

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia adalah penyakit kanker (Aprianda, 2015). Penyakit kanker terjadi karena adanya pembelahan sel yang tidak terkendali serta adanya invasi jaringan lokal dan metastasis (Dipiro, 2008). Pada tahun 2012, terdapat 14.067.894 kasus baru mengenai kanker dan 8.201.575 kasus kematian akibat kanker di seluruh dunia (IARC, 2012). Kanker yang menyebabkan kematian terbesar adalah kanker payudara dengan prosentase kasus baru 43,3% dan kasus kematian 12,9% (Aprianda, 2015). Kanker payudara tergolong kanker karsinoma yang terjadi pada jaringan epitelial payudara (Dowsett, 2008). Pada umumnya pengobatan kanker dilakukan melalui operasi, pengobatan dengan zat kimia (kemoterapi) dan penyinaran (radioterapi) (Kurnijasanti *et al.*, 2008). Dengan cara tersebut banyak menimbulkan efek samping dan terjadi resistensi sel kanker (Fitria *et al.*, 2011). Untuk mengatasi hal tersebut perlu dilakukan upaya untuk mendapatkan obat yang dapat digunakan sebagai terapi alternatif.

Ciplukan merupakan salah satu tanaman yang telah diketahui memiliki efek sitotoksik. Ciplukan mengandung withanolides, physalin (Damu *et al.*, 2007), dan flavonoid (Augustine and Ufuoma, 2013) yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak metanolik tanaman ciplukan mempunyai aktivitas antikanker pada sel NCI-H460, dan sel HCT-116 (He *et al.*, 2007). Penelitian lain menunjukkan bahwa withangulatin B, fisalin D dan F memiliki efek sitotoksik terhadap beberapa sel kanker (Damu *et al.*, 2007). Selain itu, tanaman ciplukan juga mempunyai aktivitas sitotoksik pada sel MCF7 (Fitria *et al.*, 2011), sel HeLa (Darma *et al.*, 2011), dan sel Myeloma (Maryati and Sutrisna, 2007).

Selain ciplukan, tanaman lain yang diketahui memiliki efek sitotoksik adalah daun beluntas dan kenikir. Pada daun beluntas diketahui mengandung turunan flavonoid seperti kuersetin, kaempferol, dan myricetin (Suriyaphan, 2014), sedangkan daun kenikir mengandung senyawa aktif alkaloid, polifenol, saponin, tanin (Dwiyanti *et al.*, 2014) dan flavonoid glikosida kuersetin (Pebriana *et al.*, 2008). Penelitian sebelumnya menunjukkan beberapa ekstrak dari daun beluntas memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa (Puspitasari *et al.*, 2015), sedangkan ekstrak metanolik dari daun kenikir diketahui memiliki efek sitotoksik terhadap sel T47D dengan IC_{50} 344,91 $\mu\text{g/mL}$ (Pebriana *et al.*, 2008). Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek sitotoksik ekstrak etanol daun beluntas, ciplukan, dan kenikir terhadap sel T47D (kanker payudara).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Apakah ekstrak etanol daun beluntas (*Pluchea indica* L.), ciplukan (*Physalis angulata* L.), dan kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) memiliki efek sitotoksik terhadap sel T47D?
2. Golongan senyawa apakah yang terkandung dalam ekstrak etanol daun beluntas (*Pluchea indica* L.), ciplukan (*Physalis angulata* L.), dan kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.)?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan permasalahan yang dituliskan, maka tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Untuk mengetahui efek sitotoksik ekstrak etanol daun beluntas (*Pluchea indica* L.), ciplukan (*Physalis angulata* L.), dan kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) terhadap sel T47D.

2. Untuk mengetahui golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun beluntas (*Pluchea indica* L.), ciplukan (*Physalis angulata* L.), dan kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) menggunakan KLT.

D. Tinjauan Pustaka

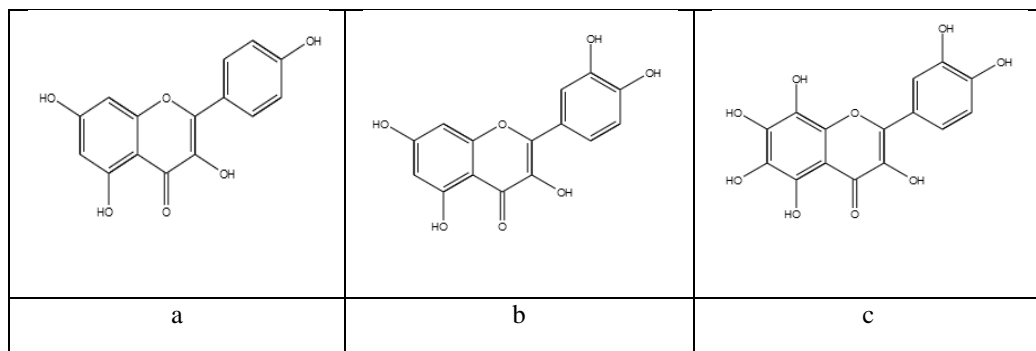
1. Tanaman beluntas (*Pluchea indica* L.)

a. Klasifikasi

| | |
|------------|---|
| Divisi | : Spermatophyta |
| Sub Divisi | : Magnoliophyta |
| Kelas | : Magnoliopsida |
| Bangsa | : Asterales |
| Suku | : Asteraceae |
| Marga | : Pluchea |
| Jenis | : <i>Pluchea indica</i> (L.) Less. (Pujowati, 2006) |

b. Kandungan Kimia

Daun beluntas mengandung turunan flavonoid (kuersetin, kaempferol, dan myricetin) seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1 (Suriyaphan, 2014).



Gambar 1. Struktur senyawa dari ekstrak beluntas (a) Kaempferol, (b) Kuersetin dan (c) Myricetin.

c. Aktivitas Farmakologi

Fraksi etil asetat dari ekstrak etanol daun beluntas diketahui memiliki aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi, dan ekstrak metanolnya memiliki aktivitas sebagai anti tuberkulosis (Suriyaphan, 2014). Daun beluntas juga memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dengan menurunkan 56,37% gula darah hewan uji (Widyawati *et al.*, 2015). Ekstrak air dan metanolik dari daun beluntas

memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} berturut-turut $23,8 \pm 1,0 \mu\text{g/mL}$ (Srisook *et al.*, 2012) dan $24,45 \pm 0,38 \mu\text{g/mL}$ (Noridayu *et al.*, 2011). Selain itu daun beluntas juga memiliki aktivitas sebagai antikanker terhadap sel HeLa yang ditunjukkan dengan nilai IC_{50} kurang dari $100 \mu\text{g/ml}$ (Puspitasari *et al.*, 2015).

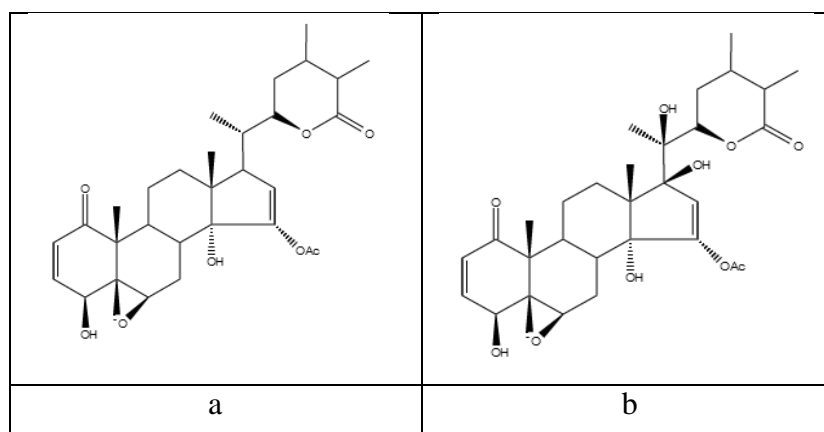
2. Tanaman Ciplukan (*Physalis angulata* L.)

a. Klasifikasi

- Divisi : Spermatophyta
 Sub divisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledoneae
 Bangsa : Solanales
 Suku : Solanaceae
 Marga : *Physalis*
 Jenis : *Physalis angulata* L. (Aspan, 2008)

b. Kandungan Kimia

Komponen aktif dalam ciplukan yang berperan sebagai antikanker yaitu fisalin dan withangulatin (Darma *et al.*, 2011). Withangulatin B dan fisalin D serta F (Damu *et al.*, 2007), fisalin B (Rengifo-Salgado and Vargas-Arana, 2013) dan glikosida (myricetin-3-O-neohesperidosida) (Kusumaningtyas *et al.*, 2015) (Gambar 2) memiliki aktivitas sebagai antikanker.



Gambar 2. Struktur senyawa dari ekstrak ciplukan (a)Withangulatin A, (b) Withangulatin B

c. Aktivitas Farmakologi

Pada penelitian sebelumnya, ciplukan diketahui mempunyai aktivitas farmakologi yaitu sebagai antikanker (Kusumaningtyas *et al.*, 2015). Aktivitas lain dari ciplukan yaitu sebagai antiasma, antihiperglikemia, antimikroba, antiseptik, diuretik (Rathore *et al.*, 2011), antimalaria (Sá *et al.*, 2011), antiinflamasi dan imunomodulator dengan mengganggu jalur siklooksigenase, proliferasi limfosit, NO dan produksi β -TGF (Bastos *et al.*, 2008).

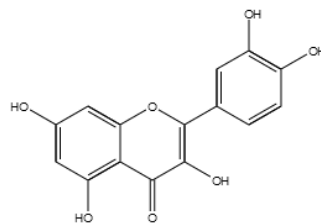
3. Tanaman Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.)

a. Klasifikasi

- Divisi : Spermatophyta
- Sub divisi : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledoneae
- Bangsa : Asterales
- Suku : Asteraceae
- Marga : Cosmos
- Jenis : *Cosmos caudatus* Kunth. (Syamsuhidayat and Hutapea, 2001).

b. Kandungan Kimia

Dalam daun kenikir terdapat kandungan flavonoid dan glikosida kuersetin yang memiliki aktivitas sebagai antikanker (Gambar 3) (Pebriana *et al.*, 2008).



Gambar 3. Struktur senyawa kuersetin dari ekstrak kenikir

c. Aktivitas Farmakologi

Kenikir mempunyai aktivitas farmakologi sebagai antikanker terhadap sel T47D (Pebriana *et al.*, 2008), antibakteri pada bakteri *Staphylococcus aureus*,

Bacillus subtilis, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (Rasdi *et al.*, 2010), *Salmonella sp.*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, dan *Vibrio cholera* (Lee and Vairappan, 2011). Kenikir juga memiliki aktivitas sebagai antifungi pada jamur *Candida albicans* (Rasdi *et al.*, 2010), *P. palmivora*, dan *C. Gloeosporioides* (Salehan *et al.*, 2013). Aktivitas farmakologi lainnya adalah kenikir dapat digunakan sebagai antioksidan dengan nilai IC_{50} 21,3 $\mu\text{g/mL}$ (Mustafa *et al.*, 2010).

4. Kanker

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan adanya pertumbuhan sel yang tidak terkendali, menginvasi jaringan sekitarnya dan bermetastasis ke bagian tubuh yang lain (Dipiro, 2008). Adanya tumor yang disebabkan oleh sel kanker dapat mengganggu pertumbuhan dari sel normal (Nafrialdi and Sulistia, 2007). Kanker yang sering terjadi adalah kanker prostat, kanker payudara, kanker paru dan kanker kolon (Dipiro, 2008).

a. Kanker Payudara

Kanker payudara terjadi karena adanya keganasan pada jaringan payudara yang berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Di Indonesia, kanker payudara berada di urutan pertama dengan frekuensi relatif 18,6% (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2015). Ada tiga reseptor spesifik yang dapat digunakan untuk mengklasifikasikan jenis kanker payudara, yaitu estrogen reseptor (ER), progesteron reseptor (PR), dan Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2/neu receptor (Roche, 2016).

Faktor risiko kanker payudara yaitu asap rokok, konsumsi alkohol, umur pada saat menstruasi pertama, umur saat melahirkan pertama, lemak pada makanan, dan riwayat keluarga. Hormon juga memegang peranan penting dalam terjadinya kanker payudara. Estradiol dan atau progesteron dalam daur normal menstruasi meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara (CCRC, 2013).

b. Sel T47D

Sel kanker payudara T47D merupakan *continous cell lines* yang morfologinya seperti sel epitel diambil dari jaringan payudara seorang wanita

berumur 54 tahun yang terkena *ductal carcinoma*. Media tumbuh sel ini adalah RPMI (*Roswell Park Memorial Institute*) 1640. Untuk memperoleh media kompleks, maka ditambahkan 0,2 U/ml *bovine insulin* dan *Foetal Bovine Serum* (FBS) hingga konsentrasi akhir FBS dalam media menjadi 10%. Sel ditumbuhkan pada suhu 37°C dengan kadar CO₂ 5% (CCRC, 2013).

Sel ini termasuk *cell line adherent* yang mengekspresikan ER-β dibuktikan dengan adanya respon peningkatan proliferasi sebagai akibat pemaparan 17β-estradiol. Sel ini memiliki *doubling time* 32 jam dan diklasifikasikan sebagai sel yang mudah mengalami diferensiasi karena memiliki reseptor estrogen +. Sel ini sensitif terhadap doxorubicin dan mengalami *missense mutation* pada residu 194 (dalam *zinc binding domain* L2) gen *p53* sehingga gen *p53* tidak dapat berikatan dengan respon elemen DNA dan mengakibatkan berkurangnya kemampuan *p53* dalam melakukan regulasi sel (Schafer *et al*, 2000). Sel T47D merupakan kanker payudara dengan HER2 (-) (Kao *et al.*, 2009). Regimen obat kemoterapi yang dapat digunakan pada pasien kanker payudara dengan HER2 (-) dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Regimen kemoterapi kanker payudara dengan HER2 (-)

| AC + Paclitaxel | Docetaxel + Cyclophosphamide |
|--|--|
| <i>Dose Dence</i> AC siklus 1-4 Hari 1: Doxorubicin 60 mg/m ² IV + Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV. Siklus diulang setiap 2 minggu Hari 1: Paclitaxel 175 mg/m ² IV. Siklus diulang setiap 2 minggu untuk 4 siklus | Hari 1: Docetaxel 75 mg/m ² IV, Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV. Pada regimen ini direkomendasikan untuk menggunakan <i>Growth factor</i> . Siklus diulang setiap 3 minggu untuk 4 siklus |

E. Landasan Teori

Ekstrak etanolik ciplukan memiliki efek sitotoksik pada sel kanker payudara (MCF7) dengan IC₅₀ 187 µg/mL serta dapat menginduksi apoptosis pada sel tersebut (Fitria *et al.*, 2011). Efek sitotoksik terhadap sel HCT-116 dan NCI-H460 dari ekstrak ciplukan ditunjukkan dengan nilai IC₅₀ 1,64±0,06 µM dan 0,43±0,02 µM (He *et al.*, 2007). Pada penelitian lain, fraksi petroleum eter, fraksi kloroform dan fraksi etil asetat dari ekstrak etanol ciplukan memiliki efek

sitotoksik pada sel HeLa dengan nilai IC_{50} 120,198 $\mu\text{g/mL}$, 151,89 $\mu\text{g/mL}$, dan 461,64 $\mu\text{g/mL}$ (Maryati and Sutrisna, 2007). Ekstrak metanolik ciplukan memiliki efek sitotoksik pada beberapa sel kanker dengan nilai IC_{50} 0,2-1,6 $\mu\text{g/mL}$ (Damu *et al.*, 2007).

Selain ciplukan, daun beluntas dan kenikir juga memiliki efek sitotoksik. Ekstrak *n*-heksana, diklorometana, dan metanol daun beluntas memiliki efek sitotoksik terhadap sel HeLa dengan IC_{50} berturut-turut 18,06 $\mu\text{g/ml}$, 74,56 $\mu\text{g/ml}$, dan 31,21 $\mu\text{g/ml}$ (Puspitasari *et al.*, 2015). Ekstrak air daun beluntas dapat menekan proliferasi dan migrasi dari sel GBM8401 dan sel HeLa (Cho *et al.*, 2012). Pada ekstrak metanolik daun kenikir, efek sitotoksik terhadap sel T47D ditunjukkan dengan IC_{50} 344,91 $\mu\text{g/mL}$ (Pebriana *et al.*, 2008). Tanaman *Pluchea indica* (beluntas) dan *Cosmos caudatus* (kenikir) termasuk dalam famili Asteraceae. Beberapa jenis tanaman dari famili Asteraceae seperti *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. telah diketahui memiliki efek sitotoksik pada sel HeLa dengan nilai IC_{50} 119 $\mu\text{g/mL}$ (Meiyanto and Septisetyani, 2005). Oleh karena itu pada daun beluntas dan kenikir kemungkinan besar juga memiliki efek sitotoksik yang mirip seperti famili Asteraceae yang yang lain.

Komponen aktif dalam ciplukan yang berperan sebagai agen antikanker yaitu fisalin dan withangulatin, yang merupakan steroid dan banyak ditemukan di bagian daun (Darma *et al.*, 2011). Pada daun kenikir komponen aktif yang diketahui sebagai agen antikanker dan dapat memacu terjadinya apoptosis yaitu golongan senyawa flavonoid dan glikosida kuersetin (Pebriana *et al.*, 2008) sedangkan pada daun beluntas komponen aktif yang bertanggung jawab sebagai agen antikanker yaitu kuersetin, kaempferol, dan myricetin (Suriyaphan, 2014).

F. Hipotesis

Ekstrak etanol daun beluntas (*Pluchea indica* L.), ciplukan (*Physalis angulata* L.), dan kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) memiliki efek sitotoksik pada sel T47D.