

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah permasalahan kesehatan utama di dunia selain malaria, HIV, dan TBC dengan 8,8 juta jiwa yang mengalami kritis setiap tahunnya (Prager *et al.*, 2018). Berdasarkan data GLOBOCAN (*Global Burden of Cancer*) bahwa jumlah kasus baru dan kematian kanker di dunia sampai dengan tahun 2020 terdapat sekitar 19 juta kasus dengan angka kematian yang mencapai hampir 10 juta jiwa (Sung *et al.*, 2021). Pada tahun 2022, di Cina dan Amerika Serikat akan ada sekitar 4.820.000 dan 2.370.000 kasus kanker baru dengan kematian sekitar 3.210.000 dan 640.000 jiwa (Xia *et al.*, 2022). Sementara, total kasus kanker di Indonesia dengan populasi penduduk 273.523.621 jiwa pada tahun 2020 mencapai 396.914 kasus baru dan total kematian mencapai 234.511 jiwa (GLOBOCAN, 2020). Diprediksi pada tahun 2030 jumlah kasus baru kanker terus meningkat hingga mencapai lebih dari 22,1 juta jiwa (Miller *et al.*, 2019).

Kanker hati, kolon, dan serviks pada tahun 2020 merupakan tiga jenis kanker teratas yang berada dalam peringkat lima besar di seluruh dunia dalam hal kasus baru dan tingkat kematian. Jumlah kasus baru di dunia pada kanker hati mencapai 905.677 kasus dengan tingkat kematian mencapai 830.180 jiwa, kanker kolon mencapai 1.931.590 kasus dengan tingkat kematian mencapai 935.173 jiwa, dan kanker serviks mencapai 604.127 kasus dengan tingkat

kematian mencapai 341.831 jiwa (Sung *et al.*, 2021). Sementara, di Indonesia kanker kolon merupakan penyakit terbanyak nomor dua pada laki-laki dengan jumlah kasus baru mencapai 21.764 kasus dan tingkat kematian mencapai 9 ribu jiwa disusul kanker hati terbanyak nomor tiga dengan jumlah kasus baru mencapai 16.412 kasus dan tingkat kematian mencapai 20 ribu jiwa. Sedangkan, kanker serviks merupakan penyakit terbanyak nomor dua pada wanita dengan jumlah kasus baru mencapai 36.633 kasus dengan tingkat kematian mencapai 21 ribu jiwa (GLOBOCAN, 2020). Melihat data tersebut, kanker kolon dan kanker hati merupakan penyakit yang wajib diperhatikan oleh dunia kesehatan Indonesia sebab berada di peringkat tiga besar jenis kanker, baik dalam hal kasus baru maupun tingkat kematiannya.

Kanker merupakan penyakit pembelahan sel yang abnormal, tidak terkontrol, dan bisa menginvasi jaringan yang ada di sekitarnya (Jiang *et al.*, 2015). Terbentuknya sel kanker disebabkan oleh faktor internal maupun eksternal. Faktor internal terbentuknya kanker yakni berkurangnya fungsi apoptosis, mutasi genetik, hipoksia, dan stres oksidatif, sedangkan faktor eksternal terbentuknya kanker yakni paparan sinar ultraviolet yang berlebihan, radiasi, polusi, rokok, virus, dan bahan kimia berbahaya dari makanan (Prakash *et al.*, 2013; Utari *et al.*, 2013). Sel kanker telah kehilangan sistem kontrol normal yang bisa mencegah tumbuhnya sel secara berlebihan dan menginvasi ke jaringan yang lainnya (Anandani *et al.*, 2018). Penyebab utama terjadinya kanker yakni mutasi pada gen proto-onkogen dan gen supresor tumor. Mutasi

tersebut menyebabkan berubahnya fungsi protein yang diekspresikan sehingga dapat membentuk sel kanker (Lewandowska *et al.*, 2019).

Kemoterapi merupakan metode yang umum digunakan untuk mengobati kanker. Kemoterapi termasuk dalam pengobatan sistemik sebab obat dapat menyebar ke seluruh tubuh, dan dapat membunuh sel kanker yang sudah bermetastasis ke bagian tubuh yang jauh dari tempat asal tumor (Pinsolle *et al.*, 2019). Sebagai terapi kanker, kemoterapi mempunyai banyak efek samping yakni rambut rontok, mual, muntah, dan penurunan kadar hemoglobin maupun trombosit yang menyebabkan menurunnya kualitas hidup pasien (Chui, 2019). Selain itu, kemoterapi tidak dapat bekerja dengan optimal akibat adanya efek sitotoksik terhadap sel-sel normal dan resistensi obat baik yang bersifat monoterapi maupun multiterapi (Khorsandi *et al.*, 2017). Resistensi obat dan ketidakefektifan yang dihasilkan dari pengobatan tersebut bertanggung jawab sebanyak 90% dari kematian pasien kanker (Bukowski *et al.*, 2020). Timbulnya efek samping oleh pengobatan kemoterapi dikarenakan rendahnya tingkat selektivitas dari agen kemoterapi sehingga menyerang sel-sel normal (Haruna *et al.*, 2018). Dengan demikian perlunya menggunakan bahan alam sebagai agen kemopreventif yang bisa menghambat dan mencegah berkembangnya sel kanker serta membantu pemulihan kondisi kesehatan pasien kanker. Agen kemopreventif umumnya mempunyai aktivitas penghambat tumbuhnya tumor melalui mekanisme penghentian siklus sel, pemacuan apoptosis ataupun menghambat ekspresi protein yang berperan

dalam resistensi obat (Miranti *et al.*, 2014). Hal tersebut mendorong penemuan obat anti kanker baru dari bahan alam yang lebih aman dan selektif.

Sejak zaman dahulu tanaman dijadikan sumber obat dalam berbagai tujuan pengobatan dan pemeliharaan kesehatan termasuk menangani kanker (Greenwell & Rahman, 2015). Salah satu tanaman yang telah terbukti dapat menjadi sumber anti kanker yang potensial adalah simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) (Armania *et al.*, 2013a,b; Tor *et al.*, 2014; Foo *et al.*, 2016; Foo *et al.*, 2014). Simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) secara lokal di Indonesia disebut “Sempur” (Syafriana *et al.*, 2021), di Malaysia disebut "Simpoh air" (Yazan & Armania, 2014), di Brunei disebut “Simpur bini” (Yakop *et al.*, 2020). Tumbuh secara alami di hutan yang lembab dan hijau dari Malaysia Barat hingga Filipina, Indonesia, dan Brunei Darussalam (Jalaluddin, 2009). Simpur air di Indonesia dapat ditemukan di pulau Kalimantan (Borneo) dan Sumatera (Syafriana *et al.*, 2021). Simpur air adalah pohon berukuran sedang (tinggi 6 meter), memiliki bunga dengan lima kelopak berwarna kuning tipis di sekitar benang sari berwarna putih, dan buah berbentuk bintang merah muda gelap yang semuanya dikelilingi oleh daun oval besar (Goh *et al.*, 2017).

Tanaman simpur air secara tradisional dapat digunakan untuk tujuan pengobatan. Masyarakat Kalimantan Barat menggunakan daun simpur air untuk mengobati batuk berdarah dengan cara direbus lalu dimakan (Gunadi *et al.*, 2017). Sementara, masyarakat di Bangka Belitung dan Sumatera menggunakan air rebusan daun simpur air untuk mengobati penyakit diabetes

melitus (Yuningtyas *et al.*, 2018), dan diare (Syafriana *et al.*, 2021). Penyelidikan farmakologis pada beberapa bagian tanaman simpur air menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun simpur air memiliki aktivitas antimikroba dengan menghambat pertumbuhan *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Candida albicans* (Wiart *et al.*, 2004), antivirus Dengue Tipe 2 (Muliawan, 2008), antioksidan, antikanker (Armania *et al.*, 2013a,b), antidiabetes (Hediyansyah *et al.*, 2019), dan antiinflamasi (Abubakar *et al.*, 2019).

Penelitian mengenai daun, akar, buah, bunga, dan kayu batang tanaman simpur air telah dilaporkan memiliki beberapa senyawa metabolit sekunder. Skrining fitokimia pada daun, akar, buah, dan bunga tanaman simpur air terdapat saponin, triterpen, sterol, dan polifenol yang diyakini memiliki kontribusi terhadap aktivitas sitotoksik (Armania *et al.*, 2013a). Sementara, skrining fitokimia pada kayu batang simpur air terdapat alkaloid, fenolik, flavonoid, terpenoid, steroid, dan saponin dalam ekstrak kasar metanol. Kandungan total fenolik tertinggi pada fraksi metanol dan kandungan flavonoid total tertinggi pada fraksi kloroform dengan aktivitas antioksidan tinggi yakni memiliki nilai IC₅₀ kurang dari 15,63 ppm dan 8,83 ppm (Muharini *et al.*, 2021). Banyak penelitian telah mengungkapkan bahwa agen antioksidan ditemukan untuk menampilkan sifat farmakologis lain, seperti anti-inflamasi (Chen *et al.*, 2019), sitotoksisitas (Gacche & Jadhav, 2012) atau antikanker (Grigalius & Petrikaite, 2017), Antioksidan dapat menghambat kerusakan sel oleh radikal bebas (Chen *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian Muharini *et al.* (2021),

bahwa kandungan total fenolik yang lebih tinggi menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi. Hal ini juga relevan dengan penelitian Kainama *et al.* (2020), yang menyatakan bahwa sifat antioksidan yang ditunjukkan oleh ekstrak kasar dan semua fraksi tanaman disebabkan oleh kandungannya. Ketika antioksidan bereaksi dengan radikal bebas, delokalisasi elektron akan terjadi pada senyawa fenolik, dan stabilisasi oleh efek resonansi dari inti aromatik, yang mencegah kelanjutan dari reaksi berantai radikal bebas (Zeb, 2020). Antioksidan yang memiliki aktivitas kuat berpotensi sebagai antikanker alami yang bekerja secara selektif terhadap sel kanker (Burhan *et al.*, 2019). Fenolik mempunyai aktivitas penghambat regulasi siklus sel di fase G₂/M dengan penurunan ekspresi protein cyclin CDK1-cyclin B sehingga mencegah sel memasuki fase mitosis pada sel kanker payudara MCF-7 dan sel kanker paru-paru A549 (Armania *et al.*, 2013b; Nagappan *et al.*, 2016), menurunkan ekspresi COX-2 sel kanker kolon HT-29 (Suh *et al.*, 2009) dan sel kanker hati (HCC) (Liao *et al.*, 2015), menginduksi Fas-L berikatan dengan Fas, sehingga caspase-8 mengaktifkan caspase-3 serta memotong protein Bid, lalu mengaktifkan Bax. Sitokrom c akan keluar mengaktifkan caspase-9 dan caspase-3 pada sel kanker lambung AGS (Dong *et al.*, 2014; Abotaleb *et al.*, 2019). Fenolik meningkatkan ekspresi p53 di mitokondria yang mengakibatkan peningkatan ekspresi protein pro apoptosis dan penurunan ekspresi protein anti apoptosis, lalu menginduksi permeabilitas membran luar mitokondria. Sitokrom c dapat lepas dari mitokondria mengaktifkan Apaf-1 dan procaspase-9, membentuk kompleks apoptosom yang mengaktifkan caspase eksekutor yang

menginduksi apoptosis pada kanker kolon HCT116 (Xie *et al.*, 2014). Oleh sebab itu, senyawa yang diyakini memberikan efek farmakologi sebagai antikanker pada tanaman simpur air salah satunya adalah senyawa golongan fenolik.

Ekstrak metanol buah simpur air menunjukkan aktivitas antioksidan dan sitotoksik yang signifikan terhadap sel kanker serviks HeLa dan sel kanker usus besar HT29. Selain itu, ekstrak metanol akar simpur air menunjukkan aktivitas antioksidan dan sitotoksik yang signifikan terhadap sel kanker serviks HeLa (Armania *et al.*, 2013a). Kandungan fenolik merupakan kontributor penting untuk aktivitas antioksidan tinggi yang diamati dalam ekstrak metanol akar simpur air (Armania *et al.*, 2013a,b). Ekstrak diklorometana dan etil asetat akar simpur air juga menunjukkan sitotoksitas yang lebih tinggi pada sel kanker payudara, MCF7 dan MDA-MB-231, sel kanker paru-paru A549, sel kanker ovarium CaOV3, dan sel kanker usus besar HT29 (Armania *et al.*, 2013a,b; Tor *et al.*, 2014; Foo *et al.*, 2016; Foo *et al.*, 2014). Ekstrak etil asetat akar simpur air menghambat proliferasi sel kanker serviks HeLa dan sel kanker payudara MCF7 dan MDA-MD-231 melalui induksi apoptosis dan penghentian siklus sel G₂/M (Armania *et al.*, 2013a,b). Asupan oral ekstrak air akar simpur air berhasil mengurangi kanker payudara yang diinduksi pada tikus dan juga menghambat metastasis kanker ke jantung (Yazan *et al.*, 2015). Berbagai penelitian terdahulu mengenai aktivitas antioksidan dan sitotoksik tanaman simpur air terhadap sel kanker menunjukkan bahwa senyawa golongan fenolik berkontribusi untuk menghambat sel kanker. Dengan demikian, senyawa

metabolit sekunder yang terdapat di dalam kayu batang simpur air yang diyakini memberikan aktivitas anti kanker salah satunya adalah senyawa golongan fenolik.

Pada berbagai penelitian yang sudah dilakukan hanya meneliti efek sitotoksisitas ekstrak daun, akar, buah, dan bunga simpur air terhadap sel kanker usus besar HT29, sel kanker payudara MCF-7 dan MDA-231, sel kanker ovarium CaOV3, sel kanker paru-paru A549, dan sel kanker serviks HeLa, tetapi penelitian mengenai efek sitotoksisitas ekstrak kayu batang simpur air terhadap sel kanker hati HepG2, kolon WiDr, dan serviks HeLa sampai saat ini belum ditemukan. Berdasarkan hal itu, akan dilakukan penelitian terkait sitotoksisitas dan selektivitas menggunakan fraksi kayu batang simpur air terhadap sel kanker HepG2, kolon WiDr, dan serviks HeLa. Hasil penelitian ini akan diimplementasikan pada mata kuliah Struktur dan Fungsi Biomolekul dalam bentuk *e-suplemen*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, maka permasalahan yang akan dibahas pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana sitotoksisitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker HepG2?
2. Bagaimana sitotoksisitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker WiDr?
3. Bagaimana sitotoksisitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker HeLa?

4. Bagaimana sitotoksisitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel normal Vero?
5. Bagaimana selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker HepG2?
6. Bagaimana selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker WiDr?
7. Bagaimana selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker HeLa ?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan masalah yang telah dirumuskan diatas, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk:

1. Menentukan sitotoksisitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker HepG2.
2. Menentukan sitotoksisitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker WiDr.
3. Menentukan sitotoksisitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker HeLa.
4. Menentukan sitotoksisitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel normal Vero.
5. Menentukan selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker HepG2.
6. Menentukan selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker WiDr.

7. Menentukan selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker HeLa.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Mahasiswa

- a. Dapat digunakan sebagai sumber bahan ajar pada mata kuliah Struktur dan Fungsi Biomolekul.
- b. Dapat memberikan informasi ilmiah mengenai aktivitas antikanker dari kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa*(Griff.) Martelli).
- c. Dapat menjadi referensi yang bersifat informatif terhadap penelitian yang ingin dikembangkan berikutnya.

2. Bagi Dosen

Dapat menambah referensi bahan ajar yang digunakan pada mata kuliah Struktur dan Fungsi Biomolekul.

3. Bagi Lembaga Pendidikan

Memberikan sumbangan dalam meningkatkan mutu pendidikan Indonesia.

E. Ruang Lingkup Penelitian

1. Variabel Penelitian

Variabel penelitian adalah segala sesuatu yang berbentuk apa saja yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari sehingga diperoleh informasi tentang hal tersebut, kemudian ditarik kesimpulan (Sugiyono, 2019).

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

a. Variabel Bebas

Variabel bebas merupakan variabel yang mempengaruhi atau yang menjadi sebab perubahan atau timbulnya variabel terikat (Sugiyono, 2019). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi ekstrak metanol, fraksi metanol, n-heksan, dan etil asetat kayu batang simpur air.

b. Variabel Terikat

Variabel terikat adalah variabel yang dipengaruhi atau yang menjadi akibat karena adanya variabel bebas (Sugiyono, 2019). Variabel terikat dalam penelitian ini adalah nilai IC_{50} dan indeks selektivitas (IS) dari uji sitotoksisitas dan selektivitas terhadap sel kanker hati HepG2, sel kanker serviks HeLa, sel kanker kolon WiDr, dan sel normal Vero.

c. Variabel Kontrol

Variabel kontrol adalah variabel yang dikendalikan atau dibuat konstan sehingga hubungan variabel bebas terhadap variabel terikat tidak dipengaruhi oleh faktor luar yang tidak diteliti (Sugiyono, 2019). Dengan demikian, variabel kontrol dalam penelitian ini adalah suhu dan waktu inkubasi, cahaya, dan konsentrasi sel.