BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) tercatat hampir 10 juta kematian akibat kanker pada tahun 2020. Kanker payudara menempati urutan ke-5 penyebab kematian akibat kanker tertinggi setelah kanker paru, kolorektal, hati, dan lambung. Laporan kasus terbaru kanker, kanker payudara menjadi peringkat pertama kanker yang paling sering terjadi di tahun 2020 dengan 2,26 juta kasus, diikuti oleh kanker paru dengan 2,21 juta kasus dan kanker kolorektal dengan 1,93 juta kasus.¹

Pada tahun 2020 tercatat 396.914 kasus baru dan 234.511 kematian akibat kanker payudara di Indonesia.² Prevalensi kanker tertinggi terdapat di Provinsi DI Yogyakarta (4,86 per 1000 penduduk), diikuti Sumatera Barat (2,47 per 1000 penduduk) dan Gorontalo (2,44 per 1000 penduduk).³ Insiden kanker payudara di Indonesia masih menempati urutan pertama kanker terbanyak yang terjadi pada perempuan (65.858 kasus) diikuti kanker leher rahim (36.633 kasus).⁴

Kanker payudara merupakan masalah serius dan ancaman bagi kaum wanita. Penyebab kanker payudara belum diketahui, tetapi penyakit ini diketahui bersifat multifaktorial di mana beberapa faktor risiko saling berkontribusi.⁵ Kanker payudara dapat didefinisikan sebagai penyakit di mana sel-sel di jaringan payudara berubah dan membelah secara tidak terkendali, biasanya mengakibatkan benjolan atau massa. Kanker payudara biasanya tidak menunjukkan gejala ketika tumornya kecil dan masih mudah diobati, sehingga pasien sering kali datang pada stadium lanjut.⁶

Terdapat beberapa modalitas terapi untuk kanker payudara, di antaranya intervensi bedah melalui eksisi tumor dan mastektomi, terapi adjuvan seperti radioterapi, kemoterapi, terapi endokrin dan imunoterapi, atau kombinasi dari metode-metode tersebut.⁷ Permasalahan yang sering timbul dari terapi-terapi ini adalah seringnya resistensi, kekambuhan tumor, serta kurangnya terapi yang efektif untuk stadium lanjut dan beberapa tipe kanker payudara seperti *triple*

negative breast cancer (TNBC).⁸ Kemoterapi juga memiliki efek samping, yaitu mengganggu pembelahan sel normal di dalam tubuh. Dalam penelitian Dipiro tahun 2020, berdasarkan National Cancer Institute efek samping kemoterapi yang sering terjadi adalah mual, muntah, diare, stomatitis, rambut rontok, kerentanan terhadap infeksi, trombositopenia, neuropati, dan myalgia.⁹ Oleh karena itu, perlu dikembangkannya obat terapi kanker yang lebih efektif dan memiliki efek samping yang minimal.

Pemanfaatan pengobatan tradisional dari bahan alam telah menjadi salah satu budaya dan tradisi masyarakat Indonesia. Tanaman obat yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional memiliki kandungan aktif yang berguna dalam pengobatan sintetik.¹⁰ Terdapat ketertarikan besar terhadap komponen bioaktif alami dari tanaman obat yang memiliki karakteristik antikanker saat ini. Tanaman obat atau bahan alam diketahui memiliki efek samping dan risiko dalam penggunaan jangka panjang yang lebih minimal.¹¹ Salah satu tanaman yang memiliki fitokimia antikanker yaitu cengkeh.

Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) merupakan tanaman obat yang sangat penting dan telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional. Kandungan senyawa fitokimia di dalam minyak atsiri cengkeh didominasi oleh eugenol (70–85%), asetil eugenol (15%), dan β -caryophyllene (5–12%).¹² Komponen utama minyak cengkeh yaitu eugenol merupakan kandungan terbanyak dan memiliki banyak manfaat biologis yang luar biasa.¹³

Eugenol ($C_{10}H_{12}O_2$) merupakan senyawa aromatik yang termasuk dalam kelompok fenol yang memiliki gugus hidroksil. Senyawa ini diperoleh dari minyak atsiri alami tanaman keluarga *Lamiaceae*, *Lauraceae*, *Myrtaceae* dan *Myristicaceae*.¹⁴ Eugenol memiliki berbagai aktivitas farmakologis, yaitu sebagai antioksidan, antikarsinogenik, antimikroba, neuroprotektif, dan anestetik. Eugenol dikenal memiliki peran ganda sebagai antioksidan dan pro-oksidan, di mana pada konsentrasi rendah, eugenol menunjukkan aktivitas antioksidan, sedangkan pada konsentrasi tinggi, eugenol dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas, sehingga berfungsi sebagai pro-oksidan.¹⁵

Telah banyak penelitian dilakukan terhadap pemanfaatan eugenol sebagai agen antikanker, seperti yang dilakukan oleh Jaganathan S. K. dkk. pada tahun

2012, bahwa eugenol berpotensi dalam menghambat pertumbuhan dan perkembangan tumor, memicu proses apoptosis, dan memiliki efek genotoksik terhadap berbagai sel kanker.¹⁶ Eugenol telah terbukti dengan dosis rendah (2 μ M) memiliki toksisitas spesifik dan secara tidak langsung menghambat proliferasi sel kanker payudara dengan menurunkan regulasi E2F1 serta target anti-apoptosis.¹⁷ Penelitian sebelumnya dengan fraksi etil asetat bunga cengkeh, eugenol menunjukkan potensi antikanker yang tinggi dengan nilai IC₅₀ sebesar 24,51 μ g/ml terhadap sel kanker serviks (HeLa).¹⁸

Senyawa fenolik lain yang terdapat dalam cengkeh dan diketahui memiliki aktivitas antikanker adalah asam galat dan kuersetin. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa asam galat mampu menginduksi kematian sel (apoptosis) serta menahan siklus sel pada sel kanker payudara MCF-7, terutama pada konsentrasi di atas 50 μ M.¹⁹ Kuersetin yang juga terkandung dalam cengkeh diketahui memiliki potensi sebagai agen antikanker, yang ditunjukkan melalui hasil analisis molecular docking yang memperlihatkan afinitas kuat antara kuersetin dan target protein kanker payudara MCF-7, sehingga mendukung peran kuersetin dalam menghambat pertumbuhan sel kanker.²⁰

Proses isolasi senyawa fenolik pada bunga cengkeh didapatkan melalui dua tahap, yaitu ekstraksi dengan pelarut etanol, kemudian dilanjutkan dengan fraksinasi dengan etil asetat. Ekstraksi merupakan langkah pertama untuk memisahkan produk alami yang diinginkan dari bahan asalnya. Pemilihan pelarut didasarkan pada kelarutan dan polaritasnya, yang mempermudah proses pemisahan komponen senyawa aktif dalam sampel.²¹ Pelarut etanol dipilih karena pelarut ini sangat baik untuk mendapatkan senyawa fenolik seperti eugenol dan memiliki tingkat ekstraksi yang tinggi.²²

Hasil ekstrak bunga cengkeh masih berupa ekstrak kasar yang berpotensi memiliki efek antagonis karena adanya interaksi antar komponen dalam ekstrak.²³ Mengatasi hal ini, diperlukan proses penyederhanaan komponen ekstrak, salah satunya melalui fraksinasi. Fraksinasi dilakukan untuk mendapatkan ekstrak eugenol yang lebih murni. Penelitian yang dilakukan Nurhasanah dkk. tahun 2009 salah satu metode fraksinasi yaitu dengan destilasi fraksinasi dapat meningkatkan

tingkat kemurnian kandungan eugenol dari 93% menjadi 97% dibanding hasil ekstraksi.²⁴

Fraaksinasi akan memisahkan ekstrak berdasarkan tingkat kepolarannya, di mana senyawa nonpolar larut dalam pelarut nonpolar, senyawa semipolar larut dalam pelarut semipolar, dan senyawa polar larut dalam pelarut polar.²⁵ Fraaksinasi etil asetat dipilih karena sesuai dengan karakteristik polaritas senyawa eugenol yang semi polar.²⁶

Sel MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*) merupakan *cell line* kanker payudara yang sering digunakan untuk investigasi kanker payudara, terutama mengenai obat antikanker. Sel MCF-7 memiliki karakteristik positif hormon estrogen dan progesteron (ER+, PR+) dan masuk ke dalam subtipe luminal A. *Cell line* ini berasal dari efusi pleura yang diambil dari seorang pasien dengan metastatik kanker payudara. MCF-7 merupakan model *in vitro* yang sangat baik untuk mempelajari mekanisme respons tumor karena memiliki karakteristik molekuler dan biokimia yang mirip dengan kanker payudara manusia.^{27,28}

Berdasarkan informasi mengenai kandungan bunga cengkeh, peneliti tertarik menguji potensi fraksi etil asetat bunga cengkeh, sebagai agen antikanker terhadap *cell line* kanker payudara MCF-7. Penelitian dilakukan secara *in vitro* menggunakan metode MTT *Assay* untuk menentukan nilai IC₅₀, yang kemudian diuji lebih lanjut terhadap proliferasi sel kanker MCF-7 dengan metode *trypan blue assay*.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek pemberian fraksi etil asetat bunga cengkeh terhadap proliferasi sel kanker payudara MCF-7?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek pemberian fraksi etil asetat bunga cengkeh terhadap proliferasi sel kanker payudara MCF-7.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui sifat sitotoksitas fraksi etil asetat bunga cengkeh terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan mengetahui nilai IC₅₀.

2. Mengetahui efek pemberian fraksi etil asetat bunga cengkeh terhadap proliferasi sel kanker payudara MCF-7 pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Mengembangkan keahlian dan keterampilan dalam pengaplikasian multidisiplin ilmu dalam melakukan penelitian dengan topik efek senyawa tanaman obat pada sel kanker. Menambah kemampuan dalam penulisan ilmiah dan metodologi penelitian, sehingga meningkatkan kemampuan berpikir kritis dan ilmiah dalam memecahkan masalah di bidang kesehatan.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil dari penelitian ini dapat menyediakan informasi awal mengenai efek antiproliferasi dari fraksi etil asetat bunga cengkeh terhadap sel kanker payudara MCF-7, yang berpotensi menjadi alternatif pengobatan yang lebih aman dan minimal efek samping.

1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini diharapkan menjadi landasan dan data pendukung untuk penelitian lanjutan mengenai efek senyawa aktif dalam tanaman obat terhadap berbagai jenis sel kanker atau mekanisme kerja yang lebih spesifik. Mengarahkan peneliti lain untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut dengan pendekatan yang berbeda, seperti studi *in vivo* atau pengujian klinis.