

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Kanker payudara adalah penyakit yang ditandai dengan tidak terkontrolnya pertumbuhan sel kelenjar payudara, dapat disertai dengan invasi dan metastasis ke jaringan lain (ACS, 2014<sup>a</sup>). Kanker payudara merupakan jenis kanker penyebab kematian terbesar pada wanita di seluruh dunia (Ruddon, 2007). Menurut data GLOBOCAN (IARC) tahun 2012, kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru tertinggi, yaitu sebesar 43,3% dan persentase kematian sebesar 12,9% (Kemenkes RI, 2015).

Upaya pencegahan dan pengobatan kanker terus dilakukan. Modalitas terapi kanker meliputi pembedahan, radioterapi, sitostatika, terapi bertarget, dan terapi hormonal (ACS, 2014<sup>b</sup>). Masalah yang sering ditimbulkan dari terapi kanker seperti penggunaan sitostatika adalah efek samping obat. Hasil penelitian menyebutkan penggunaan obat-obat sitostatika sebagai agen kemoterapi dapat mempengaruhi sel-sel normal yang dapat menyebabkan efek samping yang luas yaitu alopesia, mual, muntah, myalgia, neuropati, rentan terinfeksi, stomatitis, diare, dan trombositopenia (Feisel, 2012). Penggunaan bahan alam sebagai agen kemoprevensi merupakan strategi terapi kanker untuk meminimumkan efek samping yang dimiliki agen kemoterapi. Salah satu tanaman yang telah diteliti adalah tanaman talas (*Colocasia esculenta* L. Schott).

Chakraborty *et al.*, (2015) menyebutkan bahwa umbi dan daun talas terbukti memiliki aktivitas antimikroba, antioksidan dan antikanker yang baik. Penelitian antikanker pada umbi dan daun talas dilakukan secara *in vitro* terhadap *osteosarcoma cell line* (MG63). Penelitian Brown *et al.*, (2005) menyebutkan adanya efek antikanker pada umbi talas yang dilakukan secara *in vitro* terhadap *colonic adenocarcinoma cells* (YYT). Umbi talas memperlihatkan dua mekanisme aksi antikanker yang berbeda; pertama, dengan induksi apoptosis terhadap *colonic adenocarcinoma cell*; dan kedua, respon imun non-spesifik mengaktifkan limfosit, yang pada gilirannya dapat melisis sel kanker.

Ekstrak metanol umbi dan daun talas hasil sokletasi mengandung alkaloid, flavonoid, karbohidrat, tanin, terpenoid. Fitosterol dan fenol ditemukan hanya pada ekstrak metanol daun talas dan tidak ditemukan pada ekstrak metanol umbi talas (Chakraborty *et al.*, 2015).

Flavonoid berpotensi sebagai antikanker (Winarsi, 2005). Flavonoid bekerja sebagai antikanker dengan jalan induksi apoptosis, antiproliferasi sel, inhibisi siklus sel dan promosi diferensiasi (Ren, *et al.*, 2003). Aktivitas antikanker ditunjukkan flavonoid melalui induksi apoptosis dengan menghambat ekspresi enzim *topoisomerase* I dan *topoisomerase* II yang berperan dalam katalisis pemutaran dan relaksasi DNA. Inhibitor enzim *topoisomerase* akan menstabilkan kompleks *topoisomerase* dan menyebabkan DNA terpotong dan mengalami kerusakan. Kerusakan DNA dapat menyebabkan terekspresinya protein proapoptosis seperti Bax dan Bak dan menurunkan ekspresi protein anti

apoptosis yaitu Bcl-2 dan Bcl-XL. Dengan demikian pertumbuhan sel kanker terhambat (Ren *et al.*, 2003).

Sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian mengenai efek sitotoksik ekstrak metanol daun talas (*Colocasia esculenta* L. Schott) terhadap sel T47D melalui induksi apoptosis, sehingga sangatlah menarik melakukan penelitian ini.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan di atas, maka masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak metanol daun talas mempunyai efek sitotoksik terhadap sel T47D?
2. Berapakah potensi sitotoksik dari ekstrak metanol daun talas terhadap sel T47D yang dinyatakan dengan nilai IC<sub>50</sub>?
3. Apakah ekstrak metanol daun talas mampu menginduksi apoptosis sel T47D?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Membuktikan efek sitotoksik ekstrak metanol daun talas terhadap sel T47D.
2. Mengetahui potensi sitotoksik ekstrak metanol daun talas terhadap sel T47D yang dinyatakan dengan nilai IC<sub>50</sub>.
3. Membuktikan efek apoptosis ekstrak metanol daun talas terhadap sel T47D.

## **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

Memberikan bukti ilmiah efek sitotoksik ekstrak metanol daun talas terhadap sel T47D melalui induksi apoptosis, sehingga dapat dikembangkan sebagai salah satu alternatif terapi kanker payudara melalui penelitian yang berkelanjutan.

## **E. Tinjauan Pustaka**

### **1. Kanker Payudara**

#### **a. Pengertian Kanker Payudara**

Kanker payudara adalah penyakit yang ditandai dengan tidak terkontrolnya pertumbuhan sel kelenjar payudara, dapat disertai dengan invasi dan metastasis ke jaringan lain (ACS, 2014<sup>a</sup>). Kanker payudara merupakan jenis kanker penyebab kematian terbesar pada wanita di seluruh dunia (Ruddon, 2007).

#### **b. Patofisiologi Kanker Payudara**

Kanker payudara terjadi ketika sejumlah sel di dalam payudara tumbuh dan berkembang dengan tidak terkendali. Sel-sel tersebut dapat menyerang jaringan sekitar dan menyebar ke seluruh tubuh. Setiap jenis jaringan pada payudara dapat membentuk kanker, namun kanker biasanya timbul pada saluran atau kelenjar susu (Ruddon, 2007). Kanker payudara pada 90% wanita pada fase awal bersifat asimtomatik dan tidak menimbulkan nyeri. Kanker payudara biasanya didiagnosis dengan adanya benjolan kecil berukuran kurang dari 2 cm. Pada tumor ganas, benjolan ini bersifat soliter, unilateral, solid, keras, tidak beraturan, dan

*nonmobile*. Kadang terlihat juga adanya abnormalitas pada puting dan retraksi. Pada kasus yang lebih berat terlihat tanda-tanda seperti edema kulit, kemerahan, dan rasa panas pada jaringan payudara (Dipiro *et al.*, 2005).

**c. Faktor Risiko Kanker Payudara**

Faktor risiko yang berpengaruh pada kanker payudara antara lain lamanya paparan hormon (menstruasi pada usia dini dan terlambatnya menopause), faktor reproduksi (tidak punya anak dan kehamilan pertama pada usia lanjut), faktor diet dan kurangnya aktivitas fisik (obesitas, diet lemak), radiasi selama perkembangan payudara, terapi pengganti hormon pada pemakaian kronis, serta faktor genetik bawaan yang terkait dengan kanker payudara seperti adanya mutasi gen (Ruddon, 2007).

**d. Mekanisme Molekuler Perkembangan Kanker Payudara**

Mekanisme molekuler yang bertanggung jawab terhadap perkembangan kanker payudara belum banyak diketahui tetapi kemungkinan berhubungan dengan ekspresi onkogen seperti *c-myc*, *ERBB2*, dan *Ras* (Ruddon, 2007). Kanker payudara juga disebabkan adanya mutasi pada gen *BRCA1* (*breast cancer, type 1*), *BRCA2* (*breast cancer, type 2*), dan *p53* (King, 2000; Ruddon, 2007). Selain terjadinya mutasi, kemungkinan mekanisme lainnya yaitu adanya inaktivasi *p53 wild-type* yang mengakibatkan hilangnya fungsi sebagai gen *tumor suppressor gene* (Macdonald *et al.*, 2004). Secara molekuler pasien kanker payudara digolongkan menjadi sub tipe luminal yang

mengekspresikan *estrogen receptor* (ER) dan sub tipe non luminal yang tidak mengekspresikan ER. Sub tipe non luminal dikelompokkan lebih lanjut menjadi 2 kelompok yaitu yang mengekspresikan *human epithelial growth factor receptor 2* (HER-2) serta yang tidak mengekspresikan baik ER maupun HER-2 (Vora *et al.*, 2009).

Faktor hormonal juga memiliki peran dalam perkembangan kanker payudara. Hormon yang paling berperan dalam timbulnya kanker payudara adalah estrogen. Estrogen berperan pada karsinogenesis di payudara pada metabolisme estrogen menjadi metabolit genotoksik serta stimulasi pertumbuhan. Estrogen dapat mengalami metabolisme menjadi metabolit genotoksik seperti metabolit quinon yang selanjutnya berperan dalam tahapan inisiasi kanker. Faktor risiko kanker payudara juga terjadi karena polimorfisme gen yang mengkode sintesis estrogen dan memetabolisme estrogen seperti *cytochrome P450 1B1* (CYP1B1) dan *catechol-o-methyl transferase* (COMT). Estrogen ketika berikatan dengan reseptornya akan memulai transduksi sinyal menghasilkan efek peningkatan proliferasi sel serta penghambatan apoptosis (Yager and Davidson, 2006). Kompleksnya mekanisme penyakit kanker payudara ini menuntut terapi yang komprehensif.

#### e. **Terapi Kanker Payudara**

Pembedahan adalah pilihan utama pada terapi kanker payudara. Pembedahan dan radioterapi dapat mengontrol tumor lokal pada sebagian besar pasien, meskipun lebih dari 60% akan meninggal jika jaringan

tumornya menyebar (Rom *et al.*, 2008). Pasien kanker payudara pada stadium awal (penyakit masih terlokalisasi pada kelenjar payudara dan limfonodus) umumnya menjalani terapi lokal dan sistemik untuk menurunkan risiko munculnya kembali penyakit dan memperbaiki daya hidup. Terapi lokal ditempuh melalui pembedahan sebagian atau pengangkatan kelenjar payudara secara total maupun radioterapi. Pasien yang menjalani pembedahan sebagian bisa menjalani radioterapi tergantung dari ukuran tumor. Sedangkan terapi adjuvan sistemik ditempuh dengan cara kemoterapi maupun terapi hormon (NCCN, 2009). Tujuan terapi sistemik termasuk kemoterapi pada pasien kanker tingkat lanjut dan yang sudah mengalami metastasis adalah untuk memaksimumkan dalam mengontrol gejala, mencegah komplikasi yang serius, serta memperpanjang usia harapan hidup pasien. Untuk mencapai tujuan ini, harus diperhatikan efek samping kemoterapi. Beberapa faktor yang mempengaruhi pilihan terapi adalah karakteristik pasien (seperti umur dan status menopause) serta karakteristik tumor (letak dan lamanya penyakit, status reseptor hormon serta ekspresi *HER-2* dari tumor) (Moreno-Aspitia and Perez, 2009).

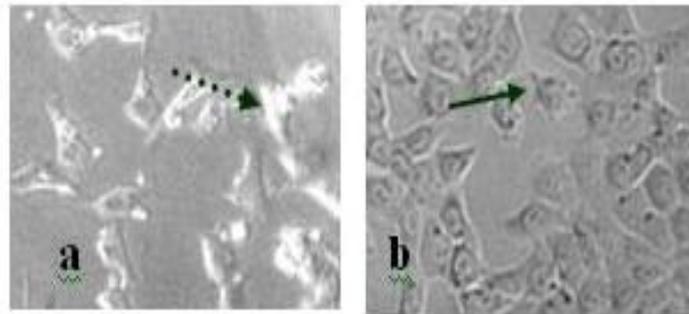
Agen kemoterapi golongan antrasiklin (seperti doksorubisin dan epirubicin) serta taxan (misalnya paclitaxel dan docetaxel) umumnya digunakan dalam terapi kanker payudara (Moreno-Aspitia and Perez, 2009). Kombinasi antara docetaxel, adriamicyn (doksorubisin) dan siklofosfamid merupakan kemoterapi standar yang diterapkan pada

pasien sebelum pembedahan (Rom *et al.*, 2008). Pengobatan dengan menggunakan agen kemoterapi sistemik pada terapi kanker payudara selain menunjukkan efektivitas dan selektivitas yang rendah pada sel kanker juga menunjukkan efek toksik pada jaringan normal. Penyebab kegagalan terapi kanker payudara dengan agen kemoterapi salah satunya adalah resistensi sel kanker atau *multidrug resistance*. Resistensi obat ini diakibatkan oleh adanya *breast cancer resistance protein* (BCRP), misalnya adalah P-glycoprotein (Pgp) (Imai *et al.*, 2005).

## 2. Sel T47D

Sel T47D merupakan *continuous cell line* yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara seorang wanita berusia 54 tahun. *Continuous cell line* sering dipakai dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penanganannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan *frozen stock* jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003).

Sel T47D memiliki morfologi seperti sel epitel. Sel ini dikulturkan dalam media DMEM + 10% FBS + 2 mM L-Glutamin, diinkubasi dalam CO<sub>2</sub> inkubator 5% dan suhu 37° C (Abcam, 2007). Morfologi sel T47D yang hidup dan yang telah berubah dapat dilihat pada Gambar 1.



Keterangan: —→ sel hidup

- - -→ sel yang telah berubah morfologi

**Gambar 1.** Morfologi sel T47D akibat perlakuan ekstrak etanolik biji pinang (EP) 60 µg/mL (a) dibandingkan dengan sel tanpa perlakuan/kontrol sel (b) Dilakukan dengan menginkubasi  $3 \times 10^3$  sel T47D dengan ekstrak etanolik biji pinang (EP) (30-210 µg/mL) selama 48 jam (Rahmi dan Hermawan, 2009)

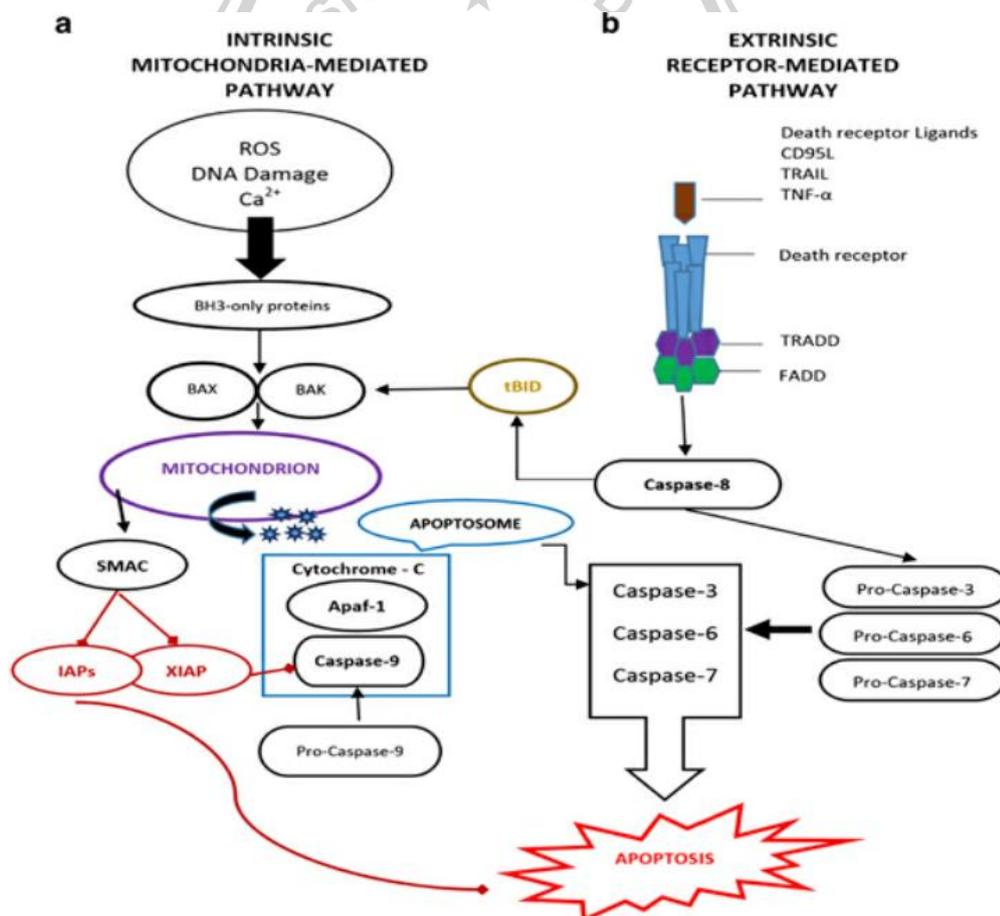
Sel kanker payudara T47D mengekspresikan protein p53 yang telah termutasi. *Missense mutation* terjadi pada residu 194 (dalam *zinc-binding domain*, L2) sehingga p53 tidak dapat berikatan dengan *response element* pada DNA. Hal ini mengakibatkan berkurang bahkan hilangnya kemampuan p53 untuk regulasi *cell cycle*. Sel T47D merupakan sel kanker payudara ER/PR-positif (Schafer *et al.*, 2000). Induksi estrogen eksogen mengakibatkan peningkatan proliferasinya (Verma *et al.*, 1998). Sel T47D merupakan sel yang sensitif terhadap doksorubisin (Zampieri *et al.*, 2002).

### 3. Apoptosis

Apoptosis merupakan proses kematian sel yang terprogram melalui serangkaian perubahan struktural untuk mengeliminasi sel yang rusak atau tidak dibutuhkan lagi. Apoptosis terjadi pada proses fisiologis dan patologis. Pada proses patologis, apoptosis mempunyai peran penting pada kematian sel

tumor (Hanahan and Weinberg, 2000). Pada kanker, sel mengalami proliferasi melebihi batas normal dan tidak terkendali. Hal tersebut terjadi akibat adanya gangguan pengaturan siklus sel dan penekanan apoptosis (Besterman and Macleod, 2000).

Jalur apoptosis dapat terjadi melalui dua jalur utama yaitu jalur ekstrinsik dan intrinsik. Jalur ekstrinsik melibatkan aktivasi reseptor kematian, Fas dan reseptor TNF, sedangkan jalur intrinsik melalui aktivasi beberapa procaspase dan pelepasan faktor apoptogenik dari mitokondria ke dalam sitoplasma (Zhang *et al.*, 2004). Jalur apoptosis dapat dilihat pada Gambar 2.



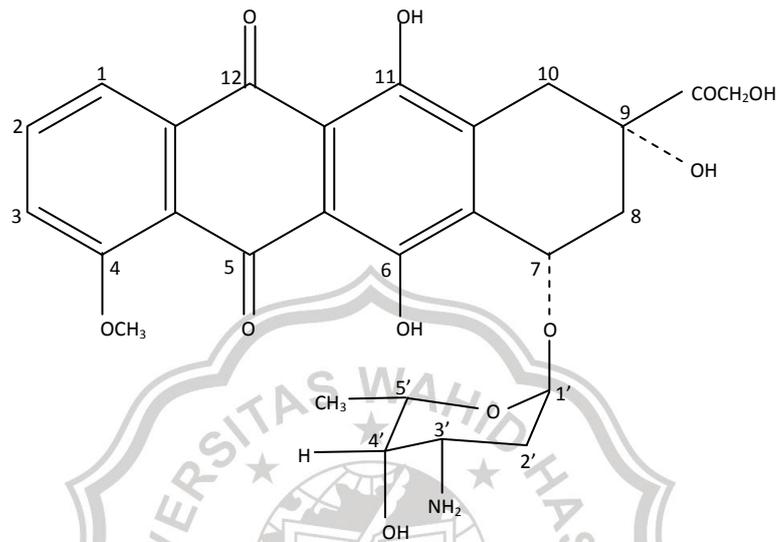
Gambar 2. Jalur Apoptosis (Baig *et al.*, 2016)

Mekanisme yang memperantarai apoptosis akibat adanya protein proapoptosis tergantung pada jenis proteinnya. Protein Bax, PUMA, Noxa dan p53/AIP1 memacu apoptosis dengan cara bertranslokasi dari sitoplasma ke dalam mitokondria, mempengaruhi potensial membran mitokondria sehingga mitokondria akan mengeluarkan sitokrom c, Smac/Diablo, Apaf-1 dan AIF. Sitokrom c akan membentuk kompleks dengan ATP dan Apaf-1, kemudian mengaktifasi Caspase-9 (inisiator Caspase). Caspase-9 yang aktif akan berikatan dengan kompleks sitokrom-c, ATP, Apaf-1 membentuk apoptosome, yang akan mengaktifasi Caspase-3 (efektor apoptosis). Protein PIGs merupakan enzim yang meregulasi sistem redoks. Oksigen reaktif yang dihasilkan oleh PIGs dapat menyebabkan kerusakan mitokondria, menyebabkan mitokondria mengeluarkan sitokrom c sehingga akan menginduksi terjadinya apoptosis (Herr and Debatin, 2001). Adanya mutasi pada protein yang terlibat dalam apoptosis (misalnya mutasi protein p53) akan mempengaruhi perkembangan kanker payudara. Dereglulasi apoptosis meningkatkan ketahanan hidup sel dan perkembangan resistensi sel kanker payudara terhadap obat (Kumar, 2000).

#### **4. Doksorubisin**

Doksorubisin merupakan agen kemoterapi jenis sitostatika yang termasuk golongan antrasiklin (Rahardja and Tjay, 2002). Namun, doksorubisin tidak digunakan sebagai antimikroba walaupun termasuk dalam golongan antibiotik (Thurston and Lobo, 1998). Doksorubisin adalah agen kemoterapi yang baik digunakan sebagai agen tunggal maupun kombinasi

untuk mengobati berbagai macam kanker pada manusia (Siu and Moore, 2005). Dokсорubisin memiliki cincin tetrasiklin yang berikatan dengan *daunorubicin* melalui ikatan glikosidik (Kwan *et al.*, 2008). Struktur kimia dokсорubisin dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 3. Struktur Dokсорubisin** (Kostrzewa-Nowak *et al.*, 2005)

Dokсорubisin spesifik menghambat fase S dalam siklus sel (Rock and DeMichele, 2003). Berbagai penelitian mengenai mekanisme kerja dokсорubisin telah dilakukan. Antibiotik antrasiklin seperti dokсорubisin memiliki mekanisme aksi sitotoksik melalui empat mekanisme yaitu penghambatan topoisomerase II, interkalasi DNA sehingga mengakibatkan penghambatan sintesis DNA dan RNA, pengikatan membran sel yang menyebabkan aliran dan transpor ion, pembentukan radikal bebas semiquinon dan radikal bebas oksigen melalui proses yang tergantung besi dan proses reduktif yang diperantarai enzim. Mekanisme radikal bebas ini telah diketahui bertanggungjawab pada kardiotoxicitas akibat antibiotik antrasiklin (Bruton *et al.*, 2005).

Doksorubisin dapat berinterkalasi dengan DNA, secara langsung akan mempengaruhi transkripsi dan replikasi. Doksorubisin mampu membentuk kompleks tripartit dengan topoisomerase II dan DNA. Topoisomerase II adalah suatu enzim tergantung ATP yang bekerja mengikat DNA dan menyebabkan *double-strand break* pada ujung 3'fosfat sehingga memungkinkan penukaran strand dan pelurusan DNA superkoil. Pelurusan strand ini diikuti dengan penyambungan strand DNA oleh topoisomerase II. Topoisomerase ini sangat penting fungsinya dalam replikasi dan perbaikan DNA. Pembentukan kompleks tripartit tersebut akan menghambat penyambungan kembali strand DNA, menyebabkan penghambatan daur sel terhenti di fase G1 dan G2 serta memacu terjadinya apoptosis (Gewirtz, 1999; Minotti *et al.*, 2004). Adanya gangguan pada sistem perbaikan DNA *double strand* akan memicu kerusakan sel, sedangkan overekspresi transkripsi untuk perbaikan DNA mungkin terlibat dalam fenomena resistensi obat. Doksorubisin dengan adanya gugus quinon yang dimilikinya juga mampu menghasilkan radikal bebas baik pada sel normal maupun sel kanker (Gewirtz, 1999). Doksorubisin dapat membentuk intermediate radikal semiquinon, yang dapat bereaksi dengan oksigen menghasilkan radikal anion superoksida, yang selanjutnya akan menghasilkan hidrogen peroksida dan radikal hidroksil yang menyerang DNA (Serrano *et al.*, 1999) dan mengoksidasi basa pada DNA. Pembentukan radikal bebas ini secara signifikan distimulasi oleh interaksi antara doksorubisin dengan besi. Pertahanan enzimatik dalam sel seperti superoksid dismutase dan katalase

merupakan hal penting untuk menjaga sel dari toksisitas doksorubisin (Bruton *et al.*, 2005).

Pemakaian doksorubisin sebagai agen kemoterapi memiliki beberapa kelemahan antara lain toksik pada sel normal, timbul resistensi, dan adanya efek samping (Bruton *et al.*, 2005). Mekanisme toksisitas doksorubisin telah banyak diketahui. Toksisitas kronis doksorubisin kemungkinan diperantarai oleh konversi metabolik doksorubisin menjadi doksorubisinol yang melibatkan berbagai enzim antara lain karbonil reduktase. Mekanisme utama toksisitas doksorubisinol terjadi karena interaksinya dengan besi dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak makromolekul sel (Minotti *et al.*, 2004). Mekanisme yang menyebabkan resistensi doksorubisin adalah adanya overekspresi Pgp yang menyebabkan doksorubisin dipompa keluar sel dan konsentrasi doksorubisin dalam sel turun (Bruton *et al.*, 2005). Efek samping pada pemakaian kronis doksorubisin bersifat irreversibel, termasuk terbentuknya *cardiomyopathy* dan *congestive heart failure* (Han *et al.*, 2008). Terjadinya *cardiomyopathy* pada pemakaian doksorubisin kemungkinan juga terjadi akibat peningkatan produksi oksidan di jantung. Mitokondria diperkirakan merupakan target utama kardiotoxik akibat doksorubisin. Di mitokondria elektron tunggal ditransfer ke doksorubisin sehingga menyebabkan peningkatan pembentukan radikal oksigen melalui autooksidasi doksorubisin semiquinon. Hidrogen peroksida juga merupakan penyebab stres oksidatif dan bertanggungjawab pada induksi apoptosis oleh doksorubisin pada sel endotelial dan sel otot jantung. Lebih lanjut,

mitokondria berperan dalam pengaturan apoptosis melalui pembebasan sitokrom c (Bruton *et al.*, 2005).

#### 5. Tanaman Talas (*Colocasia esculenta* L. Schott)

Tanaman Talas merupakan tanaman pangan berupa herba menahun yang termasuk dalam suku talas-talasan (*Araceae*) (Dalimartha, 2006). Di dalam family *Araceae*, talas sesungguhnya dikenal dengan nama *Colocasia esculenta*. Habitat tanaman ini diperkirakan berasal dari daerah tropis antara India dan Indonesia. Talas merupakan bahan makanan pokok bagi masyarakat daerah pasifik, seperti New Zealand dan Australia (Matthews, 2004). Talas memiliki berbagai nama umum di seluruh dunia, yaitu *taro* (English); *alavi*, *patarveli* (Gujarati); *arvi*, *kachalu* (Hindi); *alu* (Marathi); *alupam*, *alukam* (Sanskrit); *sempu* (Tamil) (Prajapati, 2011); *old cocoyam*; *abalong*; *taio*; *keladi*; *satoimo*; *tayoba*; dan *yu-tao* (Koswara, 2013). Morfologi tanaman talas dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Morfologi Tanaman Talas (Amiruddin, 2013)

##### a. Deskripsi

Morfologi tanaman talas yaitu batang berada di bawah tanah yang berbentuk umbi bulat (menyilinder) berwarna coklat agak kehitaman.

Arah tumbuh batang tegak dengan tinggi 0,5-1,5 m dan memiliki daun sejumlah 2-5 helai. Daun berbentuk perisai, berwarna hijau dan terkadang agak kekuningan. Pangkal daun berlekuk dan ujungnya meruncing. Tepi daun rata dengan petulangan daun menjari. Permukaan daun bagian bawah berlapis lilin dan memiliki tekstur kasap, sedangkan bagian atas daun berwarna lebih cerah. Tangkai daun berwarna hijau, lembut, panjang  $\pm 20-60$  cm, padat berisi, tetapi memiliki banyak rongga udara (Sastrahidayat dan Soemarno, 1991).

#### b. Klasifikasi

Taksonomi tanaman talas secara lengkap adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae  
 Divisi : Spermatophyta  
 Subdivisi : Angiospermae  
 Kelas : Monocotyledonae  
 Ordo : Arales  
 Famili : Araceae  
 Genus : *Colocasia*  
 Species : *Colocasia esculenta*

(Koswara, 2013)

#### c. Budidaya

Talas banyak dibudidayakan di Indonesia karena talas dapat tumbuh di daerah yang beriklim tropis dan tidak terlalu memerlukan pengairan. Tanaman ini juga dapat dijadikan sebagai tanaman sela dan

dapat tumbuh sepanjang tahun di daerah dataran rendah sampai dataran tinggi. Di Indonesia dijumpai hampir di seluruh kepulauan dan tersebar dari tepi pantai sampai ke pegunungan dengan ketinggian 1000 meter di atas permukaan laut (Onwueme, 1994). Lingkungan tumbuh yang ideal untuk tanaman talas bersuhu 21-27°C dengan kelembaban udara 50-90%, mendapat sinar matahari langsung dan bercurah hujan 240 mm/tahun (Rukmana, 1998).

**d. Khasiat**

Salah satu tanaman berkhasiat obat yang digunakan oleh masyarakat untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit seperti radang kulit bernanah, bisul, berak darah, tersiram air panas, gatal-gatal, diare, pembalut luka baru dan sebagai alternatif obat luka yaitu tanaman Talas (Dalimartha, 2006). Daun talas dilaporkan memiliki aktivitas antimikroba, antioksidan (Chakraborty *et al.*, 2015; Halligudi, 2013), antikanker (Chakraborty *et al.*, 2015; Prajapati, 2011), antifungi, efek hipoglikemik dan hipolipidemia, anti inflamasi (Prajapati, 2011), antidiabetes, antihepatotoksik dan efektif terhadap bakteri gram positif seperti *Streptococcus mutans*, *Bacillus subtilis*, bakteri gram negatif seperti *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas fragi* dan fungi seperti *Aspergillus niger* dan *Candida albicans* (Halligudi, 2013). Daun *Colocasia esculenta* (L.) Schott efektif terhadap *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris* dan *E.coli*. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun

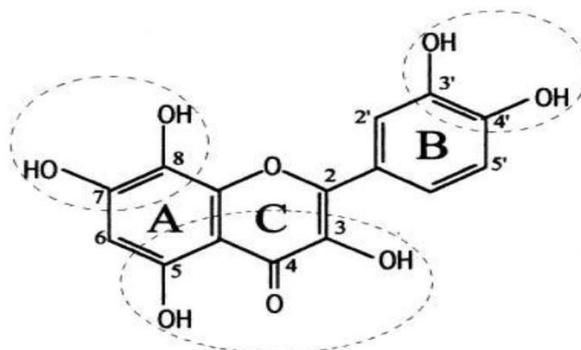
tanaman ini dapat digunakan untuk mengobati typhoid, pneumonia, otitis, infeksi saluran kemih dan diare (Nakade *et al.*, 2013).

#### e. Kandungan Kimia

Daun *Colocasia esculenta* (L.) Schott mengandung senyawa fenol, tanin, terpenoid, alkaloid (Chakraborty *et al.*, 2015; Nakade, 2013), flavonoid, karbohidrat, fitosterol (Chakraborty *et al.*, 2015), saponin, steroid, quinon, selulosa, glikosida (Nakade, 2013), mineral dan vitamin seperti kalsium, fosfor, zat besi, vitamin C, tiamin, riboflavin dan niacin (Sharma *et al.*, 2001).

#### 6. Flavonoid

Senyawa flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, biru dan sebagai zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan (Harborne, 1987). Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin benzen ( $C_6$ ) terikat pada suatu rantai propana ( $C_3$ ) sehingga membentuk suatu susunan  $C_6-C_3-C_6$  (Andersen and Markham, 2006). Struktur flavonoid dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Struktur Flavonoid (Middelton *et al.*, 2009)

Penggolongan flavonoid dibedakan atas dasar cincin heterosiklik-oksigen tambahan dan gugus hidroksil yang tersebar menurut pola yang berlainan. Sebagian besar senyawa flavonoid alam ditemukan dalam bentuk glikosida, yaitu unit flavonoid terikat pada suatu gula. Glikosida adalah kombinasi antara suatu gula dan suatu alkohol yang saling berikatan melalui ikatan glikosida. Untuk proses ekstraksi, pemilihan pelarut harus disesuaikan dengan tipe flavonoid karena polaritas merupakan salah satu faktor yang sangat penting untuk dipertimbangkan. Flavonoid yang kurang polar (seperti isoflavon, flavanon, flavon termetilasi, dan flavonol) dapat diekstraksi dengan kloroform, diklorometan, dietil eter, atau etil asetat, sedangkan flavonoid glikosida dan aglikon yang lebih polar dapat diekstraksi dengan pelarut alkohol atau campuran pelarut alkohol-air (Andersen and Markham, 2006).

Flavonoid berpotensi sebagai antikanker (Winarsi, 2005). Flavonoid bekerja sebagai antikanker dengan jalan induksi apoptosis, antiproliferasi sel, inhibisi siklus sel dan promosi diferensiasi (Ren, *et al.*, 2003). Aktivitas antikanker ditunjukkan flavonoid melalui induksi apoptosis dengan menghambat ekspresi enzim *topoisomerase* I dan *topoisomerase* II yang berperan dalam katalisis pemutaran dan relaksasi DNA. Inhibitor enzim *topoisomerase* akan menstabilkan kompleks *topoisomerase* dan menyebabkan DNA terpotong dan mengalami kerusakan. Kerusakan DNA dapat menyebabkan terekspresinya protein proapoptosis seperti Bax dan Bak dan menurunkan ekspresi protein anti apoptosis yaitu Bcl-2 dan Bcl-XL. Dengan demikian pertumbuhan sel kanker terhambat (Ren *et al.*, 2003).

## F. Landasan Teori

Penelitian Chakraborty *et al.*, (2015) menyebutkan bahwa umbi dan daun talas terbukti memiliki aktivitas antimikroba, antioksidan dan antikanker yang baik. Penelitian antikanker pada umbi dan daun talas dilakukan secara *in vitro* terhadap *osteosarcoma cell line* (MG63). Penelitian Brown *et al.*, (2005) menyebutkan adanya efek antikanker pada umbi talas yang dilakukan secara *in vitro* terhadap *colonic adenocarcinoma cells* (YYT). Umbi talas memperlihatkan dua mekanisme aksi antikanker yang berbeda; pertama, dengan induksi apoptosis terhadap *colonic adenocarcinoma cell*; dan kedua, respon imun non-spesifik mengaktifkan limfosit, yang pada gilirannya dapat melisis sel kanker.

Ekstrak metanol umbi dan daun talas hasil sokletasi mengandung alkaloid, flavonoid, karbohidrat, tanin, terpenoid. Fitosterol dan fenol ditemukan hanya pada ekstrak metanol daun talas dan tidak ditemukan pada ekstrak metanol umbi talas (Chakraborty *et al.*, 2015).

Flavonoid berpotensi sebagai antikanker (Winarsi, 2005). Flavonoid bekerja sebagai antikanker dengan jalan induksi apoptosis, antiproliferasi sel, inhibisi siklus sel dan promosi diferensiasi (Ren, *et al.*, 2003). Aktivitas antikanker ditunjukkan flavonoid melalui induksi apoptosis dengan menghambat ekspresi enzim *topoisomerase* I dan *topoisomerase* II yang berperan dalam katalisis pemutaran dan relaksasi DNA. Inhibitor enzim *topoisomerase* akan menstabilkan kompleks *topoisomerase* dan menyebabkan DNA terpotong dan mengalami kerusakan. Kerusakan DNA dapat menyebabkan terekspresinya protein proapoptosis seperti Bax dan Bak dan menurunkan ekspresi protein anti

apoptosis yaitu Bcl-2 dan Bcl-XL. Dengan demikian pertumbuhan sel kanker terhambat (Ren *et al.*, 2003).

### **G. Hipotesis**

Dari landasan teori di atas, dapat ditarik hipotesis bahwa ekstrak metanol daun talas diduga memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel T47D melalui induksi apoptosis.

