

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, dimana dapat menetap dan menyebar dalam tubuh. Kanker juga dapat menjadi masalah kesehatan yang buruk dan dapat menyebabkan kematian. Berdasarkan data WHO, pada tahun 2015 8,2 juta orang meninggal setiap tahunnya karena kanker kurang lebih 13% dari semua kematian di dunia. Sekitar 70% peningkatan kasus baru kanker selama 2 dekade terakhir dan lebih dari 100 jenis kanker yang ada memiliki diagnosis dan terapi yang beragam.¹

Karsinoma nasofaring merupakan keganasan pada kepala dan leher yang tersering, penyakit ini berada pada posisi ke empat keganasan tersering setelah kanker leher rahim, kanker payudara dan kanker kulit. Karsinoma nasofaring merupakan keganasan yang endemik di beberapa bagian di dunia, terutama di Asia Tenggara dan memiliki prognosis yang buruk. Karsinoma nasofaring endemik di Cina terutama di Cina Selatan, Hong Kong, dan Taiwan.^{2,3}

Pada tahun 2011 di Indonesia perkiraan insidensi karsinoma nasofaring adalah 6,2 per 100.000 populasi atau 12.000 kasus baru per tahun, dengan semua kasus berkaitan dengan virus Epstein-Barr (EBV). Karsinoma nasofaring menyerang pria tiga kali lebih tinggi daripada wanita dan puncak insidensi sekitar 45-60 tahun. Usia tersebut masih dalam batasan usia produktif.^{2,4}

Karsinoma nasofaring dapat disebabkan karena infeksi EBV, genetik, zat nitrosamin yang terkandung dalam ikan asin, rokok, dan debu kayu. Faktor lingkungan juga berperan sehingga etiologi karsinoma nasofaring dapat dikatakan multifaktorial. Selain itu etnik juga berperan dalam epidemiologi karsinoma nasofaring, sebagai contoh di Indonesia mayoritas masyarakat suku Sunda, Jawa, Sumatera, dan Betawi.²

Predileksi karsinoma nasofaring berada di *fossa Rossenmuller* dan dapat menyebar secara lokal atau ke bagian saraf pada kepala. Berdasarkan data di Rumah

Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) karsinoma nasofaring tersering adalah karsinoma nasofaring tipe III (*undifferentiated nasopharyngeal carcinoma*). Penyakit ini bermanifestasi dengan tanda dan gejala yang tidak spesifik pada stadium awal.

Banyak pasien yang dibawa ke rumah sakit sudah dalam keadaan stadium akhir dimana cukup sulit dalam mengobati penyakit tersebut. Deteksi dini dengan pemeriksaan laboratorium masih dapat dijangkau oleh kebanyakan masyarakat tetapi deteksi pada stadium awal masih harus disosialisasikan antar dokter.^{2,4} Untuk menjangkau rumah sakit merupakan rintangan, terutama pada orang Indonesia di pedesaan karena kurangnya fasilitas untuk diagnosa maupun terapi. Terapi penyakit ini dapat menyebabkan beban ekonomi bagi beberapa pasien karena karsinoma nasofaring dapat diterapi dengan radioterapi, kemoterapi, terapi sistemik salah satunya adalah 5-Fluorourasil, dan tindakan operasi.^{2,5}

Indonesia memiliki kekayaan tanaman yang tidak hanya berguna sebagai makanan tetapi dapat juga digunakan sebagai pengobatan alternatif yang dapat mengobati berbagai penyakit. Tanaman yang memiliki efek anti kanker salah satu contohnya adalah daun sirsak. Sirsak (*Annona muricata* Linn) termasuk dalam famili *Annonaceae* yang biasa disebut dengan graviola atau *soursop* yang dapat dimanfaatkan dalam berbagai aspek, yaitu sebagai anti-hipertensi, antiinflamasi, antispasmodik, dan antikanker. Penggunaan daun sirsak sebagai pengobatan alternatif juga sudah banyak digunakan di kalangan masyarakat.⁶

Bagian yang dapat digunakan dalam mengobati kanker adalah bagian daunnya. Daun sirsak mengandung bahan kimia yang bernama asetogenin. Istimewanya dari asetogenin adalah dapat menghambat proses enzimatik yang hanya ditemukan pada membran sel kanker dan menghambat sel yang memiliki ATP lebih yaitu sel kanker itu sendiri.^{7,8}

Hasil penelitian Moghadamtousi *et al.* (2015) bahwa asetogenin dapat menghambat proliferasi sel kanker kolon, sel HeLa (kanker leher rahim), dan kanker paru-paru.⁹ Maka, untuk menguji efek zat yang berpotensi sebagai antikanker dapat menggunakan kultur sel. Sel HONE-1 merupakan sel yang didapat dari sel skuamosa karsinoma nasofaring yang berdiferensiasi buruk.¹

Sebagai kontrol pembanding digunakan obat 5-Fluorourasil (5-FU) yang merupakan obat kanker *broad spectrum* yang biasa digunakan untuk mengobati karsinoma nasofaring.

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap karsinoma nasofaring pada kultur sel HONE-1.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan uraian mengenai latar belakang di atas, dapat dirumuskan beberapa pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak daun sirsak bersifat sitotoksik terhadap karsinoma nasofaring pada kultur sel HONE-1 dan berapa kadar *Inhibitory Concentration* (IC_{50})

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud dan tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek sitotoksik dari ekstrak daun sirsak terhadap karsinoma nasofaring pada kultur sel HONE-1. Mengetahui perbandingan efek sitotoksik ekstrak daun sirsak dibandingkan fluorourasil dan mengetahui *Inhibitory Concentration* 50 (IC_{50}) ekstrak daun sirsak.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

Menambah wawasan dan ilmu pengetahuan bidang kedokteran, khususnya bidang farmakologi herbal kepada tenaga medis mengenai pengaruh efek dari ekstrak daun sirsak terhadap karsinoma nasofaring yang berguna untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan wawasan serta informasi kepada masyarakat umum mengenai pengobatan alternatif dan suportif untuk mengobati karsinoma nasofaring.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Daun sirsak (*Annona muricata* Linn) mengandung bahan kimia yaitu asetogenin yang dapat berfungsi sebagai anti-inflamasi, anti-hipertensi, antiparasit, dan anti kanker. *Annona muricata* dapat sitotoksik melawan berbagai macam sel kanker. Berdasarkan penelitian sebelumnya terdapat kandungan utama daun sirsak selain asetogenin, yaitu alkaloid, dan minyak esensial (*esential oil*).⁶

Asetogenin merupakan derivat C35/C37 dari rantai panjang (C-32/C34) asam lemak dari jalur poliketida. Asetogenin memiliki efek anti kanker dengan melawan kompleks I mitokondria (mitokondria NADH: *ubiquinone oxireductase*) pada sistem transpor elektron di mitokondria dan masuk serta menempel di reseptor dinding sel dan merusak ATP di dinding mitokondria. Asetogenin mengakibatkan apoptosis pada beberapa kanker seperti pada penelitian sebelumnya yaitu kanker kolon dan paru-paru melalui jalur yang dimediasi oleh mitokondria.⁹ Hasil penelitian terhadap kanker kolon, efek antiproliferatif ekstrak daun sirsak terhadap sel kanker berhubungan dengan siklus sel yang berhenti pada fase G₁. Aktivitas dari kaspase 3 dengan ekstrak etanol daun sirsak juga memperlihatkan memiliki efek menginduksi apoptosis pada sel kanker leukemia (sel K562). Asetogenin juga dapat menghambat aktivitas NADH oksidase dari membran plasma sel HeLa, HL-60 dan tidak berpengaruh terhadap sel normal.^{6,11}

Asetogenin dapat membunuh sel karsinoma yang *multi-drug resistance* dengan cara memblokir transfer ATP sebagai sumber energi dari sel. Sel karsinoma membutuhkan energi untuk tumbuh dan replikasi, dengan menghambat energi sel kanker, sel tersebut tidak memiliki energi yang cukup untuk melakukan aktivitas seluler dan akhirnya akan mengalami apoptosis.¹² Fluorourasil (FU) merupakan

analog pirimidin urasil yang bekerja sebagai antagonis pirimidin. FU juga obat yang secara luas digunakan sebagai terapi karsinoma. Obat ini memiliki mekanisme kerja penghambat *thymidylate synthase* (TS) yang berpotensi sama dengan kemoterapi. Menghambat *thymidylate synthase* dapat memblokir enzim sintesis dari pirimidin timidin yang berguna menekan replikasi DNA.^{13,14}

FU biasa digunakan dalam terapi karsinoma nasofaring sebagai kemoterapi *adjuvant* setelah pemberian kemoradiasi pada terapi sistemik. FU biasa diberikan bersamaan dengan cisplastin yang biasa disebut regimen klasik karena paling lama dan paling luas digunakan sebagai terapi standar kanker kepala dan leher stadium lanjut. Pemberian obat ini dalam jangka panjang dapat memberikan efek samping yang paling sering terjadi adalah mual, muntah, neuropati, mielosupresi, dan stomatitis.⁵

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Ekstrak daun sirsak bersifat sitotoksik terhadap karsinoma nasofaring pada kultur sel HONE-1.