

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Dalam dekade terakhir, pemanfaatan bahan alam telah banyak dimanfaatkan baik sebagai obat maupun tujuan lain atau lebih dikenal dengan slogan *back to nature*. Efek samping yang ditimbulkan dari bahan alam cenderung lebih kecil dibandingkan dengan obat-obatan modern (kimia) (Ningsih dkk., 2014). Menurut Ramproshad dkk., (2012) senyawa aktif yang terkandung merupakan komposisi penting dalam produksi obat terapeutik yang dihasilkan dari akumulasi metabolit sekunder diantaranya adalah tanin, alkaloid dan saponin. Menurut Thabarani (2012), pemanfaatan bahan alam seperti tapak dara kini marak dikembangkan. Terkandungnya senyawa alkaloid seperti vinkristin dan vinblastin diklaim dapat menghambat sel-sel kanker.

Menurut Dalimartha (2008), salah satu bahan yang berpotensi sebagai antikanker ialah tapak dara (*Catharanthus roseus*). Tumbuhan ini umumnya dijadikan sebagai tanaman hias dan dapat hidup di berbagai tempat dengan iklim yang berbeda-beda dan ditemukan hingga ketinggian 800 mdpl. Pemanfaatan tumbuhan tapak dara (*Catharanthus roseus*) saat ini telah digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, beberapa diantaranya seperti hipertensi, diabetes, dan leukimia.

Temuan terkini adanya kandungan vinblastin (VLB) dan vinkristin (VCR) pada tapak dara (*Catharanthus roseus*) dilaporkan dapat membunuh sel-sel kanker (antikanker) (Pandiangan, 2006). Tapak dara yang banyak digunakan sebagai obat

ialah yang memiliki tajuk berwarna putih (Pandiangan, 2006). Penghambatan sel kanker oleh vinblastin dan vinkristin ialah menghambat polimerisasi mikrotubuli mitotik sehingga dapat menghambat proses mitosis pada tahap metafase (Krikorian dan Breillout, 1991).

Salah satu penyebab kematian nomor 2 di dunia ialah kanker etelah penyakit kardiovaskular. Sekitar 7,5 juta orang meninggal akibat kanker serta kurang lebih 70% meninggal terjadi di negara miskin dan berkembang. Jenis kanker tertinggi ialah kanker payudara yakni 38 per 100.000 perempuan dan kanker leher rahim yakni 16 per 100.000 perempuan. WHO (Organisasi Kesehatan Dunia) melaporkan pada tahun 1989 ditemukan 7 juta penderita baru setiap tahun dan 5 juta orang meninggal akibat kanker payudara (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1,4 % per 1.000 penduduk serta merupakan penyebab kematian nomor 7 (5,7%) dari seluruh penyebab kematian. Perkiraan penderita kanker payudara di Indonesia sebesar 40 per 100.000 perempuan dan kanker leher rahim 17 per 100.000 perempuan. Angka ini terus meningkat dari tahun 2002, dengan kejadian kanker payudara 26 per 100.000 perempuan dan kanker leher rahim 16 per 100.000 perempuan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2015). Kanker payudara ialah jenis kanker tertinggi pada pasien rawat inap di rumah sakit seluruh Indonesia pada tahun 2010 (28,7%), disusul kanker leher rahim (12,8%) (Path, 2000).

Dewasa ini pengobatan kanker yang diberikan pada pasien tidak hanya berupa kemoterapi, namun terdapat beberapa metode yang dilakukan seperti radioterapi, pembedahan, serta terapi dalam bentuk hormonal (Jong, 2005). Akan tetapi, pengobatan yang umum dilakukan ialah kemoterapi. Kemoterapi ialah suatu proses pengobatan terhadap pasien kanker menggunakan obat-obatan atau senyawa yang bertujuan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker (Noorwati, 2007). Zat kimia kemoterapi yang umum digunakan ialah cisplatin dan doksorubisin (Ishida dkk., 2002). Namun, terdapat efek samping yang ditimbulkan akibat kemoterapi dikarenakan senyawa tersebut tidak hanya membunuh sel kanker tetapi juga sel normal (Noorwati, 2007)

Efek samping yang ditimbulkan oleh pasien kemoterapi bermacam-macam tergantung senyawa kemoterapi yang diberikan. Berdasarkan *National Cancer Institute*, terjadinya efek samping diakibatkan oleh kemoterapi berbasis antrasiklin seperti adriamisin atau doksorubisin, yang menyebabkan mual, muntah, stomatitis, diare, rentan terinfeksi penyakit, trombositopenia, neuropati, alopesia (kerontokan rambut) dan myalgia (Partridge dkk., 2001). Alopesia ialah salah satu efek samping yang sering dijumpai pada penderita kanker yang melakukan kemoterapi. Penelitian menunjukkan bahwa lebih dari 80% wanita yang menjalani kemoterapi sebagai langkah pengobatan kanker berpendapat bahwa alopesia ialah efek samping yang paling ditakuti dari kemoterapi dan sebanyak 8% pasien memutuskan untuk berhenti (Botchkarev, 2003).

Data menunjukkan bahwa persentase pasien yang menderita efek samping akibat kemoterapi ialah diantaranya sebesar 89% menyebabkan kerontokan rambut, sebesar 87% menyebabkan mual, sebesar 86% menyebabkan lelah, sebesar 54% menyebabkan muntah, sebesar 46% menyebabkan gangguan tidur, sebesar 45% menyebabkan peningkatan berat badan, sebesar 44% menyebabkan sariawan, sebesar 42% menyebabkan kesemutan, sebesar 38% menyebabkan gangguan pada mata, sebesar 37% menyebabkan diare, sebesar 19% menyebabkan konstipasi, sebesar 18% menyebabkan kemerahan pada kulit, serta sebesar 13% menyebabkan penurunan berat badan (Love dkk., 1989)

Oleh karena begitu banyaknya efek samping yang ditimbulkan dari pengobatan kimia (modern) terhadap kanker maka perlu dilakukan penelitian terhadap bahan-bahan alam yang diharapkan tidak menimbulkan efek samping. Penelitian terkait bahan herbal yang telah dilakukan terhadap sel kanker (Ishida dkk., 2002), diantaranya ialah penelitian mengenai kandungan *Annonaceous acetogenins* yang terkandung dalam tanaman sirsak telah dipublikasikan sebagai antitumor, antiparasit, pestisida, antiprotozoa, *antifeedant* (anti serangga) dan aktivitas antimikrobia (Taylor, 2002). Lalu, penelitian Sukardiman dkk., (2006) mengenai aktivitas antikanker dan induksi apoptosis fraksi kloroform daun pepaya (*Carica papaya* L) terhadap kultur sel kanker mieloma menunjukkan adanya aktivitas inhibisi terhadap enzim DNA topoisomerase II, suatu enzim yang

berperan penting dalam proses replikasi, transkripsi, rekombinasi DNA dan proliferasi sel kanker.

Daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) yang diklaim memiliki aktivitas antikanker karena kandungan kimianya seperti vinblastin dan vinkristin yang tinggi yang terdapat pada daunnya, merupakan komponen utama penyusun obat kanker modern saat ini (Indrayani, 2006). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui lebih lanjut khasiat daun tapak dara yang memiliki peluang sebagai aktivitas antikanker untuk dikembangkan sebagai senyawa kemoterapi terhadap *cell line* HeLa dan MCF-7 dengan menggunakan metode ekstraksi dengan variasi konsentrasi pelarut etanol.

B. Keaslian Penelitian

Penelitian Purwaningsih dkk. (2015) mengenai ekstrak etanol daun tapak dara menurunkan ekspresi telomerasi pada sel kanker T47D dengan parameter nilai IC_{50} menggunakan metode ekstraksi maserasi dan flowsitometri. Medium yang digunakan ialah medium RPMI (*Roswell Park Memorial Institute*) dan kultur sel diinkubasi selama 72 jam sampai konfluen. Setelah konfluen sel diperlakukan dengan ekstrak tapak dara. Penelitian ini melihat ekspresi penghambatan telomerase pada sel yang diekstraksi secara maserasi menggunakan etanol 80%. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa fraksi etanol memiliki sifat antikanker yang signifikan terhadap sel T47D dengan nilai IC_{50} sebesar 53,699 $\mu\text{g/mL}$ dan ekstrak terbukti mereduksi ekspresi telomerase dan meningkatkan ekspresi protein p53.

Penelitian Listyowati dan Nurkhasanah (2013) mengenai efek sitotoksik dan pemacuan apoptosis fraksi petroleum eter fraksi etanol daun tapak liman (*Elephantopus scaber* Linn) terhadap sel HeLa dengan parameter yang digunakan ialah nilai IC₅₀. Metode yang digunakan ialah maserasi dan fraksinasi. Tapak liman ditimbang sebanyak 200 gram dan di maserasi dengan pelarut etanol 70%, lalu cairan penyari dikumpulkan dan diuapkan dengan rotary evaporator sehingga didapat ekstrak kental kemudian ekstrak kental ditimbang dan dilarutkan dalam petroleum eter 100 ml. Setelah itu ekstrak di digojok dan diletakkan dalam *incubator shaker* selama 6 jam, kemudian disaring dan diuapkan kembali. Ekstrak siap diujikan pada sel dengan seri konsentrasi 2000, 1500, 1000, 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25, dan 3,125 µg/ml. Diperoleh hasil nilai IC₅₀ sebesar 185 µg/ml.

Penelitian Soriton dkk. (2014) mengenai uji efektivitas ekstrak etanol daun tapak dara (*Catharantus Roseus* (L.) G.Don) terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi sukrosa dengan parameter pemantauan kadar gula darah dengan metode maserasi dan cekok per oral. Sebelum dilakukan ekstraksi maserasi 5 hari dilakukan pembuatan simplisia. Pembuatan simplisia diawali dengan mencuci daun tapak dara dengan air mengalir kemudian dirajang kecil-kecil lalu dikeringkan dengan oven selama 3 hari dengan suhu 40°C kemudian diblender lalu diayak dengan ayakan 200 mesh. Pelarut yang digunakan saat maserasi adalah etanol 70%. Perbandingan serbuk simplisia dengan pelarut ialah 1:7 kemudian diremaserasi.

Untuk pembuatan suspensi CMC 0,5% ialah sebanyak 0,5 g CMC ditaburkan pada lumpang yang berisi 30 ml aquades panas dan didiamkan selama 15 menit, kemudian diencerkan dengan aquades dan dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml. Kemudian pemberian dosis sukrosa yang diberikan pada tikus ialah sebanyak 5,625 g/Kg BB per oral. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun tapak dara (*Catharantus Roseus* (L.) G.Don) memiliki efek menurunkan kadar gula pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus* L.) (Soriton dkk., 2014).

Menurut penelitian Ferdinandez dkk. (2013) mengenai bioaktivitas ekstrak daun tapak dara (*Catharantus roseus*) terhadap kecepatan angiogenesis dalam proses penyembuhan luka pada tikus wistar dengan parameter pemeriksaan histopatologi pembentukan pembuluh darah yang dilukai punggungnya dan menggunakan metode maserasi dan pemberian secara topikal. Proses maserasi daun tapak dara dilakukan menggunakan pelarut etanol 90% kemudian tikus wistar jantan dipilih dengan teknik sampel acak. Berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis jumlah angiogenesis per 3 lapang pandang kelompok tikus perlakuan dan kontrol diperoleh bahwa pada hari ke-5 setelah pemberian ekstrak daun tapak dara secara topikal dengan dosis 15% terlihat perbedaan yang signifikan ($p < 0,01$) antara jumlah pembuluh darah tikus kontrol dan tikus yang diberi perlakuan bahwa pada hari ke-5 pembuluh darah yang terbentuk sudah terlihat banyak dibandingkan dengan hari-hari sebelumnya.

Menurut penelitian Kusumastuti (2013), tapak dara (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don) mengenai efek ekstrak kloroform daun tapak dara (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don) var. *albus* dan *roseus* dalam induksi apoptosis berdasarkan ekspresi procaspase-3 pada sel hela dengan parameter IC_{50} dan ekspresi procaspase-3 menggunakan metode maserasi, MTT assay dan dilanjutkan dengan metode *Western blotting* menggunakan konsentrasi ekstrak yang sama dengan nilai IC_{50} dan $2 \times IC_{50}$. Hasil menunjukkan bahwa, ekstrak kloroform daun tapak dara ungu memiliki nilai IC_{50} sebesar 188,949 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan tapak dara putih 201,371 $\mu\text{g/mL}$. Secara umum, semua ekstrak tapak dara bersifat sitotoksik. Deteksi ekspresi dengan ekstrak kloroform tapak dara putih dan ungu terbukti mampu menurunkan level procaspase-3, sehingga diduga mampu menginduksi apoptosis pada sel HeLa dengan masa inkubasi 48 jam.

C. Rumusan Masalah

1. Bagaimana efek sitotoksik sel HeLa dan sel MCF-7 dengan ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) pada konsentrasi pelarut etanol yang berbeda (70,80, dan 90%) ?
2. Berapakah IC_{50} dari masing-masing ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) dengan konsentrasi pelarut etanol yang berbeda (70,80, dan 90%) ?

D. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek sitotoksik sel HeLa dan sel MCF-7 dengan ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) pada konsentrasi pelarut etanol yang berbeda (70,80, dan 90%) ?
2. Menentukan IC_{50} dari masing-masing ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) dengan konsentrasi pelarut etanol yang berbeda (70,80, dan 90%) ?

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam hal saintifikasi herbal pada tanaman tapak dara (*Catharanthus roseus*) serta dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya terkait pemanfaatan tapak dara (*Catharanthus roseus*) sebagai obat antikanker.