

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan salah satu jenis keganasan tersering yang menyerang wanita di seluruh dunia. Kanker serviks juga menjadi penyebab utama kematian terkait kanker pada wanita di negara berkembang.¹

Berdasarkan data GLOBOCAN 2018, kanker serviks menduduki peringkat keempat kanker tersering di dunia dan peringkat keempat penyebab tersering kematian akibat kanker pada wanita dengan jumlah kasus sebanyak 570.000 dan 311.000 kematian di seluruh dunia.² WHO melaporkan bahwa kanker serviks meliputi 6,6% seluruh penyakit kanker pada wanita dan 90% kematian akibat kanker serviks terjadi di negara berpendapatan rendah sampai sedang.³ Berdasarkan Data Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013, angka kejadian kanker serviks di Indonesia mencapai 98.692 dan merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi pada perempuan yaitu 0,8%, disusul oleh kanker payudara sebesar 0,5%.^{4,5}

Penatalaksanaan kanker serviks diberikan sesuai dengan stadiumnya. Manajemen standar pada stadium awal adalah operasi pengangkatan serviks seperti *simple hysterectomy* dan *radical hysterectomy*, sedangkan pada kanker serviks stadium berat dan kasus rekuren atau metastasis diberikan kemoterapi dan radioterapi.⁶ Tetapi, obat-obatan kemoterapi tidak hanya merusak sel-sel kanker tetapi juga merusak sel-sel sehat dan dapat menyebabkan efek samping. Efek samping kemoterapi ini memengaruhi kesehatan fisik, kualitas hidup, dan keadaan emosional pasien.⁷ Efek samping yang paling sering dirasakan pasien berupa gejala mual, muntah, dan rambut rontok.⁸ Salah satu agen kemoterapi yang paling banyak digunakan dan memiliki spektrum luas adalah doksorubisin. Tetapi, sekitar 30% dari pasien yang diobati dengan doksorubisin menderita gagal jantung kongestif.^{9,10} Oleh karena itu, dibutuhkan terapi yang selektif hanya terhadap sel kanker dan memiliki efek samping lebih sedikit.

Tanaman obat merupakan alternatif yang sering digunakan untuk mengatasi banyak penyakit, termasuk kanker. Indonesia yang beriklim tropis merupakan negara dengan keanekaragaman hayati terbesar kedua di dunia setelah Brazil. Indonesia memiliki sekitar 25.000-30.000 spesies tanaman yang merupakan 80% dari semua jenis tanaman di dunia dan 90 % jenis tanaman di Asia.¹¹ Penggunaan obat tradisional di Indonesia sudah berlangsung sejak ribuan tahun yang lalu sebelum obat modern ditemukan dan dipasarkan.¹² Salah satu tanaman yang dipercaya oleh masyarakat dapat mengobati berbagai penyakit adalah *Ananas comosus* (L.) atau lebih dikenal dengan nanas.

Nanas adalah tanaman monokotil yang dibudidayakan terutama buahnya untuk dikonsumsi secara langsung atau sebagai jus.¹³ Tanaman ini memiliki beberapa manfaat termasuk aktivitas antioksidan. Nanas mengandung *phytochemical* termasuk zat antioksidan yang melawan kerusakan sel akibat radikal bebas dan telah digunakan dalam pengobatan tradisional Tiongkok.¹⁴ Tanaman yang telah digunakan sebagai tanaman obat pada beberapa daerah ini memiliki bahan aktif utama yaitu bromelin yang telah dikenal sejak 1876.¹³ Bromelin yang terdapat di batang dan buah pada tanaman ini memiliki sifat terapeutik spektrum luas seperti antiinflamasi, antiedema, antitrombotik, fibrinolitik, antiarthritis, dan aktivitas antitumor.¹⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Naritasari *et al.*¹⁶ tahun 2010 menunjukkan bahwa ekstrak etanol bonggol nanas dapat menyebabkan apoptosis pada kultur sel kanker skuamosa lidah manusia. Penelitian lain yang dilakukan Dhandayuthapani *et al.*¹⁷ tahun 2012 membuktikan bahwa terdapat peningkatan apoptosis pada sel kanker payudara yang diberikan bromelin yang diekstrak dari tanaman nanas. Tetapi, penelitian mengenai efek tanaman nanas terhadap kanker serviks belum dilakukan.

Penelitian ini dilakukan secara *in vitro* pada kultur sel HeLa. Sel HeLa merupakan turunan sel (*cell line*) yang didapatkan dari jaringan kanker serviks. Sel ini merupakan *cell line* manusia pertama yang ditemukan. Sel HeLa diperoleh dari seorang pasien kanker serviks, Hanrietta Lack, pada tahun 1951.¹⁸

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis ingin melakukan penelitian mengenai efek sitotoksik ekstrak nanas terhadap karsinoma serviks pada kultur sel HeLa.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah ekstrak nanas (*Ananas comosus* (L.)) bersifat sitotoksik terhadap kanker serviks pada kultur sel HeLa.

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek sitotoksik ekstrak nanas terhadap kanker serviks pada kultur sel HeLa dan mengetahui *Inhibition Concentration 50* (IC₅₀)-nya.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat akademik

Manfaat akademik penelitian ini adalah untuk menambah wawasan dan pengetahuan dalam bidang herbal mengenai pengaruh ekstrak nanas terhadap kanker serviks pada kultur sel HeLa.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah untuk memberikan informasi kepada masyarakat mengenai potensi ekstrak nanas sebagai terapi suportif antikanker.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Kanker adalah pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali di dalam tubuh. Kanker berkembang ketika mekanisme kontrol normal tubuh berhenti bekerja. Sel-sel yang sudah tua atau mengalami kerusakan DNA, tidak mati dan tumbuh di luar kendali, membentuk sel-sel baru yang tidak normal. Sel-sel yang berproliferasi ini dapat membentuk massa jaringan yang disebut tumor.¹⁹

Kanker serviks merupakan salah satu kanker tersering pada wanita. Dalam dekade terakhir, *Human Papillomavirus* (HPV) menjadi agen infeksi yang berkaitan dengan transformasi malignan dari sel normal menjadi kanker. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa protein virus E6 dan E7 yang diproduksi oleh beberapa subtype HPV mengkode onkoprotein yang mengganggu fungsi regulasi TP53, retinoblastoma, dan *tumor suppressor gene* lainnya. Transformasi malignan kemudian dapat terjadi dan sel dengan DNA yang rusak dibiarkan melewati siklus sel, yang seharusnya sel tersebut mengalami apoptosis jika sistem supresor tumor berfungsi normal.²⁰

Bromelin merupakan suatu enzim proteolitik yang diekstrak dari batang dan buah nanas. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa bromelin memiliki efek antikanker yang potensial.²¹ Bromelin menyebabkan depolarisasi membran mitokondria pada sel kanker kemudian terjadi penghentian siklus sel pada fase G2/M yang diinduksi bromelin. Selain itu, bromelin juga menginduksi apoptosis pada sel kanker dengan meningkatkan regulasi ekspresi p53 dan inisiasi jalur apoptosis melalui peningkatan ekspresi *Bax* yang merupakan protein proapoptosis, serta pelepasan sitokrom C. Kemudian terjadi apoptosis sel kanker yang ditunjukkan oleh adanya *membrane-blebbing*, peningkatan rasio *Bax/Bcl-2*, peningkatan aktivitas kaspase, dan fragmentasi DNA.^{22,23}

Pada penelitian ini, doksorubisin digunakan sebagai pembanding. Doksorubisin adalah salah satu obat kemoterapi dari golongan antrasiklin. Obat ini bekerja dengan memperlambat atau menghentikan pertumbuhan sel kanker dengan

memblokir enzim yang disebut topoisomerase 2. Enzim ini dibutuhkan oleh sel-sel kanker untuk tumbuh dan membelah diri.^{24,25}

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Ekstrak nanas (*Ananas comosus* (L.)) bersifat sitotoksik terhadap kanker serviks pada kultur sel HeLa.

