

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker hingga saat ini masih menjadi salah satu tantangan utama kesehatan masyarakat global, dengan beban penyakit yang terus meningkat seiring bertambahnya jumlah kasus baru dan kematian setiap tahunnya.¹ Pada tahun 2022, jumlah kasus baru kanker di dunia mencapai sekitar 20 juta jiwa dengan angka kematian sebesar 9,7 juta jiwa.² Salah satu jenis kanker dengan prevalensi dan angka kematian tertinggi pada perempuan adalah kanker payudara, yang hingga saat ini masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada perempuan di seluruh dunia.²

Diperkirakan kasus kanker payudara disebabkan oleh faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti kebiasaan makan, kurangnya aktivitas fisik, dan dari penelitian baru-baru ini gangguan pada ritme *circadian* akibat kerja *shift* malam menjadi faktor risiko potensial untuk kanker payudara.³ Salah satu aspek utama yang berkaitan dengan ritme *circadian* adalah pola tidur.⁴

Tidur sangat penting sebagai pilar dasar kesehatan. Namun, prevalensi kurang tidur pada masyarakat modern cukup tinggi, dengan lebih dari sepertiga orang dewasa di Amerika, Eropa, dan Asia tidur kurang dari tujuh jam per malam, durasi yang direkomendasikan oleh otoritas kesehatan masyarakat untuk pemeliharaan kesehatan yang optimal. Selain itu, masyarakat modern aktif 24 jam sehari, 7 hari seminggu, yang berhubungan dengan ketidakseimbangan *circadian*.⁵ Penelitian

terbaru menunjukkan bahwa gangguan ritme *circadian* akibat pola tidur dan perilaku makan yang tidak teratur dapat berdampak buruk terhadap prognosis penderita kanker payudara.³

Pada tingkat seluler, sistem *circadian clock* dikendalikan oleh mekanisme molekuler berupa *Transcription–Translation Feedback Loops* (TTFLs) yang mengatur ekspresi *Clock-Controlled Genes* (CCGs) dan menghasilkan osilasi ritmik ekspresi gen yang berdampak pada berbagai proses fisiologis.⁶ Pada *loop* inti, heterodimer CLOCK–BMAL1 berikatan dengan elemen E-box pada promoter gen *Period* (PER1–3) dan *Cryptochrome* (CRY1/2) untuk mengaktifasi transkripsinya.⁷ Protein PER dan CRY yang terbentuk kemudian berasosiasi dengan casein kinase 1 (CK1 ϵ/δ), bertranslokasi ke nukleus, dan menghambat aktivitas CLOCK–BMAL1 melalui umpan balik negatif, dengan regulasi tambahan oleh modifikasi pascatranslasi yang menghasilkan ritme sekitar 24 jam.^{7,8} Selain itu, stabilitas sistem *circadian* dipertahankan oleh *loop* tambahan yang melibatkan reseptor inti REV-ERB α/β dan ROR α/β , yang secara antagonistik mengatur ekspresi BMAL1.⁷ Disrupsi pada mekanisme molekuler *circadian clock* telah dikaitkan dengan gangguan kontrol proliferasi sel, metabolisme, replikasi dan perbaikan DNA, serta regulasi kromatin, yang berkontribusi terhadap promosi tumor pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara.⁹

Ritme *circadian* ini dapat dimodifikasi dengan beberapa fitokimia dalam tanaman yang memiliki bioaktivitas untuk memengaruhi ritme *circadian* tubuh manusia, dan beberapa nutrisi serta faktor makanan tertentu dapat mengatur

circadian clock mulai tingkat gen hingga seluler untuk mengembalikan ritme normal.¹⁰

Fitokimia yang banyak terdapat pada tanaman yang dapat dimakan telah menunjukkan berbagai dampak biologis positif terhadap kesehatan manusia, termasuk potensi dalam pencegahan dan pengendalian perkembangan kanker.¹¹ Beberapa senyawa fitokimia, khususnya polifenol, merupakan komponen bioaktif yang banyak ditemukan pada berbagai jenis tanaman dan tersebar luas dalam buah-buahan, sayuran, teh, serta produk berbasis tanaman lainnya.¹² Polifenol, termasuk flavonoid sebagai salah satu kelompok terbesar, dikenal memiliki aktivitas biologis yang beragam, seperti sifat antioksidan dan antiinflamasi, serta kemampuan untuk memodulasi jalur pensinyalan sel. Selain itu, polifenol juga dilaporkan dapat berinteraksi dengan berbagai komponen molekuler melalui mekanisme pengikatan yang spesifik, memengaruhi homeostasis biokimia seluler, serta berperan dalam regulasi proses epigenetik yang berkontribusi terhadap pengendalian fungsi dan respons sel.^{12,13} Salah satu mekanisme yang semakin mendapat perhatian adalah kemampuan polifenol dalam memengaruhi sistem *circadian clock*, terutama melalui regulasi gen *circadian* (CLOCK, BMAL1, PER1/2/3, CRY1/2, RORA/B/C, REV-ERBA/B) yang berperan dalam pengaturan siklus sel kanker, metabolisme, dan respons stres seluler.¹⁴

Sejalan dengan hal tersebut, sebuah *scoping review* yang dilakukan oleh Sulaimani dkk. tahun 2024 melaporkan bahwa berbagai jenis polifenol dapat memodulasi ekspresi dan aktivitas gen *circadian clock* pada sel mamalia, terutama dalam konteks pengaturan homeostasis metabolik. Studi tersebut menunjukkan

bahwa polifenol berperan sebagai *circadian modulators* yang mampu memengaruhi komponen utama sistem *circadian*. Meskipun demikian, kajian tersebut belum secara spesifik mengevaluasi keterkaitan antara regulasi gen *circadian* oleh polifenol dengan efek seluler pada kanker payudara. Oleh karena itu, diperlukan telaah lebih lanjut untuk memahami bagaimana modulasi gen *circadian clock* oleh polifenol berperan dalam memengaruhi perilaku sel kanker payudara, khususnya dari aspek mekanisme.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana mekanisme setiap kelompok hidroksil polifenol dapat memberikan efek kemopreventif dan anti-kanker terhadap kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek setiap kelompok hidroksil polifenol pada sel kanker payudara melalui jalur gen *circadian clock*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui peran setiap kelompok hidroksil polifenol sebagai komponen molekular yang berperan dalam aktivasi gen *circadian clock*.
2. Mengetahui peran ritme *circadian* dalam kanker payudara.

3. Mengetahui jalur setiap kelompok hidroksil polifenol sebagai kemopreventif dan anti-kanker pada kanker payudara yang berhubungan dengan gen *circadian clock*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Aspek Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah bukti ilmiah mengenai efek *clock modulator* dari setiap kelompok hidroksil polifenol terhadap kanker payudara

1.4.2 Aspek Praktis

Penggunaan praktis dari hasil penelitian ini adalah:

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan referensi bagi peneliti dan praktisi dalam memilih polifenol yang memiliki potensi anti-kanker dan kemopreventif yang dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat terapi pada kanker payudara.
2. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sumber pembelajaran untuk menambah pengetahuan dan wawasan untuk para pendidik mengenai manfaat pada tanaman dengan kandungan polifenol terhadap pengobatan kanker payudara bagi institusi pendidikan.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manfaat pada tanaman dengan kandungan polifenol terhadap pengobatan kanker payudara bagi masyarakat.
4. Perkembangan obat tradisional sebagai pengobatan kanker payudara atau jenis kanker lainnya.