

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker¹. Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus kanker baru dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Pada tahun 2012 kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang dan angka penderita kanker akan terus meningkat. Diperkirakan pada tahun 2030 kasus kanker baru mencapai 23,6 juta. Ancaman kanker di Indonesia meningkat seiring dengan perubahan pola hidup masyarakat². Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia tahun 2010, kanker payudara merupakan kanker terbanyak di Indonesia dengan frekuensi relatif 18,6%. Angka kejadian di Indonesia diperkirakan 12/100.000 wanita dengan angka mortalitas yang tinggi³.

Dasar terjadinya tumor adalah kehilangan atau tidak responnya suatu sel terhadap pengaturan pertumbuhan sel normal. Kanker adalah tumor yang dapat menginvasi dan merusak jaringan sekitarnya dan dapat bermetastasis ke jaringan lain. Subtipe molekuler kanker payudara terdiri dari Luminal A, Luminal B, Claudin low, Basal like breast cancer, dan HER2. *Cell line* T47D termasuk pada subtipe luminal A dengan *marker* ER+, PR+, HER2-, dan Ki-67 rendah⁴. Angka kejadian kanker payudara dengan subtipe luminal A sekitar 50-60% dari populasi penderita kanker payudara. Pasien dengan kanker payudara tipe luminal A memiliki prognosis yang baik dan relaps yang lebih rendah dibandingkan subtipe lainnya⁵.

Pengobatan pada kanker bertujuan menghentikan pertumbuhan sel tidak normal dan menginduksi terjadi kematian sel³. Pengobatan kanker payudara yang umum dilakukan adalah pembedahan yaitu dengan mengangkat jaringan kanker, namun masih beresiko tumbuh menjadi jaringan kanker baru karena pengangkatan yang tidak sempurna. Selain itu, bisa juga dilakukan kemoterapi dan radioterapi namun selain dapat membunuh sel kanker juga dapat merusak sel normal⁶. Pada kanker payudara dengan subtipe luminal A tidak respon terhadap kemoterapi

sehingga pilihan terapi ajuvan utamanya adalah hormonal³. Sekarang ini ditemukan pengobatan yang efektif, aman, dan tidak menimbulkan efek samping salah satu alternatifnya adalah menggunakan ekstrak daun sirsak⁷.

Sirsak (*Annona muricata* Linn) merupakan tanaman buah yang berasal dari family *Annonaceae* yang terdiri sekitar 130 genus dan 2300 spesies. Tanaman ini tersebar di daerah tropis dan subtropis di dunia. Buah sirsak yang matang atau dapat dimakan berbentuk hati dan berwarna hijau, dan diameternya bervariasi antara 15-20 cm. Beberapa penelitian telah membuktikan sirsak bermanfaat sebagai antikanker, antikonvulsan, antirematik, antiparasit, antimalaria, hepatoprotektif dan antidiabetes. Studi fitokimia mengungkapkan bahwa *annonaceous acetogenins* adalah komponen utama dari *A.muricata* dan terdapat lebih dari 100 *annonaceous acetogenins* telah diisolasi dari daun, kulit kayu, biji, akar, dan buah dari *A.muricata*. Di Amerika Selatan dan Afrika termasuk Nigeria, daun sirsak dipercaya dapat melawan tumor dan kanker⁸.

Daun, batang, kulit batang, dan biji sirsak mengandung senyawa acetogenin yang memiliki kerja antitumor dan toksisitas selektif terhadap sel kanker. Daun sirsak digunakan untuk mengobati sistitis, diabetes, sakit kepala, dan insomnia. Selain itu, rebusan daun sirsak diyakini memiliki efek antirematik dan neuralgik⁹.

Kandungan senyawa pada daun sirsak acetogenin berfungsi sebagai sitotoksik yang berpotensi sebagai antikanker. Acetogenin merupakan inhibitor dari kompleks I mitokondria yang menyebabkan penurunan produksi ATP sehingga menyebabkan kematian sel kanker¹⁰. Acetogenin hanya menyerang sel yang memiliki banyak kelebihan ATP seperti pada sel kanker sehingga tidak merusak sel normal¹¹. Pada daun sirsak juga terkandung alkaloid, tannin, dan flavonoid yang berpotensi menghambat pertumbuhan sel kanker¹². Efek senyawa aktif timbul akibat adanya interaksi pada sel. Intensitas efek senyawa aktif berbanding lurus dengan fraksi reseptor yang diikatnya, dan intensitas efek akan mencapai maksimal jika semua reseptor diduduki oleh senyawa aktif sehingga mencetuskan perubahan biokimiawi dan fisiologis sehingga respon sel terhadap suatu senyawa bioaktif akan berbeda-beda.¹³

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rosa Adelina telah membuktikan potensi ekstrak daun sirsak sebagai antiproliferasi sel kanker hepar tikus terinduksi 7,12 Dimetilbenz [a] antracene (DMBA), dilihat dari hasil pemeriksaan histopatologi dan penentuan aktivitas proliferasi sel hepar dengan AgNOR menunjukkan adanya penurunan aktivitas proliferasi sel hepar secara signifikan⁶. Penelitian serupa juga menunjukkan ekstrak etanol daun sirsak dapat memicu kejadian apoptosis dan berpotensi memiliki efek kemoterapi pada kanker payudara tikus putih yang diinduksi DMBA¹⁴. Berdasarkan penelitian Yahaya Gavamukulya menunjukkan meningkatnya persentase kematian sel dengan peningkatan konsentrasi ekstrak etanol daun sirsak pada kanker payudara *cell line* MDA dan SKBR3 secara *in vitro*¹⁵. Penelitian yang dilakukan pada mencit C3H yang telah diinokulasi bubur tumor jenis adenokarsinoma mamma juga menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak mampu memperlambat pertumbuhan tumor payudara tetapi tidak mengurangi besar tumor akhir. Selain itu, ekstrak daun sirsak juga dapat menghambat proliferasi sel melalui hambatan ekspresi Ki-67 dan meningkatkan apoptosis¹⁶.

Penelitian yang dilakukan di IPB oleh Usep Suhendar ekstrak etanol daun sirsak memiliki aktivitas sitotoksik yang baik dalam menghambat kerja sel kanker payudara MCF7¹⁷. Penelitian yang dilakukan oleh Agli pada tahun 2012 juga menunjukkan adanya aktivitas sitotoksik ekstrak etanol daun sirsak terhadap sel kanker serviks uteri HeLa, dimana terjadi penurunan jumlah sel HeLa seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak etanol daun sirsak¹⁸. Penelitian penggunaan ekstrak daun sirsak sebagai obat kemoterapi kanker payudara yang dilakukan oleh Muhartono dan Subeki juga menunjukkan hasil pemberian ekstrak air dan etil asetat daun sirsak dapat menyebabkan kerusakan hati dan ginjal mencit serta mematikan sel kanker payudara mencit⁷. Berdasarkan penelitian sebelumnya aktivitas antikanker ekstrak etanol daun sirsak yang dikombinasikan dengan senyawa sintesis pada sel kanker payudara T47D menunjukkan adanya sifat sitotoksik¹⁹.

Senyawa bioaktif yang ada pada tumbuhan akan memberikan respon yang berbeda-beda berdasarkan lama paparan dan jumlah konsentrasi yang diberikan. Pada penelitian sebelumnya hanya melihat pengaruh ekstrak daun

sirsak pada satu masa inkubasi dan belum ada variasi masa inkubasi. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap viabilitas *cell line* kanker payudara T47D secara *in vitro* yang berpeluang sebagai salah satu sumber obat antikanker. Penggunaan daun sirsak karena lebih efektif yaitu mudah didapatkan, pengambilannya tidak merusak pertumbuhan tanaman, dan ketersediaan *cell line* kanker payudara T47D di Laboratorium tempat penelitian.

1.2 Rumusan masalah

Bagaimana pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap viabilitas *cell line* kanker payudara T47D?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Mengetahui pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap viabilitas *cell line* kanker payudara T47D.

1.3.2 Khusus

Mengetahui efektivitas ekstrak daun sirsak yang mampu menghambat 50% viabilitas *cell line* kanker payudara T47D.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Masyarakat

Menambah pengetahuan masyarakat tentang manfaat daun sirsak sebagai pengobatan tradisional penyakit kanker payudara.

1.4.2 Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Menambah informasi ilmiah tentang peluang pengobatan alternatif kanker payudara menggunakan ekstrak daun sirsak sebagai antikanker.

1.4.3 Penelitian

Menambah sumber data baru dan pembandingan untuk penelitian selanjutnya.