

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan sel-sel yang mengalami pertumbuhan dan penyebaran sel secara abnormal, agresif, dan tidak terkendali akibat adanya gangguan pada siklus sel.<sup>1,2</sup> Sel-sel tersebut mengalami pembelahan secara terus menerus, inaktivasi mekanisme apoptosis, bermetastasis dan menginvasi jaringan normal di sekitarnya. Sebanyak 90% kanker dapat mengenai jaringan epitel yang akan berkembang menjadi karsinoma. Karsinoma sendiri terbagi menjadi dua subtipe, yaitu adenokarsinoma yang berasal dari sel kelenjar dan tipe *squamous cell carcinoma* (SCC) yang berasal dari sel skuamosa.<sup>3</sup>

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian dini yang disebabkan oleh penyakit tidak menular.<sup>4</sup> *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa jumlah kematian yang disebabkan oleh kanker adalah sebanyak 10 juta jiwa pada tahun 2018.<sup>5</sup> Kejadian kanker di Indonesia pada tahun 2013 adalah 1,4 per 1000 populasi dan meningkat pada tahun 2018 menjadi 1,8 per 1000 populasi. Prevalensi kanker tertinggi terjadi di provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta, yaitu sebesar 4,86% per 1000 penduduk dan diikuti Sumatera Barat sebesar 2,47% per 1000 penduduk.<sup>6</sup> Berdasarkan gender, kanker paru-paru, prostat, dan kolorektal adalah jenis kanker yang paling umum pada pria, sedangkan kanker payudara, serviks, kolorektal, dan tiroid adalah yang paling umum pada wanita.<sup>5</sup>

*World Health Organization* (WHO) menyatakan kanker serviks merupakan kanker yang menduduki peringkat keempat terbanyak pada wanita di seluruh dunia. Pada tahun 2018 terdapat sebanyak 570.000 wanita terdiagnosis menderita kanker serviks di seluruh dunia dan sekitar 311.000 diantaranya meninggal dunia.<sup>7</sup> Data dari *global burden of cancer* (Globocan) menyatakan insiden kanker serviks di Indonesia menduduki peringkat kedua setelah kanker payudara, dengan persentasi 9,2% kasus baru dan mortalitas sebanyak 9,0% pada tahun 2020.<sup>8</sup> Data dari Dinas Kesehatan Padang tahun 2017 menunjukkan kejadian kanker serviks di Kota Padang menduduki peringkat pertama se-Sumatera Barat dengan persentasi kasus 2% atau setara dengan 166 kasus dan diikuti oleh Kabupaten Pesisir Selatan sebanyak 1,7%.<sup>9</sup>

Kejadian kanker serviks dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu usia pertama kali melakukan hubungan seksual, berganti-ganti pasangan seksual, multiparitas, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan usia di atas 40 tahun.<sup>10</sup> Kanker ini dapat disebabkan oleh infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) maupun infeksi non-HPV. Infeksi HPV terbagi menjadi dua kelompok besar, yaitu *high-risk* dan *low-risk* sesuai dengan potensi onkogeniknya untuk menjadi kanker.<sup>11</sup> Tipe *high-risk* yang paling sering ditemukan adalah HPV 16+ (SiHa), yang menyumbang sekitar 70% dari kasus kanker serviks, 50% diantaranya menjadi *squamous cell carcinoma*. HPV 18+ (HeLa) menyumbang sebanyak 20% dari *cervical adenocarcinoma*, sedangkan tipe *low-risk* (HPV 6+ dan 11+) sebanyak 90% akan bermanifestasi menjadi kutil kelamin.<sup>11,12</sup>

*Human Papillomavirus* (HPV) akan masuk ke dalam tubuh host melalui mikrotrauma pada sel epitel serviks. Virus akan dikenali oleh sel mast, kemudian sel mast mensekresi mediator inflamasi (histamin, bradikinin, prostaglandin dan leukotriens) yang dapat meningkatkan permeabilitas vaskular dan merekrut neutrofil dan monosit ke tempat terjadinya infeksi. Monosit akan berubah menjadi makrofag yang teraktivasi kemudian mensekresi sitokin-sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, dan lain-lain), sedangkan neutrofil akan menghasilkan zat-zat oksidatif, seperti *reactive oxygen species* (ROS) dan *nitric oxide* (NO) untuk mengeliminasi virus.<sup>13</sup> Virus yang tidak dapat dieliminasi oleh sistem imun tubuh akan terus mensekresi onkoprotein E6 dan E7 yang dapat meningkatkan produksi NO, aktivasi jalur inflamasi melalui reseptor *cyclooxygenase-2* (COX-2), prostaglandin (PG), dan *nuclear factor kappa beta* (NF- $\kappa$ B), sehingga terjadi inflamasi kronis yang memicu tumorigenesis dan berakhir pada kanker.<sup>14,15</sup> Onkoprotein ini juga berperan dalam meningkatkan aktivitas *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dalam mempromosi proliferasi, transformasi sel, *survival*, invasi, angiogenesis, dan metastasis kanker.<sup>14</sup>

Terapi yang umum digunakan dalam penatalaksanaan kanker serviks bisa berupa terapi bedah, kemoterapi, dan radioterapi. Bedah adalah prosedur yang digunakan untuk mengangkat massa kanker serviks pada stadium awal. Prosedur ini terbagi menjadi dua, yaitu untuk lesi prekanker dan lesi kanker yang sudah menginvasi ke jaringan sekitarnya. Akan tetapi, bedah memiliki efek samping

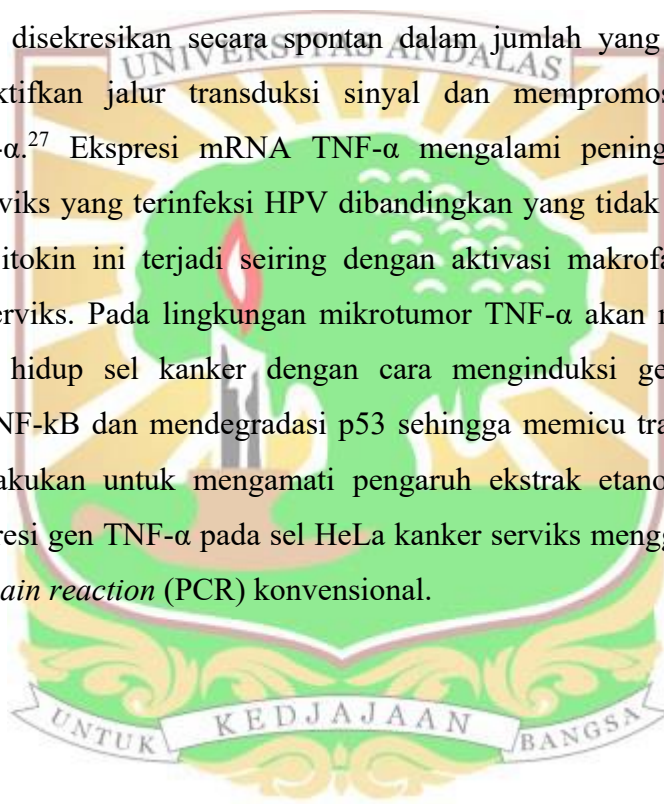
berupa infertilitas dan kemungkinan rekurensi dari kanker. Radioterapi dan kemoterapi juga dapat digunakan untuk kanker yang sudah bermetastasis. Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh terapi ini berupa keluhan pada sistem genitourinarius, rektum, dan keluhan sistemik lain, seperti mual, muntah, kehilangan nafsu makan, rambut rontok, mulut kering, serta kelelahan.<sup>16</sup>

*World Health Organization* (WHO) merekomendasikan untuk kembali memanfaatkan sumber daya yang ada (*back to nature*) untuk meminimalisir efek samping yang ditimbulkan pada modalitas terapi sebelumnya.<sup>17</sup> Salah satu sumber daya di Indonesia yang dapat dimanfaatkan adalah tanamannya yang digunakan dalam pengobatan. Tanaman obat dapat digunakan dalam pengobatan kanker sebagai terapi kombinasi dengan bedah, radioterapi, dan kemoterapi untuk meningkatkan efektivitas terapi, menurunkan efek samping, dan komplikasi.<sup>18</sup> Beberapa tanaman obat yang sudah diteliti, diantaranya tanaman ruku-ruku (*Ocimum sanctum*) dan tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) yang terbukti secara *in vitro* bersifat antikanker terhadap kanker payudara dan adenokarsinoma paru.<sup>19,20</sup> Tanaman obat lain yang juga sering digunakan oleh masyarakat adalah sungkai. Sungkai (*Peronema canescens* Jack) atau disebut juga dengan jati sabrang, merupakan tanaman asli Indonesia yang dapat ditemukan di Sumatera, Kalimantan, Jawa, dan Sulawesi.<sup>21</sup> Masyarakat Kalimantan Timur dan Bengkulu menggunakan daun ini sebagai obat flu, demam, kurap, obat kumur, dan obat malaria.<sup>22,23</sup> Tanaman sungkai memiliki senyawa metabolit sekunder yang bermanfaat sebagai antiinflamasi dan antioksidan, seperti flavonoid, alkaloid, steroid, tanin, fenol, dan saponin.<sup>22</sup> Tanaman ini juga memiliki sifat sitotoksik yang berperan sebagai antikanker.<sup>21</sup>

Pengaruh ekstrak etanol daun sungkai terhadap kanker serviks dapat diuji dengan menggunakan sel HeLa yang merupakan *cell line* kanker serviks yang diambil dari seorang wanita bernama Henrietta Lacks. Sel ini sering digunakan dalam penelitian skala besar karena memiliki aktivitas pembelahan sel yang sangat cepat daripada sel kanker lainnya. Dalam waktu sekitar 13,5 jam sel ini mampu membelah menjadi sangat banyak.<sup>24</sup> Adanya overaktivitas dari enzim telomerase mencegah terjadinya pemendekan telomer setelah terjadinya pembelahan, sehingga sel HeLa mampu membelah terus menerus tanpa

mengalami *cellular aging* maupun *cellular senescence*. *Cell line* ini memiliki kemampuan untuk bertahan pada lingkungan yang sedikit nutrisi, artinya sel ini sangat stabil saat dikultur. Hal ini mempermudah penelitian yang dilakukan berulang pada sel manusia tanpa perlu menghabiskan banyak waktu untuk menjaga stabilitas sel agar tetap hidup.<sup>25</sup>

TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi yang disekresikan oleh sel imun untuk menekan pertumbuhan dan menginduksi proses degeneratif pada sel tumor. Gen TNF- $\alpha$  dikodekan pada kromosom ke 6 yang tersusun atas 157 asam amino dan mencakup sekitar 3 kb DNA dalam sel manusia.<sup>26</sup> Pada sel HeLa sitokin ini disintesis dan disekresikan secara spontan dalam jumlah yang sedikit, namun dapat mengaktifkan jalur transduksi sinyal dan mempromosikan apoptosis bersama IFN- $\alpha$ .<sup>27</sup> Ekspresi mRNA TNF- $\alpha$  mengalami peningkatan pada sel keratinosit serviks yang terinfeksi HPV dibandingkan yang tidak terinfeksi HPV. Peningkatan sitokin ini terjadi seiring dengan aktivasi makrofag pada lapisan stroma endoserviks. Pada lingkungan mikrotumor TNF- $\alpha$  akan mempromosikan kelangsungan hidup sel kanker dengan cara menginduksi gen antiapoptosis melalui jalur NF- $\kappa$ B dan mendegradasi p53 sehingga memicu transformasi sel.<sup>28</sup> Penelitian dilakukan untuk mengamati pengaruh ekstrak etanol daun sungkai terhadap ekspresi gen TNF- $\alpha$  pada sel HeLa kanker serviks menggunakan metode *polymerase chain reaction* (PCR) konvensional.



## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka didapat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol daun sungkai (*Peronema canescens* J) meningkatkan atau menurunkan ekspresi gen TNF- $\alpha$  pada sel HeLa kanker serviks?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sungkai (*Peronema canescens* J) terhadap ekspresi gen TNF- $\alpha$  pada sel HeLa kanker serviks.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini, yaitu :

Menganalisis perbedaan hasil ekspresi gen TNF- $\alpha$  pada sel HeLa kanker serviks antara kelompok kontrol dan kelompok yang telah diberikan ekstrak etanol daun sungkai (*Peronema canescens* J) dengan konsentrasi IC25, IC50, dan IC75.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti dan menjadi sarana untuk melatih pola berpikir kritis peneliti terhadap pemahaman akan ilmu pengetahuan, serta menjadi acuan bagi peneliti untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

### 1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberi pengetahuan tentang manfaat ekstrak etanol daun sungkai (*Peronema canescens* J) sebagai antiinflamasi pada kanker serviks.

### 1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Bagi peneliti lain, dapat menggunakan hasil penelitian ini sebagai tambahan bahan gagasan untuk penelitian sejenis dan pembandingan terhadap penelitian yang berkaitan dengan kandungan ekstrak etanol daun sungkai

(*Peronema canescens* J) yang paling berpengaruh terhadap ekspresi gen TNF- $\alpha$  pada sel HeLa kanker serviks.

#### 1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat

Agar masyarakat dapat mengonsumsi daun sungkai sebagai obat tradisional yang sudah diteliti dan terbukti sebagai antikanker dengan efek samping yang minimal.

