

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Fenomena dari kanker merupakan sel membelah tidak normal, tak terkendali dan dapat menyerang jaringan sekitarnya melewati sistem kelenjar limfa dan kardiovaskuler<sup>(1)</sup>. Sel kanker adalah sel ganas yang memiliki sifat anaplastik, invasi, serta metastasis namun kanker merupakan penyakit yang tidak menular. Kanker disebut juga tumor ganas dimana sel tumbuh pada jaringan yang tidak teratur, menumpuk, dan selalu hidup, sel kanker bisa masuk ke jaringan sekitar dan dapat membentuk anak sebar<sup>(2)</sup>. Kanker tergolong kedalam kelompok penyakit dengan penyebab yang heterogen, dapat menyerang seluruh bagian tubuh dan memiliki banyak anatomis serta sub tipe molekular, sehingga untuk menegakkan diagnosa sangat diperlukan diagnostik yang spesifik dan manajemen strategis<sup>(3)</sup>.

Kanker pada saat ini selalu menjadi isu Kesehatan nasional di Indonesia, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mengatakan angka kesakitan penyakit kanker selama lima tahun terakhir mengalami kenaikan yang signifikan<sup>(4)</sup>. Pada tahun 2018 Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menemukan bahwa angka kesakitan kanker di Indonesia sebanyak 1,79/1000, terjadi peningkatan dibandingkan tahun 2013 mencapai 1,4/1000. Daerah Yogyakarta mendapatkan peringkat tertinggi yaitu 4,86/1000, kemudian Sumatera Barat sebanyak 2,47/1000 dan sebanyak 2,44 terjadi di Gorontalo. Berdasarkan penelitian Globocan tahun 2018 mengatakan bahwa sebanyak

136,2/100.000 terkena kanker, berdasarkan hal tersebut posisi Indonesia berada ke delapan dan peringkat ke-23 se-Asia dengan kejadian penderita kanker <sup>(5)</sup>.

Kasus kanker yang meningkat, terjadi dengan jenis kelamin pria yaitu kanker paru sebanyak 19,4/100.000, angka kematian sebesar 10,9/100.000, selanjutnya kanker hati sebanyak 12,4/100.000, angka kematian 7,6/100.000. Penyakit kanker yang sering terjadi dengan jenis kelamin wanita, kasus tertinggi yaitu kanker mammae sebesar 42,1/100.000, angka kematian 17/100.000, setelah itu kanker serviks sebanyak 23,4/100.000, angka kematian 13,9/100.000<sup>(5)</sup>.

Upaya yang dilakukan untuk menghindari terjadinya proses karsinogenesis serta mengurangi kanker kambuh lagi, bisa diatasi dengan pemberian senyawa kemopreventif yang berasal dari tanaman. Penemuan senyawa kemopreventif dari tumbuhan ini berawal dari pengamatan perilaku memakan makanan tertentu yang tanpa disadari hal ini membantu dalam menurunkan tingkat resiko untuk menderita penyakit kanker, usaha yang dilakukan tersebut tanpa mengeluarkan biaya untuk dapat mencegah terkena penyakit kanker khususnya bagi resiko tinggi. Senyawa essensial yang terkandung pada tumbuhan dapat membantu dalam pengobatan dengan tujuan supaya sel tumor menjadi cacat dengan indikator protein contohnya kerusakan terhadap protein p53, selain itu sudah menjadi bahan perbincangan pada masyarakat umum kandungan senyawa dalam tumbuhan mempunyai kemampuan untuk menjadi regulator negatif onkogen dan regulator positif tumor *suppressor gene* yang nantinya mampu melawan sel kanker<sup>(6)</sup>.

Salah satu tanaman yang mempunyai daya menjadi regulator negatif onkogen dan regulator positif tumor *suppressor gene* adalah Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia Jack*). Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia Jack*) dapat tumbuh tinggi sampai 10 meter didalam

lebatnya hutan dataran rendah dan biasanya ditemukan di hutan-hutan Malaysia dan Indonesia yaitu Pulau Kalimantan, kebanyakan tanaman ini tidak bercabang apabila bercabang jumlahnya hanya sedikit, pada pangkal daun dengan tangkai yang bercabang keluar bunganya tersusun padat <sup>(7)</sup>. Tanaman tersebut kaya akan berbagai senyawa bioaktif seperti *eurycomaoside*, *eurycolactone*, *eurycomalactone*, *eurycomanone*, *14,15b-dihydroxyklaineanonen*, *eurycomanol* dan *eurycomalactone*, *13,21-dihydroeurycomanone*, *epoxyeurycomanone* dan *alkaloid*, *9-methoxycanthin-6-one*. Berdasarkan pengujian yang dilakukan oleh Oemar Seed (2013), membuktikan tanaman Pasak Bumi berguna dalam mengobati masalah kelainan fungsi sex, mengobati malaria dan sitotoksik<sup>(8)</sup>. *Forest Research Institute of Malaysia* (FRIM) menyebutkan tanaman Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia Jack*) memiliki suatu enzim antioksidan yang bekerja menangkap radikal bebas yaitu dinamakan *Superoxide Dismutase* (SOD)<sup>(9)</sup>. Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia Jack*) juga menunjukkan pola antikanker untuk bermacam jenis tumor padat termasuk kanker paru-paru, payudara dan serviks serta aktivitas antiparasit<sup>(10)</sup>.

Keberhasilan obat alami ini serta meningkatnya kebutuhan untuk terapi antikanker pada penyakit kanker yang sulit diobati/sangat ganas, telah mendorong pencarian intensif untuk senyawa-senyawa antikanker yang berasal dari senyawa bioaktif tumbuhan. *Quassinoid* adalah kelompok diterpenoid yang merupakan senyawa bioaktif utama dalam tanaman Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia Jack*). Beberapa *quassinoid* dilaporkan mempunyai aktivitas antitumor dengan beberapa memiliki spesifisitas selektif terhadap jenis sel kanker tertentu, membuktikan bahwa akar yang diekstraksi memiliki aktivitas sitotoksik pada sel Raji mempunyai nilai IC<sub>50</sub> adalah 75,71 µg/ml <sup>(11)</sup>.

Penelitian yang dilakukan oleh Nguyen Huu Tuung <sup>(12)</sup> terdapat sembilan senyawa *quassinoid* termasuk satu *quassinoid* glikosida baru dan delapan yang dikenal diisolasi dari akar *Eurycoma longifolia* Jack yaitu 13,21-dihydroeurycomanone, 14.15  $\beta$ -dihydroxyklaineanone, eurycomanone, eurycomanol, 2-hydroxylongilactone-4(18)-ene, longilactone, eurycomaoside, 14-hydroxyglaucarubol, Struktur *quassinoid* ke-sembilan senyawa tersebut ditentukan oleh analisis kimia dan spektroskopi, *Quassinoid* utama yaitu eurycomanone setelah dilakukan uji coba menunjukkan aktivitas antiproliferatif selektif potensial pada sel-sel leukemia Jurkat dan HL-60 dan memiliki efek toksik yang sangat rendah pada garis sel fibroblast kulit normal (NB1RGB). Sedangkan menurut penelitian Miyake *et al.* <sup>(13)</sup>, ekstrak Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia* Jack) mengandung dua puluh empat *quassinoid* yang diisolasi dari *Eurycoma longifolia* dilakukan percobaan karena sitotoksitasnya terhadap panel empat garis sel kanker yang berbeda, yang mencakup tiga garis sel murine [karsinoma kolon 26-L5, melanoma (B16- BL6), Lewis lung carcinoma (LLC)] dan garis sel A549 adenokarsinoma paru-paru manusia (A549). Di antara senyawa yang diuji, eurycomalactone menunjukkan aktivitas paling kuat terhadap semua garis sel yang diuji; usus besar 26-L5 ( $IC_{50} = 0,70 \mu M$ ), B16-BL6 ( $IC_{50} = 0,59 \mu M$ ), LLC ( $IC_{50} = 0,78 \mu M$ ), dan A549 ( $IC_{50} = 0,73 \mu M$ ). Kegiatan ini sebanding dengan agen antikanker yang digunakan secara klinis, doxorubicin (usus 26-L5,  $IC_{50} = 0,76 \mu M$ ; B16-BL6,  $IC_{50} = 0,86 \mu M$ ; LLC,  $IC_{50} = 0,80 \mu M$ ; A549,  $IC_{50} = 0,66 \mu M$ ).

Berbagai metode pengobatan seperti yang tersebut diatas, sudah memiliki kemajuan yang sangat meningkat selama waktu 30 tahun terakhir terutama karena meningkatnya pemahaman tentang proses karsinogenesis, biologi sel kanker dan

lingkungan mikro tumor. Pengenalan pengobatan yang ditargetkan berdasarkan pada molekul kecil atau antibodi monoklonal telah meningkatkan prognosis pasien yang menderita kanker. Meskipun upaya intens dalam penelitian praklinis dan klinis, banyak tumor ganas lanjut masih tetap fatal. Pilihan lain untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien kanker adalah menggunakan *nanodrug* pada pengobatan kemoterapi, upaya untuk mendesain, mengkarakterisasi, memproduksi, menerapkan struktur perangkat dan suatu sistem adalah pemanfaatan teknologi nano. Skala nanometer mengendalikan bentuk dan ukuran teknologi nano<sup>(14)</sup>, teknologi nano memasuki perawatan kanker beberapa dekade lalu. Beberapa produk medis disetujui untuk penggunaan klinis seperti *albumin-terikat-paclitaxel*, *liposomal doxorubicin* dan *liposomal irinotecan*. *Nanodrug* anti-kanker adalah subjek dari berbagai fase uji klinis dan penelitian praklinis<sup>(14)(15)(16)</sup>.

Nanopartikel yang dirancang untuk terapi bertarget tumor biasanya terdiri dari *nanocarrier* dan agen aktif - obat, walaupun formulasi nanopartikel obat dengan sendirinya juga dimungkinkan. Komposisi *nanocarrier* berbeda dalam hal bahan yang digunakan seperti fosfolipid, lipid, dekstran, kitosan, atau berbagai polimer sintetik, karbon, silika, atau logam. Penelitian yang dilakukan oleh Nallappan *et al.*<sup>(17)</sup>, membuktikan nanopartikel AgNPs yang disintesis dari *longifolia* memiliki aktivitas antikanker terhadap sel glioma manusia (DBTRG dan U87) dan sel adenokarsinoma payudara manusia (MCF-7 dan MDA-MB-231) dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 33, 42, 60 dan 38 µg/ml. Efek sinergis nanopartikel CuNPs + ADR lebih baik dibandingkan CuNPs sendiri pada sel HT-29 dan MCF-7<sup>(18)</sup>. Nanopartikel PGLA-ORM mempunyai induksi apoptosis sel kanker yang lebih baik dibandingkan obat *Ormeloxifene* (ORM)<sup>(19)</sup>.

Penemuan diatas membuktikan partikel nano mempunyai khasiat sangat bagus dibandingkan obat tanpa menggunakan partikel nano. Kebutuhan akan biaya terhadap penggunaan *nanodrug* untuk proses kemoterapi sangat mahal sekali terutama yang di rasakan oleh pasien selain efek samping yang ditimbulkan tentunya selain akan menghambat dan mematikan sel kanker itu sendiri, sel sehat pun akan terpengaruh, khususnya sel dengan proses pembelahan sel yang cepat seperti sel dirambut, sel disumsum tulangbelakang, sel dikulit, dll, menjadikan rambut rontok, sel darah merah, darah putih dan trombosit menurun, tubuh lemah dan lelah, susah bernapas, sering pendarahan, gampang sakit, gangguan warna kulit, kering, serta gatal, nyeri pada perut, terjadi perubahan hormon mengakibatkan gairah seks dan kesuburan menurun<sup>(20)</sup>. Untuk itu perlu adanya perkembangan terbaru dalam teknologi *nanodrugs* pada proses kemoterapi pengobatan pasien dengan kanker, dengan biaya yang lebih murah dan efek samping yang di timbulkan berkurang bahkan tidak ada sama sekali, salah satunya yaitu penggunaan nanopartikel ekstrak Pasak Bumi sebagai bahan organik dengan menggunakan penghantar perak sebagai bahan kemoterapi dalam sediaan injeksi, penelitian ini juga akan membahas bagaimana karakteristik farmakokinetik *nanodrug* dan mengkarakterisasi sistem nanoteknologi utama yang digunakan sebagai *nanomedicine* kanker.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Menurut penjelasan tersebut diatas, perumusan masalah peneliti yaitu bagaimana proses sitotoksik dan apoptosis dari nanosilver ekstrak Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia Jack*) dalam bentuk injeksi terhadap sel kanker Payudara (MCF-7) secara *in*

*vitro* di Laboratorium FK Universitas Padjadjaran Jalan Prof. Eijkman No. 38 Bandung Provinsi Jawa Barat Provinsi Jawa Barat.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan peneliti adalah sebagai berikut:

#### 1. Tujuan Umum

Penelitian ini memiliki tujuan umum yaitu membuktikan nanosilver ekstrak *Eurycoma longifolia Jack* dapat menghambat pertumbuhan sel kanker Payudara (sel kanker MCF-7) dan tidak mempengaruhi Sel HaCat.

#### 2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus yaitu:

- a. Membuktikan aktivitas sitotoksik dari formulasi injeksi nanosilver ekstrak *Eurycoma longifolia Jack* terhadap sel kanker MCF-7 dan tidak merusak sel HaCat secara *in vitro*.
- b. Membuktikan terjadinya apoptosis sel kanker MCF-7 setelah pemberian formulasi injeksi nanosilver ekstrak Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia Jack*) secara *in vitro* dan tidak mempengaruhi sel HaCat

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### 1. Manfaat untuk Masyarakat

Sebagai sarana menambah pengetahuan dan informasi tentang penyakit kanker dan pencegahan penyakit tersebut.

#### 2. Manfaat bagi Universitas Diponegoro

Pengembangan Kompetensi mahasiswa akan meningkat setelah diperoleh informasi dari penelitian ini yang nantinya dijadikan tambahan ilmu khususnya

bagi mahasiswa Magister Epidemiologi dan hasil dari penelitian supaya bias dilakukan penelitian lebih lanjut supaya pencegahan dan penanggulangan kanker berjalan lebih baik.

### 3. Manfaat bagi Instansi

Bagi Dinas Kesehatan diharapkan menjadi bahan masukan dan instansi yang berkepentingan lainnya, supaya program yang di lakukan dapat tepat sasaran dan tepat guna dalam menyusun program pencegahan kanker, pengawasan dan penanggulangan penyakit kanker dan menjadikan bahan pertimbangan untuk menyusun rencana program yang berkaitan dengan penanggulangan penyakit kanker yang termasuk dalam Program Pemberantasan Penyakit Tidak Menular (P2PTM).

### 4. Manfaat bagi Peneliti

Sebagai informasi tentang pencegahan dan penanggulangan penyakit kanker serta terapi yang dilakukan terhadap pasien dengan penyakit kanker.

## **1.5 Keaslian Penelitian**

Beberapa penelitian yang telah dilakukan diberbagai negara termasuk di Indonesia yaitu:

**Tabel 1. Keaslian penelitian**

<b>No</b>	<b>Peneliti</b>	<b>Tahun</b>	<b>Judul</b>	<b>Metode</b>	<b>Hasil Penelitian</b>
1	Katerina Kopeckova, <i>et al</i> <sup>6</sup>	2019	Nanodrugs used in cancer therapy	Quasi Eksperimen	In vitro and preclinical studies with lipid, inorganic and polymer nanosystems loaded by anticancer drugs which according to our meaning are important for development of new nanodrugs. Pharmacokinetic characteristics of nanodrugs are discussed and characterization of major nanotechnology systems used for cancer nanomedicine is presented.
2	Maryam A, <i>et al</i> <sup>(21)</sup>	2018	A nanoparticle-based approach to improve the outcome of cancer active immunotherapy with lipopolysaccharide	Quasi Eksperimen	The findings indicate that nanoparticles can serve as beyond carriers for the delivery of superficially decorated LPS molecules, but impact their overall efficiency and tolerability in cancer therapy.
3	Subrha Rai, <i>et al</i> <sup>11</sup>	2017	Transfersomes as versatile and flexible nano-vesicular carriers in skin cancer therapy: the state of the art	Review Article	Research over the past few years has provided a better understanding of transfersomal permeation of therapeutic agents across stratum corneum barrier. Transfersomes provides an essential feature of their application to variety of compositions in order to optimize the permeability of a range of therapeutic

					<p>molecules. This is evidenced by the fact that there are several Transfersome products being processed in advanced clinical trials. It is noteworthy that a number of Transfersome products for dermal and transdermal delivery will gain a global market success in near future.</p>
4	Yon Xing, <i>et al</i> <sup>20</sup>	2017	Nano-based delivery of RNAi in cancer therapy	Review Article	With the growing number of RNAi therapeutics entering the clinical phase, various nanocarriers are expected to play important roles in the delivery of RNAi molecules for cancer therapeutics.
5	Nguyen Hu Tung, <i>et al</i> <sup>17</sup>	2016	Quassinoids from the Root of Eurycoma longifolia and Their Antiproliferative Activity on Human Cancer Cell Lines	Quasi Eksperimen	Nine quassinoids including a new C19 longilactone-type quassinoid glycoside were characterized from the roots of the title plant. Among them, the major quassinoid eurycomanone exhibited selectively potential antiproliferative activities on the leukemia cell lines (HL-60 and Jurkat) and had very low toxic effects on normal skin fibroblast cell line (NB1RGB).
6	Young Min Han, <i>et al</i> <sup>5</sup>	2015	<i>In Vitro Evaluation of the Effects of</i>	Review Article	E.longifolia slightly inhibited the metabolic

			<i>Eurycoma longifolia</i> Extract on CYP-Mediated Drug Metabolism Sulawesi, Indonesia		activities of CYP1A2, CYP2A6, and CYP2C19 but this issue requires careful attention in taking herbal medicines or dietary supplements containing <i>E. longifolia</i> extracts.
7	Omar Saeed Ali Al-Salahi, <i>et al</i> <sup>13</sup>	2014	Anti-Tumor Activity of <i>Eurycoma longifolia</i> Root Extracts against K-562 Cell Line: In Vitro and Study	Quasi Eksperimen	Intraperitoneal administration of TAF273 (50 mg/kg) resulted in a significant growth inhibition of subcutaneous tumor in TAF273-treated mice compared with the control mice (P=0.024). TAF273 shows potent anti-proliferative activity in vitro and models of CML and therefore, justifies further efforts to define more clearly the potential benefits of using TAF273 as a novel therapeutic strategy for CML management.
8	Bruce Aslan, <i>et al</i> <sup>2</sup>	2013	Nanotechnology in cancer therapy	Review Article	These nanocarriers are formulated to deliver drugs either by passive targeting, taking advantage of leaky tumor vasculature or by active targeting using ligands that increase tumoral uptake potentially resulting in enhanced antitumor efficacy, thus achieving a net improvement in therapeutic

					index. The rational design of nanoparticles plays a critical role since structural and physical characteristics, such as size, charge, shape, and surface characteristics determine the biodistribution, pharmacokinetics, internalization and safety of the drugs.
9	Omar Saeed Ali Al-Salahi, <i>et al</i> <sup>12</sup>	2013	Anti angiogenic quassinoid rich fraction from <i>Eurycoma longifolia</i> modulates endothelial cell function	Quasi Eksperimen	The antiangiogenic activity of TAF273 maybe due to its inhibitory effect on endothelial cell proliferation, deferentiation and migration which could be attributed to the high content of quasinoids in <i>E. Longifolia</i>
10	Katsinouri Miyake, <i>et al</i> <sup>(13)</sup>	2010	Cytotoxic Activity of Quassinoids from <i>Eurycoma longifolia</i>	Quasi Eksperimen	Twenty-four quassinoids isolated from <i>Eurycoma longifolia</i> Jack were investigated for their cytotoxicity against a panel of four different cancer cell lines, which includes three murine cell lines [colon 26-L5 carcinoma (colon 26-L5), B16-BL6 melanoma (B16-BL6), Lewis lung carcinoma (LLC)] and a human lung A549 adenocarcinoma (A549) cell line. Among the tested compounds, eurycomalactone (9)

displayed the most potent activity against all the tested cell lines; colon 26-L5 ( $IC_{50} = 0.70 \mu M$ ), B16-BL6 ( $IC_{50} = 0.59 \mu M$ ), LLC ( $IC_{50} = 0.78 \mu M$ ), and A549 ( $IC_{50} = 0.73 \mu M$ ). These activities were comparable to clinically used anticancer agent doxorubicin (colon 26-L5,  $IC_{50} = 0.76 \mu M$ ; B16-BL6,  $IC_{50} = 0.86 \mu M$ ; LLC,  $IC_{50} = 0.80 \mu M$ ; A549,  $IC_{50} = 0.66 \mu M$ ).

Beberapa hal yang membedakan dengan penelitian lain yaitu pengujian yang akan dilakukan ini tidak dibatasi pada aktivitas sitotoksi, namun sampai pada tahap aktivitas apoptosis yang menggunakan nanosilver ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack secara *in vitro* serta aplikasinya dalam bentuk larutan.

## **F. Ruang Lingkup Penelitian**

### **1. Lingkup Waktu**

Penelitian dilakukan pada bulan Juli 2021 – April 2022

### **2. Lingkup Tempat**

Tempat penelitian di Laboratorium FMIPA, Laboratorium Sentral dan Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Provinsi Jawa Barat.

### **3. Lingkup Materi**

Materi yang digunakan termasuk dalam keilmuan kesehatan masyarakat terutama Epidemiologi.