

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan kegagalan mekanisme multiplikasi sel yang terjadi pada jaringan tertentu (Nafrialdi dan Gan, 2007). Salah satu jenis kanker adalah kanker payudara. Kanker payudara merupakan pertumbuhan sel dengan memperbanyak diri terus menerus dengan cepat pada jaringan payudara, sifatnya ganas, dan abnormal (Heffner and Schust, 2006). Berdasarkan data GLOBOCAN (IARC) tahun 2012, kanker payudara merupakan penyakit dengan persentase 43,3%, dan persentase kematian sebesar 12,9%. Nilai tersebut merupakan angka kejadian tertinggi dari pada kanker yang menyerang organ lain. Berdasarkan data estimasi jumlah kasus baru dan kematian akibat kanker di Rumah Sakit Kanker Dharmais, kanker payudara mengalami peningkatan pada tahun 2010 hingga 2013 berturut-turut sebesar 79%; 85%; 89,8%; dan 91% sedangkan angka kematiannya berturut-turut sebesar 10.33%; 13,33%; 14,44; dan 24,11%. Terjadi peningkatan yang signifikan angka kematian pada kasus kanker payudara (DepKes RI, 2015).

Pengobatan yang sering dilakukan pada pasien kanker payudara adalah kemoterapi dengan mekanisme menghambat pertumbuhan sel kanker menggunakan senyawa kimia tertentu. Umumnya kemoterapi dilakukan dengan kombinasi jenis obat untuk meningkatkan efektivitas pengobatannya seperti doxorubicin, epirubicin, siklofosamid, methotrexate, dan fluorouracil (Dipiro, 2009). Pemberian obat tersebut memiliki efek samping terhadap penggunaannya antara lain, kerusakan ginjal, gonadotoksis atau mengurangi jumlah sel kelamin ditandai dengan keguguran dan kemandulan permanen pada pria, resistensi terhadap pengobatan, kardiotoxsis, neurotoksis, dan dermatoksis (Tjay dan Rahardja, 2002). Adanya efek samping pada pengobatan, sehingga dikembangkan alternatif pengobatan menggunakan ekstrak tanaman yang memiliki efektivitas sebagai antikanker, seperti kulit buah naga.

Beberapa penelitian menunjukkan buah naga berpotensi sebagai antikanker payudara. Ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) mengandung 29,77% triterpenoid dan 16,46% steroid, sedangkan ekstrak kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) mengandung 23,39% triterpenoid dan 19,32% steroid. Nilai IC₅₀ sel kanker payudara Bcap-37 ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) berturut-turut sebesar 0,45 mg/mL dan 0,47mg/mL (Shi, *et al.*, 2008).

Sel kanker payudara Bcap-37 memiliki mekanisme pada karsinoma medular yaitu berasal dari kelenjar susu. Sel Bcap-37 mempunyai aktivitas induksi apoptosis atau kematian sel secara terprogram pada jalur apoptosis mitokondria dengan peningkatan aktivitas caspase-3 akibat perubahan potensial membran mitokondria (Shi, *et al.*, 2008). Sedangkan pada sel kanker payudara seperti MCF-7 tidak memiliki aktivitas pada caspase-3 dan over ekspresi protein anti apoptosis seperti Bcl-2. Overekspresi Bcl-2 anti-apoptosis mencegah aktivasi caspase-3 sehingga apoptosis tidak terjadi dan sel akan membelah secara terus menerus (Mooney *et al.*, 2002). Dari perbedaan mekanisme antara Bcap-37 dan MCF-7 sehingga perlu adanya penelitian untuk mengetahui potensi sitotoksik ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) pada sel kanker payudara MCF-7.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, dapat diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) mempunyai efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7?
2. Apakah golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak yang memiliki potensi sitotoksik yang lebih baik sebagai antikanker payudara?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan perumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui ada tidaknya efek sitotoksik ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) terhadap sel kanker payudara MCF-7.
2. Mengetahui golongan senyawa dalam ekstrak yang memiliki potensi sitotoksik yang lebih baik sebagai anti kanker payudara.

D. Tinjauan Pustaka

1. Taksonomi

Buah Naga Putih

Kingdom	Plantae (plants)
Sub kingdom	Tracheobionta (vascular plants)
Super division	Spermatophyta (seed plants)
Division	Magnoliopsida (dicotyledons)
Ordo	Caryophyllales
Family	Cactaceae (cactus family)
Subfamily	Cactoideae
Tribe	Hylocereae
Genus	<i>Hylocereus</i> (Berger)
Species	<i>Hylocereus undatus</i> (Haw.)

Buah Naga Merah

Kingdom	Plantae (plants)
Sub kingdom	Tracheobionta (vascular plants)
Super division	Spermatophyta (seed plants)
Division	Magnoliopsida (dicotyledons)
Ordo	Caryophyllales
Family	Cactaceae (cactus family)

Subfamily	Cactoideae
Tribe	Hylocereae
Genus	<i>Hylocereus</i> (Berger)
Species	<i>Hylocereus polyrhizus</i> (Haw.)

(Britten and Rose, 1923)

2. Efek farmakologi

Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) memiliki aktivitas sebagai antikanker pada sel kanker payudara Bcap-37 dengan nilai IC₅₀ sebesar 0,45 mg/mL dan 0,47mg/mL (Shi, *et al.*, 2008). Selain aktivitas antikanker, kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Pada uji antibakteri dengan difusi disk diperoleh zona hambat hasil ekstrak etanol, kloroform dan heksana yaitu 7 hingga 9 mm terhadap bakteri gram-positif (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, dan *Enterococcus faecalis*) dan gram-negatif (*Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, dan *Pneumoniae*).

Penelitian lain menunjukkan bahwa semua ekstrak menghambat pertumbuhan bakteri 1,25-10,00 mg/mL. Selain itu penelitian lain juga menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang ditunjukkan pada uji TPC (*Total Phenolic Content*). Diperoleh nilai TPC 36,12 mg *gallic acid equivalent* (GAE)/100g pada ekstrak kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) sedangkan pada ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) 28,16 mg GAE/100g. Nilai TPC tersebut menunjukkan bahwa kedua ekstrak memiliki aktivitas antioksidan kuat (Choo, *et al.*, 2016).

3. Kandungan senyawa

Ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) mengandung triterpenoid (29,77%) yang terdiri dari β -Amirin (15,87%) dan α -Amirin

(13,90%), kemudian steroid yang terdiri dari γ -sitosterol (9,35%) dan campesterol (4,16%), juga senyawa lainnya octacosane (12,2%), octadecane (6,27%), 1-tetracosanol (5,19%), stigmast-4-en-3-one (4,65%), dan. Sedangkan pada ekstrak kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) kandungan senyawanya antara lain, β -Amirin (23,39%), γ -sitosterol (19,32%), Octadecane (9,25%), Heptacosane (5,52%), Campesterol (5,27%), Nonacosane (5,02%), dan asam trikloroasetat, heksadesil ester (5,21%) (Luo, *et al.*, 2011). Kandungan senyawa aktif yang memiliki peran aktif sebagai antikanker adalah triterpenoid dan steroid (Thao, *et al.*, 2010)

4. Kanker payudara

Kanker payudara merupakan pertumbuhan abnormal sel, bersifat ganas, dengan cepat memperbanyak diri secara terus menerus (proliferasi) pada jaringan payudara. Faktor keturunan menjadi penyebab terjadinya kanker payudara. Pada kanker payudara gen yang bertanggung jawab adalah BRCA-1 dan BRCA-2 yang diturunkan ibu kepada anak perempuan (Tjay dan Rahardja, 2002). Kehamilan dapat mempercepat diferensiasi sel kanker payudara yang menurunkan respon normal terhadap sel. Selain itu paparan terhadap hormon ovarium yang lama meningkatkan mitogenesis payudara sehingga epitel duktal mammae mengalami kerusakan dan transformasi menjadi sel yang ganas (Heffner dan Schust, 2006)

5. MCF-7

MCF-7 adalah sel epitel pada kanker payudara yang berasal dari efusi pleura dari pasien wanita dengan adenokarsinoma pada kelenjar susu. MCF-7 tidak melakukan ekspresi caspase-3 karena penghilangan 47-bp pada exon 3 dan overekspresi Bcl-2 (Schwartz dan Ashwell, 2001). Bcl-2 merupakan protein anti apoptosis, sehingga apabila mengalami overekspresi Bcl-2 mencegah aktivasi caspase-3 sehingga apoptosis tidak terjadi dan sel akan membelah secara terus menerus (Mooney *et al.*, 2002). Sel MCF-7 memiliki karakteristik yaitu resisten terhadap agen kemoterapi doksorubisin (Mechetner *et al.*, 1998; Aouali *et al.*,

2003), mampu mengekspresikan reseptor estrogen (ER α) sehingga sel mengalami resistensi terhadap doksorubisin.

E. Landasan Teori

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kandungan senyawa kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) memiliki aktivitas sebagai antikanker. Beberapa bukti menunjukkan polifenol, flavonoid, dan betasianin yang dalam *Hylocereus* bertanggung jawab sebagai antikanker. TPC (*Total Phenolic Content*) pada buah naga merah *Hylocereus polyrhizus* lebih tinggi di kulit dari pada dagingnya yang menunjukkan efektivitas yang tinggi terhadap efek antikanker. Mekanisme antikanker yang tepat oleh buah naga masih belum diketahui namun penelitian sebelumnya melaporkan bahwa efek anti-kanker dari polifenol menjadi efek penekanan jalur *receptor-mediated* inti faktor-kB dan faktor pertumbuhan, penghambatan siklus sel dan induksi apoptosis, penghambatan angiogenesis dan *mitogen-activated protein kinase*, serta mekanisme antioksidan dan anti-inflamasi. (Choo, *et al.*, 2016)

Ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) diuji pada sel kanker prostat (PC3), kanker payudara (BCAP-37) dan kanker lambung (MGC-803). Nilai IC₅₀ ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus Polyrhizus*) terendah pada sel kanker MGC-803 sebesar 0,43 mg/mL, sedangkan pada ekstrak kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) nilai IC₅₀ terendah ditunjukkan pada sel kanker Bcap-37 sebesar 0,47 mg/mL. Senyawa β -Amirin pada kedua kulit buah naga, sedangkan β -sitosterol dan stigmast-4-en-3-on ditemukan di ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*). Temuan ini menyimpulkan bahwa senyawa bioaktif yang berkontribusi terhadap efek antikanker adalah β -Amirin, β -sitosterol dan stigmast-4-en-3-on (Choo, *et al.*, 2016).

Penelitian lain menunjukkan bahwa nilai IC₅₀ sel kanker payudara Bcap-37 pada ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) berturut-turut sebesar 0,45 mg/mL dan 0,47

mg/mL, sehingga dapat dikatakan bahwa ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan buah naga putih (*Hylocereus undatus*) memiliki potensi sebagai antikanker pada sel kanker payudara Bcap-37 (Luo, *et al.*, 2011).

F. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori di atas, dapat disusun hipotesis:

Ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) mengandung senyawa triterpenoid dan steroid yang memiliki potensi yang tinggi sebagai antikanker payudara.