

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Kanker adalah suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel-sel yang tidak terkendali. Jika penyebaran tidak dapat dikendalikan, maka dapat mengakibatkan kematian (*American Cancer Society, 2020*). Pada tahun 2020, peningkatan kejadian kanker sebanyak 19,3 juta kasus dan terdapat 10 juta kematian akibat kanker. Kanker payudara, kolorektal, paru-paru, dan serviks merupakan jenis kanker terbanyak di dunia (*GLOBOCAN, 2020*).

Pada tahun 2020, kejadian kanker kolon di dunia menempati ranking ketiga dan menjadi penyebab kematian kedua dari seluruh kejadian kanker. Kejadian kanker kolon di dunia kurang lebih 1,9 juta (10%) dengan kematian 9,4% (*World Health Organization, 2020*). Kejadian kanker kolon di Indonesia sebanyak 9,7 % dengan tingkat kematian 4,9%. Kasus baru kanker kolon di DIY pada tahun 2020 sebanyak 157 kasus dan masuk dalam lima besar terbanyak kejadian kanker di DIY (*Dinkes DIY, 2020*).

Kemampuan sel kanker untuk metastasis ke organ lain menyebabkan terjadinya mortalitas yang tinggi pada kanker kolorektal (*Prasetyo et al., 2017*). Sel-sel kanker membutuhkan nutrisi untuk proses

metastasis, penyaluran nutrisi dapat melalui pembuluh darah dan dengan adanya penyaluran nutrisi dapat merangsang proses angiogenesis. Angiogenesis adalah ciri khas penyakit kanker yang diatur oleh keseimbangan faktor pro dan anti-angiogenik, salah satu faktor utama pro angiogenik adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Seeber *et al.*, 2018).

*Vascular endothelial growth factor* merupakan salah satu faktor pertumbuhan angiogenik paling kuat yang diekspresikan pada sebagian besar kanker pada manusia. Peningkatan VEGF berhubungan dengan vaskularisasi tumor, metastasis, kemoresistensi dan prognosis yang lebih buruk. VEGF menjadi target utama pada pengobatan kanker (Nogués *et al.*, 2020).

Banyak pilihan terapi yang digunakan untuk mengobati kanker kolon, seperti kemoterapi, pembedahan, dan penggunaan obat. Namun karena tingginya biaya, minimnya fasilitas dan efek samping yang ditimbulkan dari terapi, hal tersebut memacu kami untuk membuat sebuah solusi baru untuk mengurangi kejadian kanker kolon dengan cara menggunakan sumber daya alam sebagai terapi, sebagaimana dalam ayat berikut,

تَمَّكُلِمِنَا لِتَمَّرٍ تَفَاسُكِسُبُرٍ بِكَذُلِّ

“Kemudian makanlah dari segala (macam) buah-buahan lalu tempuhlah jalan Tuhanmu yang telah dimudahkan (bagimu).” (QS. An-Nahl: 69)

Ayat tersebut menjelaskan bahwa terdapat beragam jenis buah-buahan untuk memudahkan urusan manusia. Maka saya menjadikan buah-buahan sebagai solusi pengobatan suatu penyakit.

Indonesia adalah negara pengimpor jeruk terbanyak ke dua di ASEAN khususnya yaitu buah jeruk keprok atau mandarin. Buah jeruk Mandarin banyak diminati oleh masyarakat Indonesia karena harga murah, manis, segar dan mudah didapatkan di toko buah (Saphira et al., 2017). Tingginya konsumsi jeruk Mandarin berakibat pada tingginya limbah jeruk Mandarin. Maka dari itu, saya mencoba untuk mengolah buah jeruk Mandarin khususnya yaitu kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) sebagai solusi pengobatan kanker kolon.

Pada penelitian *in silico* didapatkan hasil bahwa *Citrus reticulata* memiliki kandungan senyawa flavonoid seperti tangeretin dan nobiletin (Meiyanto et al., 2012). Sudah diteliti bahwa senyawa flavonoid bermanfaat untuk mencegah penyakit kanker serta memiliki toksisitas yang rendah dengan bioavailabilitasnya yang tinggi (Darma et al., 2010). Pada beberapa tahun terakhir, telah diketahui bahwa asupan flavonoid dapat mengurangi risiko perkembangan kanker kolon (Wang et al., 2014).

Meskipun sudah ada penelitian mengenai kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*), namun sampai saat ini belum ada yang melakukan

penelitian tentang pengaruh ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin terhadap VEGF sel kanker kolon WiDr. Sel kanker kolon WiDr merupakan sel yang sering digunakan untuk uji senyawa baru agen kokemoterapi kanker kolon dan merupakan turunan sel kanker HT-29. Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti perlu meneliti pengaruh pemberian ekstrak ethanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) terhadap VEGF sel kanker kolon WiDr.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang yang sudah dipaparkan, rumusan penelitian ini adalah apakah terdapat perubahan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sel kanker kolon WiDr setelah diinduksi ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) secara *in vitro*?

## **C. Tujuan Penelitian**

### 1. tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perubahan kadar VEGF kanker kolon WiDr dengan induksi ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin secara *in vitro*.

### 2. tujuan khusus

Secara khusus, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas potensi dari ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin dengan berbagai dosis sebagai upaya perbaikan terhadap penurunan kadar VEGF paling signifikan pada kanker kolon WiDr secara *in vitro*.

## **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk :

## **1. Teoritis**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bagian dari proses pengembangan ilmu kedokteran.

## **2. Praktis**

- A. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang manfaat kulit jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) terhadap kadar VEGF sel kanker kolon WiDr.
- B. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh senyawa flavonoid dalam kulit jeruk mandarin (*Citrus reticulata*) terhadap kadar ekspresi VEGF sel kanker kolon WiDr.

## E. Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

| No | Peneliti                     | Judul  | Hasil  | Persamaan  | Perbedaan   |
|----|------------------------------|--|--|--|---|
| 1  | Astuti <i>et al.</i> , 2020  | Etanolic Extract of <i>Citrus reticulata</i> Peel Inhibits the Migration of WiDr Colon Cancer Cells          | <p>Nilai IC<sub>50</sub> ekstrak etanol <i>Citrus reticulata peels</i> adalah 184.5µg/mL dan doxorubicin adalah 7.5 µg/mL.</p> <p>Konsentrasi ekstrak etanol <i>Citrus reticulata peels</i> pada dosis ½, 1/3, ¼, dan 1/8 IC<sub>50</sub> mampu menghambat migrasi sel kanker kolon WiDr.</p> <p>Analisis data dengan uji <i>one way anova</i> menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antar semua kelompok, meskipun tidak signifikan.</p> | <p>Sel kanker yang digunakan adalah sel kanker kolon WiDr.</p> <p>Variabel bebas yang digunakan adalah ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin (<i>Citrus reticulata</i>).</p> | <p>Tujuan penelitian untuk mengetahui penghambatan migrasi sel kanker kolon WiDr dengan perlakuan ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin</p> <p>Dosis yang digunakan adalah ½, 1/3, ¼, dan 1/8 IC<sub>50</sub> ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin</p> |
| 2  | Ikawati <i>et al.</i> , 2019 | Effects of Peel Extract from <i>Citrus reticulata</i> and Hesperidin, A Citrus Flavonoid, on Machropage Line | Ekstrak <i>Citrus reticulata</i> pada dosis 500, 750 dan 1000 µg/mL dapat menurunkan viabilitas sel secara signifikan hingga mencapai 64 %, 46% dan 36 %.  | Variabel bebas yang digunakan salah satunya adalah ekstrak etanol kulit jeruk Mandarin ( <i>Citrus reticulata</i> )  | Penelitian ditujukan untuk mengetahui efek ekstrak kulit jeruk Mandarin dan hesperidin pada RAW 264.7 <i>macrophage cell line</i> dengan melakukan uji  |

|   |                               |  |   |   |
|---|-------------------------------|--|---|---|
|   |                               |  | Nilai IC50 ekstrak kulit jeruk Mandarin adalah 756µg/mL.  | sitotoksik menggunakan metode MTT Assay.  |
| 3 | Martinez <i>et al.</i> , 2019 | Inhibition of Proliferation of Colorectal Cancer Cells by Phenolic Extracts of Mandarin ( <i>Citrus reticulata</i> ) and Lime ( <i>Citrus aurantifolia</i> ) Fruit Waste | <p>Uji viabilitas dengan metode MTT Assay didapatkan hasil bahwa ekstrak <i>Citrus reticulata</i> dan <i>Citrus aurantifolia</i> pada suhu pengeringan (segar, 60,90 dan 120<sup>0</sup> C) dan waktu (24,48 dan 72 jam) dapat menghambat viabilitas dan proliferasi sel kanker kolon HT-29 dan RKO.</p> <p>Pada pengeringan selama 24 jam dengan suhu 120<sup>0</sup> C didapatkan hasil terbesar penurunan viabilitas sel kanker kolon RKO dan dengan lama pengeringan 24 jam dan suhu 120<sup>0</sup> C juga memberikan efek penurunan proliferasi terbesar pada sel kanker kolon HT-29.</p> | <p>Penggunaan buah jeruk Mandarin (<i>Citrus reticulata</i>) sebagai salah satu bahan ekstrak</p> <p>Menggunakan uji sitotoksik dengan metode MTT Assay</p> <p>Penelitian ditujukan untuk mengetahui proliferasi pada sel kanker kolon WiDr (HT-29) dan viabilitas pada sel kanker kolon RKO setelah diberi ekstrak <i>Citrus reticulata</i> dan <i>Citrus aurantifolia</i></p> |

|   |                          |  |  |   |
|---|--------------------------|--|--|---|
| 4 | Wen <i>et al.</i> , 2020 | A combination of <i>Citrus reticulata</i> peel and black tea inhibits migration and invasion of liver cancer via PI3K/AKT and MMPs signaling pathway | Ekstrak <i>Citrus reticulata peels</i> dan <i>black tea</i> memiliki efek sitotoksik pada sel HepG2 dan Bel 7402. Terjadi peningkatan apoptosis dan fosforilasi PI3K pada sel yang diberikan perlakuan ekstrak.<br><br>Ekstrak <i>Citrus reticulata peels</i> dan <i>black tea</i> dapat menghambat proliferasi, invasi dan migrasi sel kanker maka ekstrak ini berpotensi untuk digunakan sebagai obat kanker liver | Penggunaan kulit jeruk Mandarin ( <i>Citrus reticulata</i> ) sebagai bahan ekstrak<br><br>Penelitian ini menggunakan sel kanker liver untuk mengetahui efek ekstrak <i>Citrus reticulata peels</i> dan <i>black tea</i> pada migrasi dan invasi sel kanker liver. |
| 5 | Hu <i>et al.</i> , 2018  | The extract of <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma</i> et <i>Radix</i> suppresses the vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis              | Pemberian ekstrak <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma</i> et <i>Radix</i> dapat menghambat VEGF yang diinduksi oleh angiogenesis   | Tujuan penelitian untuk mengetahui kadar VEGF ( <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )<br><br>Bahan ekstrak yang digunakan adalah <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma</i><br><br>Penelitian ini menggunakan uji migrasi dan <i>zebrafish angiogenesis assay</i>    |