

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Ancaman kanker di Indonesia semakin meningkat seiring dengan perubahan pola hidup masyarakat. Saat ini salah satu jenis kanker yaitu kanker payudara menjadi salah satu jenis kanker yang sangat menakutkan bagi perempuan di seluruh dunia termasuk Indonesia. Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali sehingga dapat menyebar ke jaringan atau organ yang berada dekat dengan payudara atau ke bagian tubuh lainnya. Terdapat 8 sampai 10 kasus kanker payudara terjadi pada perempuan pada usia 50 tahun keatas (Depkes RI, 2016).

Diperkirakan sebanyak 1.384.155 terjadi kasus baru di seluruh dunia dengan angka kematian sekitar 459.000 (Tao *et al.*, 2015). Kanker payudara adalah kanker paling umum kedua di dunia dan merupakan kanker yang paling sering di antara perempuan dengan perkiraan 1,67 juta kasus kanker baru yang didiagnosis pada tahun 2012 (25% dari semua kanker). Kasus kanker payudara lebih banyak terjadi di daerah kurang berkembang (883.000 kasus) dibandingkan dengan daerah yang lebih maju (794.000 kasus). Menurut data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), tahun 2012 diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru (setelah dikontrol oleh umur) tertinggi, yaitu sebesar 43,3% dan persentase

kematian (setelah dikontrol oleh umur) akibat kanker payudara sebesar 12,9% (Depkes RI, 2016).

Diantara berbagai masalah utama dalam terapi kanker payudara, faktanya adalah sebagian besar pasien yang menderita kanker payudara tidak mampu membayar biaya terapi yang sangat tinggi. Ditemukan juga bahwa lebih dari 70% kematian akibat kanker terjadi pada orang-orang yang memiliki penghasilan rendah hingga menengah (Minari dan Okeke, 2014). Meskipun berbagai obat-obatan telah banyak ditemukan untuk menurunkan pertumbuhan tumor, terdapat suatu kebutuhan yang mendesak untuk mencari alternatif lain dalam menanggulangi berbagai keterbatasan dalam menangani kanker payudara. Dengan kemajuan teknologi dalam bidang kesehatan, banyak tanaman obat-obatan yang dijadikan sebagai objek penelitian yang kandungan metabolit/bioaktif sekundernya berpotensi menjadi antikanker salah satunya adalah daun sirsak atau dengan nama latin *Annona muricata* Linn atau Graviola yang merupakan anggota family Annonaceae telah digunakan sebagai obat tradisional untuk menangani berbagai jenis penyakit seperti demam, rematik, kanker dan juga sebagai sedatif, insektisida dan immunosupresif.

Annonaceous acetogenins (AA) merupakan metabolit sekunder yang diproduksi dari famili Annonaceae. Lebih dari 500 jenis AA telah ditemukan hingga saat ini dan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap berbagai jenis *cell line* kanker pada manusia (contohnya, paru-paru, payudara, kolon, ginjal, pankreas, prostat, liver dan kandung kemih) selain *in vivo* (Jacobo-Herrera *et al.*, 2019). Penelitian intensif menunjukkan kandungan kimiawi dalam daun dan biji yaitu

acetogenin yang menjelaskan efek terapeutik yang dimilikinya. Ekstrak *Annona muricata* memiliki efek anti-proliferatif terhadap kanker payudara *cell line* MCF-7, MDA-MB-231 dan 4 T1 *cells* (Syed Najmuddin *et al*, 2016).

Ekstrak daun sirsak ini juga menginduksi apoptosis pada sel kanker 4 T1 dan menghambat pertumbuhan tumor *in vivo*. *Acetogenins* akan menyebabkan penurunan regulasi *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) dan protein Bcl-2, menaikkan regulasi protein Bax dan memperbaiki enzim antioksidan. Pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan akan menyebabkan produksi radikal lipid seperti *malondialdehyde* (MDA) dan peningkatan konsentrasi MDA ditemukan pada pasien kanker kolorektal. Ekstrak *A. muricata* dapat mengurangi pembentukan MDA pada jaringan kolon yang memastikan efek protektifnya terhadap stres oksidatif (Coria-Téllez *et al.*, 2018).

Transforming growth factor (TGF)- β merupakan penghambat pertumbuhan sel normal epitel yang poten. Namun, penelitian eksperimental menunjukkan bahwa TGF- β dapat mendorong interaksi *tumor-host* yang secara tidak langsung membantu perkembangan sel kanker. Kapan terjadinya perubahan fungsi TGF- β selama proses transformasi sel epitel ini masih belum diketahui. Bukti terkini juga menunjukkan bahwa *signaling* autokrin TGF- β bersifat operasional pada beberapa sel tumor dan juga dapat berkontribusi pada keganasan dan metastase terlepas dari efek pada sel non-tumor. Proses infiltrasi tumor epitelial sering disebabkan oleh *epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT), *downregulaion* adesi molekul sel, peningkatan ekspresi metalloprotease dan

peningkatan motilitas serta angiogenesis dimana seluruh hal tersebut dapat dimodulasi oleh TGF- β (Dumont dan Arteaga, 2000).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) merupakan salah satu faktor angiogenik yang poten dan memainkan peran penting dalam pertumbuhan tumor dan metastasis. VEGF meregulasi sebagian besar proses pada kanker payudara. Sekitar 72 – 98% kanker payudara positif VEGF melalui imunohistokimia. Ekspresi VEGF pada kanker payudara berhubungan dengan besarnya ukuran, tingkat histologis tinggi, negativitas reseptor estrogen (ER), negativitas reseptor progesteron (PR) dan ekspresi berlebihan *human growth factor receptor-2* (HER2) serta metastase kelenjar getah bening. Ekspresi VEGF secara signifikan berhubungan dengan peningkatan *breast cancer-specific mortality* (BCSM) dan angka kekambuhan diantara perempuan dengan tumor luminal A (Liu *et al.*, 2013) VEGF diekspresikan secara berlebihan tidak hanya pada sel kanker invasif namun juga pada beberapa lesi pre-malignan (contohnya lesi prekursor pada kanker payudara, serviks, dan kolon). Sejumlah faktor pertumbuhan, sitokin dan mediator lipid meregulasi ekspresi VEGF pada berbagai jenis sel, yaitu *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor alpha* (TGF- α), FGF-2, TGF- β , *keratinocyte growth factor*, *tumor necrosis factor*, interleukin-1 dan interleukin-6, *insulin-like growth factor-1*, *hepatocyte growth factor* dan prostaglandins E1 dan E2 (Dvorak, 2002).

Berdasarkan data tersebut, maka dilakukan penelitian mengenai ekspresi TGF- β dan VEGF-A pada jaringan kanker payudara tikus *Sprague dawley* yang diberikan ekstrak etanol daun *A. muricata*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol daun *A. muricata* terhadap ekspresi *vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A) pada tikus model kanker payudara?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol daun *A. muricata* terhadap ekspresi *transforming growth factor- β* (TGF- β) pada tikus model kanker payudara?
3. Apakah terdapat perbedaan ekspresi *vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) dengan pemberian ekstrak etanol *A. muricata* dosis 300 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB pada tikus model kanker payudara?
4. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A) dengan *transforming growth factor- β* (TGF- β) pada tikus model kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol daun *A. muricata* terhadap ekspresi *vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A) dan *TGF- β* dalam menurunkan laju pertumbuhan kanker payudara.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol daun *A. muricata* terhadap ekspresi VEGF-A pada tikus model kanker payudara.
2. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol daun *A. muricata* terhadap ekspresi TGF- β pada tikus model kanker payudara.
3. Menganalisis perbedaan ekspresi VEGF-A dan TGF- β dengan pemberian ekstrak etanol *A. muricata* dosis 300 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB pada tikus model kanker payudara.
4. Menganalisis hubungan antara ekspresi VEGF-A dengan TGF- β pada tikus model kanker payudara.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan

Sebagai bahan informasi ilmiah tentang pengaruh ekstrak etanol daun *A. muricata* terhadap ekspresi VEGF-A dan TGF- β pada kanker payudara.

1.4.2 Manfaat klinik

Manfaat klinik yang diharapkan dari penelitian ini adalah sebagai dasar bagi penelitian selanjutnya dalam penggunaan daun *A. muricata* sebagai terapi antikanker khususnya kanker payudara.