

AKTIVITAS ANTIKANKER SERVIKS RUMPUT LAUT *Gracilaria* sp.

Ekklesia Luringunusa*, Grace Sanger, Silvana Dinaintang Harikedua, Feny Mentang

Program Studi Teknologi Hasil Perikanan, Jurusan Pengolahan Hasil Perikanan,
Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan,
Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, 95115.

*Penulis koresponden: ekklezialuringunusa054@student.unsrat.ac.id.
(Diterima 01-04-2021; Direvisi 11-09-2021; Dipublikasi 30-09-2021)

ABSTRACT

Cervical cancer is the third largest cancer in the world in recent decades. Cancer treatment methods that have been used in the world of medicine include surgery, radiation, and chemotherapy. As many as one third of cancer patients are estimated to be cured by surgery and radiation, but for the other two thirds, especially in cancer that has invaded other organs, a systemic therapeutic modality is needed, namely chemotherapy. The purpose of writing this scientific article is to find new anticancer compounds, which are very important for the treatment of cancer from seaweed, because seaweed is one of the largest marine products sources of active chemical metabolites. The literature search used keywords, *Gracilaria* sp. cervical cancer, HPV, cervical anticancer drugs. The method of collecting literature uses electronic data bases: PubMed, Web of Science, Science Direct, and Google Scholar. The results obtained: It can be concluded that *Gracilaria* sp. has cytotoxic activity against Hela cells of IC₅₀ 13.8–71.4% (µg/ml), so it can be used as a source of cervical anticancer drugs. Seaweed *Gracilaria* sp., which grow abundantly in Indonesia can be used in medicine to reduce cases and death rates from cancer.

Keywords: *Gracilaria* sp., cervical cancer, HPV, Hela cells, Anti-cancer drugs.

Kanker serviks merupakan penyakit kanker urutan ketiga terbesar di dunia. Beberapa dekade terakhir, metode pengobatan kanker yang sudah digunakan dalam dunia pengobatan yakni tindakan operasi, radiasi, dan kemoterapi. Sebanyak sepertiga penderita kanker diperkirakan dapat disembuhkan dengan tindakan bedah dan radiasi, namun bagi dua pertiga lainnya terutama pada penyakit kanker yang telah menyerang ke organ lain, diperlukan modalitas terapi yang bersifat sistemik yaitu kemoterapi. Tujuan penulisan artikel ilmiah ini untuk menemukan senyawa antikanker baru, yang sangat penting untuk pengobatan kanker dari rumput laut, karena rumput laut adalah salah satu produk laut sumber terbesar metabolit kimia aktif. Penelusuran literatur menggunakan kata kunci, *Gracilaria* sp, kanker serviks, HPV, obat antikanker serviks. Metode pengumpulan literatur menggunakan *electronic data base: PubMed, Web of Science, Science Direct dan Google Scholar*. Hasil yang diperoleh bahwa *Gracilaria* sp. yang mempunyai aktivitas sitotoksik melawan sel Hela sebesar IC₅₀ 13,8–71,4% (µg/ml), sehingga dapat dijadikan sumber obat antikanker serviks. Rumput laut *Gracilaria* sp. yang tumbuh melimpah di Indonesia dapat digunakan dalam pengobatan untuk menurunkan tingkat kasus dan kematian akibat kanker.

Kata kunci: *Gracilaria* sp., kanker serviks, HPV, sel Hela obat anti kanker.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyebab kematian kedua di dunia setelah penyakit kardiovaskular. Penyebab kematian utama di dunia yaitu sebanyak 9,6 juta kematian dan 18,1 juta kasus baru di dunia pada tahun 2018. Sekitar 7,5 juta orang meninggal karena kanker, lebih dari 70% berasal dari negara miskin dan berkembang. Berdasarkan insiden, kanker saat ini terus meningkat hal ini disebabkan karena keadaan ekonomi dan gaya hidup yang tidak sehat. Prediksi menunjukkan bahwa pada Tahun 2030, 13 juta orang akan meninggal karena kanker. Diantaranya tiga perempat kematian terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah (IARC, 2018). Di Indonesia kanker serviks dan kanker payudara merupakan jenis kanker yang banyak diderita wanita. Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian, dimana 1 dari 5 laki-laki dan 1 dari 6 perempuan yang mengidap penyakit kanker. Kemudian Data tersebut juga menyatakan bawah 1 dari 8 laki-laki dan 1 dari 11 perempuan, meninggal karena kasus kanker serviks.

Kanker serviks secara medis diobati dengan berbagai metode pengobatan, seperti bedah laser, ionisasi, cryosurgery, historektomi total dan radikal radiasi, kemoterapi menggunakan sisplatin dan pengobatan kombinasi. Efek samping dari kemoterapi dan radiasi diantaranya adalah

terjadi penurunan jumlah sel-sel darah, infeksi, anemia, pendarahan seperti mimisan dan rambut rontok (Nesya *et al.*, 2014).

Banyak dokter dan pasien beralih ke pengobatan alternatif atau tradisional untuk menghindari efek samping yang tidak menyenangkan atau berbahaya yang melekat pada terapi kanker modern. Saat ini, strategi kemopreventif dengan menggunakan produk alami dan suplemen makanan telah menjadi pilihan yang menarik sebagai cara yang potensial untuk mengendalikan praktek pengobatan tradisional telah diakui merupakan cara penting dalam pengembangan obat antikanker dengan menggunakan produk alami. Selama ribuan tahun, manusia telah memanfaatkan ganggang laut tertentu untuk berbagai tujuan (Namvar *et al.*, 2014).

Berbagai senyawa bioaktif dari organisme laut telah diuji secara eksperimental untuk mempelajari secara komprehensif efek biologis dari obat yang baru dikembangkan. Alga laut kaya akan serat makanan, mineral, lipid, protein, asam lemak omega-3, asam amino esensial, polisakarida serta vitamin A, B, C dan E. Studi tentang bioaktivitas alga laut telah mengungkapkan banyak efek yang meningkatkan kesehatan, termasuk efek anti-oksidatif, anti-inflamasi, antimikroba, dan anti-kanker (Lee, 2013).

Sejauh ini lebih dari 2.400 hasil alam laut telah diisolasi dari rumput laut dari populasi subtropis dan tropis. Alga tertentu telah lama digunakan dalam pengobatan herbal tradisional Tiongkok dalam pengobatan kanker. Banyak penelitian telah dikembangkan untuk mengetahui senyawa bioaktif yang dihasilkan oleh alga laut. Aktivitas antioksidan dan sitotoksik adalah salah satu kekhususan terpenting alga laut. Beberapa metabolit seperti bromofenol, karoten dan steroid diisolasi dan dimurnikan dari beberapa alga, dan aktivitasnya terhadap beberapa galur sel kanker ditunjukkan (Alireza Ghannadi, Leila Shabani dan Yegdaneh, *et al.* 2016).

Penulisan ini menunjukkan bawah untuk memberikan penilaian mengenai komposisi nutrisi dan sifat fisikokimia dari rumput laut merah yang dapat dimakan secara komersial, pada rumput laut *Gracilaria* sp. yang menunjukkan bawah sampel pada *Gracilaria* sp. mengandung konsentrasi asam lemak jenuh yang lebih tinggi, seperti asam palmitat dan stearate, dan asam tak jenuh ganda seperti α -asam linolenat dan docosahexaeniic. Selanjutnya *Gracilaria* sp. juga mengandung nutrisi penting untuk kesehatan manusia dan kemungkinan makanan fungsional alami (Tabarsa *et al.*, 2012).

Potensi antikanker *Gracilaria* sp. telah menginspirasi penulis untuk melakukan kajian yang bertujuan untuk mengembangkan hasil alam laut Indonesia yang fokus pada *Gracilaria* sp. yang tumbuh melimpah di wilayah perairan Indonesia. Ulasan ini memberikan gambaran umum tentang penelitian rumput laut *in vitro* dan *in vivo*, tentang komponen kimia, senyawa bioaktif rumput laut dan aktivitas antikanker terutama kanker serviks *Gracilaria* sp.

TUJUAN

Tujuan naratif review ini untuk memberikan informasi tentang kanker serviks, HPV, mekanisme penghambatan kanker produk laut aktivitas sitotoksik *Gracilaria* sp. yang dapat dijadikan sumber obat kanker serta untuk mendorong para peneliti mengeksplorasi senyawa bioaktif pada rumput laut yang berpotensi dijadikan obat kanker.

METODE

Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan database elektronik berikut: *PubMed*, *Web of Science*, *Science Direct*, *Springer*, *Crossref Metadata Search*, *Google* dan *Google Scholar*. Temuan literatur, diambil dari pencarian database komputerisasi, kemudian dideseminasikan menjadi sebuah artikel ilmiah yang komprehensif. Kata-kata kunci yang digunakan, yaitu: *Gracilaria* sp. kanker serviks, HPV, sel HeLa (SiHa). Literatur-literatur selanjutnya dilakukan tahap seleksi agar mendapatkan referensi yang sesuai dengan topik yang dibahas. Jurnal-jurnal yang digunakan sebagai sumber pustaka. Literatur-literatur tersebut kemudian diolah melalui proses sintesis yang meliputi ide/gagasan, pendalaman telaah literatur ilmiah sehingga dapat merumuskan informasi terbaru terkait judul yang diangkat yaitu aktivitas antikanker serviks rumput laut *Gracilaria* sp.

KANKER SERVIKS

Kanker serviks disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* (HPV). HPV memiliki lebih dari 200 jenis infeksi, dimana HPV tipe 16 dan 18 merupakan penyebab utama lebih dari pada 70% kasus kanker serviks (Dhamodharan *et al.*, 2018). Kanker serviks bertumbuh di dalam organ reproduksi wanita yang berlokasi di bagian atas rongga genital diantara uterus dan vagina (Rahman *et al.*, 2018; Ibeanu, 2011). Pada tahap awal kanker serviks biasanya tidak memperlihatkan gejala apapun. Jika gejala-gejala terjadi ciri yang utama yang ditimbulkan adalah terjadinya pendarahan yang tidak biasanya. Kanker ini sangat mudah ditransmisikan melalui kontak seksual, tanpa memandang jenis kelamin (Ibeanu, 2011). Berdasarkan tingginya keganasannya, perkembangan kanker serviks terbagi dalam beberapa stadium. Dimulai dari stadium non yang bersifat non invasive hingga stadium IV (akhir) yang sudah menyebar ke organ-organ tubuh yang lain (Wijaya, 2010).

Sekarang ini tersedia obat antivirus hormonal oral seperti acyclovir, gancyclovir, interferon dan interleukin. Interferon (IFNs) adalah satu-satunya obat antivirus yang telah terbukti untuk terapi HPV. Pengobatan IFN α dibatasi dan tidak direkomendasikan untuk pengobatan HPV tingkat tinggi. Beberapa obat Cina seperti *Chaicu* dan *Youdujing* mempunyai pengaruh yang baik untuk menghambat infeksi HPV melalui intervensi ekskresi HPV-DNA di dalam organ genital. Obat Cina *Paiteling* dengan komposisi folium, sophora, cnidium, gall dan minyak javanica dapat mengeliminasi atau menghambat risiko tinggi infeksi HPV dengan merusak mitokondria dan sistem membran lain secara selektif yang mengakibatkan degenerasi sel dan necrosis. Tetapi obat-obat antivirus ini umumnya harganya mahal dan sangat mudah merusak liver dan ginjal serta mengakibatkan resistensi obat sesudah penggunaan dalam waktu yang lama. Karena itu pengembangan novel senyawa antivirus dengan toksisitas rendah dan efisiensi tinggi adalah sangat penting (Wang *et al.*, 2014).

Beberapa pengobatan telah dilakukan untuk menyembuhkan penyakit kanker, seperti: operasi, kemoterapi, radioterapi dan terapi target. Tetapi semua dari prosedur pengobatan ini dapat mengakibatkan hal-hal yang tidak menguntungkan kepada pasien, seperti kesakitan (*vomiting*), anemia, tidak nyaman (*malaise*), mudah terpapar infeksi dan menurunnya sistem imun. Disamping itu pengobatan-pengobatan ini memerlukan biaya yang mahal karena obat-obat adalah import (Rahman *et al.*, 2018). Karena itu diperlukan novelty inovasi untuk menyediakan obat dari bahan alami yang 5 tumbuh tersebar luas. Telah terbukti beberapa senyawa alami yang diisolasi dari rumput laut dapat mencegah dan mengobati berbagai jenis kanker.

MEKANISME KERJA SENYAWA ANTIKANKER

Mekanisme pertahanan alami dalam tubuh inang memainkan peran penting dalam pengobatan kanker dikombinasikan dengan berbagai pendekatan terapeutik termasuk obat anti kanker baru yang meningkatkan kekebalan. Polisakarida rumput laut dilaporkan mengatur respon imun dengan mengaktifkan sel kekebalan dan tanggapan kekebalan umum lainnya. Aktivitas imunomodulasi yang disebabkan oleh karagenan telah dipelajari dalam pengobatan kanker oleh beberapa peneliti λ - karagenan telah dibuktikan dapat menghambat pertumbuhan kanker pada tikus yang mengandung B16-F10 dan 4TI melalui infeksi intratumoral.

Sebagian besar jenis kanker memiliki karakteristik yang serupa dan ini harus dipelajari untuk kemajuan penemuan obat antikanker dan pengobatan kanker. Produk alam dari laut berperan sebagai penghambat pertumbuhan kanker dan induktor apoptosis, anti angiogenesis dan anti metastatik untuk penghambatan proliferasi dan penghambatan MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase).

1. Apoptosis

Apoptosis merupakan program bunuh diri dari sebuah sel. Program ini memiliki peran yang penting untuk menjaga homeostatis perkembang-biakan sel dan dengan adanya disregulasinya bisa berakibat timbulnya macam-macam penyakit. Salah satu peran pentingnya adalah untuk membatasi proliferasi sel yang tidak diperlukan yang sekiranya akan dapat menyebabkan kanker. Pada sel-sel kanker program apoptosis ini telah mengalami gangguan sehingga sel akan mengalami metastasis.

Apoptosis terjadi melalui dua jalur yaitu melalui jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik seperti yang ditunjukkan dalam gambar berikut ini (Cita Rosita S.P., 2008).

Mekanisme kematian sel kanker secara apoptosis diregulasi oleh adanya fragmentasi DNA, tumor suppressor gen p53, gen antiapoptosis Bcl-2 dan aktivitas enzim proteolitik caspase 3. Gen p53 akan merangsang mitokondria mengeluarkan sitokrom c ke sitosol dan juga mengaktifasi gen proapoptosis bax. Gen Bcl-2 adalah merupakan gen antiapoptosis yang bertanggung jawab dalam proses pelepasan sitokrom dari mitokondria, dengan penurunan ekskresi Bcl-2 maka sitokrom dapat dilepaskan dan akan membentuk kompleks dengan caspase 9 dan Apaf-1 untuk mengaktifkan enzim proteolitik yaitu caspase 3, serta akhirnya akan terjadi apoptosis seperti yang ditunjukkan dalam gambar berikut ini (Rochman Naim, 2006).

2. Anti Angiogenesis

Anti Angiogenesis Salah satu cara dalam terapi kanker adalah dengan menghambat peristiwa angiogenesis. Penghambatan pembentukan pembuluh darah baru telah banyak dilakukan untuk beberapa indikasi, diantaranya adalah dengan menginterfensi angiogenesis pada pertumbuhan sel kanker. Beberapa mekanisme kerja (*Angiogenesis Inhibitor*) obat dalam menghambat angiogenesis dapat dilihat pada gambar. Salah satunya adalah dengan menghambat kerja VEGF dan atau memblokir reseptor VEGF (VEGFR-1 dan VEGFR-2).

Angiogenesis adalah proses fisiologis normal selama perkembangan pembuluh darah baru dan menyediakan oksigen dan nutrisi. Angiogenesis terdiri 2 tahap yaitu migrasi sel endothelial dan degradasi matrix ekstraseluler (ECM) (Hsu *et al.*, 2017). Pada kanker, angiogenesis memberikan kesempatan untuk pertumbuhan tumor dan mengedarkan sel tumor melalui aliran darah ke organ lain. Komponen utama dari proses angiogenik adalah faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan reseptornya (VEGFR-2 (Flk-1/KDR). Memblokir jalur VEGF-VEGFR-2 (On *et al.*, 2017). VEGF diekspresikan berlebihan di beberapa sel kanker dan merupakan faktor kunci dalam memulai proses angiogenesis, proliferasi, migrasi, invasi dan pembentukan tabung di sel endotel (Cong *et al.*, 2016, Yamamoto *et al.*, 2015).

3. Metastasis

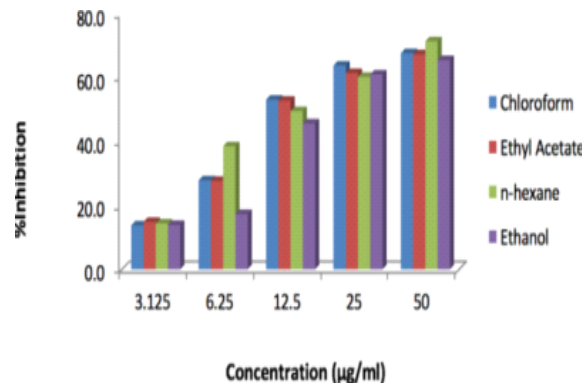
Metastasis adalah kanker ganas yang mematikan, sel ganas bermigrasi dari tumor primer menjadi tumor sekunder yang mengakibatkan kegagalan organ (Hsu *et al.*, 2017). *Matriks metalloproteinase* (MMPs) bergantung pada Zn yang memainkan peran penting dalam degradasi matriks ekstraseluler dan dalam invasi serta metastasis tumor. MMPs, integrin, ICAM-1 dan matriks ekstraseluler (ECM) merupakan faktor utama yang terlibat dalam metastasis (Ruiz-Tores *et al.*, 2017).

AKTIVITAS ANTIKANKER SERVIKS *Gracilaria verrucosa*

Sel kanker serviks hela ganas yang diambil dari departemen patologi anatomi yang akan ditambahkan dengan 10% serum janin sapi (Gibco, USA) dengan menggunakan teknik laminar *flow hood* untuk memastikan kemandulan. Kemudian akan dibudidayakan menjadi RPMI 1640 (Gibco, USA). Sel kultur dan ditambahkan pada suhu 37°C dan 4% CO₂ dalam suasana lembab. Validasi sel akan diuji dengan menggunakan *trypan blue* 0.1%. Jika viabilitas sel > 90%, maka sel tersebut dapat digunakan dalam uji MTT. Ini dilakukan untuk menghindari ketidakakuratan dalam hasil pengujian (Bowey-Dellinger K, Segarra V *et al.*, 2017). Sel digunakan di sini adalah 5 yang diperoleh dari departemen patologi anatomi kemudian langkah selanjutnya memasukkan sel yang dikultur dalam 96-microwell dengan masing-masing sumur berisi 10 sel (WHO 2017). Sumur dibiarkan semalam agar sel-selnya menempel pada dasar sumur. Keesokan harinya, media akan diganti dan sel akan dirawat dengan empat ekstrak *Gracilaria verrucosa* dari 5 konsentrasi yang berbeda. Garis sel HeLa yang dirawat akan diinkubasi selama 48 jam. Kemudian, penambahan 20 µl 5 larutan 5mg/mL MTT fosfat buffered saline (PBS) akan ditambahkan ke dalam sumur. Campurkan di dalam pelat diinkubasi selama 4 jam, Kemudian disentrifugasi dan dipisahkan dari mediannya. Sekitar 20 µl DMSO ditambahkan ke setiap sumur sehingga akan melarutkan sedimen biru ungu, Absorbansi diukur dalam pembaca microplate 590 nm (Model 550, Bio-Rad, USA). 9-10 aktivitas penghambatan ekstrak diukur dengan menggunakan rumus berikut (Riss, T.L. *et al.*, 2013).

$$100\% \text{ penghambatan} = 1 - \frac{\text{absorbansi kelompok perlakuan}}{\text{absorbansi kelompok kontrol}} \times 100\%$$

IC₅₀ dihitung menggunakan Microsoft Excel 2013 dengan menyambungkan file *G. verrucosa* konsentrasi ekstrak (sumbu x) dan persen hambatan (sumbu y), dari yang kemudian dibuat persamaan linear.



Gambar 1. Hubungan antara konsentrasi relatif ekstrak dan persentase penghambatannya terhadap sel HeLa serviks.

Tabel 1. IC₅₀ Nilai-Nilai *Gracilaria verrucosa* Ekstrak pada Sel HeLa.

| Ekstrak yang di uji | IC ₅₀ (g/mL) |
|-----------------------------|-------------------------|
| <i>Gracilaria verrucosa</i> | HeLa |
| Hexane | 14.94 ± 7.19 |
| Khloroform | 15.74 ± 0.64 |
| Etil asetat | 16.18 ± 0.66 |
| Etanol | 19.43 ± 2.72 |

IC₅₀ adalah: aktivitas penghambatan setengah maksimal 50% dalam µg / mL, dinyatakan dalam nilai rata-rata (n=3) + SD: Standar devisi.

Aktivitas sitotoksik rumput laut *G. verrucosa* pada Gambar 1 menunjukkan persentase penghambatan semua dari ekstrak *G. verrucosa* berkisar antara 13,8–71,4% terhadap sel HeLa serviks. Berdasarkan linier persamaan IC₅₀ semua ekstrak memiliki IC kecil 50 di bawah 20 µg/mL. Ekstrak heksana dari *G. verrucosa* menunjukkan aktivitas antikanker terbesar dikembangkan menjadi obat anti kanker serviks terbesar lainnya, ditunjukkan pada Tabel 1.

Aktivitas sitotoksik rumput laut *G. verrucosa* aktivitas sitotoksik digambarkan oleh nilai IC₅₀. Semakin rendah IC₅₀ nilai ekstrak, semakin besar antikanker yang ditunjukkan, sedangkan persentase penghambatan memberi tahu beberapa baik ekstrak dapat menghambat pertumbuhan sel kanker. Persentase penghambatan yang lebih tinggi adalah: hambatan yang lebih besar ditunjukkan oleh sampel terhadap pertumbuhan sel. Gambar 1 menampilkan persentase aktivitas penghambatan dan konsentrasi ekstrak terhadap sel HeLa serviks. Hasil penelitian menunjukkan bahwa persentase hambatan dan konsentrasi relatif ekstraksi berbanding lurus. Artinya, keempat ekstrak bergantung pada konsentrasi dalam hal menghambat pertumbuhan sel HeLa (Atjanasupat, *et al.*, 2009).

Aktivitas antikanker *G. verrucosa* digambarkan oleh nilai IC₅₀ (µg/mL). Ekstrak dikategorikan menurut tingkat aktivitas antikanker konsentrasi hambat median (IC₅₀) menjadi empat kelompok: 11 ≤20 µg/mL, aktif>20–100 µg/mL, cukup aktif>100–1000 µg/mL, lemah aktif >1000 µg/mL seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1, nilai semua ekstrak kurang dari 20, yang berarti semua *G. verrucosa* ekstraknya aktif dalam menghambat pertumbuhan sel HeLa serviks. Ekstrak yang paling efektif adalah ekstrak heksana, karena memiliki IC yang kecil dibandingkan dengan ekstrak lainnya. Artinya jumlah ekstrak heksana *G. verrucosa* dapat menghambat 50% sel HeLa serviks. Hasil ini membuktikan ini membuktikan *G. verrucosa* berpotensi besar menjadi obat anti kanker serviks.

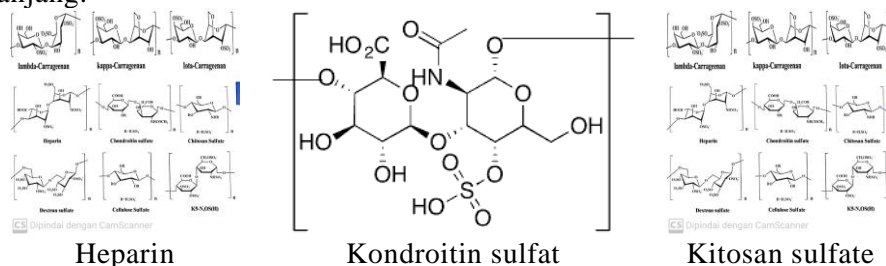
Tujuan utama membuat 4 ekstrak yang berbeda *G. verrucosa* dalam pelarut yang berbeda dengan polaritas yang berbeda-beda untuk menentukan pada polaritas mana, metabolit sekunder dari rumput laut *G. verrucosa* bekerja paling baik dalam menghambat pertumbuhan sel kanker serviks HeLa. Metabolit sekunder rumput laut bervariasi dalam derajat kepolarannya dan

keberadaan metabolit sekunder tersebut dapat dievaluasi melalui beberapa metode seperti analisis fitokimia dan kromatografi lapis tipis.

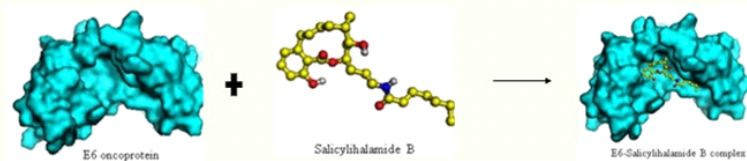
Prinsipnya, senyawa dilarutkan sesuai dengan polaritas pelarutnya. Senyawa polar lebih cenderung larut dalam polar, sedangkan senyawa non polar lebih cenderung larut dalam pelarut non polar (Ragaya *et al.*, 2013). Polaritas, konsentrasi dan karakteristik fisiokimia pelarut akan mempengaruhi aktivitas senyawa bioaktif yang terdapat pada rumput laut (*Cyril et al.*, 2017). Sebuah penelitian ini dilakukan untuk menganalisa analisis fitokimia pada rumput laut *G. verrucosa* yang juga berasal dari habitat yang sama. Hasil fitokimia positif mengandung saponin dan triterpenoid (Kartika *et al.*, 2018). Adanya triterpenoid dan saponin dalam ekstrak kloroform, heksana, etanol dan etil asetat mungkin menjadi alasan mengapa rumput laut *G. verrucosa* mampu menghambat pertumbuhan sel kanker serviks HeLa (Bowe-Dellinger *et al.*, 2017). Triterpenoid bersifat nonpolar dan lebih baik terlarut dalam pelarut nonpolar seperti heksana dan kloroform, sehingga dapat disimpulkan bahwa metabolit sekunder yang paling dominan dalam menghambat pertumbuhan sel kanker serviks HeLa adalah triterpenoid dari pada saponin (Ragaya *et al.*, 2013).

Namun bukan berarti metabolit sekunder saponin tidak aktif melawan sel kanker serviks HeLa (Paini S.W. *et al.*, 2020). Karena etanol juga menunjukkan aktivitas antikanker terhadap jalur sel serviks HeLa baik triterpenoid maupun saponin memiliki pro-apoptosis terhadap sel kanker dengan mekanisme yang disarankan berikut ini: perubahan potensi membrane mitokondria, inisiasi apoptosis yang bergantung pada kalsium, atau induksi henti siklus sel apa lagi turunan triterpenoid dan saponin diketahui memiliki efek penghambatan pertumbuhan sel kanker serviks. Hasil penulisan ini dengan jelas menunjukkan rumput laut *G. verrucosa* bias lebih jauh dikembangkan menjadi obat anti kanker serviks (Zhang W, *et al.*, 2014).

Beberapa obat tradisional Cina yang memiliki aktivitas anti-HPV seperti *Chaichu Youdujing*, *Paiteling javanica oil*, *Xynfunning* dan *Xynfunning*. Tetapi obat ini mahal dan mudah mengakibatkan kerusakan hati dan ginjal dan menghasilkan resistant sesudah pengobatan dalam waktu yang panjang.



Gambar 2. Senyawa polysakarida sulfat yang mempunyai aktifitas sitotoksik terhadap HPV.



Gambar 3. Reaksi HPV16 E6 protein dengan salisilhalamide B.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelusuran literatur menunjukkan bahwa rumput laut *Gracilaria* sp. mempunyai aktivitas sitotoksik melawan kanker serviks (HeLa). Di masa depan perlu dilakukan penelitian untuk menemukan senyawa aktif dari rumput laut dan mempelajari mekanisme penghambatannya terhadap sel kanker untuk dapat menentukan target terapi pengobatan kanker yang tepat. Sehingga dapat dikembangkan senyawa novel anti-HPV dengan toksisitas rendah, efisiensi tinggi. Produksi obat antikanker serviks dari *Gracilaria* sp. dalam jumlah besar dan kontinyu dapat dilakukan karena potensi rumput laut ini di Indonesia sangat besar. Penemuan obat kanker baru dari *Gracilaria* sp. akan dapat turut membantu menurunkan kasus dan tingkat kematian akibat kanker serviks.

Potensi antikanker makroalga *Gracilaria verrucosa* menginspirasi penulis untuk melakukan studi yang bertujuan untuk mengembangkan hasil alam laut Indonesia yang berfokus pada eksplorasi *G. verrucosa* yang banyak terdapat di wilayah pesisir Indonesia sebagai obat antikanker potensial baru. Senyawa antikanker rumput laut yang mempunyai aktivitas sitotoksik melawan kanker serviks dapat dibuat obat anti kanker serviks.

DAFTAR PUSTAKA

- Altmann, K.H. 2017. Drugs from the Oceans: Marine Natural Products as Leads for Drug Discovery. *Chimia*. 71, 646–652.
- Ashwini, S and Manjula, S. 2017. A study on the ethanolic extracts of red seaweed *corticata* (j.agardh) j. Agardh, to assess the antiproliferative activity and morphological characterization of apoptosis on hela cell lines *International Journal of Phytomedicine* 9. 436–442.
- Barcellos Marini, M., Rodrigues de Freitas, W., Lacerda da Silva Machado, F.; Correa Ramos Leal, I.; Ribeiro Soares, A.; Masahiko Kanashiro, M.; Frazao Muzitano, M. 2018,. Cytotoxic activity of halogenated sesquiterpenes from *Laurencia dendroidea*. *Phytother. Res. PTR* 32, 1119–1125.
- Bray, F., Jacques F.J.M.E., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L.A and Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries *CA: A cancer Journal for Clinicians* 69(6). 394–424.
- Chatterjee, S., Manjunder, I., Sempay, S., Paul, S and Kundu R. 2015. A Comparative Account of proliferative effect of *Catenella Repens* on different Cervical-cancer cell line. *International Journal of Innovative Pharmaceutical Science and Research* 3(3). 203–214.
- Cyril, R., Lakshmanan, R., Thiyagarajan, A. 2017. in vitro bioaktivitas dan fitokimia analisis dua makro-alga. *Jurnal Kedokteran Kehidupan pesisir*. 5 (10): 427-32.
- Cong O, Du Z, Liao W, Zhang L, Yao Y, Ding K. 2016. Sulfated fucoidan FP08S2 inhibits lung cancer cell growth in vivo by disrupting angiogenesis via targeting VEGFR2/VEGF and blocking VEGFR2/Erk/ VEGF signaling. *Cancer Lett* 382:44–52 68.
- Debbarama, J., Rao, B. M., Murthy, L.N., Mathew, S., Venkateswarlu, G., Ravishankar, C. 2016. Nutritional profiling of the edible seaweeds *Gracilaria edulis*, *Ulva lactuca* and *Sargassum* sp. *Indian J. Fish.* 63, 81–87.
- Dhamodharan, P., Ponnusamy, N., Odumpatta, R., Lulu, S and Arumugam M. 2018. Computational investigation of marine bioactive compounds against E6 oncoprotein of Human Papilloma Virus-HPV16 *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 8(04), pp 023–032.
- Ercolano G., De Ciccio P. and Ianaro A. 2019. New Drugs from the Sea: Pro-Apoptotic Activity of Sponges and Algae Derived Compounds. *Marine Drug*. 1–31.
- Ganesan A.R., Triwari U. and Rajauria G. 2019. Seaweed and Nutraceuticals and their therapeutic role in disease prevention, *Food Science and Human. Food Sience and Human wellness* 8(3) 252–263.
- Ghannadi A., Leila Shabani L. , Yegdaneh A Cytotoxic, antioxidant and phytochemical analysis of *Gracilaria* species from the Persian Gulf. *Advanced Biomedical Research*.1–5.
- Hsu, HY., Lin, TY., Lu, MK., Leng PJ., Tsao, SM., Wu, YC. 2017. Fucoidan induces Toll-like receptor 4-regulated reactive oxygen species and promotes endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in lung cancer. *Sci Rep* 23(7):44990.
- Kartika, Dk., Ade, A., Yully, A., Baiq, K., Riathul, M., Futihati, R., *et al.* 2018. Analisis fitokimia dan aktivitas antikanker rumput laut *Gracilaria verrucosa* melawan sel HCT-116 kolorektal. *Jurnal Oriental Kimia*;34 (3)
- Kang Y., Hua Li., Jun Wu., Xiaoting Xu., Xue Sun., Xiaodong Zhao., Nianjun Xu. Transcriptome Profiling Reveals the Antitumor Mechanism of Polysaccharide from Marine Algae *Gracilariopsis lemaneiformis*.
- Mohamed, A.R., B. Gowdhami B., Mohamed Jaabir M. S., Archunan, G, Suganthy, N. 2019. Anticancer potential of zinc oxide nanoparticles against cervical carcinoma cells synthesized via biogenic route using aqueous extract of *Gracilaria edulis*. *Marine Science and Engeneerin: C*. Vol. 3.
- Pal and Kundu R. 2019. Human Papilloma virus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Frontiers in Microbiology*. 10.
- Paini, SW., Tarsisius, DWB., Fenny, AK., Evelyn, LV. 2014. Perbedaan polaritas pelarut kandungan fitokimia dan aktivitas antioksidan ekstrak daun *pluchea indicia* less. *UPPR*. 6 (4): 850-5.
- Praiboon J., Palakas S., Noiraksa T., Miyashita K. 2019. Seasonal variation in nutritional composition and anti-proliferative activity of brown seaweed, *Sargassum oligocystum* *J Appl Phycol* 30:101–111.
- Prasedya, E.S.; Miyake, M.; Kobayashi, D.; Hazama, A. 2016. Carrageenan delays cell cycle progression in human cancer cells in vitro demonstrated by FUCCI imaging. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016, 16, 270. [CrossRef] [PubMed].
- Rahman H.S., Othman H.H. and Rasedee Bdllah R. 2016. A novel gold biodegradable nanoparticles reduced by *Sargassum glaucescens*: Preparation, characterization and anticancer activity *J Tradi Med Clin Natur* 2016, 5:2 (Supp).

- Ragaya, AB., Yayuk, A., Erin, RG. 2013. Analisa senyawa triterpenoid dari hasil fraksi ekstrak jus kacang (*Phaseolus vulgaris* Linn). *Kemajuan Kimia Universitas Sam Ratulangi*. 6 (2): 45–91.
- Rushdi M.I., Iman A. M., Abdel-Rahman, Saber H., Attia E.Z., Wedad M. Abdelraheem, Hashem A. Madkour, Hossam M. Hassan, H.M, Abeer H., Elmaidomy A.H and Abdelmohsen U.R 2020. Pharmacological and natural products diversity of the brown algae genus *Sargassum*. *RSC Advances*.
- Ruiz-Torres, V., Encinar, J.A., Herranz-Lopez, M.; Perez-Sanchez, A.; Galiano, V.; Barrajon-Catalan, E.; Micol, V. 2017. An Updated Review on Marine Anticancer Compounds: The Use of Virtual Screening for the Discovery of Small-Molecule Cancer Drugs. *Molecules*, 22, 1037.
- Sindhikkaa A. Rafi M. and Veerabhuvaneshwari Veerichetty V. 2020. J. In vitro antioxidant and antiproliferative activity of crude fucoidan from *Sargassum* species. *Algal Biomass Util.* 2020, 11(1): 54–67.
- Su, Z.; Yang, Z.; Xu, Y.; Chen, Y.; Yu, Q. 2015. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol. Cancer*, 14, 48.
- Supaja N., Pravada R.N.V.K.V, Soundariya M., Babujanarthan R., 2016. Synthesis Characterization and dose dependent antimicrobial and anti-cancerous activity of phyco-genic silver nanoparticles against human hepatic carcinoma (HepG2). *AIMS Bioengineering* (3. 425-440).
- Vaseghi G, Mohsen Sharifi, Nasim Dana, Ahmad Ghasemi, and Afsaneh Yegdaneh. Cytotoxicity of *Sargassum angustifolium* Partitions against Breast and Cervical Cancer Cell Lines *Advanced Biomedical Research*. 2018; 7: 43.
- World Health Organization. 2018. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; who.int/gho/database/en/.
- Yoshimoto M, Higaki K, Nanba E, Ikeguchi M (2015) Anti-proliferation activity of fucoidan in MKN45 gastric cancer cells and downregulation of phosphorylated ASK1, a cell cycle-regulated kinase. *Yonago Acta Medica* 58:1–7.
- Zhang, W., Zhang, D., Ma, X., Li, F., Wu, D. 2014. Paris saponin VII menekan pertumbuhan sel HeLa kanker serviks manusia. *Jurnal Penelitian Medis Eropa*. 19 (1): 41.
- Zailanie K., Hartatik Kartikaningsih H. and Umi Kalsum U. 2015. Effect of *Sargassum filipendula* Fucoxanthin against HeLa Cell and Lymphocyte Proliferation *J. Life Sci. Biomed.* 5(2): 53–59.