

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan suatu penyakit yang timbul dalam tubuh akibat pertumbuhan sel yang tidak terkendali atau kehilangan control, sehingga tumbuh berlebihan dan dapat menyerang sel di sekitarnya, serta mempunyai kemampuan bermetastasis. Kanker dapat menimbulkan kematian yang cukup besar. Menurut data *American Cancer Society* bahwa pada tahun 2019 terdapat 589.430 orang meninggal atau sekitar 1.620 orang tiap harinya meninggal di Amerika akibat penyakit kanker. Kanker merupakan penyakit penyebab kedua kematian di Amerika.

Kanker payudara merupakan jenis kanker kedua terbanyak pada wanita di seluruh dunia dan di Indonesia. Kanker payudara paling sering ditemukan setelah kanker mulut rahim. Data terbaru dari *American Cancer Society* bahwa selama tahun 2019 terdapat 231.840 kasus kanker payudara pada wanita, sedangkan pada pria sebesar 2.350. Sementara sekitar 40.290 wanita dan 440 pria meninggal dunia karena kanker payudara. Sedangkan data pada tahun 2018 kejadian kanker tertinggi untuk perempuan adalah kanker payudara yaitu sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk (Depkes RI, 2019).

Kanker payudara merupakan kanker yang tumbuh pada sel-sel yang terdapat pada jaringan, dapat berasal dari komponen kelenjarnya (epitel saluran maupun lobulusnya), komponen selain kelenjar seperti jaringan lemak, pembuluh darah, dan persyarafan jaringan payudara. ¹Penyebab terjadinya kanker payudara belum dapat diketahui secara pasti, tapi ada beberapa kemungkinan yaitu: (a) gen, yaitu gen

BRCA1, *BRCA2*, *p53*, *Bcl2* merupakan gen yang dapat diwariskan yang dapat memicu timbulnya kanker payudara ini; (b) pemakaian obat-obatan tertentu, misalnya terapi hormonal (Desen, 2008).

Pengobatan konvensional yang umum dilakukan pada penyakit kanker di antaranya dengan pembedahan, kemoterapi dan radioterapi. Namun, pengobatan kanker secara pembedahan tidak dapat dilakukan khususnya pada sel kanker yang telah menyebar (*metastasis*). Sementara pengobatan kemoterapi dan radiasi dapat menimbulkan efek samping, yaitu dapat membunuh sel selain sel kanker. Pengobatan konvensional juga sangatlah mahal. Usaha pencarian obat antikanker dari bahan alam yang mempunyai target molekuler yang spesifik, selektifitas yang tinggi, dan efek samping minimum, amat diperlukan dalam pengobatan penyakit kanker.

Pengembangan obat antikanker payudara disusun berdasarkan karakteristik kanker payudara yang dapat ditentukan berdasarkan target molekulernya. Target molekuler berdasarkan fungsinya dibedakan menjadi dua, yaitu target hormonal dan target nonhormonal. Menurut Cristofanili and Hartobagyi (2002) target hormonal dipresentasikan oleh ER (*Esterogen Reseptor*). Sedangkan target nonhormonal terdiri dari pengaturan transduksi, regulator *cell-cycle* dan apoptosis, serta pengaturan angiogenesis. Target hormonal dengan antiestrogen merupakan pengembangan obat-obat antikanker payudara, penghambatan protein *regulator positif cell cycle* dan *check point control* seperti CycD, faktor pertumbuhan dan *growth factor signaling* (Sledge and Miller, 2003). Sedangkan target nonhormonal yaitu peningkatan ekspresi protein proapoptosis seperti *p53*, *Bax*, dan penghambatan protein antiapoptosis

seperti *Bcl2* (B-cell lymphoma 2) (Lost *et al.*, 2003), serta penghambatan faktor angiogenesis seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (Schneider and Miller, 2005). Salah satu strategi pengembangan obat antikanker payudara adalah penemuan senyawa baru dari bahan alam dengan target aksinya pada gen-gen yang mengatur pertumbuhan, diferensiasi, dan apoptosis yang selanjutnya dapat terjadinya kematian sel kanker.

Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang merupakan proses penting dalam pengaturan homeostasis normal. Proses ini menghasilkan keseimbangan dalam jumlah sel pada jaringan tertentu melalui eliminasi sel yang rusak dan proliferasi fisiologis. Dereglasi apoptosis mengakibatkan keadaan patologis, termasuk proliferasi sel secara tidak terkontrol seperti dijumpai pada kanker. Menurut Rastogi *et al.* (2009) bahwa mekanisme penyembuhan kanker melalui apoptosis mampu mencegah promosi, progresi, dan munculnya kembali penyakit kanker. Beberapa senyawa hasil isolasi sudah ditemukan dalam pengobatan kanker dengan mekanisme apoptosis ini, antara lain *curcumin* hasil isolasi dari golongan curcuma, *isotiosianat* hasil isolasi dari golongan cruciferae (Mohammad *et al.*, 2015), calotroposid A hasil isolasi akar *Calotropis gigantea* (Mutiah, 2017)

Siklus sel pada sel kanker sama dengan siklus sel pada sel normal, yaitu dalam kondisi membelah (fase proliferasi), istirahat (G0), dan secara permanen tidak membelah. Regulasi siklus sel diatur oleh 3 gen, yaitu *oncogen*, *supresor genes*, dan gen yang mengatur replikasi dan *repair* DNA. Gen *oncogen* dan *supresor* bekerja secara bersama sama untuk mengatur perkembangan sel dalam rangka menjaga integritas tubuh secara keseluruhan, kerusakan pada gen-gen ini beresiko terjadinya

kanker. Salah satu gen supresor adalah *p53* yang berperan dalam perbaikan DNA dan pemacuan apoptosis. Selain itu *p53* memegang peranan penting dalam memacu *cell cycle arrest* pada fase G1. Ekspresi *p53* akan meningkat jika terjadi kerusakan DNA, sehingga *p53* memberikan efek perbaikan DNA, penghentian sintesis DNA, dan atau pemacuan apoptosis.

Sementara penelitian yang sudah banyak dilakukan pada tanaman tingkat tinggi, untuk tanaman tingkat rendah masih belum banyak dilaporkan. Salah satu tanaman tingkat rendah yang dapat menghambat pertumbuhan kanker adalah jamur dewa (*Agaricus blazei* Murill). Jamur dewa biasanya dikonsumsi masyarakat sebagai sayuran. Konsumsi jamur dewa untuk pengobatan dilakukan dengan merendam/menyeduh dengan air panas. Oleh karena itu diperlukan landasan ilmiah dari jamur dewa tersebut dengan melakukan eksplorasi senyawa kimia yang terkandung dalam jamur dewa.

Jamur dewa merupakan golongan fungi yang bersifat saprofit. Jamur dewa adalah pangan fungsional yang dapat digunakan sebagai obat. Jamur dewa mengandung golongan karbohidrat, terpenoid, alkaloid, dan vitamin. Yang termasuk golongan karbohidrat adalah α -(1-4)-; β -(1-6)-glukan (Fujimiya *et al.*, 1998), α -(1-6)-; α -(1-4)-glukan, β -(1-6)-; β -(1-3)-glukan, β -(1-6)-; α -(1-3)-glukan (Mizuno *et al.*, 1990), lektin (Kawagishi *et al.*, 1990), riboglukan (Cho *et al.*, 1999), glukomanan (Hikichi *et al.*, 1999). Yang termasuk golongan terpenoid adalah ergosterol (Takaku *et al.*, 2001), blazein (Itoh *et al.*, 2008), blazeispirol B, C, E dan F, des-A-ergostane (Hirotani, *et al.* 2002), agariblazepirol C (Hirotani *et al.*, 2005). Golongan alkaloid

adalah Agaritin (Stijve *et al.*, 2003; Nagaoka *et al.*, 2006; Akiyama *et al.*, 2011). Vitamin adalah asam askorbat, α - dan δ -tokoferol (Huang & Mau, 2006).

Berdasarkan dari beberapa kandungan tersebut di atas jamur dewa dapat digunakan sebagai antikanker. Beberapa penelitian telah dilakukan berkaitan dengan aktivitas sebagai antikanker ini. Ekstrak etanol 50% jamur dewa dapat menghambat pertumbuhan sel *Hela* dengan nilai IC_{50} 194.4 μ g/ml (Misgiati, 2011). Agaritin hasil isolasi dari jamur dewa dapat menghambat proliferasi sel kanker leukemia U937, MOLT4, HL60, dan K562 dengan nilai IC_{50} 2,7; 9,4; 13,0; dan 16,0 μ g/ml, dan pada sel normal limfatik tidak ada hambatan sampai konsentrasi 40,0 μ g/ml (Akiyama *et al.*, 2011). Blazein juga hasil isolasi jamur dewa dapat menginduksi kematian *human lung LU99 dan stomach KATO III cancer line* pada konsentrasi 200 μ g/ml (Wu *et al.*, 2012). Polisakarida yang dihasilkan dari jamur dewa dapat menghambat proliferasi sel *osteosarcoma (HOS cell line)* pada konsentrasi 100 μ g/ml. Jamur dewa dapat menghambat proliferasi pada sel kanker prostat DU145 dan PC3 400 μ g/ml dan 800 μ g/ml (Yu *et al.*, 2009). Ekstrak air panas jamur dewa juga menghambat pertumbuhan sel pankreas (Matsushita, Y., *et al.*, 2018). Ekstrak jamur dewa dapat menghambat sel myolema dan sel leukemia (Tangen *et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya yang dilakukan terhadap jamur dewa (*Agaricus blazei* Murill) ini belum menginformasikan senyawa aktif yang mempunyai aktivitas terhadap sel kanker payudara MCF-7. Berdasarkan penelitian pendahuluan terhadap ekstraksi bertingkat, terpenoid teridentifikasi pada ekstrak n-heksan, diklorometana, kloroform, dan etil asetat. Uji aktivitas dari ekstrak n-heksan, diklorometan, kloroform, etil asetat, dan butanol terhadap sel kanker MCF-7 diperoleh hasil IC_{50} sebesar 24,72 μ g/ml; 22,70

µg/ml; 21,56 µg/ml; 23,49 µg/ml; dan 50,08 µg/ml yang termasuk dalam kategori *strong cytotoxicity*, sedangkan ekstrak air tidak aktif (Misgiati, dkk., 2017)

Dalam penelitian ini akan dilakukan isolasi senyawa aktif antikanker payudara dari jamur dewa yang dipandu oleh bioaktivitasnya (menggunakan konsep *Bioactivity Guided Isolation*). Pengujian antikanker dapat ditunjukkan dengan kemampuan sitotoksik sel, dan dilanjutkan mekanisme kerja dalam menginduksi apoptosis dan hambatan terhadap siklus sel.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Senyawa terpenoid apakah yang terkandung dalam jamur dewa yang mempunyai aktivitas antikanker pada sel MCF-7?
2. Apakah senyawa terpenoid yang terkandung dalam jamur dewa mempunyai mekanisme induksi apoptosis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mendapatkan senyawa aktif antikanker sel MCF-7 dari golongan senyawa terpenoid yang terkandung dalam ekstrak jamur dewa berdasarkan *Bioactivity Guided Isolation*
2. Menetapkan mekanisme kerja hasil yang terdapat dalam ekstrak jamur dewa yaitu induksi apoptosis

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendapatkan senyawa terpenoid yang terkandung dalam ekstrak n-heksana jamur dewa.

2. Mendapatkan aktivitas antikanker ekstrak n-heksan, ekstrak diklorometan, ekstrak etil asetat, ekstrak etanol jamur dewa terhadap sel MCF-7
3. Mendapatkan aktivitas antikanker hasil fraksinasi dari ekstrak n-heksan dan subfraksinasi, serta isolasi jamur dewa terhadap sel MCF-7
4. Mengetahui mekanisme kerja pada sel MCF-7 dari senyawa isolat aktif jamur dewa dengan mekanisme induksi apoptosis

1.4 **Manfaat Penelitian**

Secara teoritis dan praktis, hasil penelitian ini diharapkan memiliki manfaat sebagai berikut.

1.4.1 **Manfaat Teoritis**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang bahan aktif yang terdapat pada jamur dewa (*Agaricus blazei* Murill) yang mempunyai aktivitas sebagai antikanker payudara.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang mekanisme kerja senyawa aktif antikanker dari jamur dewa melalui induksi apoptosis.

1.4.2 **Manfaat Praktis**

1. Dapat digunakan untuk informasi kepada masyarakat khususnya industri obat tradisional dalam pengobatan kanker payudara.

2. Mendapat data aktivitas antikanker dari jamur dewa sebagai dasar pengembangan menjadi obat antikanker berbasis fitofarmaka.
3. Memotivasi peneliti untuk melakukan penelitian yang berasal dari bahan alam beserta pengembangannya khususnya yang berkhasiat sebagai antikanker.