

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar belakang**

Kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan angka kematian cukup tinggi di Indonesia maupun di dunia. Kanker merupakan pertumbuhan dan perkembangan sel yang tidak terkontrol yang terjadi di dalam tubuh. Insidensi berbagai jenis kanker mengalami peningkatan di negara-negara berkembang (Garcia *et al.*, 2007). Kanker payudara dan kanker serviks merupakan dua jenis kanker yang paling sering terjadi pada wanita di Indonesia (Tjindarbumi & Mangunkusumo, 2002). Perkembangan kanker seringkali dijumpai sudah dalam stadium lanjut (metastatis) dan melibatkan mekanisme molekuler yang kompleks sehingga menimbulkan masalah dalam terapinya (Gibbs<sup>b</sup>, 2000).

Kemoterapi yang merupakan salah satu usaha pengobatan kanker stadium lanjut paling memungkinkan masih sering menimbulkan kegagalan dikarenakan rendahnya selektifitas obat-obat antikanker. Usaha penemuan obat antikanker yang aman dan selektif terhadap pengobatan dan pencegahan kanker khususnya yang berasal dari tanaman obat perlu untuk dilakukan. Beberapa obat antikanker yang berasal dari tanaman telah digunakan pada kemoterapi kanker secara efektif. Alkaloid *vincristine* dan *vinblastine* merupakan contoh obat antikanker yang telah lama digunakan dan diketahui mekanismenya begitu juga dengan *taxol* (Cragg & Newman, 2005). Teori ilmiah mengenai pengaruh molekuler tanaman obat yang berkhasiat antikanker terhadap sel kanker sangat diperlukan untuk pengembangan obat antikanker yang aman dan selektif.

Tanaman Jati Belanda terutama bagian daunnya telah lama digunakan pada pengobatan tradisional dan telah banyak diteliti. Tanaman ini secara tradisional digunakan sebagai teh penurun berat badan; pengobatan beberapa penyakit seperti malaria, diare, raja singa, gangguan hati dan ginjal, serta wasir; dan dapat menstimulasi kontraksi rahim (Anonim, 2009). Aktivitas antibakteri dan antiviral Jati belanda juga telah dilaporkan (Felipe *et al.*, 2006; Tumbel, 2009). Selain itu, ekstrak etanol daun Jati belanda terbukti dapat menghambat aktivitas lipase pankreas (Iswantini *et al.*, 2011) dan ekstrak airnya menurunkan kadar lipid pada tikus (Sukandar *et al.*, 2009).

Potensi daun Jati Belanda terhadap aktivitas antikanker perlu untuk dieksplorasi lebih lanjut. Penelitian awal oleh tim membuktikan efek sitotoksik ekstrak etanol daun Jati Belanda pada sel kanker payudara T47D. Hasil ini sejalan dengan penelitian Nascimento *et al.* (1990) pada sel KB. Senyawa *procyanidin B-2* yang diisolasi dari tanaman ini memperlihatkan aktivitas sitotoksik pada sel Raji dan sel melanoma tetapi tidak aktif terhadap sel kanker paru A-549 (Kashiwada *et al.*, 1992; Ito *et al.*, 2002). Berdasarkan penelitian di atas, mekanisme molekuler sitotoksitas pada sel kanker oleh ekstrak etanol daun Jati Belanda perlu untuk dipelajari sehingga mendukung pengembangannya sebagai obat antikanker yang aman dan selektif.

Perumusan masalah yang dapat disampaikan berdasarkan uraian di atas adalah:

1. Apakah ekstrak etanol daun Jati Belanda memiliki aktivitas antiproliferatif yang selektif terhadap sel kanker?
2. Apakah ekstrak etanol daun Jati Belanda dapat menghambat ekspresi protein-protein yang memacu terjadinya proliferasi sel kanker payudara?
3. Apakah ekstrak etanol daun Jati Belanda dapat memacu apoptosis sel kanker dan mempengaruhi ekspresi protein-protein yang mengatur terjadinya apoptosis pada sel kanker?

## **B. Tujuan Khusus**

Penelitian ini dilakukan untuk menentukan selektifitas aktivitas sitotoksik ekstrak etanol daun Jati Belanda terhadap beberapa sel kanker secara *in vitro*. Penelitian dilakukan untuk mengkaji aktivitas antiproliferatif dan mekanisme antikanker ekstrak etanol daun Jati Belanda dengan pengamatan pada ekspresi protein yang berpengaruh pada proliferasi sel kanker melalui uji *doubling time* dan *flow cytometry*. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan mempelajari pengaruh molekulernya pada pemacuan apoptosis sel kanker dengan metode *double staining*. Mekanisme molekuler dipelajari dengan metode imunositokimia dan *western blott*.

## **C. Urgensi Penelitian**

Penggunaan obat-obat herbal mengalami peningkatan di seluruh dunia terutama di negara berkembang. Selain murah, penggunaan obat herbal dalam

perawatan kesehatan untuk mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit lebih mudah diterima oleh tubuh dengan efek samping yang minimal. Bukti ilmiah mengenai keamanan dan efektivitas terapi dengan produk herbal dapat memperkuat penggunaannya sebagai alternatif dari pengobatan modern (Pal & Shukla, 2003). Saat ini, Indonesia sedang mengembangkan penelitian mengenai 9 tanaman obat unggulan menjadi fitofarmaka termasuk didalamnya adalah bahan utama pada penelitian ini yaitu daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*) menjadi penurun kolesterol dan antidiabetes (Dewoto, 2007).

Penggunaan obat herbal untuk penyakit kanker juga mengalami peningkatan, di samping perkembangan penelitian untuk mendapatkan senyawa anti kanker baru yang berasal dari tanaman obat tradisional. Pengobatan kanker pada saat ini masih menimbulkan masalah pada selektifitas dan keamanan serta efek samping pada sel normal. Peningkatan ilmu pengetahuan terkait mekanisme molekuler dan patofisiologi kanker manusia mendorong pengembangan obat antikanker pada target molekuler sehingga diharapkan dapat menghasilkan obat antikanker dengan efektifitas yang lebih besar dan toksisitas yang lebih rendah (Gibbs<sup>b</sup>, 2000). Beberapa agen antikanker yang berasal dari tanaman seperti vincristine, vinblastine dan taxol telah terbukti efektif. Senyawa-senyawa tersebut mempunyai target molekuler spesifik pada penghambatan proliferasi sel kanker (Cragg & Newman, 2005). Pengembangan penelitian obat antikanker yang berasal dari tanaman obat sangat memerlukan penelusuran mekanisme molekuler untuk menunjang keefektifan terapi dengan obat herbal dan keamanannya.

Potensi daun Jati Belanda sebagai kekayaan khasanah pengobatan berbasis tanaman obat di Indonesia perlu terus ditingkatkan. Penggunaan daun Jati Belanda oleh masyarakat telah mengakar dalam budaya pengobatan tradisional dan penelitiannya sebagai penurun kolesterol dan antidiabetes telah berkembang. Penelitian awal yang mengungkap adanya aktivitas antikanker daun jati Belanda perlu dilanjutkan. Penelitian ini akan mengungkap selektifitas aktivitas sitotoksik ekstrak etanol daun Jati Belanda dengan berbasis pada uji aktivitas *in vitro* terhadap beberapa sel kanker dan dilanjutkan uji *doubling time* dan pengamatan apoptosis sel kanker dengan *double staining*. Pengaruh molekuler ekstrak etanol daun Jati Belanda secara spesifik pada *cell cycle* diamati dengan *flow cytometry*. Kajian pada level molekuler juga dilakukan secara immunositokimia pada protein-protein

pengatur proliferasi dan apoptosis sehingga dapat mengungkapkan mekanisme molekuler daun Jati Belanda sebagai antikanker. Terungkapnya hal tersebut memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan ilmu pengetahuan terkait aktivitas ekstrak etanol daun Jati Belanda sebagai antikanker baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Hasil penelitian ini dalam jangka panjang mendukung pengembangan ekstrak etanol daun Jati Belanda yang lebih efektif dan aman karena mekanisme molekulernya telah diketahui. Perkembangan pembangunan di bidang kesehatan akan meningkat khususnya pada pengembangan penggunaan preparat tanaman Jati Belanda ke arah obat herbal terstandar dan fitofarmaka dengan adanya teori ilmiah yang menjelaskan mekanisme molekuler daun jati Belanda sebagai antikanker.