

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker merupakan penyebab kematian terbesar kedua di dunia dan sebanyak 8,8 juta kasus kematian telah terjadi pada tahun 2015 (World Health Organization, 2017). Kanker ditandai dengan terjadinya pembelahan sel secara terus-menerus hingga tidak terkendali kemudian menyerang jaringan biologis tubuh (Setiawan, 2015). Kanker payudara diperkirakan berada pada posisi 4 besar penyebab kematian akibat kanker di Amerika Serikat pada 2017, yaitu sebanyak 41.070 kasus kematian dari 600.920 kasus kematian akibat kanker yang terjadi di Amerika Serikat (Siegel *et al.*, 2017). Menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tahun 2013 penyakit kanker payudara memiliki prevalensi tertinggi kedua di Indonesia setelah kanker serviks, yaitu sebesar 0,5% (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

Terapi kanker dilakukan melalui tindakan operasi, kemoterapi, dan radioterapi dengan efek samping pada pasien berupa mual, muntah, kelelahan, dan rambut rontok. Efek samping ini muncul akibat obat-obatan kemoterapi berefek kuat, tidak hanya membunuh sel-sel kanker tetapi juga menyerang sel-sel sehat seperti sel sumsum tulang belakang, rambut, kulit, dan sel-sel lainnya yang memiliki aktivitas membelah dengan cepat (Setiawan, 2015). Pengembangan terapi kanker banyak dikembangkan, salah satunya dengan memanfaatkan bahan alam sebagai sumber pengobatan untuk meminimalkan efek samping tersebut. Banyak tanaman memiliki potensi sebagai antikanker, salah satunya adalah *wheatgrass* atau lebih dikenal dengan rumput gandum (*Triticum aestivum*).

Rumput gandum merupakan kecambah dewasa biji gandum (Murali *et al.*, 2016). Ekstrak metanol rumput gandum memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker darah atau leukemia HL60 dengan nilai IC_{50} 12,5 $\mu\text{g/mL}$ (Alitheen *et al.*, 2011). Hasil penelitian Bhulabhai (2016) menunjukkan bahwa ekstrak air rumput gandum memiliki aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker serviks HeLa dengan IC_{50} 133,6 $\mu\text{g/mL}$ dan tidak menunjukkan adanya ketoksikan terhadap sel

normal Vero. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak rumput gandum tidak toksik terhadap sel normal dan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker sehingga ekstrak rumput gandum memiliki kemungkinan untuk dijadikan salah satu agen pencegah dan pengobatan kanker.

Metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak heksan rumput gandum yaitu alkaloid, steroid, tannin, antrakuinon, dan flavonoid (Rajoria *et al.*, 2015). Metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol rumput gandum menurut Murali *et al.* (2016) yaitu steroid, alkaloid, dan flavonoid. Lalu dalam ekstrak kloroform rumput gandum terkandung metabolit sekunder berupa alkaloid, steroid, tanin, dan flavonoid. Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dilakukan untuk menguji potensi ekstrak heksan, kloroform, dan etanol rumput gandum sebagai agen sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu :

1. Berapa nilai IC_{50} ekstrak heksan, kloroform dan etanol rumput gandum terhadap sel T47D ?
2. Apakah golongan senyawa yang terkandung di dalam ekstrak heksan, kloroform dan etanol rumput gandum ?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah, maka tujuan penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui nilai IC_{50} ekstrak ekstrak heksan, kloroform dan etanol rumput gandum terhadap sel T47D.
2. Mengetahui golongan senyawa yang terkandung di dalam ekstrak heksan, kloroform dan etanol rumput gandum.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Rumput Gandum/*Wheatgrass (Triticum aestivum)*

a. Sistematika tanaman

Triticum aestivum pada umumnya disebut sebagai rumput gandum atau dalam bahasa Inggris disebut *wheatgrass*, memiliki taksonomi :

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Bangsa	: Cyperales
Suku	: Gramineae
Marga	: <i>Triticum</i>
Jenis	: <i>aestivum</i>

(Singh *et al.*, 2012)

b. Deskripsi tanaman

Rumput gandum merupakan kecambah dewasa dari benih gandum (*Triticum aestivum*) suku Gramineae. Benih gandum mudah ditanam didalam pot dengan kelembapan 40-50% di dalam maupun luar ruangan. Benih dalam waktu 5-15 hari akan mengalami perkecambahan yang disebut sebagai rumput gandum. Kecambah terlihat seperti rumput, berwarna hijau, tinggi 7-10 cm, dan permukaan daun halus (Gambar 1).



Gambar 1. Tanaman rumput gandum (Murali *et al.*, 2016)

c. Kandungan kimia

Kandungan kimia utama rumput gandum berupa polifenol, flavonoid, alkaloid, saponin, antrakuinon, tanin, dan terpenoid (Tandon *et al.*, 2011; Shakya *et al.*, 2015; Murali *et al.*, 2016). Senyawa aktif yang terkandung dalam rumput gandum diantaranya kariofilen (0,91%), kariofilen oksida (1,88%), gamma sitosterol (3,71%), beta-amirin (0,99%), alfa-amirin (4,02%), kuersetin, rutin,

asam kafeat, asam galat, dan asam ferulat (Durairaj *et al.*, 2014; Shakya *et al.*, 2015). Gamma sitosterol merupakan golongan senyawa terpenoid yang memiliki aktivitas sitotoksik (Carter *et al.*, 2007). Kariofilen dan kariofilen oksida merupakan turunan senyawa terpenoid yang memiliki kemampuan sebagai antikanker dengan menginduksi apoptosis melalui jalur PI3K, AKT, mTOR dan S6K1 (Park *et al.*, 2011).

d. Efek farmakologi

Ekstrak air rumput gandum mampu membunuh sel-sel tumor dengan menginduksi jalur apoptosis pada sel kanker (Hussain *et al.*, 2014). Ekstrak air rumput gandum mampu menghambat proliferasi sel kanker kolon WiDr dan leukemia HL60 (Bhulabhai, 2016; Alitheen *et al.*, 2011). Shakya *et al.* (2015) menemukan bahwa ekstrak metanol rumput gandum memiliki aktivitas sitotoksik dengan menginduksi pertumbuhan sel pada fase pre-sintesis DNA (G₁) pada sel kanker laring Hep2. Selain memiliki aktivitas sitotoksik, rumput gandum juga memiliki manfaat sebagai agen terapi rematik, diabetes, obesitas, *ulcerative colitis*, dan stres oksidatif (Bar-Sela *et al.*, 2015).

2. Kanker

Kanker adalah penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan tidak normal pada sel jaringan tubuh kemudian berubah menjadi sel kanker (Kementrian Kesehatan RI, 2015). Sel tubuh mengalami proliferasi atau berkembang-biak untuk menggantikan sel-sel yang rusak. Namun, ketika terjadi kanker perkembang-biakan dan pertumbuhan sel menjadi lepas kendali dan membentuk benjolan yang disebut tumor atau neoplasma (Clark *et al.*, 1996). Tumor memiliki 2 tipe, yaitu tumor jinak dan tumor ganas. Tumor jinak pertumbuhannya terbatas, tidak mengalami penyebaran, memiliki selubung, dan apabila dilakukan operasi pengangkatan tumor dapat dikeluarkan secara utuh, sedangkan tumor ganas akan mengalami penyusupan ke jaringan tubuh sekitarnya dan sel kanker dapat ditemukan pada pertumbuhan tumor tersebut (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

a. Karakteristik sel kanker

Sel kanker memiliki karakteristik yang berbeda dengan sel normal tubuh. Menurut Karsono (2006), karakteristik sel kanker 6 (*the six hallmark of cancer*), dan akan menjadi penentu keganasan suatu kanker.

1) *Growth signal autonomy*

Sel normal tubuh membutuhkan sinyal eksternal untuk melakukan pertumbuhan dan pembelahan sel, namun pada sel kanker mampu menghasilkan faktor pertumbuhan/*growth factor* dan reseptor faktor pertumbuhan sendiri.

2) *Evasion growth inhibitory signal*

Secara alami sel normal mampu merespon sinyal penghambatan pertumbuhan untuk istirahat (tidak terus melakukan proliferasi). Sel kanker tidak merespon adanya sinyal penghambat tersebut sehingga akan terus melakukan proliferasi. Keadaan ini disebabkan terjadinya mutasi gen (protoonkogen) pada sel kanker.

3) *Evasion of apoptosis signal*

Sel normal apabila terjadi kerusakan DNA akan mengurangi jumlahnya dengan melakukan apoptosis, namun pada sel kanker tidak mengenal sinyal apoptosis. Keadaan ini disebabkan karena terjadi mutasi gen-gen regulator apoptosis dan gen-gen sinyal apoptosis.

4) *Unlimited replicative potential*

Sel normal memiliki kemampuan mengenal dan menghentikan pembelahan sel apabila mencapai jumlah tertentu dan dewasa. Penghitungan jumlah sel ini ditentukan oleh pemendekan telomer pada kromosom setiap terjadi replikasi DNA. Sel kanker memiliki kemampuan untuk menjaga telomer tetap panjang sehingga akan terus mengalami pembelahan sel.

5) *Angiogenesis (formation of blood vessel)*

Sel normal memiliki sifat ketergantungan terhadap pembuluh darah agar tetap mendapat suplai nutrisi dan oksigen, memiliki bentuk dan karakter pembuluh darah sel yang sederhana hingga dewasa. Namun sel kanker memiliki kemampuan menginduksi angiogenesis sehingga akan menciptakan pembuluh

darah baru disekitarnya dan membantu sel kanker tersebut untuk ber-metastase kebagian tubuh lainnya.

6) *Invasion and metastasis*

Sel normal yang mampu berpindah tempat merupakan faktor utama adanya kematian yang disebabkan karena kanker. Mutasi menyebabkan peningkatan aktivitas enzim dalam proses invasi sel kanker (MMPs), berkurang atau hilangnya adhesi antar sel, degradasi membran basal, serta migrasi sel kanker.

b. Perkembangan sel kanker

Sel-sel kanker mampu menyebar dan memisah dengan merusak matriks luar sel dan masuk ke dalam aliran darah dan keluar kembali ketika menemukan lokasi baru yang memungkinkan untuk berkembang (metastasis). Tahapan dalam metastasis:

- 1) Terpisahnya sel dari tempat pertama tumbuh.
- 2) Menyebar melalui pembuluh darah.
- 3) Bergerak melalui sistem sirkuler.
- 4) Membentuk koloni baru (O'Day and Lal, 2010).

c. Kanker Payudara

Kanker payudara muncul ketika sel-sel di payudara tidak terkontrol pertumbuhannya dan membentuk benjolan yang disebut tumor. Tumor akan berubah menjadi tumor ganas atau kanker jika menekan jaringan disekitarnya atau menyebar ke jaringan lain melalui sistem limfa. Pada kasus kanker payudara, sebagian besar dimulai dari saluran air susu hingga puting susu (*ductal cancer*). Beberapa dimulai dari kelenjar mammae yang menghasilkan air susu (*lobular cancer*). Walaupun banyak tipe kanker payudara ditandai dengan adanya benjolan pada payudara, tetap perlu diperhatikan bahwa semua benjolan pada payudara bukan berarti kanker. Mutasi DNA yang terjadi pada sel normal payudara dapat menyebabkan kanker. Faktor risiko lainnya yaitu genetik atau keturunan, gaya hidup seperti makan makanan yang tidak sehat dan tidak berolahraga, dan

hormon (American Cancer Society, 2016). Sel kanker payudara memiliki banyak jenis yang dapat digunakan dalam penelitian, seperti T47D, BT474, SUM185, MCF-7, BT549 dan SKBR3 (Holliday and Speirs, 2011).

d. Sel T47D

Sel kanker payudara T47D adalah sel kultur atau *continuous cell line* yang sering digunakan dalam penelitian kanker *in vitro* karena mudah ditangani, mampu bereplikasi terus-menerus, homogenitas tinggi, dan mudah diganti apabila terjadi kontaminasi. Sel ini diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara wanita usia 54 tahun (Burdall *et al.*, 2003). Sel kanker ini mengekspresikan protein p53 yang termutasi sehingga protein ini tidak mampu meregulasi siklus sel dan kemampuan apoptosis sel berkurang atau hilang (Schafer *et al.*, 2000)

E. Landasan Teori

Alitheen *et al.* (2011) meneliti efek sitotoksik ekstrak metanol rumput gandum terhadap sel leukemia promielositik akut (HL60), sel leukemia mieloid kronis (K562), sel kanker payudara (MCF-7), dan sel normal PBMC sebagai kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak metanol rumput gandum memiliki efek sitotoksik terhadap sel HL60 dengan IC_{50} 17,5 $\mu\text{g/mL}$ dalam waktu inkubasi 24 jam, dan IC_{50} 12,5 $\mu\text{g/mL}$ dalam waktu inkubasi 48 jam. Ekstrak metanol rumput gandum juga menunjukkan efek sitotoksik terhadap sel MCF-7 setelah diinkubasi selama 48 jam dengan nilai IC_{50} 38 $\mu\text{g/mL}$. Sementara itu, ekstrak metanol rumput gandum tidak menunjukkan adanya efek sitotoksik terhadap sel K562 dan sel normal PBMC. Ekstrak metanol rumput gandum bersifat selektif terhadap sel kanker dan tidak merusak sel normal tubuh.

Hasil penelitian Tandon *et al.* (2011) menunjukkan bahwa ekstrak etanol rumput gandum memiliki aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai IC_{50} 140,32 $\mu\text{g/mL}$. Penelitian ini juga dilakukan terhadap ekstrak air rumput gandum dan diperoleh nilai IC_{50} 168,46 $\mu\text{g/mL}$.

Hasil penelitian Arora *et al.* (2014) terhadap sel normal ginjal NRK-52E menunjukkan bahwa ekstrak kloroform rumput gandum lebih aman diberikan

dalam terapi kanker dibandingkan dengan obat monoterapi 5-Fluorourasil. Pada sel normal NRK-52E yang diberi perlakuan dengan ekstrak kloroform rumput gandum menunjukkan tidak terjadi proliferasi sel dan tidak ada tanda-tanda apoptosis sel, seperti kondensasi kromatin, kerusakan membran dan fragmentasi DNA.

Metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak heksan rumput gandum yaitu alkaloid, steroid, tannin, antrakuinon, dan flavonoid (Rajoria *et al.*, 2015). Menurut Murali *et al.* (2016), dalam ekstrak kloroform rumput gandum diketahui mengandung tanin, steroid, terpenoid, alkaloid, dan flavonoid. Dalam ekstrak etanol rumput gandum terkandung metabolit sekunder yaitu steroid, alkaloid, dan flavonoid.

F. Hipotesis

1. Ekstrak heksan, kloroform, dan etanol rumput gandum memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D.
2. Golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak heksan adalah alkaloid, steroid, tannin, antrakuinon, dan flavonoid. Golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak kloroform adalah tanin, steroid, terpenoid, alkaloid, dan flavonoid. Golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol adalah steroid, alkaloid, dan flavonoid.