

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Kanker merupakan penyakit yang biasanya dikenal oleh masyarakat sebagai penyakit mematikan apabila tidak ditangani dengan cepat serta terapi yang tepat (Nussbaum *et al.*, 2001). Menurut American Cancer Society (2016) kanker dapat menyebar pada daerah tertentu, misalnya pada payudara. Kanker payudara dapat terjadi apabila terdapat pertumbuhan sel-sel tidak normal serta tidak dapat dikendalikan pada payudara.

Menurut Organisasi Kesehatan Duniaterjadi peningkatan kasus kanker pada negara berkembang, salah satunya adalah Indonesia. Penduduk dunia yang terkena kanker sebanyak 6,25 juta orang, dan sekitar 2/3 nya merupakan penduduk negara berkembang (Depkes, 2010). Berdasarkan data statistik Amerika tahun 2017, ditemukan sebanyak 255.180 kasus baru kanker payudara. Berdasarkan data tersebut, diketahui juga bahwa angka kematian akibat kanker payudara sebanyak 41.070 kematian, yang terdiri dari 40.610 kematian pada wanita dan 460 kematian pada pria (Siegel *et al.*, 2017). Prevalensi penyakit kanker payudara di Indonesia pada tahun 2013 menempati tertinggi kedua setelah kanker serviks, yaitu sebesar 0,5%. Yogyakarta merupakan daerah dengan prevalensi kanker payudara tertinggi di Indonesia, yaitu sebesar 2,4% (Kemenkes, 2015).

Menurut Sukardja (2000) ada beberapa usaha yang dilakukan untuk mengobati kanker seperti pembedahan, radiasi, dan pemberian obat antikanker atau kemoterapi. Namun hasil pengobatan tersebut banyak menimbulkan efek samping yang merugikan pasien (Nafrialdi and Gunawan, 2007). Efek samping kemoterapi dapat berupa terjadinya kerusakan ginjal, gonadotoksis, resistensi terhadap pengobatan, kardiotoxsis, neurotoksis, dan dermatoksis (Tjay and Rahardja, 2002). Hal inilah yang mendorong untuk dikembangkannya obat kanker baru yang memiliki efek samping kecil dalam pengobatan.

Salah satu tanaman yang sudah dikembangkan menjadi alternatif antikanker adalah tapak dara (*Catharanthus roseus* L). Aktivitas antikanker tapak dara berasal dari alkaloid vinkristin, vinblastin, katarantin dan leurosin yang terkandung di dalam tanaman ini (Wijayakusuma *et al.*, 1992). Menurut Renault *et al.* (1999) penghasil vinkristin dan vinblastin sebagai agen antikanker yang telah banyak dikomersialkan berasal dari tanaman tapak dara.

Ada beberapa penelitian yang menunjukkan jarak pagar mempunyai aktivitas sitotoksik yang dapat digunakan untuk melawan berbagai pertumbuhan kanker, salah satunya kanker payudara. Ekstrak metanol akar jarak pagar (*Jatropha curcas* Linn) memiliki potensi melawan sel kanker kolon HT-29 dengan  $IC_{50}$  sebesar  $18,3 \pm 0,98 \mu\text{g/ml}$ . Nilai  $IC_{50}$  ekstrak metanol akar jarak pagar tersebut lebih poten jika dibandingkan kontrol positif yang digunakan, yaitu tamoksifen dengan  $IC_{50}$  sebesar  $36,2 \pm 2,99 \mu\text{g/ml}$  (Oskoueian *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Oskoueian *et al.* (2011) menunjukkan bahwa ekstrak metanol *kernel meal* jarak pagar mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan  $IC_{50}$  sebesar  $27,5 \mu\text{g/ml}$  dan pada sel kanker serviks HeLa dengan  $IC_{50}$  sebesar  $56,4 \mu\text{g/ml}$ . Senyawa forbol ester yang diisolasi dari *Jatropha meal* memiliki potensi melawan sel kanker payudara MCF-7 dengan  $IC_{50}$  sebesar  $128,6 \mu\text{g/ml}$  dan sel kanker serviks HeLa dengan  $IC_{50}$  sebesar  $133,0 \mu\text{g/ml}$  (Oskoueian *et al.*, 2012). Menurut Haas *et al.* (2002) forbol ester merupakan salah satu senyawa yang terkandung dalam biji jarak pagar. Penelitian yang dilakukan oleh Sahidin *et al.* (2011) menunjukkan bahwa *curcusone* B (golongan terpenoid) yang terkandung dalam kulit batang jarak pagar memiliki potensi melawan sel kanker darah K-562 dengan  $IC_{50}$  sebesar  $6 \mu\text{g/ml}$  dan sel kanker paru H1299 dengan  $IC_{50}$  sebesar  $15,0 \mu\text{g/ml}$ . Penelitian ini dilakukan untuk menguji aktivitas sitotoksik ekstrak etanol akar, kulit batang, dan biji jarak pagar terhadap sel kanker payudara T47D dan mengetahui golongan senyawa dalam ekstrak etanol akar, kulit batang, dan biji jarak pagar agar dapat dikembangkan menjadi salah satu alternatif dalam membunuh sel kanker payudara.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol akar, kulit batang, dan biji jarak pagar memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker T47D ?
2. Apakah golongan senyawa yang terdapat dalam ekstrak etanol akar, kulit batang, dan biji jarak pagar ?

## **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah, penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol akar, kulit batang, dan biji jarak pagar terhadap sel kanker T47D.
2. Mengetahui golongan senyawa dalam ekstrak etanol akar, kulit batang, dan biji jarak pagar

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Kanker Payudara**

#### **a. Etiologi**

Menurut Underwood (1999) kanker payudara dapat disebabkan oleh hormon, menggunakan pil kontrasepsi oral dengan dosis tinggi, dan reseptor hormon. Kanker payudara juga terjadi karena mutasi *germ-line* pada gen BRCA1 dan BRCA2 (Robson and Offit, 2007). Mutasi pada gen BRCA1 adalah delesi ekson 11, sedangkan mutasi pada gen BRCA2 adalah delesi ekson 12 dan 13 (Frank and Teich, 1997).

Menurut Meister and Morgan(2000) faktor risiko terjadinya kanker payudara antara lain:

#### 1) Jenis kelamin

Wanita memiliki potensi terkena kanker payudara 100 kali lebih besar dibandingkan pria.

#### 2) Usia

Semakin tua usia seorang wanita, maka semakin besar kemungkinan terkena kanker payudara.

3) Mempunyai riwayat kanker payudara

Wanita dengan riwayat kanker payudara, mempunyai risiko 3-4 kali lipat terkena kanker payudara baru dibagian payudara yang lain.

4) Faktor genetik/keturunan

Risiko terkena kanker payudara lebih tinggi pada wanita dengan keluarga pernah mempunyai riwayat kanker payudara.

5) Riwayat reproduksi

Wanita yang mengalami periode menstruasi pada usia dini (12 tahun atau lebih muda) serta wanita yang mengalami periode menopause pada usia relatif lambat (55 tahun atau lebih) memiliki risiko terkena kanker payudara lebih tinggi daripada wanita dengan periode menstruasi yang normal.

6) Obesitas dan kurang beraktivitas

Obesitas pada wanita menopause memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara daripada wanita yang belum mengalami menopause. Selain kaitan obesitas dengan risiko kanker, kurangnya berolahraga juga meningkatkan risiko terkena kanker payudara.

7) Terpapar radiasi yang tinggi

Wanita yang terpapar radiasi tinggi terutama pada masa remaja akan meningkatkan risiko terkena kanker payudara.

**b. Patofisiologi**

Kanker payudara dapat terjadi karena adanya perangsangan pertumbuhan jaringan epitel oleh radiasi, obesitas, hiperplasia, optik, riwayat keluarga, dan konsumsi zat-zat karsinogenik. Kanker payudara ditandai dengan terbentuknya hiperplasia sel-sel dengan adanya perkembangan sel-sel atipik. Sel-sel ini akan membentuk karsinoma *in situ* yang akan menginvasi stroma. Kanker payudara dapat bermetastasis sampai pada paru, pleura, dan tulang (Price and Wilson, 2006).

### c. Tatalaksana Terapi

Menurut Kemenkes RI (2017) terapi yang diterapkan kepada pasien kanker payudara antara lain :

#### 1) Pembedahan

Terapi dengan pembedahan merupakan terapi yang pertama kali dikenal pada pengobatan kanker. Pembedahan dibagi menjadi beberapa jenis antara lain: mastektomi, mastektomi radikal klasik, mastektomi dengan teknik onkoplasti, mastektomi simpel, mastektomi subkutan, *Breast Conserving Therapy* (BCT), *Salfingo Ovariectomi Bilateral* (SOB) dan metastasektomi.

#### 2) Terapi Sistemik

Terapi sistemik dilakukan dengan kemoterapi menggunakan obat tunggal maupun kombinasi yang diberikan secara bertahap selama 6-8 siklus. Lini pertama dalam terapi kanker payudara adalah CAF (kombinasi siklofosfamid, metotreksat, dan 5-Fluorourasil), CAF (kombinasi siklofosfamid, doksorubisin, dan 5-fluorourasil) dan CEF (kombinasi siklofosfamid, epirubisin, dan 5-fluorourasil).

#### 3) Terapi Hormonal

Terapi hormonal dapat diberikan pada pasien penderita kanker pada kasus-kasus hormonal positif selama 5-10 tahun. Khambri (2015) menyatakan bahwa kanker payudara dengan kasus hormonal positif baik reseptor estrogen (ER+) maupun reseptor progesteron (PGR) merupakan penyebab kanker payudara terbesar didunia. Terapi hormonal yang dapat dilakukan adalah terapi hormonal adjuvan yang merupakan salah satu andalan dalam terapi kanker payudara pada wanita dengan reseptor positif. Menurut Kemenkes RI (2017) pilihan terapi yang tepat untuk Luminal A (ER+, PGR, dan Her2-) adalah terapi hormonal (5-10 tahun) bukan kemoterapi, dengan lini pertama terapinya menggunakan Tamoksifen.

#### 4) Radioterapi

Radioterapi pada terapi kanker payudara diberikan sebagai terapi adjuvan dan paliatif. Radioterapi pada seluruh payudara dapat mengurangi angka kematian akibat kanker payudara.

## 2. Jarak Pagar (*Jatropha curcas* Linn)

### a. Sistematika

Jarak pagar mempunyai sistematika sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiosperma
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Euphorbiales
Famili	: Euphorbiaceae
Genus	: <i>Jatropha</i>
Spesies	: <i>Jatropha curcas</i> Linn (Depkes dan Kesejahteraan Sosial,2000).

### b. Kandungan Bahan Aktif

Analisis fitokimia menunjukkan bahwa setiap bagian tanaman jarak pagar yang berbeda mempunyai kandungan senyawa fenolik, flavonoid, saponin dan alkaloid (Thomas *et al.*, 2008). Akar dan lateks jarak pagar mengandung fenolik, flavonoid, dan saponin yang menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan, antikanker, dan antiinflamasi (Oskoueian *et al.*, 2011). Kulit batang jarak pagar mengandung fenolik, asam fitat, inhibitor tripsin, lektin, saponin, dan forbol ester (Oskoueian *et al.*, 2011). Biji jarak pagar mengandung forbol ester yang menunjukkan aktivitas sebagai agen antikanker (Oskoueian *et al.*, 2011). Biji jarak pagar mempunyai kandungan minyak, protein, serat, air, abu, dan karbohidrat (Nurcholis, 2007).

### c. Khasiat

Jarak pagar dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti luka bakar, kejang, demam dan peradangan (Prasad *et al.*, 2012). Akar jarak pagar memiliki khasiat sebagai antikanker, antiseptik, diuretik, purgatif, penyakit kulit, rematik, dan sebagai antidotum karena gigitan ular (Akbar *et al.*, 2009). Akar jarak pagar yang telah diujikan pada sel kanker kolon dapat mengurangi viabilitasnya secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa akar jarak pagar memiliki khasiat sebagai antikanker (Oskoueian *et al.*, 2011). Kulit batang jarak pagar mempunyai khasiat sebagai antimikroba dan antikanker (Ardiyansyah *et al.*, 2009). Biji jarak pagarmempunyai khasiat sebagai antikanker terhadap kanker payudara dan kanker serviks (Oskoueian *et al.*, 2011)

### E. Landasan Teori

Jarak pagar telah beberapa kali diteliti dan hasilnya menunjukkan bahwa tanaman ini dapat dikembangkan menjadi salah satu kandidat alternatif agen anti kanker. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa aktivitas bagian tanaman jarak pagar yang berbeda ternyata efektif dalam melawan sel kanker tertentu.

Akar jarak pagar mengandung senyawa alkaloid, fenolik, flavonoid, dan saponin. Senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi sebagai antikanker terhadap sel kanker kolon HT-29 dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar  $18,3 \pm 0,98 \mu\text{g/ml}$  (Oskoueian *et al.*, 2011).

Ekstrak metanol *kernel meal* memiliki potensi sebagai antikanker terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar  $27,5 \mu\text{g/ml}$  dan terhadap sel kanker serviks HeLa dengan  $IC_{50}$  sebesar  $57,4 \mu\text{g/ml}$ . Senyawa forbol ester yang diisolasi dari *Jatropha meal* memiliki potensi sebagai antikanker terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar  $128,6 \mu\text{g/ml}$  dan terhadap sel kanker serviks HeLa dengan  $IC_{50}$  sebesar  $13,0 \mu\text{g/ml}$ . Forbol ester merupakan salah satu senyawa yang terkandung dalam biji jarak pagar (Oskoueian *et al.*, 2011). Forbol ester merupakan golongan senyawa metabolit

sekunder *tetra-cyclic diterpenes* (terpenoid) yang banyak ditemukan pada tanaman famili *Euporbiaceae* (Goel *et al.*, 2007)

Kulit batang jarak pagar juga memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap sel kanker darah (leukemia) K-562 dengan  $IC_{50}$  sebesar 6  $\mu\text{g/ml}$  dan sel kanker paru H1299 dengan  $IC_{50}$  sebesar 15,0  $\mu\text{g/ml}$ . Kandungan senyawa kimia yang bertanggung jawab sebagai agen antikanker pada kulit batang jarak pagar adalah *curcusone* B (Sahidin *et al.*, 2011). Penelitian lain yang juga dilakukan oleh Sahidin *et al.* (2011) menyatakan bahwa hasil isolasi kulit batang jarak pagar berupa *curcusone* B yang merupakan golongan senyawa metabolit sekunder diterpenoid (terpenoid). Selain *curcusone* B, senyawa terpenoid lain yang diisolasi dari kulit batang jarak pagar adalah *jatrophone* dan *stigmasterol* yang juga memiliki aktivitas melawan sel kanker.

#### **F. Hipotesis**

1. Ekstrak etanol akar, kulit batang, dan biji jarak pagar memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara T47D.
2. Kandungan senyawa dalam akar jarak pagar antara lain alkaloid, tanin, fenolik, flavonoid, dan saponin. Kandungan senyawa dalam kulit batang jarak pagar adalah alkaloid, saponin, tanin, terpenoid, fenolik, dan flavonoid. Kandungan biji jarak pagar adalah terpenoid.