

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker payudara merupakan jenis kanker tertinggi yang menyerang wanita di seluruh dunia. Data WHO menunjukkan 2,3 juta wanita terdiagnosa kanker payudara secara global (WHO, 2021). Di Indonesia kanker payudara juga merupakan jenis kanker yang ditemukan paling banyak, yakni sekitar 16,7%. Angka kematian akibat kanker payudara juga masih tinggi. Beberapa faktor yang memicu hal tersebut adalah kunjungan ke ahli medis yang rendah serta respon terapi yang tidak sempurna dan adanya resistensi kemoterapi. Selain itu, kurang lebih 65% penderita datang ke ahli medis saat stadium lanjut kanker payudara (Putri et al., 2022).

Belakangan diketahui bahwa lingkungan mikro tumor juga patut dipertimbangkan dalam perannya untuk memaksimalkan proses terapi kanker payudara (Zhong et al., 2020). Dari studi sebelumnya telah diketahui bahwa salah satu komponen lingkungan mikro tumor, yakni pH lingkungan ekstraseluler (pHe) dan pH lingkungan intraseluler (pHi) menunjukkan adanya perbedaan derajat keasaman antara keduanya. pHi cenderung sedikit basa dibandingkan dengan pHe. Perbedaan ini menciptakan gradien yang memungkinkan terjadinya proliferasi, mencegah apoptosis, adaptasi metabolik, dan metastasis (Boutkjer and Pedersen, 2020).

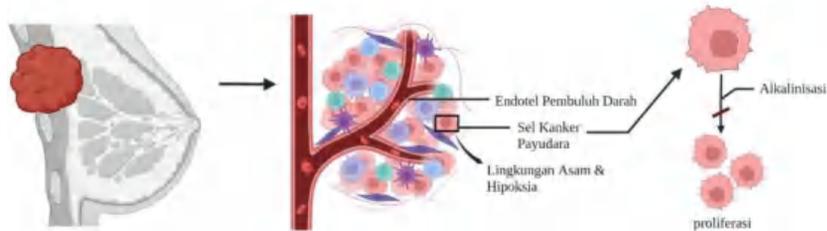
Lingkungan mikro tumor juga diketahui berada dalam kondisi hipoksia yang diakibatkan oleh angiogenesis yang berlebihan (Tam et al., 2020). Meskipun demikian, kondisi ini diregulasi oleh adanya HIF (Hypoxia Inducible Factor) yang mengaktifkan gen target untuk menurunkan ketergantungan sel kanker terhadap O₂. Regulasi ini dihipotesiskan secara tidak langsung menurunkan pHe akibat aktivitas glikolitik yang tinggi yang dikenal sebagai Warburg Effect (Zhu et al., 2020).

Sebelumnya, telah dilakukan riset secara *in vivo* terhadap hewan model mencit untuk melihat pengaruh perubahan pHe terhadap kondisi tumor. Salah satunya dengan menggunakan NaHCO₃ injeksi terhadap mencit dengan kanker payudara. Hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan pH ekstraseluler yang diasosiasikan dengan penurunan proliferasi sel kanker dan peningkatan uptake doxorubicin (Abunmahal-Masarweh et al., 2019). Hal ini menyebabkan pH alkali dipercaya mampu mencegah dan menyembuhkan kanker di masyarakat awam, meskipun hal ini belum dibuktikan dengan riset lebih lanjut.



, salah satu bentuk penerapan hal ini ialah kebiasaan dalam kali kemasan dan air zam-zam yang dipercaya memiliki pH digunakan air alkali sebelumnya telah dilakukan untuk air alkali setelah diinjeksikan ke dalam beberapa sampel a menunjukkan penurunan Reactive Oxygen Species (ROS) memiliki efek anti aging (Logozzi et al., 2020). ROS diketahui menginduksi sinyal-sinyal pro-tumor, proliferasi sel kanker,

serta adaptasi sel pada keadaan hipoksia (Aggarwal et al., 2019). Oleh karena itu, peneliti melakukan riset ini untuk melihat secara pasti efek air alkali dan air zam- zam dalam menurunkan proliferasi sel kanker, khususnya pada sel kanker payudara.



Gambar 1. Ilustrasi peran alkalinisasi dalam menekan proliferasi pada sel kanker payudara (dibuat dengan biorender.com)

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek modulasi lingkungan ekstraseluler melalui pemberian air alkali, air zam-zam, dan NaHCO_3 sebagai kontrol (alkalinisasi) pada regulasi pH, status metabolisme glukosa, pertumbuhan dan ketahanan hidup pada sel kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui dan menganalisis pertumbuhan dan ketahanan hidup sel kanker payudara manusia setelah alkalinisasi ekstraseluler dengan air alkali dan air zam-zam melalui pengukuran viabilitas dan kemampuan proliferasi.

1.4 Manfaat Penelitian

Riset ini diharapkan mampu membuktikan efek antikanker dengan menekan proliferasi kanker payudara yang dimiliki air alkali dan air zam-zam yang dikonsumsi luas di masyarakat.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

Kanker payudara adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya pertumbuhan dan progresivitas tidak terkendali pada sel atau jaringan payudara (Ferri et al., 2023). Kanker payudara, seperti sel kanker pada umumnya memiliki 2 tipe sel, yakni cancer stem cells (CSC) dan non-stem cancer cells (NSCCs). CSC juga bisa disebut sebagai sel tumorigenik, sedangkan NSCCs disebut sebagai sel non-tumorigenik. CSC pada kanker payudara didefinisikan sebagai sel yang memiliki penanda CD44+/CD24- pada permukaannya, sedangkan NSCCs pada kanker payudara didefinisikan sebagai sel yang memiliki penanda CD44-/CD24+ pada permukaannya dan mencakup sekitar 80% dari seluruh subpopulasi kanker payudara (Xu et al., 2018).

Pilihan terapi kanker payudara secara umum meliputi terapi radiasi, mastektomi, maupun kemoterapi. Namun, seringkali kanker payudara resisten terhadap terapi yang diketahui erat kaitannya dengan sifat dan karakteristik dari sel-sel kanker. Selain itu, lingkungan mikro sel juga dapat mempengaruhi respon sel kanker pada terapi (Li et al., 2021).

2.2 Lingkungan Mikro Tumor

Lingkungan mikro tumor terdiri dari komponen sel, komponen larutan, dan komponen fisik. Komponen sel terdiri atas sel-sel yang menyusun stroma, sel epitel/mioepitel, sel endotel, sel imun, fibroblas, adiposit, serta kapiler dan limfonodus. Adapun komponen larutan adalah kumpulan protein dan polisakarida, serta berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan. Dan terakhir, komponen fisik terdiri dari tingkat keasaman (pH) dan oksigen (O₂) (Li et al., 2021).

Terdapat adanya perbedaan tingkat keasaman di mana pH intraseluler (pHi) cenderung sedikit lebih basa (>7,4) dibandingkan dengan pH ekstraseluler (pHe). Perbedaan ini menciptakan gradien yang memungkinkan terjadinya proliferasi, mencegah apoptosis, adaptasi metabolik, invasi, dan metastasis. Ditemukan pula bahwa jaringan kanker payudara berada dalam kondisi hipoksia, di mana hanya memiliki pO₂ <10 mmHg atau 2% O₂, jauh di bawah sel normal lainnya yang memiliki pO₂ sebesar 65 mmHg atau 9% O₂ (Tam et al., 2020).

2.3 Mekanisme Pengaturan Derajat Keasaman Sel Kanker Payudara dan Hubungannya dengan Air Alkali dan Air Zam-Zam

Kondisi sel kanker yang berada dalam keadaan hipoksia diregulasi oleh HIF (Hypoxia Inducible Factor). HIF berperan dalam mengaktifkan gen-gen target ebutuhan sel-sel kanker terhadap O₂ dengan cara mengubah dari fosforilasi oksidatif menjadi glikolisis aerob (Warburg itik yang tinggi menyebabkan produksi laktat berlebihan an pHe. Riset terbaru menunjukkan produksi CO₂ pada ihan juga meningkatkan keasaman jaringan tumor dan O₂. CO₂ yang diproduksi sel kanker akan diurai oleh CAe



menjadi H^+ dan HCO_3^- yang kemudian H^+ dari hasil penguraian ini akan terakumulasi pada ruang ekstraseluler sehingga pHe menurun (Zhu *et al.*, 2020).

Air alkali kemasan dan air zam-zam yang beredar di masyarakat diketahui memiliki tingkat keasaman (pH) di atas 8. Riset sebelumnya telah dilakukan menggunakan air alkali untuk mengevaluasi efek air alkali setelah diinjeksikan ke dalam beberapa sampel mencit, dan hasilnya menunjukkan penurunan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang diasosiasikan memiliki efek *antiaging* (Logozzi *et al.*, 2020). Keterlibatan ROS diketahui memiliki efek dalam menginduksi proliferasi sel kanker dan membantu adaptasi dalam kondisi hipoksia, sehingga dihipotesiskan air alkali dan air zam-zam memiliki efek antikanker dengan menurunkan proliferasi sel jika diuji secara langsung pada sel kanker payudara.

