

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit kanker merupakan suatu penyebab kematian terbesar didunia (Kemenkes RI, 2015). Kanker dapat menyerang laki laki maupun perempuan semua usia, salah satunya adalah kanker payudara. Kanker payudara ditandai dengan adanya suatu pertumbuhan sel yang tidak terkendali disekitar payudara dan dapat menyebar ke jaringan tubuh lainnya (American Cancer Society, 2016). Menurut data GLOBOCAN tahun 2012 kanker payudara merupakan kanker yang banyak menyerang wanita yang ditandai dengan banyaknya jumlah kasus baru pada kanker payudara. Angka kejadian kanker payudara pada wanita di Indonesia mencapai 48.998 kasus dan persentase kematiannya mencapai 21,4% dari total populasi (WHO, 2014). Kasus kanker di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2013 tercatat sebanyak 9.145 kasus dengan jumlah kasus tertinggi adalah kanker payudara sebanyak 4.761 kasus (DinKes Jawa Tengah, 2014). Persentase kematian meningkat disebabkan karena terlambatnya dalam melakukan pengobatan.

Pengobatan kanker dilakukan dalam upaya menurunkan angka kematian dan kejadian kanker serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Pengobatan dapat dilakukan dengan berbagai cara diantaranya dengan operasi, terapi radiasi, dan kemoterapi (Coates *et al.*, 2015). Pengobatan kanker masih memberikan efek yang tidak diinginkan oleh pasien seperti mual dan muntah, kerontokan rambut, kerusakan kuku, dan sariawan (American Cancer Society, 2016). Berbagai penelitian dikembangkan dalam upaya mencari obat alternatif yang berpotensi sebagai agen antikanker (Radji *et al.*, 2010). Bahan alam banyak digunakan dalam pencarian agen antikanker yang dapat mengurangi efek samping yang tidak diinginkan pasien. Menurut Nair *et al.* (2009) identifikasi senyawa yang berpotensi sebagai antikanker didasarkan pada etnobotani dan etnofarmakologis.

Senyawa antikanker dapat diidentifikasi dari berbagai bagian tanaman yaitu akar, kulit batang, daun, buah, kulit buah, dan biji. Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai agen antikanker adalah mangga. Mangga (*Mangifera*

indica L.) merupakan buah yang banyak ditemui di daerah tropis. Sebagian besar masyarakat hanya memanfaatkan buah mangga pada bagian daging buahnya, sedangkan biji mangga hanya dijadikan sebagai limbah. Hasil penelitian Abdullah *et al.* (2014) menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji mangga (*waterlily mango*) memiliki aktivitas antikanker pada sel MCF7 dan MDA-MB-231 dengan nilai IC₅₀ 15 µg/mL dan 30 µg/mL. Somkuwar dan Kamble (2013) melaporkan bahwa dalam biji mangga mengandung metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, tanin, fenol, dan resin. Penelitian ini akan menguji aktivitas sitotoksik ekstrak etanol biji mangga golek, madu, dan arum manis terhadap sel kanker payudara T47D.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka didapatkan rumusan masalah:

1. Apakah ekstrak etanol biji mangga golek, madu, dan arum manis mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D?
2. Apakah golongan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol biji mangga golek, madu, dan arum manis?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah diatas, penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol biji mangga golek, madu, dan arum manis terhadap sel kanker payudara T47D.
2. Mengetahui golongan senyawa yang terdapat dalam ekstrak etanol biji mangga golek, madu, dan arum manis.

D. Tinjauan Pustaka

1. Kanker Payudara

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak normal dan dapat menyebar ke bagian organ lain yang berada di dekatnya (WHO, 2017). Kanker payudara merupakan salah satu penyakit yang paling banyak

menyerang wanita. Faktor risiko yang mempengaruhi kejadian kanker payudara yaitu jenis kelamin, faktor genetik, endokrin, obesitas, lingkungan, dan gaya hidup (Michaud *et al.*, 2008; Anggorowati, 2013). Gejala awal kanker payudara umumnya ditandai dengan adanya benjolan pada payudara dan tidak disertai rasa sakit (Michaud *et al.*, 2008). Menurut American Cancer Society (2016) kanker payudara dapat menyebar melalui sistem limfa yang meliputi nodus limfa, pembuluh limfa dan cairan limfa di seluruh bagian tubuh.

Sebagian besar kanker payudara merupakan karsinoma, karsinoma in situ dibedakan menjadi 2 tipe yaitu DCIS (*Ductal Carcinoma In Situ*) dan LCIS (*Lobular Cancinoma In Situ*). DCIS merupakan kanker payudara yang mulai tumbuh pada sel *ductal* (saluran air susu), DCIS dapat tumbuh diluar saluran dan menyebar diluar payudara apabila tidak diterapi (NCCN, 2016). DCIS dapat berubah menjadi kanker payudara invasif yang bermetastasis dan dapat menyebabkan kematian (National Breast and Ovarian Cancer Centre, 2009). Tipe sel kanker berdasarkan ekspresi gennya dikelompokkan menjadi 4 yaitu tipe luminal A, luminal B, Her2, dan basal (American Cancer Society 2016).

2. Sel T47D

Sel kanker payudara T47D merupakan kultur sel yang banyak digunakan untuk sebuah penelitian (CCRC, 2014). Sel T47D diisolasi dari seorang pasien perempuan berumur 54 tahun yang menderita karsinoma duktal pada payudara. Media yang digunakan adalah RPMI-1640. Media untuk pertumbuhan sel ditambahkan 0,2 U/ml *bovine insulin* dan *Foetal Bovine Serum* (FBS) sampai FBS dalam media menjadi 10 %. Sel ditumbuhkan dengan kadar CO₂ sebesar 5% dan pada suhu 37°C (ATCC, 2016).

Zampieri *et al.* (2002) menyatakan bahwa sel T47D sensitif terhadap perlakuan dengan doksorubisin. Sel T47D rentan terhadap adanya progesteron (Yu *et al.*, 2017). Sel T47D merupakan sel kanker payudara yang memiliki reseptor estrogen positif (E2 positif) dan mengekspresikan p53 yang termutasi. p53 yang mengalami mutasi akan kehilangan fungsinya dalam meregulasi sel karena tidak mampu berikatan dengan respon elemen DNA (Schafer *et al.*, 2000).

3. Tatalaksana Terapi Kanker Payudara

Terapi pada kanker payudara dilakukan sesuai dengan stadiumnya. Penatalaksanaan terapinya meliputi :

a. Terapi Lokal

Pembedahan merupakan terapi awal untuk pengobatan kanker payudara. Pembedahan kanker payudara ada beberapa jenis yaitu mastektomi (pengangkatan tumor payudara seluruhnya), *Breast Conserving Therapy* (BCT) merupakan pembedahan yang dilakukan dengan mempertahankan bentuk payudara (lumpektomi), dan metastasektomi (Kemenkes RI, 2014).

b. Terapi sistemik

Kemoterapi merupakan terapi sistemik yang banyak digunakan dalam pengobatan kanker. Kemoterapi umumnya diberikan dalam bentuk obat tunggal atau kombinasi, pemberian terapi dilakukan secara bertahap (6-8 siklus) (Kemenkes RI, 2014). Kemoterapi kanker payudara digunakan pada pasien yang mempunyai HR- dan setelah gagal dengan terapi endokrin (Dipiro et al., 2015).

Beberapa obat yang digunakan untuk pengobatan kanker payudara:

- 1) Doksorubisin yang bekerja dengan cara menghambat sintesis DNA dan RNA dan fragmentasi DNA (Lacy *et al.*, 2008).
- 2) Trastuzumab merupakan antibodi monoklonal yang memiliki mekanisme mengganggu dimerisasi reseptor Her, menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis (Michaud *et al.*, 2008).
- 3) *Cyclophosphamid* merupakan alkylating agent yang bekerja dengan cara mencegah pembelahan sel sehingga sintesis DNA menurun (Lacy *et al.*, 2008).

c. Terapi hormonal

Terapi hormonal digunakan pada pasien kanker payudara dengan luminal A (ER+, PR+, Her2-) dan HR+, terapi ini dapat digunakan untuk stadium I-IV. Tamoxifen merupakan terapi yang direkomendasikan pada pasien Her2- dan menopause. Tamoxifen merupakan selektif reseptor estrogen yang bekerja dengan cara menghambat efek estrogen ke payudara. Tamoxifen tidak menghambat efek

estrogen ke uterus, tulang, dan jantung sehingga organ-organ tersebut akan terlindungi (Michaud *et al.*, 2008 ; Hall *et al.*, 2001; Lacy *et al.*, 2008). Anti-Her2 digunakan pada stadium awal dan pasien yang memiliki prognosis yang baik, terapi diberikan setiap 3 minggu selama satu tahun (Kemenkes RI, 2014).

4. Mangga (*Mangifera indica* L.)

a. Klasifikasi Tanaman

Menurut United States of Agriculture (2017) klasifikasi tanaman mangga (*Mangifera indica* L.) :

Kingdom : Plantae
 Superdivision : Spermatophyta
 Division : Magnoliophyta
 Class : Magnoliopsida
 Order : Sapindales
 Family : Anacardiaceae
 Genus : *Mangifera* L.
 Species : *Mangifera indica* L.

b. Khasiat Biji Mangga

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa biji mangga memiliki berbagai macam khasiat. Biji mangga dapat dijadikan sebagai obat diare, asma, cacingan, antibakteri, dan digunakan untuk melancarkan menstruasi (Prihandini dkk., 2016). Penelitian Naratto *et al.* (2010) menyatakan bahwa biji mangga memiliki aktivitas antikanker leukemia, paru-paru, prostat, payudara dan usus. Biji mangga juga memiliki efek antiproliferasi pada sel kanker payudara, hati, dan leukemia (Luo *et al.*, 2014).

c. Kandungan Senyawa Kimia pada Biji Mangga

Kandungan senyawa kimia yang terdapat dalam ekstrak etanol biji mangga yaitu alkaloid, flavonoid, fenolik, dan tanin (Somkuwar dan Kamble, 2013). Prihandani dkk. (2016) menyatakan bahwa dalam biji mangga arum manis

mengandung flavonoid, tanin, flavonoid, dan saponin serta tidak terkandung senyawa alkaloid. Penelitian Legesse dan Shimelis (2012) menunjukkan bahwa dalam biji mangga terdapat kandungan tanin yang tinggi. Biji mangga memiliki kandungan gallotanin lebih tinggi dibandingkan bagian kulit (Luo *et al.*, 2014). Ekstrak etanol biji mangga mengandung asam fumarat, isoheptadekanol, apigenin 7-glukosida, dan cis-5-asam dodecenoat. Senyawa flavonoid yang ditemukan pada ekstrak etanol biji mangga dan berpotensi sebagai antikanker yaitu apigenin 7-glukosida (Abdullah *et al.*, 2014). Penelitian Abu Bakar *et al.* (2010) menunjukkan bahwa dalam ekstrak biji mangga mengandung senyawa fenolik xantin glikosida dan mangiferin yang berperan dalam agen sitotoksik.

E. Landasan Teori

Ekstrak etanol biji mangga memiliki kandungan fitokimia berupa flavonoid, fenol, dan tanin (Somkuwar and Kamble, 2013). Penelitian Prihandani dkk. (2016) kandungan senyawa pada ekstrak biji buah mangga arum manis adalah tanin, saponin dan flavonoid. Biji mangga dapat digunakan sebagai agen antikanker. Hasil penelitian Abdullah *et al.* (2014) menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji mangga (*waterlily mango*) memiliki aktivitas antikanker pada sel kanker payudara MCF-7 dan MDA-MB-231 dengan nilai IC₅₀ sebesar 15 µg/mL dan 30 µg/mL. Ekstrak etanol biji mangga (*waterlily mango*) memiliki kandungan fenolik dan flavonoid yang berpotensi sebagai agen antikanker (Abdullah *et al.*, 2014; Abu Bakar *et al.*, 2010). Kandungan gallotanin dalam ekstrak aseton biji mangga *maqiesu*, *tainong-1*, dan *zihuamang* menunjukkan adanya efek antiproliferatif pada sel kanker payudara MDA-MB-231, sel kanker liver HepG2, dan sel leukemia HL-60. Ekstrak aseton biji mangga *maqiesu*, memiliki aktivitas antiproliferatif dengan nilai IC₅₀ sebesar 8,31 µg/mL (MDA-MB-231), 33,91 µg/mL (HepG2), dan 28,72 µg/mL (HL-60). Ekstrak aseton biji mangga *tainong-1* menunjukkan aktivitas antiproliferatif dengan nilai IC₅₀ sebesar 11,02 µg/mL (MDA-MB-231), 41,50 µg/mL (HepG2), dan 14,68 µg/mL (HL-60). Ekstrak aseton biji mangga *zihuamang* menunjukkan aktivitas antiproliferatif dengan nilai IC₅₀ sebesar 10,73 µg/mL (MDA-MB-231), 40,43 µg/mL (HepG2), dan 26,96

µg/mL (HL-60) (Luo *et al.*, 2014). Penelitian Abu Bakar *et al.* (2010) menyatakan adanya aktivitas antikanker ekstrak etanol biji mangga bambangan (*Mangifera pajang*) pada sel kanker payudara MCF-7 dan MDA-MB-231 dengan nilai IC₅₀ sebesar 23 µg/mL dan 30,5 µg/mL.

F. Hipotesis

1. Ekstrak etanol biji mangga golek, madu, dan arum manis (*Mangifera indica* L.) memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara T47D.
2. Ekstrak etanol biji mangga golek, madu, dan arum manis mengandung golongan senyawa tanin, fenolik dan flavonoid.