

## I. PENDAHULUAN

Kanker masih merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia dan menjadi penyebab kematian kelima di Indonesia. Jumlah penderita baru per tahun 5,9 juta di seluruh dunia dan tiga juta di antaranya ditemukan di negara sedang berkembang. Di Indonesia diperkirakan terdapat 100 penderita kanker baru untuk setiap 100.000 penduduk per tahunnya. Sementara, berdasarkan data Globocan tahun 2012, sekitar 14,1 juta kasus kanker dan 8,2 juta kematian akibat kanker terjadi pada tahun 2012, dibandingkan dengan tahun 2008 terdapat 12,7 juta kasus kanker dan 7,6 juta kematian akibat kanker. Diperkirakan terjadi peningkatan substantif menjadi 19,3 juta kasus kanker baru per tahun pada tahun 2025 (WHO, 2013).

Kanker merupakan suatu penyakit yang terjadi melalui proses transformasi. Proses ini akan berlangsung apabila sel mengalami perubahan genetik dan mendapat kemampuan untuk melepaskan diri dari mekanisme regulator. Kanker pada dasarnya adalah suatu penyakit yang ditandai dengan suatu pergeseran pada mekanisme kontrol sel yang mengatur proliferasi dan diferensiasi sehingga mengakibatkan pertumbuhan sel menjadi abnormal. Kanker dapat disebabkan oleh faktor endogen maupun faktor eksogen (Hanahan, 2000).

Salah satu penyakit kanker yang menyebabkan kematian tertinggi di dunia adalah kanker paru. Kanker paru merupakan salah satu jenis kanker yang mempunyai tingkat insidensi yang tinggi di dunia, sebanyak 17% insidensi terjadi pada pria (peringkat kedua setelah kanker prostat) dan 19% pada wanita (peringkat ketiga setelah kanker payudara dan kanker kolorektal) (Ancuceanu & Victoria, 2004). *WHO World Report 2000* melaporkan, PMR (*Postneonatal Mortality Rate*) kanker paru pada tahun 1999 di dunia 2,1%. Menurut WHO, *Cause Specific Death*

*Rate* (CSDR) kanker trakea, bronkus, dan paru di dunia 13,2 per 100.000 penduduk dengan PMR 2,3% (WHO, 2004).

Kanker paru tumbuh dari pertumbuhan tak terkontrol (proliferasi) dari sel yang abnormal di dalam paru-paru. Terdapat dua bentuk dari penyakit ini, yaitu *Non-small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dan *Small Cell Lung Cancer* (SCLC). NSCLC merupakan bentuk paling sering yang terjadi pada kanker paru, dihitung sebanyak 85% kasus dari semua kasus Kanker Paru (Barzi, 2010). Penyakit ini tumbuh dan menyebar lebih lambat daripada SCLC. Setiap stadium penyakit dihubungkan dengan gejala spesifik, maka dari itu kira-kira 70% dari kasus tidak terdeteksi sampai penyakit ini sampai pada stadium lanjut ketika kesempatan untuk penyembuhan atau peluang kesembuhan pasien sudah terbatas (Schiller, 2002). NSCLC terdiri atas beberapa tipe dari kanker paru, yakni tergabung dalam kelompok "squamous" atau "non-squamous". Non-squamous NSCLC sejauh ini termasuk ke dalam subtype adenokarsinoma dan karsinoma sel besar (Cancer Research UK, 2011).

Sel H1299 juga diketahui sebagai NCI - H1299 (ATCC<sup>®</sup>, CRL-5803<sup>™</sup>) merupakan salah satu sel kanker paru bukan sel kecil yang diturunkan dari nodus limfa yang biasa digunakan dalam banyak penelitian (Giaccone, 1992). Sel H1299 memiliki ekspresi gen seperti neuromedin B. Sel ini memiliki penghapusan homozigot sebagian dari protein p53, dan sedikit ekspresi dari protein p53 (ATCC<sup>®</sup>, CRL-5803<sup>™</sup>).

Penanganan kanker pada umumnya masih bergantung pada kemoterapi yang berasal dari bahan kimia sintetis. Idealnya, obat antikanker akan membunuh sel kanker tanpa merusak jaringan yang normal. Akan tetapi, antikanker dengan senyawa kimia sintetis tidak hanya akan mempengaruhi sel kanker tetapi juga mempengaruhi sel sehat yang ada disekitarnya. Sayangnya,

tidak ada agen kemoterapi yang tersedia saat ini yang tidak menimbulkan toksisitas sama sekali pada pasien (Katzung, 2010; Kusumastuti, 2013).

Telah banyak dilakukan penelitian untuk menemukan obat dari tumbuhan yang memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara. Salah satunya yaitu tumbuhan *Garcinia cowa* Roxb yang dikenal dengan nama daerah asam kandis atau kandis. Tanaman dari genus *Garcinia* (guttiferae) telah diteliti secara luas secara fitokimia dan biologis (Na *et al.*, 2013). Genus *Garcinia* kaya akan metabolit sekunder terutama triterpen, flavonoid, santon dan phloroglucinol. Senyawa-senyawa yang telah diisolasi dilaporkan memiliki berbagai aktifitas farmakologis, seperti aktivitas antikanker, anti-inflamasi, antibakteri, antivirus, antijamur, anti-HIV, antidepresan, dan antioksidan (Ritthiwigrom *et al.*, 2013). Tanaman ini banyak tersebar di daratan Indonesia dan Malaysia (Lim, 2012). Di Indonesia, asam kandis merupakan tanaman yang digunakan sebagai bumbu masak, terutama di Sumatera Barat. Tumbuhan *Garcinia cowa* Roxb. sendiri telah dilaporkan mengandung senyawa santon dari kulit batang asam kandis yang berpotensi sebagai obat antikanker payudara (Wahyuni *et al.*, 2015). Senyawa santon terutama dikenal dengan potensinya sebagai antikanker (Jabit *et al.*, 2009).

Pada penelitian sebelumnya, telah berhasil diperoleh senyawa cowanin dari kulit batang asam kandis sebanyak 100,3 mg (Iqbal, 2015). Beberapa hasil penelitian terkait *Garcinia cowa* Roxb. menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> yang potensial sebagai antikanker. Hasil penelitian Darwati *et al.* (2009), menyatakan bahwa dari kulit batang *G.cowa* Roxb. telah berhasil diisolasi senyawa santon teroksidasi yang ditetapkan sebagai Cowanin dan mempunyai aktivitas antikanker terhadap sel T47D dengan nilai IC<sub>50</sub> 10,4 µg/mL. Kemudian Jhovi (2016), menyatakan bahwa senyawa cowanin dari kulit batang asam (*Garcinia cowa* Roxb) memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 6,986 ± 0,786 µg/mL. Cowanin merupakan suatu

santon dari kulit batang *Garcinia cowa Roxb.* yang dapat ditemukan di beberapa bagian dari tumbuhan *Garcinia cowa Roxb.* seperti pada buah, lateks, ranting, dan kulit. (Ritthiwigrom *et al.*, 2013)

Oleh karena itu, pada penelitian kali ini dilakukan uji efek sitotoksik pada sel kanker paru H1299 yang dilakukan dengan MTT assay. MTT Assay merupakan salah satu metode yang digunakan dalam uji sitotoksik. Kelompok senyawa dengan sitotoksisitas potensial dapat digunakan sebagai agen antikanker sedangkan sitotoksisitas moderat dapat dimanfaatkan untuk kemoprevensi yang dapat mencegah dan menghambat pertumbuhan sel kanker (Melannisa, 2004). Sitotoksisitas dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu, sitotoksik potensial jika  $IC_{50} < 100 \mu\text{g/ml}$  ( $\mu\text{M}$ ), sitotoksik moderat jika  $100 \mu\text{g/ml}$  ( $\mu\text{M}$ )  $< IC_{50} < 1000 \mu\text{g/ml}$  ( $\mu\text{M}$ ) dan tidak toksik jika  $IC_{50} > 1000 \mu\text{g/ml}$  ( $\mu\text{M}$ ) (Krippendorff, 2006). Metode MTT ini merupakan metode kolorimetrik, dimana terjadinya reduksi garam kuning tetrazolium MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difeniltetrazolium bromid) oleh sistem reduktase suksinat tetrazolium yang termasuk dalam rantai respirasi dalam mitokondria sel-sel yang hidup membentuk kristal formazan berwarna ungu dan tidak larut air. Penambahan reagen DMSO akan melarutkan kristal berwarna ini yang kemudian diukur absorbansinya menggunakan *microplate reader*. Intensitas warna ungu yang terbentuk proporsional dengan jumlah sel hidup. Sehingga jika intensitas warna ungu semakin besar, maka berarti jumlah sel hidup semakin banyak (Mosmann, 1983).

Berdasarkan uraian diatas, maka kami mengajukan sebuah gagasan penelitian tentang uji sitotoksik cowanin, senyawa isolat dari kulit batang asam kandis (*Garcinia cowa roxb.*) terhadap sel kanker paru-paru H1299 dengan MTT Assay. Hal ini dilakukan untuk menemukan nilai  $IC_{50}$  cowanin terhadap sel kanker paru H1299.

