

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker Serviks merupakan salah satu masalah kesehatan perempuan di Indonesia yang memiliki angka kejadian cukup tinggi dan merupakan kanker terbanyak kelima di dunia. Di Indonesia diperkirakan ada 40 ribu kasus baru kanker serviks setiap tahunnya (Pustaka & Rasjidi, 2009).

Frekuensi kanker serviks sebesar 76,2% di antara kanker ginekologi di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo. Terbanyak pasien datang pada stadium lanjut, yaitu stadium IIB-IVB, sebanyak 66,4%. Kasus dengan stadium IIIB, yaitu stadium dengan gangguan fungsi ginjal, sebanyak 37,3% atau lebih dari sepertiga kasus (Pustaka & Rasjidi, 2009).

Kanker Serviks disebabkan oleh *Human Papillomavirus* (HPV) yang bersifat onkogen karena adanya infeksi menetap yang menyebar melalui hubungan seksual. Terdapat banyak tipe HPV yang dapat menginfeksi namun 70% dari kasus disebabkan oleh HPV tipe 16 dan 18 (Goldman & Schafer, 2012).

Faktor risiko dari kanker serviks antara lain rendahnya respons imun tubuh terhadap infeksi HPV (status gizi rendah, imunokompromis, dan infeksi HIV), usia terlalu muda saat melakukan hubungan seksual pertama, dan sering berganti-ganti pasangan (Kumar *et al.*, 2007).

Pengobatan kanker serviks berdasarkan stadium penyakit adalah tindakan operasi, radioterapi, atau kombinasi radioterapi dan kemoterapi (Colombo *et al.*, 2012). Farmakoterapi yang sering digunakan untuk pengobatan kanker serviks adalah Doksorubisin. Umumnya doksorubisin digunakan dalam bentuk kombinasi dengan agen antikanker lainnya seperti siklofosamid, cisplatin dan 5-FU. Namun, pengobatan jangka panjang dapat menimbulkan efek samping yang bersifat ireversibel. Pengobatan medis sudah berkembang dengan baik namun terdapat keterbatasan dalam aplikasi dan efektivitas dan sering dikaitkan dengan efek

samping yang dapat memperburuk kualitas hidup penderita. Indonesia kaya akan tanaman herbal yang dapat digunakan untuk mengobati kanker.

Salah satu tanaman herbal yang secara empiris dikatakan dapat digunakan untuk mengobati kanker adalah kulit buah manggis. Manggis (*Garcinia mangostana*) adalah buah yang berasal dari Asia dan secara umum kulit manggis dimanfaatkan oleh masyarakat untuk obat tradisional. Kulit buah manggis dapat menghasilkan senyawa xanton yang kadarnya dapat mencapai 123,97 mg/ml (Putri, 2015).

Kulit manggis mengandung  $\alpha$ -mangostin,  $\beta$ -mangostin,  $\gamma$ -mangostin, dan methoxy- $\beta$ -mangostin yang termasuk kelompok xanton. Xanton bekerja pada jalur mitokondria untuk menginduksi apoptosis dan mengganggu replikasi DNA sel kanker sehingga memiliki efek antiproliferatif (Akao *et al.*, 2008).

Menurut penelitian dari Yukihiro Akao pada tahun 2008, xanton yang ada pada kulit manggis menunjukkan efek anti-proliferatif pada kultur sel kanker sel darah putih HL-60. Selain itu  $\alpha$ -mangostin bersifat sitotoksik secara *in vitro* pada sel adenokarsinoma mammae MCF-7, sel kanker sel darah putih HL-60, dan sel kanker serviks HeLa (Lim, 2012).  $\alpha$ -mangostin merupakan komponen utama dalam kulit manggis. Terdapat 69%  $\alpha$ -mangostin dari total xanton (Suttirak & Manurakchinakorn, 2014).

Untuk meneliti efek suatu zat apakah berpotensi membunuh sel kanker dapat digunakan kultur sel. Sel HeLa adalah kultur sel kanker serviks dan banyak digunakan dalam penelitian. Sel HeLa dikembangkan dari biopsi penderita kanker serviks yaitu Henrietta Lacks pada tahun 1952. Sel HeLa merupakan *first human cell line* dan dapat bertumbuh dengan cepat pada kultur sel (Lucey *et al.*, 2009).

Sebagai kontrol positif akan digunakan doksorubisin yaitu suatu obat anti kanker spektrum luas dan sering digunakan untuk kemoterapi kanker serviks.

Atas dasar tersebut, penulis bermaksud meneliti pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap kanker serviks pada kultur sel HeLa.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

- Apakah ekstrak etanol kulit manggis bersifat sitotoksik terhadap sel kanker serviks dalam kultur sel HeLa?
- Berapa *Inhibitory Concentration* 50 ( $IC_{50}$ ) ekstrak etanol kulit manggis terhadap kanker serviks pada kultur sel HeLa?

## 1.3. Maksud dan Tujuan

Maksud dan tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui dan menilai apakah ekstrak etanol kulit manggis dapat bersifat toksik terhadap kanker serviks pada kultur sel HeLa serta mengetahui  $IC_{50}$ .

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Manfaat Akademik

Manfaat akademik untuk menambah pengetahuan kalangan medis mengenai efek ekstrak etanol kulit manggis sebagai antikanker khususnya pada kultur sel kanker serviks dan memberikan informasi bagi penelitian selanjutnya.

### 1.4.2. Manfaat Praktis

Manfaat praktis untuk menambah wawasan masyarakat umum untuk mengoptimalkan penggunaan ekstrak etanol kulit manggis sebagai obat suportif antikanker khususnya kanker serviks.

## 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

### 1.5.1. Kerangka Pemikiran

Kulit manggis mengandung xanton yang memiliki efek sebagai anti-inflamasi, anti-kanker. Terdapat xanton pada kulit manggis yaitu  $\alpha$ -mangostin,  $\beta$ -mangostin,  $\gamma$ -mangostin, dan methoxy- $\beta$ -mangostin menunjukkan efek anti-proliferatif pada sel kanker manusia (Akao et al., 2008).  $\alpha$ -mangostin dan  $\beta$ -mangostin menghambat DNA topoisomerase I dan II sehingga replikasi DNA pada sel kanker terganggu. Xanton juga merupakan antioksidan dengan menurunkan *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan supresi *the nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B).

Apoptosis merupakan bentuk kematian sel yang berperan penting untuk perkembangan sel dengan cara mengurangi sel yang rusak atau tidak dibutuhkan. Apoptosis diinduksi oleh  $\alpha$ -mangostin melalui aktivasi jalur intrinsik dengan menurunkan regulasi signal *cascade* dengan MAP kinase dan *serine/threonine kinase* Akt (Akao et al., 2008). *Serine/threonine protein kinase* mengontrol pertumbuhan sel, proliferasi, diferensiasi, siklus sel, dan kematian sel. *Mitogen-activated protein kinase* (MAPKs) dan Akt kinase merupakan regulator sel untuk pertumbuhan, bertahan hidup, dan metabolisme glikogen.

Pada fase awal jalur mitokondria  $\alpha$ -mangostin menginduksi apoptosis yang ditandai dengan adanya disfungsi mitokondria seperti oedem, penurunan membran potensial, penurunan ATP intraselular, akumulasi ROS.

Xanton yang ada di kulit manggis memiliki efek antioksidan dan antikanker dengan cara menginduksi apoptosis dari sel. Doksorubisin merupakan obat antikanker spektrum luas dan banyak digunakan dalam pengobatan kanker serviks.

Doksorubisin merupakan antibiotik golongan antrasiklin yang banyak digunakan untuk terapi berbagai macam jenis kanker seperti leukemia akut, kanker payudara, kanker tulang, dan ovarium. Doksorubisin dapat menyebabkan kardiotoxikitas pada penggunaan jangka panjang dan bersifat ireversibel sehingga pada penggunaan secara klinis terbatas. Umumnya doksorubisin digunakan dalam bentuk kombinasi dengan antikanker lainnya seperti siklofosamid, cisplatin, dan

5-Flourourasil. Peningkatan respon klinis pada pengurangan efek samping cenderung lebih baik pada penggunaan kombinasi dengan agen lain dibandingkan penggunaan doksorubisin tunggal.

### **1.5.2.Hipotesis Penelitian**

Ekstrak etanol kulit manggis bersifat sitotoksik terhadap sel kanker serviks dalam kultur sel HeLa.

