

**LITERATURE REVIEW : AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA
BAWANG DAYAK (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.)**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
pada Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi**

Oleh:

MEYLITA CANDRA VICTORA PUTRI
K 100 170 196

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2021**

HALAMAN PERSETUJUAN

**LITERATURE REVIEW : AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA BAWANG DAYAK
(*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.)**

PUBLIKASI ILMIAH

Oleh:

MEYLITA CANDRA VICTORA PUTRI
K 100 170 196

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Prof. Dr. apt. Muhammad Da'i, M.Si
NIK.

HALAMAN PENGESAHAN

LITERATURE REVIEW : AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA BAWANG DAYAK (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.)



Ketua Dewan Penguji: Prof. Dr. Muhtadi, M.Si.

Anggota 1 Dewan Penguji: apt. Maryati, Ph.D.

Anggota 2 Dewan Penguji: Prof. Dr. apt. Muhammad Da'i, M.Si.

Mengesahkan
Dekan,



apt. Azis Saifudin, Ph.D

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam publikasi ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 28 Desember 2020
Penulis



MEYLITA CANDRA VICTORA PUTRI
K 100 170 196

LITERATURE REVIEW : AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA BAWANG DAYAK (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.)

Abstrak

Bawang dayak telah banyak diteliti aktivitasnya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Tujuan penulisan *literature review* ini adalah untuk mengkaji aktivitas antikanker payudara ekstrak bawang dayak dan mekanismenya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Metode yang digunakan dalam penelusuran artikel yaitu menggunakan *database PubMed* dan *Google Scholar* dengan jenis literatur yang dianalisis yaitu penelitian mengenai aktivitas sitotoksi dari ekstrak tanaman bawang dayak dengan kata kunci kunci ("*Eleutherine*" or "bawang dayak") and ("*cancer*" or "*cytotoxicity*"). Kriteria inklusi yang digunakan yaitu jurnal yang berisi tentang uji sitotoksik atau antikanker payudara dari tanaman bawang dayak dengan tahun publikasi 2011-2020, dan jurnal *full text*. Kriteria eksklusi yang digunakan yaitu jurnal tentang kombinasi ekstrak tanaman bawang dayak dengan tanaman lainnya, tidak terdapat nilai IC_{50} , dan jurnal mengenai *review* artikel, abstrak, atau buku. Hasil dari analisis menunjukkan bahwa ekstrak umbi bawang dayak kandungan memiliki kandungan senyawa *isoliquiritigenin* dan *eleutherine* yang berperan dalam penghambatan kanker payudara.

Kata Kunci: bawang dayak, *eleutherine*, sitotoksik, kanker payudara, IC_{50}

Abstract

Dayak onions have been widely studied for their activity in inhibiting the growth of cancer cells. The purpose of this literature review is to examine the anticancer activity of dayak onions plants extracts and their mechanisms in inhibiting the growth of cancer cells. The method used in article search is using the *PubMed* and *Google Scholar* databases with the type of literature being analyzed, namely research on the cytotoxic activity of dayak onions plant extracts using the keywords ("*Eleutherine*" or "dayak onions") and ("*cancer*" or "*cytotoxicity*"). The inclusion criteria used were journals containing cytotoxic or breast anticancer tests of the dayak onions plant with the publication year 2011-2020, and full text journals. The exclusion criteria used were journals about the combination of dayak onions plant extracts with other plants, there was no IC_{50} value, and journals about review articles, abstracts, or books. The result of the analysis showed that the content of the dayak onion extract contained *isoliquiritigenin* and *eleutherine* compound which a role in the inhibition of breast cancer.

Keywords: dayak onions, *eleutherine*, cytotoxic, breast cancer, IC_{50}

1. PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu penyakit yang dapat mempengaruhi seluruh bagian tubuh manapun. Pertumbuhan sel yang tidak normal dapat menyebabkan terjadinya kanker. Pertumbuhan sel kanker tidak terkendali, dapat menyebar, dan dapat berpindah dari satu jaringan ke jaringan lain (WHO, 2018). Pada tahun 2008 terjadi kenaikan yang sangat signifikan pada kasus kanker payudara yaitu dengan prevalensi sebesar 16,4% dan pada kasus kanker leher rahim terjadi penurunan yaitu dengan prevalensi menjadi 10,3%. Pada tahun 2007 kanker payudara menjadi kasus kanker tertinggi pada pasien wanita dengan nilai prevalensi 16,85% dan dibawahnya ada kanker leher rahim dengan nilai

prevalensi 11,7%. Hal tersebut didasarkan pada data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) (Kemenkes RI, 2014).

Pengobatan yang digunakan untuk kanker yang bersifat lokal dan non-metastasis yang paling efektif yaitu dengan cara pembedahan dan radioterapi. Pengobatan kanker dengan kemoterapi, hormon, dan terapi biologis merupakan pilihan yang digunakan untuk pengobatan kanker metastatik, karena mampu mencapai organ tubuh melalui aliran darah (Wijaya & Muchtaridi, 2017). Pengobatan kanker dengan kemoterapi disamping dapat mencapai efek terapi yang diinginkan namun juga memiliki efek samping yang cukup serius bagi pasien. Efek samping yang ditimbulkan dari pengobatan kemoterapi antara lain mual muntah, rambut rontok, sariawan, kerusakan kuku dan kesulitan tidur (American Cancer Society, 2019). Selain itu juga menimbulkan efek samping yang serius, seperti neuropati, penyakit kuning dan anemia (Dipiro *et al.*, 2017). Sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai pengobatan kanker menggunakan bahan herbal yang memiliki potensi sebagai obat antikanker yang lebih aman.

Salah satu jenis tanaman yang digunakan oleh masyarakat Indonesia untuk pengobatan yaitu bawang dayak. Tanaman ini diketahui memiliki beragam manfaat dan merupakan tanaman khas Kalimantan Tengah. Masyarakat lokal menggunakan bawang dayak untuk mengobati beraneka penyakit seperti hipertensi, diabetes melitus, kanker payudara, penurunan kolesterol, kanker usus, pencegah stroke, dan obat bisul (Rega *et al.*, 2012). Bagian umbi bawang dayak yang dimanfaatkan adalah umbinya. Biasanya yang digunakan merupakan bawang dayak yang berusia 3-4 bulan setelah panen, umbinya berbentuk bulat telur memanjang, panjangnya ± 5 cm dan berwarna merah (Puspadewi *et al.*, 2013).

Penelitian yang telah dilakukan Fitri *et al* (2014) dan Sudarmarwan (2010) menunjukkan bahwa ekstrak dari umbi bawang dayak berperan dalam aktivitas antikanker pada sel T47D yang dibuktikan dengan nilai IC₅₀ berturut-turut 147,24 $\mu\text{g/mL}$ dan 125 $\mu\text{g/mL}$ untuk fraksi etanol. Sel T47D mengekspresikan protein p53 yang termutasi. Sel ini merupakan sel kanker payudara dengan reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) positif (Dogan *et al.*, 2015). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat umbi bawang dayak secara selektif dapat menghambat pertumbuhan sel kanker serviks. Hal ini ditunjukkan dengan nilai IC₅₀ sebesar 40,36 $\mu\text{g/mL}$ (Mutiah, Choirah, *et al.*, 2019).

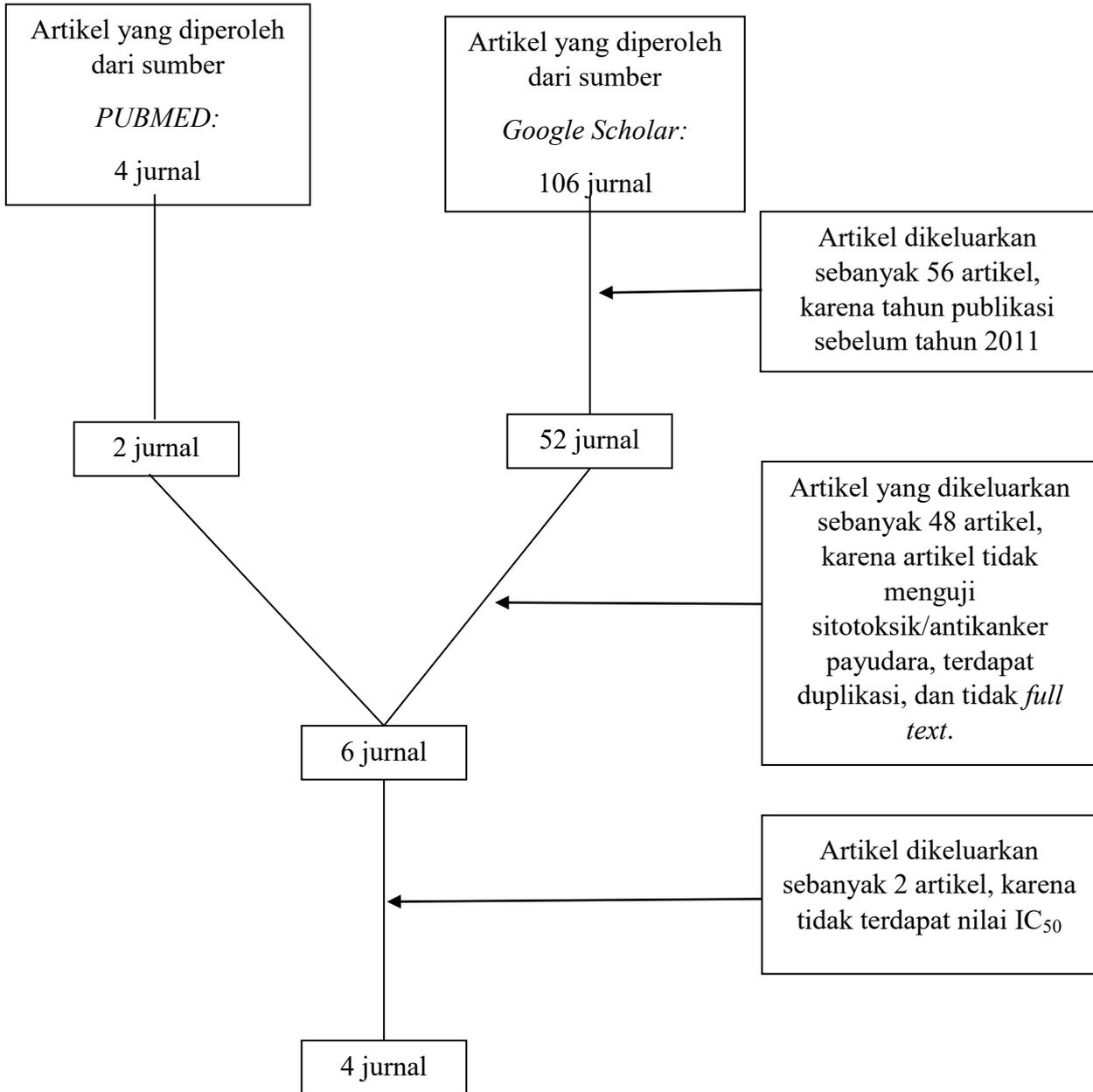
Berdasarkan skrining fitokimia yang telah dilakukan Subramaniam dkk tahun 2012, menunjukkan bahwa bawang dayak mengandung senyawa fenolik, steroid, tanin, protein, gula pereduksi, dan terpenoid (Sasongko *et al.*, 2017). Bawang dayak mengandung senyawa fenolik, flavonoid, dan senyawa bioaktif kelompok naftakuinon, naftalen, dan antrakuinon (Insanu *et al.*, 2014). Salah satu kandungan senyawa yang terdapat dalam umbi bawang dayak adalah flavonoid.

Flavonoid merupakan senyawa yang terbukti dapat menghambat proliferasi sel kanker (Mutiah, Hadya, *et al.*, 2019). Menurut Yerlikaya *et al* (2017) flavonoid berperan penting dalam pengobatan kanker. Hal tersebut ditunjukkan dengan adanya interaksi antara senyawa flavonoid terhadap gen dan enzim yang berperan dalam antiproliferasi, siklus sel, dan apoptosis. Tujuan review artikel ini yaitu untuk memberikan informasi serta mengkaji aktivitas antikanker payudara pada tanaman bawang dayak dan mekanismenya dalam penghambatan sel kanker.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penelusuran artikel nasional maupun internasional dengan menggunakan *database PubMed* dan *Google Scholar*. Penelusuran dilakukan dengan menggunakan kata kunci "*eleutherine*" OR "*dayak onions*" and ("*cytotoxic*" OR "*anticancer*" OR "*breast cancer*"). Jenis literatur yang dianalisis yaitu semua jenis penelitian mengenai aktivitas sitotoksik dari ekstrak tanaman bawang dayak. Dalam penelitian ini kriteria inklusi yang digunakan yaitu jurnal yang berisi tentang uji sitotoksik atau antikanker payudara dari tanaman bawang dayak yang dipublikasikan pada tahun 2011-2020, dan jurnal *full text*. Kriteria eksklusi yang digunakan yaitu jurnal tentang kombinasi ekstrak tanaman bawang dayak dengan tanaman lainnya, jurnal yang tidak terdapat nilai IC_{50} , dan jurnal mengenai *review* artikel, abstrak, atau buku.

Berdasarkan hasil penelusuran pada tanggal 1 November 2020 didapatkan sebanyak 110 jurnal yang kemudian akan diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Jurnal yang tidak memenuhi kriteria inklusi yaitu sebanyak 56 jurnal dengan tahun publikasi sebelum tahun 2011, dan 48 jurnal yang tidak membahas mengenai uji aktivitas sitotoksik/antikanker payudara dari tanaman bawang dayak, terdapat duplikasi jurnal, dan tidak *full text* sehingga hanya tersisa 6 jurnal. Kemudian jurnal diseleksi berdasarkan kriteria eksklusi dan didapatkan 2 jurnal yang memenuhi kriteria eksklusi sehingga jurnal dikeluarkan. Hasil akhir artikel yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi hanya 4 artikel dan selanjutnya akan dianalisis dalam artikel ini (Gambar 1).



Gambar 1. Proses penelusuran artikel untuk penyusunan literature review

3. HASIL PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil dari penelusuran didapatkan sebanyak 110 jurnal yang membahas tentang aktivitas sitotoksik bawang dayak dan hanya 4 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi maupun eklusi, kemudian hasil penelitian tersebut yang akan dianalisis dan telah tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil review artikel tentang aktivitas antikanker payudara bawang dayak

Author	Metode	IC50	Hasil Penelitian
(Sudarmawan <i>et al.</i> , 2011)	MTT <i>assay</i>	Sel T47D : 125 µg/mL	<ul style="list-style-type: none">Bahan aktif yang terlarut dalam etanol ekstrak umbi bawang dayak berpotensi sebagai antikanker, setidaknya dalam hal mendukung terhentinya siklus sel, apoptosis.
(Fitri & Suwarso, 2014)	MTT <i>assay</i> dan <i>flowcytometry</i>	Sel T47D : 147,24 µg/mL	<ul style="list-style-type: none">Siklus sel menggunakan metode <i>flowcytometry</i> dengan hasil ekstrak etil asetat umbi bawang dayak , diperoleh hasil penghambatan siklus sel pada fase G0-G1 dengan persentase 40,88% dan menyebabkan apoptosis 7,22%.
(Yuniarti <i>et al.</i> , 2018)	MTT <i>assay</i> dan <i>flowcytometry</i>	Sel T47D : 76 µg/ mL	<ul style="list-style-type: none">Siklus sel menggunakan metode <i>flowcytometry</i>, perlakuan kombinasi 5-fluorourasil dan ekstrak bawang dayak memiliki kekuatan yang kuat efek sinergis sebagai ko-kemoterapi kanker payudara melalui induksi apoptosis dan akumulasi sel dalam fase G0-G1 pada kanker payudara, sel T47D.
(Putri and Haryoto, 2018)	MTT <i>assay</i>	Sel T47D : 255,363 µg/mL	<ul style="list-style-type: none">Ekstrak etanol umbi bawang dayak diketahui mengandung senyawa kimia yaitu alkaloid, flavonoid, polifenol, dan saponin steroid.

3.1 Aktivitas Sitotoksik Bawang Dayak

Suatu senyawa dapat dikatakan memiliki efek sitotoksik yaitu apabila senyawa tersebut mampu merusak sel normal dan sel kanker, serta dapat menghambat pertumbuhan sel tumor malignan (Purwanto *et al.*, 2015). Sedangkan antiproliferatif merupakan suatu uji yang digunakan untuk mengetahui kecepatan pertumbuhan sel terhadap kinetika proliferasi dengan adanya pengaruh lama inkubasi (Nurani, 2012). Sementara itu, apoptosis merupakan suatu mekanisme kematian sel dalam keadaan fisiologis, dimana sel itu sendiri yang berperan dalam proses kematiannya. Terdapat dua jalur mekanisme apoptosis, yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Jalur intrinsik yaitu terjadi ketika pada membran mitokondria terdapat distrupsi sehingga akan melepaskan aktivator protease spesifik apoptosis, AIF, dan sitokrom c yang akan menginduksi terjadinya peristiwa apoptosis. Jalur ekstrinsik terjadi antara ligase reseptor transmembran dengan ligannya, dan akan mengaktifkan caspase aktivator yang kemudian akan mengaktifkan efektor caspase, sehingga mengakibatkan terjadinya apoptosis (Rhiel and Shi dalam Putri and Winata, 2019).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Putri and Haryoto (2018) umbi bawang dayak yang ekstraknya dipreparasi dengan cara 250 gram serbuknya ditimbang, digunakan metode maserasi untuk ekstraksi serta etanol 96% sebagai pelarutnya. Hasil dari ekstrak kental sebanyak 11,38 gram. Untuk uji sitotoksiknya menggunakan *MTT Assay* dengan beberapa konsentrasi yaitu 62,5; 125; 250; dan 500 $\mu\text{g/mL}$, kemudian absorpsinya diukur dengan *ELISA reader* sebagai nilai IC_{50} . Nilai IC_{50} diperoleh dari kurva hubungan log konsentrasi vs persen dari sel hidup. Hasilnya didapatkan didapatkan IC_{50} seperti yang ada pada tabel 1. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol umbi bawang dayak memiliki aktivitas antikanker yang lemah terhadap sel kanker payudara T47D.

. Ekstrak n-heksana umbi bawang dayak memiliki aktivitas sitotoksik pada sel T47D dengan IC_{50} 265,063 $\mu\text{g/mL}$, ekstrak etil asetat umbi bawang dayak dengan IC_{50} 147,124 $\mu\text{g/mL}$ dan ekstrak etanol bawang dayak 3782,29 $\mu\text{g/mL}$. Hasilnya menunjukkan bahwa yang memiliki aktivitas antikanker tertinggi adalah fraksi semipolar bawang dayak dan dilihat dari nilai IC_{50} masuk dalam kategori aktivitas sitotoksik sedang (Fitri *et al.*, 2014).

Ekstrak etanol umbi bawang dayak memiliki aktivitas sitotoksik pada sel T47D dengan IC_{50} 125 $\mu\text{g/mL}$. Hal ini membuktikan bahwa bahan aktif yang terlarut didalam fraksi etanol ekstrak umbi bawang dayak memiliki potensi sebagai antikanker. Bahan aktif yang terlarut dalam etanol ekstrak umbi bawang dayak berpotensi sebagai antikanker, setidaknya dalam hal mendukung terhentinya siklus sel, apoptosis (Sudarmawan *et al.*, 2011).

Ekstrak etanol bawang dayak memiliki aktivitas sitotoksik pada sel T47D dengan IC_{50} 76 $\mu\text{g/mL}$ dan IC_{50} 5-FU sebesar 274 $\mu\text{g/mL}$. Terapi kombinasi 5-FU dan EBD menghasilkan efek sinergis ringan hingga kuat, dengan indeks kombinasi (CI) 0,829 dan 0,779. Sinergisme adalah jenis

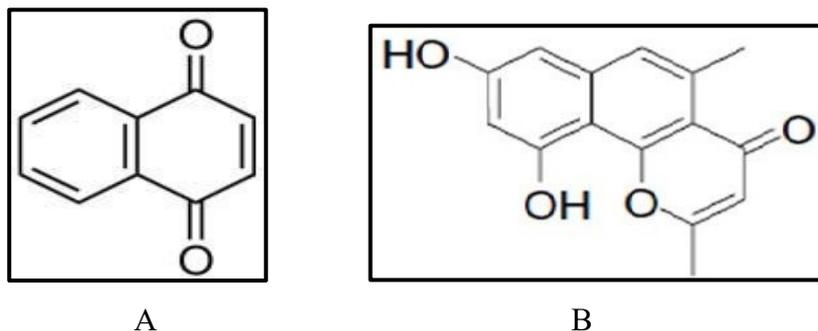
interaksi yang dapat menghasilkan aktivitas yang lebih tinggi atau besar dengan dilakukan kombinasi antara dua senyawa berbeda dibanding hanya dengan salah satu senyawa saja (Basri & Sandra, 2016). 5-fluorouracil merupakan salah satu agen kemoterapi untuk pengobatan kanker payudara. Namun, setelah penggunaan dalam jangka waktu yang panjang agen ini memiliki efektivitas yang rendah. Oleh karena itu, penggunaannya biasanya dikombinasikan dengan senyawa lain untuk meningkatkan efektivitas kemoterapinya. Uji kombinasi (125 µg/mL 5-FU dan 25 µg/ mL EBD) menginduksi apoptosis dalam sel T47D sebesar 21,33%. Kombinasi tersebut menyebabkan terjadinya akumulasi sel sebesar 57,11% pada fase G0-G1, lebih besar dari pada grup kontrol (41,20%). Perlakuan kombinasi (5-FU dan EBD) menyebabkan kerusakan sel yang menyebabkan penghentian siklus sel fase G0-G1. Siklus sel tidak dapat melanjutkan ke fase berikutnya. EBD menghasilkan efek sinergis bila digunakan sebagai ko- kemoterapi kanker payudara dengan 5-FU dengan menginduksi apoptosis terhadap sel. Sehingga ekstrak etanol bawang dayak berpotensi tinggi untuk dikembangkan sebagai ko-kemoterapi pada kanker payudara (Yuniarti *et al.*, 2018).

Berdasarkan studi *in silico* senyawa naphthaquinone dari *E. americana* dengan afinitas pengikatan tertinggi terhadap hormon estrogen reseptor alfa adalah eleutherinol, dengan energi ikatan bebas sebesar -6,43 kkal / mol dan memiliki dua perpotongan ikatan hidrogen dengan Glu353 dan Arg394. Ini menunjukkan bahwa eleutherinol adalah komponen *E. Americana* yang paling kuat untuk menghambat hormon estrogen alfa manusia. Semakin negatif nilai energi ikatan menunjukkan afinitas ligan yang semakin tinggi (Amelia *et al.*, 2015). Reseptor estrogen berperan dalam pengaturan proliferasi sel kanker payudara. Yang berhubungan dengan estrogen reseptor ($ERR\alpha$, $ERR\beta$, dan $ERR\gamma$) adalah inti reseptor yang memiliki identitas asam amino yang signifikan dengan reseptor estrogen (Coward *et al.*, 2011).

3.2 Kandungan Senyawa Kimia

Hasil penapisan fitokimia bagian umbi pada bawang dayak menunjukkan adanya senyawa flavonoid, fenolik, alkaloid, glikosida, serta zat tanin (Puspadewi *et al.*, 2013). Penelitian Putri & Haryoto (2018) menunjukkan adanya kandungan senyawa polifenol, alkaloid, flavonoid, dan saponin steroid pada ekstrak umbi bawang dayak. Hasil dari pemisahan menggunakan KLT ekstrak dari etanol umbi bawang dayak terdapat kandungan senyawa golongan polifenol, alkaloid, flavonoid, dan saponin steroid. Bawang dayak mengandung senyawa alkaloid, isoliquiritigenin, oxyreservatrol, naftalen, antrakuinon, serta naftokuinon dan turunannya; seperti elecanacin, eleutherin, eleutherol, eleutherinol, eleutherinon, eleuthoside B dan eletherinoside A (Narko *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2018; Mutiah, Minggarwati, *et al.*, 201 *et al.*, 2018).

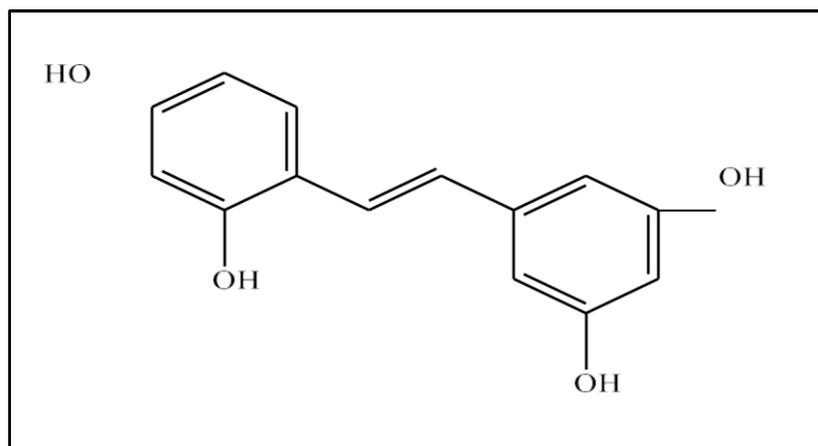
3.2.1 Naftakuinon



Gambar 2. Struktur Senyawa (A) naftokuinon, (B) eleutherinol

Bawang dayak diketahui mengandung senyawa naftokuinon (Gambar 2) yang merupakan senyawa fenolik dan termasuk salah satu golongan senyawa kuinon (Alves, 2003; Kuntorini *et al.*, 2010). Kuinon terdiri atas dua gugus karbonil yang berkonjugasi dengan dua ikatan rangkap karbon- karbon (Harbone, 1987).

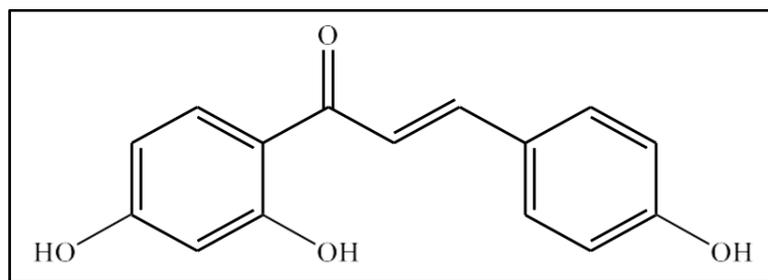
3.2.2 Oxyresveratrol



Gambar 3. Struktur molekul senyawa Oksi

Menurut Xu *et al* (2014) senyawa *Oxyresveratrol* dapat ditemukan pada famili liliaceae, gnetaceae, dan moraceae. *Oxyresveratrol* merupakan senyawa polifenol turunan reserveratrol. *Oxyresveratrol* memiliki presentase tertinggi dibandingkan dengan senyawa lainnya yang terdeteksi dalam fraksi etil asetat bawang dayak. Fraksi etil asetat bawang dayak dilaporkan memiliki bioaktivitas tertinggi dengan nilai IC_{50} 44,34 $\mu\text{g/mL}$ terhadap sel kanker serviks HeLa. (Mutiah, Choiroh, *et al.*, 2019).

3.2.3 Isoliquiritigenin

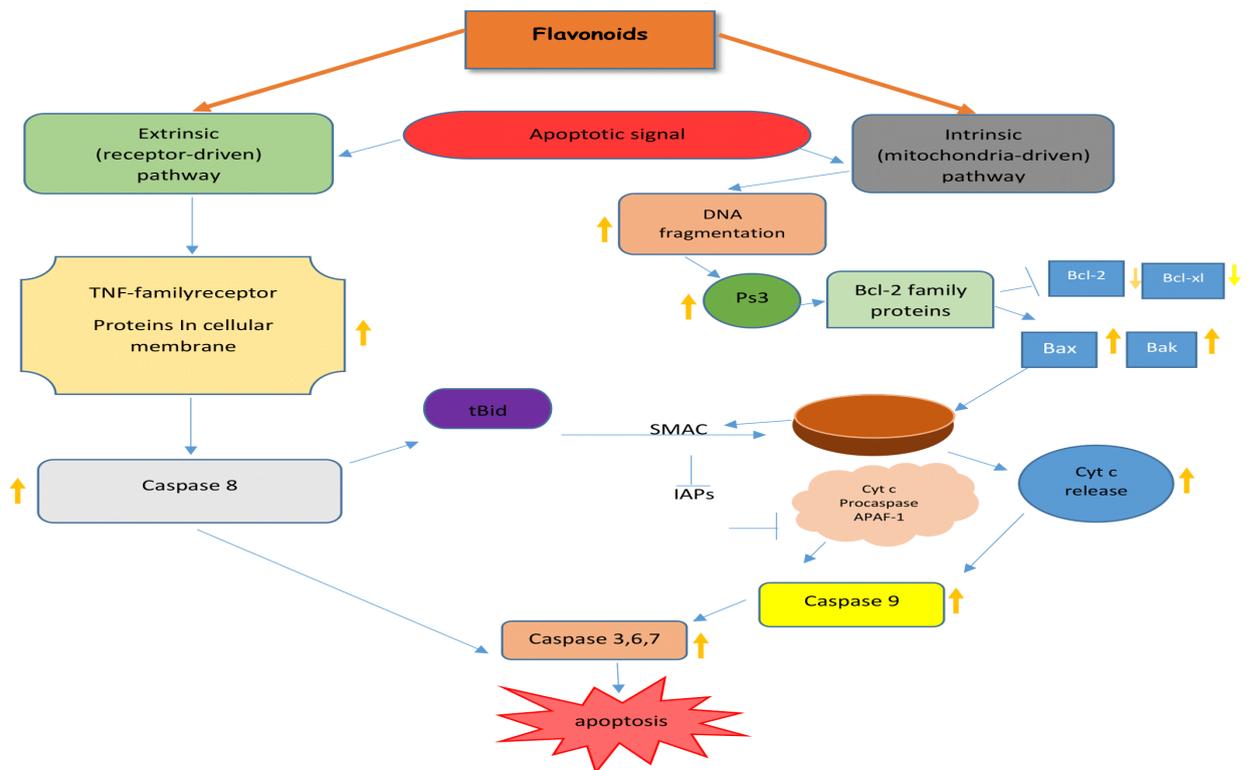


Gambar 4. Struktur molekul senyawa *isoliquiritigenin*

Isoliquiritigenin termasuk dalam senyawa flavonoid golongan khalkon dengan struktur 2',4',4'- OH dan ditemukan pada fraksi etil asetat umbi bawang dayak (Mutiah, R., Listyana, A., Suryadinata, A., 2017). Senyawa ini diketahui dapat berperan dalam pencegahan penyakit kanker. Senyawa ini mampu memberi efek antitumor dengan cara merubah pada target molekuler, autophagic, dan juga mengatur aktivitas pada apoptosis (Wang *et al.*, 2014). Penelitian Wang *et al* (2013) melaporkan senyawa ini berhasil dalam menghambat sel kanker payudara dengan melalui VEGFR-2. Penghambatan senyawa ini diketahui melalui jalur persinyalan cascade pada sel endothel. Hasil penelitian menunjukkan senyawa *isoliquiritigenin* secara signifikan dapat menghambat aktivitas kinase VEGFR-2 dengan dosis pada IC_{50} 100nM. VEGFR-2 merupakan reseptor yang berikatan diantara vascular endothelial growth factor receptor dengan tirosin kinase (Keman, 2014)). Efek pada proliferasi sel, regulasi siklus sel, dan apoptosis atau ekspresi protein terkait autofagi diperiksa. Analisis aliran cytometry menunjukkan bahwa *isoliquiritigenin* menginduksi fase henti sub-G1 atau G2/M. Pengobatan *isoliquiritigenin* mengaktifkan jalur pensinyalan sinyal ekstraseluler yang diatur kinase untuk meningkatkan ekspresi protein dari caspase-7/LC3BII yang terkait dengan apoptosis (Wu *et al.*, 2016).

3.3 Mekanisme Kandungan Senyawa

3.3.1 Mekanisme Induksi Apoptosis oleh Flavonoid pada Sel Kanker

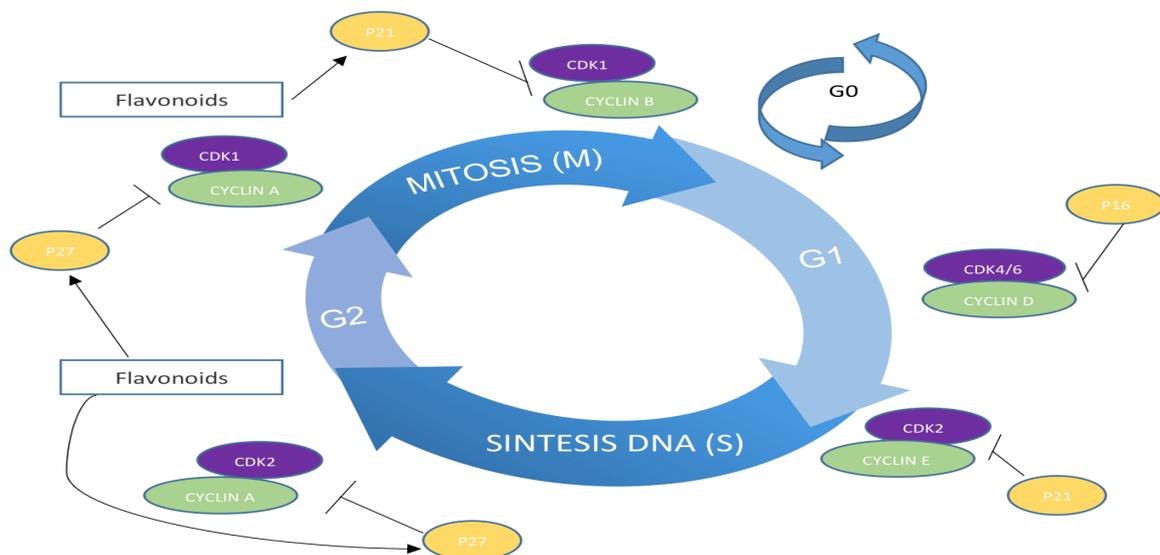


Gambar 5. Mekanisme Induksi Apoptosis Flavonoid pada Sel Kanker

Flavonoid memiliki aktivitas antikanker, hal tersebut sudah banyak dibuktikan. Penyebab utama dari kanker adalah stres oksidatif, hipoksia, mutasi genetik dan kurangnya fungsi apoptosis, sedangkan penyebab eksternal terkait dengan peningkatan paparan stres, polusi merokok, radiasi, dan sinar ultraviolet. Metabolisme yang berubah, gangguan siklus sel, mutasi yang sering terjadi, resistensi terhadap respon imun, peradangan kronis, pembentukan metastasis, dan induksi angiogenesis merupakan karakteristik utama sel kanker. Jalur utama persinyalan apoptosis ada dua jalur. Jalur intrinsik merupakan jalur melalui mitokondria, dimana protein keluar Bcl-2 meluncurkan aktivasi caspases 9, 3, dan 7. Terdapat ekspresi gen onkogenik yang berlebih (misalnya c-Myc), menyebabkan terjadinya proliferasi sel dan penekanan p53, protein anti-apoptosis dari keluarga Bcl-2 dalam sel kanker diaktifkan, sedangkan protein pro-apoptosis dan caspases dapat dirurunkan regulasi. Flavonoid mampu menargetkan jalur persinyalan apoptosis yang merangsang jalur kematian sel. Jalur ekstrinsik terkait dengan family reseptor nekrosis tumor (TNF) dengan protein persinyalan utama. Sel-sel kanker resisten terhadap kematian sel yang terprogram (apoptosis), diinduksi serangkaian jalur transduksi sinyal serta protein pro-apoptosis caspases dan protein family Bcl-2. Flavonoid berperan sebagai pro-oksidan dapat menekan proliferasi sel kanker dengan cara

menghambat epidermal faktor pertumbuhan reseptor/pengaktifan mitogen protein kinase (EGFR/MAPK), phosphatidylinositide 3-kinase (PI3K), protein kinase B (Aktv) serta faktor nuklir kappa-lightchain-enhancer sel B teraktivasi (NF-kB). Jadi, flavonoid dapat mengaktifkan jalur persinyalan kematian sel terprogram dalam sel kanker dengan mekanisme ganda yaitu mengaktifkan protein anti-apoptosis serta menekan protein dan capases pro-apoptosis (Kopustinskiene *et al.*, 2020). Menurut Ren *et al* dalam Puspitasari *et al* (2015) flavonoid mampu menghambat proliferasi dengan cara menghambat proses oksidatif sehingga menyebabkan inisiasi kanker, dimana mekanismenya diakibatkan oleh penurunan enzim xantin oksidase, lipooksigenase (LOX), dan siklooksigenase (COX) yang dibutuhkan dalam proses prooksidasi sehingga siklus sel menjadi tertunda. Selain itu, aktivitas antikanker dari senyawa flavonoid ditunjukkan melalui induksi apoptosis yang akan menghambat ekspresi enzim yang berperan dalam katalisis pemutaran dan relaksasi DNA yaitu enzim topoisomerase I dan topoisomerase II. Inhibitor enzim topoisomerase akan menstabilkan kompleks topoisomerase yang akan menyebabkan terjadinya pemotongan DNA sehingga akan mengalami kerusakan. Kerusakan pada DNA akan mengakibatkan terekspresinya protein proapoptosis seperti Bak dan Bax yang akan menurunkan ekspresi dari protein antiapoptosis yaitu Bcl-XL dan Bcl-2 sehingga pertumbuhan pada sel kanker akan terhambat. Pengobatan *isoliquiritigenin* mengaktifkan jalur pensinyalan sinyal ekstraseluler yang diatur kinase untuk meningkatkan ekspresi protein dari caspase-7 / LC3BII yang terkait dengan apoptosis (Wu *et al.*, 2016). Senyawa 1,4-naftokuinon dalam bawang dayak berperan sebagai senyawa aktif redoks sehingga dapat meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Meningkatnya agen *Reactive Oxygen Species* (ROS) menyebabkan modifikasi lipid dan DNA hingga memicu kerusakan pada sel makromolekul atau mitokondria yang dapat menyebabkan apoptosis (Wellington, 2015).

3.3.2 Mekanisme Penghambatan Siklus Sel oleh Flavonoid pada Sel Kanker



Gambar 6. Mekanisme penghambatan siklus sel kanker

Siklus sel merupakan proses vital dalam kehidupan setiap organisme. Secara normal, siklus sel menghasilkan pembelahan sel. Pembelahan sel terdiri dari 2 proses utama, yaitu replikasi DNA dan pembelahan kromosom yang telah digandakan ke 2 sel anak. Secara umum, pembelahan sel terbagi menjadi 2 tahap, yaitu mitosis (M) (pembelahan 1 sel menjadi 2 sel) dan interfase (proses di antara 2 mitosis). Interfase terdiri dari fase gap 1 (G1), sintesis DNA (S), gap 2 (G2) (Mutiah *et al.*, 2018). Setiap tahap siklus sel dikontrol oleh regulator siklus sel, yaitu :

- Cyclin. Jenis cyclin utama siklus sel adalah cyclin D, E, A, dan B. Cyclin diekspresikan secara periodik oleh sehingga konsentrasi cyclin berubah-ubah.
- Cyclin dependent kinase (Cdk). Cdk utama siklus sel yaitu Cdk 4, 6, 2, dan 1. Cdks merupakan treonin atau serin protein kinase yang harus berikatan dengan cyclin untuk aktivasinya. Konsentrasi Cdks relatif konstan selama siklus sel berlangsung. Cdks dalam keadaan bebas (tak berikatan) adalah inaktif karena *catalytic site*, tempat ATP dan substrat berikatan diblok oleh ujung C-terminal dari CKIs. Cyclin akan menghilangkan pengeblokan tersebut. Ketika diaktifkan, Cdk akan memacu proses *downstream* dengan cara memfosforilasi protein spesifik.
- Cyclin-dependent kinase inhibitor (CKI), merupakan protein yang dapat menghambat aktivitas Cdk dengan cara mengikat Cdk atau kompleks cyclinCdk. Cyclin-dependent kinase inhibitor terdiri dari dua kelompok protein yaitu INK4 (p15, p16, p18, dan p19) dan CIP/KIP (p21, p27, p57). Keluarga INK4 membentuk kompleks yang stabil dengan Cdk sehingga mencegah Cdk mengikat cyclin D. INK4 bertugas mencegah progresi fase G1. Keluarga CIP/KIP meregulasi

fase G1 dan S dengan menghambat kompleks G1 cyclin-Cdk dan cyclin B-Cdk1. Protein p21 juga menghambat sintesis DNA dengan menonaktifkan *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA). Ekspresi p21 diregulasi p53 dikarenakan p53 merupakan faktor transkripsi untuk ekspresi p21 (Vermeulen *et al.*, 2003). Analisis aliran cytometry menunjukkan bahwa ISL menginduksi fase henti sub-G1 atau G2 / M (Wu *et al.*, 2016). Analisis siklus sel dilakukan pada fase siklus sel yang merupakan akumulasi sel terbesar pada setiap perlakuan terjadi. Akumulasi sel pada perlakuan ekstrak etil asetat umbi bawang dayak dengan konsentrasi 73,50 μ g / ml ($\frac{1}{2}$ IC₅₀) adalah G0-G1 fase dengan nilai 40,88%. Jika dibandingkan dengan akumulasi kontrol pada fase G0-G1 dengan nilai 36,18% dan Pengaruh perlakuan dengan ekstrak fase G0-G1 jauh berbeda, sehingga dapat dikatakan bahwa konsentrasi ekstrak etil asetat umbi bawang dayak $\frac{1}{2}$ IC₅₀ (73.50 mg /ml) menunjukkan pengaruh terhadap siklus sel T47D. Kendala regulasi siklus sel siklus G0-G1 dengan ekstrak etil asetat umbi bawang dayak 73,50 ug / ml terjadi oleh penurunan tingkat ekspresi cyclin D sehingga tidak teraktivasinya CDK4 dan CDK6 yang menjadi penyebabnya penghambatan PRB (retinoblastoma protein), Rb yang tidak terfosforilasi berikatan dengan faktor transkripsi E2F mengikat DNA dan menghambat transkripsi gen yang produknya diperlukan untuk fase S sehingga siklus sel tersebut sel dipertahankan dalam fase G1 atau terjadi penangkapan G119. Penghambatan siklus sel bisa disebabkan oleh kemampuan senyawa yang terkandung dalam ekstrak etil asetat umbi bawang dayak meningkatkan ekspresi protein p21 dan p27 menjadi ikatan yang kompleks Cyclin D dan Cyclin Dependent Kinase 4/6 (CDK), sehingga menghambat fosforilasi PRB (protein retinoblastoma). Jadi E2F tidak aktif, yang menyebabkan penghentian siklus sel 19-20. Penghentian siklus sel pada fase G0-G1 memberikan kesempatan bagi sel untuk memperbaiki DNA yang rusak jika tidak bisa diperbaiki lebih lanjut ke proses apoptosis. Akumulasi sel dalam fase M1 diasumsikan sebagai apoptosis $\frac{1}{2}$ konsentrasi IC₅₀ (73,50 mg/ml) sama dengan 7,22%. Aktivasi ini cenderung menyebabkan penghambatan protein ekspresi Bcl2 (protein anti apoptosis) (Fitri *et al.*, 2014).

4. PENUTUP

Bawang dayak banyak digunakan untuk alternatif pengobatan secara tradisional. Berdasarkan analisis beberapa jurnal diatas dapat disimpulkan bahwa ekstrak umbi bawang dayak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara dengan salah satu senyawa aktifnya yaitu *isoliquiritigenin* yang merupakan golongan flavonoid dan senyawa eleutherine.

Penelitian tentang efek sitotoksik maupun efek antikanker terhadap sel kanker payudara dari tanaman bawang dayak perlu dikembangkan dan perlu penelitian lebih lanjut tentang senyawa-senyawa dalam tanaman bawang dayak yang memiliki potensi dalam penghambatan sel kanker

payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society, 2019., Treatment Cancer, Terdapat di :
<https://www.cancer.org/treatment.html> (Di akses pada 6 Oktober 2020) .
- Basri, D. F., & Sandra, V. (2016). Synergistic Interaction of Methanol Extract from *Canarium odontophyllum* Miq. Leaf in Combination with Oxacillin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC 33591. *International Journal of Microbiology*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5249534>.
- CCRC, U. (2014). Protokol Flowcytometry. Cancer Chemoprevention Research Center, 1–7.
- Dipiro J.T., Robert L.T., Gary C.Y., Gary R.M., Barbara G.W. and Michael L.P., 2017, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Tenth Edition, The McGraw-Hill Companies.
- Dogan, S. M., Ercetin, A. P., Altun, Z., Dursun, D., & Aktas, S. (2015). Gene expression characteristics of breast cancer stem cells. *Journal of B.U.ON.*, 20(5), 1304–1313.
- Fitri, Y., & Suwarso, E. (2014). *Effects of Inhibition Cell Cycle and Apoptosis of Sabrang Onion extract (Eleutherine bulbosa (Mill .) Urb .) on Breast Cancer Cells*. 6(4), 1392–1396.
- Hameed, E. (2012). Phytochemical Studies and Evaluation of Antioxidant, Anticancer and Antimicrobial Properties of *Conocarpus erectus* L. Growing in Taif, Saudi Arabia. *European Journal of Medicinal Plants*, 2(2), 93–112. <https://doi.org/10.9734/ejmp/2012/1040>.
- Haryanti, S., & Widiyastuti, Y. (2017). Aktivitas Sitotoksik pada Sel MCF-7 dari Tumbuhan Indonesia untuk Pengobatan Tradisional Kanker Payudara. *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*, 27(4), 247–254. <https://doi.org/10.22435/mpk.v27i4.5010.247-254>.
- Insanu, M., Kuswardiyani, S., & Hartati, R. (2014). Recent Studies on Phytochemicals and Pharmacological Effects of *Eleutherine Americana* Merr. *Procedia Chemistry*, 13, 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2014.12.032>.
- Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). *Flavonoids as Anticancer Agents*. C, 1–25.
- Kuntorini, E. M., Astuti, M. D., & Nugroho, L. H. (2010). Struktur anatomi dan aktivitas antioksidan bulbus bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.) dari daerah Kalimantan Selatan. In *Journal of Biological Researches* (Vol. 16, Issue 1, pp. 1–7). <https://doi.org/10.23869/bphjbr.16.1.20101>.
- Moga, M. A., Dimienescu, O. G., Arvatescu, C. A., Mironescu, A., Dracea, L., & Ples, L. (2016). The role of natural polyphenols in the prevention and treatment of cervical cancer - An overview. In *Molecules* (Vol. 21, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/molecules21081055>.
- Mutiah, R., Listyana, A., Suryadinata, A. (2017). Cervical Cancer Hela Cell Line. *Traditional Medicine Journal*, 22(223), 146–152. <http://repository.uin-malang.ac.id/2282/2/2282.pdf>
- Mutiah, R., Widyawaruyanti, A., & Sukardiman, S. (2018). Calotropisid A: A glycosides terpenoids from *Calotropis gigantea* induces apoptosis of colon cancer WiDr cells through cell cycle arrest G2/M and caspase 8 expression. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(6), 1457–1464. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1457>.
- Mutiah, R., Choirah, F., Annisa, R., & Listiyana, A. (2019). Combinational effect of *Eleutherine*

- palmifolia (L.) merr extract and doxorubicin chemotherapy on HeLa cervical cancer cells. *AIP Conference Proceedings*, 2120(July). <https://doi.org/10.1063/1.5115718>.
- Mutiah, R., Hadya, C. M., A, B. M. Z., & Bhagawan, W. S. (2019). *Metabolite Fingerprinting of Eleutherine palmifolia (L.) Merr. by HPTLC-Densitometry and Its Correlation with Anticancer Activities and In Vitro Toxicity*. 30(3), 157–166. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm30iss3pp157>.
- Nafie M.S., Tantawy M.A. and Elmgeed G.A., 2019, Screening of Different Drug Design Tools to Predict The Mode of Action of Steroidal Derivatives as Anti-cancer Agents, *Steroids*, 152.
- Puspadewi, R., Adirestuti, P., & Menawati, R. (2013). KHASIAT UMBI BAWANG DAYAK (Eleutherine palmifolia (L.) Merr.) SEBAGAI HERBAL ANTIMIKROBA KULIT. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 1(1). <https://doi.org/10.26874/kjif.v1i1.21>.
- Puspitasari E., Agustina B., Nuri and Ulfa E.U., 2015, Aktivitas Sitotoksik Ekstrak n-Heksana, Diklorometana, dan Metanol Daun Beluntas (*Pluchea indica* Less.) terhadap Sel Kanker Leher Rahim (HeLa), *Journal Of Pharmaceutical Science And Pharmacy Practice*, 2 (1), 41–45.
- Putri, H. (2013). Prosedur Tetap Uji Sitotoksik Metode MTT. *Cancer Chemoprevention Research Center Fakultas Farmasi UGM*, 1–8.
- Putri E.N.A. and Haryoto, 2018, Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (Eleutherine americana Merr.) Terhadap Sel Kanker Payudara T47D, *University Research Colloquium*, 192–203.
- Redha, A. (2010). Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis *Jurnal Berlin*, 9(2), 196–202. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-7>.
- Safarzadeh, E., Shotorbani, S. S., & Baradaran, B. (2014). Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(SUPPL.1), 421–427. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.062>.
- Sasongko, A., Nugroho, R. W., Setiawan, C. E., Utami, I. W., & Pusfitasari, M. D. (2017). Penentuan Total Fenol Ekstrak Umbi Bawang Dayak Hasil Ekstraksi Dengan Metode Ultrasound Assisted Extraction (UAE) dan Ultrasonic-Microwave Assisted Extraction (UMAE). *JST (Jurnal Sains Terapan)*, 3(2). <https://doi.org/10.32487/jst.v3i2.258>.
- Shi, P., Du, W., Wang, Y., Teng, X., Chen, X., & Ye, L. (2019). Total phenolic, flavonoid content, and antioxidant activity of bulbs, leaves, and flowers made from Eleutherine bulbosa (Mill.) Urb. *Food Science and Nutrition*, 7(1), 148–154. <https://doi.org/10.1002/fsn3.834>.
- Sudarmawan, I. H., Dlidir, D., Mudigdo, A., & Budiani, D. R. (2011). Pengaruh pemberian fraksi etanolik dan petroleum eter ekstrak umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia*) terhadap ekspresi p53 mutan pada galur sel kanker payudara T47D. 8(1), 17–26. <https://doi.org/10.13057/biofar/f080103>.
- Tianandari, F., & Rasidah, R. (2017). Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol Buah Ketumbar (*Coriandrum Sativum* Linn) Terhadap *Artemia Salina* Leach Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *Action: Aceh Nutrition Journal*, 2(2), 86. <https://doi.org/10.30867/action.v2i2.59>.
- Wang, Z., Wang, N., Han, S., Wang, D., Mo, S., Yu, L., Huang, H., Tsui, K., Shen, J., & Chen, J. (2013). Dietary Compound Isoliquiritigenin Inhibits Breast Cancer Neovascularization via VEGF/VEGFR-2 Signaling Pathway. *PLoS ONE*, 8(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068566>.
- Wijaya C.A. and Muchtaridi M., 2017, Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi, *Farmaka*,

15 (1), 53–68.

- Wu, C. H., Chen, H. Y., Wang, C. W., Shieh, T. M., Huang, T. C., Lin, L. C., Wang, K. L., & Hsia, S. M. (2016). Isoliquiritigenin induces apoptosis and autophagy and inhibits endometrial cancer growth in mice. *Oncotarget*, 7(45), 73432–73447. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12369>.
- Xu, L., Liu, C., Xiang, W., Chen, H., Qin, X., & Huang, X. (2014). Advances in the study of oxyresveratrol. *International Journal of Pharmacology*, 10(1), 44–54. <https://doi.org/10.3923/ijp.2014.44.54>.
- Yuniarti, A., Sundhani, E., & Nurulita, N. A. (2019). *The potentiation effect of Bawang Dayak (Sisyrinchium palmifolium L .) extract on T47D cell growth inhibition after 5-fluorouracil treatment The potentiation effect of Bawang Dayak (Sisyrinchium palmifolium L .) extract on T47D cell growth inhibition a. November 2018.* <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i2.9480>
- Zakaria Z.A., Mohamed A.M., Jamil N.S.M., Rofiee M.S., Hussain M.K., Sulaiman M.R., Teh L.K. and Salleh M.Z., 2011, In Vitro Antiproliferative and Antioxidant Activities of the Extracts of *Muntingia calabura* Leaves, *American Journal of Chinese Medicine*, 39 (1), 183–200.