BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah salah satu penyebab kematian di seluruh dunia. Lebih dari separuh dari semua kanker (56,8%) dan kematian akibat kanker (64,9%) pada tahun 2012 terjadi di wilayah yang kurang berkembang di dunia, dan akan meningkat sebesar 19,3 juta kasus kanker baru pertahun pada tahun 2025. Kanker yang sering terjadi di seluruh dunia adalah kanker paru-paru (1,8 juta, 13,0% dari total), payudara (1,7 juta, 11,9%), dan kolorektum (1,4 juta, 9,7%) (WHO, 2013). Telah diprediksi pada tahun 2014 ada 96.830 kasus baru kanker kolon dan 40.000 kasus baru kanker rectum (American Cancer Society, 2012). Mortalitas tertinggi akibat kanker kolorektum di dunia terjadi di Eropa Tengah dan Eropa Timur (20,3 per 100.000 untuk pria dan 11,7 per 100.000 untuk wanita). Di Indonesia, kanker kolorektum menempati urutan nomer 3 dengan insiden kanker kolorektum di Indonesia adalah 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa, dan mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker (IARC, 2012). Sebagian besar penderita kanker kolorektum di Indonesia datang ke rumah sakit dalam stadium lanjut karena tidak jelasnya gejala awal dan tidak mengetahui atau menggagap penting gejala dini yang terjadi, dimana hal ini berperan dalam peningkatan angka kejadian kanker di Indonesia (Kemenkes RI, 2017).

Kanker merupakan penyakit dari pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Hal ini diakibatkan oleh kegagalan perbaikan DNA yang rusak sehingga menyebabkan mutasi pada genom sel somatik (Depkes RI, 2007). Proses tersebut mengawali terbentuknya penyakit kanker. Penyakit kanker dapat menyerang pada

organ paru-paru, hepar, payudara, serviks, dan kolorektum. Kanker kolorektum merupakan keganasan yang berasal dari jaringan usus besar yang terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan rectum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus) (American Cancer Society, 2012). Terdapat beberapa jenis sel kultur kanker kolon yang digunakan, salah satunya adalah sel kanker kolon WiDr.

Sel WiDr diisolasi dari kolon seorang wanita berusia 78 tahun yang merupakan turunan dari sel kanker kolon HT-29 (Chen et al., 1987). Sel WiDr memiliki karakteristik dapat mengekspresikan siklooksigenase-2 (COX-2) yang tinggi yang memacu pembelahan sel WiDR (Palozza et al., 2005). Sel kanker kolon WiDr dapat berkembang bahkan berpindah tempat (migrasi) seperti sel kanker pada umumnya. Perjalanan penyakit kanker meliputi proses proliferasi dan metastasis. Migrasi termasuk dalam proses metastasis dimana sel kanker dari suatu organ dapat berpindah ke organ lain yang selanjutnya tumbuh di organ baru dengan membentuk pembuluh darah baru untuk memenuhi kebutuhan metabolisme (Chambers, 2002). Penghambatan migrasi sel kanker kolon penting dilakukan sebagai upaya preventif agar sel kanker tidak bermetastasis ke organ lain.

Berbagai terapi telah digunakan untuk mengobati kanker kolon, seperti kemoterapi, pengobatan, dan pembedahan. Akan tetapi tingginya biaya yang dikeluarkan dan efek samping yang ditimbulkan dari terapi kanker memicu kita untuk menemukan suatu terobosan baru untuk menekan angka peningkatan

kanker kolon sedini mungkin, salah satunya melalui sumber daya alam, sebagaimana hadist berikut,

"Sesungguhnya Allah SWT tidaklah menurunkan sebuah penyakit melainkan menurunkan pula obatnya. Obat itu diketahui oleh orang yang bisa mengetahuinya dan tidak diketahui oleh orang yang tidak bisa mengetahuinya." (HR. Ahmad, Ibnu Majah, dan Al-Hakim).

Hadist tersebut menjelaskan bahwa semua penyakit ada obatnya, sehingga sebagai orang yang beriman, kita diharapkan turut berkontribusi untuk mencari tahu obat tersebut seperti memanfaatkan tanaman Indonesia sebagai obat-obatan, salah satunya adalah *Citrus reticulata* yang kita kenal sebagai jeruk Mandarin. Jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) merupakan salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk menjaga kesehatan manusia, salah satunya kulit jeruk Mandarin yang mengandung tangeretin dan nobiletin, senyawa flavonoid utama dalam kulit jeruk Mandarin yang memiliki efek antikanker yang jarang ditemukan pada tanaman lain. (Morley *et al.*, 2007).

Tangeretin dan nobiletin dalam kulit Mandarin jeruk dapat meningkatkan regulasi ekspresi P53. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa tangeretin dapat menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia HL-60 al.. (Hirano 1995) Tangeretin juga dapat menginduksi etperistiwa cell-cycle G1 arrest serta memiliki nilai IC₅₀ yang paling kecil dibandingkan beberapa flavonoid lain pada sel kanker kolon COLO 205 (Pan et al., 2002). Sedangkan senyawa nobiletin telah teruji dalam menekan produksi MMP-1,-9 dan meningkatkan regulasi pada Human Fibrosarcoma HT-1080 cancer cell line (Sato *et al.*, 2002). Nobiletin juga dilaporkan dapat menghambat aktivitas sel kanker payudara MCF-7 dan sel kanker paru NCI-H460 (Zhang *et al.*, 2004). Penelitian in vivo ekstrak ethanol kulit jeruk Mandarin dilaporkan dapat menekan ekspresi N-Ras dan c-Myc pada karsinogenesis hepar tikus (Nugroho *et al.*, 2008; Putri *et al.*, 2008). Penelitian in vitro menunjukkan bahwa senyawa tangeretin dalam kulit jeruk Mandarin mampu menghambat proliferasi sel kanker payudara MCF-7, sel kanker payudara MDA-MB-435, dan sel kanker kolon HT-29 yang diamati selama 4 hari perlakuan dan fase G1 arrest setelah pengamatan pada jam ke-24, 48, dan 72. (Morley *et al.*, 2007).

Selama ini belum pernah diteliti mengenai pengaruh ekstrak kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) dalam menghambat migrasi sel kanker kolon. Pada penelitian ini akan diteliti mengenai pengaruh ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) dalam menghambat migrasi sel kanker kolon WiDr secara in vitro menggunakan metode *scratch wound healing assay*.

B. Rumusan Masalah

Berdasar latar belakang diatas, rumusan masalah dari penelitian ini adalah

- 1. Apakah ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) memiliki efek sitotoksik pada sel kanker kolon WiDr secara in vitro?
- 2. Apakah ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (Citrus reticulata) memiliki pengaruh dalam menghambat migrasi sel kanker kolon WiDr secara in vitro?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah

- 1. Ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) memiliki efek sitotoksik pada sel kanker kolon WiDr secara in vitro.
- 2. Ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) memiliki pengaruh dalam menghambat migrasi sel kanker kolon WiDr secara in vitro.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan bermanfaat bagi:

1. Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) dalam menghambat migrasi sel kanker kolon WiDr secara in vitro.

2. Ilmu Kedokteran

Bagi dunia kedokteran, penelitian ini diaharapkan dapat memberi informasi dasar yang memiliki potensi untuk dikembangkan.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	1	2	3		
	In Vitro Studies on Phytochemical	Flavonoid Fraction of Citrus	Inhibition of metalloproteinase and		
	Content, Antioxidant, Anticancer,	Reticulata Juice Reduces Proliferation	proteasome activities in colon		
Judul	Immunomodulatory, and	and Migration of Anaplastic Thyroid	cancer cells by citrus peel extracts		
Penelitian	Antigenotoxic Activities of	Carcinoma Cells	(Ademosun et al., 2015)		
dan Penulis	Lemon, Grapefruit, and	(Celano et al., 2015)			
	Mandarin Citrus Peels				
	(Diab KA, 2016)				
Variabel	Variabel bebas : Ekstrak etanol	Variabel bebas:	Variabel bebas :		
	kulit lemon, jeruk bali, dan jeruk	ekstrak jus jeruk Mandarin	Ekstrak jeruk limau, jeruk Bali, dan		
	Mandarin	Variabel terikat :	jeruk manis		
	Variabel terikat : Sel leukemia	Sel anaplastik tiroid karsinoma (ATC).	Variabel terikat : Sel kanker kolor		
	HL-60		Caco-2, sel kanker kolon Lovo		
Jenis	Experimental research	Experimental research	Experimental research		
Penelitian					
	Ekstrak etanol kulit jeruk	Fraksi flavonoid ekstrak jus jeruk	Pengaruh ekstrak kulit jeruk dalam		
	Mandarin terhadap sitotoksik sel	terhadap proliferasi dan migrasi sel	menghambat MMP (Matrix		
	Leukemia HL-60.	ATC.	Metaloproteinases) dan aktivitas		
Perbedaan			proteasome pada sel kanker kolon		
	Ekstrak etanol kulit jeruk	, ,	caco-2 dan Lovo.		
	Mandarin terhadap migrasi sel	terhadap migrasi sel kanker WiDr.	Pengaruh ekstrak etanol kulit jeruk		
	kanker kolon WiDr.		Mandarin dalam menghambat		
			migrasi sel kanker kolon WiDr.		
Hasil	Ekstrak etanol kulit jeruk	Fraksi flavonoid ekstrak jus jeruk	Penghambatan MMP dan aktivitas		
114511	Mandarin mempunyai aktivitas	Mandarin bersifat antiproliferatif dan	proteasome dalam sel-sel kanker		

sitotoksik moderate (IC ₅₀ =77.8	menghambat migrasi pada sel ATC	usus me	nunjukkan	potensi
μg/ml) terhadap sel leukemia HL-		penggunaan	kulit jeru	ık sebagai
60, sedangkan ekstrak etanol kulit		makanan	fungsional	dalam
jeruk Bali dan lemon tidak efektif		manajemen	dan/atau	pencegahan
sebagai antileukimia.		kanker kolon	•	_