

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan keganasan yang berasal dari serviks dengan angka kejadian yang tinggi. Menurut data Globocan tahun 2020, kejadian kanker serviks menempati urutan ke-4 kanker terbanyak pada perempuan, yaitu 604.127 (6,5%) setelah kanker payudara, kolorektal, dan kanker paru. Berdasarkan angka kematiannya kanker serviks juga menempati urutan ke-4, yaitu 341.831 (7,7%), setelah kanker payudara, kanker paru, dan kanker kolorektal. Kanker serviks merupakan kanker ke-3 tersering pada perempuan di negara dengan pendapatan perkapita rendah dan menengah dengan angka kematian mencapai kira-kira 90%.¹ Kasus kanker serviks di Indonesia menempati urutan ke-11 di dunia. Angka kejadian dan kematian kanker serviks di Indonesia merupakan yang terbanyak ke-2 setelah kanker payudara. Persentase kejadian kanker serviks dibandingkan dengan keseluruhan kasus kanker di Indonesia adalah 9,3% sedangkan persentase angka kematiannya 8,8%.² Berdasarkan data Riskesdas provinsi Sumatera Barat pada tahun 2013, prevalensi kanker serviks di Sumatera Barat sebesar 0,9%. Daerah di Sumatera Barat yang memiliki prevalensi kanker serviks tertinggi yaitu Padang dan diikuti dengan Solok.³

Angka kematian kanker serviks yang tinggi disebabkan karena pasien datang pada stadium lanjut.⁴ Pada stadium awal, kanker serviks diterapi dengan pembedahan, tetapi tidak semua pembedahan memberikan hasil yang memuaskan karena bisa terjadi rekurensi.⁵ Pada stadium lanjut kanker serviks diterapi dengan kemoterapi dan radioterapi. Akan tetapi, terapi ini tidak bermanfaat bagi semua pasien karena kurang dari 20% pasien yang memberikan respon positif.⁵ Selain itu, kemoterapi dan radioterapi juga memiliki berbagai efek samping. Salah satu efek sampingnya adalah terapi ini juga dapat merusak sel-sel lain selain sel kanker.⁶

Kanker serviks disebabkan oleh infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV). Jenis HPV paling karsinogenik terhadap kanker serviks adalah HPV-16 dan HPV-18.⁶ Faktor lain yang berhubungan dengan kanker serviks adalah aktivitas seksual

pada usia muda, hubungan seksual dengan berganti-ganti pasangan, penyakit yang menurunkan sistem imun, dan merokok.⁵

Cervical cancerogenesis merupakan mekanisme kompleks pembelahan sel yang tak terkontrol yang dapat melibatkan integrasi gen HPV bersamaan dengan perubahan seluler dan faktor epigenetik lainnya. Ketika infeksi HPV terjadi, *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) nya dapat mengalami mutasi dibawah kondisi seluler dan lingkungan lainnya, mengarah ke integrasi DNA virus dan bekerja dengan mesin sintesis DNA penjamu. Akibatnya, virus dapat menghindari mekanisme pertahanan seluler dan imun sambil meningkatkan proliferasi sel dan menghambat mekanisme apoptotik seluler.⁷

Apoptosis merupakan program bunuh diri sel intrinsik yang berfungsi untuk mempertahankan homeostasis jaringan dan melindungi organisme dengan membuang sel yang rusak atau terinfeksi yang dapat mengganggu fungsi normal. Disregulasi pensinyalan apoptosis dan apoptosis yang tidak tepat merupakan faktor dari berbagai macam penyakit, termasuk penyakit neurodegeneratif, autoimun, dan berbagai macam kanker.⁵²

Mekanisme aktivasi apoptosis memiliki tiga jalur. Jalur aktivasi yang paling umum adalah jalur intrinsik atau mitokondrial dan jalur ekstrinsik atau jalur reseptor kematian dari apoptosis. Kedua jalur tersebut akhirnya akan mengarah ke jalur bersama atau fase eksekusi dari apoptosis. Selain itu, jalur ketiga yang kurang banyak diketahui disebut jalur retikulum endoplasma intrinsik.⁵²

Jalur ekstrinsik apoptosis berawal dari adanya ikatan antara *death ligand* dengan *death receptor*. Reseptor permukaan sel akan mengirimkan sinyal apoptosis setelah terjadi ligasi dengan *ligand* spesifik. *Death receptor* yang paling dikenal adalah tipe 1 TNF reseptor (TNFR1) dan protein terkait yang disebut Fas (CD95). Ikatan antara TNFR1 dan Fas akan membentuk TNF dan Fas ligan (FasL). Ikatan antara *death reseptor* dan *death ligand* akan membentuk tempat untuk protein adaptor berikatan sehingga terbentuk kompleks yang disebut dengan *death inducing signalling complex* (DISC). *Death inducing signalling complex* akan menginisiasi terbentuknya dan aktivasi pro *caspase* 8. Aktivasi *caspase* 8 akan mendorong proses pada *caspase* efektor yang akan mengakibatkan kematian sel.⁵²

Jalur intrinsik apoptosis dimulai di dalam sel. Berbagai faktor seperti hipoksia, kerusakan genetik, tingginya paparan stress oksidatif dapat menginisiasi jalur intrinsik atau jalur mitokondrial. Jalur ini diatur oleh protein Bcl-2 yang akan mengaktivasi *caspase 9* yang akan mengarah untuk terjadinya apoptosis.⁵²

Selain Bcl-2, pada jalur intrinsik protein p53 juga berperan sebagai faktor yang memengaruhi apoptosis. Telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa protein p53 memiliki peran untuk menginduksi apoptosis dan berperan dalam regulasi siklus sel, perkembangan, diferensiasi, amplifikasi gen, dan DNA rekombinan. Lebih dari 50% kanker berhubungan dengan adanya defek pada protein p53. Defek pada p53 menyebabkan berkurangnya apoptosis sel yang akan menyebabkan aktivitas abnormal dari proliferasi sel.⁵²

Pada siklus sel, p53 berperan sebagai protein yang meregulasi siklus sel dan menyebabkan fase istirahat sel pada fase G1. Protein p53 akan teraktivasi apabila terdapat kerusakan DNA. *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) yang rusak tersebut akan diperbaiki terlebih dahulu sebelum melanjutkan ke siklus S pada siklus sel. Proses ini berperan agar DNA yang bereplikasi merupakan DNA yang normal.⁹

Selain protein p53, regulasi siklus sel juga diatur oleh gen pRb. Gen ini juga berperan dalam aktivasi fase istirahat siklus sel dan kelanjutan siklus sel. Apabila terjadi kerusakan DNA sel, protein ini tidak akan terfosforilasi sehingga terjadilah fase istirahat sel pada G1.⁹

Adanya infeksi HPV pada sel HeLa menyebabkan fungsi p53 dan pRb terganggu. Selama terjadinya infeksi, virus akan menghentikan apoptosis dan membuat sel berproliferasi abnormal. *Human Papilloma Virus* memiliki protein spesifik yang akan berikatan dengan reseptor pada p53 (protein E6) dan pRb (protein E7). Ikatan antara protein E6 dan E7 HPV dengan p53 dan pRb menyebabkan mutasi pada gen tersebut, sehingga apoptosis tidak terjadi dan terjadilah proliferasi sel yang abnormal.⁹

Sel HeLa merupakan salah satu *cell line* dari kanker serviks. Sel ini merupakan sel yang *immortal*. Sel ini berproliferasi abnormal dengan cepat. Sel HeLa memiliki telomerase yang aktif selama pembelahan yang menyalin telomer berulang kali. Hal ini mencegah terjadinya pemendekan telomer bertahap yang

terlibat dalam proses penuaan dan kematian. Dengan cara ini, sel dapat melewati *Hayflick limit*, yaitu jumlah terbatas pembelahan sel yang dapat dialami oleh sebagian sel sebelum menjadi tua. Akibatnya terjadilah pembelahan sel yang tak terbatas dan *immortality*.¹⁰

Sel HeLa telah banyak digunakan dalam penelitian. Salah satu penelitian yang menggunakan sel ini, yaitu efek flavonoid dan antioksidan terhadap proliferasi sel kanker dan mekanisme antikanker dari ekstrak etanol kulit mangga. Ekstrak etanol dari kulit mangga mengandung senyawa berupa fenolik yang bisa menginduksi kematian sel HeLa melalui apoptosis.¹⁰

Sungkai (*Penorema canescens*) merupakan suatu herbal yang memiliki zat aktif berupa flavonoid, alkaloid, steroid, fenolik, tannin, dan saponin.¹¹ Beberapa penelitian menemukan bahwa kandungan zat aktif pada daun sungkai dapat berfungsi sebagai antibakteri, antioksidan, antipiretik, meningkatkan sistem imun, dan anti diabetes.¹²⁻¹⁴

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Latief dkk. tahun 2021, kandungan metabolit sekunder dari sungkai berupa flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah. Hal ini terjadi dengan cara menghambat aksi dari enzim a-glukokinase dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan dapat meregenerasi sel beta pankreas sehingga defisiensi insulin dapat teratasi.¹⁴

Selain itu, terdapat juga penelitian yang dilakukan oleh Yani. dkk tahun 2014 mengenai peran ekstrak daun sungkai sebagai antipiretik dan imunitas pada tikus. Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa pemberian ekstrak daun sungkai mampu menurunkan temperatur lebih baik dibandingkan dengan parasetamol. Tikus yang diberi ekstrak daun sungkai mampu menurunkan temperatur lebih baik dibandingkan parasetamol. Selain itu, tikus yang diberikan ekstrak daun sungkai juga memiliki leukosit yang lebih tinggi dibandingkan tikus yang diberikan Imunos. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa, ekstrak daun sungkai dapat berperan sebagai antipiretik dan meningkatkan imunitas.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim A dkk. tahun 2021 terhadap sel HT-29 adenokarsinoma kolon menggunakan ekstrak daun sungkai menemukan bahwa ekstrak daun sungkai memiliki efek sitotoksik. Ekstrak daun sungkai ini mampu

menghambat siklus sel, memicu apoptosis dan nekrosis sel HT-29 adenokarsinoma kolon.¹¹

Dari beberapa penelitian tersebut, dapat dilihat bahwa terdapat potensi pada ekstrak daun sungkai sebagai pilihan terapi alternatif dari berbagai penyakit. Sejauh penelusuran literatur yang dilakukan, saat ini belum ada penelitian yang mengkaji efek ekstrak etanol daun sungkai terhadap apoptosis sel HeLa. Apabila ekstrak etanol daun sungkai terbukti dapat menginduksi apoptosis pada sel HeLa, maka ekstrak etanol daun sungkai dapat dijadikan sebagai terapi alternatif kanker serviks.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

“Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sungkai (*Penorema canescens* jack) terhadap apoptosis sel HeLa?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sungkai (*Penorema canescens* jack) terhadap apoptosis sel HeLa.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sungkai dengan konsentrasi IC_{25} (34,24 $\mu\text{g/ml}$) pada kultur sel HeLa.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sungkai dengan konsentrasi IC_{50} (55,08 $\mu\text{g/ml}$) pada kultur sel HeLa.
3. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sungkai dengan konsentrasi IC_{75} (88,51 $\mu\text{g/ml}$) pada kultur sel HeLa.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Untuk meningkatkan pemahaman peneliti mengenai kanker serviks.
2. Untuk meningkatkan kemampuan peneliti dalam membuat penelitian dengan mengaplikasikan ilmu yang sudah didapatkan di bangku perkuliahan.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

1. Sebagai masukan untuk pemanfaatan herbal khususnya daun sungkai dalam terapi kanker serviks.
2. Menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya.

