

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil penelitian terdahulu

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, bahwa pengukuran aktivitas antioksidan ekstrak dan fraksi n-heksana umbi bawang dayak menggunakan metode DPPH masing-masing menunjukkan aktivitas antioksidan yang baik dengan nilai IC_{50} dari ekstrak dan fraksi n-heksana masing-masing adalah $62,71 \pm 0,066 \mu\text{g/mL}$ dan $51,53 \pm 0,751 \mu\text{g/mL}$ (Setiawan dan Febriyanti, 2017).

Ekstrak etanol umbi bawang dayak menunjukkan aktivitas antikanker dengan nilai IC_{50} terhadap sel T47D sebesar $255,363 \mu\text{g/mL}$ (Putri dan Haryoto, 2018). Fraksi etanolik ekstrak bawang dayak dapat menurunkan tingkat ekspresi *Cyclin-E* sel kanker HeLa secara signifikan (Budiyastomo, 2010). Ekstrak etanolik bawang sabrang mampu menghambat secara selektif pertumbuhan sel kanker serviks HeLa dengan nilai IC_{50} $40,36 \mu\text{g/ml}$ dan nilai SI (*Selectivity Index*) sebesar 4,06 (Mutiah *et al.*, 2017). Hasil uji sitotoksik pada sel T47D nilai IC_{50} dari fraksi n-heksana yaitu $265,023 \mu\text{g/ml}$ (Fitri *et al.*, 2014).

Pemberian fraksi etanolik umbi bawang dayak dapat menekan tingkat ekspresi *p53* mutan galur sel kanker payudara T47D secara *in vitro* (Sudarmawan, 2009). Kombinasi 5FU dan ekstrak etanol bawang dayak memiliki efek sinergis kuat sebagai ko-kemoterapi kanker payudara yang mampu menginduksi apoptosis terhadap sel kanker payudara T47D dengan memicu akumulasi sel pada fase G_0-G_1 (Yudiarti, 2016).

B. Kanker

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol yang secara terus menerus berproliferasi dan menekan pertumbuhan sel normal. Pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali kemudian diikuti dengan invasi ke jaringan sekitar dan bermetastase ke jaringan yang lain (American Cancer Society, 2017; Katzung, 2001).

Kanker dapat disebabkan oleh agen karsinogen yang merupakan suatu zat atau senyawa yang dapat menimbulkan kanker. Karsinogen dapat berupa kimiawi, fisik, virus, hormon seks, ataupun keturunan (Haryono *et al.*, 2017). Karsinogenesis merupakan proses pembentukan kanker yang terjadi melalui 3 tahapan yaitu inisiasi, promosi, dan progresi. Dalam pembentukan kanker ini melibatkan beberapa gen yaitu onkogen, kanker suppressor gen, gen yang berperan dalam perbaikan DNA, dan gen pengatur apoptosis (Schafer *et al.*, 2000).

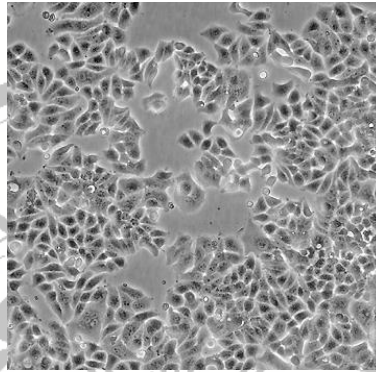
Onkogen merupakan gen yang menimbulkan terjadinya transformasi neoplastik. Onkogen yang disisipkan ke dalam sel normal dapat terbentuk akibat efek mutagenik kimia atau radiasi pada protoonkogen yang menyebabkan sel tumbuh secara abnormal apabila onkogen terekspresikan. Protoonkogen ini merupakan gen yang mengontrol pertumbuhan dan pembelahan sel normal, gen ini juga mengkode faktor pertumbuhan, faktor transkripsi, atau protein lain yang terlibat dalam pertumbuhan sel. Kanker suppressor gen berfungsi sebagai penghambat pertumbuhan sel, apabila diaktifkan maka akan menghentikan siklus pembelahan sel, sehingga akan dapat mencegah pembelahan sel selanjutnya (Smith *et al.*, 2000).

Pada tahap inisiasi, terjadinya mutasi oleh zat karsinogen yang masuk kedalam tubuh sehingga sel yang terinisiasi akan mengalami perubahan urutan nukleotida DNA protoonkogen sehingga ekspresi gen berubah meskipun jaringan masih terlihat normal. Pada tahap promosi, sel yang telah terinisiasi akan diaktifkan oleh promotor yang mengakibatkan sel mengalami proliferasi menjadi proneoplasma. Dan pada tahap progresi, sel kanker akan menginvasi jaringan dan menyebar dalam area yang berbeda didalam tubuh untuk tumbuh atau bermetastasis ke organ dan jaringan dalam tubuh (Macdonald and Ford, 1997).

C. Sel T47D

Sel T47D merupakan *continuous cell line* pada wanita berusia 54 tahun yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara. Sel T47D juga merupakan model sel kanker payudara yang telah bermutasi *p53* yang resisten terhadap

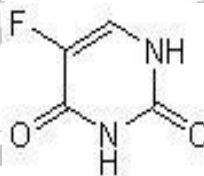
mekanisme apoptosis (mekanisme fisiologis sel reduksi untuk memperbaiki jaringan dan membuang sel yang rusak yang bisa berbahaya bagi tubuh). Sel ini sering dipakai dalam penelitian karena mudah dalam penanganannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi, serta mudah diganti dengan *frozen stock* jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003; Fitri *et al.*, 2014).



Gambar 2.1 Sel T47D (www.atcc.org)

D. 5-Fluorouracil (5FU)

5FU merupakan antimetabolit yang bekerja secara antagonis dengan timin terhadap aktivitas enzim timidilat sintetase (TS). Metabolisme dari 5FU menghasilkan *fluoridin-5'-trifosfat* (FUTP) yang bergabung ke dalam RNA dan mempengaruhi fungsinya, dan *fluoro-deoxyuridine monophosphate* (FdUMP) yang menghambat replikasi DNA (Longley and Johnston, 2007).



Gambar 2.2. Struktur 5-Fluorouracil

5FU dikonversi menjadi 3 metabolit aktif utama yaitu *fluoro-deoxyuridine monophosphate* (FdUMP), *fluorodeoxyuridine triphosphate* (FdUTP), dan *fluorouridine triphosphate* (FUTP). Mekanisme utama aktivasi 5FU adalah konversi menjadi *fluorouridine monophosphate* (FUMP) yang secara langsung oleh *orotate phosphoribosyl transferase* (OPRT), atau secara

tidak langsung oleh *fluorouridine* (FUR) melalui aksi berurutan dari *uridine phosphorylase* (UP) dan *uridine kinase* (UK). FUMP kemudian difosforilasi menjadi *fluorouridine diphosphate* (FUDP) yang dapat difosforilasi lebih lanjut menjadi metabolit aktif *fluorouridine triphosphate* (FUTP) atau dikonversi menjadi *fluorodeoxyuridine diphosphate* (FdUDP) oleh *ribonucleotide reductase* (RR). Di sisi lain, FdUDP dapat pula difosforilasi atau didefosforilasi menjadi metabolit aktif masing-masing FdUTP dan FdUMP (Longley and Johnston, 2007).

5FU hanya bekerja pada sel yang aktif menjalankan siklus sel di mana diperlukan aktivitas TS untuk sintesis basa penyusun DNA. TS diekspresikan tinggi pada fase G_1 melalui perantara aktivitas transkripsi dari E2F. Setelah diekspresikan, TS sendiri langsung mensintesis prekursor dUMP yang diperlukan dalam fase sintesis. Perlakuan dengan 5FU pada sel kanker dapat menyebabkan akumulasi sel pada fase G_1 dan awal fase sintesis (G_1/S arrest) (Liu *et al.*, 2006). Efek samping dari 5FU antara lain neutropenia, stomatitis, diare, dan *hand-food syndrome* (Meyerhardt dan Mayer, 2005).

E. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi Lapis Tipis merupakan suatu metode pemisahan dan uji senyawa kimia secara kuantitatif dan kualitatif. Prinsipnya yaitu adsorpsi dan partisi yang ditentukan oleh fase diam (*adsorben*) dan fase gerak (*eluen*). Komponen kimia akan bergerak naik mengikuti fase gerak karena daya serap adsorben terhadap komponen-komponen kimia tidak sama sehingga komponen kimia dapat bergerak dengan jarak yang berbeda berdasarkan tingkat kepolarannya. Peralatan dan bahan yang dibutuhkan untuk melaksanakan pemisahan dan analisis sampel dengan metode KLT cukup sederhana yaitu sebuah bejana tertutup (*chamber*) yang berisi pelarut dan lempeng KLT (Wulandari, 2011).

F. Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia merupakan suatu tahapan awal yang dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan metabolit sekunder dalam suatu tanaman.

Skrining fitokimia biasanya meliputi pemeriksaan kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, tannin, saponin, glikosida, terpenoid atau steroid (Harborne, 1987).

1. Flavonoid

Flavonoid merupakan golongan fenol terbesar yang terdapat di alam dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆. Senyawa flavonoid yang paling sering ditemukan dalam tanaman biasanya berbentuk glikosida (Harborne, 1987). Flavonoid ini memiliki ikatan dengan gula yang menyebabkan flavonoid ini bersifat polar (Siedel, 2008). Untuk mengidentifikasi senyawa flavonoid dalam tanaman dilakukan dengan menggunakan pereaksi semprot sitroborat, yang akan menimbulkan bercak berfluoresensi kuning, hijau, atau biru pada UV 366 (Wagner, 1966).

2. Alkaloid

Alkaloid merupakan golongan senyawa yang banyak ditemukan dalam tanaman, mengandung paling sedikit satu atom nitrogen yang sifatnya basa dan membentuk suatu cincin heterosiklik serta mengandung substituen yang bervariasi seperti gugus amina, amida, fenol, dan metoksi sehingga alkaloid bersifat semipolar (Harborne, 1987; Dewi *et al.*, 2013). Untuk mengidentifikasi senyawa alkaloid ini dengan menggunakan pereaksi semprot dragendroff, yang menimbulkan bercak berwarna jingga hingga coklat pada sinar tampak (Wagner, 1996).

3. Steroid atau Triterpenoid

Senyawa triterpenoid memiliki struktur siklik berupa alkohol yang menyebabkan senyawa ini cenderung bersifat semipolar (Harborne, 1987). Untuk mengidentifikasi senyawa triterpenoid dan steroid ini dengan menggunakan pereaksi semprot Lieberman-burchard yang pada senyawa steroid akan menimbulkan bercak berwarna hijau hingga biru pada UV 366nm (Wagner, 1996). Dan pada senyawa triterpenoid bercak yang timbul berwarna orange kemerahan pada sinar tampak (Fransworth, 1996).

4. Senyawa Polifenol atau Fenolik

Senyawa polifenol merupakan suatu senyawa metabolit sekunder terbesar pada tanaman (Ciptaningsih, 2012). Pada senyawa fenol terdiri dari

sebuah cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksil. Salah satu senyawa fenolik yang cenderung larut dalam air dan pelarut polar yaitu tannin dan senyawa fenolik lainnya yaitu flavonoid (Harbone, 1987). Pada identifikasi senyawa polifenol atau fenolik ini dengan menggunakan pereaksi semprot FeCl_3 yang menimbulkan bercak berwarna kuning tua hingga ungu dan hitam pada sinar tampak (Stahl, 1969; Wagner, 1996).

G. Bawang Dayak (*Sisyrinchium palmifolium* L.)

Secara taksonomi, klasifikasi tanaman bawang dayak yaitu:

- Kingdom : Plantae
- Divisi : Magnoliophyta
- Class : Liliopsida
- Ordo : Liliales
- Family : Iridaceae
- Genus : *Sisyrinchium*
- Spesies : *Sisyrinchium palmifolium* L.
- Synonim : *Eleutherine palmifolia*



Gambar 2.3. Bawang Dayak

Bawang Dayak merupakan tanaman yang berasal dari Kalimantan Tengah. Bawang Dayak juga biasa disebut bawang sabrang, bawang lubak, bawang merah hutan, bawang arab, bawang siyem, dan lain - lain. Kriteria bawang dayak yang digunakan adalah yang telah berumur 3 - 4 bulan pasca tanam atau yang sudah mengeluarkan bunga. Umbi berbentuk bulat telur memanjang, berwarna merah, terdiri dari ± 5 lapisan, dengan panjang ± 5 cm dan diameter ± 3 cm. Ciri spesifik tanaman ini adalah umbi tanaman berwarna

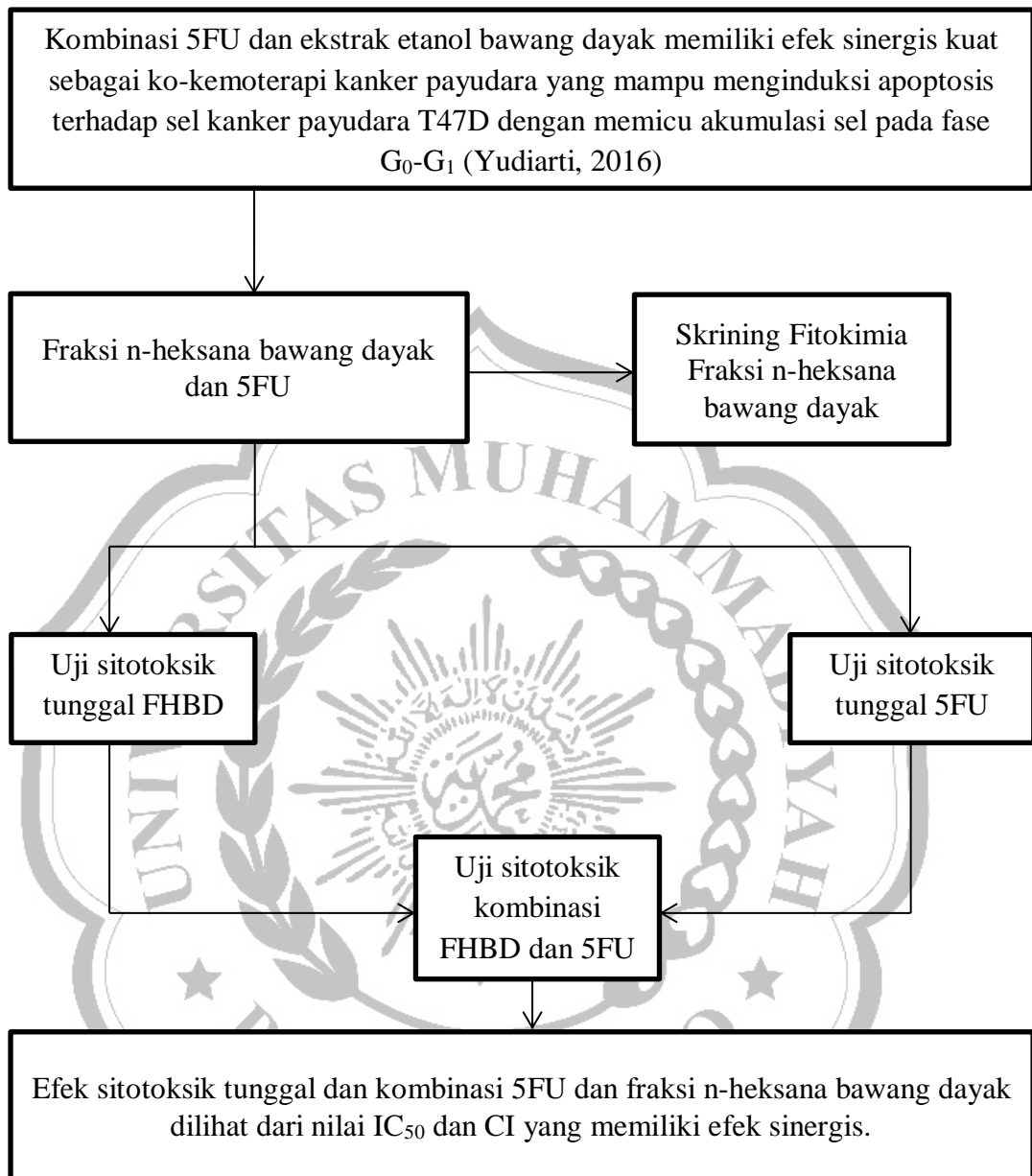
merah menyala dengan permukaan yang sangat licin. Letak daun berpasangan dengan komposisi daun bersirip ganda. Tipe pertulangan daun sejajar dengan tepi daun licin dan bentuk daun berbentuk pita berbentuk garis. Selain digunakan sebagai tanaman obat tanaman ini juga dapat digunakan sebagai tanaman hias karena bunganya indah dengan warna putih yang memikat (Galingging, 2009; Utami dan Puspaningtyas, 2013).

Umbi bawang dayak memiliki khasiat sebagai obat bisul, diuretik, analgetik, adstringen, disentri, hipertensi, diabetes, hiperkolesterol, batuk, sakit kuning, radang usus, perangsang muntah, penyakit kuning, kanker kolon, dan kanker payudara. Daun bawang dayak berkhasiat sebagai obat bagi wanita yang nifas (Galingging, 2009; Utami dan Puspaningtyas, 2013). Di Kalimantan, tanaman bawang dayak sering digunakan sebagai obat tradisional terutama pada pengobatan kanker payudara (Kuntorini, 2010).

Kandungan senyawa aktif dalam bawang dayak yaitu naphthoquinones dan turunannya, seperti elecanacine, eleutherine, eleutherol, eleuthernone. Juga mengandung alkaloid, glikosida, saponin, triterpenoid, steroid, flavonoid, tannin, dan fenolik (Utami dan Puspaningtyas, 2013). Berdasarkan hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa bawang dayak mengandung senyawa flavonoid, polifenol, alkaloid, kuinon, tanin, steroid, monoterpenoid dan seskuiterpenoid (Puspadewi *et al.*, 2013). Pada umbi bawang dayak diketahui mengandung senyawa tanin, alkaloid, saponin, fenolik, flavonoid, dan triterpenoid atau steroid (Sulastri, 2015). Pada ekstrak n-heksana bawang dayak mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, fenolik, terpenoid, steroid dan glikosida (Alia, 2011).

Senyawa fenolik memiliki aktivitas antikanker, salah satu senyawa fenolik dalam bawang dayak yaitu naftokuinon dan antrakuinon, naphthoquinon ini dapat digunakan sebagai antimikroba, antifungal, antiviral, dan antiparasitik. Selain itu, naphthoquinones juga memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat didalam sel vakuola dalam bentuk glikosida (Hara *et al.*, 1997).

H. Kerangka konsep



I. Hipotesis

Berdasarkan kerangka konsep, maka didapatkan hipotesis :

1. Fraksi n-heksana bawang dayak memiliki kandungan senyawa yang berpotensi sebagai antikanker.
2. Fraksi n-heksana bawang dayak memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D
3. Kombinasi fraksi n-heksana bawang dayak dapat meningkatkan efek sitotoksik 5FU pada sel kanker payudara T47D