

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit tidak menular yang menyebabkan kematian terbanyak di dunia.¹ Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer (IARC)* didapatkan bahwa kasus kanker baru yang terdiagnosis oleh dokter sebanyak 396.914 kasus dengan mortalitas sebanyak 234.511 kasus pada tahun 2020.² Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), insidensi kanker di Indonesia meningkat dari 1,4 pada tahun 2013 menjadi 1,49 dari 1000 penduduk pada tahun 2018.³ Kematian yang disebabkan oleh kanker di Indonesia berada pada urutan ketujuh dengan persentase mortalitas 5,7%.⁴

Kanker serviks merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh keganasan yang terjadi pada serviks atau mulut rahim.⁵ Prevalensi kanker serviks di Indonesia berada pada urutan kedua setelah kanker payudara.⁶ Hasil rekapan jumlah pasien dari seluruh rumah sakit di Sumatera Barat pada tahun 2019, terdapat 223 kasus kanker serviks yang terdiagnosis.⁷ Kanker serviks berada pada urutan pertama sebagai penyebab tingginya mortalitas pada wanita di negara berkembang seperti Indonesia.⁸ Hal ini diduga terjadi karena keterlambatan pasien menyadari penyakitnya sehingga pasien datang ke layanan kesehatan pada stadium lanjut.⁹

Pada stadium lanjut, kanker telah menyebar ke organ lain sehingga pengobatan menjadi lebih kompleks yang akan menyebabkan berbagai efek samping dan biaya pengobatan yang lebih besar.⁹ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ani Maryam dan kawan-kawan yang menyatakan bahwa ekstrak etanolik daun sirsak berpotensi sebagai agen ko-kemoterapi pada kanker serviks karena dapat menginduksi apoptosis.¹⁰ Kandungan *acetogenin* pada daun sirsak jika digunakan sebagai agen ko-kemoterapi pada sel kanker dapat mengurangi efek samping yang dirasakan pasien.¹¹

Annona Muricata Linn (sirsak) termasuk ke dalam keluarga *Annonaceae* yang telah lama dikenal untuk pengobatan tradisional berbagai penyakit, salah satunya yaitu kanker.¹² Senyawa *Annonaceous Acetogenin* merupakan kumpulan senyawa aktif yang bersifat sitotoksik terhadap sel kanker.¹³ Senyawa *acetogenin* yang sudah teridentifikasi berpotensi sebagai anti kanker yaitu Annonacin,

Annomurisin E, Bullatasin, Uvarisin, Bullatasinone, Bullatalisinone, Rolliniastatin, Squamosin, Annocatin A dan B, Longisin, Muricin M dan N, dan Murisenin.¹⁴ Kandungan *acetogenin* pada daun sirsak bersifat toksik terhadap sel kanker karena dapat menghambat kompleks mitokondria I (mitokondria NADH: *ubiquinone oksidoreduktase*) sehingga dapat digunakan untuk pengobatan kanker.¹⁵

Sel kanker biasanya mengekspresikan *Nikotinamida Adenina Dinukleotida* (NADH) secara berlebihan agar dapat menghasilkan *Adenosine Triphosphate* (ATP) yang banyak untuk berproliferasi, kandungan *acetogenin* dapat menghambat kerja enzim NADH sehingga menghambat produksi ATP.¹⁶ Adanya penurunan ATP pada sel kanker, akan mengakibatkan proliferasi terhambat dan menginduksi terjadinya apoptosis pada sel kanker tersebut.¹⁷ Senyawa *acetogenin* bersifat selektif karena hanya akan menghambat sel yang mengekspresikan NADH secara berlebihan sehingga tidak merusak sel-sel normal tubuh.¹⁸

Selain *acetogenin*, daun sirsak juga mengandung senyawa lainnya yang berperan sebagai antioksidan seperti flavonoid, steroid, alkaloid, tanin, dan saponin.¹⁹ Antioksidan adalah senyawa yang struktur molekulnya dapat memberikan satu elektronnya kepada molekul radikal bebas sehingga dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas.²⁰ Radikal bebas adalah molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan sehingga dapat menjadi faktor penyebab berbagai macam penyakit seperti kanker.¹⁹ Selain berperan sebagai antioksidan, flavonoid dan saponin juga berpotensi sebagai antikanker karena dapat menginduksi apoptosis.²¹

Berdasarkan penelitian sebelumnya terhadap daun sirsak, daun binahong, dan daun benalu yang dilakukan oleh Nunung Kurniasih dan kawan-kawan, didapatkan hasil bahwa ketiga daun tersebut berpotensi untuk mencegah pertumbuhan sel kanker.²² Menurut penelitian yang dilakukan Rosalina dan kawan-kawan menyatakan bahwa daun sirsak mengandung antioksidan berupa alkaloid dan flavonoid yang dapat menghambat perkembangan penyakit akibat radikal bebas seperti kanker.²³ Pada penelitian mengidentifikasi dan uji toksisitas ekstrak metanol dari daun tanaman sirsak yang dilakukan oleh Rika Juliani dan kawan-kawan diperoleh bahwa fraksi metanol dari daun sirsak bersifat toksik dan berpotensi

sebagai anti kanker.²⁴ Penelitian lain yang mendukung yaitu penelitian Utari K dan kawan-kawan didapatkan hasil bahwa kandungan *acetogenin* pada daun sirsak dapat membunuh berbagai macam jenis sel kanker.²⁵

Penelitian yang dilakukan tahun 2019 oleh Maritha dan Kawan-kawan menyatakan bahwa ekstrak daun sirsak bersifat sitotoksik terhadap sel kanker serviks.²⁶ Pada penelitian serupa, didapatkan IC_{50} daun sirsak terhadap sel HeLa sebesar 77,096 $\mu\text{g/ml}$.²⁷ Pada penelitian Rachmawati dan kawan-kawan disebutkan bahwa ekstrak daun sirsak yang ditanam di daerah Malang dapat menginduksi apoptosis pada 24 jam pertama.²⁸ Namun perlu adanya perbandingan terkait kandungan ekstrak daun sirsak yang ditanam di lingkungan berbeda karena perbedaan kadar senyawa metabolit yang dihasilkan berdasarkan faktor lingkungannya.

Untuk menilai potensi dari ekstrak daun sirsak terhadap kematian sel kanker serviks HeLa secara apoptosis dilakukan dengan melihat jumlah sel yang mengalami apoptosis menggunakan mikroskop fluoresens. Persentase sel kanker serviks HeLa yang mengalami apoptosis dapat dihitung menggunakan aplikasi *ImageJ* 1.52v. Apoptosis merupakan proses fisiologis normal tubuh berupa proses kematian sel terprogram.²⁹ Pada apoptosis terjadi pemecahan protein yang terlibat dalam transkripsi, replikasi, dan perbaikan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA).³⁰

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai potensi ekstrak daun sirsak yang telah dikembangkan oleh Farmasi Universitas Andalas dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker serviks HeLa karena peluang ekstrak daun sirsak dalam menginduksi apoptosis untuk menjadi terapi ko-kemoterapi antikanker.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana potensi ekstrak daun sirsak dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker serviks HeLa?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui potensi ekstrak daun sirsak dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker serviks HeLa.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui persentase sel kanker serviks HeLa yang mengalami apoptosis setelah diberi ekstrak daun sirsak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Menerapkan ilmu kedokteran yang diperoleh selama pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan menambah pengetahuan, pengalaman, serta melatih kemampuan dalam melakukan penelitian.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Menambah pengetahuan masyarakat tentang manfaat daun sirsak yang dapat digunakan sebagai terapi kombinasi kemoterapi atau terapi alternatif terutama untuk kanker serviks.

1.4.3 Manfaat Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Menambah referensi ilmiah tentang peluang ekstrak daun sirsak untuk dijadikan terapi kombinasi kemoterapi atau terapi alternatif terutama untuk kanker serviks.

1.4.4 Manfaat bagi Peneliti Lain

Sebagai bahan penambah gagasan dan sumber data baru untuk penelitian sejenis atau penelitian selanjutnya.

