

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah salah satu penyakit yang menyebabkan kematian paling banyak di dunia karena pada tahun 2020 tercatat angka kasus yaitu 19,3 juta kasus dan angka kematian 10 juta jiwa menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC) yang merupakan badan Internasional untuk penelitian kanker yang dibentuk oleh Badan Kesehatan dunia (WHO). Sedangkan angka kasus kejadian dan kematian kanker di Indonesia dapat dilihat dari data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2020 menyebutkan bahwa jumlah kasus kanker mencapai 396.914 kasus dengan jumlah kematian mencapai 234.511 jiwa. Kasus kanker paling tinggi di Indonesia adalah kanker payudara dengan jumlah mencapai 65.858 kasus sedangkan kanker usus besar terletak pada urutan ke 6 terbanyak dengan jumlah mencapai 17.368 kasus. Menurut Marmol *et al.* (2017) kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel secara abnormal dan perkembangannya tidak terkendali serta memiliki kemampuan untuk berpindah atau menyerang sel dan jaringan tubuh yang lain. Kanker dapat terjadi karena gen yang bermutasi (onkogen) dan muncul suatu gen yang mengalami modifikasi sehingga keganasan sel kanker meningkat, gen supresor tumor maupun gen yang berhubungan dengan proses perbaikan DNA. Selain itu, juga dapat terjadi karena pewarisan gen. Penelitian Laskar *et al.* (2020) menyatakan bahwa mutasi DNA yang mengkode protein yang mengatur pembelahan dan pertumbuhan sel, serta terjadinya perubahan molekul yang menyebabkan apoptosis, proliferasi, angiogenesis, dan metastasis.

Kanker usus besar muncul dari epitel usus besar yang proses pembaruannya terganggu karena terdapat mutasi pada sinyal yang mengontrol pembaruan epitel (Alberts *et al.*, 2015). Kanker usus besar harus dihindari karena kanker usus besar mempunyai ketahanan terhadap apoptosis sel kanker (Gang *et al.*, 2018). Pada penelitian kanker usus besar sebelumnya, *N-Methyl-N-Nitrosourea* (MNU) yang

diinduksi diketahui dapat menginduksi pertumbuhan kanker usus besar jika diberikan secara *intrarectal* (Bespalov *et al.*, 2017). MNU adalah senyawa *nitroso* yang bertindak sebagai agen karsinogenik untuk induksi kanker pada model hewan coba seperti tikus, mencit, hamster, dan kelinci. MNU biasanya digunakan pada penelitian kanker secara *in-vivo* (Faustino-Rocha *et al.*, 2015).

Salah satu karakteristik kanker adalah berpindah tempat (metastasis). Metastasis adalah perpindahan sel kanker primer dengan cara berinvansi secara lokal melalui matriks ekstraseluler sekitarnya dan lapisan-lapisan sel stroma lalu menuju lumen pembuluh darah dan bertahan di pembuluh darah, lalu dari pembuluh darah menuju ke organ tubuh melalui parenkim jaringan dan bertahan hidup di *microenvironments* jaringan baru untuk memulai kembali proses proliferasi sel kanker di jaringan baru dan membentuk jaringan baru atau yang disebut neoplasia (Valastyan *et al.*, 2011). Enzim proteolitik berkontribusi dalam kehancuran dan pemulihan dari matriks ekstraseluler dalam proses fisiologi, termasuk menghancurkan penyakit dan perkembangan sel kanker. Sel-sel kanker memproduksi dan melepaskan beberapa enzim proteolitik yang terlibat pada proses metastasis (Herszenyi *et al.*, 2008). *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) adalah salah satu biomarker kanker dari jenis *Gelatinase* yang dapat mengetahui adanya metastasis ke jaringan lainnya (Huang, 2018).

Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) adalah salah satu enzim proteolitik yang berperan pada kerusakan dan perbaikan matriks ekstraseluler di invasi dan metastasis kanker usus besar (Jonsson *et al.*, 2018). MMP-9 mengatur *microenvironment* di sekitar kanker dan meningkatkan konsentrasi dari *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang berfungsi untuk mengatur angiogenesis (Herszenyi *et al.*, 2012). Pada penelitian sebelumnya, penurunan kadar MMP-9 menunjukkan penurunan pertumbuhan kanker dan menandakan tidak terjadinya metastasis pada kanker usus besar (Marshall *et al.*, 2015). Selain MMP-9, biomarker kanker lainnya yang dapat digunakan untuk kanker usus besar adalah *Carcinoembryonic Antigens* (CEA). CEA adalah rangkaian glikoprotein yang dapat digunakan sebagai penanda kanker, terutama kanker usus besar. Ekspresi dari CEA

yang meningkat menandakan adanya peningkatan pada stadium kanker usus besar dan adanya metastasis (Saito *et al.*, 2016).

Microenvironment kanker digunakan untuk beberapa penelitian terapi kanker karena terdapat perbedaan morfologi pembuluh darah serta pH pada jaringan normal dan jaringan kanker. Sel endotel pada pembuluh darah jaringan normal tersusun secara rapat, sedangkan pada pembuluh darah jaringan kanker tersusun renggang. Oleh karena itu beberapa penelitian menggunakan *nanocarrier* sebagai *drug delivery* yang menargetkan langsung pada pembuluh darah, khususnya sel endotel kanker (Danhier *et al.*, 2010).

Nanodiamond lebih efektif digunakan karena bekerja pada sel target dan dapat mengurangi efek buruk pada jaringan yang normal, tidak seperti kemoterapi yang masih sering digunakan hingga saat ini (Gismondi *et al.*, 2015). *Nanodiamond* teridentifikasi sebagai suatu nanokarbon (contohnya karbon hitam, *fullerene*, dan *nanotube*) yang bersifat tidak beracun (Horie *et al.*, 2012). Kelebihan dari *nanodiamond* adalah permukaan dari molekulnya yang efektif sebagai *carrier* beberapa senyawa metabolit sekunder contohnya fenol (Mengesha *et al.*, 2013).

Quercetin adalah salah satu senyawa fenol yang bertindak sebagai antioksidan utama pada bagian biji okra (*Abelmoschus esculentus* L) (Khomsug *et al.*, 2010). *Abelmoschus esculentus* L. atau biji okra adalah sebuah tanaman yang termasuk ke dalam famili Malvaceae (Benchasri, 2012). *Quercetin* adalah glikosida yang mendominasi kandungan flavonoid pada makanan seperti buah-buahan dan sayuran contohnya bawang, brokoli, apel, teh, maupun anggur merah (Vafadar *et al.*, 2020). *Quercetin* telah terbukti di beberapa penyakit misalnya tumor, diabetes, penyakit kardiovaskular dan syaraf, serta obesitas (Ulusoy & Sanlier, 2020). Peran *quercetin* untuk menyembuhkan tumor yaitu dengan menghambat proliferasi sel, menginduksi apoptosis, dan mengurangi metastasis dengan melalui penurunan regulasi transisi *epithelial to mesenchymal* (EMT). *Quercetin* membutuhkan *drug delivery system* untuk meningkatkan efisiensi karena memiliki kekurangan yaitu ketidakstabilan oksidan dan kelarutan dalam air yang buruk sebagai penghambat tumor (Zang *et al.*, 2021). Belum ada penelitian *nanodiamond* dan *quercetin* yang

dilakukan secara *in-vivo*. Berdasarkan penelitian Gismondi *et al.* (2015) yang dilakukan secara *in-vitro*, *quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* dapat meningkatkan efek antiproliferatif sel kanker pada manusia dan hewan famili muridae. *Nanodiamond* dapat digunakan sebagai *carrier* tanaman metabolit sedangkan *quercetin* adalah molekul alami dari sebuah tanaman.

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, penelitian ini mempunyai tujuan untuk mengetahui potensi *nanodiamond-quercetin* untuk menurunkan kadar MMP-9 dan CEA pada kanker usus besar *Rattus norvegicus* yang diinduksi MNU.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari uraian latar belakang di atas, didapatkan rumusan masalah yaitu sebagai berikut:

1. Apakah *quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* dapat menurunkan kadar MMP-9 pada kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU?
2. Apakah *quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* dapat menurunkan kadar CEA pada kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU?
3. Apakah *quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* dapat mencegah terjadinya metastasis pada kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, didapatkan tujuan penelitian yaitu sebagai berikut:

1. Mengetahui potensi *quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* dapat menurunkan kadar MMP-9 kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.
2. Mengetahui potensi *quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* dapat menurunkan kadar CEA kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.

3. Mengetahui potensi *quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* dapat mencegah terjadinya metastasis kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.

1.4 Asumsi Penelitian

Senyawa karsinogen MNU menyebabkan pertumbuhan sel kanker pada usus besar. Sebagai akibatnya adalah sel endotel pada pembuluh darah jaringan menjadi tersusun renggang. *Quercetin* merupakan zat metabolit tanaman yang berfungsi sebagai antikanker dan berguna untuk mencegah kanker tetapi dibutuhkan dosis yang banyak dan tidak langsung menargetkan sel endotel pembuluh darah jaringan tumor. Beberapa penelitian *nanocarrier* sebagai *drug delivery* akan menargetkan pada pembuluh darah jaringan kanker secara langsung, tidak memberikan efek samping pada jaringan yang normal, dan bersifat tidak beracun contohnya adalah *nanodiamond*. *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* berpotensi dapat mencegah terjadinya metastasis yang ditandai dengan turunnya kadar MMP-9 dan CEA pada kanker usus besar *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.

1.5 Hipotesis Penelitian

1.5.1 Hipotesis kerja

Dari rumusan masalah di atas, didapatkan hipotesis kerja sebagai berikut:

1. *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* berpotensi dapat menurunkan kadar MMP-9 kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.
2. *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* berpotensi dapat menurunkan kadar CEA kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.
3. *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* berpotensi dapat mencegah terjadinya metastasis kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.

1.5.1 Hipotesis statistik

Dari rumusan masalah tersebut di atas, didapatkan hipotesis statistik sebagai berikut:

1. **H0:** *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* tidak berpotensi dapat menurunkan kadar MMP-9 kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.

H1: *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* berpotensi dapat menurunkan kadar MMP-9 kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.

2. **H0:** *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* tidak berpotensi dapat menurunkan kadar CEA kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.

H1: *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* berpotensi dapat menurunkan kadar CEA kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.

3. **H0:** *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* tidak berpotensi dapat mencegah metastasis kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU.

H1: *Quercetin* yang berkonjugasi dengan *nanodiamond* berpotensi dapat mencegah metastasis kanker usus besar pada *R. norvegicus* yang diinduksi MNU

1.6 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian yang dilakukan adalah memberikan pengetahuan ilmiah tentang penggunaan *nanodiamond* sebagai *drug delivery* senyawa *quercetin* dan potensinya dalam meningkatkan efisiensi dan bioavailabilitas dari *quercetin* pada kanker usus besar *R. norvegicus* yang diinduksi *N-Methyl-N-Nitrosourea* (MNU).