

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker payudara adalah suatu pertumbuhan abnormal sel kelenjar, saluran kelenjar, dan jaringan penunjang payudara yang tumbuh infiltratif dan dekstrutif, serta dapat bermetastasis (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan angka kejadian paling tinggi pada perempuan. Diperkirakan peningkatan jumlah kasusnya lebih dari 1.000.000 per tahun. Berdasarkan estimasi *International Agency for Research on Cancer* diperkirakan pada tahun 2020 terdapat 1,15 juta kasus kanker payudara dengan lebih dari 400.000 kematian (Sung et al., 2021). Di Indonesia sendiri menurut WHO kanker payudara menempati urutan pertama terbanyak kasus kanker yaitu sekitar 16.7% dari total seluruh kejadian kanker (World health organization, 2019).

Pada kanker payudara, spesies oksigen reaktif (ROS) dan stres oksidatif terlibat dalam kerusakan DNA yang dapat menghambat atau menginduksi transkripsi, jalur transduksi sinyal, kesalahan replikasi, ketidakstabilan genom, dan aktivasi onkogen. Ada beberapa faktor risiko kanker payudara yang terkait dengan induksi ROS, seperti penuaan, menopause, predisposisi genetik atau estrogen yang mengakibatkan kerusakan DNA dan kelainan kromosom sehingga mendukung perkembangan dan progresi penyakit (Suzen et al., 2017). Pada kondisi stres yang berlebihan, ROS yang dihasilkan menyebabkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan pertahanan anti-oksidan yang juga dikenal sebagai stres oksidatif. Jika stres oksidatif terlalu tinggi bagi sel untuk mempertahankan homeostasis dapat menyebabkan kematian sel sehingga memicu aktivasi jalur pro-apoptosis, nekrosis, autofagi, dan peristiwa pro-angiogenik yang dianggap sebagai faktor penyebab perkembangan berbagai penyakit termasuk penyakit neurodegeneratif, kardiovaskular, dan kanker (He et al., 2017; Harris and DeNicola, 2020; Suzen et al., 2017). Peningkatan ROS dan stres oksidatif tinggi yang

dihasilkan merupakan karakteristik dari tumor ganas (Gorini et al., 2016). Banyak pengobatan kanker, seperti radioterapi dan kemoterapi yang melalui jalur stres oksidatif untuk membunuh sel tumor.

Biomarker stres oksidatif telah diamati hubungannya dengan perkembangan dan progresi semua jenis kanker. Senyawa karsinogenik dapat berkontribusi pada pembentukan ROS dalam tubuh. ROS ini dapat berinteraksi dengan biomolekul seperti DNA, lipid dan protein. Reaksi serangan ROS pada lipid dapat menyebabkan kerusakan lipid pada membran sel, membentuk peroksidasi lipid yang menghasilkan malondialdehyde (MDA) (Gradascević-Gubaljević et al., 2018).

Lemak tubuh dan *polyunsaturated fatty acid (PUFA)* merupakan senyawa yang mudah teroksidasi jika terdapat radikal bebas yang masuk ke dalam membran sel dan kemudian membentuk peroksidasi lipid. Malondialdehyde yang dibentuk oleh radikal bebas kerap digunakan sebagai biomarker proses peroksidasi lipid (*lipid peroxidation*) (Rastegar Moghaddam Mansouri et al., 2018). Spesies oksigen reaktif dan spesies nitrogen yang dihasilkan dari stress oksidatif dapat merusak struktur biomolekul misalnya lemak, protein dan polinukleotida (Sharma et al., 2019). Guna melindungi dari produksi berlebihan ROS, sel melindungi diri dengan membentuk senyawa anti-oksidan. Ada dua jenis anti-oksidan, yaitu: (1) antioksidan enzimatis seperti enzim *superoksida dismutase (SOD)*, *catalase (CAT)*, dan *glutathione peroksidase (GPx)*; dan (2) antioksidan non-enzimatis seperti *glutathione (GSH)* dan vitamin A, C dan E (Gusti et al., 2021). Enzim anti-oksidan membentuk lini pertahanan pertama terhadap stress oksidatif pada suatu organisme (Rastegar Moghaddam Mansouri et al., 2018).

Beberapa strategi pemilihan terapi sedang dilakukan untuk mengatasi resistensi dalam pengobatan kanker payudara. Namun, pengobatan kemoterapi memiliki efek samping sehingga membatasi dosis dan lama pengobatan. Selain itu dari penelitian sebelumnya dilaporkan meningkatnya kemoresisten pada pengobatan awal kanker payudara *triple negative* (Echeverria et al., 2019). Oleh karena itu penggunaan senyawa aktif alami sebagai terapi tambahan untuk mencegah kemoresisten dan mengurangi efek samping kemoterapi merupakan bidang penting dalam penelitian pengobatan

kanker. Salah satu tatalaksana yang berperan terhadap stress oksidatif adalah pemberian anti-oksidan.

Pemberian anti-oksidan telah banyak digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien kanker (Singh et al., 2018). Salah satunya adalah melatonin. Melatonin merupakan hormon pineal yang dilepaskan secara nokturnal, telah menarik banyak perhatian karena peran pleiotropiknya. Meskipun peran utamanya adalah pengaturan ritme sirkadian, indoleamin ini terlibat dalam berbagai mekanisme, termasuk neurogenesis, antioksidan, dan respons inflamasi (Reiter et al., 2016). Pada penelitian telah dilaporkan kegunaan melatonin sebagai terapi tambahan untuk kanker payudara pada beberapa kelompok individu yang berisiko tinggi (Sedighi Pashaki et al., 2023).

Melatonin merupakan hormon yang sangat penting untuk menangkal radikal bebas yang berlebihan, yang dapat menginduksi sintesis enzim anti-oksidan, dan terlibat dalam penghambatan pertumbuhan tumor, angiogenesis, dan metastasis pada kanker (González-González et al., 2018). Dengan demikian, tingkat melatonin yang rendah mungkin menjadi faktor risiko kanker payudara (de Arruda Veiga et al., 2019). Molekul ini juga merupakan agen anti-estrogen yang memodulasi jalur estrogen dan menurunkan pertumbuhan tumor (Gurer-Orhan et al., 2017; Nooshinfar et al., 2016).

Penelitian kanker banyak menggunakan berbagai *cell line* sebagai model tumorigenik, metastatik, dan apoptosis sel, atau mengetahui efek terapeutik suatu senyawa pada sel kanker. Sel MDA-MB-468 diisolasi dari cairan efusi pleura yang mengandung metastasis adenokarsinoma payudara. Pengobatan melatonin meningkatkan ekspresi *E-cadherin messenger RNA* (mRNA) pada sel MDA-MB-231. Sebaliknya, Snail mRNA secara nyata dihambat oleh melatonin pada konsentrasi yang ditunjukkan sel MDA-MB-231 (El-Sokkary et al., 2019).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Banyak strategi pemilihan terapi sedang dilakukan untuk mengatasi resistensi dalam pengobatan kanker payudara. Namun, pengobatan kemoterapi memiliki efek samping sehingga membatasi dosis dan lama pengobatan. Selain itu dari penelitian

sebelumnya dilaporkan meningkatnya kemoresiten pada pengobatan kanker payudara *triple negative*. Oleh karena itu terapi tambahan merupakan bidang penting dalam penelitian pengobatan kanker. Salah satunya pemberian melatonin. Melatonin memiliki efek anti-inflamasi sistemik dengan berbagai mekanisme, salah satu yang utama melalui jalur stress oksidatif. Bukti efektivitas melatonin sebagai antioksidan telah diteliti dengan menggunakan kultur sel, tetapi belum banyak yang meneliti pada sel kultur kanker payudara *triple-negative* terutama sel MDA-MB-468. Berdasarkan rumusan masalah didapatkan beberapa pertanyaan sebagai berikut:

1. Apakah melatonin dapat menurunkan kadar malondialdehid pada sel kanker payudara MDA-MB-468?
2. Apakah melatonin dapat meningkatkan kadar enzim antioksidan Superoksida dismutase pada sel kanker payudara MDA-MB-468?
3. Apakah melatonin dapat meningkatkan kadar Glutathion peroksidase pada sel kanker payudara MDA-MB-468?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan melatonin dengan malondialdehid, kadar enzim antioksidan superoksida dismutase, dan glutathion peroksidase pada sel kanker payudara MDA-MB-468.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis pengaruh melatonin dalam menurunkan kadar malondialdehid pada sel kanker payudara MDA-MB-468.
2. Menganalisis pengaruh melatonin dalam meningkatkan kadar enzim antioksidan Superoksida dismutase pada sel kanker payudara MDA-MB-468.
3. Menganalisis pengaruh melatonin dalam meningkatkan kadar Glutathion peroksidase pada sel kanker payudara MDA-MB-468.

#### **1.4 Batasan Penelitian**

1. Penelitian ini terbatas pada pemeriksaan kadar Malondialdehyde, kadar Superoxide Dismutase (SOD), serta kadar Glutathion Peroxidase (GPx).
2. Sampel yang digunakan adalah sel kanker payudara MDA-MB-468 yang diberi perlakuan melatonin.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Akademis**

1. Menambah wawasan ilmu mengenai hubungan melatonin dengan kadar malondialdehyde, kadar enzim antioksidan superoksida dismutase, dan glutathion peroksidase pada sel kanker payudara.
2. Memberi kontribusi dan menambah informasi penting dalam upaya mencari terapi suportif kanker payudara.

##### **1.5.2 Manfaat Klinis**

1. Potensial dapat bermanfaat sebagai terapi suportif pada penderita kanker payudara.
2. Menunjang pengembangan penelitian melatonin sebagai terapi suportif kanker payudara.