

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel tidak normal, yang dapat menyebar dan menyerang bagian tubuh lain. Kanker menjadi salah satu penyebab utama kematian di dunia, yang menempati peringkat kedua setelah penyakit kardiovaskular. Secara global, berdasarkan data dari *Global Cancer Observatory* tahun 2022, terdapat 19.976.499 kasus baru kanker dengan 9.743.832 kematian. Di Indonesia sendiri, jumlah kasus baru dari kanker mencapai 408.661 dengan angka kematian 242.988. Kanker disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk pola makan, gaya hidup, paparan radiasi, dan faktor hormonal. Kanker dikelompokkan berdasarkan jenis jaringan atau organ asalnya, meskipun ada beberapa jenis kanker yang memiliki ciri campuran. Umumnya, kanker berkembang secara perlahan, dan gejalanya baru tampak setelah beberapa tahun (Kamal *et al.*, 2022).

Salah satu jenis kanker yang paling sering dialami perempuan di dunia yaitu kanker serviks. Menurut *Global Cancer Observatory* tahun 2022, kanker serviks menempati peringkat nomor 4 yang sering dialami oleh perempuan di dunia, dengan jumlah kasus sebesar 662.301 atau sekitar 6,9%, setelah kanker kolorektal. Angka kematiannya juga sangat tinggi, mencapai 348.874 jiwa (8,1%). Sementara di Indonesia, kanker serviks menempati peringkat nomor 2 yang paling sering dialami perempuan setelah kanker payudara, dengan total 36.694 kasus atau sekitar 16,8% dari keseluruhan kasus kanker pada perempuan. Angka kematiannya juga cukup tinggi, yaitu sekitar 20.708 jiwa (18,1%) (*Global Cancer Observatory*, 2022).

Faktor utama yang menjadi penyebab kanker serviks adalah infeksi dari *Human Papillomavirus* (HPV), terutama tipe yang paling umum ditemukan yaitu HPV16 dan HPV18 (Zhang *et al.*, 2020). HPV merupakan virus yang berukuran kecil, tidak berselubung, memiliki diameter sekitar 55 nanometer, dan termasuk dalam keluarga *Papovaviridae*. Virus ini biasanya menginfeksi sel-sel di lapisan mukosa dan

membentuk partikel virus baru di dalam sel yang matang. Aktivitas ini mengganggu kontrol normal pada siklus sel, sehingga memicu pembelahan sel yang tidak terkontrol. Akibatnya, terjadi penumpukan kerusakan genetik yang lama-kelamaan dapat berkembang menjadi kanker (Okunade, 2020). Infeksi HPV umumnya ditularkan melalui hubungan seksual dan dapat menyebabkan lesi pada lapisan epitel. Meskipun sebagian besar lesi akan sembuh dalam waktu 6-12 bulan berkat sistem imun tubuh, sebagian kecil dapat tetap bertahan dan berkembang menjadi kanker serviks, terutama jika DNA virus terintegrasi ke dalam genom inang (Yousefi *et al.*, 2022). Selain infeksi HPV, terdapat berbagai faktor lain yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks, seperti aktivitas seksual pada usia yang terlalu dini, memiliki banyak pasangan seksual, kebiasaan merokok, serta faktor sosial ekonomi yang rendah (Okunade, 2020; Zhang *et al.*, 2020).

Tingginya angka kejadian kanker serviks yang dipengaruhi oleh berbagai faktor tersebut, menjadikan pengobatan yang efektif sangat penting untuk menurunkan tingkat kejadian kanker serviks. Pengobatan kanker serviks sangat dipengaruhi oleh sejauh mana kanker telah berkembang ketika didiagnosis. Jika terdeteksi pada stadium awal, tingkat kelangsungan hidup dapat mencapai lebih dari 90%. Namun, apabila kanker sudah menyebar ke area tubuh lainnya, tingkat kelangsungan hidup akan menurun drastis (Ferrall *et al.*, 2021). Pilihan pengobatan juga disesuaikan dengan berbagai faktor, seperti stadium kanker, tingkat penyebaran kanker, ukuran tumor, dan kondisi umum pasien (Johnson *et al.*, 2019). Pengobatan kanker serviks mencakup berbagai terapi, seperti radioterapi, kemoterapi, dan pembedahan. Namun terapi-terapi tersebut sering kali membawa efek samping yang besar dan tidak selalu efektif, terutama pada tahap lanjut dan jangka panjang, yang dapat menyebabkan komplikasi kesehatan (Ferrall *et al.*, 2021). Oleh karena itu, diperlukan pengembangan dan penelitian mengenai alternatif pengobatan yang lebih aman dan efektif (Khalid *et al.*, 2022).

Salah satu sumber pengobatan alternatif yang efektif adalah menggunakan tanaman obat, yang telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Tanaman obat

mengandung senyawa aktif yang bermanfaat untuk tujuan terapeutik atau sebagai bahan dasar dalam sintesis obat modern (Khalid *et al.*, 2022). Selain itu, tanaman obat juga dikenal sebagai sumber senyawa antikanker yang aman, tidak beracun, dan mudah diakses. Senyawa metabolit yang diekstraksi dari tanaman memiliki potensi untuk melawan kanker dengan cara memicu apoptosis pada sel kanker, sekaligus mengurangi dampak penyakit dalam tubuh (Mesquita *et al.*, 2023).

Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman hayati terbesar kedua di dunia, setelah Brazil. Keanekaragaman ini telah dimanfaatkan dalam berbagai aspek kehidupan, termasuk dalam penggunaan senyawa alami untuk pengobatan tradisional. Masyarakat Indonesia secara turun-temurun menggunakan tanaman obat sebagai bagian dari sistem perawatan kesehatan, meskipun efektivitas dan keamanannya masih belum teruji secara klinis dengan standar internasional yang ketat (Arozal *et al.*, 2020). Dengan keanekaragaman hayati yang melimpah, Indonesia memiliki potensi besar untuk mengeksplorasi, meneliti, dan mengembangkan tanaman obat sebagai aset nasional yang dapat memberikan nilai tambah dan menjadi produk kesehatan yang berdaya saing (Sholikhah, 2016).

Salah satu tanaman obat Indonesia yang umum diteliti sebagai antikanker adalah tanaman sirsak. Sirsak (*Annona muricata L.*) merupakan tanaman dari famili *Annonaceae* yang tumbuh di dataran rendah (Zubaidi *et al.*, 2023). Seluruh bagian dari tanaman ini memiliki potensi untuk dimanfaatkan sebagai pengobatan tradisional oleh masyarakat di wilayah tropis seperti daun, kulit batang, akar, dan biji sering digunakan sebagai bahan obat. Sirsak telah lama digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk infeksi parasit, peradangan, diabetes, dan kanker, salah satunya kanker serviks (Mutakin *et al.*, 2022). Penelitian oleh Fona Qorina dan teman-teman pada tahun 2020, ekstrak daun sirsak terbukti menunjukkan efek antikanker terhadap sel kanker serviks (sel HeLa) dengan hasil IC_{50} yang didapatkan sebesar 5,91 $\mu\text{g/mL}$, yang artinya ekstrak ini mampu menghambat setengah dari pertumbuhan sel HeLa pada konsentrasi tersebut (Qorina *et al.*, 2020). Namun, penelitian ini masih terbatas pada aspek viabilitas sel, sehingga diperlukan kajian lebih lanjut untuk memahami

mekanisme molekulernya, termasuk pengaruhnya terhadap ekspresi gen terkait apoptosis seperti gen BCL2 (*B-Cell Lymphoma 2*).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Daud dan teman-teman (2016) menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, dan *annonaceous acetogenins*. Senyawa *acetogenin* yang aktif terbukti mampu menghambat protein Bcl-2 serta menginduksi kematian pada sel kanker yang resisten bahkan terhadap kemoterapi (Daud *et al.*, 2016). Bcl-2 merupakan protein anti-apoptosis yang berperan dalam melindungi sel kanker dari apoptosis (Rosdi *et al.*, 2018). Apoptosis merupakan proses kematian sel terprogram serta berperan dalam pemeliharaan homeostasis dan pertumbuhan sel (Singh *et al.*, 2019). Mekanisme ini bersifat kompleks dan diatur pada tingkat gen untuk memastikan eliminasi sel-sel yang rusak secara teratur dan efisien, seperti setelah terjadi kerusakan DNA atau selama proses perkembangan dan dilaksanakan melalui jalur mitokondria. Jalur apoptosis dapat dipicu melalui jalur ekstrinsik maupun intrinsik yang dimediasi oleh *caspase* (Pistritto *et al.*, 2016).

Salah satu pengatur utama jalur apoptosis intrinsik adalah keluarga protein Bcl-2, yang terdiri dari anggota pro-apoptosis dan anti-apoptosis (pro-kelangsungan hidup). Salah satu anggota utama dalam kelompok ini adalah protein Bcl-2, yang dikodekan oleh gen BCL2. Peningkatan ekspresi gen BCL2 dapat menghambat proses apoptosis, yang seharusnya menjadi mekanisme alami tubuh untuk mengeliminasi sel-sel yang rusak atau tidak normal. Dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker serviks, ekspresi gen BCL2 yang berlebihan telah diamati dan diketahui berkontribusi juga terhadap resistensi sel kanker terhadap terapi. Ekspresi gen BCL2 yang berlebihan menyebabkan peningkatan produksi protein Bcl-2 yang dapat mengganggu keseimbangan apoptosis, yang pada akhirnya mendukung perkembangan dan penyebaran kanker pada manusia (Antony & Vijayan, 2016; Qian *et al.*, 2022).

Berdasarkan hal tersebut, tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengevaluasi potensi antikanker dari ekstrak daun sirsak terhadap sel kanker serviks (sel HeLa) melalui analisis viabilitas sel dan ekspresi gen BCL2 menggunakan metode *quantitative Polymerase Chain Reaction* (qPCR). Hasil penelitian ini diharapkan dapat

memberikan kontribusi dalam pengembangan pengobatan alternatif yang lebih aman dan efektif bagi penderita kanker serviks, serta menjadi dasar bagi penelitian lebih lanjut di bidang terapi berbasis tanaman alam.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apa saja kandungan senyawa yang terdapat dalam ekstrak daun sirsak berdasarkan hasil skrining fitokimia dan analisis GC-MS?
2. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap viabilitas sel HeLa?
3. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap ekspresi gen BCL2 pada sel HeLa?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis potensi antikanker ekstrak daun sirsak terhadap sel HeLa dan pengaruhnya terhadap ekspresi gen BCL2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui kandungan senyawa dalam ekstrak daun sirsak berdasarkan hasil skrining fitokimia dan analisis GC-MS.
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap viabilitas sel HeLa.
3. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap ekspresi gen BCL2 pada sel HeLa.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini memberikan kesempatan bagi peneliti untuk menerapkan dan mengembangkan ilmu yang telah diperoleh selama pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas serta meningkatkan keterampilan dalam melakukan penelitian ilmiah serta analisis data.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Menambah wawasan mengenai potensi antikanker dari tanaman alam, khususnya daun sirsak. Selain itu, hasil penelitian ini dapat membuka peluang studi lebih lanjut mengenai senyawa aktif yang terkandung dalam daun sirsak dan mekanisme kerjanya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini berkontribusi dalam meningkatkan reputasi akademik institusi, khususnya dalam bidang penelitian ilmiah. Selain itu, hasil penelitian yang berpotensi dipublikasikan dalam jurnal nasional maupun internasional dapat memperkuat peran institusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat

Meningkatkan pemahaman masyarakat mengenai potensi pengobatan dari tanaman alam serta mendorong penggunaan tanaman alam khususnya daun sirsak sebagai alternatif dalam pengobatan kanker yang lebih efektif dan aman.

