

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat, baik di Indonesia maupun di Dunia. Di dunia, 12% seluruh kematian disebabkan oleh kanker dan pembunuh nomor dua setelah penyakit kardiovaskuler. Ada berbagai macam jenis kanker yang telah teridentifikasi, salah satunya adalah kanker payudara. Kanker payudara merupakan kanker terbanyak kedua setelah kanker leher rahim di Indonesia. Kematian akibat kanker diperkirakan akan meningkat setiap tahunnya dan diperkirakan pada tahun 2030 nanti sebanyak 12 juta penduduk di dunia akan mengalami kematian akibat kanker (NCI, 2012). Kanker payudara merupakan kanker yang sering ditemui pada wanita setelah kanker leher rahim. *National Cancer Institute* (2012) memperkirakan pada tahun 2012 di Amerika Serikat akan ada kasus baru kanker payudara sebanyak 226.870 (Wanita) dan 2.190 (laki-laki) dengan jumlah kematian sebanyak 39.510 (wanita) dan 410 (laki-laki). Dari data studi pendahuluan yang dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmas, Jakarta, ditemukan data bahwa tahun 2011 ada 10 jenis kanker yang paling sering terjadi yaitu: kanker payudara 43,7%, kanker serviks 26,4%, kanker paru 11,3%, kanker nasopharing 10,4 %, hepatoma 7,6%, kanker tiroid 6,2%, kanker kolon 6%, kanker ovarium 5,7%, kanker recti 5,6% dan LMNH 3,5%. Hal ini menunjukkan bahwa kanker payudara paling banyak terjadi daripada kejadian kanker lain (Haryono, 2012).

Berbagai cara pengobatan telah dilakukan untuk mengobati penyakit kanker payudara, seperti kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan. Berbagai pengobatan tersebut banyak memiliki kelemahan seperti efek samping yang ditimbulkannya dan harganya yang mahal. Teknik pengobatan kemoterapi disamping membunuh sel-sel kanker juga dapat mengakibatkan rusaknya sel-sel normal. Berbagai efek samping pengobatan kanker lainnya diantaranya adalah kehilangan memori dan kurang gairah seksual akibat pengobatan dengan tehnik radioterapi, dan fraktur pada tulang akibat pembedahan pada sel kanker (NCI, 2012).

Berbagai kendala dan efek samping yang ditimbulkan oleh pengobatan kanker itulah yang memicu perlunya suatu terobosan pengobatan kanker dengan efektifitas tinggi dan efek samping yang minimal. Salah satu upaya mengatasi penyakit kanker ini adalah dengan mengembangkan pembuatan obat dari tumbuh-tumbuhan atau bahan alam yang mengandung senyawa antikanker. Allah SWT berfirman agar manusia memanfaatkan tumbuh-tumbuhan, seperti yang tercantum dalam ayat-ayat suci Al-Qur'an sebagai berikut:

﴿ وَهُوَ الَّذِي أَنْشَأَ جَنَّاتٍ مَّعْرُوشَاتٍ وَغَيْرَ مَعْرُوشَاتٍ وَالنَّخْلَ وَالزَّرْعَ مُخْتَلِفًا أَكْلُهُمُ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُتَشَابِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ كُلُوا مِنْ ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَعَآئُوا حَقَّهُ يَوْمَ حَصَادِهِ وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ ﴿١٤١﴾

Q.S Al An'am ayat 141: "*Dan Dialah yang menjadikan kebun-kebon yang berjunjung dan yang tidak berjunjung, pohon korma, tanam-tanaman yang bermacam-macam buahnya, zaitun dan delima yang serupa (bentuk dan warnanya) dan tidak sama (rasanya). Makanlah dari buahnya (yang bermacam-macam itu) bila dia berbuah, dan tunaikanlah haknya di hari memetik hasilnya (dengan disedekahkan kepada fakir miskin); dan janganlah kamu berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang yang berlebih-lebihan.*"

Dari ayat di atas dapat diketahui bahwa Allah SWT mengharuskan umatnya untuk makan-makanan yang halal lagi baik diantaranya adalah mengkonsumsi serta memanfaatkan tumbuh-tumbuhan atau bahan alam. Ayat ini mendasari dilakukannya penelitian bahan alam yang dapat dijadikan sebagai kemopreventif.

Agen kemopreventif ini yang akan digunakan sebagai agen pendamping kemoterapi untuk meningkatkan sensitifitas sel dan mengurangi efek samping. Tujuannya adalah untuk meningkatkan sensitifitas sel kanker serta mengurangi efek samping yang ditimbulkan oleh agen kemoterapi. Agen kemopreventif yang dimaksud disini umumnya memiliki aktivitas menghambat pertumbuhan tumor melalui mekanisme *cell cycle arrest* (Saphiro and Harper, 1999), pemacuan apoptosis (Fisher, 1994) ataupun menghambat ekspresi protein yang berperan dalam *Multi Drug Resistance* (Kitagawa, 2006). Salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan sebagai agen kemopreventif adalah buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L). Buah *M.*

citrifolia L memiliki kandungan polisakarida, glikosida asam lemak, iridoid, antrakuinon, kumarin, flavonoid, lignan, fitosterol, karotinoid, dan sejumlah konstituen volatil meliputi monoterpen dan asam lemak rantai pendek serta ester asam lemak (Rahmawati, 2009). Senyawa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan sehingga memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen (Meiyanto *et al.*, 2007). Rutin termasuk dalam golongan senyawa flavonoid yang memiliki potensi agen kemopreventif.

Pada penelitian ini dilakukan identifikasi kandungan kimia dan pengujian aktivitas uji antioksidan serta uji sitotoksik fraksi etanol buah *M. citrifolia* L terhadap sel kanker payudara MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*). MCF-7 merupakan sel kanker payudara yang diambil dari pasien kanker payudara berusia 69 tahun dan dikembangkan menjadi sel uji. Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% kemudian fraksinasi ekstraksi cair-cair etanol dan kloroform menggunakan corong pisah. Fraksi etanol kemudian diukur daya antioksidannya. Identifikasi kandungan kimia buah *M. citrifolia* L dilakukan dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Pengujian antioksidan dilakukan dengan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) dan uji sitotoksik menggunakan metode MTT *assay*. Dalam penelitian ini dilakukan analisis senyawa yang berpotensi agen kemopreventif pada fraksi etanol buah *M. citrifolia* L. menggunakan metode *docking Software* PLANTS yang berguna untuk menentukan ikatan protein ligan yang terbaik, sehingga diketahui modifikasi

dari senyawa dengan aktivitas yang paling baik sebagai agen kemopreventif kanker payudara.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah fraksi etanol buah *M. citrifolia* L mengandung senyawa golongan flavonoid?
2. Apakah fraksi etanol buah *M. citrifolia* L mempunyai efek antioksidan?
3. Apakah fraksi etanol buah *M. citrifolia* L mempunyai efek sitotoksik yang potensial terhadap sel kanker payudara MCF-7?
4. Berdasarkan analisis *docking* molekuler, apakah senyawa rutin memiliki afinitas yang tinggi untuk menghambat protein HER-2 ?

C. Keaslian Penelitian

Ekstrak metanol buah *M. citrifolia* L. dan fraksi-fraksinya mempunyai aktivitas antioksidan. Berdasarkan persen penangkapan radikalnya, hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi air memiliki aktivitas antioksidan tertinggi (59,91%), kemudian fraksi heksana (35,89%), ekstrak metanol (30,78%) dan fraksi etil asetat (28,77%) (Irianti, 2012). Riset yang dilakukan Hirazumi *et al* pada 1992 yang terangkum pada ringkasan dalam *Proceeding of the American Association for Cancer Research* dengan judul: "*Anti-tumor activity of Morinda citrifolia on intraperitoneal implanted Lewis Lung Carcinoma in Mice*", kelompok mencit yang diberi buah *M. citrifolia* L. akan hidup lebih panjang 105-123 % dibanding kelompok kontrol, dan 40 % diantaranya mampu bertahan hidup lebih dari 50 hari. Kontrol positif yang digunakan dalam penelitian ini adalah *adriamycin*, *5-fluocaryl* (5FU) dan

vincristin. Ternyata dalam hal memperpanjang waktu hidup mencit, efek dari buah *M. citrifolia* L. lebih besar dibandingkan dengan ketiga obat anti-kanker tersebut. Aktivitas antioksidan dan uji sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 dari fraksi etanol buah *M. citrifolia* L. belum pernah ditelusuri. Penelitian yang dilakukan ini berbeda dari penelitian-penelitian yang pernah dilakukan karena menitikberatkan pada pengamatan daya antioksidan dan sitotoksik pada sel MCF-7 oleh perlakuan fraksi etanol buah *M. citrifolia* L. sebagai dasar pengembangan fraksi etanol buah *M. citrifolia* L. untuk agen kokemoterapi kanker payudara.

D. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui golongan senyawa kimia yang terkandung pada fraksi etanol buah *M. citrifolia* L.
2. Mengetahui apakah fraksi etanol buah *M. citrifolia* L. mempunyai efek antioksidan yang potensial dengan menggunakan metode DPPH.
3. Mengetahui apakah fraksi etanol buah *M. citrifolia* L. mempunyai efek sitotoksik yang potensial terhadap sel kanker payudara MCF-7.
4. Mengetahui apakah senyawa rutin memiliki afinitas yang tinggi untuk menghambat protein HER-2 berdasarkan analisis *docking* molekuler.

E. Manfaat

1. Dapat dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya mengenai manfaat dan khasiat buah *M. citrifolia* L.
2. Sebagai dasar untuk pembuatan obat dari bahan alam untuk pencegahan dan pengobatan kanker payudara.