

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering ditemukan pada wanita dengan insiden lebih dari 22% (Ellis *et al*, 2003) dan angka mortalitas sebanyak 13,7% (Ferlay *et al*, 2010). Kanker payudara menjadi penyebab utama kedua kematian setelah kanker serviks (Rachmani *et al*, 2012). Insiden kanker payudara di negara Asia tercatat rerata 20 per 100.000 penduduk, sedangkan di Indonesia tercatat 37 per 100.000 dengan angka kematian 18,6 per 100.000 penduduk (Ng *et al*, 2011).

Kanker payudara membutuhkan pengobatan khusus karena sebagian besar penderita kanker berakhir dengan kematian (Ellis *et al*, 2003). Secara umum penatalaksanaan kanker payudara meliputi pembedahan, kemoterapi, terapi hormon, terapi radiasi, dan terapi imunologi (Kumar *et al*, 2005). Pengobatan kemoterapi ditujukan untuk mematikan sel kanker atau membatasi perkembangan dan pertumbuhan sel kanker (Hortobagyi, 2012). Akan tetapi pengobatan kemoterapi mempunyai efek samping yang mengganggu pasien seperti kerontokan pada rambut, mual, muntah, gangguan tidur, diare, kemerahan pada kulit dan penurunan berat badan (Faisel dkk, 2012). Banyaknya efek samping yang mengganggu tersebut perlu dicari alternatif pengobatan. Salah satu alternatif pengobatan kanker payudara adalah memanfaatkan senyawa aktif asetogenin dari daun sirsak (*Annona muricata* Linn) (Cerella *et al*, 2013; Wang *et al*, 2000; Formagio *et al*, 2013). Salah satu jenis

asetogenin adalah *mucoxin* yang diisolasi dari ekstrak daun *Rollinia mucosa* (Narayan and Borhan, 2006).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat aktivitas antikanker asetogenin terhadap sel kanker payudara T47D secara *in vitro* dengan nilai *half-maximal inhibitory concentration* (IC₅₀) sebesar 0,02 µg/mL (Coothankandaswamy *et al*, 2010). Sementara obat *tamoxifen* dengan nilai IC₅₀ sebesar 13,41 µg/mL (Rachmani *et al*, 2012). *Mucoxin* merupakan salah satu jenis asetogenin yang mengandung cincin *hydroxylated trisubstituted tetrahydrofuran* (THF) merupakan agen antitumor yang sangat ampuh dan spesifik terhadap *cell line* MCF-7 dengan *effective dose* (ED₅₀) 3,7x10⁻³ microg/mL dibandingkan dengan *adriamycin*, ED₅₀ 1x10⁻² microg/mL (Narayan and Borhan, 2006).

Asetogenin diduga dapat menginduksi apoptosis melalui penghambatan *glucose transporter* (GLUT) pada membran plasma. Penghambatan GLUT mengakibatkan kebutuhan glukosa sel kanker tidak tercukupi, sehingga merangsang timbulnya apoptosis (Cerella *et al*, 2013). Pada penelitian uji *in vitro*, Torres *et al* (2012) menyatakan bahwa asetogenin dapat menghambat metabolisme dan menginduksi apoptosis sel karsinoma pankreas. Pemberian asetogenin dapat menurunkan ekspresi *hypoxia-inducible factor 1α* (HIF-1α) dan menurunkan *nuclear factor κB* (NF-κB). Pada kanker payudara *cell lines*, pemberian asetogenin dapat menghambat aktivasi HIF-1α dengan nilai IC₅₀ sebesar 31 nM. Penghambatan ini berkorelasi dengan penekanan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *glucose transporter-1*

(GLUT-1). Penghambatan aktivitas HIF-1 α dapat menimbulkan penekanan terhadap respirasi mitokondria kompleks I (Coothankandaswamy *et al*, 2010). Namun demikian penelitian *mucoxin* dihubungkan dengan apoptosis dan turunannya masih sangat sedikit dilakukan.

Senyawa aktif asetogenin menunjukkan sitotoksisitas terhadap berbagai sel kanker. Asetogenin dapat mempengaruhi mitokondria kompleks I dan memblokir rantai transpor elektron dan menghentikan produksi *adenosine triphosphate* (ATP). Senyawa ini juga mengaktifkan *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) dan menghambat jalur sinyal *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1), menyebabkan turunnya glikolisis sehingga menyebabkan apoptosis pada sel kanker usus besar (Liu *et al*, 2012). Asetogenin menghambat aktivitas *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan menghambat *topoisomerase* DNA serta menginduksi apoptosis sel (Matsui *et al*, 2010). Namun demikian penelitian *mucoxin* dihubungkan dengan apoptosis dan turunannya masih sangat sedikit dilakukan.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa turunan asetogenin mempunyai peranan apoptosis dalam mengeliminir sel-sel kanker (Coothankandaswamy *et al*, 2010; Cerella *et al*, 2013; Torres *et al*, 2012), sehingga perlu dikaji lebih lanjut mekanisme apoptosis senyawa aktif asetogenin. Senyawa aktif *squamocin* merupakan turunan asetogenin yang bersifat sitotoksik terhadap pertumbuhan kanker kantung kemih T24 secara *in vitro* dengan cara menginduksi ekspresi *Bax* dan *Bad*, meningkatkan aktivitas caspase 3, dan menyebabkan apoptosis (Yuan *et al*, 2006).

Asetogenin dapat meningkatkan ekspresi *p53*, menurunkan ekspresi *Bcl2*, dan meningkatkan ekspresi *Bax* pada *human tumour cell lines* yang pada akhirnya dapat menginduksi apoptosis (Pardhasaradhi *et al*, 2005). Pada penelitian menggunakan MCF-7 *xenograft* pada tikus yang diberikan asetogenin, disimpulkan bahwa *annonacin* dapat menginduksi *growth arrest* dan apoptosis. *Annonacin* dapat menghambat *cyclin D1* dan *Bcl2* (Ko *et al*, 2011).

Sampai saat ini, penemuan struktur senyawa yang termasuk golongan asetogenin telah sangat berkembang, namun belum banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui efek antikanker dan mekanisme kerja tiap struktur tersebut. Salah satu senyawa golongan asetogenin yang belum banyak diteliti adalah *mucoxin*, padahal senyawa ini telah berhasil dibuat bahan sintesisnya. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih mendalam terhadap mekanisme *mucoxin*, terutama pengaruh *mucoxin* terhadap ekspresi gen *p53*, *Bax*, dan *cyclin D1* pada kanker payudara.

Pembuktian pengaruh *mucoxin* terhadap ekspresi gen *p53*, *Bax* dan *cyclin D1* pada kanker payudara memerlukan medium pengujian yang sesuai dengan tujuan tersebut. Idealnya medium yang digunakan merupakan medium yang berasal dari jaringan kanker payudara, mudah penanganannya dan memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas. *Cell line* T47D merupakan *cell line* yang sering digunakan pada pengujian kanker secara *in vitro* yang sesuai dengan kriteria medium ideal sehingga dapat digunakan dalam penelitian ini.

Penelitian ini berpotensi menemukan jalur transduksi sinyal *mucoxin* dalam mengeliminasi kanker payudara *cell line* T47D. Dugaan jalur mekanisme molekuler baru dalam eliminasi sel kanker payudara adalah melalui penekanan transkripsi gen *cyclin D1* yang berperan dalam proses proliferasi dan stimulasi transkripsi gen *Bax* dalam menginduksi apoptosis yang dimediasi oleh peningkatan ekspresi gen *p53*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

- a. Apakah *mucoxin* dapat menghambat pertumbuhan kanker payudara *cell line* T47D?
- b. Apakah terdapat perbedaan ekspresi *p53* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin* dibandingkan yang tidak mendapat *mucoxin*?
- c. Apakah terdapat perbedaan ekspresi *cyclin D1* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin* dibandingkan yang tidak mendapat *mucoxin*?
- d. Apakah terdapat perbedaan ekspresi *Bax* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin* dibandingkan yang tidak mendapat *mucoxin*?
- e. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *p53* dengan nilai proliferasi pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*?
- f. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *p53* dengan nilai apoptosis pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*?
- g. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *cyclin D1* dengan nilai proliferasi pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*?

- h. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *Bax* dengan nilai apoptosis pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*?
- i. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *p53* dengan ekspresi *cyclin D1* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*?
- j. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *p53* dengan ekspresi *Bax* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*?
- k. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *cyclin D1* dan ekspresi *Bax* kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*?
- l. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *p53* dengan ekspresi *Bax* dan ekspresi *cyclin D1* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengidentifikasi pengaruh *mucoxin* terhadap ekspresi gen *p53*, *Bax* dan *cyclin D1* pada kanker payudara *cell line* T47D.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui aktivitas *mucoxin* dalam menghambat pertumbuhan kanker payudara *cell line* T47D.
- b. Membuktikan perbedaan ekspresi *p53* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin* dibandingkan yang tidak mendapat *mucoxin*.
- c. Membuktikan perbedaan ekspresi *cyclin D1* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin* dibandingkan yang tidak mendapat *mucoxin*.

- d. Mumbuktikan ekspresi *Bax* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin* dibandingkan yang tidak mendapat *mucoxin*.
- e. Membuktikan hubungan antara ekspresi *p53* dengan nilai proliferasi pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*.
- f. Membuktikan hubungan antara ekspresi *p53* dengan nilai apoptosis pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*.
- g. Membuktikan hubungan antara ekspresi *cyclin D1* dengan nilai proliferasi pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*.
- h. Membuktikan hubungan antara ekspresi *Bax* dengan nilai apoptosis pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*.
- i. Membuktikan hubungan antara ekspresi *p53* dengan ekspresi *cyclin D1* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*.
- j. Membuktikan hubungan antara ekspresi *p53* dengan ekspresi *Bax* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*.
- k. Membuktikan hubungan antara ekspresi *cyclin D1* dan ekspresi *Bax* kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*.
- l. Membuktikan hubungan antara ekspresi *p53* dengan ekspresi *Bax* dan ekspresi *cyclin D1* pada kanker payudara *cell line* T47D yang diberi *mucoxin*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil dari penelitian *in vitro* ini mampu menjelaskan mekanisme molekuler *mucoxin* terhadap penurunan jumlah sel kanker payudara. Selain itu, penelitian ini

diharapkan menemukan regimen dosis yang menghambat dan mematikan sel kanker sehingga dapat menjadi sumber rujukan bagi penelitian farmakodinamik dan farmakokinetik lanjutan maupun uji klinis.

1.4.2 Kepentingan Masyarakat

Masyarakat dapat semakin banyak pilihan pengobatan dengan mempertimbangkan *mucoxin* untuk membantu penyembuhan penyakit kanker payudara.

1.4.3 Terapan

Mucoxin dapat dipertimbangkan sebagai senyawa aktif untuk membantu penyembuhan kanker payudara.

