

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Salah satu penyebab utama mortalitas pada wanita di Indonesia ialah kanker payudara dengan persentase sejumlah 21,55% dan angka kejadian baru sebesar 30,5% (International Agency for Research on Cancer, 2012). Kanker adalah penyakit pada sel tubuh yang mengalami mutasi, tumbuh secara abnormal atau tidak terkendali, dan berdiferensiasi lebih cepat daripada sel normal. Sel kanker bersifat invasif dan menyerang dengan cara mendesak sel lainnya bahkan menimbulkan kematian pada sel normal (Sabrida, 2015).

Penanganan kanker secara konvensional dapat melalui operasi, terapi radiasi, dan terapi sistemik menggunakan agen kemoterapi. Namun pengobatan kemoterapi pada kanker payudara dapat memicu timbulnya efek samping misalnya pada fungsi jantung, siklus menstruasi yang akan berhenti sementara atau permanen, dan mempengaruhi sistem imun dengan menekan produksi sel darah putih (American Cancer Society, 2006). Adanya efek samping dan mahalnya biaya dalam pengobatan tersebut, maka mendorong peneliti untuk menemukan tanaman obat herbal yang berpotensi sebagai agen antikanker. Obat herbal tradisional yang dikombinasikan dengan terapi konvensional dapat meningkatkan *quality of life* dan menurunkan kejadian *hot flashes* atau kepanasan per hari (Kim *et al.*, 2015). Salah satu tanaman yang berpotensi dikembangkan untuk terapi antikanker adalah tanaman pepaya (*Carica papaya*).

Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun pepaya pada konsentrasi 100 µg/mL memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker pankreas MiaPaCa-2 dan ASPC-1 dengan jumlah persentase sel hidup masing-masing sebesar 18,96% dan 45,94% (Vuong *et al.*, 2015). Pada fraksi kloroform daun pepaya dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker myeloma dengan nilai LC₅₀ sebesar 104,4 µg/mL

(Sukardiman *et al.*, 2006). Fraksi kloroform daun pepaya mampu menginduksi apoptosis sel HeLa pada ekspresi caspase-3 sebesar 73,3% dan menghambat proliferasi sel kanker dengan antibodi KI67 berada pada nilai rata-rata sekitar 54,7% (Puspitasari and Peristiowati, 2016). Penelitian lain menyebutkan ekstrak etanol 96% daun pepaya mempunyai efek sitotoksik terhadap sel MCF-7 dengan IC_{50} sebesar 9,73 $\mu\text{g/mL}$ dan 12,1338 $\mu\text{g/mL}$ (Amalia, 2016; Kurniasari *et al.*, 2014). Pada penelitian ini dilakukan uji sitotoksik ekstrak etanol daun pepaya terhadap dua sel kanker payudara yaitu sel MCF-7 dan sel T47D.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini ialah apakah ekstrak etanol daun pepaya memiliki efek sitotoksik terhadap sel MCF-7 dan T47D?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek sitotoksik ekstrak etanol daun pepaya terhadap pertumbuhan sel MCF-7 dan T47D.

D. Tinjauan Pustaka

1. Pepaya

a. Klarifikasi tumbuhan

Domain : Angiospermae
Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Kelas : Magnoliopsida
Subkelas : Dilleniidae

Superdivisi : Spermatophyta
Divisi : Stepthophyta
Ordo : Brassicales
Family : Caricaceae
Genus : Carica
Spesies : *Carica papaya* L. (Yogiraj *et al.*, 2014)

b. Deskripsi tumbuhan

Pepaya (*Carica papaya*) termasuk dalam keluarga Caricaceae. Pepaya merupakan tumbuhan perennial dengan tinggi sepanjang 20-30 kaki (Yogiraj *et al.*, 2014). Tumbuhan ini dapat tumbuh di semua negara tropis dan sebagian besar kawasan subtropis (Garrett, 1995). Selain itu, pepaya memiliki umur hidup yang pendek dan cepat tumbuh. Ukuran daun sangat besar dengan lebar hingga 2,5 kaki, batangnya berlekuk dengan warna hijau cerah hingga coklat dengan diameter sekitar 8 inci (Milind, 2011). Umumnya tanaman ini akan bercabang jika dilukai (Garrett, 1995).

c. Manfaat tumbuhan

Pepaya dapat dimanfaatkan sebagai obat kanker usus besar, efek antiinflamasi, rheumatoid arthritis, melindungi paru-paru, meningkatkan daya tahan tubuh, mencegah kanker prostat, dan sebagai efek antikoagulan. Bagian daun dapat diindikasikan untuk pengobatan demam berdarah, menghambat pertumbuhan sel kanker, sebagai aktivitas antimalaria dan antiplasmodial, memperbaiki digesti, sebagai pengobatan jerawat, meningkatkan nafsu makan, mengurangi nyeri haid, memperlunak daging, dan meringankan rasa mual (Aravind *et al.*, 2013).

d. Kandungan kimia tumbuhan dan mekanisme aksinya

Fitokimia penting pada tanaman pepaya yaitu kuersetin, asam ferulat, asam prokatekuit, β -katoten, asam kafeik, β -kriptoksantin, asam p-kumarat, 5,7-dimetoksi kumarin, kaemprefol, benzil glukosinolat, dan benzil isotiosianat. Pada bagian daun

lebih banyak mengandung alkaloid dan fenolik. Tiga senyawa bioaktif yang berefek antikanker yaitu fenolik, karotenoid, dan glukosinolat (Nguyen *et al.*, 2013). Flavonoid yang terkandung pada daun pepaya yaitu kuersetin, kaempferol, L-penisilamin, dan mirisetin (Nugroho *et al.*, 2017). Selain itu daun pepaya juga mengandung senyawa fenolik dan substansi saponin yang konsentrasinya lebih tinggi daripada senyawa fenolik (Vuong *et al.*, 2013). Diantara semua jenis polifenol, kuersetin merupakan polifenol yang paling penting dan secara natural berperan sebagai pencegah terjadinya kanker (Khan *et al.*, 2016).

Kuersetin mampu menghambat apoptosis sel kanker payudara MCF-7 dengan mekanisme meningkatkan Bcl-2, menurunkan ekspresi Bax, menurunkan Her-2, dan menghambat jalur PI3K-Akt (Duo *et al.*, 2012). Pada siklus sel MCF-7, kuersetin memblokir transisi dari fase S ke G2/ fase M (Choi *et al.*, 2001).

Enzim papain ditemui pada bagian getah pohon pepaya. Enzim tersebut mampu menghancurkan dinding sel kanker yang dilapisi oleh fibrin. Banyak sel kanker yang terlindungi akan berdampak pada tidak terdeteksinya kanker selama beberapa bulan hingga tahun. Sehingga saat dihancurkan dengan enzim papain dapat menghambat pertumbuhan kanker (Fauziya and Krishnamurthy, 2013).

2. Kanker

Kanker adalah penyakit dengan pertumbuhan sel tubuh yang tidak terkontrol, menyerang jaringan lokal, dan terjadi metastatis yang jauh. Sel ini berkembang dengan sangat cepat, tidak mampu dikendalikan, dan akan selalu berdiferensiasi, serta menyerang organ-organ vital lainnya. Kanker payudara adalah pertumbuhan sel abnormal pada bagian duktus dan lobula yang dapat dilihat di bawah mikroskop (American Cancer Society, 2006).

Kanker payudara disebabkan karena adanya interaksi antara lingkungan dan faktor genetik. Jalur PI3K/AKT dan jalur RAS/MEK/ERK melindungi sel normal dari sel yang mengalami apoptosis. Ketika gen yang mengodekan jalur pelindung itu mengalami mutasi maka sel tersebut tidak mampu melakukan apoptosis, sehingga

akan berkembang menjadi sel kanker. Ketidaknormalan sinyal faktor pertumbuhan akan berkembang menjadi sel malignan. Ekspresi leptinin yang berlebihan pada jaringan adiposa payudara akan meningkatkan proliferasi sel kanker. Mutasi yang berkaitan dengan kanker yaitu p53, BRCA1, dan BRCA2. Mutasi pada gen BRCA1 atau BRCA2 dapat mengganggu perbaikan ikatan silang DNA dan pemecahan DNA untai ganda (Kabel and Baali, 2015). Etiologi terjadinya kanker mungkin disebabkan karena faktor genetik, hormon, lingkungan, sosiobiologi, dan fisiologi (Angahar, 2017).

Prevalensi kanker di Indonesia cukup tinggi dengan nilai sebesar 1,4 per 1000 penduduk (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013), sedangkan angka kejadian kanker payudaranya sebanyak 40 per 100.000 perempuan (International Agency for Research on Cancer, 2012). Ada beberapa jenis sel kanker payudara, misalnya sel BT474, MCF-7, MDA-MB-231, T47D, dan lain-lainnya (Neve *et al.*, 2009).

Kanker payudara biasanya diterapi dengan operasi yang akan dilanjutkan dengan terapi sistemik atau radiasi, atau keduanya. Terapi sistemik dapat berupa kemoterapi, imunoterapi, termokemoterapi, dan terapi alternatif dan adjuvan (Kabel and Baali, 2015).

3. Sel MCF-7

Sel MCF-7 ditemukan pada 1973 di Michigan Cancer Foundation. Sel MCF-7 diisolasi dari invasif duktal karsinoma seorang wanita yang berusia 69 tahun dengan ras kulit putih. Sel ini semakin terkenal secara luas karena sensitivitas hormonnya pada ekspresi reseptor esterogen (ER). Sel kanker payudara MCF-7 termasuk klasifikasi luminal A dengan profil imun ER⁺ (*esterogen receptor +*), PR⁺ (*progesterone receptor +*), dan HER2⁻ (*human epidermal growth receptor -*). Protein MCF-7 termasuk jenis protein p53 *wildtype* dan diperoleh dari efusi pleura (Holliday and Speirs, 2011; Neve *et al.*, 2009). Sel MCF-7 tidak mengekspresikan caspase-3 dan fragmentasi DNA terjadi tanpa adanya caspase-3 dan caspase lain mungkin

terlibat yaitu caspase-7 (Mooney *et al.*, 2002). Sebagian besar publikasi dengan penelitian *in vitro* terpusat pada kanker payudara atau aktivitas reseptor esterogen yang dipakai oleh sel MCF-7 pada sel kanker payudara manusia (do Amaral *et al.*, 2011).

4. Sel T47D

Sel T47D diisolasi dari invasif ductal karsinoma seorang wanita yang berusia 54 tahun. Karakteristik sel T47D sama seperti sel MCF-7 yang termasuk klasifikasi luminal A dengan profil imun ER⁺ (*esterogen receptor +*), PR⁺ (*progesterone receptor +*), dan HER2⁻ (*human epidermal growth receptor -*). Protein MCF-7 termasuk jenis protein mutan p53 dan diperoleh dari efusi pleura (Holliday and Speirs, 2011; Neve *et al.*, 2009).

Protein p53 terdiri atas tiga domain fungsional diantaranya domain transaktivasi (*transactivating domain*), domain ikatan spesifik zink (*sequence-specific zinc-binding domain*), dan domain tetradimerisasi. Domain ikatan zink spesifik terdiri atas dua daerah yaitu lengkungan L2 dan L3 (residu 163-195 dan 236-251) yang berperan penting dalam ikatan DNA dan stabilisasi protein (Gentile *et al.*, 1999).

E. Landasan Teori

Ekstrak etanol daun pepaya memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai IC₅₀ sebesar 9,73 µg/mL (Amalia, 2016). Selain itu, fraksi etil asetat dan fraksi etanol ekstrak etanol daun pepaya pada sel MCF-7 memiliki IC₅₀ masing-masing sebesar 11,4156 µg/mL dan 12,1338 µg/mL (Kurniasari *et al.*, 2014). Fraksi kloroform daun pepaya memiliki aktivitas antikanker pada sel myeloma dengan nilai LC₅₀ sebesar 104,4 µg/mL (Sukardiman *et al.*, 2006).

Penelitian lain menyebutkan bahwa ekstrak air tanaman papaya dengan berbagai konsentrasi (0,01; 0,5; 1; 2; dan 4%) mampu menghambat proliferasi sel MCF-7 setelah diberi perlakuan selama 72 jam. Pada konsentrasi 2% dan 4% masing-masing

mampu menghambat proliferasi sel sekitar 30% dan 53% (García-Sols *et al.*, 2009). Selain itu, pada ekstrak buah papaya pada konsentrasi 640 µg/mL terhadap sel MCF-7 memiliki aktivitas *nitrit oxide scavenged* sebesar 37% dan pada konsentrasi 600 µg/mL mampu menghambat sel MCF-7 sekitar 50 %. Nitrit oksida merupakan radikal bebas yang terlibat dalam patogenesis terjadinya kanker dengan meningkatkan vaskularisasi tumor dan metastatis (Jayakumar and Kanthimathi, 2011).

Pada fraksi protein daun papaya dapat menginduksi apoptosis sel kanker payudara T47D pada protein p53 meningkat 59,4% dan protein Bcl-2 menurun hingga 63% (Rumiyati *et al.*, 2006). Ekstrak air daun papaya mampu bermediasi dengan Th-1 yang berperan pada sistem imun manusia dan secara signifikan mampu menghambat pertumbuhan sel kanker MCF-7 dan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi IL-2 dan IL-4 (Otsuki *et al.*, 2010)

F. Hipotesis

Ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya*) memiliki efek sitotoksik terhadap sel MCF-7 dan sel T47D.