

BAB 1

PENDAHULUAN



Kanker merupakan penyebab kematian kedua di dunia dan prevalensi kasus baru kanker di dunia terus mengalami peningkatan. Pada tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru dengan 9,8 juta kematian akibat kanker(IARC,2018). Dari hasil Riset Kesehatan Dasar 2018, prevalensi kanker di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter mengalami peningkatan dari 1,4 per mil pada tahun 2013 menjadi 1,8 per mil. Dari seluruh penderita tersebut, 5% diantaranya adalah penderita kanker rongga mulut (Riskesdas, 2018).

Di dunia, kanker rongga mulut menempati peringkat ke-6, yang dapat berkembang dalam berbagai jaringan di rongga mulut. Menurut WHO (World Health Organization), kanker rongga mulut memiliki tingkat mortalitas tinggi dengan survival rate 5 tahun sebesar 50%, dimana 90% kasus merupakan karsinoma sel skuamosa (Yeh *et al.*, 2016). Perkembangan kanker membutuhkan serangkaian proses yang disebut dengan karsinogenesis. Kanker dapat terjadi karena faktor genetik dan lingkungan. Salah satu faktor lingkungan adalah bahan karsinogen kimia seperti benzopyrene yang merupakan senyawa *polycyclic aromatic* hidrokarbon (Kumar *et al.*, 2018).

Ketika sel terkena jejas fisiologis maupun yang berasal dari lingkungan seperti hipertermia, iskemia, anoxia, toksin, mikroorganisme, tubuh akan memberikan respon pertahanan alami dengan mensintesis *Heat Shock Protein* (HSP). Pada sel normal, fungsi sitoprotektif sebagai respons terhadap stres terlihat

melalui peningkatan ekspresi HSP. Namun, ekspresi yang tidak teratur dari protein ini dapat berkontribusi pada perkembangan beberapa penyakit termasuk kanker. Sel-sel kanker dengan kebutuhan metabolik yang lebih tinggi disertai jalur pensinyalan yang berlebihan dan tidak teraktivasi dibandingkan dengan sel normal, menunjukkan ekspresi HSP yang lebih tinggi. Hal ini diperlukan agar sel kanker dapat bertahan hidup. Pada kanker, peningkatan level HSP *chaperonage* diperlukan untuk *folding* protein, stabilisasi, agregasi, aktivasi, fungsi dan degradasi proteolitik (Chatterjee and Timothy, 2017). Tingginya ekspresi HSP dalam sel transformasi memainkan peran penting dalam penekanan apoptosis dan intervensi terapeutik, yang merupakan peran karakteristik penting dari HSP dalam membantu perkembangan tumor dan resistensi terhadap pengobatan. Pada sel kanker, peningkatan HSP diperkuat oleh hiperaktivasi HSF1, yang dengan sendirinya membantu mendorong invasi dan metastasis (Chioccal dan Stuart, 2005). Overekspresi HSP 70 berhubungan dengan perkembangan penyakit dan prognosa yang buruk pada cholangiocarcinoma, chondrosarcoma, melanoma, kanker kolon, kanker payudara, kanker paru, dan kanker rongga mulut. HSP 70 sangat banyak diekspresikan dalam berbagai macam kanker. HSP 70 berperan penting dalam proliferasi sel, inisiasi, progresi kanker dan resistensi terhadap perawatan. (Chatterjee dan Timothy, 2017).

Menurut Wang *et al*(2010), terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi HSP 70 dengan metastasis kanker esofageal dan kanker nasofaring. HSP 70 berperan dalam mekanisme karsinogenesis karena kemampuan anti apoptosisnya. Sel kanker sangat bergantung pada HSP 70 oleh karena aktivitas chaperon nya terhadap sinyal tertentu dan jalur pertahanan yang berperan dalam

apoptosis baik jalur ekstrinsik maupun intrinsik, senescence, dan autofagi (Chatterjee and Timothy, 2017). Selain itu, HSP 70 memiliki *binding site* dengan p53 mutan. p53 merupakan salah satu *tumor supressor gen* yang sangat berperan terhadap karsinogenesis untuk pengatur proliferasi dan apoptosis sel. Apabila pada kanker terjadi ekspresi p53 mutan, maka ekspresi HSP 70 juga akan meningkat (Budhy dan Istiati,2008).

Selain HSP, caspase juga berperan penting dalam menginduksi apoptosis sel kanker. Caspase merupakan mediator penting dari kematian terprogram (apoptosis). Caspase secara fungsional dibedakan menjadi caspase inisiator (8 & 9) dan caspase eksekutor (3 & 6). Caspase eksekutor bekerja pada banyak komponen sel dengan memecah protein matriks nukleus dan sitoskeleton sehingga merusak sitoskeleton dan pecahnya nukleus. Secara khusus, caspase 3 mengubah DNase sitoplasma menjadi bentuk aktif yang dapat menguraikan DNA nukleus dan menginduksi apoptosis sel kanker (Kumar *et al.*,2015).

Banyak cara yang telah dilakukan untuk menanggulangi kanker, diantaranya melalui operasi, radiasi, kemoterapi, dan lain-lain. Operasi memiliki beberapa kelemahan seperti terdapatnya berbagai kontraindikasi, sering bersifat mutilasi, dan umumnya menimbulkan rasa takut saat menjalani operasi. Sama halnya dengan operasi, kemoterapi juga memiliki beberapa kelemahan yakni menimbulkan banyak efek samping seperti mual, muntah, diare, supresi sumsum tulang dan gangguan saraf, serta resistensi terhadap bahan kemoterapi (Badri, 2006). Melihat beberapa efek samping yang ditimbulkan, maka dibutuhkan suatu upaya terapi yang memiliki efek samping rendah dan cukup potensial untuk terapi

anti kanker dengan biaya yang murah. Salah satu upaya yang dapat dilakukan adalah melalui pengembangan terapi herbal (Lisdawati, 2007).

Salah satu terapi herbal yang dapat digunakan untuk kanker adalah daun kelor. Daun kelor (*Moringa oleifera L*) mengandung komponen bioaktif isotiosianat yang dapat menghambat sel kanker (Sharma *et al.*, 2016). Daun kelor mengandung konsentrasi komponen bioaktif tertinggi yang memiliki efek terapeutik dibandingkan dengan bagian tanaman kelor yang lain (Tiloke *et al.*, 2018). Selain isotiosianat, daun kelor (*Moringa oleifera L*) juga mengandung glikosianat, karbamat, tiokarbamat glikosida, fenolik, niazimicin, dan flavonoid yang pada penelitian sebelumnya menunjukkan aktivitas biologis sebagai anti-inflamasi, antioksidan dan anti-tumor. Isotiosianat secara langsung mempengaruhi biotransformasi enzim dan memodifikasi metabolisme senyawa karsinogenik (Lawson *et al.*, 2015). Isotiosianat, baik alami maupun sintesis, menampilkan aktivitas anti kanker dengan mengurangi aktivasi karsinogen dan meningkatkan detoksifikasi. Studi terbaru menunjukkan bahwa mereka menunjukkan aktivitas anti-tumor dengan mempengaruhi beberapa jalur termasuk apoptosis, MAPK sinyal, stres oksidatif, dan perkembangan siklus sel (Sharma *et al.*, 2016). Flavonoid utama dalam ekstrak kelor yang telah diketahui bekerja sebagai anti tumor adalah senyawa kaempferol dan quercetin (Coppin *et al.*, 2013)

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa isotiosianat membantu mencegah berbagai jenis kanker terutama kanker paru-paru dan kanker esofagus. Isotiosianat juga dapat menurunkan risiko kanker lainnya, termasuk kanker saluran cerna. Isotiosianat dapat bertindak dengan menghambat proliferasi sel dan induksi apoptosis (Sigh *et al.*, 2016). Menurut penelitian Sarkars *et al.*(2013),

phenethylisothiocyanate dapat menyebabkan siklus sel terhenti dan menginduksi apoptosis sel kanker payudara dengan menghambat ekspresi HSP 27,70, dan 90. Namun, potensi ekstrak etanol daun kelor yang mengandung isotiosianat sebagai salah satu terapi herbal pada kanker rongga mulut belum sepenuhnya diteliti.

Berdasarkan penelitian Nararya (2017), tentang uji sitotoksitas ekstrak etanol daun kelor terhadap sel fibroblas menggunakan MTT assay dengan konsentrasi 3,125%, 1,625%, 0,812%, dan 0,406% secara *in vitro* menunjukkan konsentrasi 3,125% memiliki jumlah persentase sel hidup di atas 100%. Pada penelitian Brahma (2017), ekstrak kelor secara *in vivo* terbukti mampu menurunkan gen Bcl2 yang bersifat anti apoptosis pada sel kanker rongga mulut. Hal ini juga didukung oleh penelitian Thalia (2017) yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kelor mampu menghambat ekspresi Ki-67 sel kanker rongga mulut *Rattus norvegicus* yang diinduksi *Benzopyrene*.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai Peran pemberian ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*) terhadap penurunan ekspresi HSP 70 dan peningkatan caspase 3 pada sel kanker rongga mulut *Rattus norvegicus* yang diinduksi *Benzopyrene*

1.2 Rumusan masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Apakah pemberian ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*) berperan terhadap penurunan ekspresi HSP 70 pada sel kanker rongga mulut *Rattus norvegicus* yang diinduksi *benzopyrene*?

2. Apakah pemberian ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*) berperan terhadap peningkatan ekspresi caspase 3 pada sel kanker rongga mulut *Rattus norvegicus* yang diinduksi *benzopyrene*?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menjelaskan peran pemberian ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*) terhadap penurunan ekspresi HSP 70 dan peningkatan ekspresi caspase 3 pada sel kanker rongga mulut *Rattus norvegicus* yang diinduksi *Benzopyrene*

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis penurunan ekspresi HSP 70 pada sel kanker rongga mulut *Rattus norvegicus* yang diinduksi *benzopyrene* setelah pemberian ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*)
2. Menganalisis peningkatan ekspresi caspase 3 pada sel kanker rongga mulut *Rattus norvegicus* yang diinduksi *benzopyrene* setelah pemberian ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*)

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi keilmuan terhadap pengembangan ilmu tentang peran pemberian ekstrak ethanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*) terhadap penurunan ekspresi HSP 70 dan peningkatan ekspresi caspase 3 pada sel kanker rongga mulut *Rattus norvegicus* yang diinduksi *Benzopyrene*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat digunakan sebagai dasar pengembangan terapi preventif dan kuratif karsinoma sel skuamosa rongga mulut