

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan jenis kanker paling umum kedua pada wanita di seluruh dunia (1). Penyakit ini disebabkan oleh infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) terutama HPV16 dan HPV18 diyakini penyebab utama pertumbuhan sel serviks yang tidak normal pada permukaan leher rahim (2). Data lain menyebutkan bahwa disfungsi metilasi histon juga berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker serviks. Diperkirakan sekitar 569.000 kasus baru dan 311.000 kematian secara global akibat kanker serviks yang dilaporkan pada tahun 2018. Pada tahun 2020, terjadi peningkatan kasus menjadi 604.000 kasus baru dengan kematian 342.000 seluruh dunia (3), dimana lebih dari 85% di antaranya terjadi di negara berkembang berpenghasilan rendah dan menengah (4).

Kanker serviks menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di kalangan wanita Indonesia. Lebih dari 93 juta wanita Indonesia berisiko terkena penyakit ini dan sekitar 21.000 kasus baru didiagnosis setiap tahunnya (5). Menurut WHO, sekitar 2 dari 10.000 wanita Indonesia menderita kanker serviks dan diperkirakan 26 wanita meninggal akibat kanker serviks setiap harinya (6). Menurut data Globocan, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), angka kejadian kanker serviks di Indonesia berkisar 32.469 kasus (17,2%) dengan angka kematian 18.279 (8,8%) pada tahun 2018. Berdasarkan hal tersebut, kanker serviks termasuk penyumbang kanker terbesar dari seluruh jenis kanker.

Berbagai strategi terapi telah dikembangkan dalam pengobatan kanker serviks, diantaranya dengan terapi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, maupun kombinasi ketiganya. Akan tetapi, pengobatan tersebut menimbulkan efek samping menurunkan kualitas hidup pasien seperti mudah mengalami infeksi, immunosupresi, anemia, gangguan gastrointestinal, mielosupresi, dan kerontokan pada rambut (7). Kegagalan pengobatan kanker, seperti pembedahan yang dilakukan dengan cara mengangkat jaringan kanker masih berisiko untuk tumbuh menjadi jaringan kanker

baru karena pengangkatan jaringan kanker yang tidak sempurna. Kegagalan lain khususnya kemoterapi, disebabkan oleh rendahnya selektivitas obat antikanker terhadap sel normal dan resistensi sel kanker terhadap agen kemoterapi yang sering menyebabkan kekambuhan penyakit. Selain itu, agen ini juga dilaporkan bersifat nefrotoksik dan kardiotoxik (8). Untuk menanggulangi permasalahan pengobatan kanker tersebut, diperlukan sistem penghantaran obat yang efektif, aman, dan tidak menimbulkan efek samping.

Target pengembangan terapi yang saat ini dikembangkan umumnya terkait dengan aktivitas proliferasi *HeLa cell line* atau sel HeLa. Sel HeLa merupakan sel epitelial manusia berasal dari kanker serviks yang memiliki enzim telomerase aktif selama pembelahan sel (9). Oleh karenanya, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai kandidat agen yang terbukti efektif terhadap penghambatan aktivitas sel HeLa sebagai tujuan pengembangan terapi, terutama dalam eksplorasi dan pemanfaatan bahan alam yang dinilai minim efek samping. Salah satu alternatif bahan alam yang berpotensi untuk dikembangkan ialah katekin dari tanaman gambir.

Tanaman gambir merupakan tanaman unggulan Sumatra Barat. Gambir menjadi komoditas spesifik provinsi ini dengan suplai ekspor mencapai sekitar 95% per tahun. Permintaan ekspor ini terus meningkat setiap tahunnya (10). Kandungan senyawa kimia pada gambir adalah katekin (7-33%), tanin (20-55%), pirokatekol (20-30%), gambir fluoresens (1-3%), kateku merah (3-5%), quercetin (2-4%), minyak tertentu (1-2%), lilin (1-2%), dan sejumlah kecil alkaloid (11). Kandungan katekin dalam gambir tergolong tinggi sehingga memiliki potensi manfaat yang besar, khususnya dalam pengembangan bahan baku obat seperti pengobatan kanker. Melalui mekanisme mengikat radikal bebas, senyawa katekin dapat menginduksi apoptosis dengan meningkatkan aktivitas caspase dan menekan pertumbuhan sel kanker dengan mengubah ekspresi protein pengatur siklus sel (12). Guang Xun dkk (2010) melaporkan potensi katekin dari teh hijau menghambat pertumbuhan kanker pada tikus model xenograf kanker paru-paru dan meningkatkan apoptosis sel kanker serta menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang berperan dalam kematian sel kanker tersebut (13). Penelitian lain yang dilakukan oleh Alshatwi (2010)

menunjukkan efek antikanker dengan menghambat proliferasi sel MCF7 dan menginduksi apoptosis dengan memodulasi tingkat ekspresi caspase 3, 8, dan 9 dan p53 pada kanker payudara secara in vitro (14).

Katekin termasuk dalam golongan senyawa antioksidan aktif turunan flavonoid yang berpotensi sebagai anti kanker (15). Namun, katekin bersifat sangat polar sehingga sulit berpenetrasi ke dalam membran sel yang kaya akan lipid dan menyebabkan rendahnya bioavailabilitas. Bioavailabilitas senyawa golongan polifenol seperti katekin dapat ditingkatkan dengan pembentukan kompleks antara fitokonstituen dan fosfolipid atau lebih dikenal dengan sistem penghantaran nano fitosom yang sifat lipofiliknya mirip dengan membran sel (16). Pada penelitian Hu dkk (2015), menunjukkan terdapat peningkatan bioavailabilitas secara signifikan dari sediaan nano katekin teh hijau dibandingkan dengan pemberian katekin saja (17). Penelitian oleh Ochi dkk (2016) juga mengonfirmasi bahwa sitotoksik silibinin dengan sistem penghantaran nanofitosom tiga kali lebih besar daripada silibinin saja (18). Sistem penghantaran nano berbasis lipid ini memiliki kemampuan untuk meningkatkan aktivitas antikanker (19). Oleh sebab itu, sistem penghantaran nanofitosom dapat dikembangkan lebih lanjut untuk sistem penghantaran obat yang lebih baik.

Sejalan dengan banyaknya penelitian yang membahas mengenai peningkatan apoptosis serta penurunan proliferasi sel kanker serviks akibat pengaruh pemberian katekin, baik itu ditandai dengan peningkatan ekspresi gen apoptosis atau dengan uji MTT yang mengukur viabilitas sel kanker. Akan tetapi, bioavailabilitas yang rendah terutama dikaitkan dengan sifat senyawa katekin sangat polar sehingga mengurangi kemampuan untuk melewati jaringan biologis berbasis membran fosfolipid. Menurut peneliti, perlunya penelitian lebih lanjut dalam mengembangkan sistem penghantaran obat berupa nanofitosom yang dapat meningkatkan aktivitas katekin terhadap sel kanker serviks (*HeLa cell line*) dengan uji sitotoksik menggunakan metode MTT assay kemudian dilanjutkan uji apoptosis yang dideteksi menggunakan *fluoresensi propidium bromide-acridine orange*. Metode pengujian apoptosis ini didasarkan pada karakteristik sel yang mengalami apoptosis yaitu terjadi fragmentasi DNA (*deoxyribo*

nucleic acid) dan hilangnya DNA pada inti sel. Metode ini menggunakan agen *fluorochrome* seperti *Acridine orange* dan *propidium iodide* (20). Sejauh penelusuran peneliti, belum ada literatur yang membahas bagaimana aplikasi nanofitosom katekin terhadap pola kematian sel kanker serviks yang berpeluang sebagai salah satu sumber obat antikanker.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana proses formulasi nanofitosom katekin?
- 1.2.2 Bagaimana pengaruh pemberian nanofitosom katekin terhadap viabilitas dan kematian sel kanker serviks (*HeLa cell line*)?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Menilai, menganalisis, dan mengevaluasi pengaruh pemberian nanofitosom katekin terhadap viabilitas dan kematian sel kanker serviks (*HeLa cell line*).
- 1.3.2 Menilai, menganalisis, dan mengevaluasi formulasi nanofitosom katekin.
- 1.3.3 Memanfaatkan potensi alam Sumatra Barat untuk dijadikan bahan baku obat dalam mendukung kemandirian dalam bidang kesehatan.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1 Penelitian ini sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu dan peningkatan wawasan serta menjadi sarana bagi peneliti untuk melatih pola berpikir kritis terhadap pemahaman ilmu pengetahuan.
- 1.4.2 Memberikan referensi atau acuan dalam penelitian terkait.
- 1.4.3 Meningkatkan pemanfaatan khazana lokal Sumatra Barat dengan mengoptimalkan potensi yang dimiliki.