

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan salah satu penyakit yang menjadi tantangan kesehatan global di dunia. Kanker serviks menempati urutan ketiga yang paling sering didiagnosis dan menjadi penyebab utama keempat kematian terkait kanker pada wanita (Lv and Wang, 2017; Yang *et al.*, 2017). Penyelidikan epidemiologis menunjukkan bahwa jumlah angka kejadian kanker serviks sebesar 485.000 dan angka mortalitas sebesar 236.000 per tahun secara global (Musa *et al.*, 2017). Sekitar 90% kematian akibat kanker serviks dilaporkan dari negara berkembang. Di Indonesia, kanker serviks menduduki urutan pertama dari 10 kanker terbanyak ditemukan di 13 Laboratorium Patologi di Indonesia. Diperkirakan sekitar 530.000 kasus baru didiagnosis setiap tahunnya (Small *et al.*, 2017).

Kanker serviks adalah kanker yang berasal dari sel epitel skuamosa yang terjadi jika sel-sel pada serviks tumbuh tidak terkendali. Kanker serviks disebabkan oleh infeksi *Human Papiloma Virus* (HPV) tipe 16 dan 18 yang bekerja dengan mengekspresikan protein HPV E6 dan E7, menetralkan fungsi penekan tumor seluler (Stapley and Hamilton, 2011). Protein HPV E6 akan berikatan dengan protein p53 yang berperan menjaga sel dari mutasi genetik akibat kerusakan DNA, sedangkan protein HPV E7 mengikat protein p105Rb yang berperan dalam suppressor proliferasi sel. Aksi gabungan dari dua protein virus, E6 dan E7, menyebabkan perluasan populasi DNA replication-competent cells yang memungkinkan amplifikasi genom virus tingkat tinggi dengan mengaktifkan

replikasi DNA sel inang (Doorbar, 2006; Thomas *et al.*, 2008).

Kanker terjadi setelah adanya perubahan pada beberapa jalur metabolisme seluler yang menyebabkan proliferasi sel tak terbatas. Studi menunjukkan bahwa terjadinya kanker terkait erat dengan sistem imun tubuh yang memiliki fungsi kekebalan (Zhu *et al.*, 2018). Sistem imun dapat mengenali dan secara spesifik mengeliminasi sel “*non-self*” melalui mekanisme imun untuk melawan kanker sebagai sel asing (Song *et al.*, 2014). Namun, dalam beberapa kasus, seiring pertumbuhan kanker, sistem imun dapat membantu kanker lolos dari pengawasan sistem imun (Wang *et al.*, 2018).

Sel kanker serviks HeLa mengekspresikan sitokin serta reseptor terkait untuk menghindar dari respon imun. Ikatan sitokin terhadap reseptornya menghasilkan aktivasi sinyal intraseluler yang memacu aktivasi IKK kinase (IKK α , IKK β , IKK γ) yang mengarah ke fosforilasi protein IKK β kompleks. IKK β sitosolik membentuk kompleks dengan NF- κ B dan protein IKK β menjadi terdegradasi, menyebabkan aktivasi NF- κ B sehingga NF- κ B bertranslokasi ke nukleus. Translokasi NF- κ B ke nukleus memicu transkripsi sitokin sehingga survival sel kanker serviks HeLa semakin meningkat. Hayden *et al.*, (2006) dan Hoesel and Schmid (2013) menjelaskan NF- κ B sebagai faktor transkripsi yang memiliki fungsi penting dalam respon imun, perkembangan atau peradangan kanker, dan replikasi virus.

Tingginya insiden dan mortalitas penderita kanker diantaranya disebabkan tingkat keberhasilan dalam pengobatannya yang relatif rendah. Kemoterapi merupakan metode terapeutik utama dalam pengobatan kanker. Namun, efek toksik

yang tinggi dari obat kemoterapi masih menjadi permasalahan dalam kedokteran klinis. Penerapan obat terapeutik dapat menyebabkan efek samping, imunotoksisitas dan resistensi obat. Sebagian besar obat antikanker, termasuk *doxorubicin* yang saat ini digunakan dalam kemoterapi bersifat sitotoksik terhadap sel normal. Penggunaan *doxorubicin* menyebabkan menurunnya efikasi pada terapi kanker karena adanya resistensi obat. Efek jangka panjang penggunaan *doxorubicin* dapat menyebabkan kardiotoxikitas yang disebabkan karena pembebasan radikal bebas saat metabolisme (Bugger *et al.*, 2010). Selanjutnya muncul pengembangan strategi pengobatan baru yaitu melalui imunoterapi dengan cara aktivasi atau supresi respon imun. Namun, efek pengobatan dengan imunoterapi dapat menyebabkan respon autoimun pada jaringan normal.

Hal ini mendorong pentingnya pencarian agen terapeutik yang memiliki efek sinergis dalam mencapai penyembuhan maksimal dengan toksisitas minimal melalui penggalian sumber obat-obatan dari bahan alam berupa tumbuhan. Fitokimia alami dalam tumbuhan obat berperan sebagai antikanker modern dalam menekan berbagai tahap transformasi ganas dan salah satu strategi yang potensial dalam terapi kanker. Cragg and Newman (2005) menyatakan bahwa tumbuhan merupakan sumber agen antikanker yang efektif dan lebih dari 60% agen antikanker berasal dari tumbuhan. Salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai antikanker adalah Okra (*Abelmoschus esculentus* L.) melalui kandungan polisakaridanya.

Polisakarida adalah salah satu bahan aktif tumbuhan yang menunjukkan toksisitas rendah dan efisiensi tinggi dalam pengobatan kanker (Jiao *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2019). Polisakarida mampu menghambat pertumbuhan kanker terutama

melalui stimulasi imunitas humoral dan seluler, sehingga disebut sebagai pengubah respon biologis (Zaidman *et al.*, 2005). Polisakarida tumbuhan dapat memberikan aktivitas antikanker dengan meningkatkan sistem kekebalan (Xia *et al.*, 2012). Selain sumber daya yang melimpah dan biaya pengolahan yang rendah, polisakarida tumbuhan juga memiliki karakteristik stabilitas yang baik, keamanan yang tinggi, hidrofilisitas yang kuat, biodegradabilitas dan sitotoksitas yang rendah (Zheng *et al.*, 2020). Meng *et al.* (2016) menjelaskan bahwa polisakarida mampu menghambat pertumbuhan tumor dengan menginduksi apoptosis sel tumor. polisakarida mampu menginduksi apoptosis melalui sinyal *caspase-3* dan menghambat proliferasi sel kanker dengan mentargetkan protein p53 (Xu *et al.*, 2016).

Okra kaya akan polisakarida dan memiliki beragam fungsi biologis yang terdapat pada lendir dan dinding sel okra. Kandungan polisakarida okra berkisar antara 10,40% hingga 16,90% (Yuan, *et al.*, 2019). Komposisi polisakarida okra terutama terdiri dari rhamnosa (Rha), asam galakturonat (GalA), galaktosa (Gal), arabinosa (Ara), asam glukuronat, dan glukosa (Zhang *et al.*, 2018). Studi fitokimia menunjukkan bahwa polisakarida adalah komponen utama okra dengan berbagai aktivitas biologis (Arapitsas, 2008). Penelitian Ren and Chen (2010) menyatakan bahwa fraksi ekstrak polisakarida okra memiliki penghambatan efek pada sel MCF-7, Hela, dan MCG803 dengan tingkat kelangsungan hidup terendah masing-masing 63,90%, 63,51% dan 67,71%. Buah okra menginduksi sitotoksitas dan menghambat perkembangan sel NCL-H460, MCF-7, HeLa, dan HEPG-2 hingga 50% pada konsentrasi 49,62, 56,40, 67,27, dan 167,95 mg/mL (Romdhane *et al.*,

2020). Ekstrak biji okra memiliki efek sitotoksik pada sel MCF-7, HepG2 dan HeLa (Chaemsawang *et al.*, 2019). Biji kering tanaman okra (6,6 pg/mL) efektif menurunkan ekspresi *tumor necrosis factor alpha* pada 3 T3-L1 adiposit (Okada *et al.*, 2010).

Polisakarida dapat menginduksi apoptosis sel kanker melalui jalur pensinyalan dalam pengobatan kanker. Xie *et al.* (2019) menyatakan bahwa polisakarida memainkan peran kunci dalam mencegah translokasi NF- κ B dan fosforilasi I κ B. Polisakarida okra masuk dalam sel kanker serviks HeLa berikatan dengan IKK kinase yang menyebabkan terhambatnya proses perubahan IKK kinase menjadi IKK kompleks. Kondisi tersebut akan menghambat aktivasi NF- κ B yang dapat mengganggu proses translokasi NF- κ B ke nukleus. Aktivasi NF- κ B yang rendah mengakibatkan sel HeLa hanya dapat menghasilkan sitokin proinflamasi pada tingkat rendah. Sitokin proinflamasi yang rendah ini dapat menurunkan survival sel kanker serviks HeLa. Penelitian Mairuae *et al.*, (2017) menyatakan bahwa okra menurunkan produksi sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-1 β , dalam sel mikroglial BV2 yang distimulasi lipopolisakarida dengan menekan jalur pensinyalan NF- κ B yang dimediasi Akt. Penelitian Xie *et al.*, (2019) bahwa polisakarida *Phellinus linteus* menurunkan produksi sitokin proinflamasi dalam sel RAW264.7 dengan menghambat translokasi NF- κ B. Ekstrak polisakarida mentah okra memberikan efek antikanker pada sel kanker Huh7it dengan secara signifikan mengurangi proliferasi sel dan menginduksi apoptosis sel secara in vitro (Hayaza *et al.*, 2019).

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut di atas, sampai saat ini masih diperlukan penjelasan kajian ilmiah tentang potensi polisakarida okra sebagai antikanker, khususnya kanker serviks secara in vitro. Oleh karena itu diperlukan penelitian mengenai “Analisis In Vitro Potensi Antikanker Ekstrak Kasar Polisakarida Okra Hijau (*Abelmoschus Esculentus* L.) pada Kultur Sel Kanker Serviks Hela”. Penggunaan kultur sel memungkinkan mekanisme toksisitas bisa dikerjakan lebih efektif karena kondisi sel lebih mudah dikontrol dengan fisikokimia lingkungan, sel memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan stok beku baru jika terjadi kontaminasi.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap penurunan viabilitas sel kanker serviks HeLa?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap penurunan kadar interleukin-2?
3. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap penurunan kadar interleukin-12?
4. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap penurunan kadar *tumor necrosis factor alpha*?

5. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap penurunan kadar *interferon gamma*?
6. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap peningkatan indeks apoptosis sel kanker serviks HeLa?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap penurunan viabilitas sel kanker serviks HeLa.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap penurunan kadar interleukin-2.
3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap penurunan kadar interleukin-12.
4. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap penurunan kadar *tumor necrosis factor alpha*.
5. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap penurunan kadar *interferon gamma*.
6. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) terhadap peningkatan indeks apoptosis sel kanker serviks HeLa.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat untuk mengembangkan keilmuan yang telah didapatkan dengan penelitian berdasarkan bahan alam yang terdapat di lingkungan sekitar. Disamping itu manfaat penelitian ini untuk memberikan informasi tentang pemanfaatan ekstrak kasar polisakarida okra hijau (*Abelmoschus esculentus* L.) dalam peranannya sebagai antikanker serviks untuk membantu upaya penyembuhan penderita kanker serviks yang aman.