

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Belimbing Wuluh

Tinjauan botani pada tumbuhan meliputi klasifikasi tumbuhan, morfologi tumbuhan, dan kandungan senyawa.



Gambar II. 1 Belimbing wuluh.¹³

2.1.1 Klasifikasi Belimbing Wuluh

Kingdom : Plantae

Divisi : Tracheophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Oxalidales

Famili : Oxalidaceae

Genus : Averrhoa L.

Spesies : *Averrhoa bilimbi* L.¹⁴

2.1.2 Morfologi

Averroha bilimbi L tumbuhan yang berasal dari keluarga *oxalidaceae* banyak dibudidayakan di seluruh negara beriklim tropis. Buah yang masih muda berwarna kehijauan dan mengkilap, sedangkan untuk buah yang sudah matang berwarna kekuningan. Buah yang berbentuk silindris, ellipsoid, obovoid, dan berbolus yang memiliki struktur 4-5 punggung. Ukurannya berkisar antara 5,5 – 7 cm dan memiliki diameter 2-3 cm, rata-rata memiliki 7 biji dalam satu buah.¹⁵

Pembungaan pada belimbing wuluh dimulai pada bulan Februari sampai akhir bulan Maret, dan pada bulan Desember akhir sampai Januari waktu tumbuhnya buah. Belimbing wuluh yang memiliki rasa asam karena tinggi akan asam oksalat, vitamin C dan dengan kadar antioksidan yang tinggi.¹⁶ Belimbing wuluh dapat tumbuh setinggi 5-10 meter, memiliki batang yang pendek dan memiliki beberapa cabang yang tegak. Daunnya berwarna hijau, susunan daunnya berseling dan biasanya bergerombol pada ujung cabang, ukuran daun memiliki Panjang 30-60 cm, setiap daun memiliki 11-37 helai daun yang lonjong. Bunga kecil berwarna merah keunguan, memiliki 5 kelopak bunga, setiap perbungaan memiliki sekitar 60 bunga.¹⁵

2.1.3 Khasiat dan kandungan senyawa

Khasiat belimbing wuluh diantaranya sebagai antidiabetes, antihipertensi, antitrombotik, hipolipidemik, hepatoprotektif, sitotoksik, antimikroba, penyembuhan luka, antelmintik, hipoglikemik, antioksidan, hipotrigliseridemia, antibakteri, dan sebagainya.¹¹

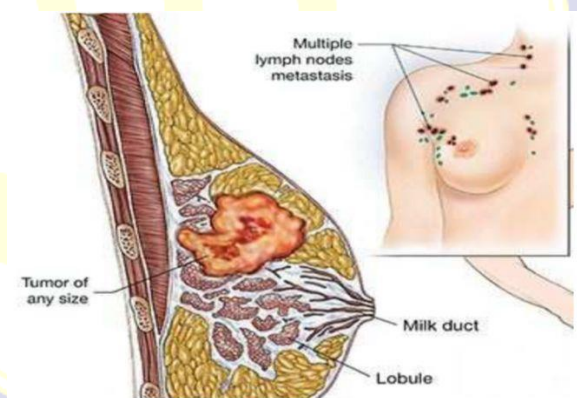
Pada belimbing wuluh (*Averroha bilimbi* L) terdapat 151 senyawa, beberapa diantaranya yaitu *Propane nitrile*, *3-(methylthio)-* (CAS), *2,3-Dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one*, *2-n-Propylthiane*, *5-Hydroxymethylfurfural*, *5-(hydroxymethyl)-2-(dimethoxymethyl)Furan*, *4-Methoxymethoxy-4-methyl-hex-2-ynal*, *4-Hydroxylamino-6-methylpyrimidin-2(1H)-one*, *3-(hydroxymethyl)-9-Oxabicyclo [3.3.1] nonan-3-ol*, *Ethyl 4-hydroxy-3-methylbut-2-enoate*, *Acetic acid*, *2-methylhex-3-yl ester*, *2,3,4-Trihydroxy-6-methylcyclohexanone*, *Guanosine*, *Xanthosine*, *Methyl 3,6-anhydro- α -D-galactopyranoside*, *Methyl-l-sorbose*, *Methyl fructopyranoside*, *2-Methylacetophenone*, *2-Octenoic acid*, *4,5,7-trihydroxy*, *Desulphosinigrin*, *4-fluorophenol*, *Phenylbutyric acid*, *bromomethyldimethylsilyl ester*, *2-Furancarboxylic acid*, *tert-butyldimethylsilyl ester*, *3-Furoic acid*, *benzyldimethylsilyl ester*, *2-Furoic acid*, *(3-cyanopropyl)dimethylsilyl ester*, *Chimanine D*, *2-[5-(2-Hydroxy-propyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-propionic acid*, *t-butyl ester*, *Mannofuranoside*, *1-allyl-2,3,5,6-tetra-O-acetyl*, *l-(+)-Ascorbic acid 2,6-dihexadecanoate*, *1-Heneicosyl formate*, *17-Pentatriacontene*, *Squalene*, *trans-Geranylgeraniol*, *Methyl trisporate C*, *Thalimiculimine*, *Beta-amirin*, *β -amyrenone*, *β -sitosterol*, *phytol*,

stigmastanol, 4-hydroxycinnamic acid, trans-cinnamic acid, (S)-dehydrovomifoliol, dan Carambolaflavone.

2.2 Deskripsi kanker

Kanker adalah sebuah penyakit yang ditandai dengan kemampuan fungsi organ yang tidak normal, pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkendali. Penyebab kanker dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu faktor internal dan faktor-faktor eksternal, untuk faktor-faktor internal bisa dipengaruhi mutas genetik, hormon, dan kondisi kekebalan tubuh. Sedangkan untuk faktor eksternal dapat dipengaruhi oleh bahan-bahan kimia, radiasi, asap rokok, dan sebagainya.¹⁷

2.2.1 Kanker payudara



Gambar II. 2 Kanker payudara.¹⁸

Kanker payudara adalah kanker yang memicu jaringan payudara biasanya dari lapisan dalam susu dan saluran jaringan susu. Payudara terdiri dari dua bagian utama yaitu pada jaringan kelenjar dan jaringan stroma. Dimana jaringan kelenjar menampung

kelenjar penghasil susu dan saluran susu, untuk jaringan stroma terdiri dari lemak dan fibrosa yaitu jaringan pengikat payudara.¹⁹

2.2.2 Penyebab Kanker Payudara

Menurut santi delani ada beberapa penyebab kanker payudara di antaranya

i) **Memiliki Riwayat kanker payudara sebelumnya**

Wanita yang pernah mengalami kanker payudara sebelumnya memiliki risiko tinggi terkena kanker payudara di payudara lainnya. Risikonya lebih tinggi jika didiagnosis pada usia yang masih muda. Karena adanya predisposisi genetik, seperti mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 dan lebih memungkinkan berkontribusi untuk pertumbuhan kanker payudara pada tahap berikutnya.¹⁹

ii) **Genetik**

Riwayat kanker yang dimiliki pada keluarga dekat seperti ibu dan ayah salah satu risiko tinggi yang dapat menyebabkan terkena kanker payudara. BRCA1 dan BRCA2 merupakan gen abnormal yang dapat diwariskan kepada keturunannya risiko terkena kanker diperkirakan 40-85%. Wanita yang memiliki gen BRCA1 cenderung akan mengalami pertumbuhan kanker payudara pada usia dini.¹⁹

iii) **Hormon**

Perubahan pada hormon memungkinkan akan memicu pertumbuhan kanker payudara. Gejala dapat ditandai dengan mulai dan berhentinya menstruasi, kehamilan pada usia dini, penggantian terapi hormon, penggunaan kontrasepsi oral.¹⁹

iv) **Gaya hidup dan diet**

Gaya hidup yang kurang sehat dan diet merupakan salah satu penyebab terjadinya kanker payudara, obesitas dan penumpukan lemak terutama pada wanita pasca menopause dapat menyebabkan kanker payudara. Risiko kanker payudara terkait dengan kelebihan berat badan kemungkinan karena kadar estrogen yang tinggi, karena jaringan lemak adalah sumber terbesar estrogen pada wanita *pascamenopause*. Obesitas juga merupakan faktor risiko diabetes tipe II, yang beberapa penelitian telah dikaitkan dengan sedikit peningkatan risiko kanker payudara *pascamenopause*. Diet tinggi lemak selama masa remaja dikaitkan dengan peningkatan moderat dalam risiko terkena kanker payudara *pra-menopause*.¹⁹

2.2.3 **Gejala Kanker Payudara**

Salah satu tanda dan gejala kanker payudara adanya benjolan yang terdapat di payudara atau ketiak, dapat melakukan pemeriksaan payudara sendiri setiap bulannya untuk mengetahui

cara mengenal tekstur payudara, perubahan siklus, ukuran, dan kondisi kulit.

Selain itu ada tanda dan gejala terkena kanker payudara :

- a. Pembengkakan atau benjolan pada payudara.
- b. Pembengkakan di ketiak (kelenjar getah bening).
- c. Keluarnya cairan dari puting (jernih atau berdarah).
- d. Nyeri pada puting susu.
- e. Kulit bersisik atau berlubang pada puting susu.
- f. Nyeri tidak biasa atau ketidak nyamanan pada payudara.²⁰

2.2.4 Pengobatan Kanker Payudara

Wanita yang mengalami kanker payudara kebanyakan akan menjalani operasi seperti pembedahan yang sering dikombinasikan dengan perawatan lain seperti terapi radiasi, kemoterapi, terapi hormon atau terapi sesuai dengan targetnya. Tujuan dari pengobatan kanker adalah untuk mengangkat kanker dari payudara agar kanker tidak tumbuh kembali.²⁰

i) Pembedahan

Pembedahan dilakukan tergantung pada tahap dan jenis tumor. Lumpektomi adalah pengangkatan benjolan saja, sedangkan mastektomi adalah operasi pengangkatan seluruh payudara. tujuan dari pembedahan ini agar kanker tidak tumbuh kembali.²⁰

ii) Terapi Radiasi

Terapi radiasi melibatkan penggunaan sinar X dengan energi tinggi atau sinar gamma yang menargetkan dimana letak pertumbuhan pada tumor dan menyebabkan sel tumor mati. Radiasi ini sangat efektif dalam membunuh sel kanker yang mungkin tersisa setelah operasi atau dimana tumor tumbuh. Terapi radiasi juga dapat digunakan untuk mengobati gejala kanker payudara stadium lanjut.²⁰

iii) Kemoterapi

Kemoterapi adalah penggunaan obat antikanker sebagai pengobatan sel kanker. Manfaat kemoterapi tergantung pada banyaknya faktor dari ukuran kanker, jumlah kelenjar getah bening yang terlibat, keberadaan estrogen atau progesteron, dan jumlah protein HER2 yang dibuat oleh sel kanker. Perawatan kemoterapi sering diberikan dari tahapan pengobatan untuk satu periode waktu pengobatan, pemulihan, dan pengobatan yang lain. Kombinasi obat lebih efektif dari pada satu jenis obat saja untuk pengobatan kanker payudara, kemoterapi efektif ketika dosis penuh dan siklus obat selesai pada waktu yang tepat.²⁰

iv) Terapi hormon

Estrogen adalah hormon yang diproduksi oleh ovarium yang mendorong pertumbuhan kanker payudara. Wanita yang mengidap kanker payudaranya positif reseptor estrogen atau progesteron dapat diberikan terapi hormon untuk menurunkan kadar estrogen atau memblokir efek estrogen pada pertumbuhan sel kanker payudara.²⁰

2.3 Estrogen

Estrogen adalah modulator pertumbuhan dan diferensiasi sel di kelenjar susu. Dimana estrogen adalah hormon steroid yang terkait dengan sistem-sistem reproduksi wanita dan terlibat dalam pengembangan karakteristik seksual wanita. Estrogen juga sering disebut juga dengan estron, estradiol, atau estriol.²¹

Pada wanita estrogen berfungsi sebagai sistem reproduksi, sistem kardiovaskular, sistem saraf pusat, dan berfungsi mengatur kekuatan tulang, fungsi otak, mobilisasi kolesterol dan keseimbangan elektrolit. Pada pria, estrogen berperan dalam patofisiologis dalam penyakit refluks gastroesofageal, kanker esofagus, peptic ulkus, iritasi usus, penyakit radang usus besar.²²

2.3.1 ER α (Estrogen Reseptor- α) dan ER β (Estrogen Reseptor- β)

Reseptor estrogen atau yang sering disebut ER adalah intraseluler yang dapat diinduksi oleh ligan dengan faktor transkripsi

yang memediasi sebagian besar efek estrogen pada tingkat regulasi gen. reseptor estrogen sangat kompleks dan penting dalam perkembangan jaringan fisiologis. Reseptor estrogen yang terikat dengan ligan sebagai homodimer pada DNA spesifik dengan urutan yang disebut elemen respons estrogen (EREs) dan mengatur transkripsi melalui interaksi dengan modulator transkripsi.²¹

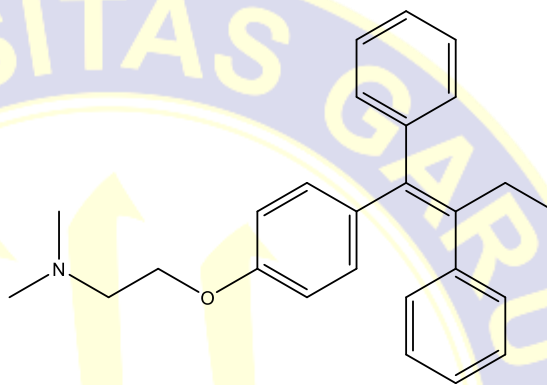
Reseptor estrogen memiliki 3 jenis ikatan yang spesifik yaitu, pada *Ligand Binding Domain* (LBD) disebut sebagai AF-2, *Growth Faktor* (GF) sebagai AF-1, dan terhadap DNA disebut *DNA Binding Domain* (DBD).²¹

Reseptor estrogen α dan β (ER α dan ER β) diketahui dapat memediasasi aksi berbagai estrogen baik pada jaringan dan sel target estrogen normal maupun pada kanker. Pada manusia, kedua sub tipe reseptor dapat mengekspresikan dalam banyak sel dan jaringan, keduanya dapat mengontrol fungsi fisiologis dalam berbagai sistem organ seperti reproduksi, kardiovaskular, dan sistem saraf pusat. ER α dapat ditemukan pada kelenjar susu, rahim, ovarium, tulang, organ reproduksi pria (testis dan epididimis), prostat, hati, dan jaringan adiposa. ER β ditemukan pada prostat, kandung kemih, ovarium, usus besar, jaringan adiposa dan sistem imun.²³

Reseptor estrogen juga memediasi aksi estrogen dan memodulator reseptor estrogen selektif pada kanker payudara. Estrogen biasanya merupakan reseptor pedominan pada kanker

payudara, tetapi 70% kanker payudara mengekspresikan kedua reseptor estrogen. Meskipun dengan adanya $ER\alpha$ dikaitkan dengan efek prolifertatif estrogen, Sebagian besar menunjukkan bahwa $ER\beta$ memiliki aktivitas penekan pertumbuhan kanker payudara.²¹

2.3.2 Tamoksifen

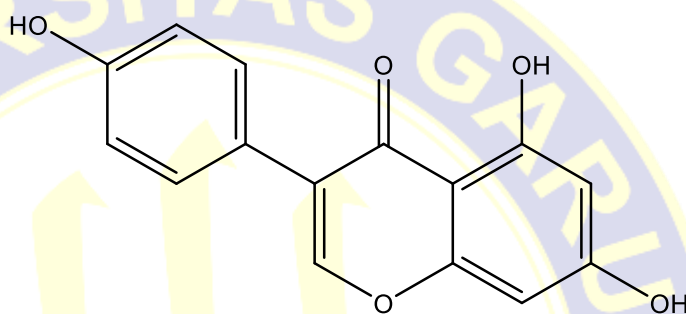


Gambar II. 3 Struktur Tamoksifen.²⁴

Tamoksifen adalah agen nonsteroid yang menunjukkan sifat antiestrogenik, efek antiestrogenik mungkin terkait dengan kemampuannya untuk bersaing dengan estrogen pada jaringan target seperti payudara. Tamoksifen menghambat induksi karsinoma pada tikus yang diinduksi oleh *dimethylbenzanthracene* (DMBA) dan menyebabkan regresi pada tumor yang telah diinduksi oleh DMBA. Tamoksifen mengerahkan kemampuannya terhadap efek antitumor dengan mengikat pada reseptor estrogen. Dalam sitosol yang berasal dari adenokarsinoma payudara manusia, tamoksifen bersaing dengan estradiol untuk protein reseptor estrogen.²⁵

Dalam sel kanker payudara tamoksifen bertindak sebagai anatagonis pada reseptor estrogen dan bersaing dengan estradiol untuk mengikat dan menginduksi perubahan konformasi yg menghalangi interaksi reseptor estrogen dengan protein ko-aktivator.²⁵

2.3.3 Genistein



Gambar II. 4 Struktur Genistein.²⁶

Genistein adalah isoflavon yang diisolasi pertama kali dari tanaman sapu Dyer's *Genista tinctoria* L. dan didistribusikan secara luas di famili Fabaceae. Sebagai isoflavon, genistein adalah fitoestrogen yaitu bahan kimia yang mirip estrogen pada tumbuhan yang berfungsi sebagai prekursor pada metabolisme manusia. Fitoestrogen ini secara alami menjadi bahan kimia yang dapat berinteraksi dengan reseptor estrogen untuk melemahkan estrogen atau dengan kata lain sebagai antiestrogen.. Beberapa efek biologis genistein telah dilaporkan dalam studi praklinis, seperti aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, antibakteri, dan antivirus, efek dari

angiogenesis dan estrogen, dan aktivitas farmakologis pada diabetes dan metabolisme lipid.²⁷

2.4 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Penambatan molekul yaitu pendekatan untuk memodelkan interaksi antara molekul dan protein pada tingkat atom untuk mengkarakterisasi perilaku molekul kecil di situs pengikatan protein target. Proses *docking* melibatkan prediksi konformasi ligan serta posisi dan orientasi di dalam situs dan penilaian afinitas.²⁸

Pada dasarnya tujuan dari *molecular docking* adalah untuk memberikan prediksi antara ligan dengan reseptor kompleks menggunakan metode komputasi. *Docking* dapat dimulai dengan mengambil sampel konformasi ligan pada situs aktif protein.²⁸

2.5 Protein Data Bank

Protein Data Bank (PDB) adalah suatu situs *online* yang didirikan di *Brookhaven National Laboratories* (BNL) pada tahun 1971 sebagai arsip untuk struktur kristal makromolekul biologis. Struktur makromolekul tersebut digunakan sebagai reseptor target dalam metode komputasi.²⁹

2.6 PubChem

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah situs *online* yang berisikan tentang informasi zat kimia dan aktivitas biologisnya.³⁰

2.7 Discovery Studio Visualizer

Discovery studio visualizer adalah suatu perangkat lunak yang digunakan untuk menganalisis dan memodelkan molekul struktur, urutan,

dan data lain yang relevan. *Discovery studio visualizer* juga dapat melihat dan mengedit struktur molekul.³¹

2.8 AutoDock Tools

AutoDock Tools adalah rangkaian perangkat lunak sebagai alat *docking* protein-ligan, perangkat ini di rancang untuk memprediksi interaksi protein dengan molekul kecil seperti molekul obat dengan substrat.³²

2.9 Pre-ADMET

Pre-ADMET adalah suatu situs online yang digunakan untuk melihat prediksi farmakokinetik, toksisitas, dan kemiripan suatu obat dari suatu senyawa.³³

2.10 Lipinski's Rule of Five

Lipinski's Rule of Five suatu situs online yang digunakan untuk memprediksi kesamaan obat dengan metode menentukan apakah senyawa uji memiliki sifat fisikokimia yang mirip dengan obat. Memprediksi kesamaan dapat menggunakan parameter *Lipinski's Rule of Five* dimana aturan yang dimiliki *Lipinski's Rule of Five* itu terdapat aturan lima yaitu berat molekul senyawa $<500\text{g/mol}$, nilai $\log P < 5$, donor ikatan *hydrogen* < 5 , dan akseptor *hydrogen* < 10 .³⁴

2.11 Toxtree

Toxtree adalah suatu perangkat lunak yang digunakan untuk melihat toksisitas suatu senyawa.³⁵

2.12 PASS Online

PASS (Prediction of activity Spectra for Substances) adalah suatu situs *online* yang digunakan untuk menskrining suatu senyawa secara virtual dengan pendekatan aktivitas biologis tertentu.³⁶

2.13 *ChemDraw*

ChemDraw adalah suatu perangkat lunak yang digunakan untuk menggambarkan struktur senyawa dan digunakan sebagai alat untuk mengoptimasi senyawa yang akan digunakan untuk *uji in silico molecular docking*.³⁷



