

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah penyakit kelainan sel pada payudara yang tumbuh tak terkendali dan membentuk tumor (World Health Organization, 2023). Kanker payudara saat ini merupakan salah satu kanker yang paling banyak didiagnosis dan penyebab kematian terkait kanker ke-5 dengan perkiraan jumlah 2,3 juta kasus baru di seluruh dunia. Terdapat hampir setengah (45,4%) dari 2,3 juta kanker payudara yang didiagnosis pada tahun 2020 di Asia. Menurut data *Global Cancer Observatory*, pada tahun 2020 terdapat 68.858 kasus baru kanker payudara dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia (Kementrian Kesehatan RI, 2022).

Saat ini sudah terdapat banyak pengobatan kanker payudara. Ada lima pilihan pengobatan utama. Pertama yaitu operasi yang dibagi menjadi dua jenis yaitu mastektomi radikal termodifikasi dan operasi konservasi payudara. Kedua, kemoterapi yang bisa dilakukan sebelum operasi (*neoadjuvant*), setelah operasi (*adjuvant*), atau untuk penyakit metastasis (paliatif). Ketiga, terapi bertarget yaitu obat khusus yang bersifat monoklonal antibodi digunakan untuk menghancurkan sel kanker. Keempat, terapi hormon yaitu obat yang bekerja pada sel yang berekspresi reseptor estrogen (RE) atau reseptor progesteron (RP). Kelima, terapi radiasi yaitu berkas radiasi tegangan tinggi ditargetkan pada lokasi operasi dan sekitarnya (Ramani *et al.*, 2017).

Pengobatan kanker konvensional dapat menyebabkan banyak efek samping yang umum seperti nyeri, lelah, perubahan kulit dan kuku, mual, perubahan nafsu makan, berubahnya bentuk tubuh, keterbatasan fungsi fisik sehari-hari, dan masalah tidur. Hal tersebut disebabkan oleh kerusakan kulit dan otot di sekitarnya selama kemoterapi, terapi radiasi, pembedahan, pengangkatan kelenjar getah bening di area ketiak, atau kerusakan saraf (Aslam *et al.*, 2014). Usia dan kesehatan umum penderita kanker, jenis pengobatan, dan jumlah atau frekuensi pengobatan semuanya berkontribusi terhadap keparahan efek samping fisik. Setiap orang memiliki efek samping yang berbeda-beda, bahkan

pada orang yang menerima pengobatan yang sama. Pada beberapa pasien, efek samping fisik bertahan selama bertahun-tahun, meskipun tidak ada tanda-tanda penyakit (Ramani *et al.*, 2017). Pengobatan herbal memiliki potensi untuk mengurangi efek samping dari terapi konvensional. Herbal dapat mengandung senyawa-senyawa bioaktif yang memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, dan anti-kanker, yang berkontribusi pada efek positifnya dalam pengobatan kanker (Ali *et al.*, 2023). Dalam hal pengobatan kanker, terapi herbal telah banyak diteliti tentang pengaruh mereka terhadap ekspresi gen. Studi telah menunjukkan bahwa obat-obatan herbal tertentu dapat mengubah ekspresi gen dengan mengubah metilasi histon, asetilasi, fosforilasi, ubiquitinasi, dan demetilasi DNA. Perubahan ekspresi gen ini dapat membantu mencegah dan mengobati berbagai penyakit, termasuk kanker (Wu *et al.*, 2023).

Ekspresi gen *B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)* yang berlebihan dapat meningkatkan ketahanan hidup sel kanker payudara dan menekan fungsi normal dari protein proapoptosis, sehingga dapat memicu terjadinya kanker (Honma *et al.*, 2015). Pada kanker payudara, perubahan ekspresi gen *Bcl-2* dapat mengubah jalur regulasi seluler, memengaruhi keberlangsungan sel kanker, dan memengaruhi respon terhadap terapi. Ekspresi berlebih *Bcl-2* dalam kanker payudara seringkali terkait dengan resistensi terhadap terapi dan prognosis yang lebih buruk (Eom *et al.*, 2016). Ketika tingkat ekspresi *Bcl-2* tinggi, sel kanker payudara memiliki kemampuan yang lebih baik untuk bertahan hidup, menghindari kematian sel alami, dan terus tumbuh. Hal ini dapat membuat pengobatan menjadi lebih sulit, karena sel kanker lebih sulit untuk dihancurkan oleh terapi seperti kemoterapi atau radioterapi (Qian *et al.*, 2022). Dengan demikian, pengembangan terapi yang ditargetkan pada penghambatan ekspresi gen *Bcl-2* adalah salah satu cara untuk terapi yang lebih efektif dalam mengatasi kanker payudara.

Sel MCF-7 adalah salah satu lini sel kanker payudara manusia yang paling banyak digunakan dalam penelitian. Sel ini pertama kali diisolasi pada tahun 1970 dari seorang pasien wanita dengan kanker payudara metastatik. Penuaan dini lini sel kanker payudara (MCF-7) dapat dilakukan dengan menginduksi gen *p53 (Tumor protein p53)* pada sel kanker sebagai respons

terhadap kemoterapi dan kerusakan DNA, gen *p53* adalah gen penekan tumor yang memainkan peran penting dalam mengatur stabilitas genom dengan mengendalikan siklus sel dan menginduksi apoptosis ketika kerusakan sel tidak dapat diperbaiki (Tonnessen-Murray *et al.*, 2019). Pernyataan tersebut pertama kali dijelaskan dalam sebuah penelitian menggunakan doxorubicin, obat kemoterapi yang merusak DNA diberikan ke beberapa lini sel kanker. Semua lini sel dengan *p53* menunjukkan peningkatan pewarnaan *β -galactosidase* yang mengindikasikan penuaan, sedangkan lini sel yang tidak menjadi tua adalah mutasi untuk *p53* dan sebaliknya inang yang lemah mengalami apoptosis atau kematian mitosis (Jackson *et al.*, 2012).

Gen *Bcl-2* dan *p53* bertanggung jawab atas regulasi apoptosis dan proliferasi sel pada sel MCF-7. Namun, ketidakseimbangan ekspresi antara keduanya dapat menyebabkan kanker karena sel kanker seperti MCF-7 dapat menghindari apoptosis dan terus berkembang bahkan setelah kerusakan DNA, sehingga apabila *p53* tidak berfungsi atau mengalami mutasi, sel kanker tersebut dapat menghindari apoptosis dan terus berkembang (Haldar *et al.*, 1994). Dalam kasus sel MCF-7, sel *senescence* berfungsi sebagai mekanisme perlindungan tubuh yang berusaha mencegah perkembangan sel kanker dengan membuatnya masuk ke keadaan *senescence*. Namun, jika sistem kekebalan tubuh tidak menghilangkan sel *senescence* ini, mereka dapat menciptakan lingkungan mikro yang mendukung pertumbuhan tumor lebih lanjut melalui sekresi faktor-faktor SASP (*senescence-associated secretory phenotype*) (Karimi-Busheri *et al.*, 2010).

Tanaman herbal merupakan tumbuhan yang sudah diidentifikasi memiliki senyawa aktif dan khasiat yang baik untuk membantu memelihara kesehatan ataupun pengobatan suatu penyakit (Harmida, 2011). Tanaman herbal kaya senyawa bioaktif seperti flavonoid, terpenoid, polifenol, dan fitokimia lain yang dapat memengaruhi regulasi ekspresi gen (Riaz *et al.*, 2023). Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa ekstrak asparagus menunjukkan efek antikanker dan dapat memengaruhi ekspresi gen *p53*, *FOS* (*Fos Proto-Oncogene*, *AP-1 Transcription Factor Subunit*), dan *AKT* (*serine/threonine kinase*) pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker kolorektal (Liang *et al.*,

2022). Beberapa tanaman herbal telah menunjukkan potensi dalam penghambatan ekspresi gen *Bcl-2* dan aktivasi *p53* yang penting dalam mencegah kanker. Indonesia memiliki berbagai macam tanaman herbal yang mempunyai banyak manfaat sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan untuk beberapa penyakit (Zahra *et al.*, 2022). Salah satu tanaman herbal yang sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. *rubrum*). Jahe merah adalah salah satu jenis jahe yang banyak beredar di masyarakat dan bagian rimpangnya sering dimanfaatkan (Hendra *et al.*, 2022). Jahe merah banyak ditemukan di Indonesia, Indonesia memiliki tanah yang subur sehingga pertumbuhan jahe semakin cepat (Syaputri *et al.*, 2021). Ekstrak jahe merah (EJM) sering digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional dikarenakan memiliki senyawa antioksidan, anti-inflamasi, dan antikanker (Mao *et al.*, 2019).

Menurut Zhang *et al.* (2022), Jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. *rubrum*) terutama bagian rimpangnya adalah tanaman yang dikenal memiliki berbagai senyawa bioaktif, seperti gingerol, shogaol, dan zingeron. Beberapa penelitian telah mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa yang terdapat pada rimpang jahe merah memiliki potensi aktivitas antikanker dan dapat memengaruhi ekspresi gen seperti *Bcl-2* dan *p53*. Penelitian yang dilakukan oleh Sp *et al.* (2021) mengemukakan bahwa senyawa gingerol dapat menginduksi penuaan sel pada sel kanker payudara (MCF-7) melalui jalur *p53-dependent intrinsic apoptosis*. Senyawa gingerol juga dapat mengatur ekspresi gen *BAX* (*Bcl-2 Associated X-protein*) dan *Bcl-2* untuk memicu jalur apoptosis intrinsik. Metode yang digunakan pada penelitian tersebut yaitu *western blotting*, analisis apoptosis, analisis *Fluorescence activated cell sorting* (FACS) untuk potensi membran mitokondria, dan analisis *Reactive Oxygen Species* (ROS). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Warin *et al.* (2014) mengemukakan bahwa senyawa shogaol, yang merupakan metabolit senyawa gingerol, dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker melalui jalur *p53*. Berdasarkan latar belakang yang dikemukakan, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var.

rubrum) terhadap penuaan dini sel serta ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* pada lini sel kanker payudara (MCF-7).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Bagaimana pengaruh ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. *rubrum*) terhadap penuaan dini sel serta ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* pada lini sel kanker payudara (MCF-7)?”

1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, disusun beberapa pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh ekstrak rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. *rubrum*) terhadap penuaan dini lini sel kanker payudara (MCF-7)?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. *rubrum*) terhadap ekspresi gen *p53* pada lini sel kanker payudara (MCF-7)?
3. Bagaimana pengaruh ekstrak rimpang jahe merah terhadap ekspresi gen *Bcl-2* pada lini sel kanker payudara (MCF-7)?
4. Bagaimana hubungan ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* dengan penuaan dini pada lini sel kanker payudara (MCF-7)?

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. *rubrum*) terhadap penuaan sel serta ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* pada lini sel kanker payudara (MCF-7). Secara lebih rinci tujuan dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh ekstrak rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. *rubrum*) terhadap penuaan dini lini sel kanker payudara (MCF-7).
2. Mengetahui pengaruh ekstrak rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. *rubrum*) terhadap ekspresi gen *p53* pada lini sel kanker payudara (MCF-7).

3. Mengetahui pengaruh ekstrak rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. *rubrum*) terhadap ekspresi gen *Bcl-2* pada lini sel kanker payudara (MCF-7).
4. Mengetahui hubungan ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* dengan penuaan dini pada lini sel kanker payudara (MCF-7).

1.5 Batasan Penelitian

Batasan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Ekstrak jahe yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. *rubrum*) terstandar Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB) yang diproduksi oleh PT. Fathonah Amanah Shidiq Tabligh (PT. FAST), Depok, Jawa Barat, Indonesia.
2. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji *senescence* dengan pewarnaan β -galactosidase dan analisis ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* menggunakan qRT-PCR.

1.6 Manfaat Penelitian

Manfaat hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Manfaat Teoritis
Menambah khazanah keilmuan tentang pengaruh ekstrak jahe merah terhadap penuaan dini sel serta ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* pada lini sel kanker payudara (MCF-7).
2. Manfaat Praktis
Hasil penelitian ini dapat menjadi rujukan untuk melakukan pengembangan terapi alami atau suplemen yang bertujuan untuk menginduksi proses penuaan sel dan mengatur ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* khususnya untuk pengobatan kanker payudara.

1.7 Asumsi

Asumsi yang dijadikan landasan penelitian ini sebagai berikut:

1. Ekstrak jahe merah dapat menekan pertumbuhan sel kanker dan menyebabkan kematian sel. Komponen utama ekstrak jahe merah adalah shogaol dan gingerol, yang telah terbukti menunjukkan aktivitas anti-proliferasi dan penginduksi apoptosis pada sel tumor (Akimoto *et al.*, 2015).

2. Lini sel kanker payudara MCF-7 adalah model yang relevan untuk memahami dampak ekstrak jahe merah terhadap kanker payudara. MCF-7 adalah salah satu lini sel kanker payudara yang sering digunakan dalam penelitian kanker (Comşa *et al.*, 2015).
3. Senyawa bioaktif, seperti senyawa gingerol dalam ekstrak jahe merah, memiliki potensi untuk mengatur ekspresi gen *p53* dan memicu terjadinya penuaan sel kanker payudara. Senyawa bioaktif ini dapat memicu aktivasi gen *p53* sebagai respons terhadap kerusakan DNA pada sel kanker payudara (Mao *et al.*, 2019).
4. Aktivasi gen *Bcl-2* sebagai antikanker sel payudara (MCF-7) dapat dipicu oleh mutasi gen, senyawa bioaktif, dan obat kemoterapi (Shrihastini *et al.*, 2021).

1.8 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini sebagai berikut:

1. Ekstrak jahe merah dapat menginduksi penuaan dini pada lini sel kanker payudara (MCF-7).
2. Ekstrak jahe merah dapat meningkatkan ekspresi gen *p53* pada lini sel kanker payudara (MCF-7).
3. Ekstrak jahe merah dapat menurunkan ekspresi gen *Bcl-2* pada lini sel kanker payudara (MCF-7).
4. Terdapat hubungan ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* dengan penuaan dini pada lini sel kanker payudara (MCF-7).

1.9 Struktur Organisasi Skripsi

Isi utama dalam penyusunan skripsi ini mengacu pada Pedoman Penulisan Karya Tulis Ilmiah UPI Tahun 2019 yang terdiri dari lima bab utama. Adapun struktur organisasi dari skripsi ini adalah sebagai berikut.

1. Bab I Pendahuluan

Bab I memaparkan fenomena yang menjadi latar belakang penelitian, rumusan masalah, pertanyaan penelitian, tujuan penelitian, batasan penelitian, manfaat penelitian, asumsi penelitian, hipotesis penelitian, dan struktur organisasi skripsi mengenai pengaruh EJM (*Z. officinale* Roscoe

Var. rubrum) terhadap sel *senescence* serta ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* pada lini sel MCF-7.

2. Bab II Kajian Pustaka

Bab II menguraikan berbagai teori, konsep, dan hasil penelitian terdahulu yang relevan dengan topik penelitian. Bab ini mencakup penjelasan mengenai tanaman jahe merah (*Z. officinale* Roscoe *Var. rubrum*), kandungan fitokimia, dan potensinya, ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* pada kanker payudara, macam-macam terapi kanker, induksi *senescence* untuk terapi kanker, serta sel MCF-7.

3. Bab III Metode Penelitian

Bab III menjelaskan metode penelitian yang digunakan untuk menjawab pertanyaan penelitian dan mencapai tujuan penelitian. Bab ini mencakup jenis penelitian, waktu dan lokasi penelitian, sampel penelitian, prosedur penelitian, analisis data, dan alur penelitian. Prosedur penelitian meliputi persiapan alat dan bahan, pembuatan ekstrak jahe merah, kultur dan subkultur sel MCF-7, pembuatan *working solution*, *plating* sel MCF-7 dan perlakuan EJM, uji *senescence*, serta analisis ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* dengan metode qRT-PCR.

4. Bab IV Temuan dan Pembahasan

Bab IV menyajikan temuan penelitian yang telah dianalisis dan diinterpretasikan secara detail. Temuan tersebut kemudian dibahas dan dikaitkan dengan penelitian sebelumnya. Temuan tersebut meliputi pengaruh EJM terhadap *senescence* sel MCF-7, hasil analisis statistik ekspresi gen *p53* dan *Bcl-2* pada lini sel MCF-7, serta hubungan antara kedua ekspresi gen tersebut dengan *senescence* pada sel MCF-7.

5. Bab V Simpulan, Implikasi, dan Rekomendasi

Bab V berisi simpulan dari keseluruhan penelitian yang menanggapi pertanyaan penelitian, membahas implikasi temuan untuk penelitian selanjutnya, serta memberikan rekomendasi berdasarkan hasil penelitian.