

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan masalah dalam bidang kesehatan, karena merupakan penyakit yang mematikan dengan angka prevalensi yang makin meningkat. Angka kematian akibat penyakit kanker juga masih sangat tinggi. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian di dunia disebabkan oleh kanker. Secara nasional prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Penyakit kanker serviks dan payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi pada wanita di Indonesia pada tahun 2013, yaitu kanker serviks sebesar 0,8% dan kanker payudara sebesar 0,5% (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2015). Tingginya angka kejadian kanker tersebut disebabkan meningkatnya faktor-faktor penyebab kanker maupun permasalahan dalam pengobatannya.

Faktor penting yang memicu perkembangan kanker adalah kehilangan regulasi seluler pada kanker akibat kerusakan genetik yang mengenai dua jenis gen, yaitu proto-onkogen dan *tumor suppressor gene*. Mutasi akan mengaktifkan proto-onkogen menjadi onkogen sehingga sel akan terpacu untuk tumbuh berlebihan, sedangkan *tumor suppressor gene* yang secara normal membatasi pertumbuhan akan mengalami kehilangan fungsinya. Hal itu terkait dengan fungsi protein yang dikode oleh gen-gen tersebut, dimana protein yang dihasilkan berperan dalam mengatur siklus sel, apoptosis maupun perbaikan DNA yang rusak (Lodish *et al.*, 2004 dan Weinberg, 2007).

Salah satu *tumor suppressor gene* yang sering mengalami kerusakan dan memegang peranan dalam proses perkembangan kanker adalah p53. Pada kondisi normal, p53 memiliki peranan dalam mengatur siklus sel dimana p53 menghentikan siklus sel untuk memberikan kesempatan sel untuk perbaikan DNA dan merespon sinyal yang datang dari luar (Medina *and* Fausel, 2008). Ketika perbaikan DNA tidak mungkin, sinyal dari protein p53 dan protein lain seperti Bax dan Bcl-2 juga akan berperan dalam menginduksi apoptosis (Prunoiu *et al.*, 2015). Pada kanker serviks diketahui bahwa protein E6 dari virus HPV dapat menginaktivasi p53. Inaktivasi p53 ini telah dibuktikan dapat meningkatkan ekspresi protein Bcl-2 (anti apoptosis) dan menurunkan ekspresi protein Bax (pro apoptosis). Hal ini diduga berhubungan erat dengan radioresistensi maupun kemoresistensi pada kanker serviks (Wootipoom *et al.*, 2004; Lehoux, D'Abramo *and* Archambault, 2009).

Pengobatan kanker saat ini dilaksanakan dengan beberapa cara diantaranya operasi, radioterapi, kemoterapi maupun terapi hormon dan biologi (Hilli *et al.*, 2010). Beberapa diantara obat kemoterapi yang sering digunakan antara lain antimetabolit, *DNA- interactive agents*, zat antitubulin, hormon dan zat-zat lain yang memiliki target molekuler. Namun, hingga saat ini penggunaan obat-obat kemoterapi sering mengakibatkan efek-efek yang tidak diinginkan seperti rambut rontok, penekanan pada sumbu tulang, resistensi obat, kerusakan sistem gastrointestinal, disfungsi neurologis, dan toksik pada jantung (Hosseini, 2015). Masalah pengobatan kanker yang lainnya adalah tingginya biaya pengobatan serta adanya kekambuhan pada pasien yang sudah mengalami perbaikan maupun penurunan kualitas hidup dari pasien (Kundu *et al.*,

2014;Gautam *et al.*, 2014). Berbagai permasalahan tersebut telah mendorong para peneliti untuk mengeksplorasi bahan-bahan alam untuk menemukan zat-zat antikanker yang baru dengan efikasi yang lebih tinggi dan efek samping yang lebih minimal. Ada banyak bahan alam yang merupakan sumber yang baik dalam pengembangan obat-obatan baru untuk berbagai penyakit (Hosseini, 2015; Gautam *et al.*, 2014).

Dari berbagai tumbuhan yang telah diteliti baik *in vitro* maupun *invivo* banyak diantaranya memiliki efek kemopreventif maupun kemoterapi (antikanker) yang cukup potensial, dengan cara mengurangi proliferasi, menginduksi apoptosis, memperlambat metastasis dan menghambat angiogenesis (Galati and O'Brien, 2004; Hosseini, 2015). Beberapa tumbuhan diketahui memiliki efek sitotoksik yang cukup selektif, yaitu dengan cara menginduksi apoptosis pada sel-sel kanker, tetapi tidak pada sel-sel normal. Hal itu dapat mendorong untuk terus dilakukan penapisan dalam mencari agen antikanker yang dapat menginduksi apoptosis dan berasal dari tumbuhan, baik berupa ekstrak maupun senyawa aktif yang diisolasi dari tumbuhan tersebut (Taraphdar *et al.*, 2001).

Induksi terhadap apoptosis merupakan mekanisme yang paling potensial dalam melawan kanker. Hal ini dikarenakan sel-sel yang mengalami mutasi atau kerusakan secara genetik dari jaringan tubuh dapat dieliminasi melalui mekanisme apoptosis. Sementara mekanisme yang lain seperti penekanan terhadap proliferasi yang tidak terkendali hanya dapat memperlambat pertumbuhan kanker (Reed, 1999 dan Johnson, 2001). Dengan kemampuan mengeliminasi baik sel-sel

prekanker maupun kanker, maka apoptosis tidak hanya potensial dalam kemoterapi tetapi juga dalam kemoprevensi (Sun *et al.*, 2004).

Salah satu tanaman obat yang cukup potensial untuk dikembangkan sebagai antikanker adalah rumput teki (*Cyperus rotundus* L.). Tanaman ini cukup menarik untuk dikembangkan karena murah dan mudah didapat. Rumput teki merupakan rumput liar yang tersebar di berbagai tempat di daerah tropis, termasuk Indonesia. Para petani bahkan sering mengeluh sulitnya memberantas rumput teki yang menjadi gulma bagi tanaman. Rumput teki telah lama digunakan sebagai obat untuk berbagai penyakit seperti antidiare, antiinflamasi, antidiabetik, antijamur, antimikroba, antioksidan, antimutagenik, antipiretik, analgesik, antiemetik, stimulan, diuretik, sedatif, antiobesitas dan sebagai antikanker (Susianti, 2009; Sivapalan, 2013; Singh *et al.*, 2012).

Dari berbagai penelitian telah teridentifikasi berbagai kandungan senyawa kimia pada rumput teki yang berupa antioksidan maupun senyawa lain yang diduga memiliki efek medis dan cukup potensial untuk dikembangkan sebagai obat. Kandungan rumput teki antara lain alkaloid, flavonoid, glikosida, furokromon, monoterpenoid, seskuiterpenoid, tanin, sitosterol, lemak, polifenol dan minyak atsiri (Singh *et al.*, 2012; Zhou and Yin, 2012; Soumaya *et al.*, 2014). Minyak atsiri telah banyak diteliti memiliki efek antikanker baik sebagai antioksidan dan juga memicu apoptosis. Induksi apoptosis oleh minyak atsiri bisa melalui berbagai mekanisme, diantaranya melalui p53 maupun dengan carameningkatan protein Bax dan menurunkan protein Bcl-2 (Gautam *et al.*, 2014). Senyawa utama dari minyak atsiri yang telah berhasil diidentifikasi pada rumput teki antara lain α -cyperone, cyperene, cyperotundone, cyperol, β -selinene,

β-caryophyllene, valerenal, eugenyl acetate, α-copaene, patchoulene, trans-pinocarveol, patchoulenone, aristrol-9-en-3-one, selina-4, 11 diene, aristrol-9-en-8-one, kobusone, sugetriol, isokobusone, isocyperol, sugeonol dan *sitosterol*(Singh *et al.*, 2012). Perbedaan kondisi tanah, iklim maupun lingkungan tempat tumbuhnya rumput teki akan menyebabkan perbedaan komposisi minyak atsiri yang terkandung di dalamnya. Dari penelitian yang membandingkan rumput teki dari berbagai tempat di Afrika didapatkan senyawa utama yang sama yaitu siperen dan *α-cyperone*(Lawal and Oyedeji, 2009). Menurut penelitian Chen *et al.* (2011), komponen utama dari minyak atsiri umbi rumput teki adalah *cyperene* (41.03%), *beta-caryophyllene oxide* (5.32%), *alpha-selinene* (4.37%), *alpha-copaene* (4.36%), *naphthalene, 6-isopropenyl-4,8a-dimethyl-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-octahydro-*(3.80%) dan *alpha-cyperone* (3.11%).

Melalui beberapa penelitian rumput teki diketahui memiliki efek sitotoksik pada sel kanker, sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antikanker. Ekstrak metanol batang rumput teki telah diteliti memiliki efek sitotoksik lemah pada sel leukemia K562 dan pada sel L1210 melalui induksi apoptosis pada L1210 (Soumaya *et al.*, 2014). Sayed *et al.* (2007) membuktikan bahwa glikosida steroid dari batang rumput teki memiliki efek sitotoksik terhadap sel limfoma mencit(L5178)y. Sementara itu Kilani *et al.*(2008a) menguji ekstrak umbi rumput teki pada sel leukemia(L1210). Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa ekstrak umbi rumput teki memiliki efeksitotoksik dengan cara menginduksi terjadinya apoptosis. Kilani *et al.*(2008b) mengisolasi minyak atsiri yang terkandung dalam umbi rumput teki, lalu diujikan pada sel leukemia (L1210), menunjukkan adanya efek sitotoksik maupun apoptosis.. Ekstrak

kloroform umbi rumput teki telah diteliti juga memiliki efek sitotoksik terhadap sel HeLa dan SiHa (sel kanker serviks) melalui mekanisme apoptosis (Susianti, 2009).

Jika memang umbi rumput teki dapat dikembangkan sebagai agen antikanker, tentunya nilai guna dan ekonominya akan tinggi dan tidak lagi dianggap sebagai gulma pengganggu tanaman. Dari berbagai penelitian mengenai umbi rumput teki sebagai antikanker belum ada yang meneliti peran minyak atsiri dari umbi teki terhadap kanker serviks. Oleh sebab itu peneliti tertarik untuk mengkaji pengaruh fraksi minyak atsiri umbi rumput teki terhadap apoptosis serta ekspresi protein Bax (pro apoptosis) dan Bcl-2 (anti apoptosis) pada sel kanker serviks secara *in vitro*, terutama fraksi yang memiliki efek sitotoksik paling kuat/ *inhibitory concentration* 50% paling kecil di antara fraksi-fraksi lain hasil fraksinasi minyak atsiri umbi rumput teki.

1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang masalah dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Fraksi manakah yang memiliki *inhibitory concentration* 50% (IC_{50}) paling kecil terhadap *cell line* kanker serviks HeLa di antara fraksi-fraksi lain hasil fraksinasi minyak atsiri umbi rumput teki?
2. Apakah ada pengaruh fraksi minyak atsiri umbi rumput teki terhadap apoptosis pada *cell line* kanker serviks HeLa?
3. Apakah ada pengaruh fraksi minyak atsiri umbi rumput teki terhadap ekspresi protein Bax pada *cell line* kanker serviks HeLa?

4. Apakah ada pengaruh fraksi minyak atsiri umbi rumput teki terhadap ekspresi protein Bcl-2 pada *cell line* kanker serviks HeLa?

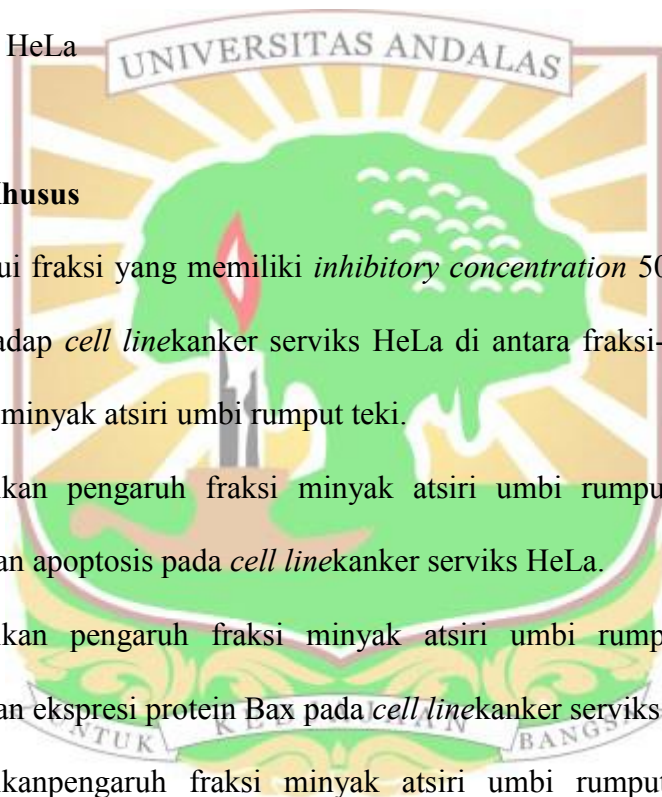
1.2. Tujuan Penelitian

1.2.1. Umum

Mengkaji pengaruh fraksi minyak atsiri umbi rumput teki (*Cyperus rotundus*L.) terhadap apoptosis serta ekspresi protein Bax dan Bcl-2 pada *cell line* kanker serviks HeLa

1.2.2. Khusus

1. Mengetahui fraksi yang memiliki *inhibitory concentration* 50% (IC₅₀) paling kecil terhadap *cell line* kanker serviks HeLa di antara fraksi-fraksi lain hasil fraksinasi minyak atsiri umbi rumput teki.
2. Membuktikan pengaruh fraksi minyak atsiri umbi rumput teki terhadap peningkatan apoptosis pada *cell line* kanker serviks HeLa.
3. Membuktikan pengaruh fraksi minyak atsiri umbi rumput teki terhadap peningkatan ekspresi protein Bax pada *cell line* kanker serviks HeLa.
4. Membuktikan pengaruh fraksi minyak atsiri umbi rumput teki terhadap penurunan ekspresi protein Bcl-2 pada *cell line* kanker serviks HeLa.



1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi ilmu pengetahuan dapat memberikan sumbangan ilmiah tentang mekanisme kerja minyak atsiri umbi rumput teki dalam pemanfaatannya sebagai agen antikanker khususnya terhadap kanker serviks.
2. Bagi pembuat kebijakan diharapkan dapat menjadikan hasil penelitian ini sebagai bahan referensi untuk pertimbangan dalam mengembangkan tanaman obat terutama yang terkait dengan terapi pada kanker serviks.
3. Bagi praktisi diharapkan hasil penelitian ini pada akhirnya dapat memberi manfaat berupa penggunaan alternatif obat berupa minyak atsiri umbi rumput teki dalam rangka memecahkan masalah dalam penanganan kanker serviks



