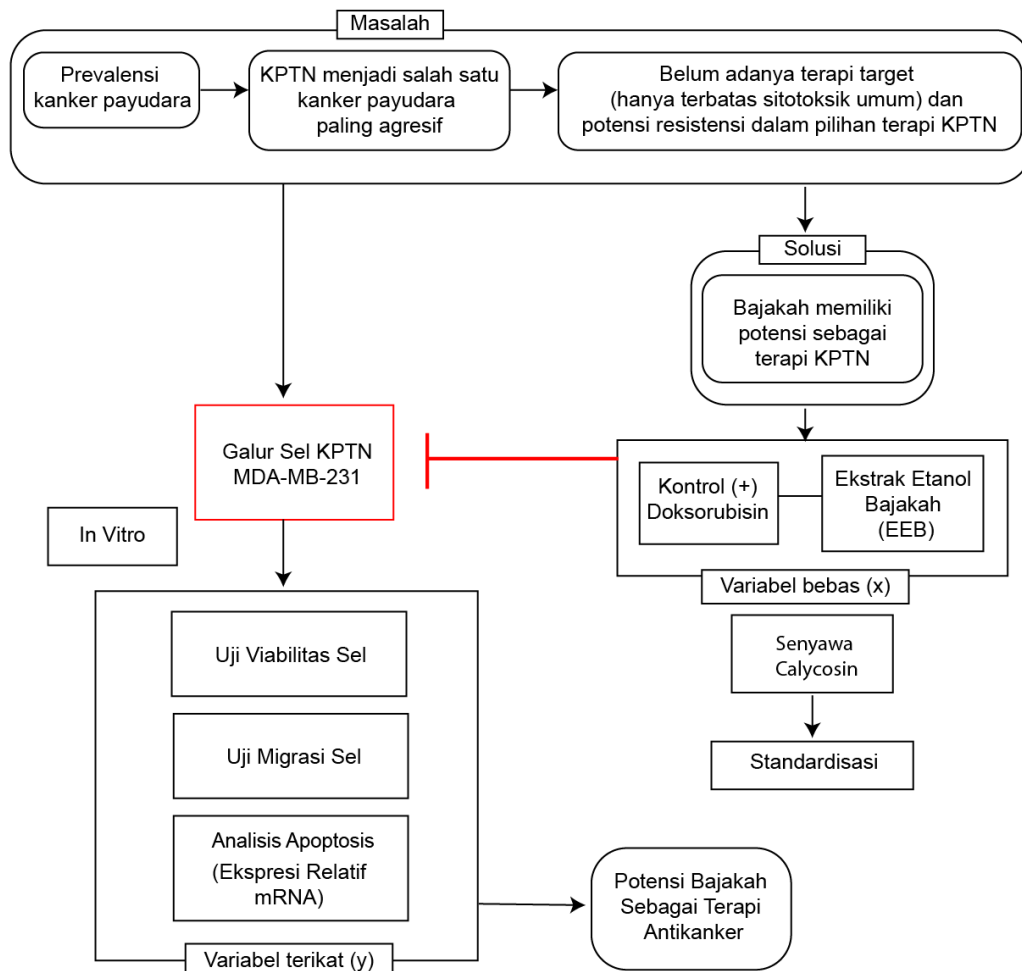
			Indeks selektivitas SI untuk fraksi heksana sebesar 6,57 dan fraksi etil asetat sebesar 10,75. 	asetat sebesar 131,52 mcg/mL dan 79,55 mcg/mL. sehingga selektivitasnya indeks untuk fraksi heksana dan etil asetat pecahan masing-masing adalah 6,57 dan 10,75. Keduanya Fraksi etil asetat dan air mempunyai sifat antikanker aktivitas pada payudara.	
2.	Sel Kanker Payudara (MCF-7), Sel kanker payudara	Uji komposisi dengan kromatografi dan aktivitas antikanker dengan nanopartikel ekstrak Bajakah	Mengandung pelarut air murni, nanopartikel kayu bajakah memiliki diameter $176,1 \pm 43,7$ (nm), dan viskositas 0,08878 cP.	Penelitian ini menyimpulkan bahwa kayu bajakah	Yuniarti <i>et al.</i> , 2021

	(T47D), Sel Kanker Hati (HepG2), Sel kanker serviks (HeLa), Sel kanker Usus (WiDR), kanker paru (HTB), Sel Vero	tampala (<i>Spatholobus littoralis</i> Hassk.)	Menurut uji sitotoksik, kultur sel MCF7 mencapai 1.063,28 ($\pm 114,98$) g/mL, HepG2 53,34 ($\pm 0,35$) g/mL, T47D 150,63 ($\pm 8,44$) g/mL, WiDR 114,38 ($\pm 7,82$) g/mL, HTB 97,50 ($\pm 3,49$) g/mL, HeLa 182,95 ($\pm 36,22$) g/mL, dan Vero 710,10 ($\pm 106,46$) g/mL	nanopartikel tidak penting dalam hal halal bahan-bahan. Pada saat yang sama, antikankernya aktivitasnya lemah terhadap kanker payudara dan rahim kanker serviks, kategori melawan kanker hati dan kanker paru-paru, meskipun tidak beracun bagi keadaan normal sel.	
3.	Sel Kanker Payudara T47D	Jumlah g/mL ekstrak etanol, air panas, air, dan n-heksan masing-masing	Jumlah IC50 bajakah kalalawit, tampala, longkur, dan jari lima yang membaik adalah 407, 708, 881, dan	Zat aktif antikanker payudara ditemukan dalam keempat ekstrak bajakah (nilai	Umari <i>et al.</i> , 2021

		adalah 1136, 1871,5, 2294,25, dan 3975,5.	1.096 g/mL, masing-masing ($R_2 = 0,9717, 0,952; 0,9367, 0,9369$).	R_2 uji sitotoksitas lebih dari 0,93).	
4.	Kanker Oral Lidah (H357)	Pemberian ekstrak Bajakah tampala (<i>Spatholobus littoralis</i> Hassk.) dengan konsentrasi ditetapkan 0, 10, 25, 50 dan 100 µg/mL.	Ekstrak Bajakah tampala pada konsentrasi 50 hingga 100 µg/mL nyata menekan proliferasi dan migrasi kemotaktik sel, serta menginduksi apoptosis sel secara signifikan ($P < 0,05$).	Ekstrak Bajakah tampala mempunyai potensi aktivitas antitumor yang kuat terhadap sel kanker lidah mulut manusia melalui penghambatan proliferasi sel, migrasi, dan induksi apoptosis.	Yasmin, 2023



2.3. Kerangka Berpikir



Bagan 2.1 Kerangka Berpikir

Sumber: Diolah oleh peneliti

Keterangan: x: Variabel bebas, y: Variabel terikat, KPTN: Kanker Payudara *Triple Negative*, EEB: Ekstrak Etanol Bajakah, MTT: *Microculture Tetrazolium Technique*, CT: *Cycle Threshold*

2.4. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

- a. Ekstrak *Spatholobus littoralis* Hassk. dalam penelitian ini berpotensi menurunkan viabilitas sel KPTN MDA-MB-231.
- b. Ekstrak *Spatholobus littoralis* Hassk. dalam penelitian ini berpotensi menurunkan persentase migrasi sel KPTN MDA-MB-231.
- c. Ekstrak *Spatholobus littoralis* Hassk. dalam penelitian ini berpotensi meningkatkan aktivitas apoptosis sel melalui ekspresi relatif mRNA caspase-3 KPTN MDA-MB-231.

