

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Saat ini trend penyakit di dunia mulai mengalami perubahan dari penyakit menular beralih pada penyakit tidak menular, jenis penyakit tidak menular yang mengalami peningkatan insidensinya adalah kanker. Data *global cancer statistic* Globocan 2018 terdapat 18.1 juta kasus kanker baru dan 9.5 juta kematian akibat penyakit ini.¹

Jenis kanker yang paling sering terjadi dan menyebabkan kematian di dunia ditahun 2018 adalah kanker paru-paru (1.7 juta), kanker payudara (630 ribu), dan kanker prostat (360 ribu) Bila dibandingkan dengan data Globocan statistik pada tahun 2012 dimana kasus kanker baru terjadi sekitar 14 juta dengan jumlah kasus kematian 8,2 juta,² akan terlihat peningkatan jumlah kejadian kanker di dunia mencapai sekitar 28,6%, sedangkan untuk jumlah kasus kematian akibat kanker meningkat sekitar 15,9%.^{1,2}

Menurut Globocan statistik pada tahun 2018 terdapat perbedaan trend kanker berdasarkan jenis kelamin. Pada perempuan kanker yang sering terjadi adalah kanker payudara (24,2%), kolorektum (9,5%), paru-paru (8,4%), serviks dan uterus (6,6%) dan tiroid (5,1%). Sedangkan pada laki-laki adalah kanker

paru-paru (14,5%), prostat (13,5%), kolorektum(10,9%), lambung (7,2%) dan hati (6,3%).¹

Jenis kanker dapat berbeda pada laki-laki dan perempuan, hal ini disebabkan karena ada beberapa faktor internal dan eksternal. Faktor internal seperti: riwayat keluarga, usia, hormon dan juga mutasi genetik yang menyebabkan kelainan *tumor suppressor gene* dan gen lain yang berfungsi untuk mengatur apoptosis sel. Faktor eksternal seperti: paparan radiasi, polusi, polahidup yang tidak sehat.³

Jenis kanker yang paling sering menjangkit perempuan Indonesia berdasar atas data kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) subdit kanker direktorat penyakit tidak menular, adalah kanker serviks dan kanker payudara. Perempuan yang berada di provinsi Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah memiliki kemungkinan lebih tinggi terkena penyakit ini dibandingkan dengan perempuan daerah lainnya.⁴

Kanker payudara merupakan penyakit yang paling sering memunculkan kasus kanker baru di sebagian besar negara (154 negara). Indonesia termasuk ke dalam 154 negara tersebut apabila dilihat dari *cancer pattern* Globocan statistic 2018, terdapat kurang lebih 2.9 juta kasus kanker payudara baru dengan total angka mortalitasnya mencapai 620 ribu.¹

Peningkatan polusi, yang menyebabkan perburukan kondisi lingkungan dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas dan ditambah dengan pola hidup yang tidak sehat. Tidak menutup kemungkinan bahwa kanker payudara dapat meningkat jumlah insidensinya di tahun berikutnya. Karena proses pembentukan

sel kanker payudara dipengaruhi oleh genetik seperti mutasi pada *tumor supresor* p53, *breast cancer gene 1* (BRCA1), *breast cancer gene 2* (BRCA 2), dan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) yang menyebabkan sel memiliki kemampuan untuk melakukan poliferasi secara cepat dan juga memiliki kemampuan untuk melakukan invasi dan *metastasis*, sel kanker juga dapat dipengaruhi oleh hormon, contohnya adalah paparan hormon esterogen, yang menyebabkan peningkatan *growth factor* sehingga merangsang pertumbuhan sel menjadi cepat dan abnormal. Disamping itu pertumbuhan sel kanker juga dipengaruhi oleh protein BCL-2, protein ini merupakan keluarga dari protein *pro-survivor* termasuk Mcl-1 dan BCL-X_L yang memiliki peran untuk menghentikan *pro-apoptotic “effector”* seperti protein BAK dan BAX dalam proses kematian sel secara natural “*apoptosis*”.³

Sel kanker memiliki ciri-ciri sebagai berikut: (1) menghindari penekanan pertumbuhan (*growth suppresor*),⁵ (2) memiliki kemampuan replikasi tanpa henti,⁶ (3) memiliki *tumor promoting inflammation*, (4) memiliki kemampuan invasi dan *metastasis*, (5) genom yang tidak stabil, (6) memiliki kemampuan untuk membentuk pembuluh darah baru, (7) menghindari kematian sel, (8) Deregulasi energetika seluler, (9) menghindari perusakan oleh sistem imun, (10) mempertahankan sinyal poliferatif sehingga sel memiliki kemampuan pembelahan (mitosis) yang sangat cepat.

Penanganan kanker payudara saat ini diantaranya dengan cara *breast conserving surgery* (BCS), dikenal sebagai operasi mastektomi sebagian, dan operasi mastektomi atau dikenal dengan pengangkatan seluruh bagian payudara,

pengobatan lainnya yang dapat diberikan adalah kemoterapi, terapi radiasi, obat target dan terapi hormon seperti tamoksifen.^{7,8}

Penatalaksanaan pasien kanker dapat dilakukan dengan cara operasi ataupun radiasi, namun tindakan tersebut memiliki efek samping seperti kebas, kesemutan atau rasa tertekan pada dinding dada, lengan, ataupun bahu. selain itu kemoterapi dapat menyebabkan adanya gangguan pada saraf, hormon terapi dapat menyebabkan adanya ketidak seimbangan hormon sehingga terjadi pusing mual dan muntah.^{7,9}

Tingkat keberhasilan dari terapi kanker payudara belum 100% dapat dipastikan menghilangkan kanker, ditambah dari efek samping yang timbul dapat menyebabkan pasien tidak patuh untuk menjalankan pengobatan, maka dibutuhkan penelitian obat alternatif yang lebih efektif dari treatment sebelumnya serta memiliki efek samping yang lebih minimal,⁷ selain itu beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa masyarakat Indonesia lebih percaya terhadap obat herbal, karena obat herbal pada dasarnya bersifat pewarisan berdasarkan pengalaman orang tua dalam menggunakan obat tersebut, sehingga menimbulkan rasa kepercayaan terhadapnya.^{10,11}

Indonesia merupakan negara besar beriklim tropis sehingga banyak flora yang dapat tubuh subur,¹² diantara tanaman tersebut ada yang memiliki kandungan antikarsinogen, salahsatunya adalah daun sirsak yang memiliki nama latin yaitu *Annona muricata* dengan genus *Annona*. Tanaman ini merupakan salahsatu tanaman yang sejak dahulu dipergunakan dalam pengobatan untuk mengatasi berbagai macam penyakit diantaranya diabetes *cystitis*, diabetes, sakit

kepala dan insomnia, dan daunnya biasa dipakai secara topical untuk efek anti-traumatik dan *neuralgic* serta untuk mengurangi bengkak. Kandungan bioaktif dari daun sirsak adalah flavonoid, asam fenaolat, *triterpenoid*, yang memiliki efek antioksidan, antitumor, antiinflamasi, antiinfeksi, dan antikanker yang membantu dalam pengobatan kanker.¹³

Pengembangan obat yang bersumber dari bahan alam diperoleh melalui beberapa tahapan mulai dari uji toksisitas yang berfungsi untuk melihat racun dari bahan herbal pada hewan coba, uji farmako dinamik yang merupakan uji preklinik secara *in vitro*, yang mana tindakan akan dilakukan pada sel uji coba untuk melihat kinerja bahan herbal tersebut, dan nantinya akan dilanjutkan pada uji preklinik secara *in vivo* kepada hewan tingkat rendah dan dilanjutkan hingga uji klinis yang dilakukan pada manusia.¹⁴ Pengujian *in vitro* memiliki keunggulan jika dibandingkan dengan pengujian secara *in vivo* yaitu lebih cepat, lebih murah dan hanya membutuhkan sedikit zat uji.¹⁵ Sel kanker payudara memiliki klasifikasi berdasarkan ekspresi ER dan juga HER 2 yang juga sama dengan sel line T47D, sel ini diambil dari sel karsinoma ductal pada jaringan payudara dan dapat mewakili hampir seluruh jenis kanker payudara karena mengekspresikan ER dan HER2, serta paling banyak digunakan dalam penelitian terkait pengembangan obat alam.¹⁶

Berdasarkan latar belakang ini peneliti tertarik untuk melihat bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap peningkatan jumlah apoptosis sel dan perubahan ekspresi gen BCL-2 pada kultur sel kanker payudara T47D. Sebagaimana yang telah diketahui karena perubahan menjadi kanker dimulai

dari tingkat molekular yang berubah bermutasi , maka sama halnya dengan pengobatan sebaiknya dilakukan pada tingkat yang lebih rendah terlebih dahulu untuk melihat keefektifitasnya.¹⁷ Untuk pengamatan ekspresi protein BCL-2 dapat dilihat dengan menggunakan *quantitative* PCR (qPCR), yang secara luas telah dikenal sebagai metode paling sensitif untuk mengukur sejumlah kecil asam nucleat dan dapat melihat ekspresi protein dari mRNA.¹⁸

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang tersebut maka muncul beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ekspresi gen Bcl-2 pada kultur sel kanker payudara T47D yang diberi ekstrak air daun sirsak lebih rendah daripada yang tidak diberi?
2. Apakah ekspresi gen Bcl-2 pada kultur sel kanker payudara T47D yang diberi ekstrak air daun sirsak lebih rendah daripada yang diberi doksorubisin?
3. Apakah ekspresi gen Bcl-2 pada kultur sel kanker payudara T47D yang diberi ekstrak air daun sirsak lebih rendah daripada yang diberi tamoksifen?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh pemberian sediaan daun sirsak terhadap ekspresi gen Bcl-2 pada kultur sel kanker payudara T47D.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menilai efektivitas ekstrak air daun sirsak dalam menurunkan ekspresi gen Bcl-2 pada kultur sel kanker payudara T47D.
2. Untuk membandingkan efektivitas ekstrak air daun sirsak dengan doxorubicin dalam menurunkan ekspresi gen Bcl-2 pada kultur sel kanker payudara T47D.
3. Untuk membandingkan efektivitas ekstrak air daun sirsak dengan Tamoksifen dalam menurunkan ekspresi gen Bcl-2 pada kultur sel kanker payudara T47D.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat akademik yang akan didapatkan dari penelitian ini yaitu, dapat menjadi bahan referensi penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan kanker payudara maupun sediaan daun sirsak.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat menjadi referensi untuk data tambahan penelitian mengenai pengembangan daun sirsak sebagai bahan alam yang dapat dijadikan obat antikanker.

