

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2012, terdapat 14.067.894 kasus baru karsinoma dan 8.201.575 kematian akibat karsinoma di seluruh dunia.<sup>1</sup> Kematian akibat karsinoma terus meningkat dan diperkirakan mencapai 9,6 juta kematian pada tahun 2018.<sup>2</sup> Karsinoma serviks merupakan karsinoma kedua di dunia yang paling banyak diderita perempuan setelah karsinoma payudara. Karsinoma serviks ditemukan lebih dari 80% terutama pada negara berkembang seperti Indonesia.<sup>3</sup>

Setiap tahun, di dunia terdapat 530.000 kasus baru karsinoma serviks dengan lebih dari 270.000 kematian.<sup>4</sup> Berdasarkan penelitian di Inggris, insidensi karsinoma serviks terkait dengan usia penderita, tingkat kejadian pada kelompok usia 15-19 tahun meningkat tajam dan puncak tertinggi berada di kelompok usia 25-29 tahun, kemudian menurun secara bertahap sampai usia 60-64 tahun sebelum meningkat lagi pada usia 75-79 tahun.<sup>5</sup>

Riset Kesehatan Dasar Indonesia mengungkapkan bahwa pada tahun 2013 jumlah kasus karsinoma serviks di Indonesia meningkat menjadi 98.692 penderita. Karsinoma serviks merupakan karsinoma dengan prevalensi tinggi di Indonesia pada tahun 2013 yaitu sebesar 0,8%. Selama tahun 2010-2013 karsinoma payudara, karsinoma serviks dan karsinoma paru merupakan tiga penyakit terbanyak di RS Kanker Dharmais dengan jumlah kasus baru serta jumlah kematian yang terus meningkat.<sup>6</sup>

Salah satu penyebab dari karsinoma serviks adalah infeksi HPV (*Human Papilloma Virus*) yang bersifat onkogen karena adanya infeksi menetap dan menyebar melalui hubungan seksual. HPV tipe 16 dan 18 merupakan tipe terbanyak penyebab kasus karsinoma serviks.<sup>7</sup>

Pengobatan karsinoma serviks dilakukan dengan metode kemoterapi, radiasi, dan kombinasi keduanya.<sup>8</sup> Salah satu kemoterapi pada pengobatan karsinoma

serviks adalah doksorubisin. Namun penggunaan kemoterapi sering memiliki efek samping toksik pada jaringan normal. Penggunaan doksorubisin jangka panjang dan dosis besar juga dapat menimbulkan efek samping seperti stomatitis, gangguan gastrointestinal, kebotakan, gangguan neurologis (halusinasi, vertigo, pusing), kardiotoxik, dan aplasia sumsum tulang. Oleh karena itu perlu dilakukan pengembangan pemanfaatan bahan alam sebagai alternatif pengobatan karsinoma. Pengaruh tumbuhan untuk kesehatan manusia telah diteliti sejak lama. Indonesia kaya akan tanaman herbal yang dapat digunakan sebagai obat antikanker.<sup>9,10</sup>

Salah satu tanaman herbal yang secara empiris diakui oleh masyarakat dapat digunakan sebagai obat antikanker adalah tanaman seledri (*Apium graveolens* L.). Penelitian oleh Palupi *et al.* menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba seledri mampu menurunkan viabilitas sel HeLa pada rentang dosis 100-750 µg/mL. Namun untuk sel karsinoma payudara dan karsinoma kolon diperlukan dosis yang lebih besar yaitu antara 500-750 µg/mL.<sup>11</sup> Penelitian oleh Lin Gao *et al.* pada tahun 2011 terhadap sel karsinoma gaster menggunakan ekstrak biji seledri, menunjukkan hasil yang lebih baik, yaitu pada dosis 50 µg/mL sudah menunjukkan adanya peningkatan apoptosis.<sup>12</sup> Biji seledri mengandung 4',5,7, trihydroxyflavone (apigenin), yaitu suatu senyawa flavonoid yang bersifat sebagai antioksidan dan antikanker.<sup>13</sup> Menurut penelitian Corina Danciu *et al.* pada tahun 2018, bagian dari herba seledri yang banyak mengandung apigenin adalah biji dibandingkan bagian tanaman lainnya.<sup>14</sup> Berdasarkan penelitian-penelitian di atas, ekstrak biji seledri lebih bersifat sitotoksik dibandingkan ekstrak herba seledri. Pada penelitian terdahulu belum dilakukan uji sitotoksik ekstrak biji seledri pada karsinoma serviks.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis akan meneliti uji sitotoksitas biji seledri (*Apium graveolens* L.) dengan berbagai konsentrasi terhadap karsinoma serviks pada kultur sel HeLa dibandingkan dengan doksorubisin.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka identifikasi masalah penelitian ini adalah:

Apakah ekstrak biji seledri (*Apium graveolens* L.) bersifat sitotoksik terhadap karsinoma serviks pada kultur sel HeLa.

## 1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek sitotoksik ekstrak biji seledri terhadap karsinoma serviks pada kultur sel HeLa.

## 1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

### 1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis karya tulis ini adalah menambah pengetahuan mengenai efek sitotoksik tanaman herbal yaitu ekstrak biji seledri sebagai terapi suportif pada karsinoma serviks.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah untuk menambah wawasan masyarakat umum dalam mengoptimalkan penggunaan ekstrak biji seledri sebagai terapi suportif karsinoma serviks.

## 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

Salah satu penyebab karsinoma serviks adalah infeksi HPV tipe 16 dan 18 yang ditransmisikan melalui hubungan seksual. *Human Papilloma Virus* melalui protein-proteinnnya meregulasi siklus sel dan menyebabkan mutasi dari *tumor suppressor*

*gene*. Hal tersebut membuat sel terus-menerus memproduksi sinyal pertumbuhan sehingga menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol.<sup>7</sup> Karsinoma serviks biasanya mengenai area peralihan epitel kolumnar dari endoserviks berubah menjadi epitel skuamosa yang melapisi eksoserviks.<sup>15</sup>

Salah satu obat kemoterapi yang digunakan untuk karsinoma serviks adalah doksorubisin. Doksorubisin bekerja dengan cara mengkatalisis pengikatan DNA untuk transkripsi dan replikasi, menghambat sintesis DNA, RNA, dan protein. Doksorubisin berinteraksi dengan sel karsinoma melalui difusi sederhana dan berikatan dengan afinitas tinggi terhadap proteasome di sitoplasma. Pada akhirnya doksorubisin menyebabkan apoptosis.<sup>10</sup>

Zat utama dalam biji seledri yang dapat memicu apoptosis adalah apigenin. Hal ini ditunjukkan oleh penelitian Gao *et al.* (2011) yang melaporkan bahwa ekstrak biji seledri meningkatkan ekspresi gen pro-apoptosis yaitu *Bax* dan menekan gen anti-apoptosis (*Bcl2*). Gen *Bax* dapat memicu apoptosis melalui pelepasan sitokrom C yang dihasilkan oleh mitokondria. Selain menginduksi apoptosis, apigenin di dalam biji seledri juga dapat memicu *cell cycle arrest* sehingga menghambat pertumbuhan sel karsinoma serta dapat menghambat angiogenesis untuk mencegah metastasis.<sup>12</sup>

Sebagai penelitian dasar untuk menguji efek sitotoksik suatu zat, akan digunakan kultur sel. Salah satu jenis sel karsinoma serviks yang sering digunakan dalam pengembangan obat karsinoma yang baru adalah kultur sel HeLa.

Uji sitotoksitas ekstrak biji seledri akan menggunakan uji MTT (garam Methylthiazol Tetrazolium). Garam ini bersifat larut dalam air dan berwarna kuning. Sel hidup memiliki kemampuan aktivitas seluler enzim mitokondria reduktase dalam mereduksi garam Methylthiazol Tetrazolium (MTT) menjadi kristal formazan yang berwarna ungu dan tidak larut dalam air. Sedangkan pada sel mati, enzim tersebut tidak berfungsi lagi, sehingga garam tetap berwarna kuning. Intensitas warna ungu yang terbentuk sesuai dengan jumlah sel-sel hidup. Semakin banyak jumlah sel-sel hidup maka intensitas warna ungu semakin tinggi.<sup>16</sup> Suatu zat dikatakan bersifat sitotoksik apabila zat tersebut dapat menyebabkan kematian

pada sel yang diuji. Parameter yang digunakan dalam uji sitotoksitas adalah penghitungan  $IC_{50}$  dengan uji probit.

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah ekstrak biji seledri (*Apium graveolens* L.) bersifat sitotoksik terhadap karsinoma serviks pada kultur sel HeLa.

