

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab tertinggi kedua kematian secara global, serta menyebabkan lebih dari 8,8 juta kematian umat manusia pada 2015, yang setara dengan 1 dari 6 kematian yang terjadi di dunia. Perkembangan kanker (karsinogenesis) merupakan suatu proses multistep, dimana sebuah sel normal akan diubah atau dibentuk menjadi sel yang mengekspresikan fenotip malignan. Proses tersebut merupakan pemecahan atau disfungsi terhadap tahapan lengkap yang terkontrol seperti diferensiasi sel, proliferasi, dan kematian sel yang terprogram (apoptosis) serta keterlibatan mekanisme umpan balik yang teratur, sehingga menyebabkan karakter pertumbuhan yang cepat juga metastasis sel kanker ¹. Kanker kolorektal (CRC) adalah kanker paling umum ketiga dan penyebab paling umum keempat kematian terkait kanker di seluruh dunia. CRC adalah salah satu tumor padat yang dikarakterisasi secara molekuler paling awal. Urutan perkembangan CRC secara bertahap dari pembentukan adenoma ke karsinoma melalui akumulasi peristiwa genetik dan epigenetic ².

Pengobatan kanker dengan tanaman dan produk yang berbasis tanaman merupakan suatu metode yang revolusioner, selain karena sederhana, lebih aman, ramah lingkungan, cepat, lebih selektif sesuai dengan fungsinya dan dapat bertindak secara spesifik pada sel tumor tanpa mempengaruhi sel normal, juga cenderung tidak toksik jika dibandingkan dengan metode perawatan konvensional ³. Salah satu fitokimia yang potensial adalah berasal dari sejumlah sumber bahan

laut terutama alga, karena diketahui mampu memodulasi sejumlah mekanisme seluler semacam sitotoksik seluler, mencegah invasi sel tumor, serta meningkatkan apoptosis sel kanker⁴. Aktivitas mikroalga telah dibuktikan dalam sejumlah penelitian, mampu melawan kanker (payudara, ovarium, kulit, paru, ginjal, dan perut)^{4,5}, menghambat proliferasi sel serta mengurangi kemampuan pembentukan koloni pada beberapa sel kanker. Bahkan, fikobiliprotein fikosianin yang diisolasi dari *Spirulina platensis* dapat menyebabkan pelepasan sitokrom C dari mitokondria dan induksi caspase-dependen pada apoptosis sel HeLa^{1,6,7}. Ekstrak etanol 70% *Spirulina* menunjukkan sitotoksitas yang signifikan pada kultur sel K562 dan Kasumi-1. Nilai IC₅₀ yang diperoleh dengan menggunakan larutan trypan biru yakni 4,64 mg/mL untuk K-562 dan 3,68 mg/mL untuk sel line Kusumi-1. Ekstrak air dari *Spirulina* juga menunjukkan adanya sitotoksitas dengan menggunakan metode trypan biru, pada dosis yang lebih tinggi, dimana nilai IC₅₀ yang diperoleh adalah 12,68 mg/mL untuk K-562 dan 2,13 mg/mL untuk sel line Kusumi-1. Nilai IC₅₀ ekstrak etanol 70% *Spirulina* dengan metode uji MTT adalah 0,40 mg/mL untuk K-562 dan 0,31 mg/mL untuk sel line Kusumi-1. Sedangkan nilai IC₅₀ dengan metode uji MTT untuk ekstrak air *Spirulina*, sedikit lebih tinggi yaitu 15,77 mg/mL untuk K-562 dan 9,44 mg/mL untuk sel line Kusumi-1. Penelitian lain juga memberikan bukti aktivitas anti-kanker dari produk *Spirulina* komersial terhadap sel-sel kanker paru-paru terutama yang berkaitan dengan sifat-sifat kemopreventif *Spirulina*⁸. Efek sitotoksik ekstrak etanol *Spirulina* cukup serupa dengan efek dari penggunaan cyclofosfamid yaitu senyawa kimia yang dipakai sebagai agen antikanker.

Sitotoksitas yang didapatkan dari ekstrak *Spirulina* terhadap sel line kanker kemungkinan karena adanya keberadaan fitopigmen (karotenoid, klorofil, dan Fikosianin), sebagaimana juga polisakarida yang menjadi konstituen pada ekstrak tersebut⁹. Hasil penelitian lain menunjukkan, kombinasi fikosianin dan ATRA kemungkinan memiliki efek penghambatan pada pertumbuhan sel HeLa dengan menghambat pertumbuhan siklus sel, menginduksi apoptosis sel, dan mempromosikan sitolisis yang dimediasi komplemen⁷. Selain itu, hasil skrining fitokimia menunjukkan keberadaan tanin, flavonoid, steroid, glikosida, saponin dan alkaloid pada ekstrak etanol *Spirulina platensis*. Aktivitas antioksidan (IC₅₀), kapasitas antioksidan (uji FRAP) dan kandungan total fenol yang ditemukan pada ekstrak etanol *Spirulina* sp. dengan nilai berturut turut 518,94 ppm, $49,95 \pm 2,02$ ($\mu\text{mol Fe}^{2+}$ eq.g⁻¹ D.W) dan $0,32 \pm 0,0025$ mg GAE g⁻¹ D.W¹⁰. Berdasarkan hasil-hasil penelitian tersebut, dapat dibuktikan bahwa *Spirulina* potensial menjadi salah satu sumber yang dapat dikembangkan menjadi obat antikanker⁹.

Kanker kolon sebagai salah satu kanker dengan insidensi besar di Indonesia, memerlukan penanganan dan pengobatan yang sesuai bagi penderitanya, terutama terapi dengan efek samping yang kecil serta bersifat alamiah. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan terapi dari bahan herbal yang memiliki potensi dalam membunuh sel kanker di tingkat *in vitro*. Fikosianin dari ekstrak *Spirulina platensis* memiliki aktivitas antikanker terhadap berbagai jenis kultur sel kanker. Namun, aktivitas antiproliferasi dan apoptosis sebagai salah satu komponen antikanker fikosianin pada kultur sel kanker kolon lainnya, yakni sel WiDr, masih belum diketahui. Berdasarkan hal tersebut, diperlukan suatu

penelitian terkait aktivitas antikanker fikosianin dari ekstrak *Spirulina platensis* terhadap sel WiDr dalam potensinya untuk membunuh sel kanker kolon pada tingkat *in vitro*.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah fikosianin dari ekstrak *Spirulina platensis* efektif untuk menginduksi antiproliferasi dan apoptosis pada sel WiDr (colon cancer cell line)?

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa fikosianin dari ekstrak *Spirulina platensis* efektif untuk menginduksi antiproliferasi dan apoptosis terhadap sel WiDr, yakni kultur sel kanker kolon.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Mendeskripsikan konsentrasi IC_{50} fikosianin dari ekstrak *Spirulina platensis* terhadap uji viabilitas sel WiDr
2. Menganalisis persentase penghambatan proliferasi sel WiDr yang diberi perlakuan fikosianin dari ekstrak *Spirulina platensis*.
3. Menganalisis persentase apoptosis sel WiDr yang diberi perlakuan fikosianin dari ekstrak *Spirulina platensis*.

1.4. Manfaat

1.4.1. Bagi ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan memberi bukti ilmiah terkait aktivitas antikanker fikosianin dari ekstrak *Spirulina platensis* terhadap kultur sel kanker kolon (WiDr).

1.4.2. Bagi peneliti lain

Hasil yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi atau acuan bagi pengembangan penelitian aktivitas antikanker fikosianin dari *Spirulina platensis*, terutama untuk penelitian pada tahap praklinik in vivo dan klinik.

1.4.3. Bagi masyarakat

Penelitian ini diharapkan mampu menjadi sumber informasi yang ilmiah untuk pemanfaatan *Spirulina platensis*, khususnya fikosianin dari organisme tersebut, dalam pengobatan kanker kolon.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Daftar penelitian yang berkaitan dengan *Spirulina platensis*, fikosianin, antikanker, antioksidan, dan kultur sel kanker.

No	Tahun dan Jurnal	Peneliti	Judul	Metode	No sitasi	Sampel	Hasil
1	Asian Pac J Trop Biomed. 2016	Yohana F, Hernandez F, Khandual S, Guadalupe I, López R.	Cytotoxic effect of <i>Spirulina platensis</i> extracts on human acute leukemia Kasumi-1 and chronic myelogenous leukemia K-562 cell lines	Experimental	⁹	Ekstrak ethanol 70% dan ekstrak air <i>Spirulina platensis</i> pada Kasumi-1 dan K-562 cell lines	Efek sitotoksik ekstrak etanol <i>Spirulina</i> cukup serupa dengan efek dari penggunaan cyclofosamid yaitu senyawa kimia yang dipakai sebagai agen antikanker. Sitotoksitas yang didapatkan dari ekstrak <i>Spirulina</i> terhadap sel line kanker kemungkinan karena adanya keberadaan fitopigmen (karotenoid, klorofil, dan Fikosianin), sebagaimana juga polisakarida yang menjadi konstituen pada ekstrak tersebut. Sehingga dapat dikatakan bahwa ekstrak kasar <i>Spirulina</i> mampu menjadi salah satu sumber yang dapat dikembangkan menjadi obat antikanker
2	Biomed Pharmacother. 2018;106 (June):292–302.	Czerwonka A, Kaławaj K, Sławińska-Brych A, Lemieszek MK, Bartnik M, Wojtanowski KK, et al.	Anticancer effect of the water extract of a commercial <i>Spirulina</i> (<i>Arthrospira platensis</i>) product on the human lung cancer A549 cell line.	Experimental	⁸	Ekstrak air <i>Spirulina platensis</i> pada A549 cell line.	Hasil yang diperoleh menunjukkan adanya aktivitas anti-kanker dari produk <i>Spirulina</i> komersial terhadap sel-sel kanker paru-paru dan didukung dengan dasar ilmiah terkait sifat-sifat kemopreventif <i>Spirulina</i> .

3	Tumor Biol. 2014;	Yang F, Li B, Chu X-M, Lv C-Y, Xu Y-J, Yang P.	Molecular mechanism of inhibitory effects of Fikosianin combined with all- trans-retinoic acid on the growth of HeLa cells <i>in vitro</i> .	Experi mental	7	all-trans-retinoic acid (ATRA), Fikosianin (C-PC), dan ATRA+C-PC terhadap sel kanker serviks (sel HeLa)	C-PC yang dikombinasikan dengan ATRA terbukti sebagai penghambat yang efektif untuk sel HeLa. Dengan menggabungkan dengan C-PC, dosis ATRA dapat dikurangi secara efektif, dan toksisitas dapat dikurangi. Kombinasi C-PC + ATRA mungkin memiliki efek penghambatan pada pertumbuhan sel HeLa dengan menghambat pertumbuhan siklus sel, menginduksi apoptosis sel, dan mempromosikan sitolisis yang dimediasi komplemen.
4	JPB Kelaut dan Perikan. 2015;10(2):101–9.	Fithriani D, Ammini S, Melanie S, Susilawati R.	Uji Fitokimia , Kandungan Total Fenol Dan Aktivitas Antioksidan Mikroalga <i>Spirulina</i> sp ., <i>Chlorella</i> sp ., dan <i>Nannochloropsis</i> sp .	Experi mental	10	Ekstrak etanol <i>Spirulina platensis</i>	Hasil skrining fitokimia menunjukkan keberadaan tanin, flavonoid, steroid, glikosida, saponin dan alkaloid pada ekstrak etanol <i>Spirulina platensis</i> . Aktivitas antioksidan (IC50), kapasitas antioksidan (uji FRAP) dan kandungan total fenol yang ditemukan pada ekstrak etanol <i>Spirulina</i> sp. dengan nilai berturut turut 518,94 ppm, $49,95 \pm 2,02$ ($\mu\text{mol Fe}^{2+}$ eq.g-1 D.W) dan $0,32 \pm 0,0025$ mg GAE g-1 D.W.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya karena menggunakan kultur sel kanker kolon yang belum digunakan sebelumnya, yakni sel WiDr. Penelitian ini juga menggunakan tiga parameter antikanker, yakni sitotoksitas, antiproliferasi, dan apoptosis. Selain itu, Fikosianin yang digunakan

dalam penelitian ini berasal dari *Spirulina platensis* yang dikoleksi dari kolam kultur massal pembudidayaan mikroalga di Kabupaten Sukoharjo, Jawa Tengah.