

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia. Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer* (Globocan), pada tahun 2022 tercatat lebih dari 19,96 juta kasus baru kanker dengan angka kematian mencapai 9,7 juta jiwa secara global (1). Angka mortalitas ini melampaui penyakit jantung iskemik yang sebelumnya menjadi penyebab kematian utama dengan 9,1 juta jiwa pada tahun 2021 (2). Di Indonesia, berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi kanker mencapai 1,2 per 1.000 penduduk, dengan lebih dari 408 ribu kasus baru dan 242 ribu kematian yang tercatat pada tahun 2022 berdasarkan laporan Globocan (3,4).

Kanker paru merupakan jenis kanker dengan angka kejadian dan mortalitas tertinggi secara global, dengan lebih dari 2,4 juta kasus baru dan 1,8 juta kematian pada tahun 2022 (1). Di Indonesia, insiden kanker paru menempati urutan kedua setelah kanker payudara, yaitu sebesar 38.904 kasus (9,5% dari total kasus kanker) dan menjadi penyebab kematian utama, dengan jumlah kematian mencapai 34.339 jiwa (14,1% dari total kematian akibat kanker). Kanker ini merupakan jenis kanker dengan insidensi dan mortalitas tertinggi pada pria di Indonesia (4).

Kanker paru adalah jenis kanker yang ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal yang ganas dan terus-menerus pada jaringan paru-paru, baik di saluran udara maupun jaringan parenkim. Sama seperti jenis kanker lainnya, kanker paru disebabkan oleh kerusakan DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) yang mengakibatkan hilangnya fungsi gen yang mengatur pembelahan sel atau terekspresinya gen yang mendorong pembelahan sel secara berlebihan. Kanker paru dapat bermetastasis melalui pembuluh darah atau sistem limfatik, sehingga memungkinkan tumor menyebar ke bagian tubuh lain, seperti hati, tulang, otak, kelenjar adrenal, dan kelenjar getah bening (5).

Salah satu gen yang terekspresi berlebihan dalam kanker adalah Cyclin D1, sebuah protoonkogen yang berperan penting dalam regulasi siklus sel (6).

Hilangnya kontrol siklus sel merupakan ciri penting sel kanker yang mendorong pertumbuhan sel secara cepat dan tidak terkendali (7). Cyclin D1 sebagai pengatur utama perkembangan siklus sel, mendorong proliferasi sel dengan membentuk ikatan dengan *Cyclin Dependent Kinase 4/6* (CDK4/6) sehingga memfasilitasi transisi siklus sel dari fase G1 ke fase S (8). Ekspresi berlebihan pada protein ini telah dilaporkan pada berbagai jenis kanker, termasuk pada *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) atau Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPBSK) dengan tingkat kejadian overekspresi mencapai 18-76% (9).

Pilihan pengobatan pada kanker paru didasarkan pada jenis histologi, stadium penyakit, kondisi kesehatan umum, dan penyakit penyerta pada pasien (10). Pada kanker paru stadium awal, pembedahan menjadi pilihan utama pengobatan. Radioterapi dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan pada kanker stadium awal dan stadium lanjut lokal bagi pasien yang tidak dapat menjalani pembedahan (11). Akan tetapi, penggunaan radioterapi pada kanker paru dapat menyebabkan efek samping, seperti perikarditis dan fibrosis miokard akibat paparan radiasi pada organ sekitarnya (12). Pada stadium lanjut lokal, penggunaan radioterapi dikombinasikan dengan pengobatan sistemik, seperti kemoterapi, imunoterapi, dan terapi target. Modalitas ini juga diterapkan pada stadium lanjut dengan tujuan pengobatan bersifat paliatif (11). Penggunaan obat kemoterapi sering dikaitkan dengan resiko efek samping dan resistensinya. Efek samping yang ditimbulkan dari kemoterapi berhubungan dengan toksisitasnya pada hematologi, gastrointestinal, dan ginjal (13), sedangkan resistensinya terkait pada obat-obatan lini pertama, seperti golongan platina (14), paclitaksel (15), dan vinorelbin (16). Modalitas lain, seperti imunoterapi dapat meningkatkan fungsi imun dalam melawan sel kanker, tetapi efek sampingnya dapat menyebabkan timbulnya penyakit autoimun (17). Oleh karena itu, pengembangan senyawa bahan alam sebagai pengobatan kanker yang aman perlu dilakukan, sehingga dapat menjadi alternatif pilihan dan melengkapi pengobatan yang sudah ada.

Salah satu tumbuhan yang potensial berasal dari genus *Garcinia*, yaitu *Garcinia cowa* Roxb., yang di Indonesia dikenal sebagai asam kandis (18). Di Indonesia dan Malaysia, irisan buah asam kandis yang telah dijemur digunakan untuk memberikan rasa yang khas pada masakan (19). Dalam pengobatan

tradisional, hampir seluruh bagian dari tumbuhan ini telah digunakan. Buah dan daun dari tumbuhan *Garcinia cowa* dimanfaatkan untuk meningkatkan sirkulasi darah, sebagai ekspektoran, serta memiliki efek pencahar. Kulit kayunya digunakan untuk menurunkan demam dan memiliki sifat antimikroba, sedangkan akarnya dimanfaatkan untuk meredakan demam. Getah dari tanaman ini juga diketahui bermanfaat untuk mengatasi demam (20,21).

Hasil isolasi senyawa dari *Garcinia cowa* menunjukkan adanya senyawa santon, flavonoid, steroid, terpenoid, florogusinol, serta depsidon. Beberapa diantaranya memiliki aktivitas farmakologis seperti antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, antimalaria, serta antikanker (19,22). Salah satu senyawa dari golongan santon yang berperan sebagai antikanker pada tumbuhan *Garcinia cowa* adalah cowanin (23). Cowanin pada tumbuhan asam kandis dapat ditemukan pada kulit batang, akar, getah, dan buah (22,24).

Sejumlah penelitian telah membuktikan potensi cowanin sebagai agen antikanker. Penelitian yang dilakukan oleh Hefni, dkk. (2020), menunjukkan bahwa cowanin bersifat sitotoksik pada sel kanker payudara T47D dengan  $IC_{50}$  sebesar 11,11  $\mu\text{g/mL}$  (23). Penelitian lain yang dilakukan oleh Wahyuni, dkk. (2024) menunjukkan bahwa cowanin mampu melawan sel kanker payudara MCF-7/HER2 dengan menurunkan ekspresi protein Cyclin D1, dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 16,98  $\mu\text{M}$  (25). Berdasarkan hasil penelitian tersebut, cowanin yang terdapat pada *Garcinia cowa* diharapkan mampu menurunkan ekspresi protein Cyclin D1 pada sel kanker paru sehingga berpotensi untuk dikembangkan menjadi agen terapeutik yang aman dalam penanganan kanker paru.

*Western blot* sering digunakan dalam penelitian untuk memisahkan dan mengidentifikasi protein. Dalam teknik ini campuran protein dipisahkan berdasarkan berat molekul dan jenisnya melalui elektroforesis gel. Hasil pemisahan ini kemudian ditransfer ke membran yang menghasilkan pita untuk setiap protein. Membran tersebut kemudian diinkubasi dengan antibodi label yang spesifik sehingga dapat mendeteksi protein yang diinginkan (26). Dengan metode ini, *western blot* dapat digunakan untuk mengukur ekspresi protein Cyclin D1 pada sel kanker yang merupakan salah satu pengatur perkembangan siklus sel.

Berdasarkan studi pendahuluan, diketahui bahwa senyawa cowanin memiliki aktivitas antikanker pada sel kanker paru A549 dengan nilai  $IC_{50}$  16,98  $\mu$ M dengan metode (*Microtetrazolium*) MTT assay. Peneliti merasa perlu untuk melakukan uji lanjutan dengan metode yang berbeda dengan menargetkan salah satu protein pembelahan sel yaitu Cyclin D1 dengan menggunakan metode *western blot*. Pada saat ini belum ditemukan penelitian terhadap sel kanker paru-paru dengan melihat efek pemberian senyawa cowanin terhadap protein yang mengambil peran penting dalam proses siklus sel dengan menggunakan metode *western blot*.

### 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian senyawa cowanin terhadap ekspresi protein Cyclin D1 pada sel kanker paru-paru A549?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian senyawa cowanin terhadap ekspresi protein Cyclin D1 pada sel kanker paru

### 1.4 Hipotesis Penelitian

Pemberian senyawa cowanin dapat menurunkan ekspresi protein Cyclin D1 pada sel kanker paru A549

