

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker nasofaring adalah keganasan yang berasal dari epitel nasofaring (Brady L., Heilmann, Molls, & Neider, 2010). Infeksi *Epstein-Barr Virus* (EBV), kerentanan genetik dan faktor lingkungan merupakan tiga faktor risiko utama terjadinya kanker nasofaring (Turner, 2014). Insidensi kanker nasofaring tertinggi terdapat di provinsi Guangdong bagian Cina Selatan, dengan insidensi lebih dari 50 kasus per 100.000 populasi per tahun (Lin, 2009). Pada ras Kaukasia di Amerika Utara dan Eropa insidensi kanker nasofaring kurang dari 1 kasus per 100.000 populasi per tahun (Union for International Cancer Control, 2014). Insidensi yang tinggi juga terdapat di Asia Tenggara, daerah Arktik, Afrika Utara dan Timur Tengah. Distribusi etnis dan geografik yang khas pada kanker nasofaring menunjukkan keterlibatan faktor lingkungan dan genetik dalam perkembangan kanker nasofaring (Chang & Adami, 2006).

Di Indonesia, kanker nasofaring menempati urutan keempat tumor tersering setelah kanker leher rahim, kanker payudara, dan kanker kulit, serta merupakan tumor ganas tersering yang ditemukan di bidang kepala dan leher. Insidensi kanker nasofaring di Indonesia diperkirakan 6.2/100.000 penduduk atau sekitar 12.000 kasus baru per tahun (Adham, et al., 2012).

Diagnosis dini kanker nasofaring sering sulit ditegakkan karena gejala awal tidak jelas dan sulitnya pemeriksaan nasofaring (Haryanto, 2010). Radioterapi dengan atau tanpa kemoterapi merupakan terapi utama pada kanker nasofaring, tetapi terapi tersebut membutuhkan biaya yang besar dan memiliki banyak efek samping. Hal ini menyebabkan masyarakat banyak memilih obat herbal dengan harga yang lebih terjangkau dan efek samping yang lebih minimal.

Manggis (*Garcinia mangostana* Linn, GML) merupakan buah yang berasal dari kawasan tropis di Asia Tenggara. Kulit buah manggis mengandung zat aktif xanthone, terpena, anthocyanin, tanin dan fenol. Pada tahun 2008 dilaporkan lebih

dari 68 jenis senyawa xanthone diturunkan dari GML, di antara senyawa tersebut yang paling banyak dan paling sering dipelajari adalah α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, garcinone E dan gartanin. Xanthone memiliki efek antioksidan, antitumor, dan antiinflamasi. Aktivitas antitumor xanthone berperan dalam penghentian siklus sel, penekan proliferasi sel, induksi apoptosis, mengurangi inflamasi, menghambat adhesi, invasi dan metastasis (Shan, *et al.*, 2010). Penelitian Moongkarndi *et al.* menggunakan MTT assay menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit manggis memiliki efek antiproliferatif terhadap kultur sel adenokarsinoma mammae SKBR3 (Lim, 2012). Alfa mangostin pada kulit buah manggis telah diteliti bersifat sitotoksik terhadap kultur sel kanker leukemia HL-60, kultur sel adenokarsinoma mammae dan kultur sel kanker serviks HeLa (Lim, 2012).

Berdasarkan latar belakang di atas maka penulis tertarik untuk meneliti efek ekstrak etanol kulit manggis terhadap kanker nasofaring pada kultur sel HONE-1.

1.2 Identifikasi Masalah

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

- Apakah ekstrak etanol kulit manggis bersifat sitotoksik terhadap kanker nasofaring pada kultur sel HONE-1?
- Berapa *Inhibitory Concentration 50* (IC_{50}) ekstrak etanol kulit manggis terhadap kanker nasofaring pada kultur sel HONE-1?

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ekstrak etanol kulit manggis dapat bersifat sitotoksik terhadap kanker nasofaring pada kultur sel HONE-1.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Untuk menambah ilmu pengetahuan di bidang kedokteran mengenai manfaat ekstrak etanol kulit manggis sebagai antikanker khususnya pada kultur sel kanker nasofaring dan memberikan informasi bagi penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Masyarakat dapat menggunakan ekstrak etanol kulit manggis sebagai obat alternatif untuk pengobatan kanker nasofaring setelah dilakukan uji praklinis dan uji klinis.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Zat aktif xanthone yang terdapat pada kulit buah manggis telah diteliti memiliki efek antioksidan, antitumor, dan antiinflamasi. Aktivitas antitumor xanthone berupa penghentian siklus sel, menekan proliferasi sel, induksi apoptosis, mengurangi proses inflamasi dan menghambat metastasis. Watanapokasin *et al.* mempelajari efek antiproliferasi dan efek sitotoksik xanthone secara *in vitro* menggunakan kultur sel adenokarsinoma kolon COLO 205, hasilnya menunjukkan bahwa xanthone tidak hanya menghambat proliferasi sel kanker tetapi juga menginduksi apoptosis melalui aktivasi *caspase cascade* (Shan, Ma, Liu, Li, Wang, & Wu, 2011). Caspase adalah enzim proteinase yang berfungsi sebagai insiator dalam proses apoptosis (Zhivotovsky, 2003).

Alfa mangostin menginduksi apoptosis pada kultur sel leukemia promielositik HL-60 dengan mengaktivasi caspase-9 dan caspase-3 yang mengakibatkan perubahan pada mitokondria. Perubahan pada mitokondria tersebut berupa penurunan ATP intraselular, berkurangnya potensial membran dan pembengkakan sel. Selain itu, α -mangostin dan γ -mangostin dapat menghambat DNA Topoisomerase I dan II yang berperan dalam pemisahan untai DNA saat proses replikasi (Shan, Ma, Liu, Li, Wang, & Wu, 2011).

Nakagawa *et al.* melaporkan bahwa xanthone memiliki efek antioksidan dengan menurunkan ekspresi *Nitric Oxide Synthase* (iNOS) dan produksi *Nitric Oxide* (NO). Hung *et al.* dalam penelitiannya terhadap sel karsinoma prostat PC-3 menemukan bahwa α -mangostin dapat menghambat adhesi, migrasi dan invasi sel kanker. Efek tersebut berhubungan dengan berkurangnya ekspresi *matrix metalloproteinase-2* (MMP-2) dan *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) (Shan, Ma, Liu, Li, Wang, & Wu, 2011).

Sel HONE-1 adalah kultur sel kanker yang berasal dari spesimen biopsi pasien kanker nasofaring berdiferensiasi buruk. Metode analisis *Southern blot* mendeteksi adanya DNA EBV pada sel HONE-1 parental (Glaser, et al., 1989).

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Ekstrak kulit manggis bersifat sitotoksik terhadap kanker nasofaring pada kultur sel HONE-1.